



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0008772
(43) 공개일자 2025년01월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) A61K 47/55 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 451/06 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/4725 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7040564
- (22) 출원일자(국제) 2023년05월04일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년12월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/021010
- (87) 국제공개번호 WO 2023/215482
국제공개일자 2023년11월09일
- (30) 우선권주장
63/339,253 2022년05월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
트리라인 바이오사이언시스, 인크.
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 아스날 스트리트 500
- (72) 발명자
혼, 에반 제이.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 로젤 스트리트 11180, 스위트 에이
한슨, 조슈아 디.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 로젤 스트리트 11180, 스위트 에이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
강명구

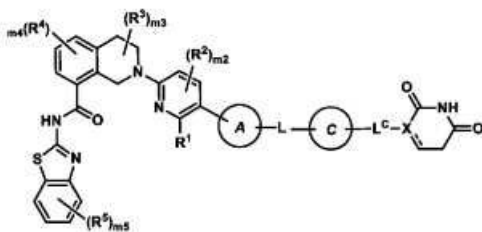
전체 청구항 수 : 총 95 항

(54) 발명의 명칭 테트라하이드로이소퀴놀린 헤테로이작용성 BCL-XL 분해제

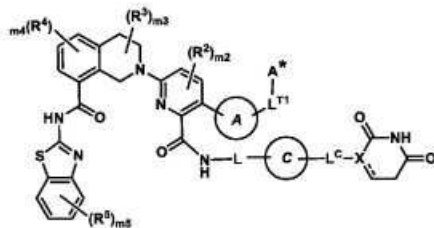
(57) 요약

본 개시내용은 BCL-X_L 단백질의 분해를 유도하는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 이들 화합물은 예를 들어, 대상체(예를 들어 인간)에서 암을 치료하는 데 유용하다. 본 개시내용은 또한 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 이를 사용하는 방법 및 제조하는 방법을 제공한다.

[화학식 (I)]



[화학식 (II)]



(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 451/06 (2013.01)
C07D 487/08 (2013.01)

(72) 발명자

알렉산더, 매튜 디.

미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 로젤 스트리트 11180, 스위트 에이

황, 페이

미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 로젤 스트리트 11180, 스위트 에이

네기, 마크 에이.

미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 로젤 스트리트 11180, 스위트 에이

(30) 우선권주장

63/398,783	2022년08월17일	미국(US)
63/429,862	2022년12월02일	미국(US)
63/449,756	2023년03월03일	미국(US)
63/454,545	2023년03월24일	미국(US)
63/457,997	2023년04월07일	미국(US)

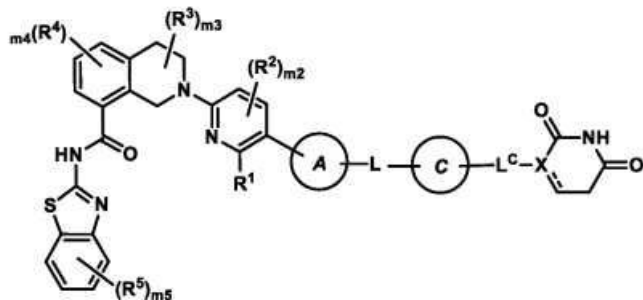
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I)]



상기 식에서,

고리 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및
- (b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- (a) $C(O)OH$,
- (b) $C(O)NR^dR^e$, 및
- (c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;

각각의 R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$m2$ 는 0, 1 또는 2이고;

$m3$ 및 $m4$ 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

$m5$ 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

L은 $-(L^A)_{n1}-$ 이며, 상기 식에서 L^A 및 $n1$ 은 (AA) 또는 (BB)에 따라 정의되고:

(AA)

$n1$ 은 3 내지 15의 정수이고;

각각의 L^A 는 L^{A1} , L^{A3} 및 L^{A4} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A4} 이고;

(BB)

$n1$ 은 0 내지 20의 정수이고;

각각의 L^A 는 L^{A1} 및 L^{A3} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 L^{A1} 은 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 L^{A3} 은 $-N(R^d)-$, $-N(R^b)-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $C(=O)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

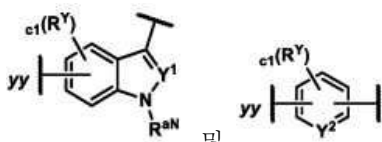
각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

(a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

(b) C_{6-15} 아릴렌 또는 5 내지 15원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

단, L은 임의의 N-O, O-O, N-N, N-S(O)₀ 또는 O-S(O)₀₋₂ 결합을 함유하지 않고;

각각의 R^f 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



고리 C는 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

c1은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;

yy는 L에의 부착점을 나타내고;

X는 CH, C 또는 N이고;

≡ 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;

각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

(a) 할로;

(b) 시아노;

(c) -OH;

(d) 옥소;

(e) $-C_{1-6}$ 알콕시;

(f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

- (g) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$;
- (h) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬;
- (i) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬;
- (j) $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;
- (k) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬;
- (l) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 할로알킬;
- (m) $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$;
- (n) $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬);
- (o) $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬);
- (p) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; 및
- (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^{c} 로 선택적으로 치환됨;

각각의 R^{b} 는 $-(\text{L}^{\text{b}})_b-\text{R}^{\text{b1}}$ 및 $-\text{R}^{\text{b1}}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

각각의 $-\text{L}^{\text{b}}$ 는 $-\text{O}-$; $-\text{N}(\text{H})-$; $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬)-; $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$; $\text{C}(=\text{O})$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^{g} 로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{c} 는 할로; 시아노; $-\text{OH}$; $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시; $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시; $-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬); $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬); 및 $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{d} 및 R^{e} 는 H; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; $\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬); $\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬); $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; 및 1 내지 3개의 R^{h} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{f} 는 H, 및 1 내지 3개의 R^{h} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

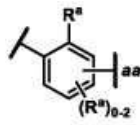
각각의 R^{g} 는 R^{h} ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{h} 는 할로; 시아노; $-\text{OH}$; $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시; $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시; $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-3}$ 알킬); 및 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

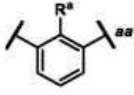
청구항 2

제1항에 있어서, **고리 A**는 1 내지 3개의 R^{a} 로 선택적으로 치환되는 페닐렌인, 화합물.

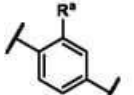
청구항 3



제1항 또는 제2항에 있어서, **고리 A**는



고리 A는



고리 A는

청구항 4

제1항에 있어서, **고리 A**는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5 내지 6원 헤테로아릴렌인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 A** 상에 존재하는 하나의 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이거나;

고리 A 상에 존재하는 하나의 R^a 는 메틸 또는 CF_3 인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 $C(O)OH$ 인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, **m2**는 0인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, **m3**는 0인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, **m4**는 0인, 화합물.

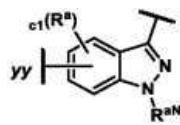
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, **m5**는 0인, 화합물.

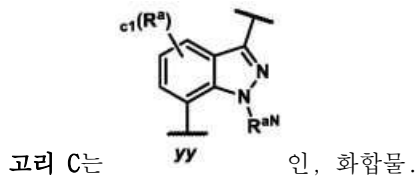
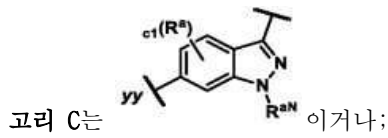
청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, **m2**는 0이고; **m3**는 0이고; **m4**는 0이고; **m5**는 0인, 화합물.

청구항 12



제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, **고리 C**는



청구항 13

제12항에 있어서, c1은 0인, 화합물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, R^{al}은 C₁₋₃ 알킬이거나; R^{al}은 메틸인, 화합물.

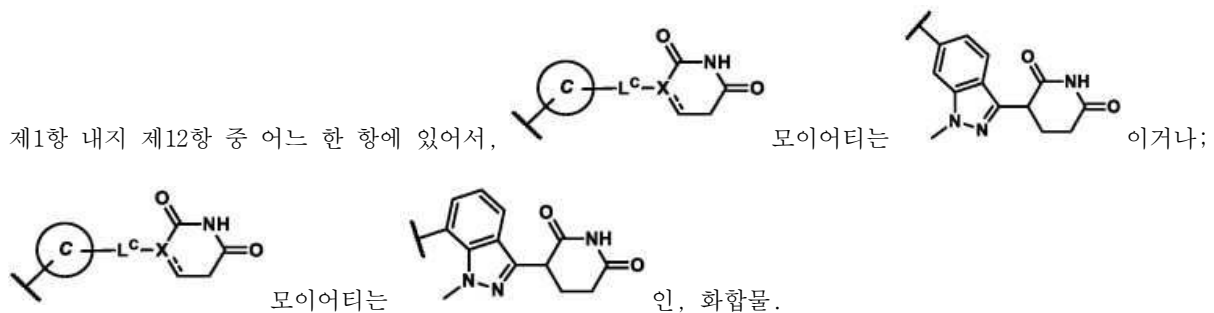
청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, L^c는 결합인, 화합물.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, X는 CH인, 화합물.

청구항 17



청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, L은 -(L^A)_{n1}-이고; L^A 및 n1은 (AA)에 따라 정의되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, n1은 3 내지 5의 정수이거나; n1은 5 내지 9의 정수이거나; n1은 6, 7 또는 8이거나; n1은 9 내지 12의 정수인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, L^A의 1 내지 2 경우는 L^{A4}이거나; L^A의 1 경우는 L^{A4}이거나; L^A의 2 경우는 L^{A4}인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L^{A4}는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 이거나; L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 이거나; L^A 의 2 내지 5 경우는 L^{A1} 인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A1} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이거나; L^{A1} 의 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L 은 $-(L^A)_{n1}-$ 이고, L^A 및 $n1$ 은 하기 (AA)에 따라 정의되는, 화합물:

$n1$ 은 5 내지 9의 정수이고;

L^A 의 1 내지 2 경우는 L^{A4} 이고;

L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 이고;

L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 임.

청구항 29

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L 은:

(i) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$;

(ii) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-_{bb}$;

(iii) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$; 및

(iv) $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-3}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-_{bb}$;

단, L은 1 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L은:

$-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{2-9}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$,

bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-\text{CHR}^L-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 인, 화합물.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $\text{C}(=\text{O})$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{O}-$; $-\text{N}(\text{H})-$; 및 $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L은:

$-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-_{bb}$;

단, L은 1 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 35

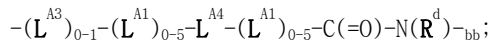
제1항 내지 제18항 또는 제34항 중 어느 한 항에 있어서, L은:

$-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{2}-_{bb}$;

단, L은 1 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제18항 또는 제34항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, L은:

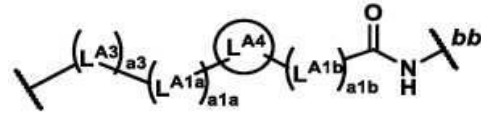


단, L은 1 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, L은 화학식 (L-1)의 2가 기인, 화합물:

[화학식 (L-1)]



상기 식에서,

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타냄.

청구항 38

제37항에 있어서, $a3$ 은 1인, 화합물.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.

청구항 40

제37항에 있어서, $a3$ 은 0인, 화합물.

청구항 41

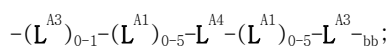
제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, $a1a + a1b$ 는 3 또는 4이거나; $a1a + a1b$ 는 2 또는 5인, 화합물.

청구항 42

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5인, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제18항 또는 제34항 중 어느 한 항에 있어서, L은:

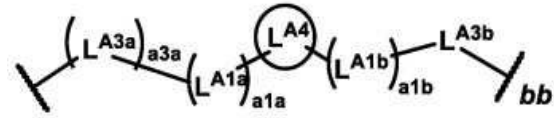


단, L 은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 44

제34항 또는 제43항에 있어서, L은 화학식 (L-2)의 2가 기인, 화합물:

[화학식 (L-2)]



상기 식에서,

a_3a 는 0 또는 1이고;

L^{A3a} 및 L^{A3b}는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

a1a 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a + a1b**는 2 내지 7이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

- b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

청구항 45

제44항에 있어서, **a3a**는 1인, 화합물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, L^{A3a} 는 -O-인, 화합물.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A3b}는 -N(H)- 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)-인, 화합물.

청구항 48

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A3b} 는 -O-인, 화합물.

청구항 49

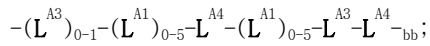
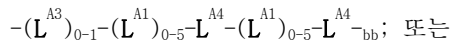
제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, $a1a + a1b$ 는 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 50

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, $a1a + a1b$ 는 5 또는 6인, 화합물.

청구항 51

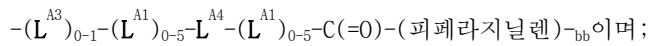
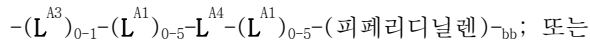
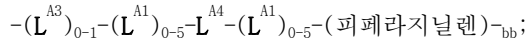
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, L은:



단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, L은:



단, L은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고;

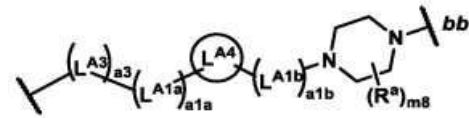
피페라지닐렌 및 피페리디닐렌은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고;

bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

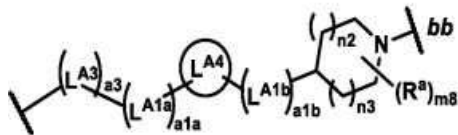
청구항 53

제51항에 있어서, L은 화학식 (L-3), (L-3a), (L-3b) 또는 (L-4)의 2가 기인, 화합물:

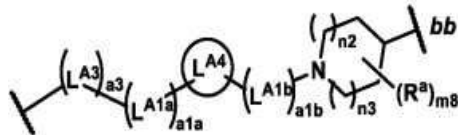
[화학식 (L-3)]



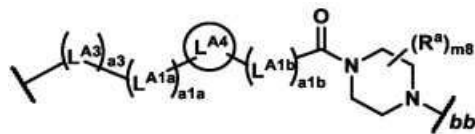
[화학식 (L-3a)]



[화학식 (L-3b)]



[화학식 (L-4)]



상기 식에서,

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

a1a 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a** + **a1b**는 2 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

n2 및 **n3**는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

m8은 0, 1 또는 2이고;

L^{A4b} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클릴렌이고;

bb는 고리 **C**에의 부착점을 나타냄.

청구항 54

제53항에 있어서, **a3**은 1인, 화합물.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, **a1a** + **a1b**는 3 또는 4인, 화합물.

청구항 57

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, **a1a** + **a1b**는 2인, 화합물.

청구항 58

제37항 내지 제42항, 제44항 내지 제50항 또는 제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.

청구항 59

제37항 내지 제42항, 제44항 내지 제50항 또는 제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A1a} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.

청구항 60

제37항 내지 제42항, 제44항 내지 제50항 또는 제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A1b} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1a} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.

청구항 61

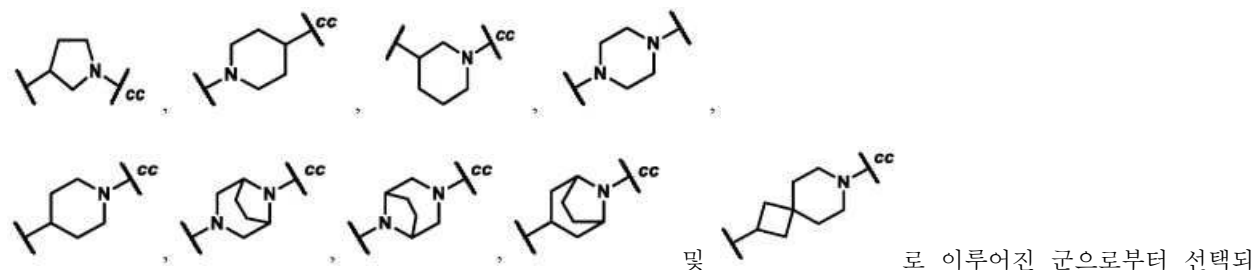
제34항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로 사이클릴렌인, 화합물.

청구항 62

제34항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌인, 화합물.

청구항 63

제34항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A4} 는



고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 F, 또는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 65

제34항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌인, 화합물.

청구항 66

제34항 내지 제61항 또는 제65항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.

청구항 67

제34항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

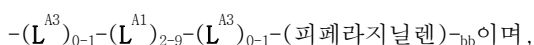
청구항 68

제35항 내지 제60항 또는 제67항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A4} 는:

- (a) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌;
- (b) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌; 또는
- (c) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제18항 또는 제30항 중 어느 한 항에 있어서, L 은:

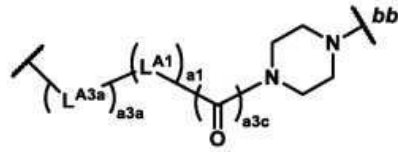


*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, L은 화학식 (L-6)의 2가 기인, 화합물:

[화학식 (L-6)]



상기 식에서,

L^{A3a} 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

*a3a*는 0 또는 1이고;

*a1*은 2 내지 11의 정수이고;

*a3c*는 0 또는 1이고;

*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

청구항 71

제70항에 있어서, *a3a*는 1인, 화합물.

청구항 72

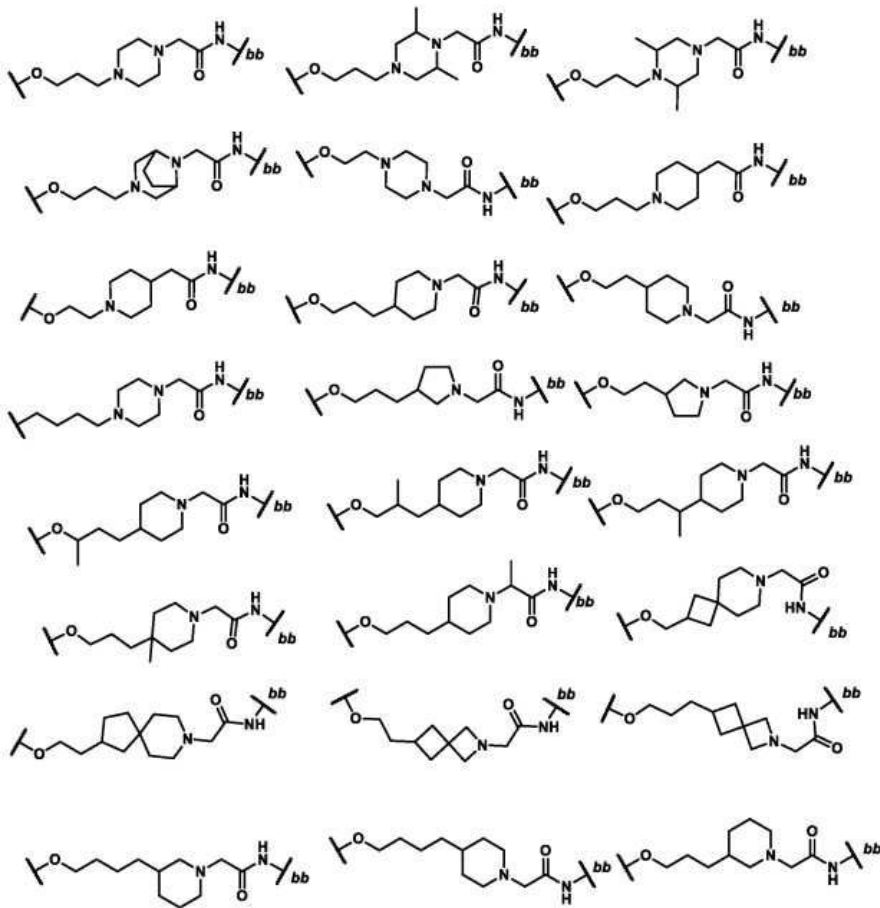
제70항 또는 제71항에 있어서, L^{A3a} 는 -O-인, 화합물.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 -CH R^L - 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.

청구항 74

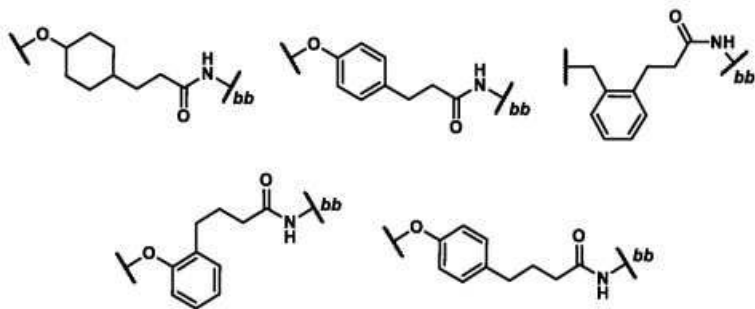
제1항 내지 제18항 또는 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



상기 식에서 *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

청구항 75

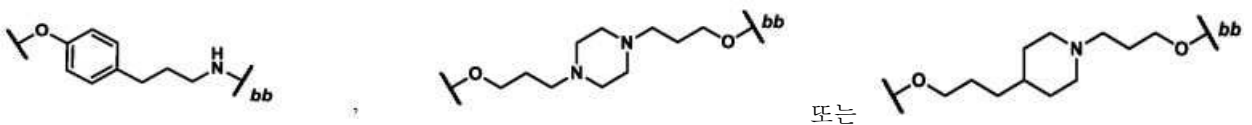
제1항 내지 제18항 또는 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



상기 식에서 *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

청구항 76

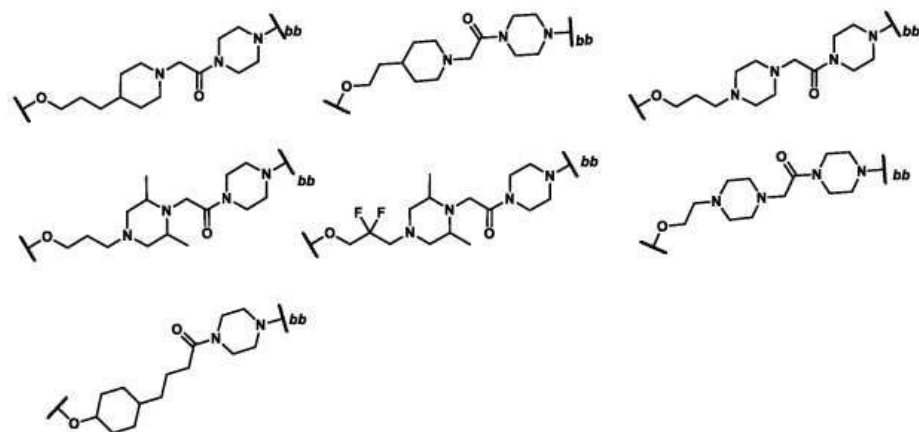
제1항 내지 제18항, 제34항 또는 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, L은



이며, *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

청구항 77

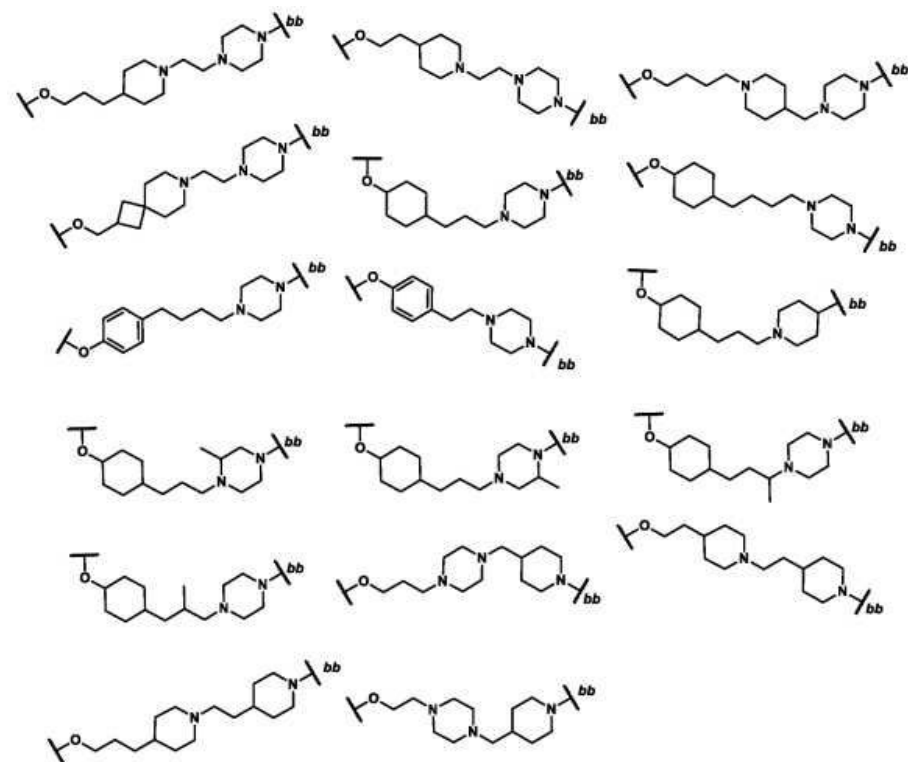
제1항 내지 제18항 또는 제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



상기 식에서 *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

청구항 78

제1항 내지 제18항 또는 제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

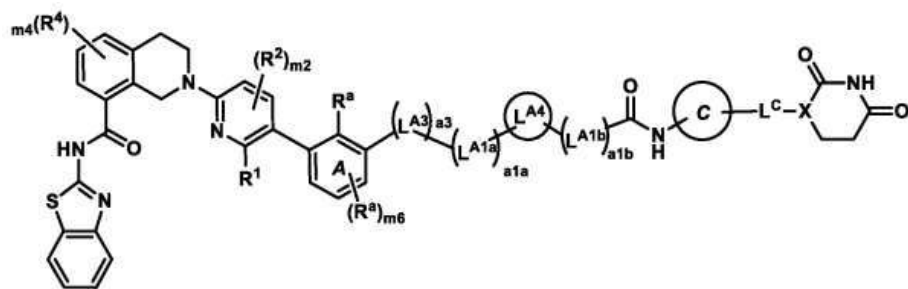


상기 식에서 *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

청구항 79

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-A)]



상기 식에서,

$m6$ 은 0 또는 1이고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5이고;

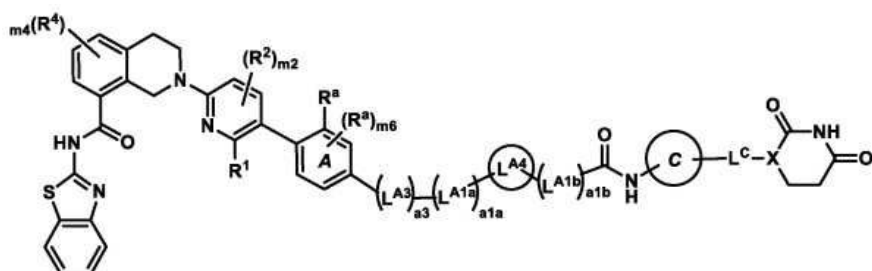
L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 또는
화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-B)]



상기 식에서,

$m6$ 은 0 또는 1이고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

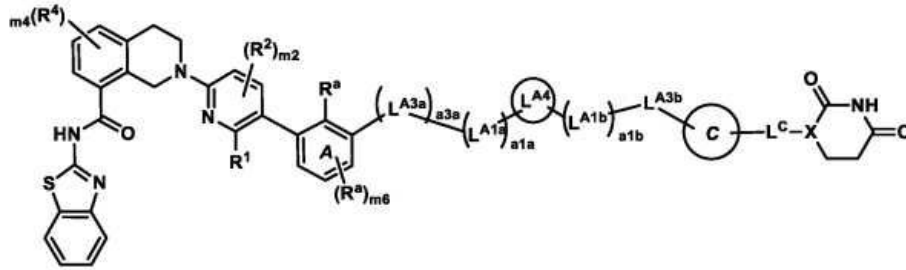
L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적

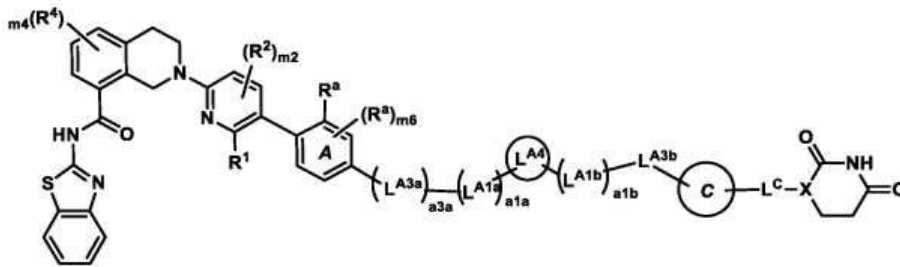
으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^9 로 선택적으로 치환됨; 또는 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-C) 또는 (I-D)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-C)]



[화학식 (I-D)]



상기 식에서,

$m6$ 은 0 또는 1이고;

$a3a$ 는 0 또는 1이고;

L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 7이고;

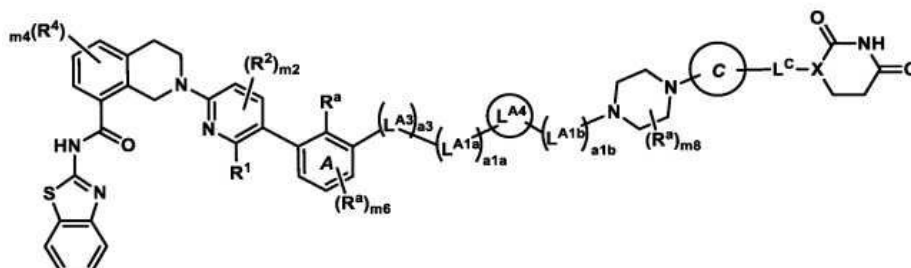
L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^9 로 선택적으로 치환됨; 또는 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-E)]



상기 식에서,

$m6$ 은 0 또는 1이고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

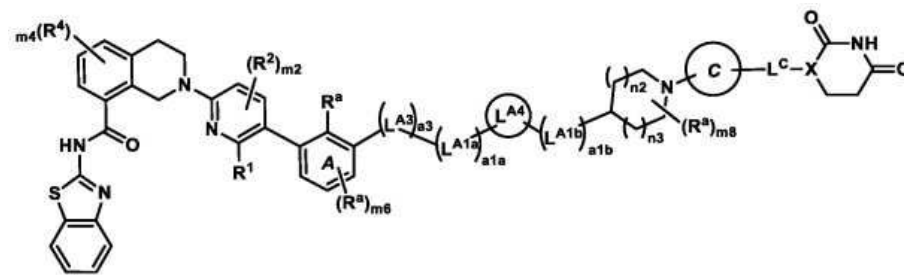
a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

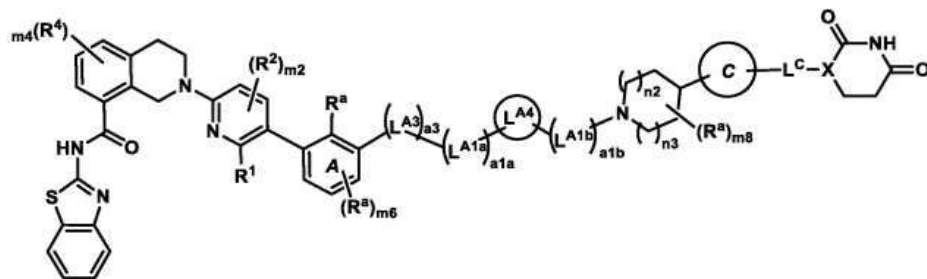
$m8$ 은 0, 1 또는 2임; 또는

화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-Ea)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-Ea)]



[화학식 (I-Eb)]



상기 식에서,

m_6 은 0 또는 1이고;

a_3 은 0 또는 1이고;

L^{A_3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

$L^{A_{1a}}$ 및 $L^{A_{1b}}$ 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A_4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

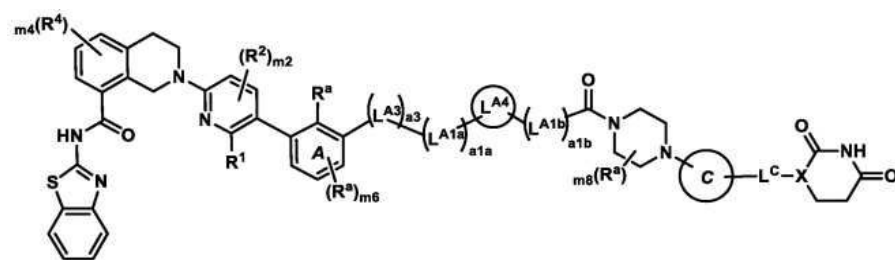
b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

n_2 및 n_3 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

m_8 은 0, 1 또는 2임; 또는

화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-F)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-F)]



상기 식에서,

m_6 은 0 또는 1이고;

a_3 은 0 또는 1이고;

L^{A_3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

$L^{A_{1a}}$ 및 $L^{A_{1b}}$ 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A_4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

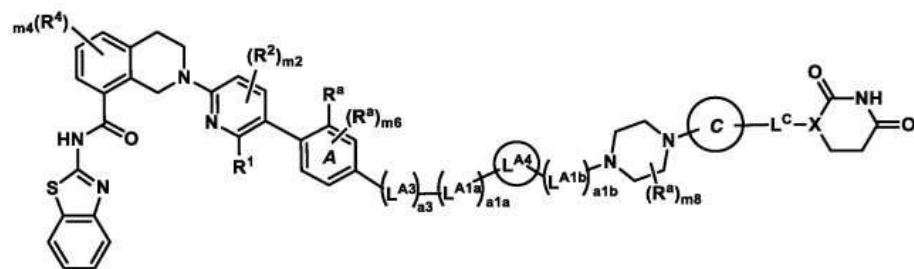
a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

m_8 은 0, 1 또는 2임; 또는

화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-G)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-G)]



상기 식에서,

m_6 은 0 또는 1이고;

a_3 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

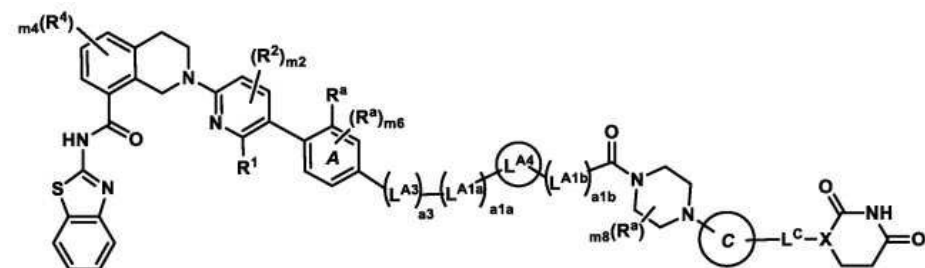
a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

m_8 은 0, 1 또는 2임; 또는

화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[화학식 (I-H)]



상기 식에서,

m_6 은 0 또는 1이고;

a_3 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

ala 및 **alb**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **ala** + **alb**는 2 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

m8은 0, 1 또는 2임.

청구항 80

표 C1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 81

제80항에 있어서, **실시예 B1**에 기재된 조건 하에 $Y_{\min} (6 \text{ h}) \geq 70\%$ 및/또는 $Y_{\min} (24 \text{ h}) \geq 70\%$ 를 나타내지 않는, 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 83

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제82항에 따른 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 부가적인 치료법 또는 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 부가적인 치료법 또는 치료제는 ALK 저해제, BCL-2 저해제, BCR-Ab1 저해제, BRaf 저해제, CDK2 저해제, CDK 4/6 저해제, CDK7 저해제, CDK9 저해제, EGFR 저해제, 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체, ERK 저해제, FGFR1 저해제, FGFR2 저해제, FGFR3 저해제, FGFR4 저해제, HER2 저해제, 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체, JAK 저해제, KRas 저해제, MEK 저해제, MET 저해제, PARP 저해제, LSD1 저해제, BET 저해제, 텔로머라제 저해제, TORC1/2 저해제, 화학치료법, 방사선치료법 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 부가적인 치료법 또는 치료제는 JAK 저해제인, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, JAK 저해제는 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 88

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암, 결장직장암, 담관암, 결장직장암, 위장관 기질 종양, 췌장암, 방광암, 신장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 두경부암, 혈액암, 폐암, 피부암 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 여포성 림프종(FL), 작은 림프구성 림프종(SLL), 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 혈액암은 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 또는 이들의 조합인, 방법.

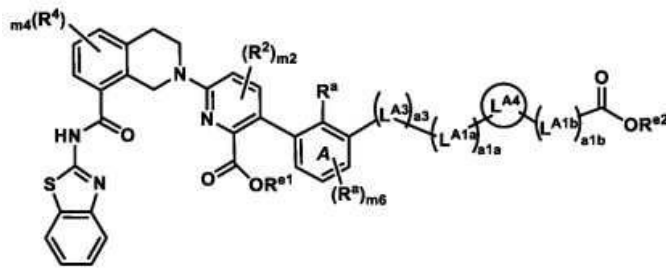
청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 혈액암은 JAK2 돌연변이(예를 들어 JAK2 V617F)를 갖는, 방법.

청구항 92

화학식 (SI-A)의 화합물 또는 이의 염:

[화학식 (SI-A)]



상기 식에서,

각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로부터 독립적으로 선택되고;

m_2 는 0, 1 또는 2이고;

m_4 는 0, 1, 2 또는 3이고;

m_6 은 0 또는 1이고;

R^{el} 은 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{e2} 는 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

a_3 은 0 또는 1이고;

L^{A3}은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

a1a 및 a1b는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a1a + a1b는 1 내지 5이고;

각각의 R^l 은 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); S(O)₁₋₂N(R^f)₂; -R^b; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

- (a) 할로;
- (b) 시아노;
- (c) -OH;
- (d) 옥소;
- (e) -C₁₋₆ 알콕시;
- (f) -C₁₋₆ 할로알콕시;
- (g) -NR^dR^e;
- (h) C(=O)C₁₋₆ 알킬;
- (i) C(=O)C₁₋₆ 할로알킬;
- (j) C(=O)OH;
- (k) C(=O)OC₁₋₆ 알킬;
- (l) C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬;
- (m) C(=O)N(R^f)₂;
- (n) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬);
- (o) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬);
- (p) S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및

(q) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;

각각의 R^b 는 -(L^b)_b-R^{b1} 및 -R^{b1}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 b는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

각각의 -L^b는 -O-; -N(H)-; -N(C₁₋₃ 알킬)-; -S(O)₀₋₂-; C(=O); 및 C₁₋₃ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{b1} 은 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C₆₋₁₀ 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^c 는 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬;

$C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

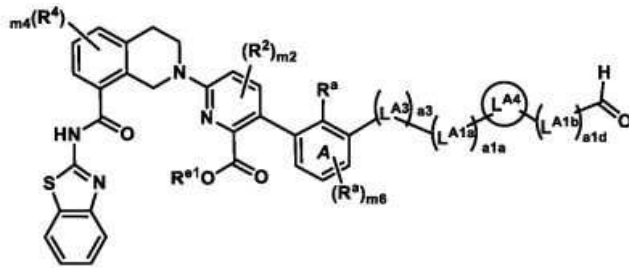
각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 93

화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 염:

[화학식 (SI-E)]



상기 식에서,

각각의 R^2 및 R^4 는 H, C_{1-3} 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

$m2$ 는 0, 1 또는 2이고;

$m4$ 는 0, 1, 2 또는 3이고;

$m6$ 은 0 또는 1이고;

R^{e1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

$a1a$ 는 0 내지 5의 정수이고;

a1d는 0 내지 4의 정수이며, 단, **a1a** + **a1d**는 1 내지 4이고;

각각의 $\mathbf{R}^f$ 은 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); S(O)₁₋₂N(R^f)₂; -R^b; 및 1 내지 6개의 R^c로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^a는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

- (a) 할로;
- (b) 시아노;
- (c) -OH;
- (d) 옥소;
- (e) -C₁₋₆ 알콕시;
- (f) -C₁₋₆ 할로알콕시;
- (g) -NR^dR^e;
- (h) C(=O)C₁₋₆ 알킬;
- (i) C(=O)C₁₋₆ 할로알킬;
- (j) C(=O)OH;
- (k) C(=O)OC₁₋₆ 알킬;
- (l) C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬;
- (m) C(=O)N(R^f)₂;
- (n) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬);
- (o) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬);
- (p) S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및
- (q) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c로 선택적으로 치환됨;

각각의 R^b는 -(L^b)_b-R^{b1} 및 -R^{b1}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 **b**는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

각각의 -L^b는 -O-; -N(H)-; -N(C₁₋₃ 알킬)-; -S(O)₀₋₂-; C(=O); 및 C₁₋₃ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{b1}은 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C₆₋₁₀ 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^e로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^c는 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OC₁₋₆ 알킬; C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OH; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); 및

$S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

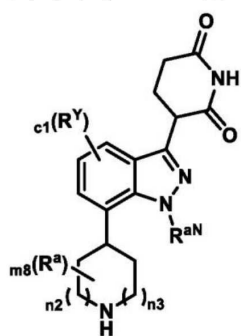
각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

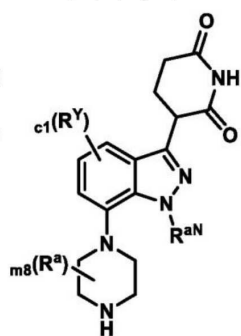
청구항 94

화학식 (I-Ind-1), (I-Ind-2) 또는 (I-Ind-3) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 염:

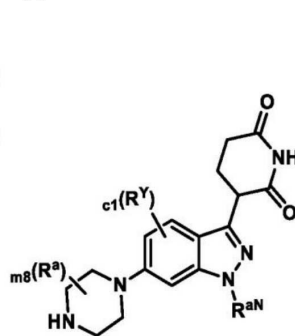
[화학식 (I-Ind-1)]



[화학식 (I-Ind-2)]



[화학식 (I-Ind-3)]



상기 식에서,

각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

$n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

$m8$ 은 0 내지 4이고;

각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

- (a) 할로;
- (b) 시아노;
- (c) $-OH$;
- (d) 옥소;
- (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

- (g) $-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$;
- (h) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬;
- (i) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬;
- (j) $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;
- (k) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬;
- (l) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 할로알킬;
- (m) $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$;
- (n) $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬);
- (o) $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬);
- (p) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; 및
- (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^{c} 로 선택적으로 치환됨;

각각의 R^{b} 는 $-(\text{L}^{\text{b}})_b-\text{R}^{\text{b1}}$ 및 $-\text{R}^{\text{b1}}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

각각의 $-\text{L}^{\text{b}}$ 는 $-\text{O}-$; $-\text{N}(\text{H})-$; $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬)-; $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$; $\text{C}(=\text{O})$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^{g} 로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{c} 는 할로; 시아노; $-\text{OH}$; $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시; $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시; $-\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬); $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬); 및 $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{d} 및 R^{e} 는 H; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 할로알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; $\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬); $\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬); $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^{\text{f}})_2$; 및 1 내지 3개의 R^{h} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{f} 는 H, 및 1 내지 3개의 R^{h} 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{g} 는 R^{h} ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{h} 는 할로; 시아노; $-\text{OH}$; $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시; $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시; $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-3}$ 알킬); 및 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

청구항 95

본원에 제공된 바와 같은 화합물, 조성물, 조합, 약학적 조성물, 방법, 용도 또는 과정 중 임의의 것.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2023년 4월 7일에 출원된 미국 임시출원 63/457,997호; 2023년 3월 24일에 출원된 63/454,545호; 2023년 3월 3일에 출원된 63/449,756호; 2022년 12월 2일에 출원된 63/429,862호; 2022년 8월 17일에 출원된 63/398,783호; 및 2022년 5월 6일에 출원된 63/339,253호에 대해 우선권을 주장하며, 이는 각각 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 BCL-X_L 단백질의 분해를 유도하는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 이들 화합물은 예를 들어, 대상체(예를 들어 인간)에서 암을 치료하는 데 유용하다. 본 개시내용은 또한 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 이를 사용하는 방법 및 제조하는 방법을 제공한다.

배경 기술

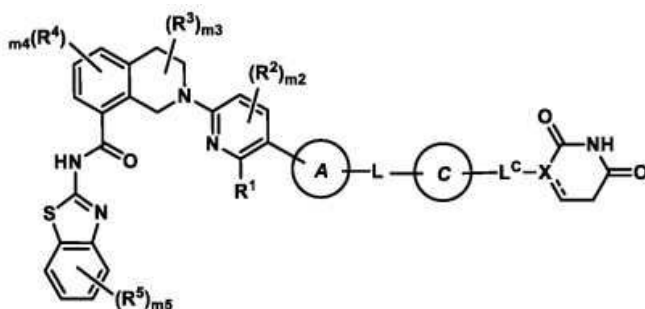
[0005] BCL-2 계열의 단백질은 세포 아포토시스(apoptosis)의 조절에 관여하고, 아포토시스 촉진성(pro-apoptosis), 생존 촉진성(pro-survival) 및 BH3-단독인 단백질을 포함한다. 높은 수준에서, BCL-2 계열의 아포토시스 촉진성 및 생존 촉진성 구성원들의 BH3-단독 단백질의 결합 균형은 세포가 아포토시스를 겪을 것인지의 여부를 결정할 수 있다. BCL2L1 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 BCL-X_L은 BCL-2 계열의 생존 촉진성 구성원이다. 많은 암에서, 종양 세포의 아포토시스를 개시하는 것이 바람직할 수 있으며, 이는 BH3-단독 단백질 결합에 대해 경쟁하기 위해 이용 가능한 생존 촉진성 단백질(예를 들어 BCL-X_L)의 양을 감소시킴으로써 달성될 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 BCL-X_L 단백질의 분해를 유도하는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 이들 화합물은 예를 들어, 대상체(예를 들어 인간)에서 암을 치료하는 데 유용하다. 본 개시내용은 또한 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 이를 사용하는 방법 및 제조하는 방법을 제공한다.

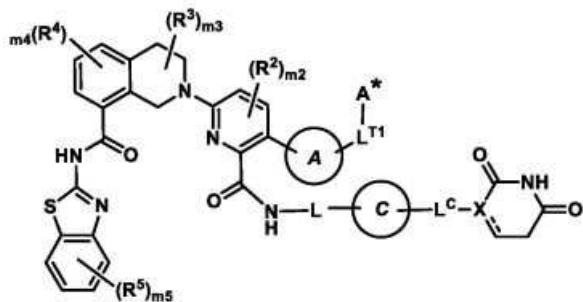
[0007] 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며:

[0008] [화학식 (I)]



[0009]

[0010] [화학식 (II)]



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] 고리 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0014] (a) C₃₋₁₅ 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[0015] (b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

[0016] L^{T1}은 옥소 및 R^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬렌 또는 결합이고, C₁₋₃ 알킬렌의 하나의 CH₂ 단위는 -O- 또는 -N(R^d)-로 선택적으로 대체되고;

[0017] A*는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0018] (a) C₃₋₁₅ 사이클로알킬 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

[0019] (b) C₆₋₁₅ 아릴 또는 5 내지 15원 헤테로아릴로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[0020] (c) H;

[0021] R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0022] (a) C(O)OH,

[0023] (b) C(O)NR^dR^e, 및

[0024] (c) C(O)OC₁₋₆ 알킬로서, 상기 식에서 C₁₋₆ 알킬은 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환됨;

[0025] 각각의 R², R³, R⁴ 및 R⁵는 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0026] m₂는 0, 1 또는 2이고;

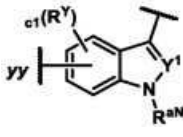
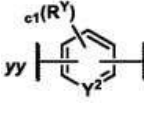
[0027] m₃ 및 m₄는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0028] m₅는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0029] L은 -(L^A)_{n1}-이며, 상기 식에서 L^A 및 n1은 (AA) 또는 (BB)에 따라 정의되고:

[0030] (AA)

[0031] n1은 3 내지 15의 정수이고;

- [0032] 각각의 L^A 는 L^{A1} , L^{A3} 및 L^{A4} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A4} 이고;
- [0033] (BB)
- [0034] n1은 0 내지 20의 정수이고;
- [0035] 각각의 L^A 는 L^{A1} 및 L^{A3} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0036] 각각의 L^{A1} 은 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0037] 각각의 L^{A3} 은 $-N(R^d)-$, $-N(R^b)-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $C(=O)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0038] 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0039] (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및
- [0040] (b) C_{6-15} 아릴렌 또는 5 내지 15원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;
- [0041] 단, L은 임의의 N-O, O-O, N-N, N-S(O)₀ 또는 O-S(O)₀₋₂ 결합을 함유하지 않고;
- [0042] 각각의 R^L 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^c$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0043]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0044] c1은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0045] 각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0046] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0047] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;
- [0048] yy는 L에의 부착점을 나타내고;
- [0049] X는 CH, C 또는 N이고;
- [0050]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [0051] L^C 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^C 는 0 이외의 것이고;
- [0052] 각각의 R^3 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0053] (a) 할로;
- [0054] (b) 시아노;
- [0055] (c) -OH;

- [0056] (d) 옥소;
- [0057] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [0058] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [0059] (g) $-N^dR^e$;
- [0060] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [0061] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;
- [0062] (j) $C(=O)OH$;
- [0063] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [0064] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [0065] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [0066] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [0067] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [0068] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [0069] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [0070] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0071] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [0072] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0073] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [0074] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-N^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0075] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0076] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0077] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0078] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이

루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0079] 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0080] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 치료적 유효량의 본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0081] 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 비공유 결합된 BCL-X_L 단백질이 본원에 제공된다.

[0082] BCL-X_L 단백질, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 CRBN 단백질 또는 이의 일부를 포함하는 삼원 복합체(ternary complex)가 본원에 제공된다.

[0083] 본원에 제시된 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 부가적인 용어가 제공된다. 일반적으로, 본원에 사용되는 명명법 및 기재된 유기 화학, 의학 화학 및 약리학에서의 실험 절차는 당업계에 잘 알려져 있고 보편적으로 이용되는 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 보편적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐 언급되는 특허, 출원, 공개 출원 및 다른 간행물 각각은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0084] 본 발명의 하나 이상의 실시형태의 세부사항은 첨부된 도면 및 아래 설명에 제시된다. 본 발명의 다른 특징 및 이점은 설명, 도면 및 청구항으로부터 명확하게 될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0085] 본 개시내용은 BCL-X_L(본원에서 Bcl-xL로도 지칭됨) 단백질의 분해를 유도하는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 이들 화합물은 예를 들어, 암을 치료하는 데 유용하다. 본 개시내용은 또한 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물, 뿐만 아니라 이를 사용하는 방법 및 제조하는 방법을 제공한다.

[0086] 임의의 특정 이론에 의해 얽매이지 않으면서, 건강한 세포에서 BAX 및 BAK와 같은 아폽토시스 촉진성 이펙터는 전압 의존적 음이온 채널 2(VDAC2)가 수용체로서 작용할 수 있는 미토콘드리아 외막(MOM)과 세포막 사이에서 이동할 수 있는 것으로 여겨진다. 생존 촉진성 BCL-2 계열 구성원(예를 들어 BCL-2, BCL-X_L 및 MCL-1)은 BAX를

세포액으로 다시 역전좌(retrotranslocate)시킬 수 있다. BH3-단독 단백질(예를 들어 BIM)은 아폽토시스 촉진성 이펙터(예를 들어 BAX 또는 BAK) 상의 후방(rear) 부위에 결합하고 이펙터의 C-말단 막관통 도메인($\alpha 9$)을 방출시킬 수 있어서, MOM에의 결합을 가능하게 한다. BAX 또는 BAK의 정식(canonical) BH3 결합 홈에의 BIM의 결합은 BAX 또는 BAK의 N-말단 및 $\alpha 1$ 을 방출시키고, "래치(latch)" 도메인의 후속적인 폴림(unfolding)은 BH3 결합 홈으로부터 BIM을 방출시킨다. 그 후에, 생존 촉진성 BCL-2 계열 구성원이 BAX 또는 BAK에 결합한다면, 아폽토시스 신호전달은 일반적으로 중단된다. 그러나, BAX 또는 BAK가 이량체화하는 것이 가능해져서 올리고머화된다면, MOM은 투과되어 아폽토시스를 유발할 수 있다.

[0087] 생존 촉진성 BCL-2 계열 구성원의 풍부도(abundance)는 이따금 세포를 사멸(예를 들어 BH3 모방체(mimetic)를 포함한 세포독성 치료법을 통해)에 대해 "프라임(prime)"하는 것으로 생각된다. 발암성(oncogenic) 돌연변이 및 스트레스는 BH3-단독 단백질에서 상향조절을 야기하여, 따라서 생존 촉진성 BCL-2 계열 단백질의 상향조절을 위해 암세포 상에 선택적 압력을 가할 수 있는 것으로 여겨진다. 그러므로, 더 많은 BH3-단독 단백질이 많을수록, 세포는 BCL-2 계열 균형의 추가 조작에 더 민감한 것으로 여겨진다. 예를 들어 문헌[Adams and Cory, *Cell Death & Differentiation* 25.1 (2018): 27-36]을 참조한다.

[0088] 표적 단백질의 분해를 유도하는 화합물은 이따금 헤테로이작용성 화합물, PROTAC 또는 분해제로 지칭된다. 이러한 화합물은 일반적으로 표적 단백질에 결합하는 모이어티 및 유비퀴틴 E3 리가제(이따금 E3 리가제 또는 단순히 E3로 지칭됨)에 결합하는 모이어티를 포함하고, 이들 2개 모이어티는 링커에 의해 선택적으로 분리된다. 분해를 유도하기 위해, 헤테로이작용성 화합물은 표적 단백질, 화합물 및 E3 리가제 사이에서 삼원 복합체의 형성을 유도하는 것으로 여겨진다. 그 후에, 삼원 복합체의 형성과 뒤이어 표적 단백질의 유비퀴틴화 및 프로테아솜에 의한 유비퀴틴화된 표적 단백질의 분해가 이어진다. 몇몇 E3 리가제는 헤테로이작용성 분해제에 대한 파트너 E3 리가제로서 사용되어 왔다. 본원에서, 세레블론(CRBN: cereblon) E3 리가제(본원에서 CRBN 단백질로도 지칭됨)가 사용된다.

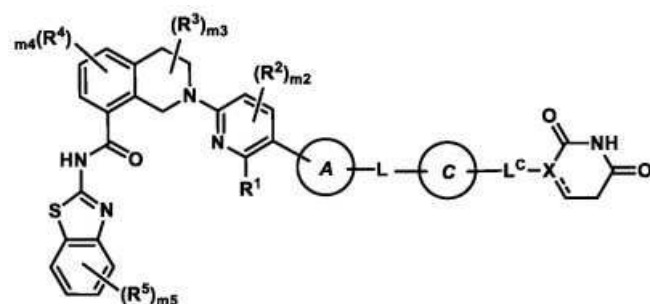
[0089] 표적 단백질에 대한 분해 접근법은 예를 들어 표적 단백질의 소분자 저해와 비교하여 잠재적인 이점을 가질 수 있다. 하나의 잠재적인 이점은 헤테로이작용성 화합물의 효과 지속기간이 일반적으로 표적 단백질의 재합성 속도에 기초한다는 점이다. 또 다른 잠재적인 이점은 많은 헤테로이작용성 화합물이 유비퀴틴화된 표적 단백질-E3 리가제 복합체로부터 방출되고 추가의 삼원 복합체의 형성에 이용 가능하게 되는 것으로 여겨진다는 점이고; 이는 이따금 헤테로이작용성 화합물의 "촉매적" 전환율(turnover)로 지칭된다. 표적 단백질의 분해는 또한 일부 경우 소분자 저해를 능가하여 유리할 수 있는데, 분해가 표적 단백질의 스캐폴딩(scaffolding) 기능에 손상을 줄 수 있는 반면, 소분자는 그렇지 않을 것이기 때문이다. 일반적으로 삼원 복합체의 형성의 경우, 표적 단백질에의 높은 친화도가 항상 필요한 것은 아닌 것으로 여겨진다.

[0090] 헤테로이작용성 화합물은 예를 들어, 국제특허 WO 2017/184995호; WO 2019/144117호; WO 2020/163823호; WO 2021/078301호; WO 2021/146536호; WO 2021/007307호; WO 2021/222114호; WO 2022/169780호; WO 2023/044046호; 문헌[Chamberlain and Hamann, *Nature Chemical Biology* 15.10 (2019): 937-944]; 문헌[Li and Song, *Journal of Hematology & Oncology* 13 (2020): 1-14]; 문헌[Wu, et al. *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614]; 문헌[Dong, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 64.15 (2021): 10606-10620]; 문헌[Yang, et al., *Targeted Oncology* 16.1 (2021): 1-12]; 문헌[Lv, et al., *Nature Communications* 12.1 (2021): 6896]에 추가로 기재되어 있다.

[0091] **화합물 실시형태**

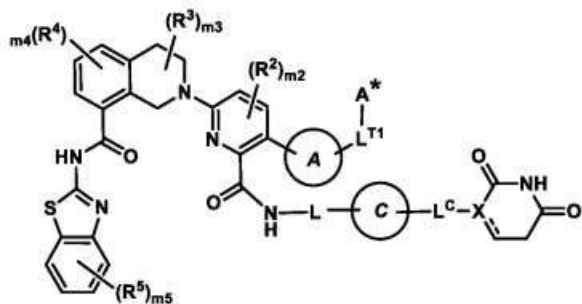
[0092] 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며:

[0093] [화학식 (I)]



[0094]

[0095] [화학식 (II)]



[0096]

[0097] 상기 식에서,

[0098] 고리 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0099] (a) C₃₋₁₅ 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[0100] (b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

[0101] L^{T1}은 옥소 및 R^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬렌 또는 결합이고, C₁₋₃ 알킬렌의 하나의 CH₂ 단위는 -O- 또는 -N(R^d)-로 선택적으로 대체되고;

[0102] A*는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0103] (a) C₃₋₁₅ 사이클로알킬 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

[0104] (b) C₆₋₁₅ 아릴 또는 5 내지 15원 헤테로아릴로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[0105] (c) H;

[0106] R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0107] (a) C(O)OH,

[0108] (b) C(O)NR^dR^e, 및

[0109] (c) C(O)OC₁₋₆ 알킬로서, 상기 식에서 C₁₋₆ 알킬은 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환됨;

[0110] 각각의 R², R³, R⁴ 및 R⁵는 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0111] m₂는 0, 1 또는 2이고;

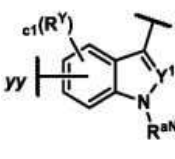
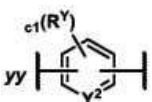
[0112] m₃ 및 m₄는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0113] m₅는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0114] L은 -(L^A)_{n1}-이며, 상기 식에서 L^A 및 n1은 (AA) 또는 (BB)에 따라 정의되고:

[0115] (AA)

[0116] n1은 3 내지 15의 정수이고;

- [0117] 각각의 L^A 는 L^{A1} , L^{A3} 및 L^{A4} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A4} 이고;
- [0118] (BB)
- [0119] n1은 0 내지 20의 정수이고;
- [0120] 각각의 L^A 는 L^{A1} 및 L^{A3} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0121] 각각의 L^{A1} 은 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0122] 각각의 L^{A3} 은 $-N(R^d)-$, $-N(R^b)-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $C(=O)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0123] 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0124] (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및
- [0125] (b) C_{6-15} 아릴렌 또는 5 내지 15원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;
- [0126] 단, L은 임의의 N-O, O-O, N-N, N-S(O)₀ 또는 O-S(O)₀₋₂ 결합을 함유하지 않고;
- [0127] 각각의 R^L 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^c$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0128]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0129] c1은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0130] 각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0131] R^{AN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0132] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;
- [0133] yy는 L에의 부착점을 나타내고;
- [0134] X는 CH, C 또는 N이고;
- [0135]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [0136] L^C 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^C 는 0 이외의 것이고;
- [0137] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [0138] (a) 할로;
- [0139] (b) 시아노;
- [0140] (c) -OH;

- [0141] (d) 옥소;
- [0142] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [0143] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [0144] (g) $-NR^dR^e$;
- [0145] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [0146] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;
- [0147] (j) $C(=O)OH$;
- [0148] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [0149] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [0150] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [0151] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [0152] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [0153] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [0154] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [0155] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0156] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [0157] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0158] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [0159] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0160] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0161] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0162] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0163] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이

루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

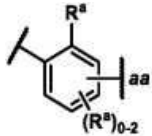
[0164] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

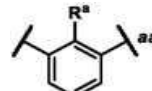
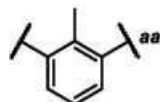
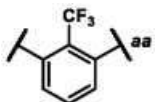
[0165] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

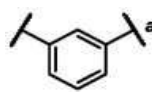
[0166] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이며, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

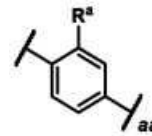
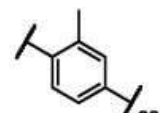
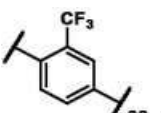
[0167] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 페닐렌이다. 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌이다.

[0168] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 페닐렌(예를 들어 1,3-페닐렌 또는 1,4-페닐렌)이다.

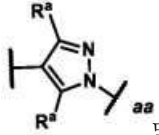
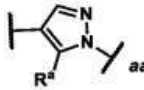
[0169] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0170] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, **고리 A**는  또는  일 수 있으며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0171] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0172] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, **고리 A**는  또는  일 수 있으며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0173] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1 내지 2개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1 내지 2개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1

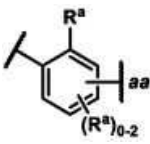
내지 2개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 피라졸릴렌이다. 예를 들어, **고리 A**는  및 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

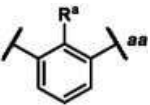
[0174] 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1 내지 6개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌이다. 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{4-6} 사이클로알킬렌이다. 일부 실시형태에서, **고리 A**

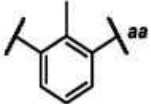
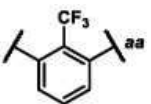
는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 사이클로헥실렌이다. 예를 들어, **고리 A**는 1,4-사이클로헥실렌일 수 있다.

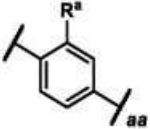
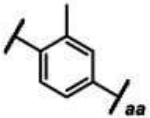
[0175] 일부 실시형태에서, **고리 A** 상에 존재하는 하나의 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시형태에서, **고리 A** 상에 존재하는 하나의 R^a 는 메틸 또는 CF_3 이다.

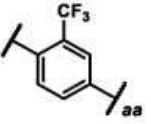
[0176] 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)OH$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)NHR^e$ 이다.

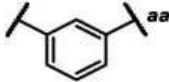
[0177] 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)OH$ 이고; **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

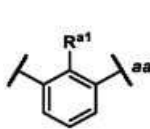
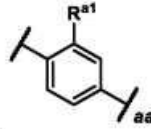
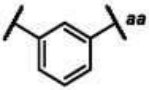
일부 실시형태에서, **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, **고리 A**

는  또는  일 수 있으며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에

서, **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, **고리 A**는 

또는  일 수 있으며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0178] 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)OH$ 이고; **고리 A**는 이며, **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0179] 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고; **고리 A**는  및  및  로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고; **aa**는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0180] 일부 실시형태에서, L^{T1} 은 C_{1-3} 알킬렌이다. 예를 들어, L^{T1} 은 $-CH_2-$ 일 수 있다.

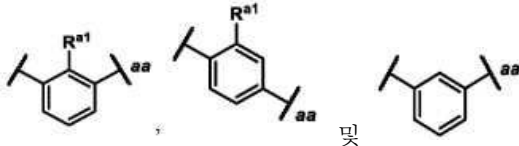
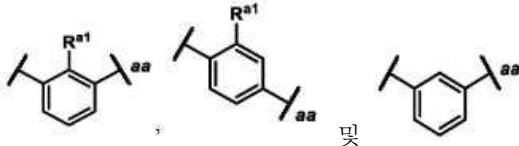
[0181] 일부 실시형태에서, A^* 는 H이다. 일부 실시형태에서, A^* 는 C_{3-15} 사이클로알킬 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴이며, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, A^* 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-15} 사이클로알킬이다. 예를 들어, A^* 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 아다만틸일 수 있다.

[0182] 일부 실시형태에서, **m2**는 0이다. 일부 실시형태에서, **m3**은 0이다. 일부 실시형태에서, **m4**는 0이다. 일부 실시형태에서, **m5**는 0이다.

[0183] 일부 실시형태에서, **m2**는 0이고; **m3**은 0이고; **m4**는 0이고; **m5**는 0이다.

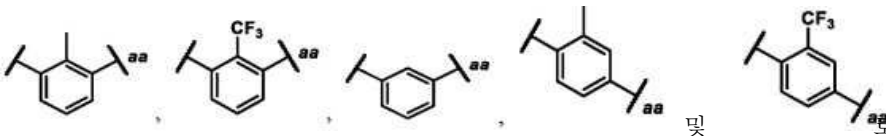
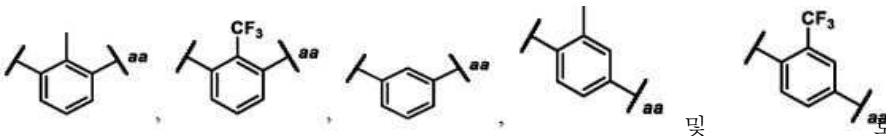
[0184] 일부 실시형태에서, **m2**는 0이고; **m3**은 0이고; **m4**는 0이고; **m5**는 0이고;

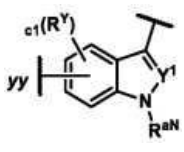
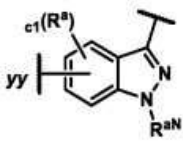
[0185] R^1 은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;

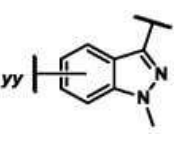
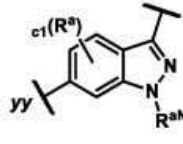
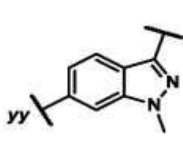
[0186]  **고리 A**는  로 이루어진 군으로부터 선택되며, R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬이고; **aa**는 **L** 또는 **L^{T1}**에의 부착점을 나타낸다.

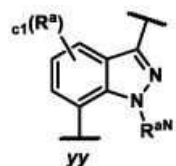
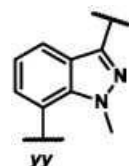
[0187] 일부 실시형태에서, **m2**는 0이고; **m3**은 0이고; **m4**는 0이고; **m5**는 0이고;

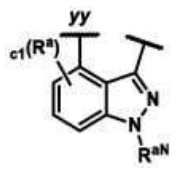
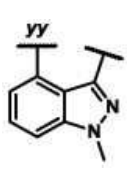
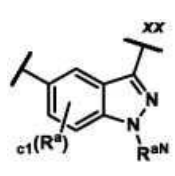
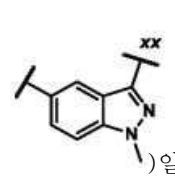
[0188] R^1 은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;

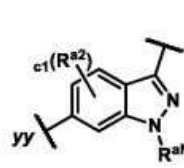
[0189]  **고리 A**는  로 이루어진 군으로부터 선택되며, **aa**는 **L** 또는 **L^{T1}**에의 부착점을 나타낸다.

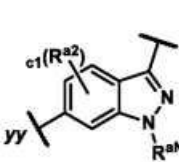
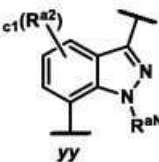
[0190] 일부 실시형태에서, **고리 C**는  이다. 일부 실시형태에서, **고리 C**는  (예를 들

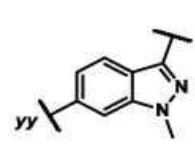
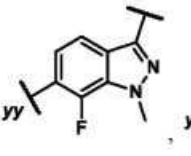
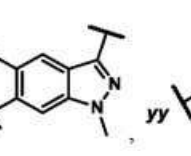
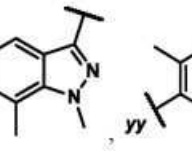
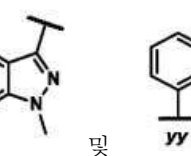
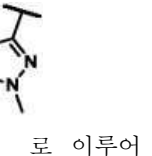
어 )이다. 예를 들어, **고리 C**는  (예를 들어 )일 수 있다.

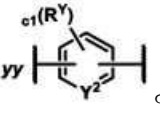
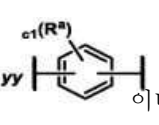
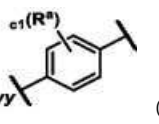
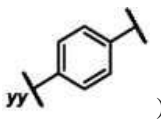
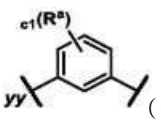
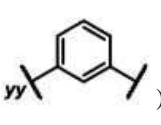
예를 들어, **고리 C**는  (예를 들어 )일 수 있다. 예를 들어, **고리 C**는

 (예를 들어 ) 또는  (예를 들어 )일 수 있다.

[0191] 일부 실시형태에서, **고리 C**는  또는  이며, **c1**은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형

태에서, 고리 C는  또는 이며, R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬(예를 들어 메틸)이고; $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 고리 C는

, , , ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0192] 일부 실시형태에서, 고리 C는 이다. 일부 실시형태에서, 고리 C는 이다. 예를 들어, 고리 C는  (예를 들어 )일 수 있다. 예를 들어, 고리 C는  (예를 들어 )일 수 있다.

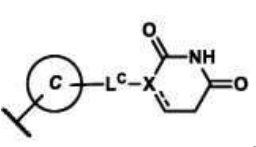
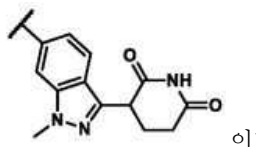
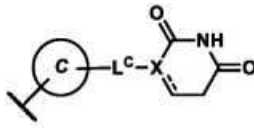
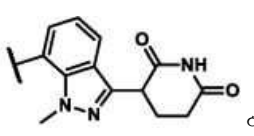
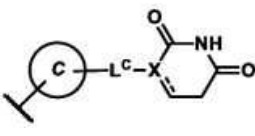
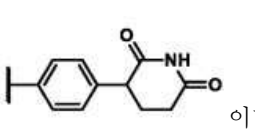
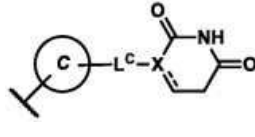
[0193] 일부 실시형태에서, $c1$ 은 0이다.

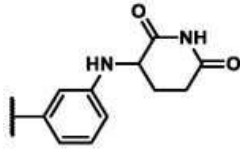
[0194] 일부 실시형태에서, $c1$ 은 1이다. 일부 실시형태에서, $c1$ 은 1이고; R^Y 는 R^a 이다. 일부 실시형태에서, R^Y 는 -F, C_{1-3} 알킬, 또는 1 내지 3개의 -F로 치환되는 C_{1-3} 알킬이다.

[0195] 일부 실시형태에서, R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다. 예를 들어, R^{aN} 은 메틸일 수 있다.

[0196] 일부 실시형태에서, L^C 는 결합 또는 $-N(R^d)-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^C 는 결합 또는 $-N(H)-$ 이다. 예를 들어, L^C 는 결합일 수 있다. 예를 들어, L^C 는 -NH-일 수 있다.

[0197] 일부 실시형태에서, X는 CH이다.

[0198] 일부 실시형태에서,  모이어티는 이다. 일부 실시형태에서,  모이어티는 이다. 일부 실시형태에서,  모이어티는 이다. 일부 실시형태에서,  모이어티는



이다.

- [0199] 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^A)_{n1}$ -이고; L^A 및 $n1$ 은 (AA)에 따라 정의된다. 일부 실시형태에서, $n1$ 은 3 내지 5의 정수이다. 일부 실시형태에서, $n1$ 은 5 내지 9의 정수이다. 일부 실시형태에서, $n1$ 은 6, 7 또는 8이다. 일부 실시형태에서, $n1$ 은 9 내지 12의 정수이다.
- [0200] 일부 실시형태에서, L^A 및 $n1$ 은 (AA)에 따라 정의되고; L^A 의 1 내지 2 경우는 L^{A4} 이다. 일부 실시형태에서, L^A 의 1 경우는 L^{A4} 이다. 일부 실시형태에서, L^A 의 2 경우는 L^{A4} 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다:
- [0201] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [0202] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.
- [0203] 일부 실시형태에서, L^A 및 $n1$ 은 (AA)에 따라 정의되고; L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 이다. 일부 실시형태에서, L^A 의 1 내지 3(예를 들어 1 내지 2, 또는 2 내지 3) 경우는 L^{A3} 이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0204] 일부 실시형태에서, L^A 및 $n1$ 은 (AA)에 따라 정의되고; L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 이다. 일부 실시형태에서, L^A 의 2 내지 5 경우는 L^{A1} 이다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 2(예를 들어 0 내지 1) 경우는 $-\text{CHR}^L-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 1 경우는 $-\text{CHR}^L-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0205] 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^A)_{n1}$ -이고, L^A 및 $n1$ 은 (AA)에 따라 정의되고, $n1$ 은 5 내지 9의 정수이고; L^A 의 1 내지 2 경우는 L^{A4} 이고; L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 이고; L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 L^{A4} 는 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-\text{CHR}^L-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0206] 일부 실시형태에서, L 은:
- [0207] (i) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$;
- [0208] (ii) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-bb$;
- [0209] (iii) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-bb$; 및

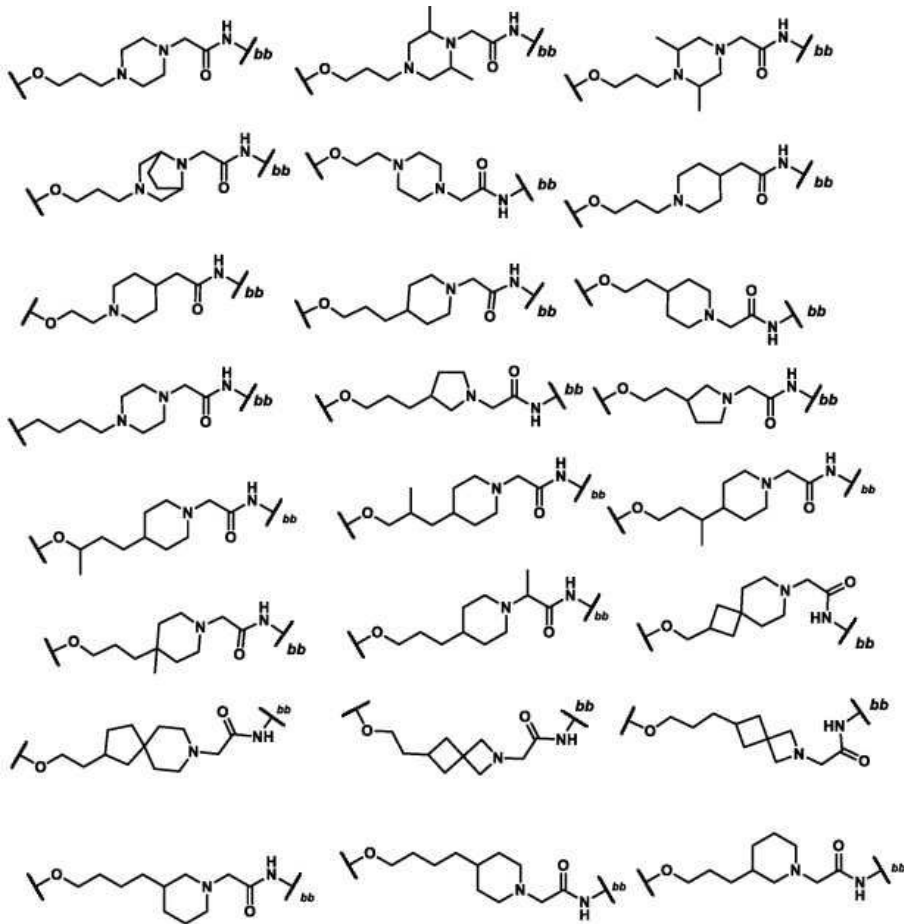
[0210] (iv) $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-3}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0211] 단, L 은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 각각의 L^{A4} 는 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0212] 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{2-9}-(L^{A3})_{0-1}-L^{A4}-bb$ 이고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌(예를 들어 5 내지 6원 헤테로사이클릴렌(예를 들어 6원 헤테로사이클릴렌(예를 들어 피페라지닐렌)))이다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0213] 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$ 이며; 단, L 은 1 내지 7개(예를 들어 2 내지 7개)의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{2}-bb$ 이며; 단, L 은 1 내지 5개(예를 들어 2 내지 5개)의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

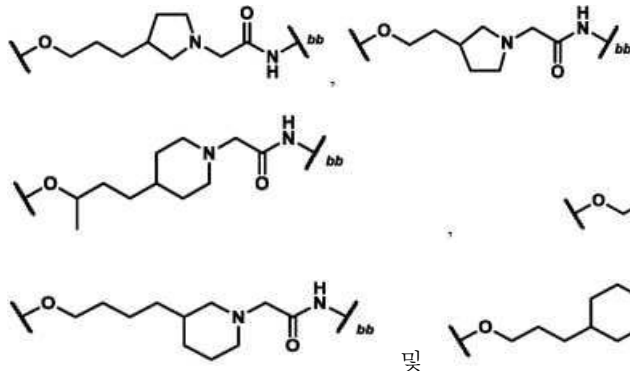
[0214] 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-N(R^d)-bb$ 이며; 단, L 은 1 내지 5개(예를 들어 2 내지 5개)의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원(예를 들어 질소 함유) 헤테로사이클릴렌일 수 있다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, L 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고:



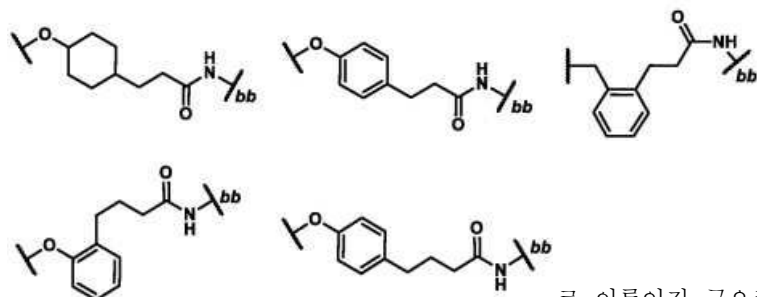
[0215]

[0216]

, *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, L은



및 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 예를 들어, L은

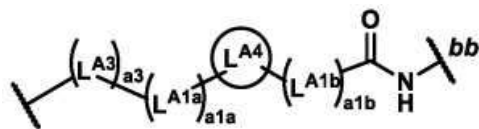


로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0217]

일부 실시형태에서, L은 화학식 (L-1)의 2가 기이고:

[0218] [화학식 (L-1)]



[0219]

[0220] 상기 식에서,

[0221] a_3 은 0 또는 1이고;

[0222] L^{A_3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0223] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0224] $L^{A_{1a}}$ 및 $L^{A_{1b}}$ 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0225] L^{A_4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0226] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[0227] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[0228] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0229] (L-1)의 일부 실시형태에서, a_3 은 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A_3} 은 -O-이다. (L-1)의 일부 실시형태에서, a_3 은 1이고; L^{A_3} 은 -O-이다. (L-1)의 일부 실시형태에서, a_3 은 0이다.

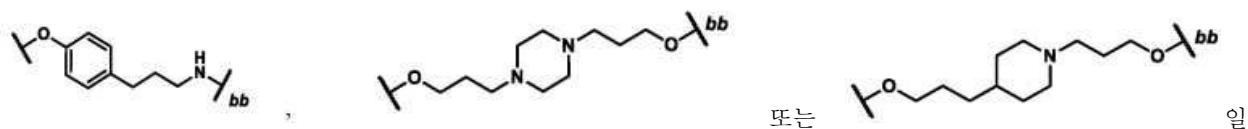
[0230] (L-1)의 일부 실시형태에서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 3 또는 4이다. 예를 들어, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 3일 수 있다. 예를 들어, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 4일 수 있다.

[0231] (L-1)의 일부 실시형태에서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 또는 5이다. 예를 들어, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 5일 수 있다. 예를 들어, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2일 수 있다.

[0232] (L-1)의 일부 실시형태에서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 1이다.

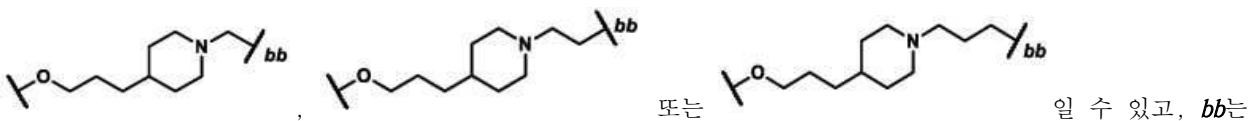
[0233] (L-1)의 일부 실시형태에서, $L^{A_{1a}}$ 및 $L^{A_{1b}}$ 의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-1)의 일부 실시형태에서, $L^{A_{1a}}$ 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; $L^{A_{1a}}$ 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; $L^{A_{1b}}$ 의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-1)의 일부 실시형태에서, $L^{A_{1b}}$ 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; $L^{A_{1b}}$ 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; $L^{A_{1a}}$ 의 각 경우는 -CH₂-이다.

[0234] 일부 실시형태에서, L은 -(L^{A₃})₀₋₁-(L^{A₁})₀₋₅-L^{A₄}-(L^{A₁})₀₋₅-L^{A₃}-bb이며; 단, L은 2 내지 7개의 L^{A₁}을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 -(L^{A₃})₀₋₁-(L^{A₁})₀₋₅-L^{A₄}-(L^{A₁})₀₋₅-O-bb, -(L^{A₃})₀₋₁-(L^{A₁})₀₋₅-L^{A₄}-(L^{A₁})₀₋₅-N(H)-bb, 또는 -(L^{A₃})₀₋₁-(L^{A₁})₀₋₅-L^{A₄}-(L^{A₁})₀₋₅-N(C₁₋₃ 알킬)-bb이며; 단, L은 2 내지 7개의 L^{A₁}을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A_4} 는 각각이 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 각각이 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A_1} 의 0 내지 1 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A_1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이다. 예를 들어, L은



수 있고, **bb**는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

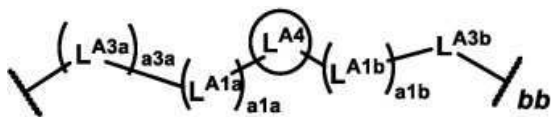
[0235] 일부 실시형태에서, **L**은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-bb$ 이며; 단, **L**은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; **bb**는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 (a) 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 (b) 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, **L**은



고리 C에의 부착점을 나타낸다.

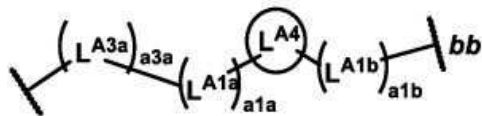
[0236] 일부 실시형태에서, **L**은 화학식 (L-2) 또는 (L-2a)의 2가 기이고:

[0237] [화학식 (L-2)]



[0238]

[0239] [화학식 (L-2a)]



[0240]

[0241] 상기 식에서,

[0242] **a3a**는 0 또는 1이고;

[0243] L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0244] **a1a** 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a** + **a1b**는 2 내지 7이고;

[0245] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0246] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0247] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

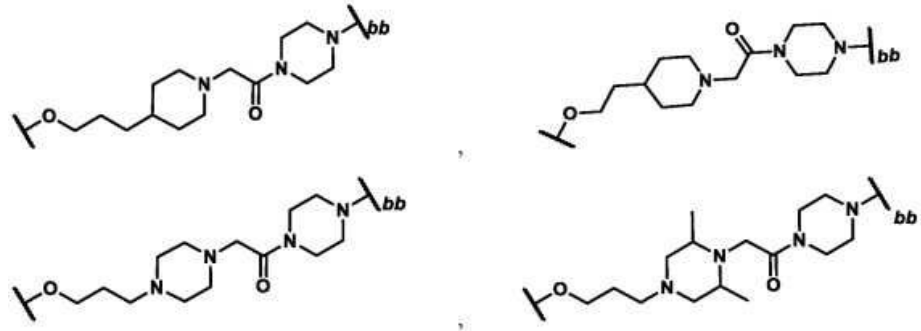
[0248] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0249] **bb**는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

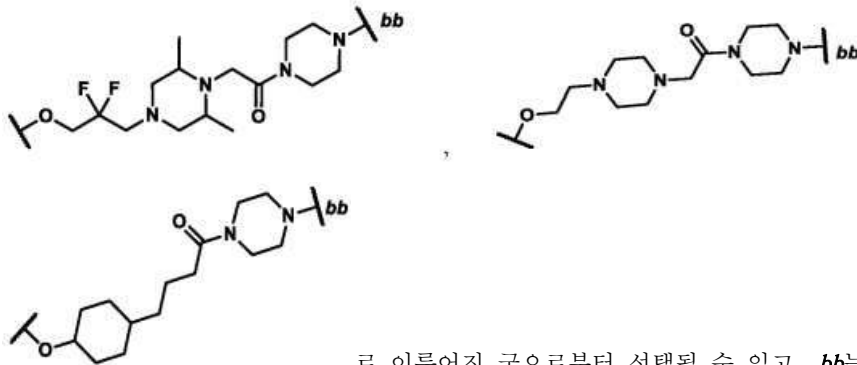
[0250] (L-2) 또는 (L-2a)의 일부 실시형태에서, **a3a**는 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3a} 는 $-O-$ 이다. (L-2) 또는 (L-2a)의 일부 실시형태에서, **a3a**는 1이고, L^{A3a} 는 $-O-$ 이다.

- [0251] (L-2)의 일부 실시형태에서, L^{A3b} 는 -N(H)- 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)-이다. (L-2)의 일부 실시형태에서, L^{A3b} 는 -O-이다.
- [0252] (L-2) 또는 (L-2a)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 2, 3 또는 4이다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 3일 수 있다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 4일 수 있다. 일부 실시형태에서, $a1a$ 는 3이다.
- [0253] (L-2) 또는 (L-2a)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 5 또는 6이다.
- [0254] (L-2) 또는 (L-2a)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-2) 또는 (L-2a)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-2) 또는 (L-2a)의 일부 실시형태에서, L^{A1b} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1a} 의 각 경우는 -CH₂-이다.
- [0255] 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-_{bb}$; $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$; 또는 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-L^{A3}-_{bb}$ 이며, 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(4 \text{ 내지 } 10\text{원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌})-_{bb}$; $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-(4 \text{ 내지 } 10\text{원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌})-_{bb}$; 또는 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-(4 \text{ 내지 } 10\text{원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌})-L^{A3}-_{bb}$ 이며, 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; 4 내지 10원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.
- [0256] 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$; $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페리디닐렌})-_{bb}$; $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피롤리디닐렌})-_{bb}$; $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$; $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-(\text{피페리디닐렌})-_{bb}$; 또는 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페리디닐렌})-O-_{bb}$ 이며, 단, L은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; 피페라지닐렌, 피페리디닐렌 및 피롤리디닐렌은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이다.
- [0257] 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(4 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클릴렌})-_{bb}$; 또는 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-(4 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클릴렌})-_{bb}$ 이며; 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고, 추가로 단, 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌은 2개의 고리 질소 원자를 함유하고 어떠한 부가적인 고리 헤테로원자를 함유하지 않고, 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$; 또는 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$ 이며; 단, L은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; 피페라지닐렌은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$; 또는 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$ 이며; 단, L은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 -CHR^L- 또는

$-\text{C}(\text{R}^1)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다.



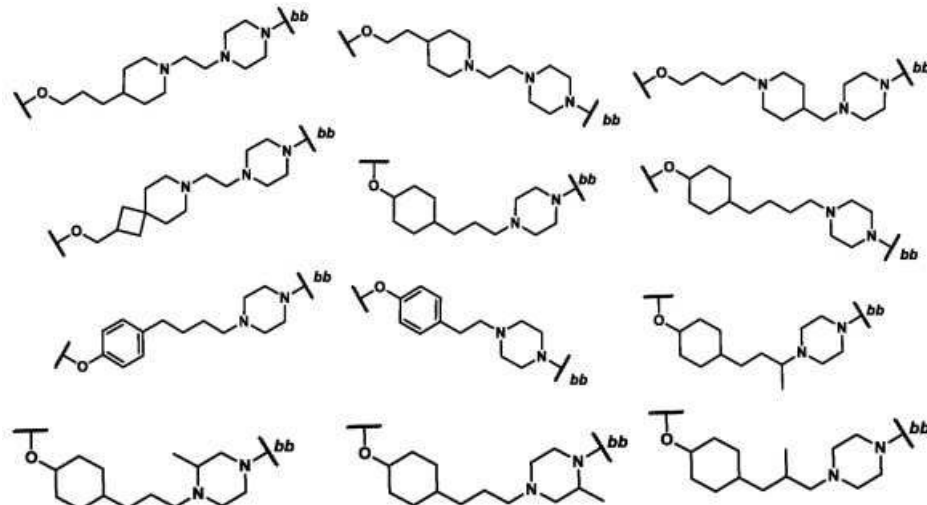
예를 들어, L 은



또는

로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

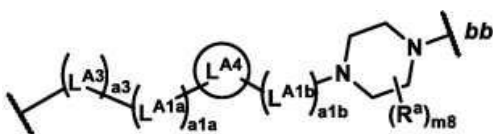
예를 들어, L 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고:



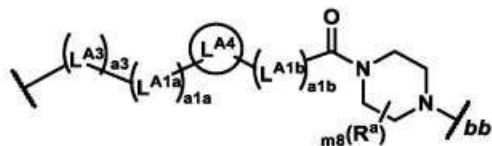
bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

일부 실시형태에서, L 은 화학식 (L-3) 또는 (L-4)의 2가 기이고:

[화학식 (L-3)]



[0265] [화학식 (L-4)]



[0266]

상기 식에서,

[0267]

$a3$ 은 0 또는 1이고;

[0268]

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0269]

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0270]

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0271]

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0272]

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[0273]

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[0274]

$m8$ 은 0, 1 또는 2이고;

[0275]

bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0276]

(L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $m8$ 은 0이다. (L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $m8$ 은 1이다. (L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $m8$ 은 2이다.

[0277]

(L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 은 0이다. (L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이고; L^{A3} 은 -O-이다.

[0278]

(L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 3 또는 4이다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 3일 수 있다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 4일 수 있다.

[0279]

(L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 5이다.

[0280]

(L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 2이다.

[0281]

(L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이다.

[0282]

(L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-3) 또는 (L-4)의 일부 실시형태에서, L^{A1b} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1a} 의 각 경우는 -CH₂-이다.

[0283]

일부 실시형태에서, L은 -(L^{A3})₀₋₁-(L^{A1})₀₋₅-L^{A4}-(L^{A1})₀₋₅-(4 내지 10원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌)-_{bb}; -(L^{A3})₀₋₁-(L^{A1})₀₋₅-L^{A4}-(L^{A1})₀₋₅-L^{A3}-(4 내지 10원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌)-_{bb}; 또는 -(L^{A3})₀₋₁-(L^{A1})₀₋₅-L^{A4}-(L^{A1})₀₋₅-(4 내지 10원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌)-L^{A3}-_{bb}이며; 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1}을 함유하고, 추가로 단, 4 내지 10원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌은 1개의 고리 질소 원자를 함유하고 어떠한 추가적인 고리 헤테로원자도 함유하지 않고, 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌은 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되고; bb

[0284]

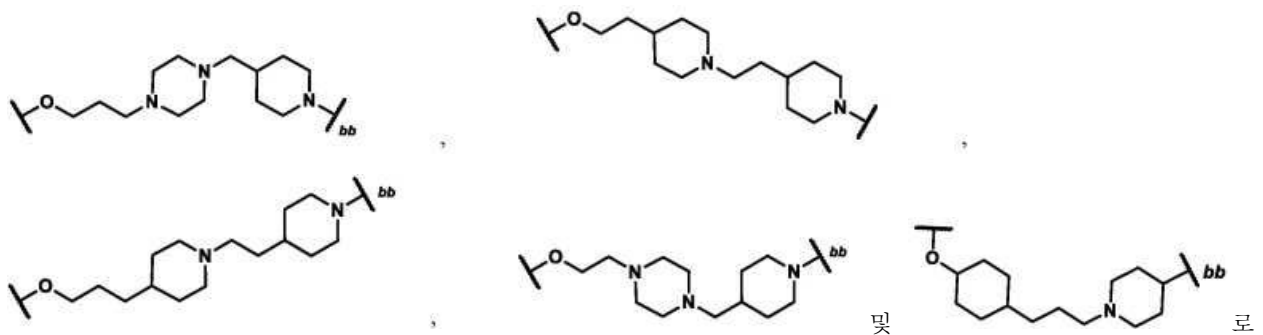
는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페리딘닐렌})_{-bb}$; $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-(\text{피페리딘닐렌})_{-bb}$; 또는 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페리딘닐렌})-O_{-bb}$ 이며; 단, L 은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; 피페리딘닐렌은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페리딘닐렌})_{-bb}$ 이며; 단, L 은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.

[0285]

예를

들어,

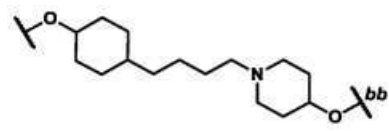
L 은



이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

[0286]

일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-L^{A3}_{-bb}$ 이며; 단, L 은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L 은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(4 \text{ 내지 } 10\text{원(예를 들어 } 6 \text{ 원)}) \text{ 헤테로사이클릴렌})-O_{-bb}$ 이며, 단, L 은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; 4 내지 10원(예를 들어 6원) 헤테로사이클릴렌은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고; bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, L 은



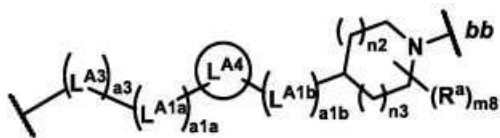
일 수 있고, bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

[0287]

일부 실시형태에서, L 은 화학식 (L-3a) 또는 (L-3b)의 2가 기이고:

[0288]

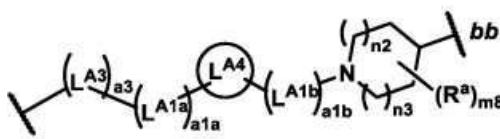
[화학식 (L-3a)]



[0289]

[0290]

[화학식 (L-3b)]



[0291]

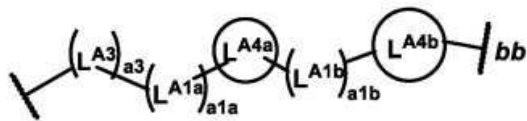
[0292]

상기 식에서,

[0293]

a_3 은 0 또는 1이고;

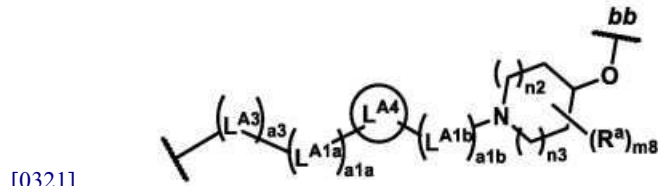
- [0294] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0295] **a1a** 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a** + **a1b**는 2 내지 5이고;
- [0296] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0297] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0298] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및
- [0299] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;
- [0300] **n2** 및 **n3**는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0301] **m8**은 0, 1 또는 2이고;
- [0302] **bb**는 **교리 C**에의 부착점을 나타낸다.
- [0303] 일부 실시형태에서, **L**은 화학식 (**L-3c**)의 2가 기이고:
- [0304] [화학식 (**L-3c**)]



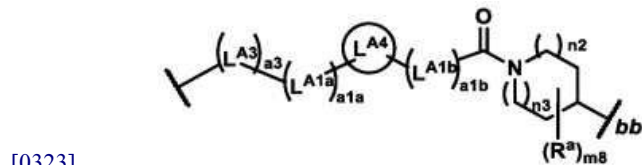
- [0305] 상기 식에서,
- [0306] **a3**은 0 또는 1이고;
- [0308] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0309] **a1a** 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a** + **a1b**는 2 내지 5이고;
- [0310] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0311] L^{A4a} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0312] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및
- [0313] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;
- [0314] **n2** 및 **n3**는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0315] **m8**은 0, 1 또는 2이고;
- [0316] L^{A4b} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클릴렌이고;
- [0317] **bb**는 **교리 C**에의 부착점을 나타낸다.
- [0318] 화학식 (**L-3c**)의 일부 실시형태에서, L^{A4b} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 7 내지 10원 스피로환식 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다. 예를 들어, L^{A4b} 는 일 수 있다. 화학식 (**L-3c**)의 일부 실시형태에서, L^{A4a} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

[0319] 일부 실시형태에서, L은 화학식 (L-3d) 또는 (L-4a)의 2가 기이고:

[0320] [화학식 (L-3d)]



[0322] [화학식 (L-4a)]



[0324] 상기 식에서,

[0325] a3은 0 또는 1이고;

[0326] L^{A3}은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0327] a1a 및 a1b는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a1a + a1b는 2 내지 5이고;

[0328] L^{A1a} 및 L^{A1b}는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0329] L^{A4}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0330] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[0331] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[0332] n2 및 n3은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0333] m8은 0, 1 또는 2이고;

[0334] bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0335] (L-3a), (L-3b), (L-3c), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, a3은 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3}은 O이다. (L-3a)의 일부 실시형태에서, a3은 1이고; L^{A3}은 -O-이다.

[0336] (L-3a), (L-3b), (L-3c), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, a1a + a1b는 3 또는 4이다. 예를 들어, a1a + a1b는 3일 수 있다. 예를 들어, a1a + a1b는 4일 수 있다.

[0337] (L-3a), (L-3b), (L-3c), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, a1a + a1b는 5이다.

[0338] (L-3a), (L-3b), (L-3c), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, a1a + a1b는 2이다.

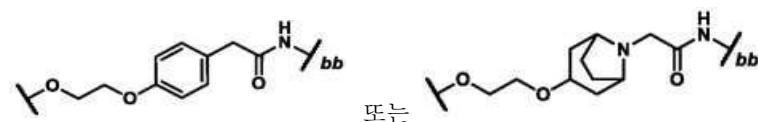
[0339] (L-3a), (L-3b), (L-3c), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 및 L^{A1b}의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-3a), (L-3b), (L-3c), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, L^{A1a}의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1a}의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1b}의 각 경우는 -CH₂-이다. (L-3a), (L-3b), (L-3c), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, L^{A1b}의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1b}의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고;

L^{A1a} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.

[0340] (L-3a), (L-3b) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, m8은 0이다. (L-3a), (L-3b), (L-3c) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, m8은 1이다. (L-3a), (L-3b), (L-3c) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, m8은 2이다.

[0341] (L-3a), (L-3b), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, n2는 1이고; n3은 1이다. (L-3a), (L-3b), (L-3d) 또는 (L-4a)의 일부 실시형태에서, n2는 0이고; n3은 1이다.

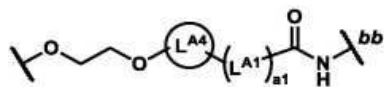
[0342] 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-3}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$ 이며; 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-CH_2CH_2-O-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$ 이고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌; 및 각각이 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, L은



일 수 있고, bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0343] 일부 실시형태에서, L은 화학식 (L-5)의 2가 기이고:

[0344] [화학식 (L-5)]



[0345]

[0346] 상기 식에서,

[0347] a1은 0 내지 3의 정수이고;

[0348] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0349] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0350] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

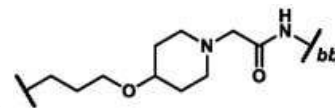
[0351] bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0352] (L-5)의 일부 실시형태에서, a1은 1이다.

[0353] (L-5)의 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.

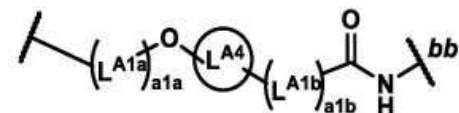
[0354] 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A1})_{1-5}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$ 이며; 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A1})_{2-3}-O-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)N(R^d)-bb$ 이며; 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는

$-\text{CHR}^{\text{L}}-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 예를 들어, L 은 일 수 있고, bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.



일부 실시형태에서, L 은 화학식 (L-5a)의 2가 기이고:

[화학식 (L-5a)]



상기 식에서,

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^{\text{L}}-$ 및 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

bb 는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

화학식 (L-5a)의 일부 실시형태에서, $a1a$ 는 3이다. 화학식 (L-5a)의 일부 실시형태에서, $a1b$ 는 1이다.

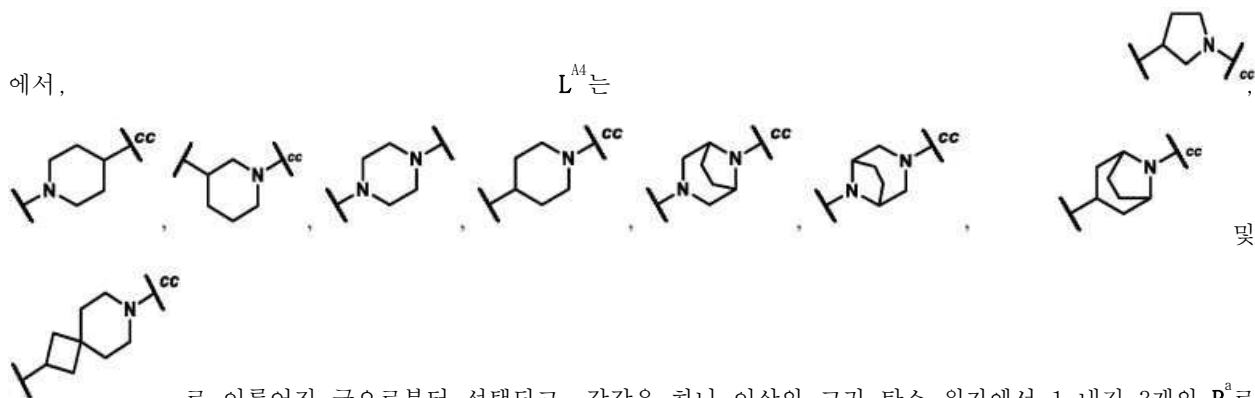
화학식 (L-5a)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 화학식 (L-5a)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 의 각 경우는 $-\text{CHR}^{\text{L}}-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 화학식 (L-5a)의 일부 실시형태에서, L^{A1b} 의 각 경우는 $-\text{CHR}^{\text{L}}-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이고; L^{A4} 의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다.

(L-1), (L-2), (L-2a), (L-3), (L-3a), (L-3b), (L-3d), (L-4), (L-4a), (L-5) 또는 (L-5a)의 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.

(L-1), (L-2), (L-2a), (L-3), (L-3a), (L-3b), (L-3d), (L-4), (L-4a), (L-5) 또는 (L-5a)의 일부 실시형태

에서,

L^{A4} 는



및

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc 는 L^{A1b} 또는 L^{A1} 에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의

R^a 는 독립적으로 F, 또는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이다.

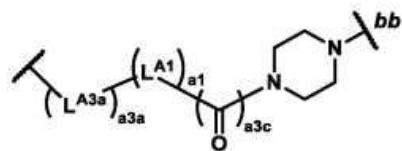
[0369] (L-1), (L-2), (L-2a), (L-3), (L-3a), (L-3b), (L-3d), (L-4), (L-4a), (L-5) 또는 (L-5a)의 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌이다. 예를 들어, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌일 수 있다.

[0370] (L-1), (L-2), (L-2a), (L-3), (L-3a), (L-3b), (L-3d), (L-4), (L-4a), (L-5) 또는 (L-5a)의 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이는 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌이다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌이다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌이다. 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,3-페닐렌이다.

[0371] 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-9}-(L^{A3})_{0-1}$ -(피페라지닐렌) $_{-bb}$ 이고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.

[0372] 일부 실시형태에서, L은 화학식 (L-6)의 2가 기이고:

[0373] [화학식 (L-6)]



[0374]

[0375] 상기 식에서,

[0376] L^{A3a} 는 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0377] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[0378] $a1$ 은 2 내지 11의 정수이고;

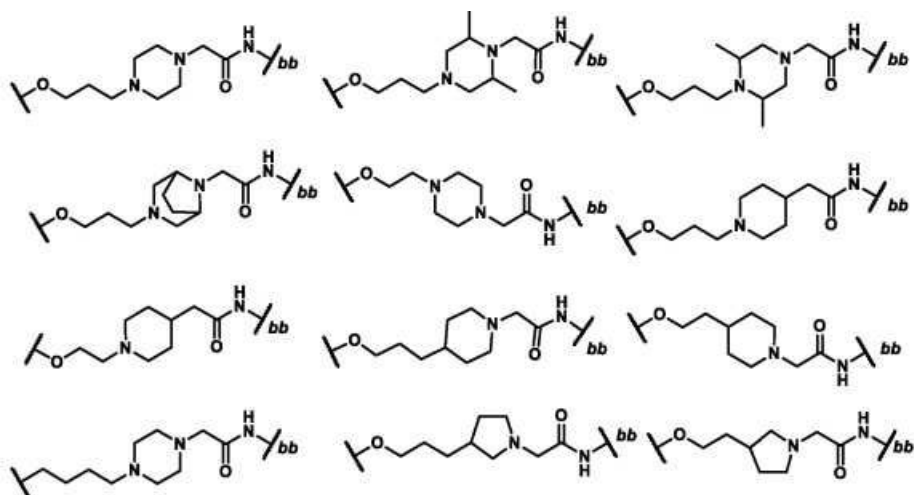
[0379] $a3c$ 는 0 또는 1이고;

[0380] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

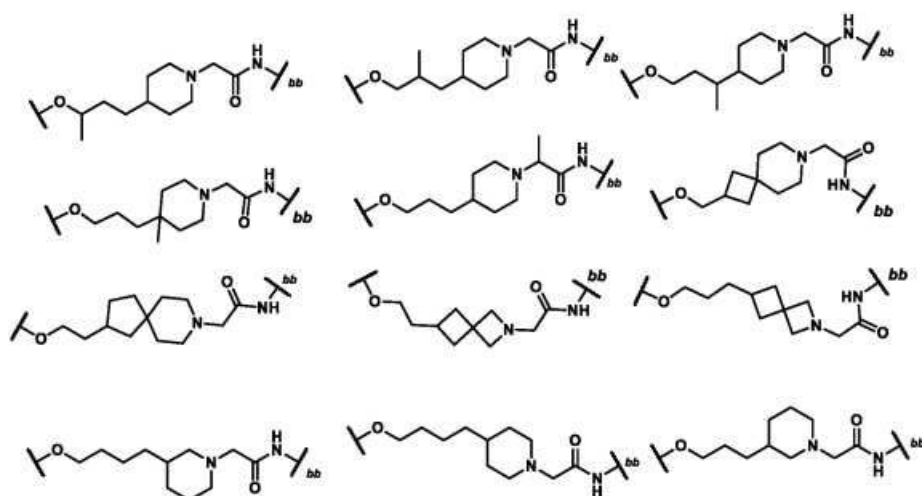
[0381] (L-6)의 일부 실시형태에서, $a3a$ 는 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3a} 는 $-O-$ 이다. (L-6)의 일부 실시형태에서, $a3a$ 는 1이고, L^{A3a} 는 $-O-$ 이다.

[0382] (L-6)의 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.

[0383] (L-6)의 일부 실시형태에서, $a1$ 은 2 내지 5의 정수이다. (L-6)의 일부 실시형태에서, $a1$ 은 5 내지 7(예를 들어 6)의 정수이다. (L-6)의 일부 실시형태에서, $a1$ 은 7 내지 9(예를 들어 8)의 정수이다. (L-6)의 일부 실시형태에서, $a1$ 은 9 내지 11의 정수이다.

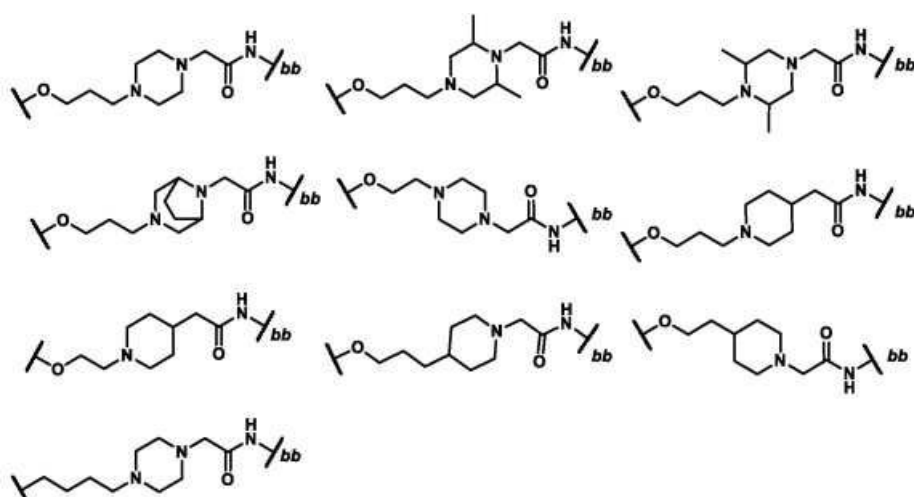


[0385]



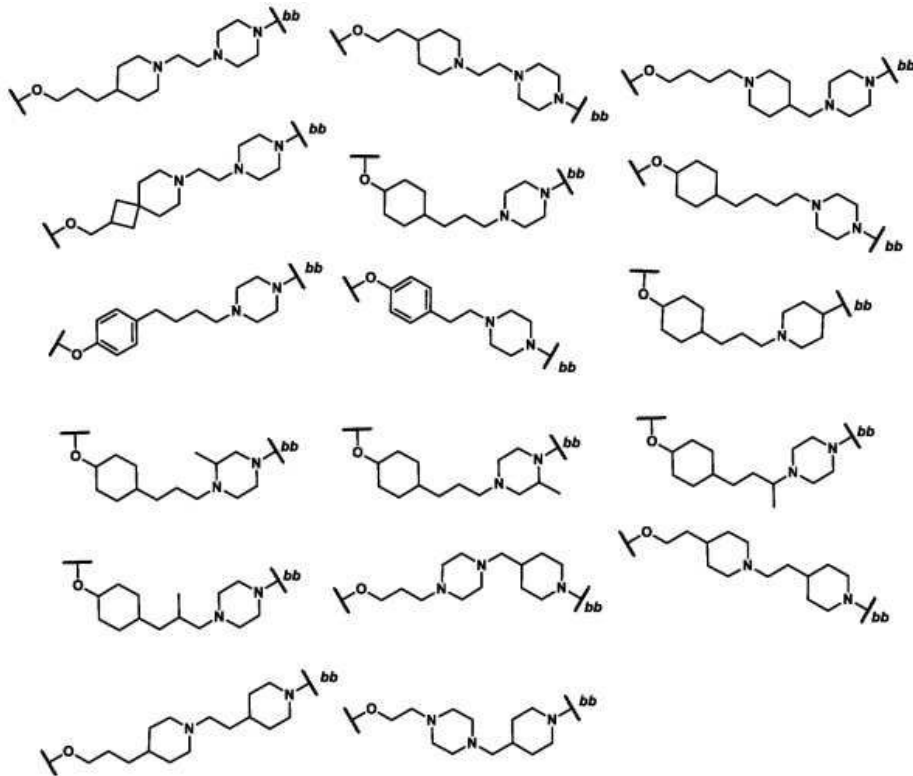
[0387] bb 는 코리 C 에의 부착점을 나타낸다.

[0388] 일부 실시형태에서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0390] bb 는 교리 C에의 부착점을 나타낸다.

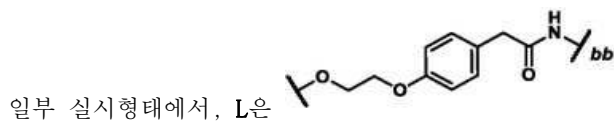
[0401] 일부 실시형태에서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



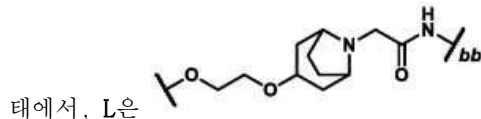
[0402]

[0403] bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0404]



이고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시



태에서, L은 이고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0405]

일부 실시형태에서, L은 $-(L^A)_{n1}-$ 이고; L^A 및 $n1$ 은 (BB)에 따라 정의된다. 일부 실시형태에서, $n1$ 은 3 내지 5의 정수이다. 일부 실시형태에서, $n1$ 은 5 내지 9의 정수이다. 일부 실시형태에서, $n1$ 은 9 내지 15의 정수이다. 일부 실시형태에서, L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 이다. 일부 실시형태에서, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 이다. 일부 실시형태에서, L^A 의 2 내지 3 경우는 L^{A3} 이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 C(=O)이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 -O-; -N(H)-; 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이다.

[0406]

일부 실시형태에서, L^A 및 $n1$ 은 (BB)에 따라 정의되고; $n1$ 은 3 내지 5의 정수이다. 일부 실시형태에서, L^A 및 $n1$ 은 (BB)에 따라 정의되고; $n1$ 은 9 내지 15의 정수이다.

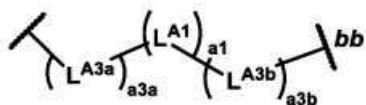
[0407]

일부 실시형태에서, L^A 및 $n1$ 은 (BB)에 따라 정의되고; L은 $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{1-15}-(L^{A3})_{0-2}-bb$ 이고, bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{1-15}-(L^{A3})_{1-2}-bb$ 이고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, L은 2 또는 3개의 L^{A3} 을 함유한다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 C(=O)이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 -O-; -N(H)-; 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이

다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0408] 일부 실시형태에서, L 은 화학식 (L-7)의 2가 기이고:

[0409] [화학식 (L-7)]



[0410]

[0411] 상기 식에서,

[0412] L^{A3a} 는 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0413] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[0414] $a1$ 은 1 내지 15의 정수이고;

[0415] 각각의 L^{A3b} 는 $C(=O)$, $-O-$, $N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0416] $a3b$ 는 1 또는 2이고;

[0417] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0418] (L-7)의 일부 실시형태에서, $-(L^{A3b})_{a3b}-$ 는 이다.

[0419] (L-7)의 일부 실시형태에서, $-(L^{A3b})_{a3b}-$ 는 $-N(H)-$ 또는 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 이다.

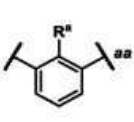
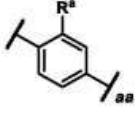
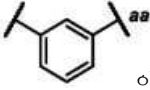
[0420] (L-7)의 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^{A1} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.

[0421] 일부 실시형태에서, L 은 (L-1)이고; 고리 A는 또는 이며, aa 는 L에의 부착점을 나타내고, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 메틸 또는 CF_3 이고; R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이다.

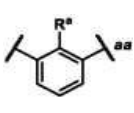
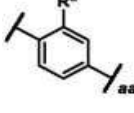
[0422] 일부 실시형태에서, L 은 (L-3)이고; 고리 A는 , 또는 이며, aa 는 L에의 부착점을 나타내고, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 메틸 또는 CF_3 이고; R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이다.

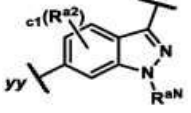
[0423] 일부 실시형태에서, L 은 (L-3a)이고; 고리 A는 , 또는 이며, aa 는 L에의 부착점을 나타내고, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 메틸 또는 CF_3 이고; R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이다.

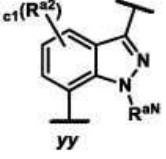
[0424]

일부 실시형태에서, L은 (L-3b)이고; **고리 A**는 ,  또는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내고, **고리 A** 상에 존재하는 R^a는 메틸 또는 CF₃이고; R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이다.

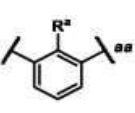
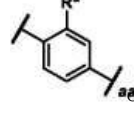
[0425]

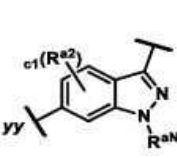
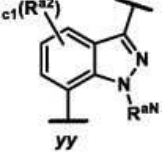
일부 실시형태에서, **고리 A**는  또는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내고, **고리 A** 상에

존재하는 R^a는 메틸 또는 CF₃이고; R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고; **고리 C**는  또는

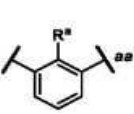
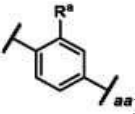
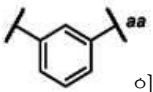
이며, R^{aN}은 C₁₋₃ 알킬(예를 들어 메틸)이고; c1은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

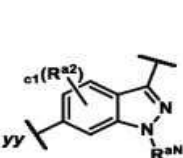
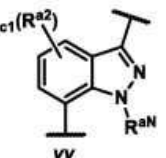
[0426]

화학식 (I)의 일부 실시형태에서, L은 (L-1)이고; **고리 A**는  또는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내고, **고리 A** 상에 존재하는 R^a는 메틸 또는 CF₃이고; R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고; **고리 C**

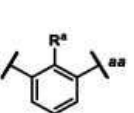
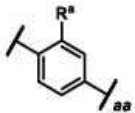
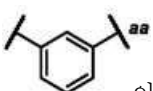
는  또는 이며, R^{aN}은 C₁₋₃ 알킬(예를 들어 메틸)이고; c1은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0427]

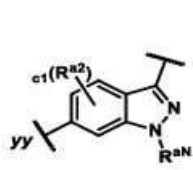
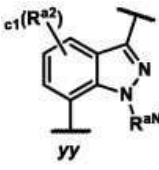
화학식 (I)의 일부 실시형태에서, L은 (L-3)이고; **고리 A**는 ,  또는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내고, **고리 A** 상에 존재하는 R^a는 메틸 또는 CF₃이고; R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆

알킬이고; **고리 C**는  또는 이며, R^{aN}은 C₁₋₃ 알킬(예를 들어 메틸)이고; c1은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

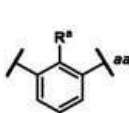
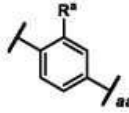
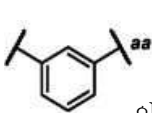
[0428]

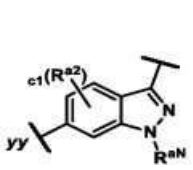
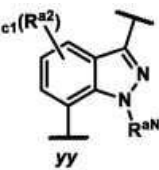
화학식 (I)의 일부 실시형태에서, L은 (L-3a)이고; **고리 A**는 ,  또는 이

며, aa 는 L에의 부착점을 나타내고, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 메틸 또는 CF_3 이고; R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$

알킬이고; 고리 C는  또는  이며, R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬(예를 들어 메틸)이고; $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0429]

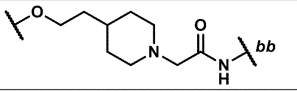
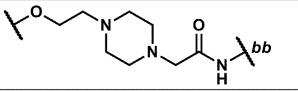
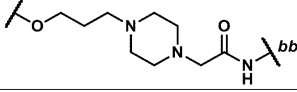
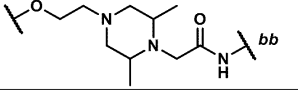
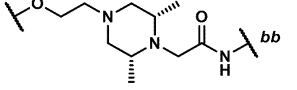
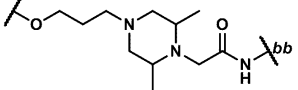
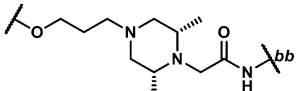
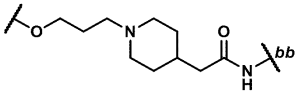
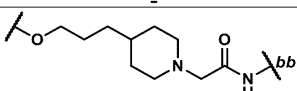
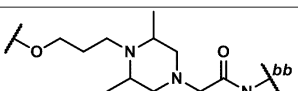
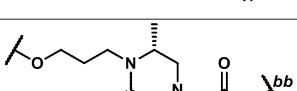
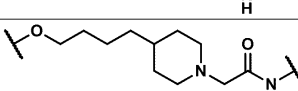
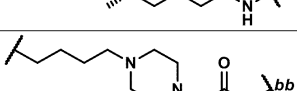
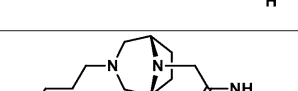
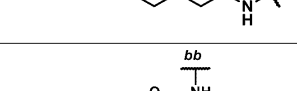
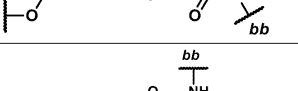
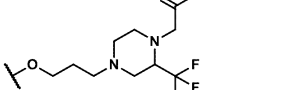
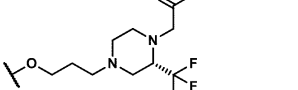
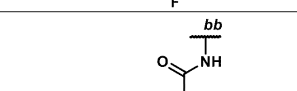
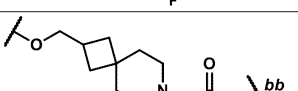
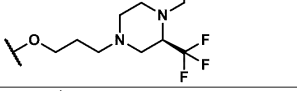
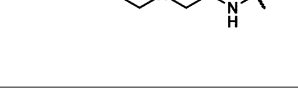
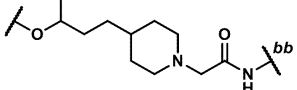
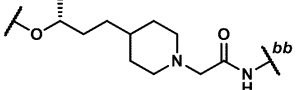
화학식 (I)의 일부 실시형태에서, L은 (L-3b)이고; 고리 A는 ,  또는  이며, aa 는 L에의 부착점을 나타내고, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 메틸 또는 CF_3 이고; R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$

알킬이고; 고리 C는  또는  이며, R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬(예를 들어 메틸)이고; $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

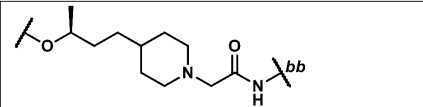
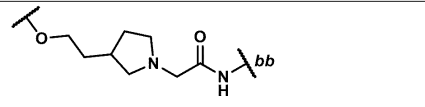
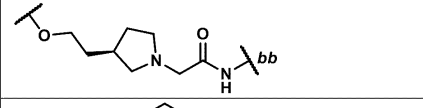
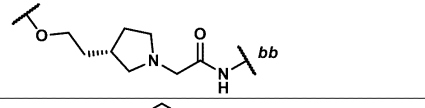
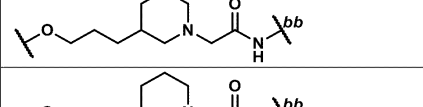
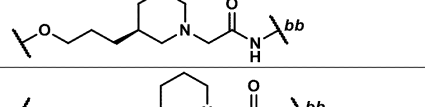
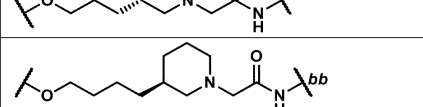
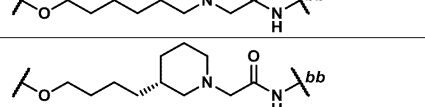
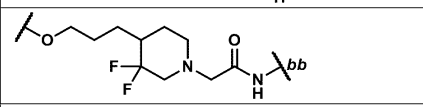
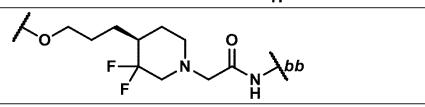
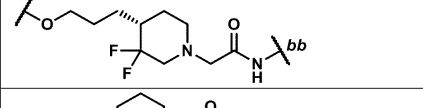
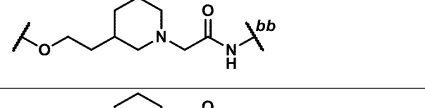
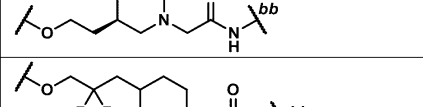
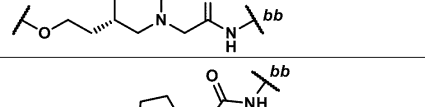
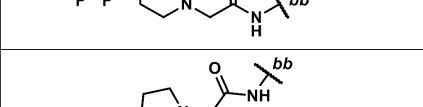
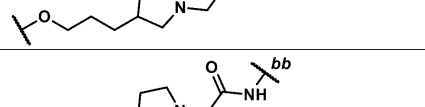
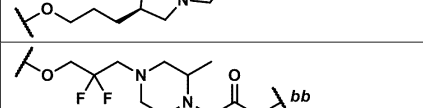
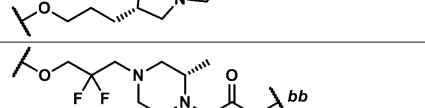
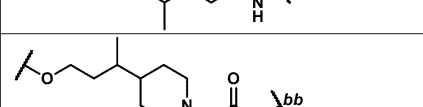
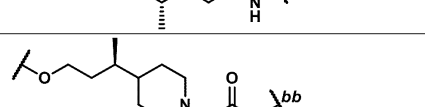
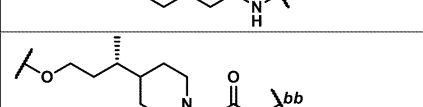
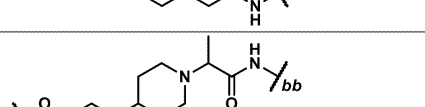
[0430]

일부 실시형태에서, L은 표 (L)에 도시된 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되고, bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다:

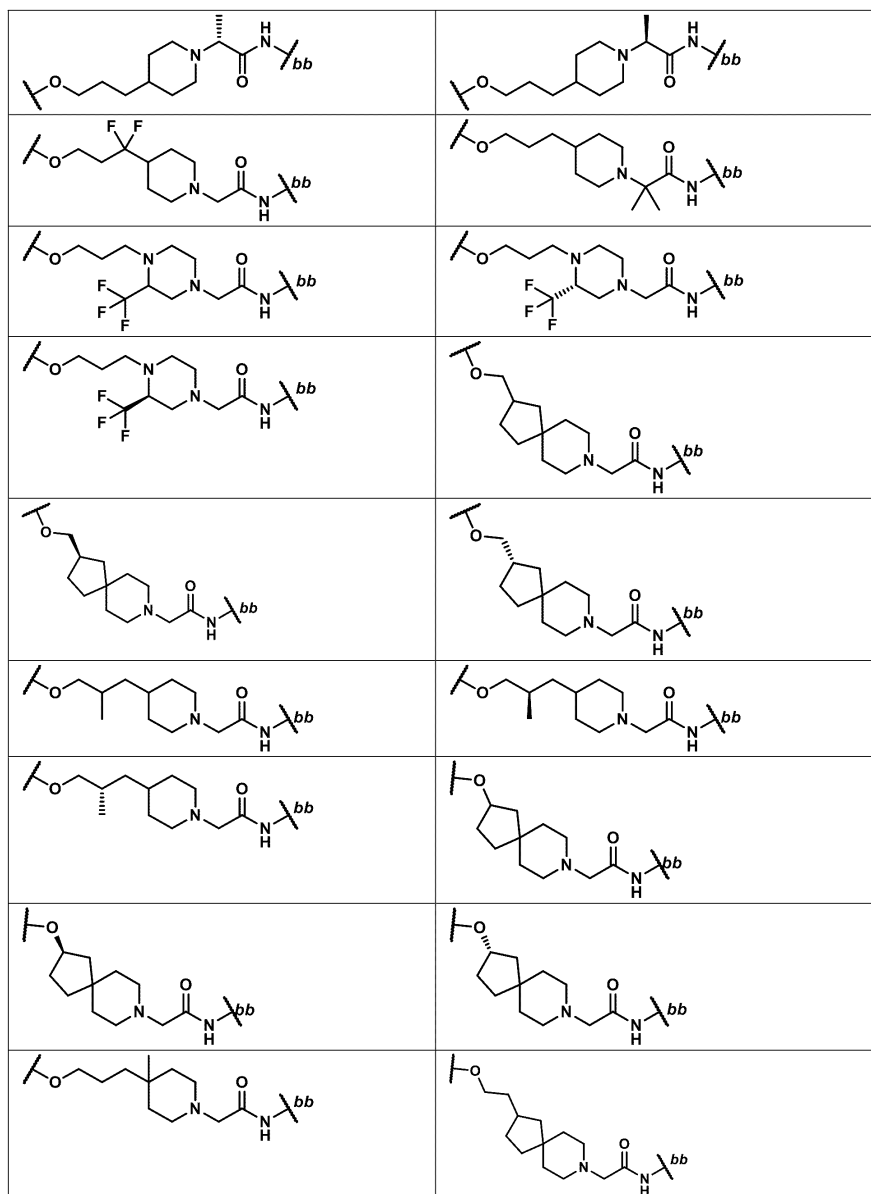
[0431] [표 (L)]

L 이 (L-1)일 때의 예	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0432]

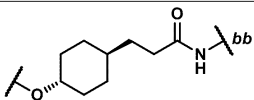
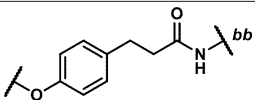
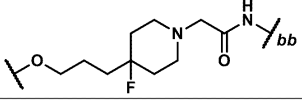
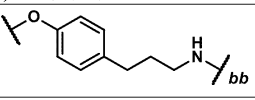
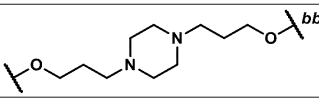
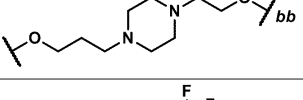
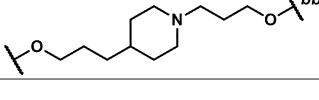
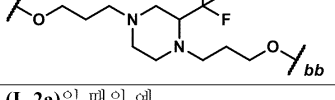
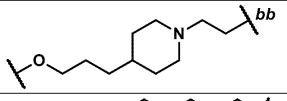
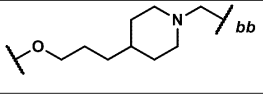
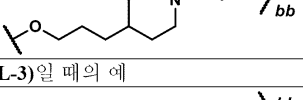
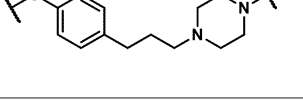
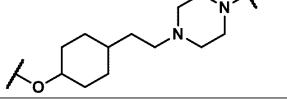
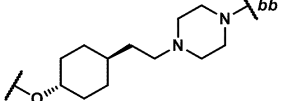
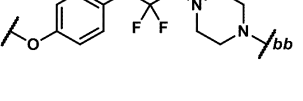
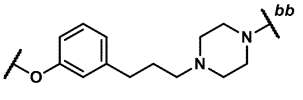
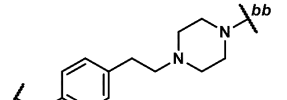
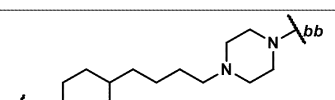
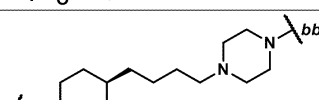
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0433]



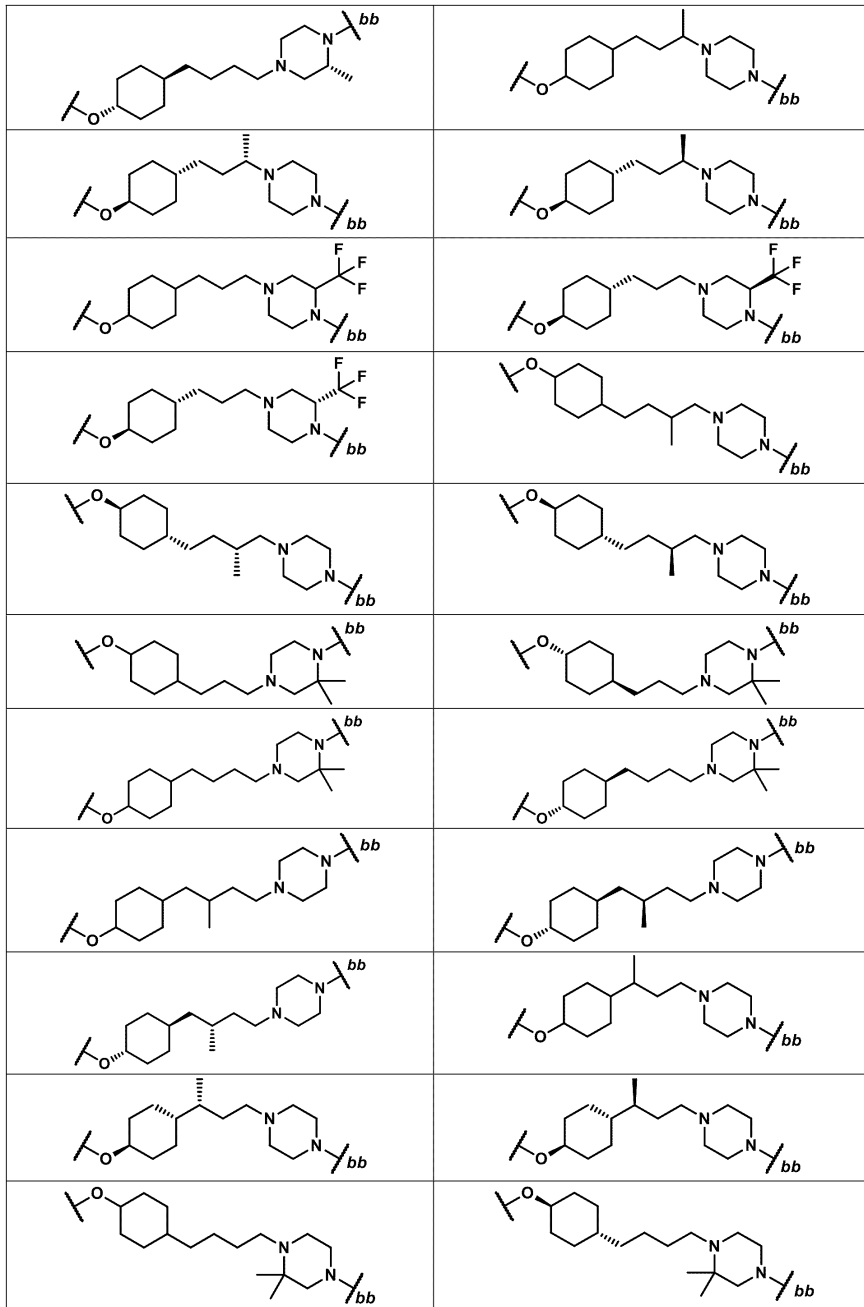
[0434]

[0435]

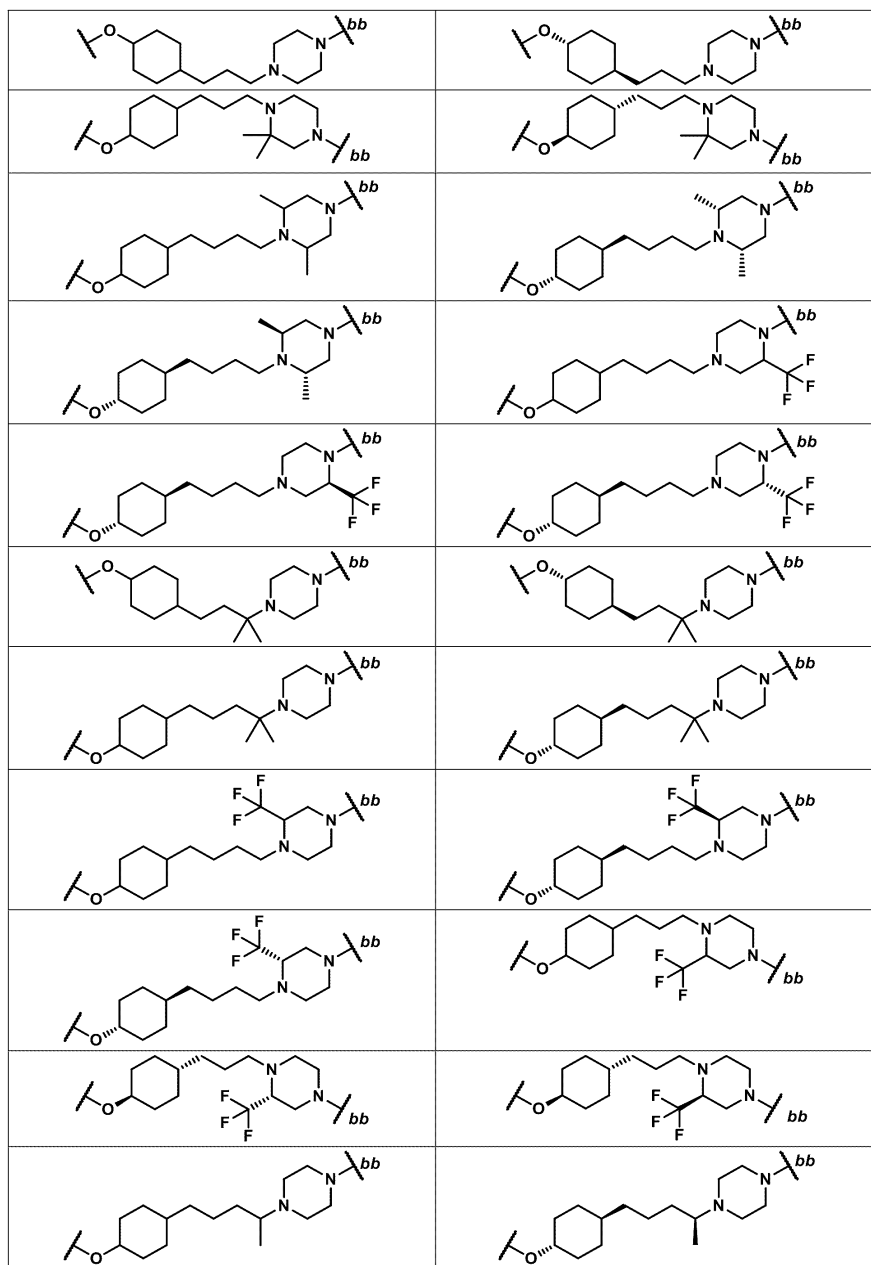
	
	
L 이 (L-2) 일 때의 예	
	
	
	
L 이 (L-2a) 일 때의 예	
	
	
L 이 (L-3) 일 때의 예	
	
	
	
	

[0436]

[0437]



[0438]



[0439]

L 이 (L-3a)일 때의 예	
L 이 (L-3b)일 때의 예	

[0441]

L 이 (L-3c)일 때의 예	
L 이 (L-3d)일 때의 예	
L 이 (L-4a)일 때의 예	
L 이 (L-5)일 때의 예	
L 이 (L-5a)일 때의 예	
L 이 (L-6)일 때의 예	

[0442]

[0443]

화학식 (I)의 일부 실시형태에서, L은 ㅍ (L)에 도시된 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0444]

고리 A는 , 또는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내고, 고리 A 상에 존재하는 R^a는 메틸 또는 CF₃이고; R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이다.

[0445]

화학식 (I)의 일부 실시형태에서, L은 ㅍ (L)에 도시된 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0446]

R^{an}은 C₁₋₃ 알킬(예를 들어 메틸)이고; c1은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

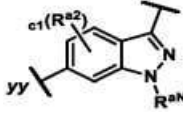
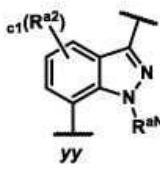
[0447]

화학식 (I)의 일부 실시형태에서, L은 ㅍ (L)에 도시된 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0448]

고리 A는 , 또는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내고, 고리 A 상에 존재하는 R^a는 메틸 또는 CF₃이고; R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;

[0449]

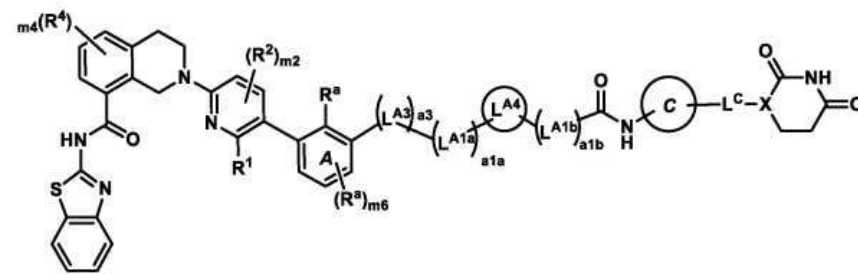
고리 C는  또는  이고, R^{aH} 은 C_{1-3} 알킬(예를 들어 메틸)이고; $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0450]

일부 실시형태에서, L은 (L-1)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0451]

[화학식 (I-A)]



[0452]

상기 식에서,

[0453]

$m6$ 은 0 또는 1이고;

[0454]

$a3$ 은 0 또는 1이고;

[0455]

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0456]

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0457]

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0458]

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0459]

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0460]

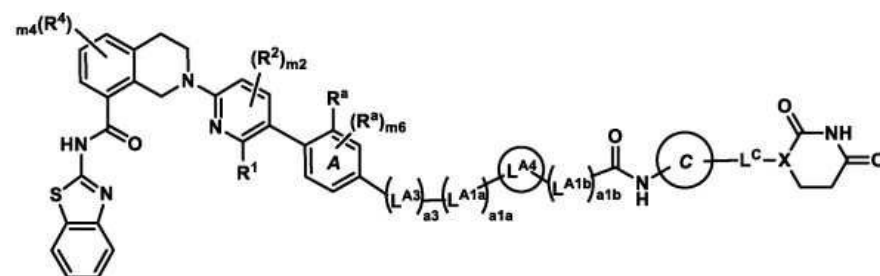
b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

[0461]

일부 실시형태에서, L은 (L-1)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0462]

[화학식 (I-B)]



[0464]

상기 식에서,

[0465]

[0466] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[0467] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0468] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0469] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0470] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0471] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0472] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

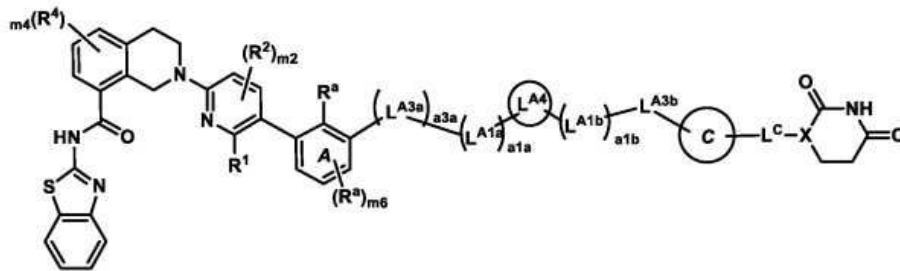
[0473] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨.

[0474] 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 은 -O-이다. 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이고; L^{A3} 은 -O-이다.

[0475] 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 0이다.

[0476] 일부 실시형태에서, L은 (L-2)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고;

[0477] [화학식 (I-C)]



[0478]

[0479] 상기 식에서,

[0480] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[0481] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[0482] L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0483] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 7이고;

[0484] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

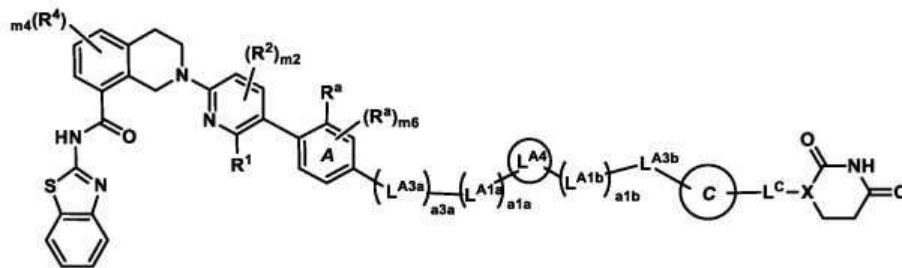
[0485] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0486] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[0487] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨.

[0488] 일부 실시형태에서, L은 (L-2)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-D)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고;

[0489] [화학식 (I-D)]



[0490]

[0491] 상기 식에서,

[0492] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[0493] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[0494] L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0495] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 7이고;

[0496] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0497] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0498] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[0499] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨.

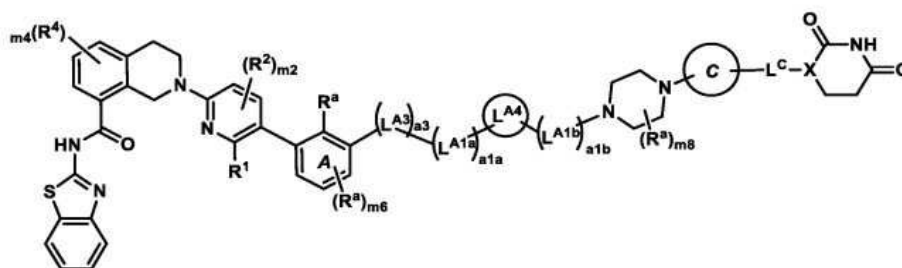
[0500] 화학식 (I-C) 또는 (I-D)의 일부 실시형태에서, L^{A3b} 는 -N(H)- 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)-이다.

[0501] 화학식 (I-C) 또는 (I-D)의 일부 실시형태에서, $a3a$ 는 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3a} 는 -O-이다.

[0502] 화학식 (I-C) 또는 (I-D)의 일부 실시형태에서, $a3a$ 는 0이다.

[0503] 일부 실시형태에서, L은 (L-3)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고;

[0504] [화학식 (I-E)]



[0505]

[0506] 상기 식에서,

[0507] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[0508] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0509] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0510] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[0511] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0512] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

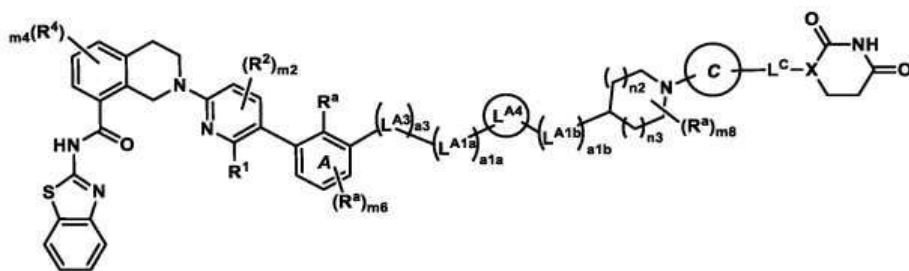
[0513] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0514] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0515] m8은 0, 1 또는 2이다.

[0516] 일부 실시형태에서, L은 (L-3a)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-Ea)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0517] [화학식 (I-Ea)]



[0518]

[0519] 상기 식에서,

[0520] m6은 0 또는 1이고;

[0521] a3은 0 또는 1이고;

[0522] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0523] a1a 및 a1b는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a1a + a1b는 2 내지 5이고;

[0524] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0525] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0526] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

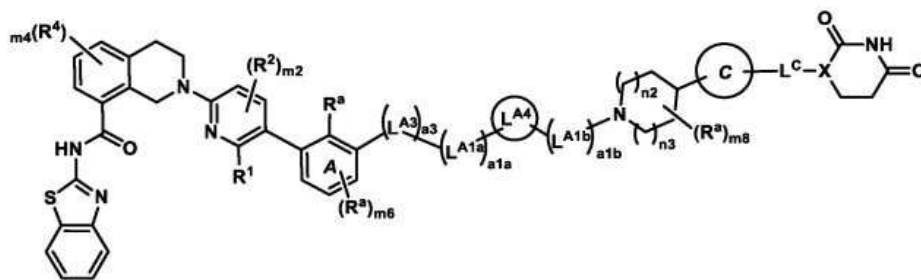
[0527] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0528] n2 및 n3은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0529] m8은 0, 1 또는 2이다.

[0530] 일부 실시형태에서, L은 (L-3b)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-Eb)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0531] [화학식 (I-Eb)]



[0532]

[0533] 상기 식에서,

[0534] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[0535] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0536] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0537] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[0538] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0539] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0540] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

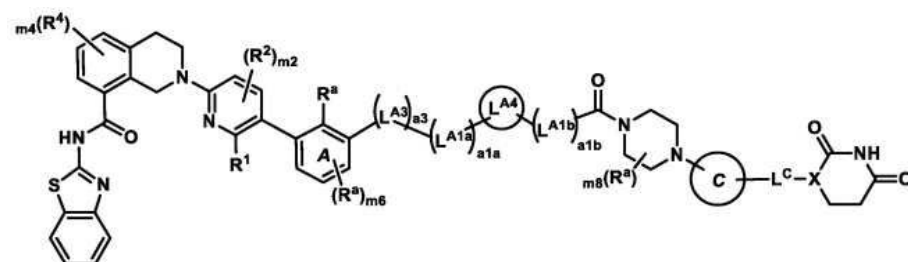
[0541] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[0542] $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0543] $m8$ 은 0, 1 또는 2이다.

[0544] 일부 실시형태에서, L은 (L-4)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-F)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고;

[0545] [화학식 (I-F)]



[0546]

[0547] 상기 식에서,

[0548] $m6$ 은 0 또는 1이고;

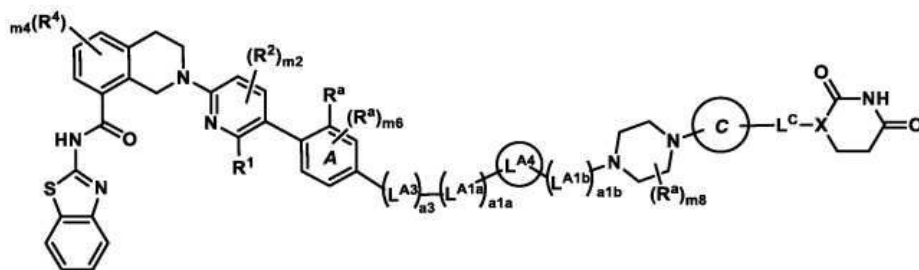
[0549] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0550] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0551] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[0552] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

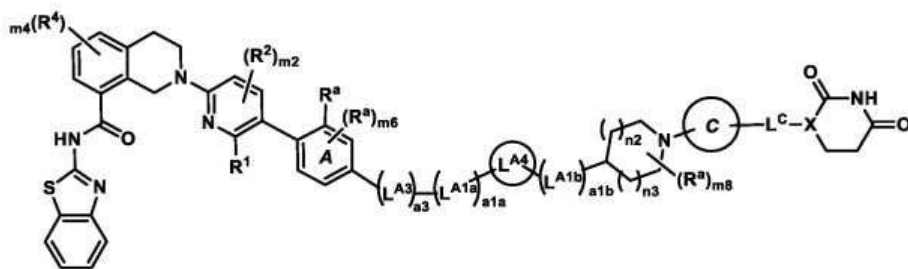
- [0553] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0554] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [0555] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [0556] m8은 0, 1 또는 2이다.
- [0557] 화학식 (I-E), (I-Ea), (I-Eb) 또는 (I-F)의 일부 실시형태에서, m8은 0이다. 화학식 (I-E), (I-Ea), (I-Eb) 또는 (I-F)의 일부 실시형태에서, m8은 1이다. 화학식 (I-E), (I-Ea), (I-Eb) 또는 (I-F)의 일부 실시형태에서, m8은 2이다.
- [0558] 화학식 (I-Ea) 또는 (I-Eb)의 일부 실시형태에서, n2는 1이고; n3은 1이다. 화학식 (I-Ea) 또는 (I-Eb)의 일부 실시형태에서, n2는 0이고; n3은 1이다.
- [0559] 일부 실시형태에서, L은 (L-3) 또는 (L-4)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-E) 또는 (I-F)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I-F)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I-Ea)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I-Eb)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0560] 일부 실시형태에서, L은 (L-3)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-G)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:
- [0561] [화학식 (I-G)]



- [0562] 상기 식에서,
- [0563] m6은 0 또는 1이고;
- [0564] a3은 0 또는 1이고;
- [0566] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0567] a1a 및 a1b는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a1a + a1b는 2 내지 5이고;
- [0568] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0569] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0570] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [0571] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [0572] m8은 0, 1 또는 2이다.
- [0573] 일부 실시형태에서, L은 (L-3a)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-Ga)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허

용 가능한 염이고:

[화학식 (I-Ga)]



상기 식에서,

$m6$ 은 0 또는 1이고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

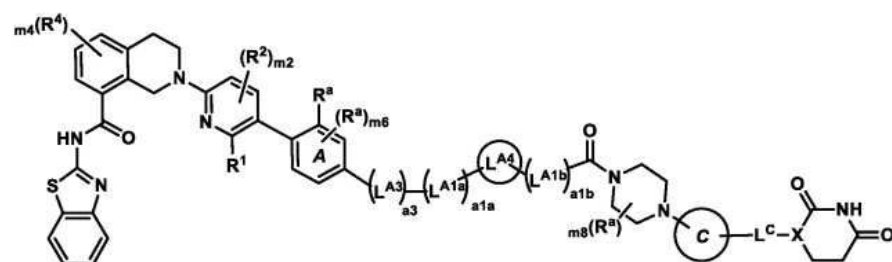
b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

$n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

$m8$ 은 0, 1 또는 2이다.

일부 실시형태에서, L은 (L-4)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[화학식 (I-H)]



상기 식에서,

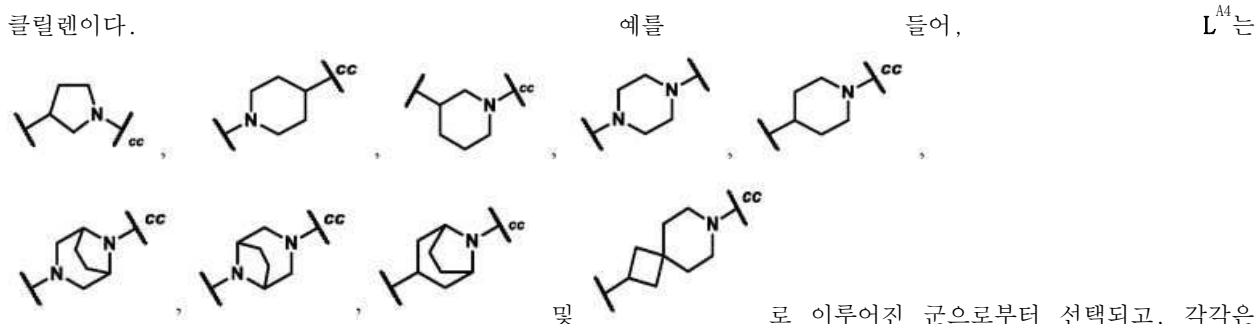
$m6$ 은 0 또는 1이고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

- [0595] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0596] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0597] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [0598] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [0599] m8은 0, 1 또는 2이다.
- [0600] 일부 실시형태에서, L은 (L-3) 또는 (L-4)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-G) 또는 (I-H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I-G)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I-H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 (I-Ga)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0601] 화학식 (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, a3은 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 은 -O-이다. 화학식 (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, a3은 1이고; L^{A3} 은 -O-이다.
- [0602] 화학식 (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, a3은 0이다.
- [0603] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, a1a + a1b는 3이다.
- [0604] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, a1a + a1b는 4이다.
- [0605] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, a1a + a1b는 2 또는 5이다. 예를 들어, a1a + a1b는 5일 수 있다.
- [0606] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.
- [0607] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.
- [0608] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, L^{A1b} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1a} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다.
- [0609] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원(예를 들어 단환식 또는 이환식) 헤테로사이클릴렌이다.



하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타낸다.

[0610] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^a 는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 할로, -OH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0611] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이다.

[0612] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌이다. 예를 들어, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌일 수 있다.

[0613] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환된다. 예를 들어, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌일 수 있다. 예를 들어, L^{A4} 는 1,2-페닐렌 또는 1,3-페닐렌일 수 있고, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환된다.

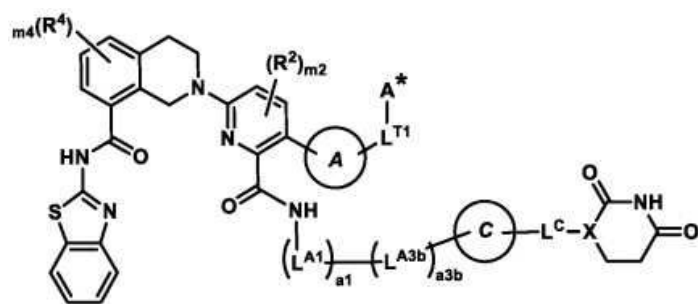
[0614] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, $m6$ 는 0이다.

[0615] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이다.

[0616] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)OH$ 이다. 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb) (I-F), (I-G), (I-Ga) 또는 (I-H)의 일부 실시형태에서, R^1 은 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이다.

[0617] 일부 실시형태에서, L은 (L-7)이고; $a3a$ 는 0이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0618] [화학식 (II-A)]



[0619]

[0620] 상기 식에서,

[0621] 고리 A는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고;

[0622] L^{T1} 은 결합 또는 CH_2 이고;

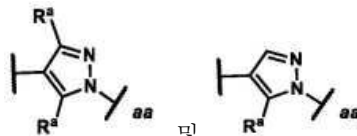
[0623] A^* 는 H, 또는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-15} 사이클로알킬이고;

[0624] L^{A3b} 는 $C(=O)$, -O-, $N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0625] a3b는 1 또는 2이고;

[0626] a1은 1 내지 15의 정수이다.

[0627] 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, **고리 A**는 1 내지 2개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴렌이다.



화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, **고리 A**는 로 이루어진 군으로부터 선택되고, **aa**는 L^{T1} 에의 부착점을 나타낸다.

[0628] 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, L^{T1} 은 CH_2 이다.

[0629] 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, A^* 는 H이다.

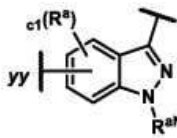
[0630] 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, A^* 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-15} 사이클로알킬이다. 예를 들어, A^* 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 아다만틸일 수 있다.

[0631] 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, **a1**은 1 내지 3의 정수이다. 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, **a1**은 4 내지 6의 정수이다. 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, **a1**은 7 내지 9의 정수이다. 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, **a1**은 10 내지 15의 정수이다.

[0632] 화학식 (II-A)의 일부 실시형태에서, $-(L^{A3b})_{a3b}-$ 는 이고, **bb**는 **고리 C**에의 부착점을 나타낸다.

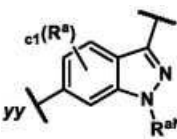
[0633] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, **m2**는 0이다. 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, **m4**는 0이다.

[0634] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



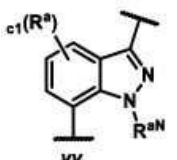
부 실시형태에서, **고리 C**는 이다.

[0635] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



부 실시형태에서, **고리 C**는 이다.

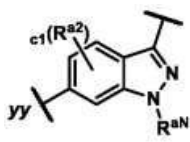
[0636] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



부 실시형태에서, **고리 C**는 이다.

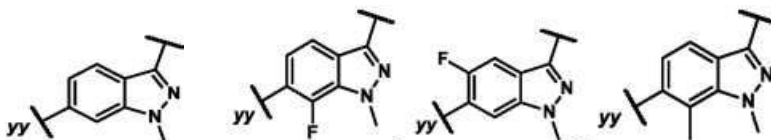
[0637] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, R^{aH} 은 C_{1-3} 알킬이다. 예를 들어, R^{aH} 은 메틸일 수 있다.

[0638] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일

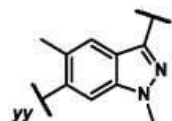


부 실시형태에서, **고리 C**는 이고; R^{a1} 은 C_{1-3} 알킬(예를 들어 메틸)이고; $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된

다. 예를 들어, **고리 C**는



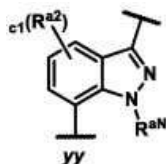
또는



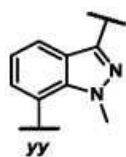
일 수 있다.

[0639]

화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



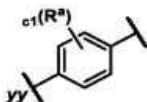
부 실시형태에서, **고리 C**는 이고; R^{a1} 은 C_{1-3} 알킬(예를 들어 메틸)이고; $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.



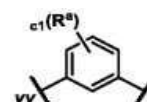
예를 들어, **고리 C**는 일 수 있다.

[0640]

화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



부 실시형태에서, **고리 C**는 이다. 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb),



(I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, **고리 C**는 이다.

[0641]

화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, $c1$ 은 0이다.

[0642]

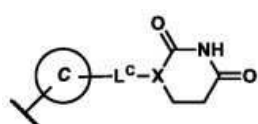
화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, L^c 는 결합이다. 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, L^c 는 -NH-이다.

[0643]

화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일부 실시형태에서, X 는 CH이다.

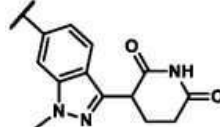
[0644]

화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



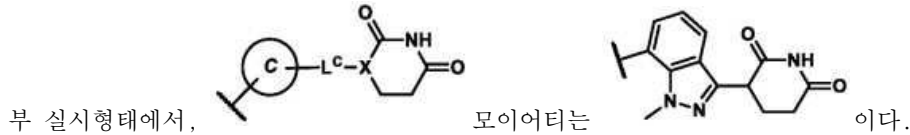
부 실시형태에서,

모이어티는

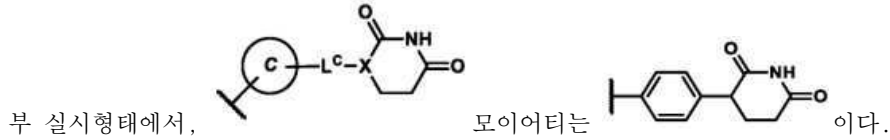


이다.

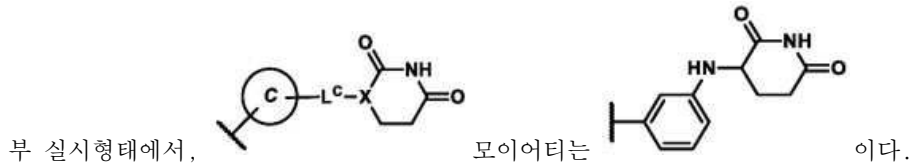
[0645] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



[0646] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일

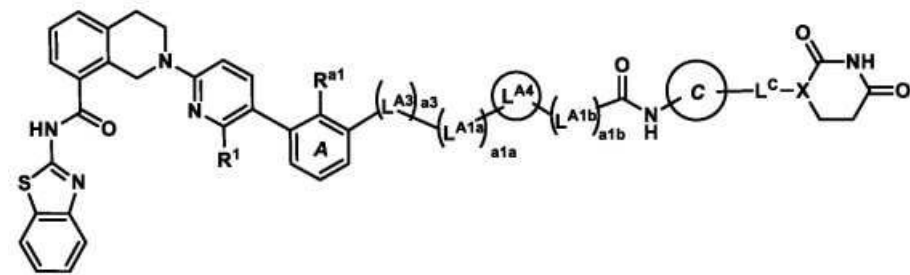


[0647] 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-Ea), (I-Eb), (I-F), (I-G), (I-Ga), (I-H) 또는 (II-A)의 일



[0648] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 고:

[0649] [화학식 (I-A-1)]



[0650]

상기 식에서,

[0651]

R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[0652]

R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0653]

$a3$ 은 0 또는 1이고;

[0654]

L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0655]

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0656]

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0657]

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0658]

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0659]

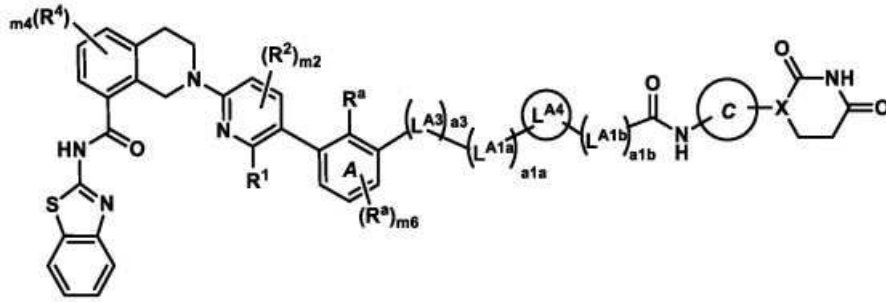
b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

[0660]

일부 실시형태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 고:

[0661]

[0662] [화학식 (I-A-2)]



[0663]

[0664] 상기 식에서,

[0665] m_6 은 0 또는 1이고;

[0666] a_3 은 0 또는 1이고;

[0667] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0668] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

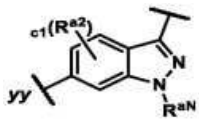
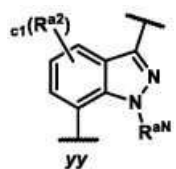
[0669] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0670] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0671] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

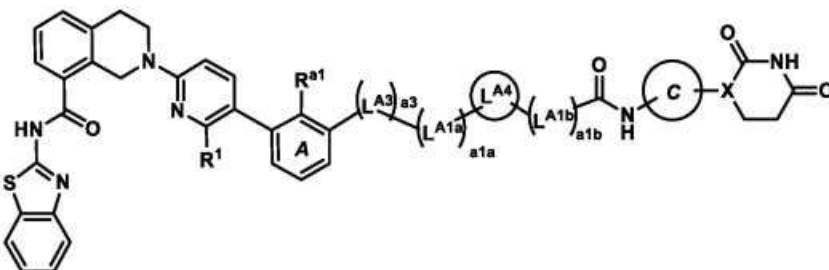
[0672] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[0673]

고리 C는  또는 이며, c_1 은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{an}은 C₁₋₃ 알킬이다.

[0674] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0675] [화학식 (I-A-3)]



[0676]

[0677] 상기 식에서,

[0678] R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;

[0679] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0680] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0681] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

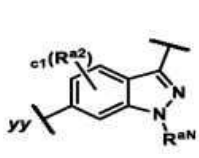
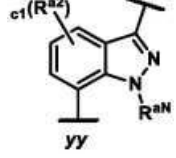
[0682] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0683] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0684] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0685] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0686] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0687] 고리 C는  또는  이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[0688] 화학식 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)의 일부 실시형태에서:

[0689] $a3$ 은 1이고;

[0690] L^{A3} 은 -O-이고;

[0691] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CH(Me)-$ 및 $-CF_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0692] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원(예를 들어 질소 함유) 헤테로사이클릴렌이다.

[0693] 화학식 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)의 일부 실시형태에서:

[0694] $a3$ 은 1이고;

[0695] L^{A3} 은 -O-이고;

[0696] $a1b$ 는 1이고;

[0697] L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이고;

[0698] 각각의 L^{A1a} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1a} 는 $-CH(Me)-$ 이고;

[0699] L^{A4} 는 -F, 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.

[0700] 화학식 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)의 일부 실시형태에서:

[0701] $a3$ 은 1이고;

[0702] L^{A3} 은 -O-이고;

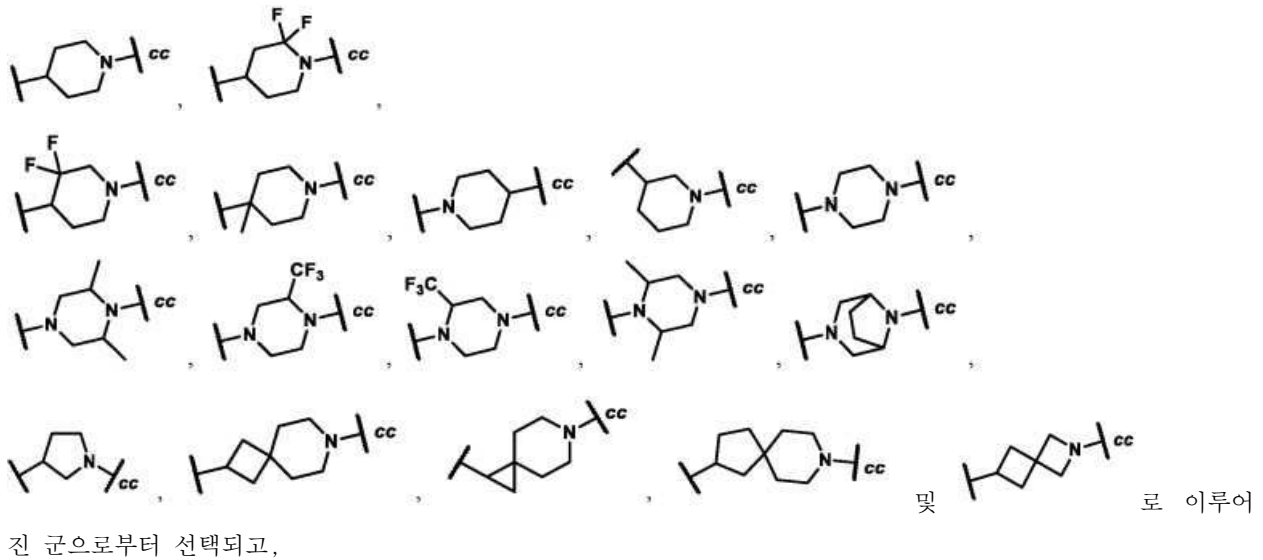
[0703] **a1b**는 1이고;

[0704] L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이고;

[0705] **a1a**는 1, 2 또는 3이고;

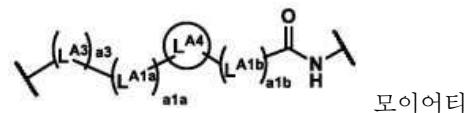
[0706] 각각의 L^{A1a} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1a} 는 $-CH(Me)-$ 이고;

[0707] L^{A4} 는



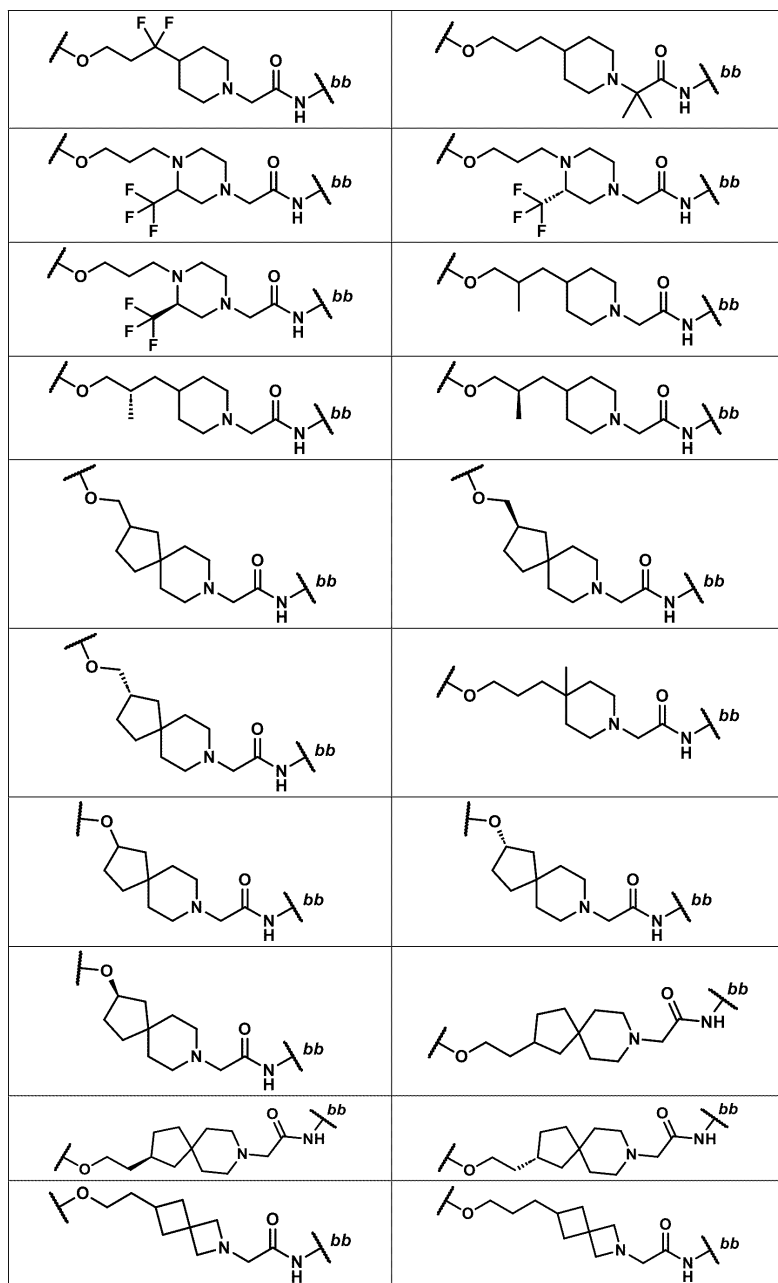
[0708] cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타낸다.

[0709] 화학식 (I-A), (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)의 일부 실시형태에서, 는 표 (L-I-A)에 도시된 군으로부터 선택되고:



[0710] [표 (L-I-A)]

[0711]



[0713]

[0714]

[0715]

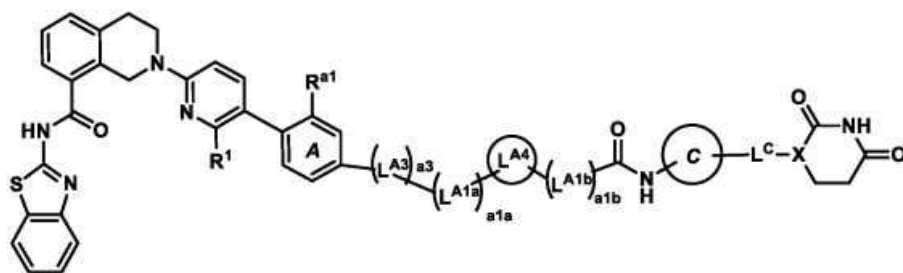
*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0716]

일부 실시형태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 화학식 (I-B-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0717]

[화학식 (I-B-1)]



[0718]

[0719]

상기 식에서,

[0720]

R^1 은 $C(0)OH$ 또는 $C(0)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[0721]

R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0722]

$a3$ 은 0 또는 1이고;

[0723]

L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0724]

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0725] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^L-$ 및 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

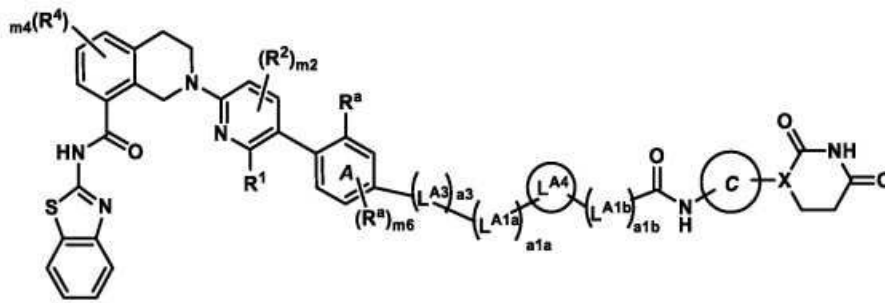
[0726] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0727] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0728] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

[0729] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 화학식 (I-B-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0730] [화학식 (I-B-2)]



[0731]

[0732] 상기 식에서,

[0733] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[0734] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0735] L^{A3} 은 $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$ 및 $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

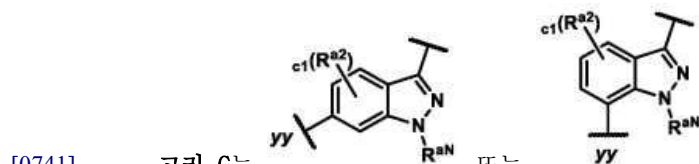
[0736] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0737] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^L-$ 및 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0738] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0739] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

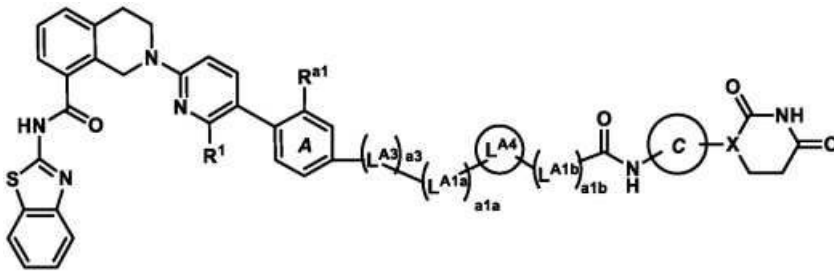
[0740] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;



[0741] 고리 C는 또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{an} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[0742] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 화학식 (I-B-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0743] [화학식 (I-B-3)]



[0744]

[0745] 상기 식에서,

[0746] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[0747] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0748] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0749] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

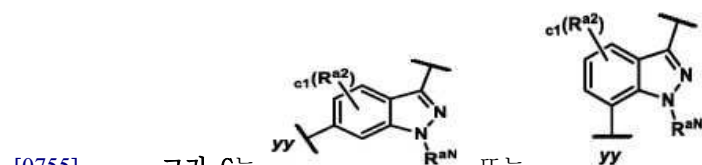
[0750] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5(예를 들어 2 내지 5)이고;

[0751] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0752] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0753] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0754] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;



[0755] 고리 C는 또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 $-F$), 및 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[0756] 화학식 (I-B), (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)의 일부 실시형태에서:

[0757] $a3$ 은 1이고;

[0758] L^{A3} 은 $-O-$ 이고;

[0759] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CH(Me)-$ 및 $-CF_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0760] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원(예를 들어 질소 함유) 헤테로사이클릴렌이다.

[0761] 화학식 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)의 일부 실시형태에서:

[0762] $a3$ 은 1이고;

[0763] L^{A3} 은 $-O-$ 이고;

[0764] $a1b$ 는 1이고;

[0765] L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이고;

[0766] 각각의 L^{A1a} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1a} 는 $-CH(Me)-$ 이고;

[0767] L^{A4} 는 $-F$, 및 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.

[0768] 화학식 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)의 일부 실시형태에서:

[0769] $a3$ 은 1이고;

[0770] L^{A3} 은 $-O-$ 이고;

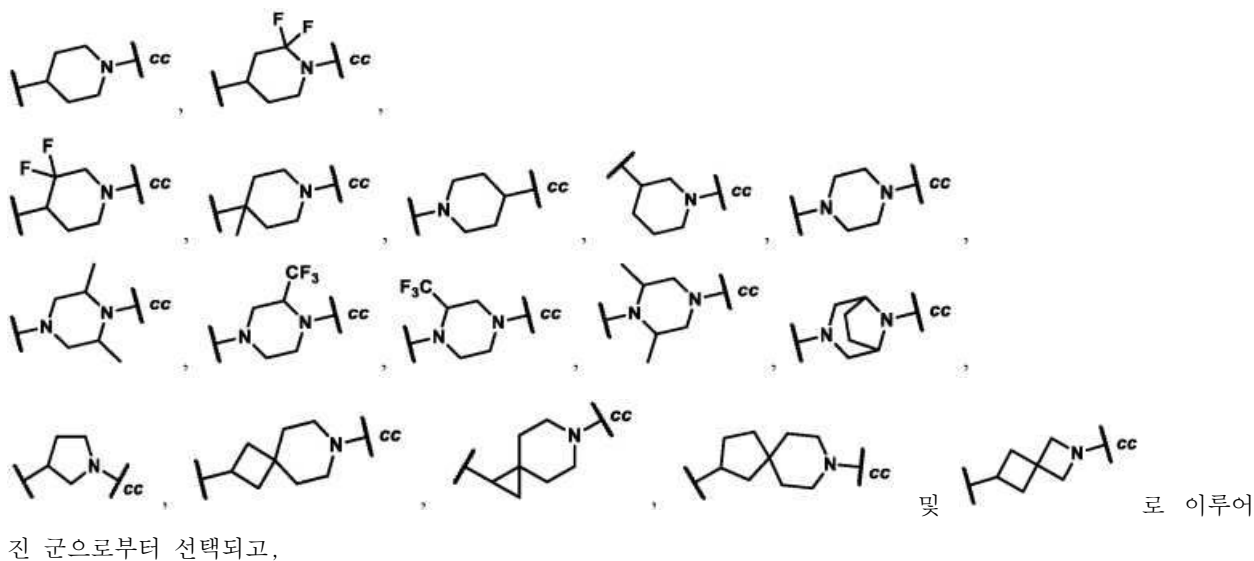
[0771] $a1b$ 는 1이고;

[0772] L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이고;

[0773] $a1a$ 는 1, 2 또는 3이고;

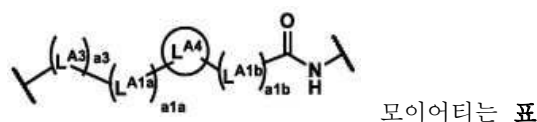
[0774] 각각의 L^{A1a} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1a} 는 $-CH(Me)-$ 이고;

[0775] L^{A4} 는



[0776] cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타낸다.

[0777] 화학식 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)의 일부 실시형태에서, (L-I-B)에 도시된 군으로부터 선택되고:



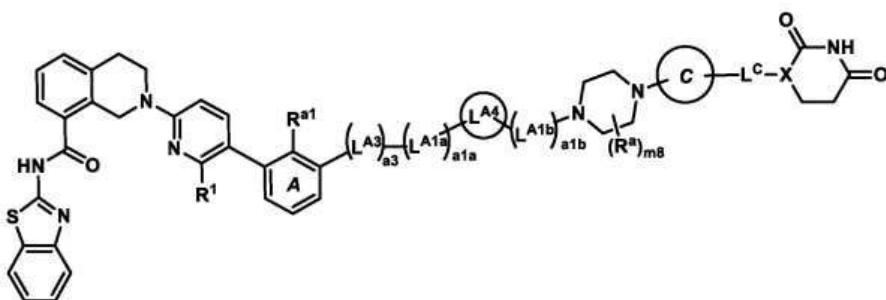
[0778] [표 (L-I-B)]

[0779]

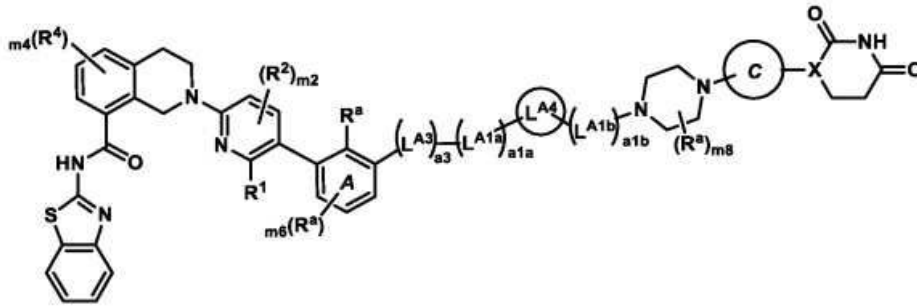
[0780] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0781] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

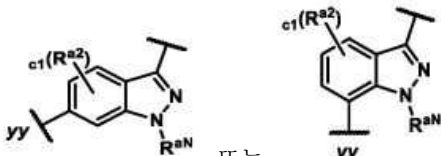
[0782] [화학식 (I-E-1)]



- [0785] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;
- [0786] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;
- [0787] $a3$ 은 0 또는 1이고;
- [0788] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0789] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;
- [0790] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0791] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0792] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [0793] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [0794] $m8$ 은 0, 1 또는 2이다.
- [0795] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:
- [0796] [화학식 (I-E-2)]



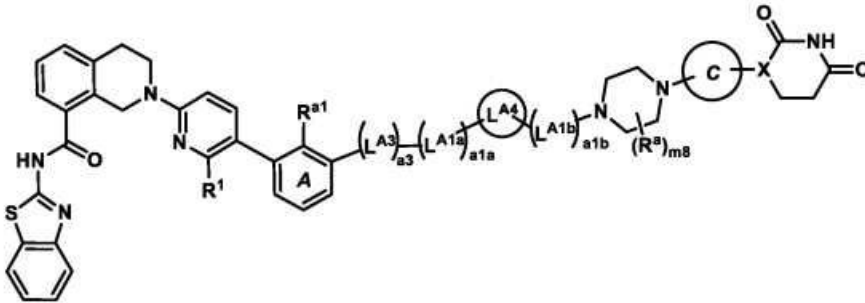
- [0797] 상기 식에서,
- [0798] $m6$ 은 0 또는 1이고;
- [0800] $a3$ 은 0 또는 1이고;
- [0801] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0802] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;
- [0803] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0804] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0805] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [0806] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [0807] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;



[0808] 고리 C는 또는 이며, c1은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[0809] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0810] [화학식 (I-E-3)]



[0811]

[0812] 상기 식에서,

[0813] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[0814] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0815] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0816] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0817] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

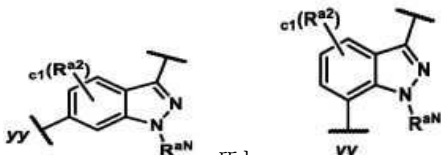
[0818] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0819] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0820] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0821] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0822] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;



[0823] 고리 C는 또는 이며, c1은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[0824] 화학식 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)의 일부 실시형태에서:

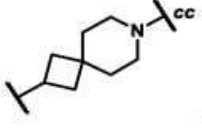
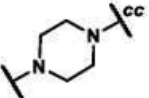
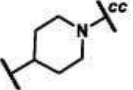
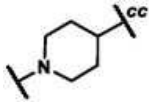
[0825] $a3$ 은 1이고;

- [0826] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0827] **a1a**는 0이고;
- [0828] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0829] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌; 및
- [0830] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌.
- [0831] 화학식 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)의 일부 실시형태에서:
- [0832] **a3**은 1이고;
- [0833] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0834] **a1a**는 0이고;
- [0835] **a1b**는 3 또는 4이고;
- [0836] 각각의 L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1b} 는 $-CH(Me)-$ 이고;
- [0837] L^{A4} 는  (예를 들어 ) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0838] 화학식 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)의 일부 실시형태에서:
- [0839] **a3**은 1이고;
- [0840] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0841] **a1a**는 2, 3 또는 4이고;
- [0842] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.
- [0843] 화학식 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)의 일부 실시형태에서:
- [0844] **a3**은 1이고;
- [0845] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0846] **a1a**는 2, 3 또는 4이고;
- [0847] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;
- [0848] **a1b**는 0, 1 또는 2이고;
- [0849] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;
- [0850] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 8원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.
- [0851] 화학식 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)의 일부 실시형태에서:
- [0852] **a3**은 1이고;
- [0853] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0854] **a1a**는 2, 3 또는 4이고;

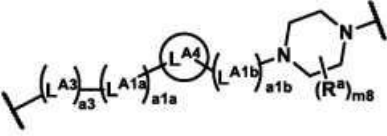
[0855] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;

[0856] $a1b$ 는 0, 1 또는 2이고;

[0857] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;

[0858] L^{A4} 는 , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

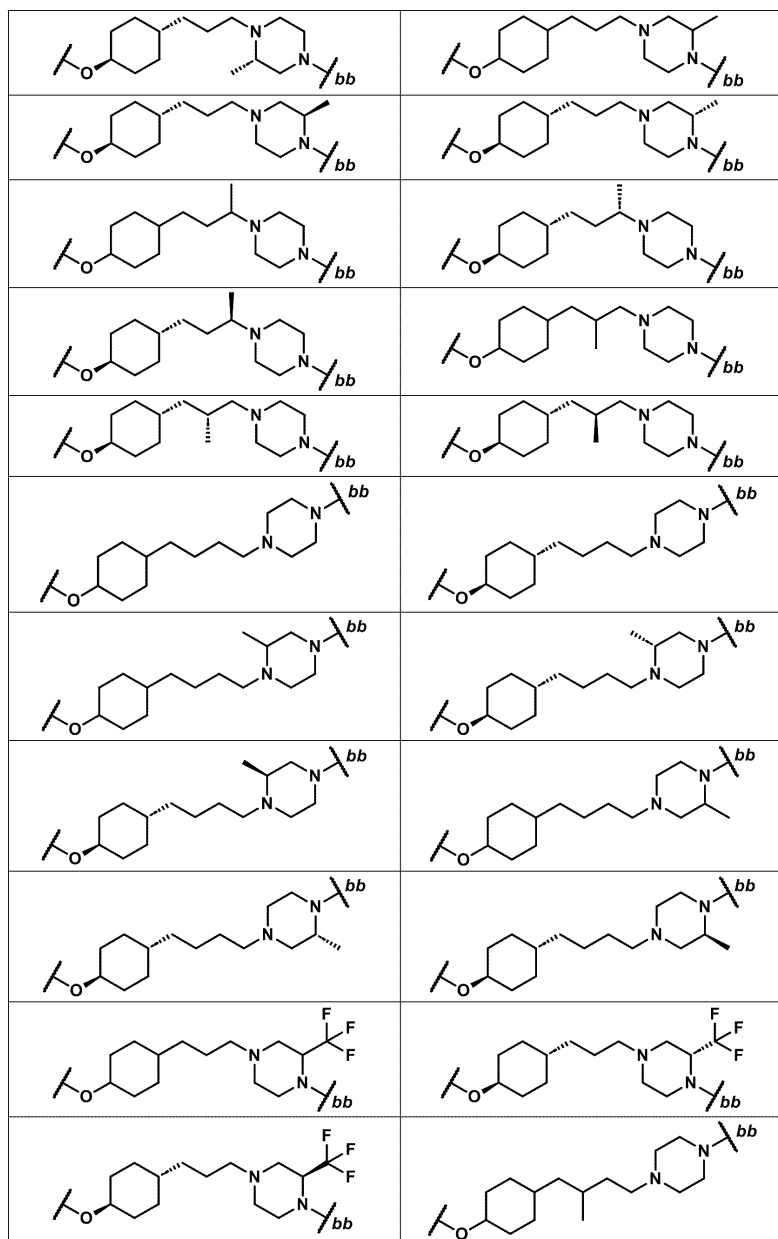
[0859] cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타낸다.

[0860] 화학식 (I-E), (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)의 일부 실시형태에서, 모이
어티는 표 (L-I-E) 에 도시된 군으로부터 선택되고:

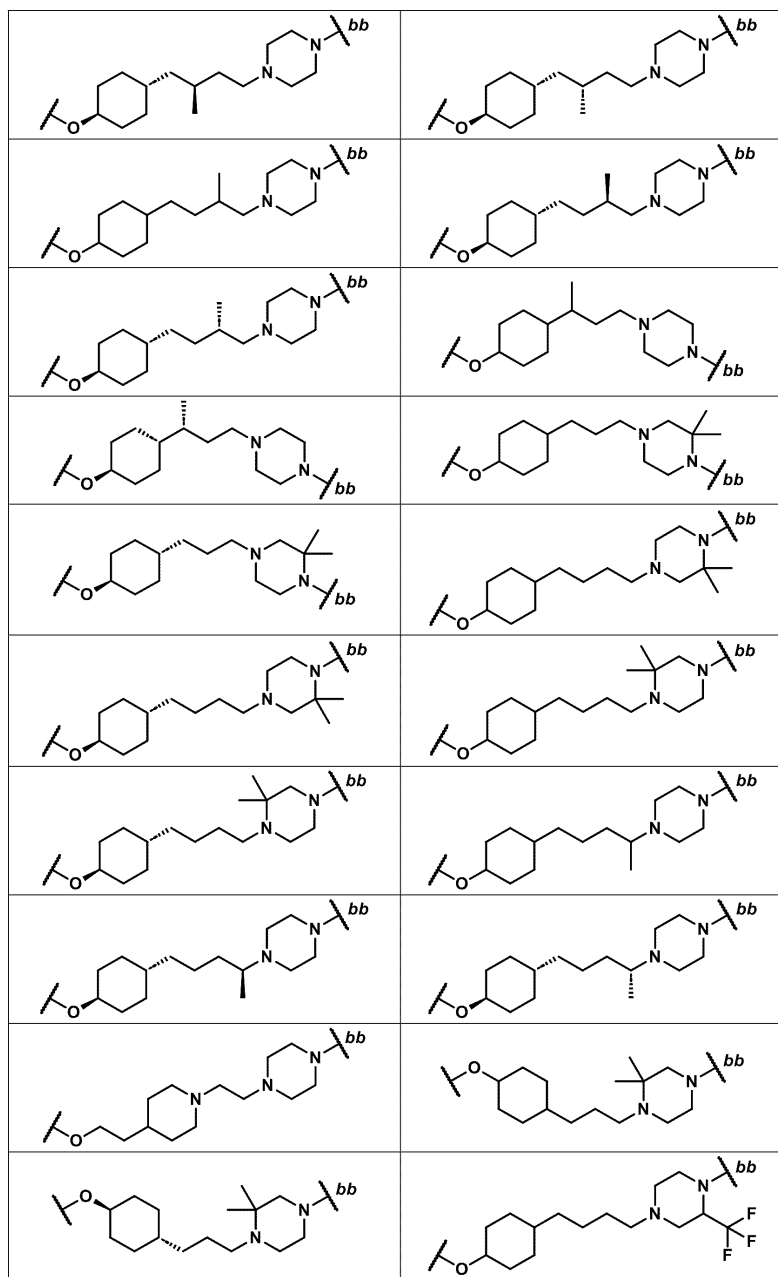
[0861]

[표 (L-I-E)]

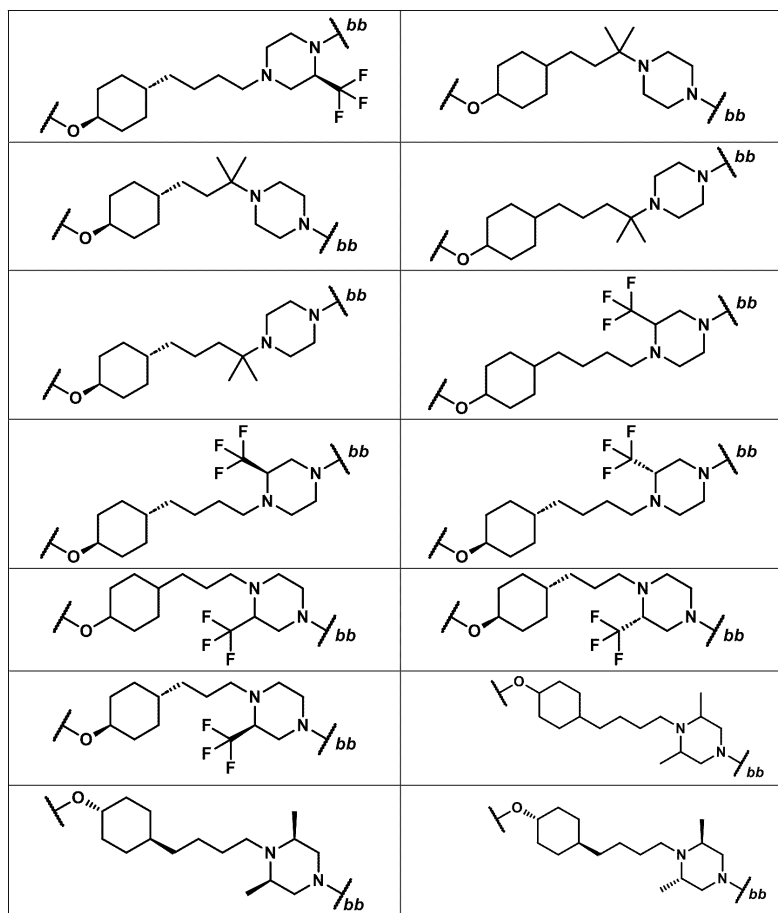
[0862]



[0863]



[0864]



[0865]

[0866]

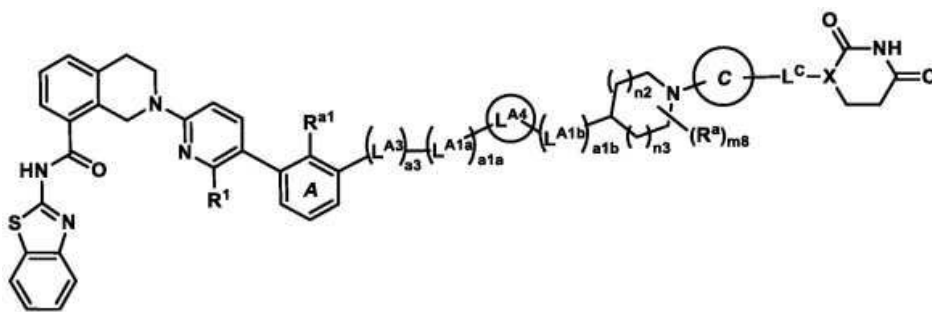
*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0867]

일부 실시형태에서, 화학식 (I-Ea)의 화합물은 화학식 (I-Ea-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0868]

[화학식 (I-Ea-1)]



[0869]

[0870]

상기 식에서,

[0871]

R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[0872]

R^{21} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0873]

a_3 은 0 또는 1이고;

[0874]

L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0875]

a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

[0876] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0877] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0878] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

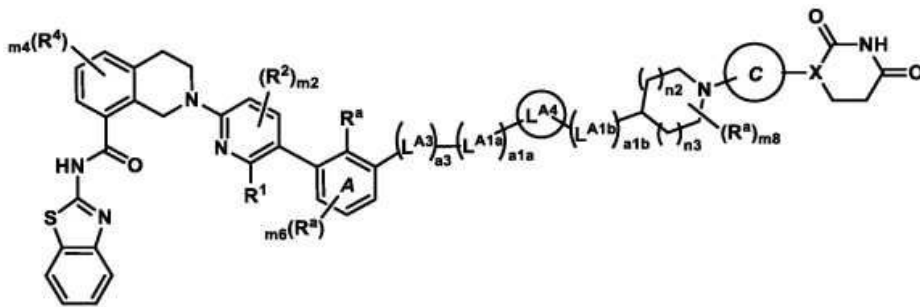
[0879] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0880] $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0881] $m8$ 은 0, 1 또는 2이다.

[0882] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Ea)의 화합물은 화학식 (I-Ea-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0883] [화학식 (I-Ea-2)]



[0884]

[0885] 상기 식에서,

[0886] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[0887] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0888] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0889] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[0890] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

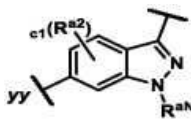
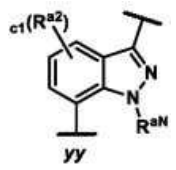
[0891] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0892] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0893] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

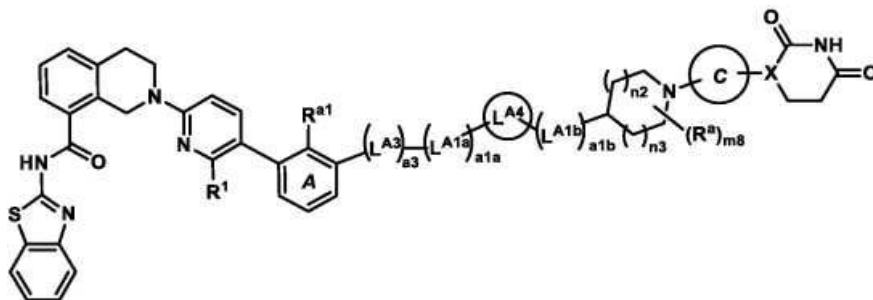
[0894] $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0895] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;

[0896] 고리 C는  또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 $-F$), 및 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[0897] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Ea)의 화합물은 화학식 (I-Ea-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고;

[0898] [화학식 (I-Ea-3)]



[0899]

[0900] 상기 식에서,

[0901] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[0902] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0903] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0904] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0905] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[0906] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

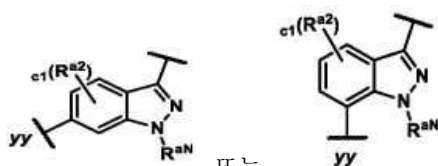
[0907] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0908] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0909] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0910] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;

[0911] $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;



[0912] 고리 C는 또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다.

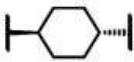
[0913] 화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)의 일부 실시형태에서:

[0914] $a3$ 은 1이고;

[0915] L^{A3} 은 $-O-$ 이고;

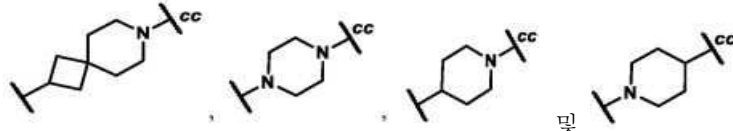
[0916] $a1a$ 는 0이고;

[0917] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [0918] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌; 및
- [0919] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌.
- [0920] 화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)의 일부 실시형태에서:
- [0921] $a3$ 은 1이고;
- [0922] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0923] $a1a$ 는 0이고;
- [0924] $a1b$ 는 3 또는 4이고;
- [0925] 각각의 L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1b} 는 $-CH(Me)-$ 이고;
- [0926] L^{A4} 는  (예를 들어 ) 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0927] 화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)의 일부 실시형태에서:
- [0928] $a3$ 은 1이고;
- [0929] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0930] $a1a$ 는 2, 3 또는 4이고;
- [0931] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.
- [0932] 화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)의 일부 실시형태에서:
- [0933] $a3$ 은 1이고;
- [0934] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0935] $a1a$ 는 2, 3 또는 4이고;
- [0936] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;
- [0937] $a1b$ 는 0, 1 또는 2이고;
- [0938] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;
- [0939] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 8원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.
- [0940] 화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)의 일부 실시형태에서:
- [0941] $a3$ 은 1이고;
- [0942] L^{A3} 은 -O-이고;
- [0943] $a1a$ 는 2, 3 또는 4이고;
- [0944] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;
- [0945] $a1b$ 는 0, 1 또는 2이고;
- [0946] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;

[0947]

L^{A4} 는



및

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0948]

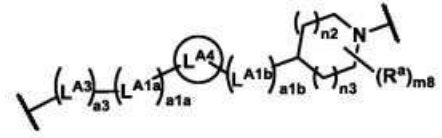
cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타낸다.

[0949]

화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)의 일부 실시형태에서, $n2$ 는 1이고; $n3$ 은 1이다.

[0950]

화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)의 일부 실시형태에서,
어티는 표 (L-I-Ea)에 도시된 군으로부터 선택되고:



모이

[0951]

[표 (L-I-Ea)]

[0952]

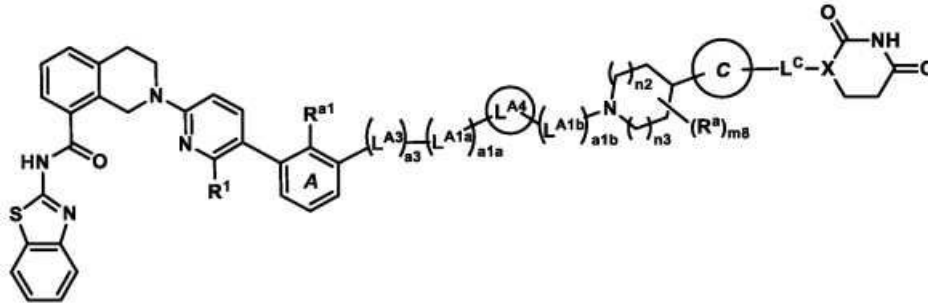
bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[0953]

일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 이고:

[0954]

[0955] [화학식 (I-Eb-1)]



[0956]

[0957] 상기 식에서,

[0958] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[0959] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0960] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[0961] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0962] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[0963] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0964] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0965] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

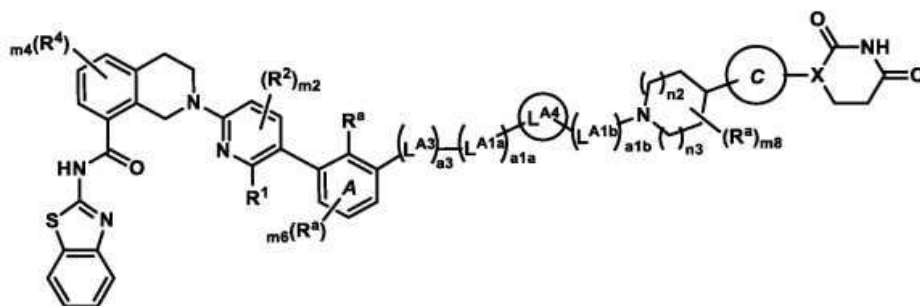
[0966] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0967] $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0968] $m8$ 은 0, 1 또는 2이다.

[0969] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[0970] [화학식 (I-Eb-2)]



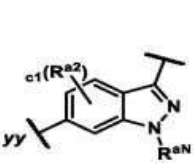
[0971]

[0972] 상기 식에서,

[0973] $m6$ 은 0 또는 1이고;

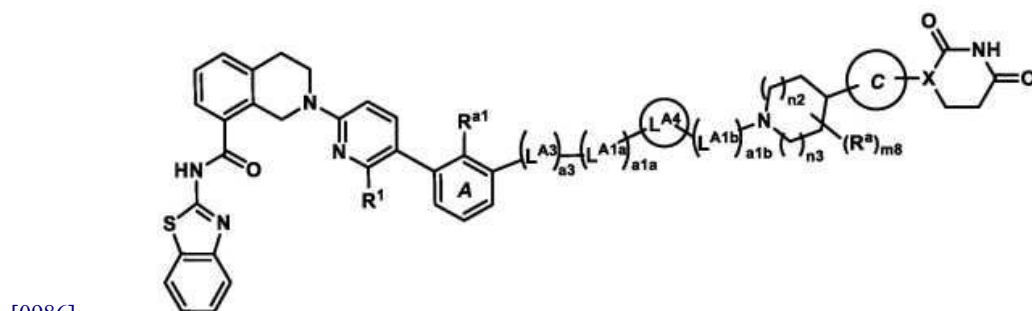
[0974] $a3$ 은 0 또는 1이고;

- [0975] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0976] **ala** 및 **alb**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **ala** + **alb**는 2 내지 5이고;
- [0977] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0978] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0979] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및
- [0980] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;
- [0981] **m8**은 0, 1 또는 2이고;
- [0982] **n2** 및 **n3**은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

- [0983] 고리 C는  또는 이며, **c1**은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN}은 C₁₋₃ 알킬이다.

- [0984] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고;

- [0985] [화학식 (I-Eb-3)]



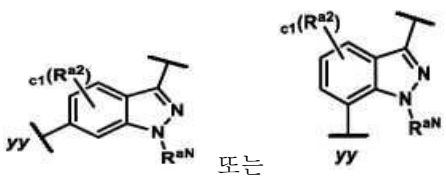
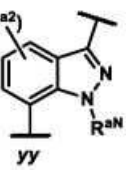
- [0986]
- [0987] 상기 식에서,
- [0988] R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;
- [0989] R^{a1}은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬이고;
- [0990] **a3**은 0 또는 1이고;
- [0991] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0992] **ala** 및 **alb**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **ala** + **alb**는 2 내지 5이고;
- [0993] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0994] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0995] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[0996] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[0997] m8은 0, 1 또는 2이고;

[0998] n2 및 n3은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0999]  고리 C는 이며, c1은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[1000] 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)의 일부 실시형태에서:

[1001] a3은 1이고;

[1002] L^{A3} 은 -O-이고;

[1003] a1a는 0이고;

[1004] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[1005] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌; 및

[1006] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[1007] 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)의 일부 실시형태에서:

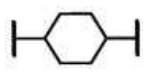
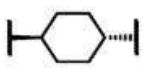
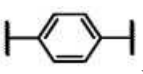
[1008] a3은 1이고;

[1009] L^{A3} 은 -O-이고;

[1010] a1a는 0이고;

[1011] a1b는 3 또는 4이고;

[1012] 각각의 L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1b} 는 $-CH(Me)-$ 이고;

[1013] L^{A4} 은  (예를 들어 ) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1014] 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)의 일부 실시형태에서:

[1015] a3은 1이고;

[1016] L^{A3} 은 -O-이고;

[1017] a1a는 2, 3 또는 4이고;

[1018] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

[1019] 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)의 일부 실시형태에서:

[1020] a3은 1이고;

[1021] L^{A3} 은 -O-이고;

[1022] $a1a$ 는 2, 3 또는 4이고;

[1023] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;

[1024] $a1b$ 는 0, 1 또는 2이고;

[1025] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;

[1026] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 8원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.

[1027] 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)의 일부 실시형태에서:

[1028] $a3$ 은 1이고;

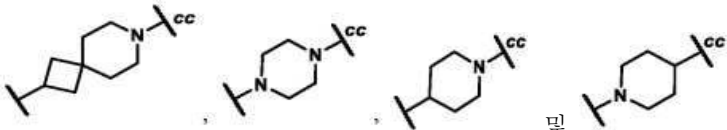
[1029] L^{A3} 은 -O-이고;

[1030] $a1a$ 는 2, 3 또는 4이고;

[1031] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;

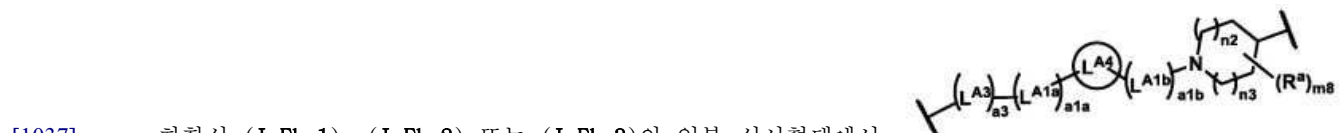
[1032] $a1b$ 는 0, 1 또는 2이고;

[1033] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;

[1034] L^{A4} 는 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

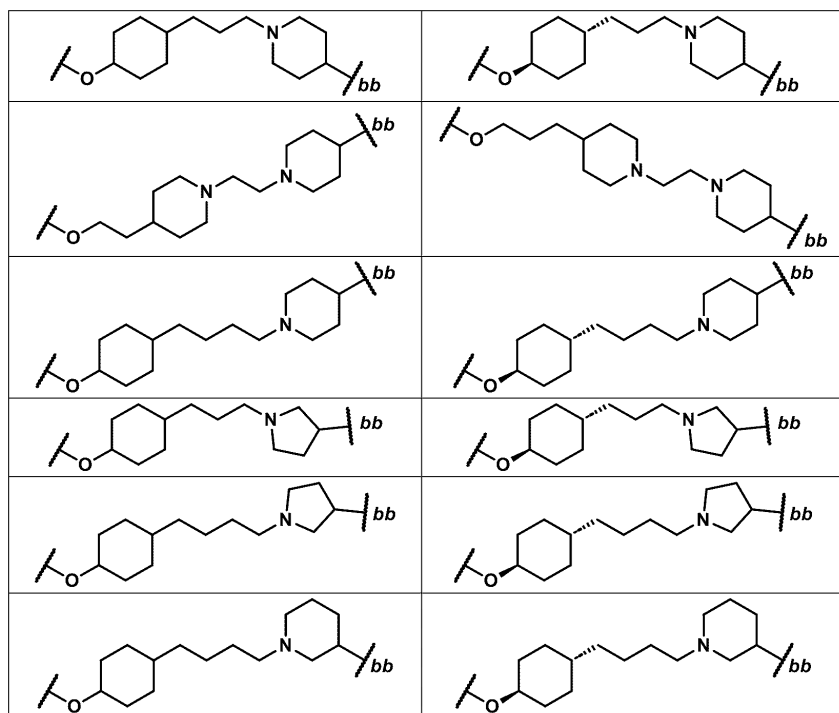
[1035] cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타낸다.

[1036] 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)의 일부 실시형태에서, $n2$ 는 1이고; $n3$ 은 1이다.



모이

[1038] [표 (L-I-Eb)]

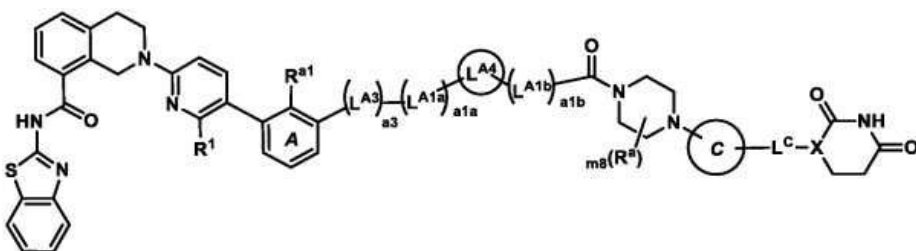


[1039]

[1040] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[1041] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-F)의 화합물은 화학식 (I-F-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[1042] [화학식 (I-F-1)]



[1043]

[1044] 상기 식에서,

[1045] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[1046] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[1047] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[1048] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1049] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[1050] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1051] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1052] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적

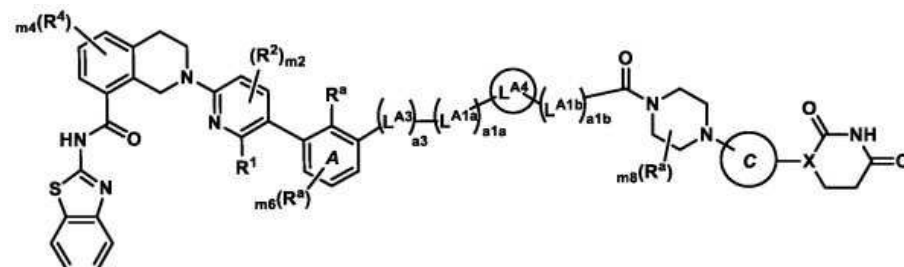
으로 치환됨; 및

[1053] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[1054] m8은 0, 1 또는 2이다.

[1055] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-F)의 화합물은 화학식 (I-F-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[1056] [화학식 (I-F-2)]



[1057]

상기 식에서,

[1058]

[1059] m6은 0 또는 1이고;

[1060]

[1060] a3은 0 또는 1이고;

[1061]

[1061] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1062]

[1062] a1a 및 a1b는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a1a + a1b는 2 내지 5이고;

[1063]

[1063] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1064]

[1064] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1065]

[1065] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[1066]

[1066] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[1067]

[1067] m8은 0, 1 또는 2이고;

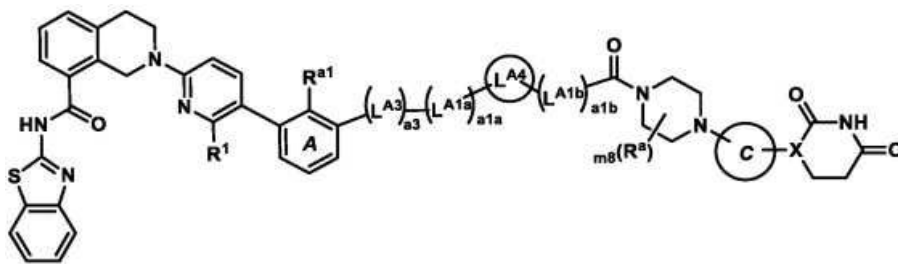
[1068]

[1068] 고리 C는 또는 이며, c1은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C₁₋₃ 알킬이다.

[1069]

[1069] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-F)의 화합물은 화학식 (I-F-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[1070] [화학식 (I-F-3)]



[1071]

[1072] 상기 식에서,

[1073] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[1074] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[1075] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[1076] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1077] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[1078] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1079] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1080] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[1081] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[1082] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;

[1083]

고리 C는 또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{a1} 은 C_{1-3} 알킬이다.

[1084] 화학식 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)의 일부 실시형태에서:

[1085] $a3$ 은 1이고;

[1086] L^{A3} 은 $-O-$ 이고;

[1087] $a1a$ 는 0이고;

[1088] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[1089] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌; 및

[1090] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[1091] 화학식 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)의 일부 실시형태에서:

- [1092] a_3 은 1이고;
- [1093] L^{A_3} 은 -O-이고;
- [1094] a_{1a} 는 0이고;
- [1095] a_{1b} 는 3 또는 4이고;
- [1096] 각각의 $L^{A_{1b}}$ 는 $-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 $L^{A_{1b}}$ 는 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 이고;

[1097] L^{A_4} 는  (예를 들어 ) 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1098] 화학식 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)의 일부 실시형태에서:

[1099] a_3 은 1이고;

[1100] L^{A_3} 은 -O-이고;

[1101] a_{1a} 는 2, 3 또는 4이고;

[1102] L^{A_4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

[1103] 화학식 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)의 일부 실시형태에서:

[1104] a_3 은 1이고;

[1105] L^{A_3} 은 -O-이고;

[1106] a_{1a} 는 2, 3 또는 4이고;

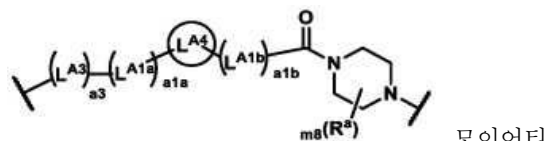
[1107] 각각의 $L^{A_{1a}}$ 는 CH_2 이고;

[1108] a_{1b} 는 0, 1 또는 2이고;

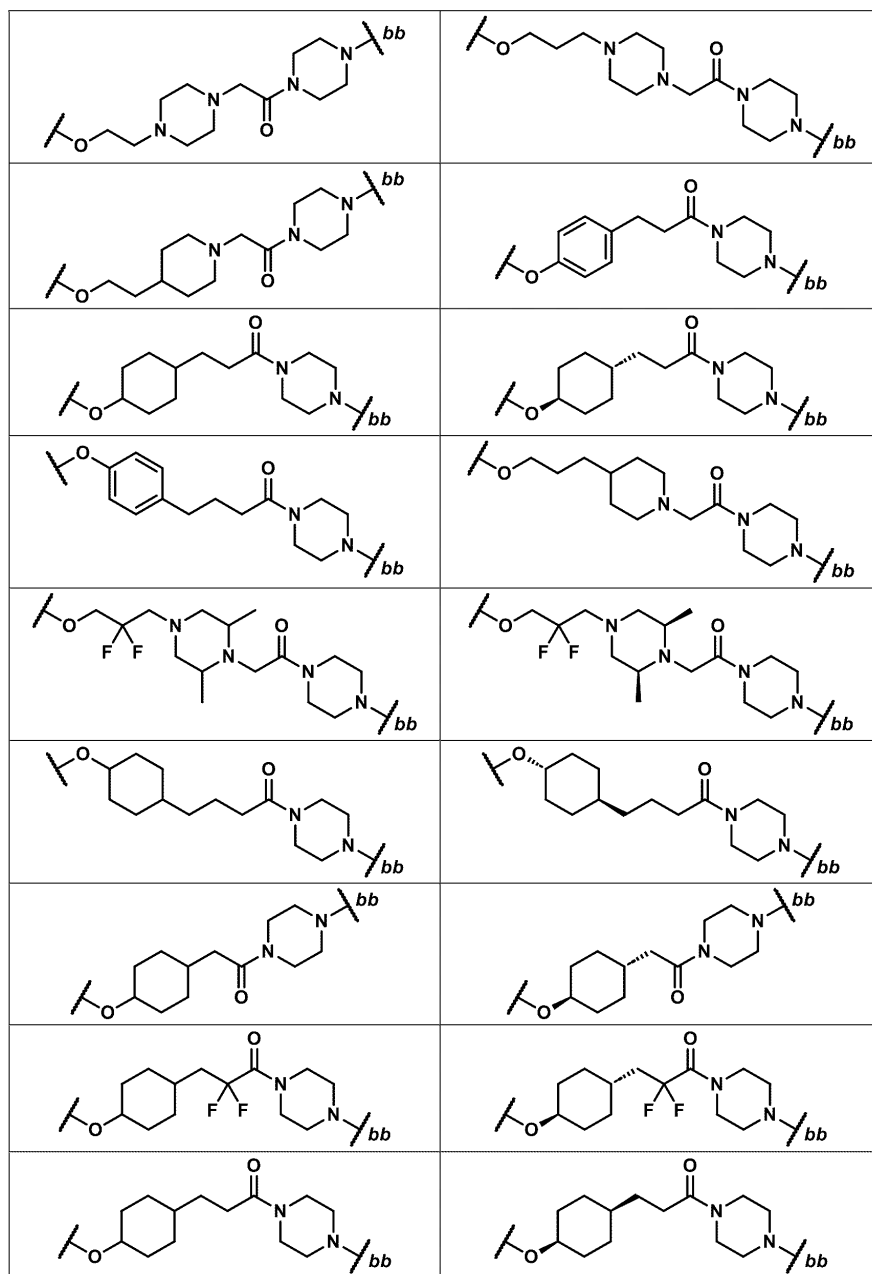
[1109] 각각의 $L^{A_{1b}}$ 는 CH_2 이고;

[1110] L^{A_4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 8원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.

[1111] 화학식 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)의 일부 실시형태에서,
는 표 (L-I-F)에 도시된 군으로부터 선택되고:



[1112] [표 (L-I-F)]



[1113]

[1114] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[1115] 화학식 (I-G)의 일부 실시형태에서:

[1116] a_3 은 1이고;

[1117] L^{A_3} 은 -O-이고;

[1118] a_{1a} 는 0이고;

[1119] L^{A_4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[1120] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌; 및

[1121] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[1122] 화학식 (I-G)의 일부 실시형태에서:

- [1123] **a3**은 1이고;
- [1124] L^{A3} 은 -O-이고;
- [1125] **a1a**는 0이고;
- [1126] **a1b**는 3 또는 4이고;
- [1127] 각각의 L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1b} 는 $-CH(Me)-$ 이고;

[1128] L^{A4} 는  (예를 들어 ) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1129] 화학식 (I-G)의 일부 실시형태에서:

- [1130] **a3**은 1이고;
- [1131] L^{A3} 은 -O-이고;
- [1132] **a1a**는 2, 3 또는 4이고;
- [1133] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

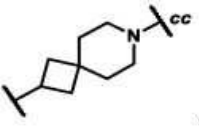
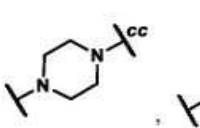
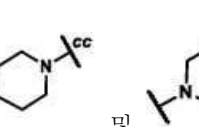
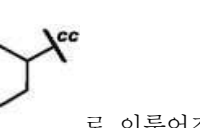
[1134] 화학식 (I-G-1)의 일부 실시형태에서:

- [1135] **a3**은 1이고;
- [1136] L^{A3} 은 -O-이고;
- [1137] **a1a**는 2, 3 또는 4이고;
- [1138] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;
- [1139] **a1b**는 0, 1 또는 2이고;
- [1140] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;

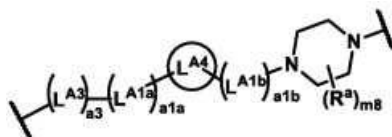
[1141] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 8원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.

[1142] 화학식 (I-G)의 일부 실시형태에서:

- [1143] **a3**은 1이고;
- [1144] L^{A3} 은 -O-이고;
- [1145] **a1a**는 2, 3 또는 4이고;
- [1146] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;
- [1147] **a1b**는 0, 1 또는 2이고;
- [1148] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;

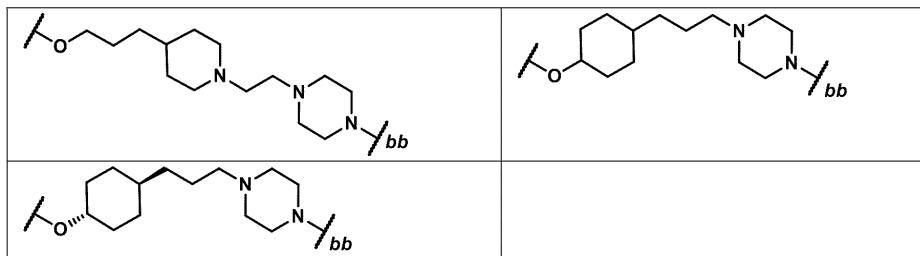
[1149] L^{A4} 는 , ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[1150] **cc**는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타낸다.



[1151] 화학식 (I-G)의 일부 실시형태에서, 모이어티는 표 (L-I-G)에 도시된 군으로부터 선택되고:

[1152] [표 (L-I-G)]

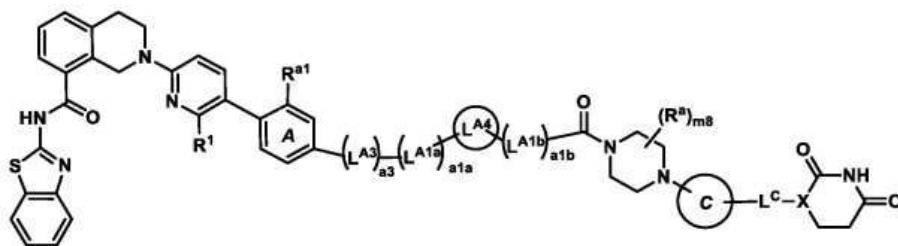


[1153]

[1154] bb는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[1155] 일부 실시형태에서, 화학식 (I-H)의 화합물은 화학식 (I-H-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[1156] [화학식 (I-H-1)]



[1157]

[1158] 상기 식에서,

[1159] R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;

[1160] R^{a1}은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬이고;

[1161] a₃은 0 또는 1이고;

[1162] L^{A3}은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1163] a_{1a} 및 a_{1b}는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a_{1a} + a_{1b}는 2 내지 5이고;

[1164] L^{A1a} 및 L^{A1b}는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1165] L^{A4}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

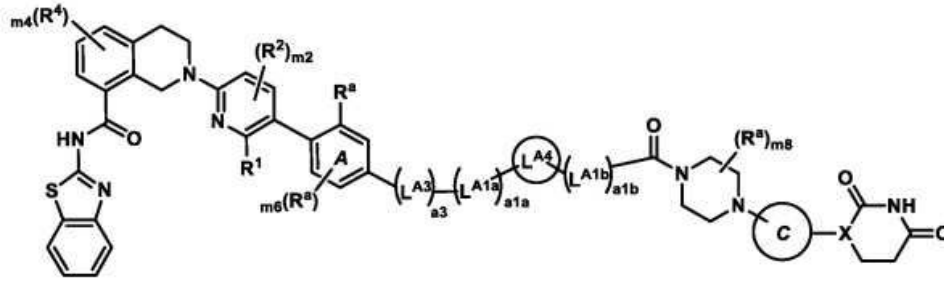
[1166] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[1167] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[1168] m₈은 0, 1 또는 2이다.

[1169] 일부 실시형태에서, L은 (L-4)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-H-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고:

[1170] [화학식 (I-H-2)]



[1171]

[1172] 상기 식에서,

[1173] m_6 은 0 또는 1이고;

[1174] a_3 은 0 또는 1이고;

[1175] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1176] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

[1177] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1178] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1179] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

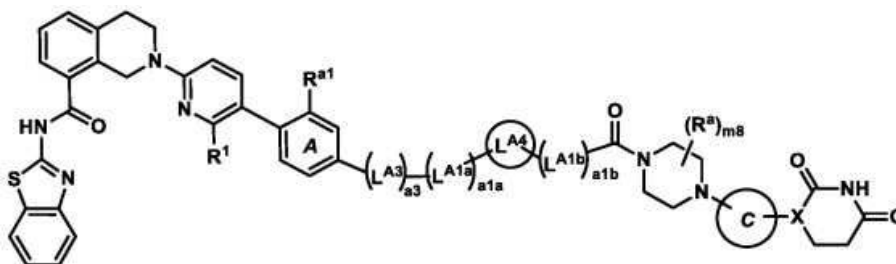
[1180] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[1181] m_8 은 0, 1 또는 2이고;

[1182] 고리 C는 또는 이며, c_1 은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{an}은 C₁₋₃ 알킬이다.

[1183] 일부 실시형태에서, L은 (L-4)이고; 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-H-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고;

[1184] [화학식 (I-H-3)]

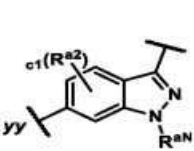
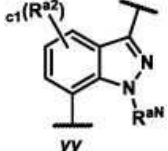


[1185]

[1186] 상기 식에서,

[1187] R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;

- [1188] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;
- [1189] $a3$ 은 0 또는 1이고;
- [1190] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1191] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;
- [1192] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1193] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [1194] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [1195] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [1196] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;

- [1197] 고리 C는  또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{an} 은 C_{1-3} 알킬이다.

- [1198] 화학식 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3)의 일부 실시형태에서:

- [1199] $a3$ 은 1이고;

- [1200] L^{A3} 은 -O-이고;

- [1201] $a1a$ 는 0이고;

- [1202] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [1203] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌; 및

- [1204] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

- [1205] 화학식 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3)의 일부 실시형태에서:

- [1206] $a3$ 은 1이고;

- [1207] L^{A3} 은 -O-이고;

- [1208] $a1a$ 는 0이고;

- [1209] $a1b$ 는 3 또는 4이고;

- [1210] 각각의 L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 및 $-CH(Me)-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1b} 는 $-CH(Me)-$ 이고;

- [1211] L^{A4} 는  (예를 들어 ) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [1212] 화학식 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3)의 일부 실시형태에서:

[1213] a_3 은 1이고;

[1214] L^{A3} 은 -O-이고;

[1215] a_{1a} 는 2, 3 또는 4이고;

[1216] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

[1217] 화학식 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3)의 일부 실시형태에서:

[1218] a_3 은 1이고;

[1219] L^{A3} 은 -O-이고;

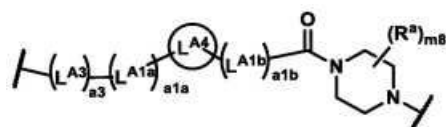
[1220] a_{1a} 는 2, 3 또는 4이고;

[1221] 각각의 L^{A1a} 는 CH_2 이고;

[1222] a_{1b} 는 0, 1 또는 2이고;

[1223] 각각의 L^{A1b} 는 CH_2 이고;

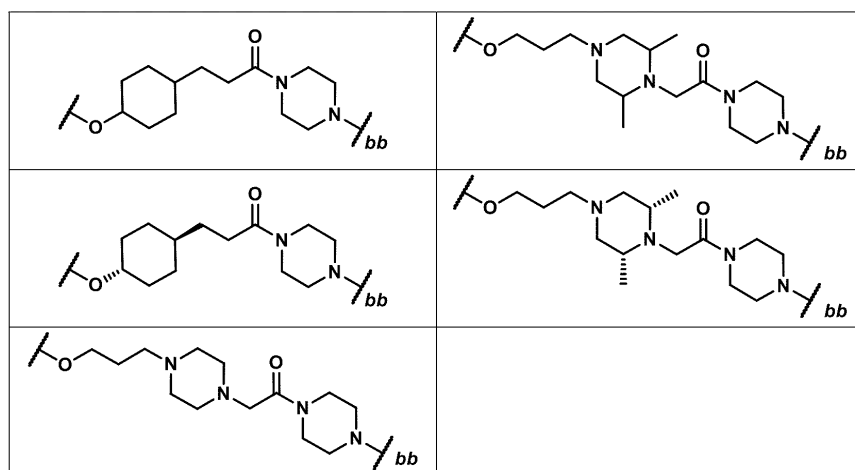
[1224] L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 8원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.



[1225] 화학식 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3)의 일부 실시형태에서,
 티는 $\text{표} (L-I-H)$ 에 도시된 군으로부터 선택되고:

모이어

[1226] [$\text{표} (L-I-H)$]

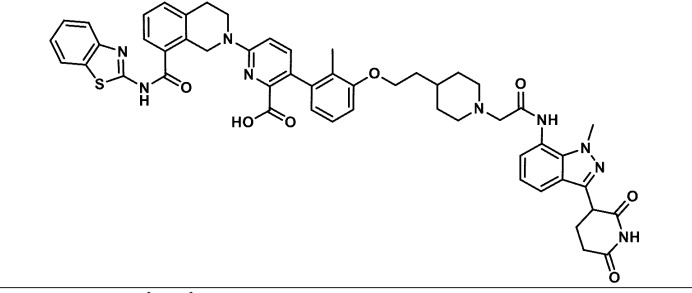
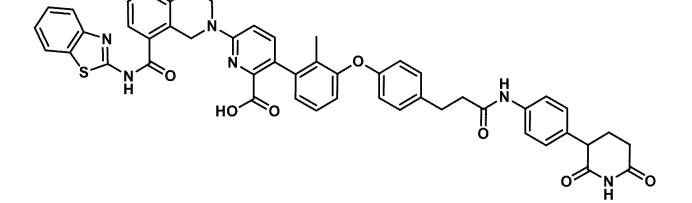
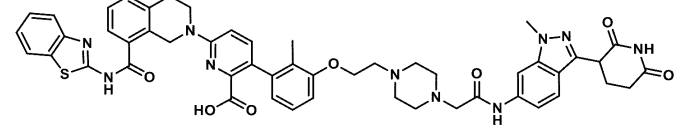
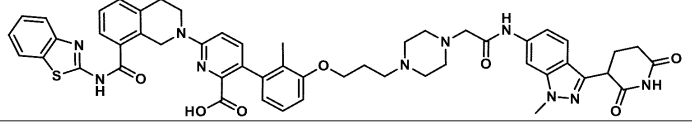
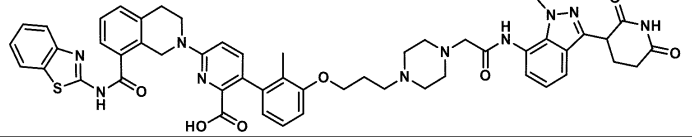
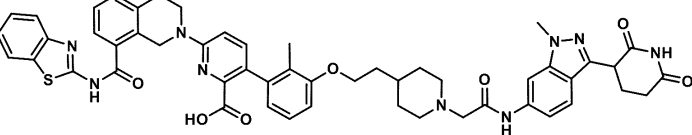


[1227]

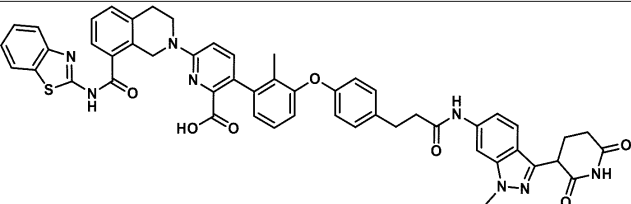
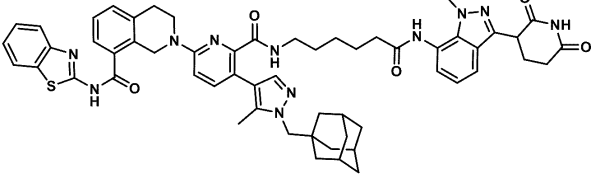
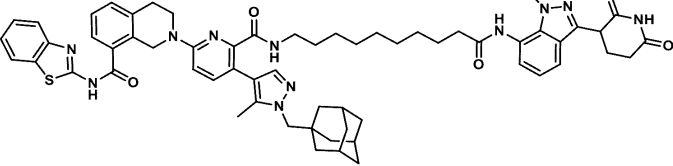
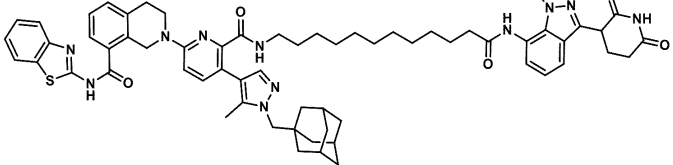
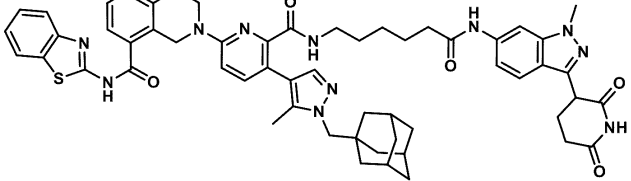
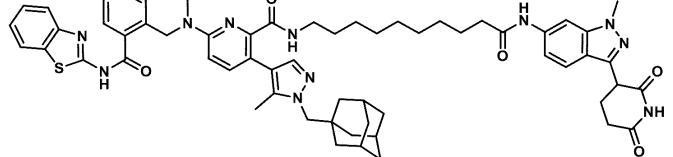
[1228] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타낸다.

[1229] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 C1 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

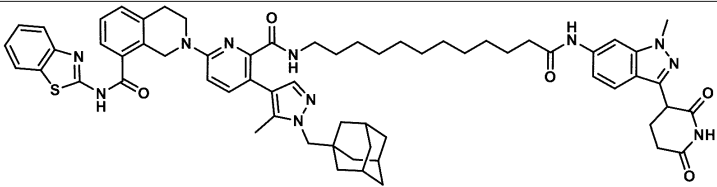
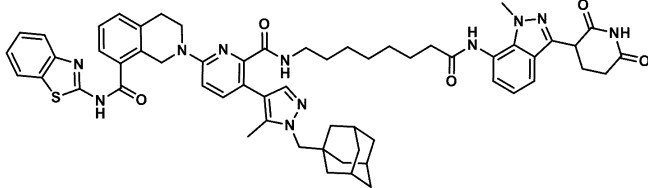
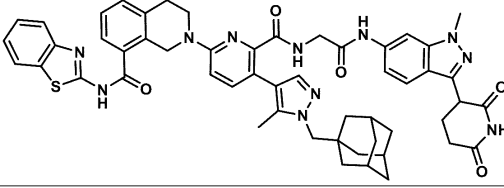
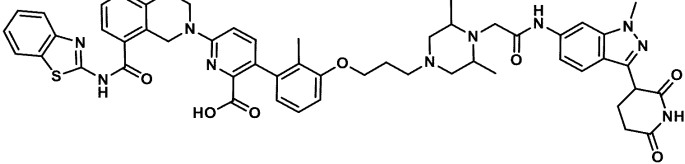
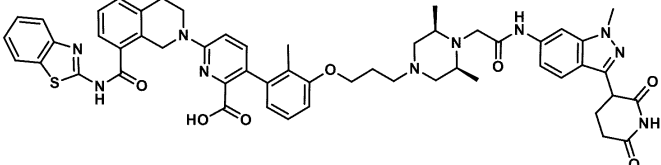
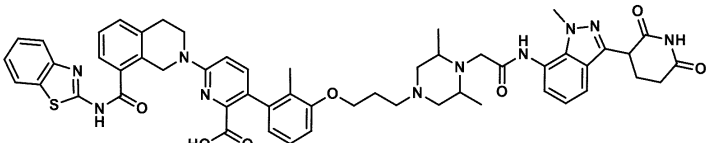
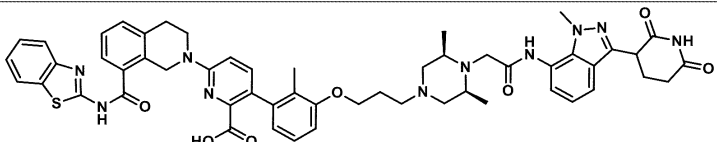
[1230] [표 C1]

번호	화합물 구조
101	
102	
103	
104	
105	
106	

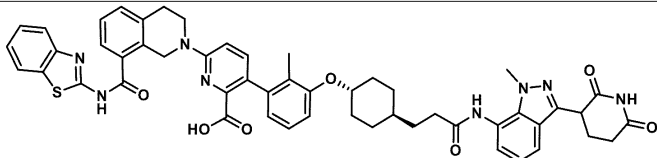
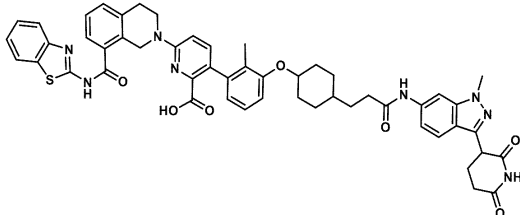
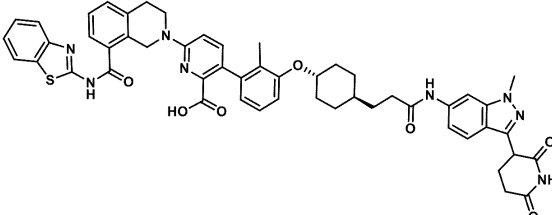
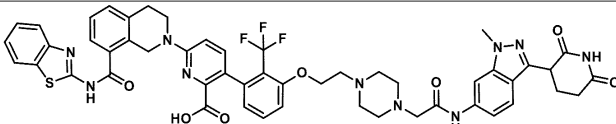
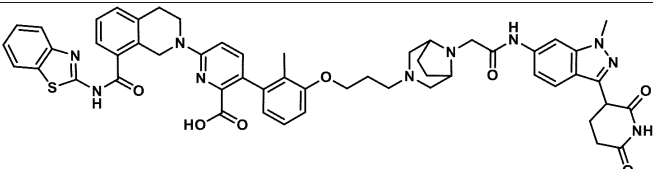
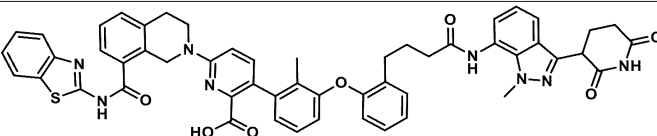
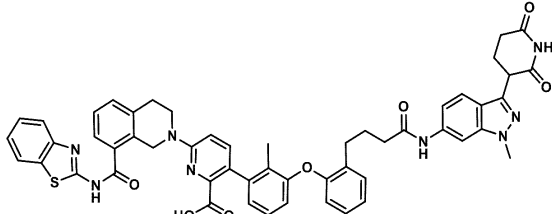
[1231]

107	
108	
109	
110	
111	
112	

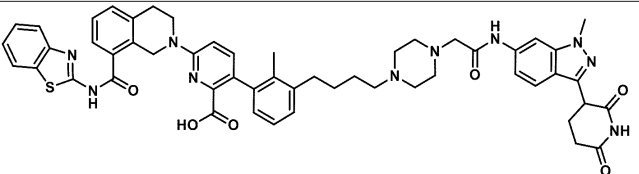
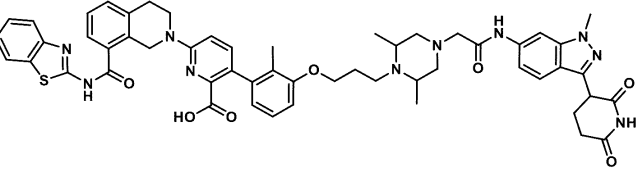
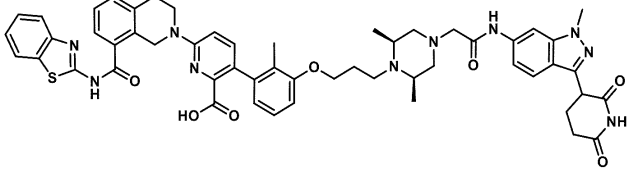
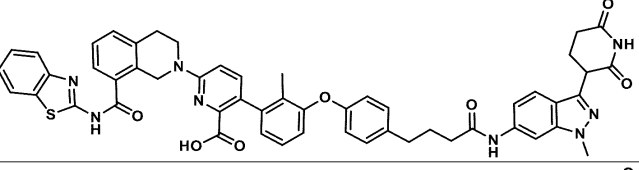
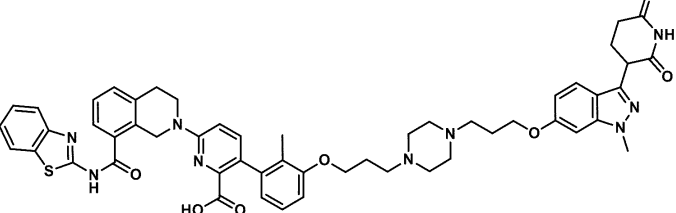
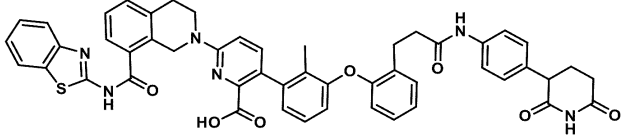
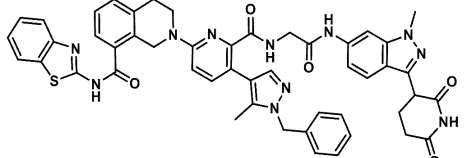
[1232]

113	
114	
115	
116	
116a	
117	
117a	

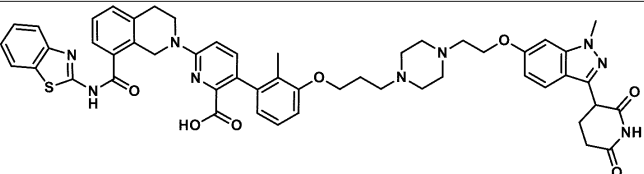
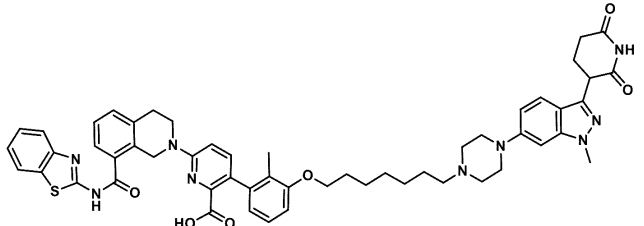
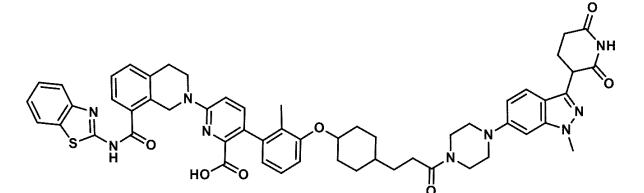
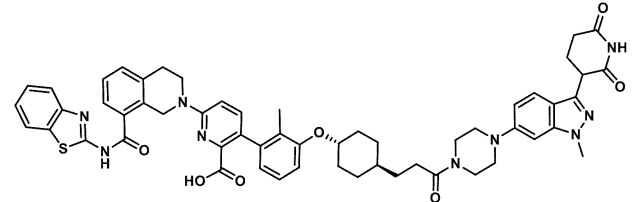
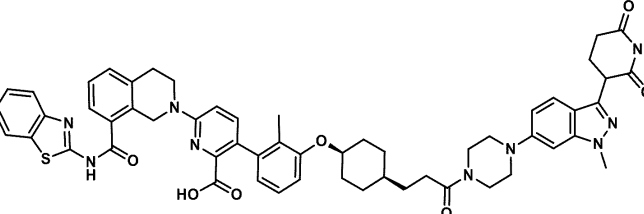
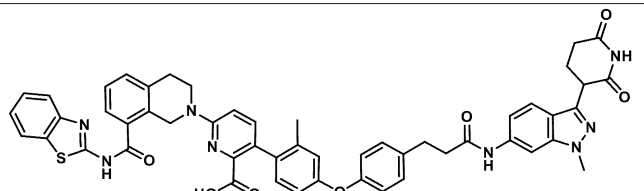
[1233]

124a	
125	
125a	
126	
127	
128	
129	

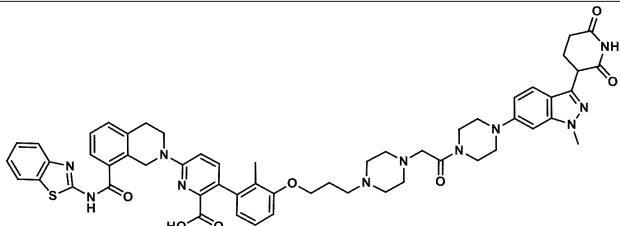
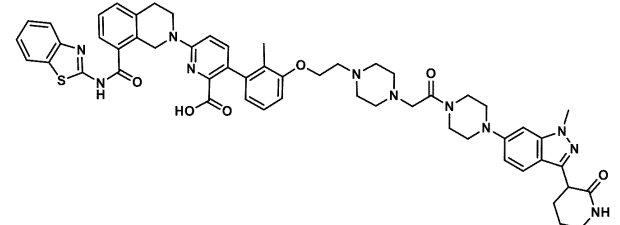
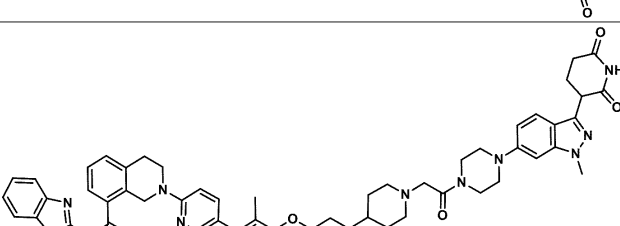
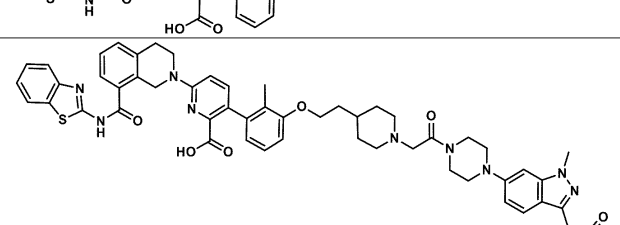
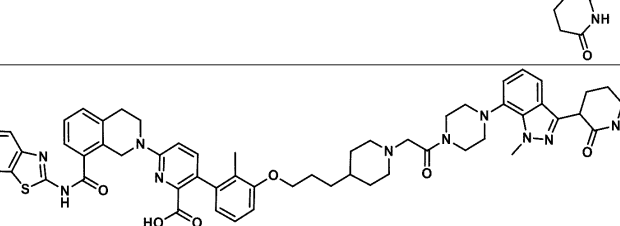
[1235]

130	
131	
131a	
132	
133	
134	
135	

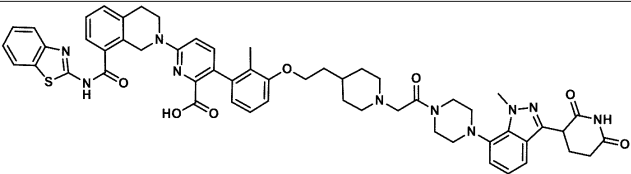
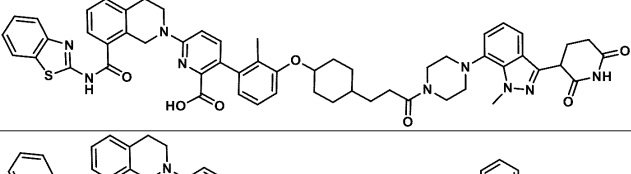
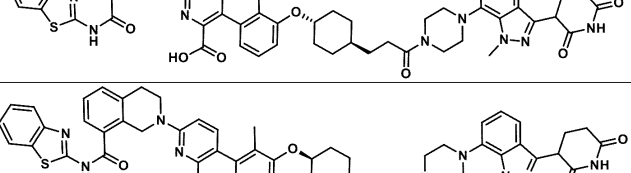
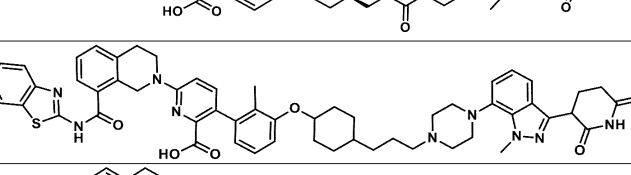
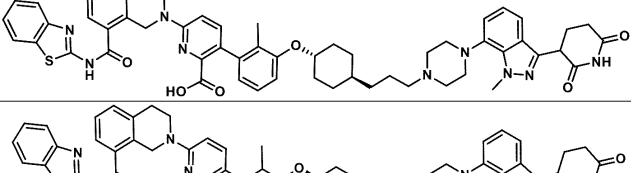
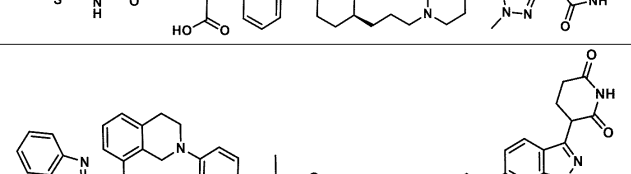
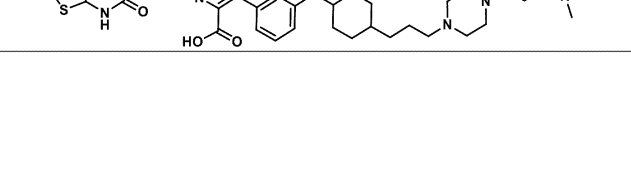
[1236]

136	
137	
138	
138a	
138b	
139	

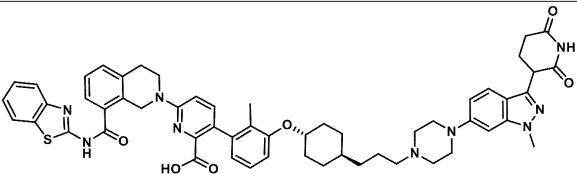
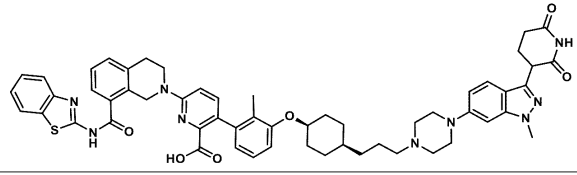
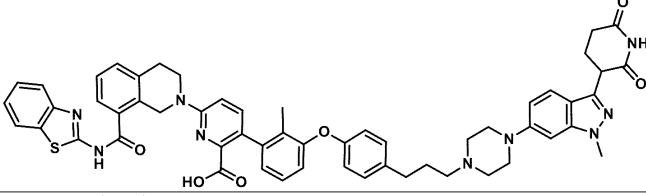
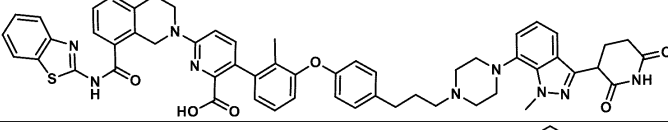
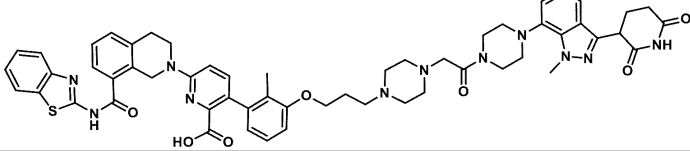
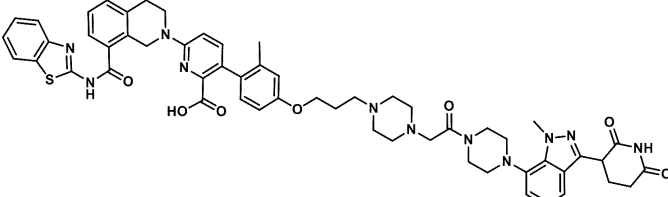
[1237]

140	
141	
142	
143	
144	

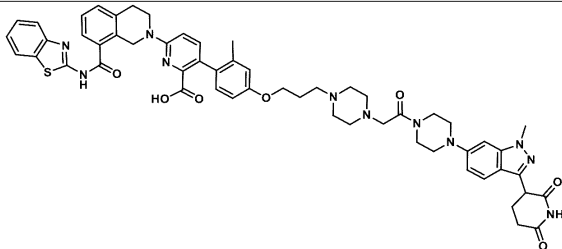
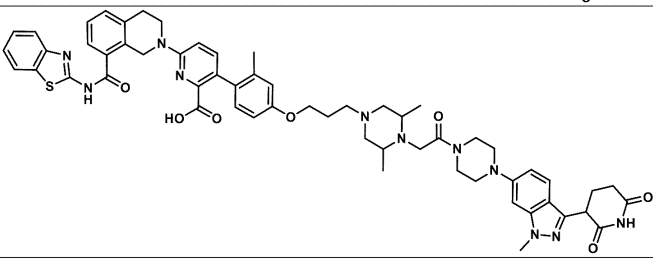
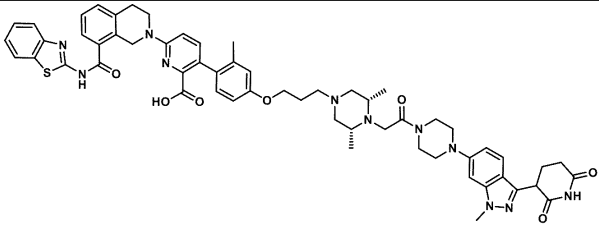
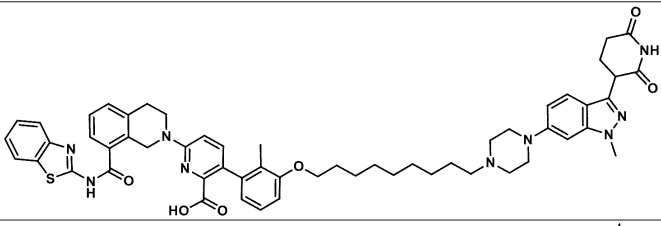
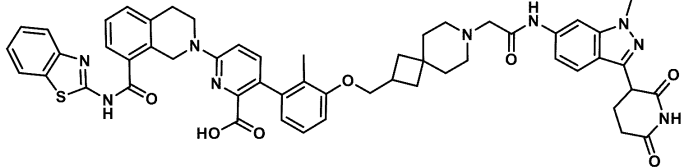
[1238]

145	
146	
146a	
146b	
147	
147a	
147b	
148	

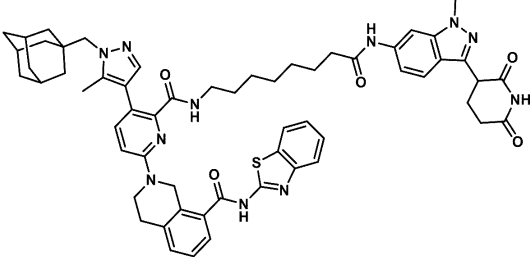
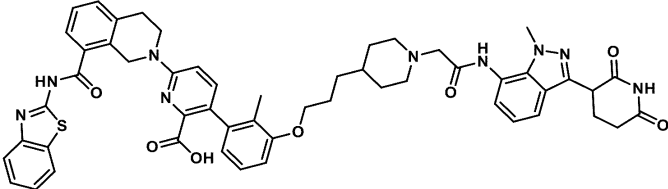
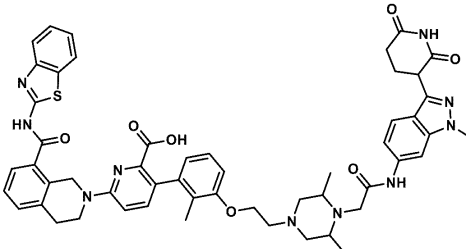
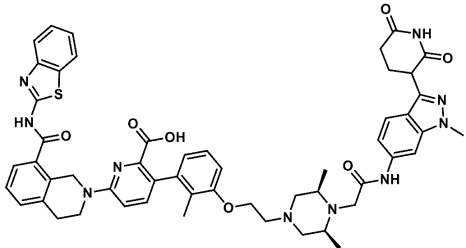
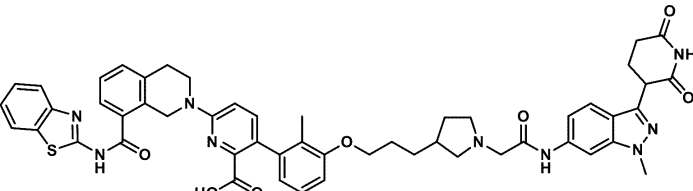
[1239]

148a	
148b	
149	
150	
151	
152	

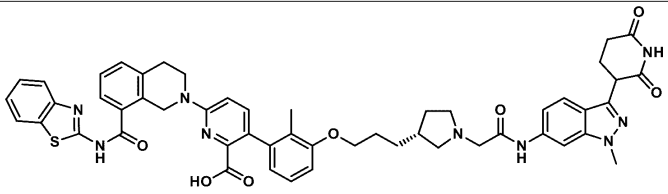
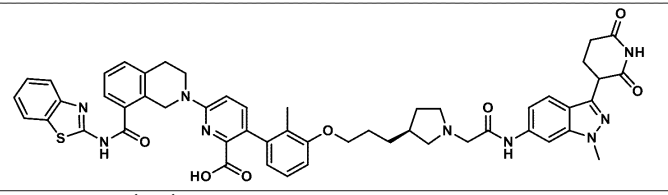
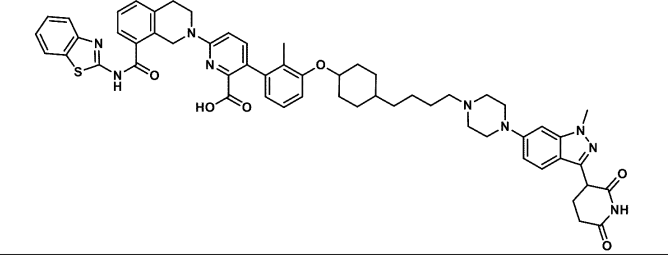
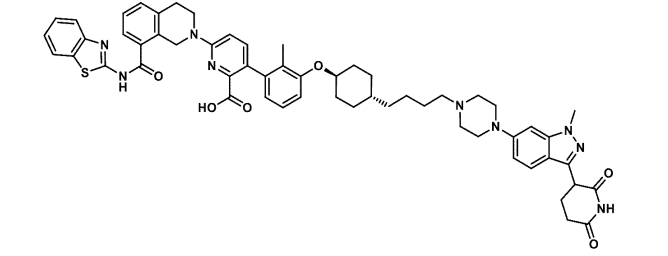
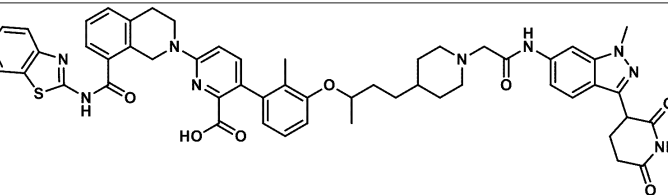
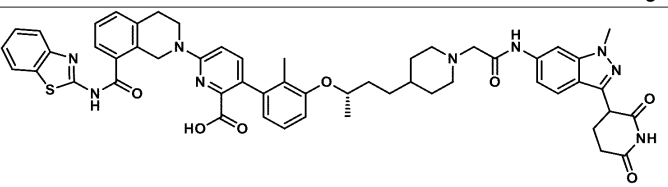
[1240]

153	
154	
154a	
155	
156	

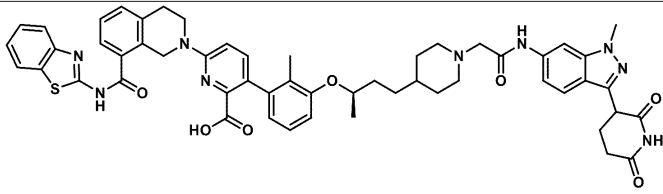
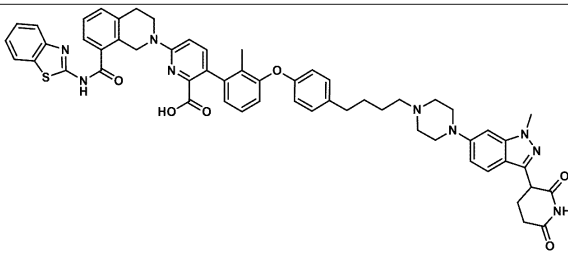
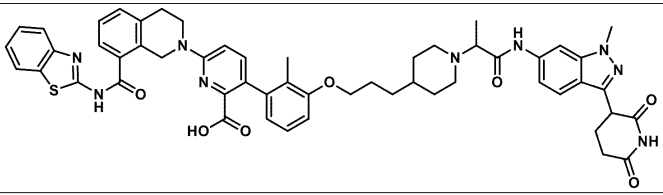
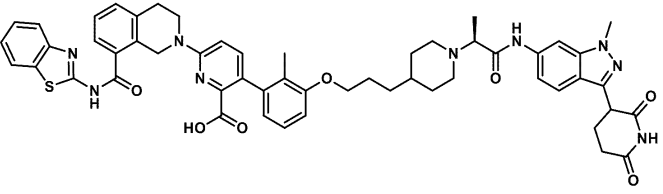
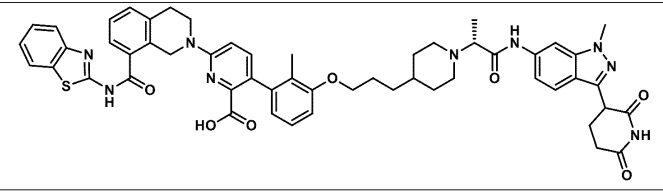
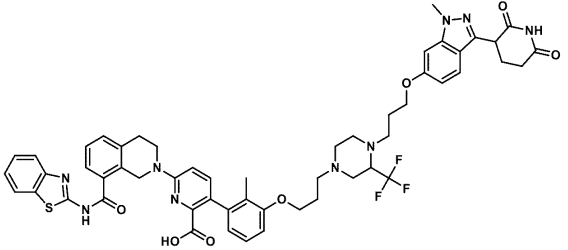
[1241]

157	
158	
159	
159a	
160	

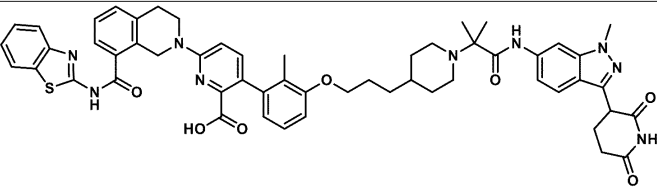
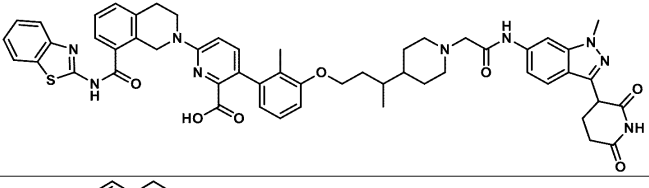
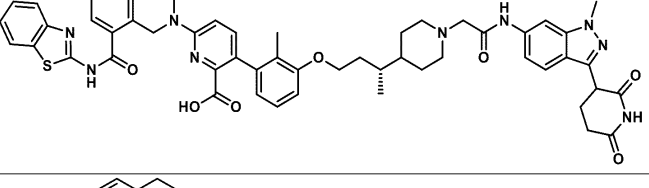
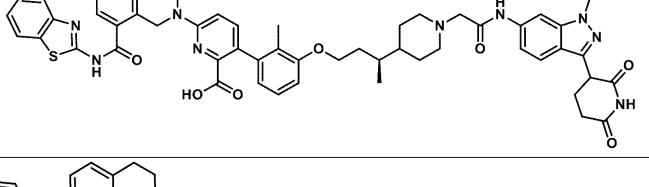
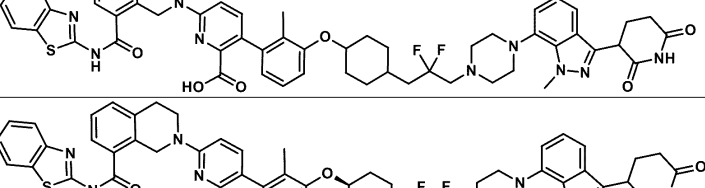
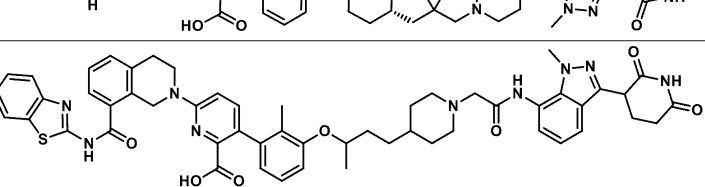
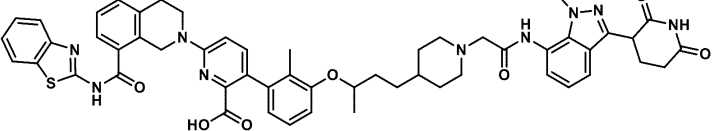
[1242]

160a	
160b	
161	
161a	
162	
162a	

[1243]

162b	
163	
164	
164a	
164b	
165	

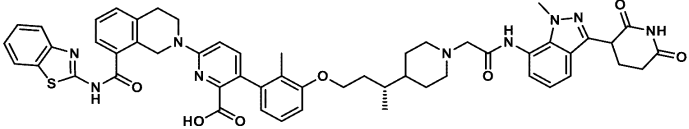
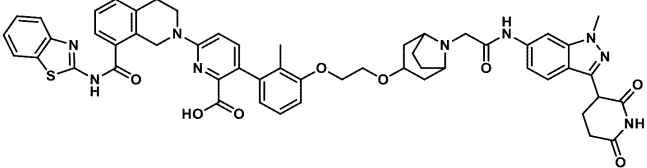
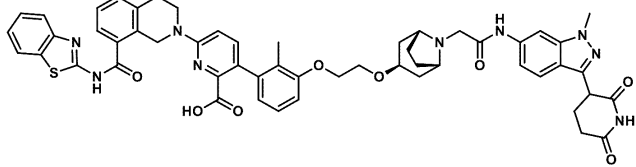
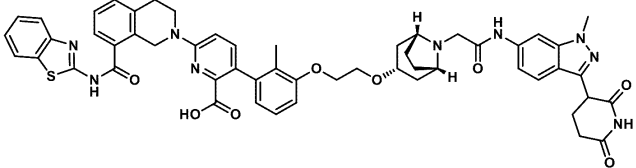
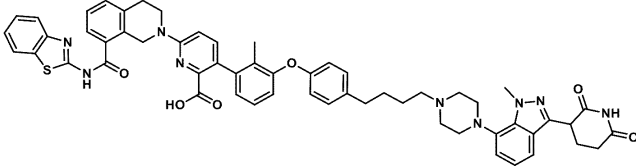
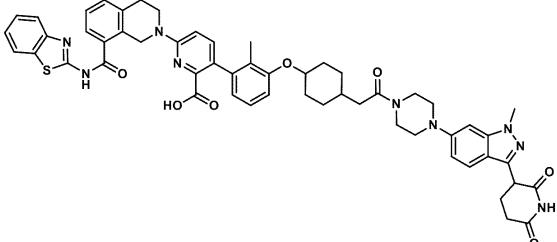
[1244]

166	
167	
167a	
167b	
168	
168a	
169	

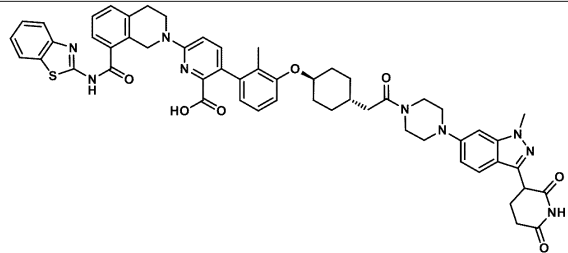
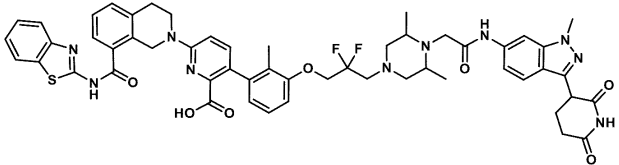
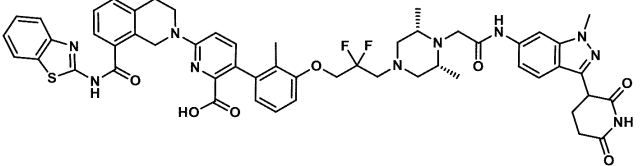
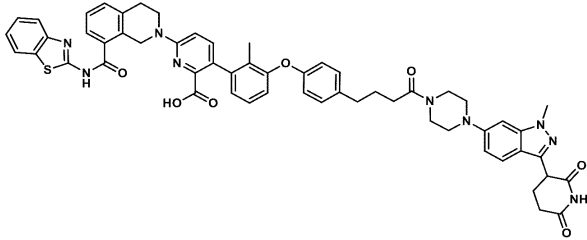
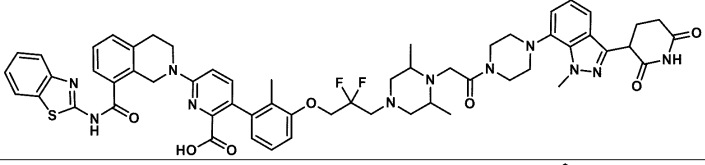
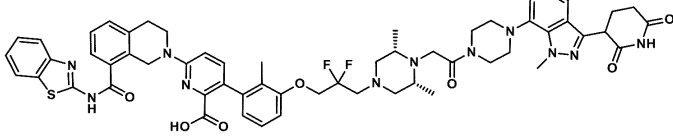
[1245]

169a	
169b	
170	
171	
171a	
172	
173	
173a	

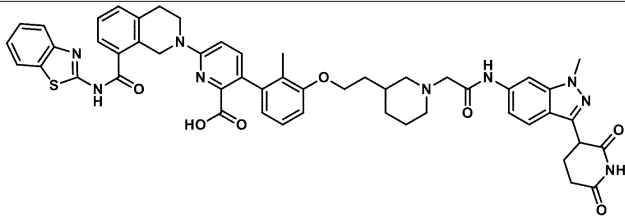
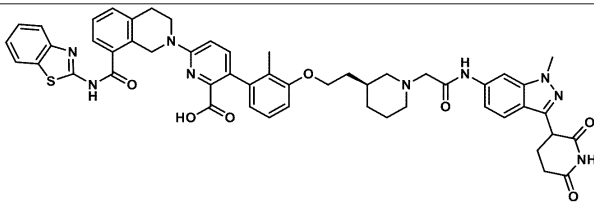
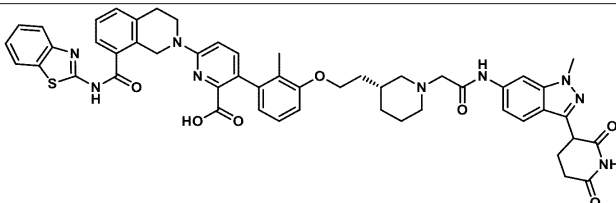
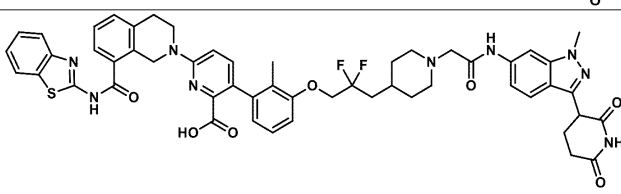
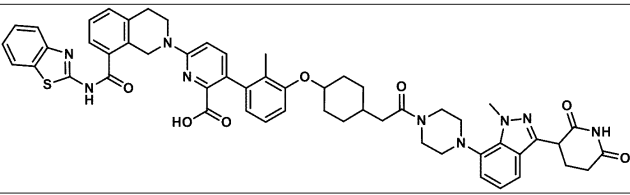
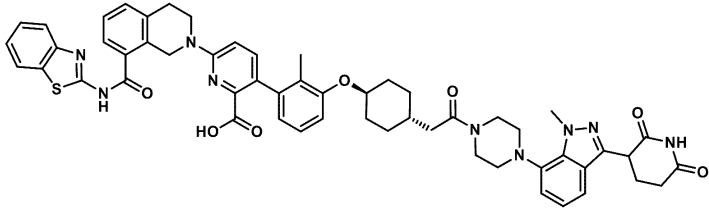
[1246]

173b	
174	
174a	
174b	
175	
176	

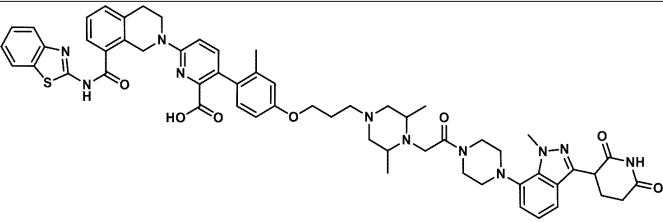
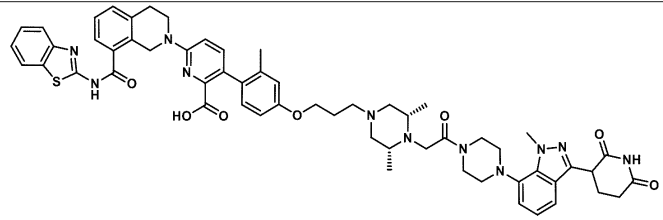
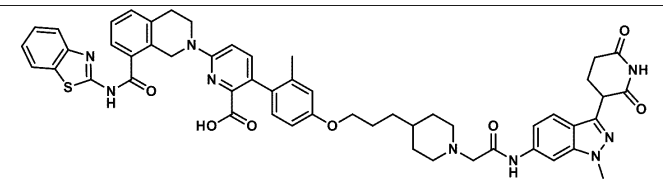
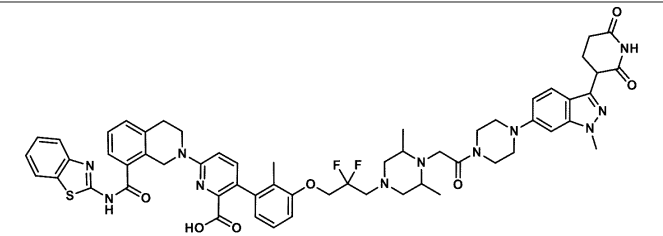
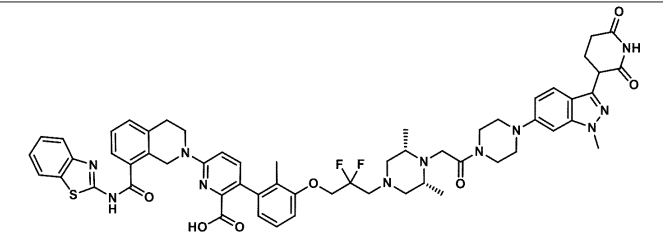
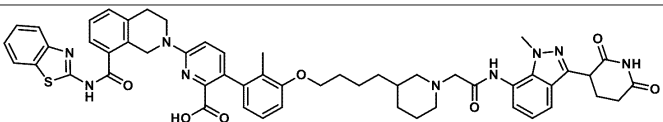
[1247]

176a	
177	
177a	
178	
179	
179a	

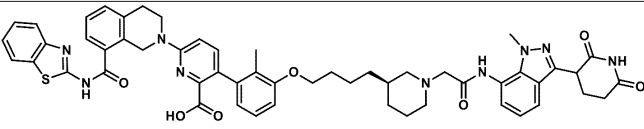
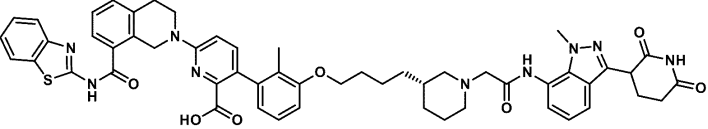
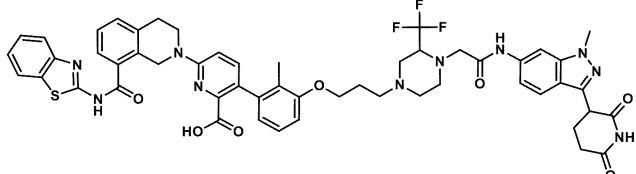
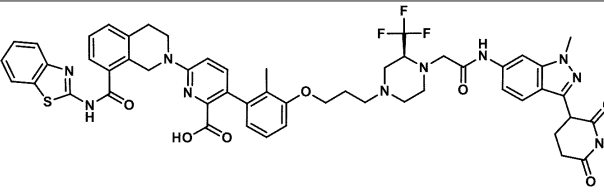
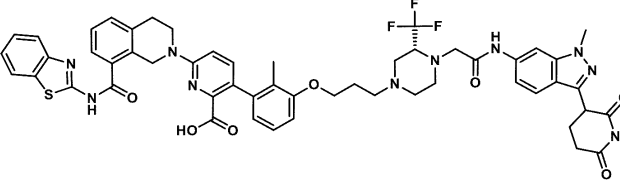
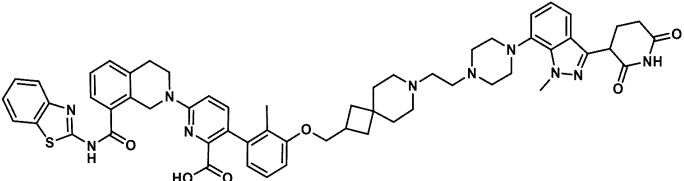
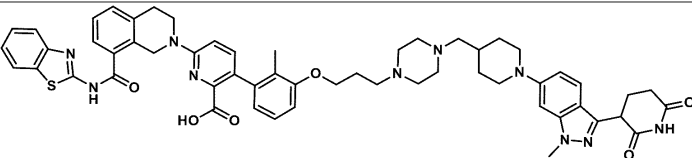
[1248]

180	
180a	
180b	
181	
182	
182a	

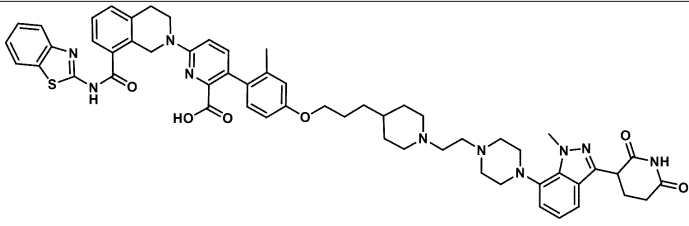
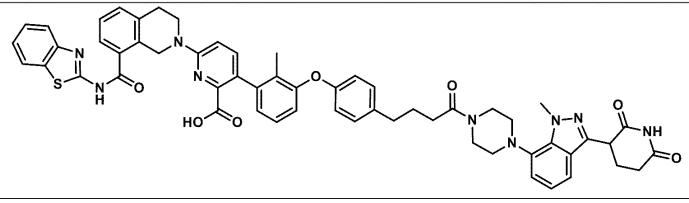
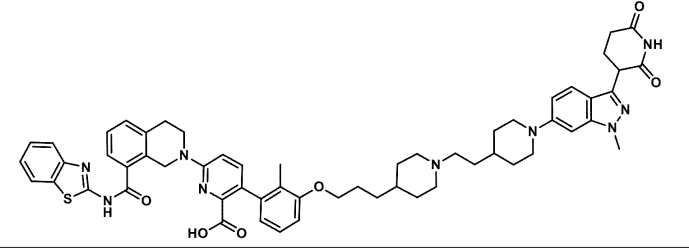
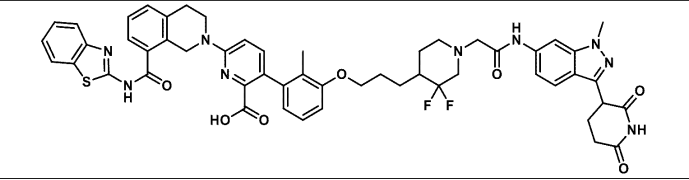
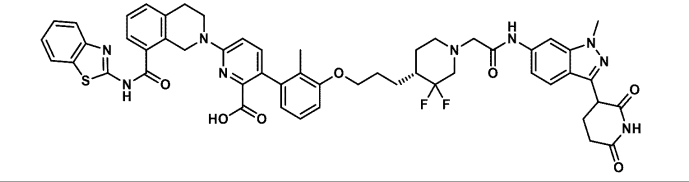
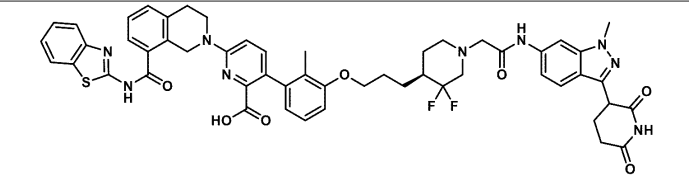
[1249]

183	
183a	
184	
185	
185a	
186	

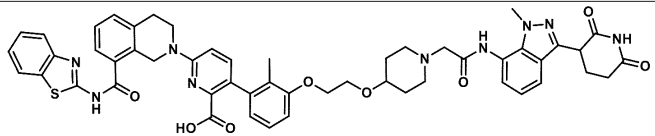
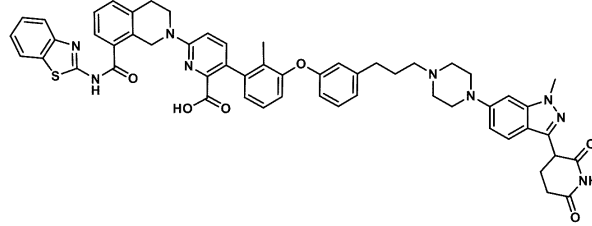
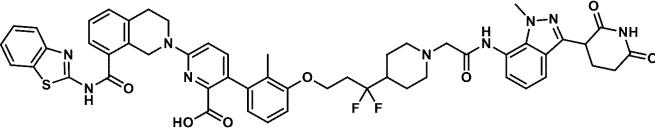
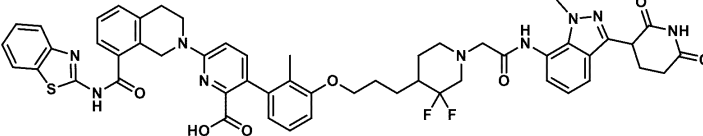
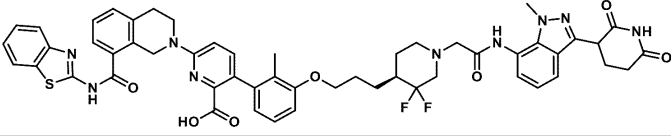
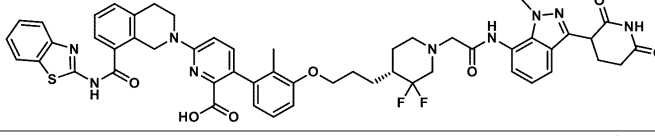
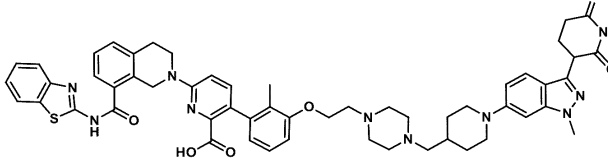
[1250]

186a	
186b	
187	
187a	
187b	
188	
189	

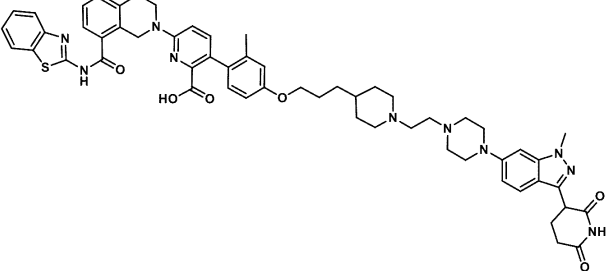
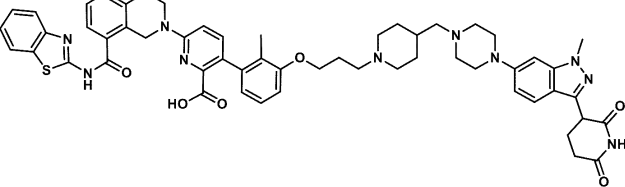
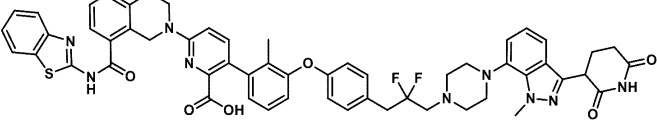
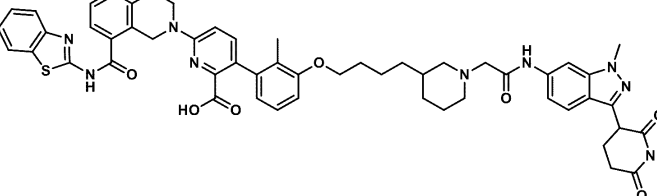
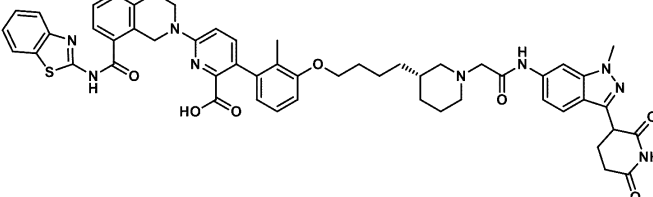
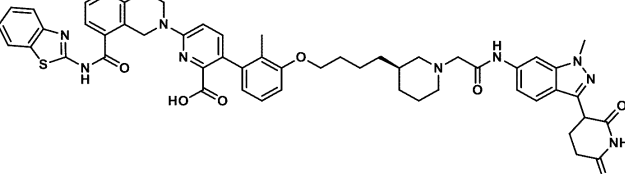
[1251]

190	
191	
192	
193	
193a	
193b	

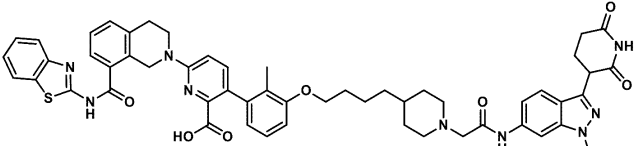
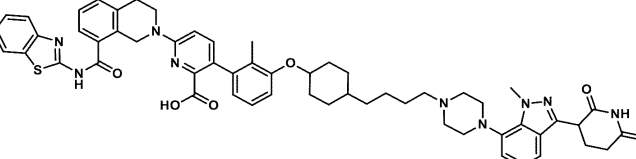
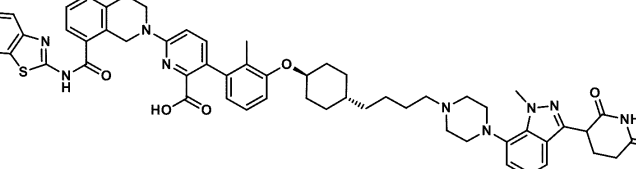
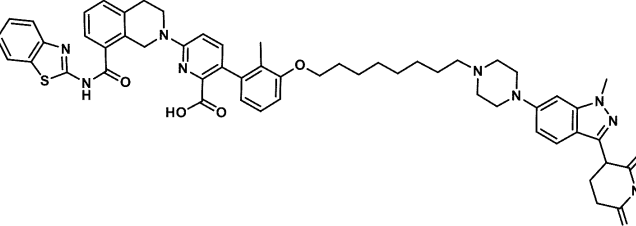
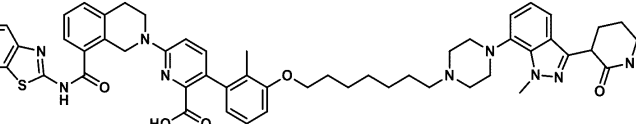
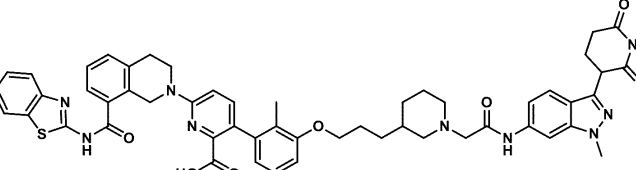
[1252]

194	
195	
196	
197	
197a	
197b	
198	

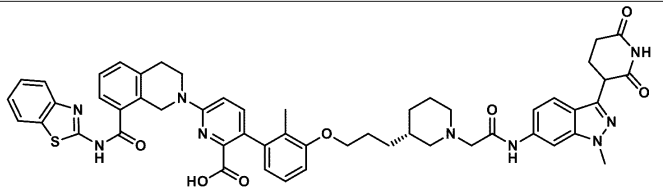
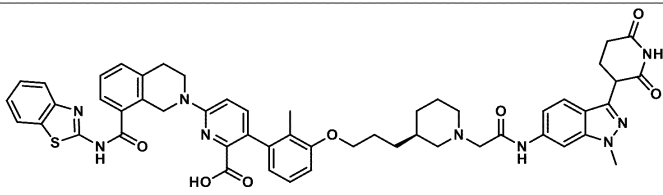
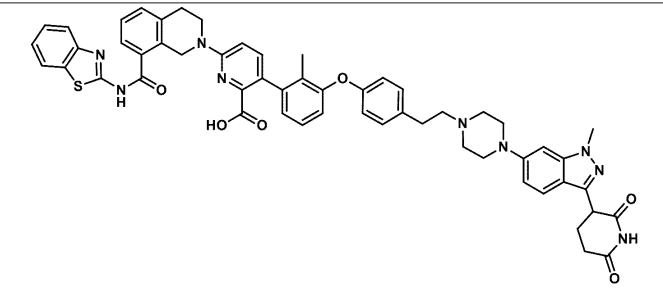
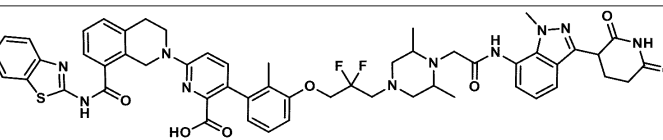
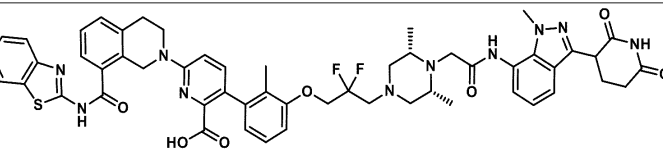
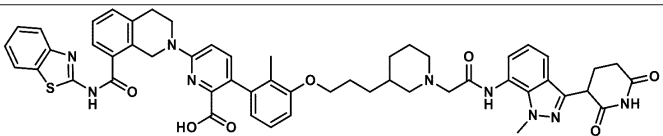
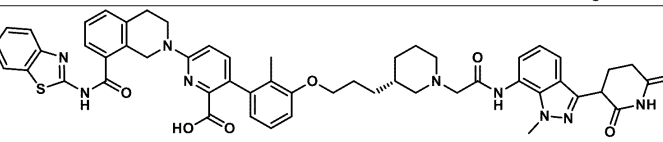
[1253]

199	
200	
201	
202	
202a	
202b	

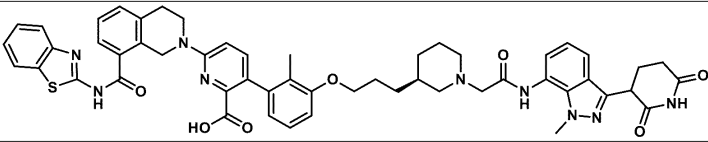
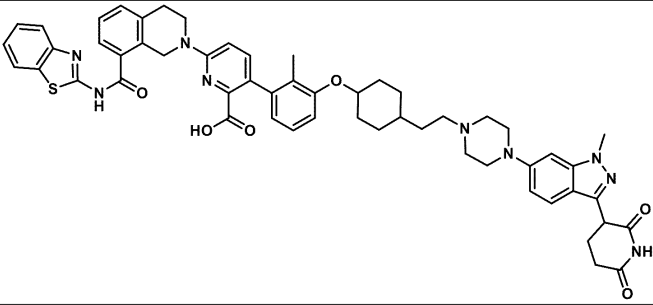
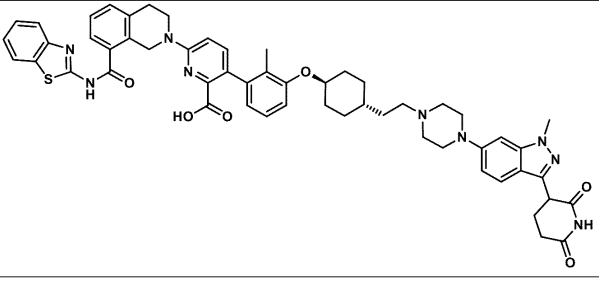
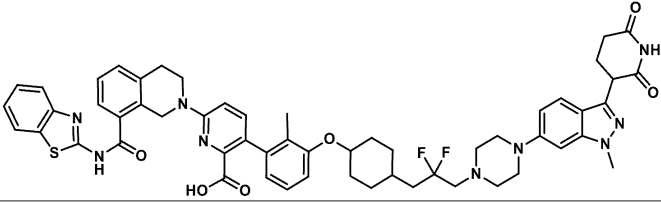
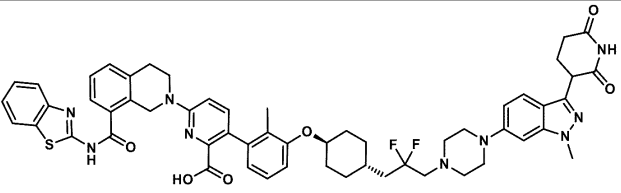
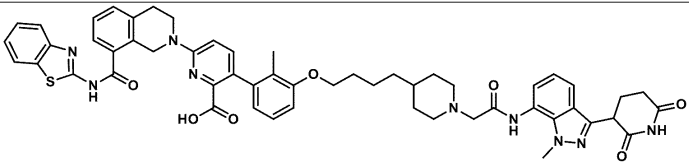
[1254]

203	
204	
204a	
205	
206	
207	

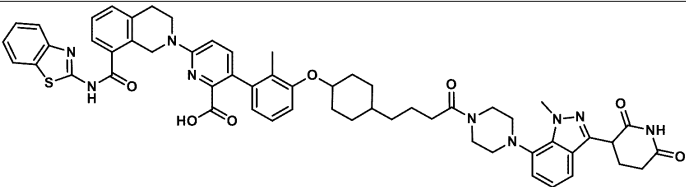
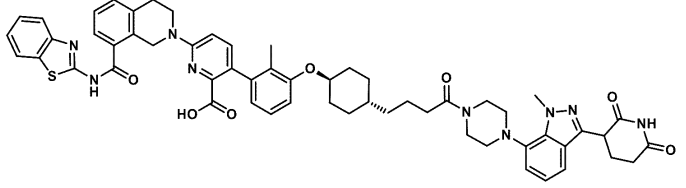
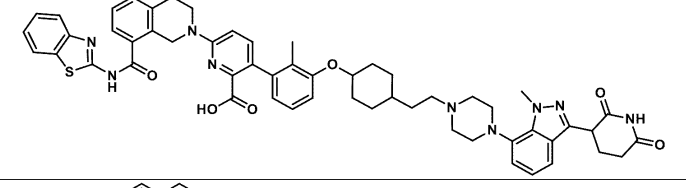
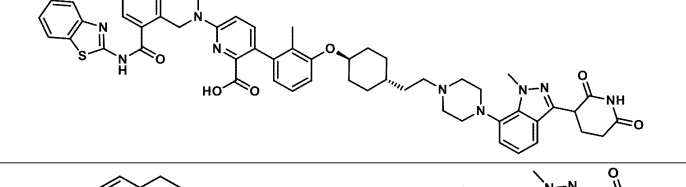
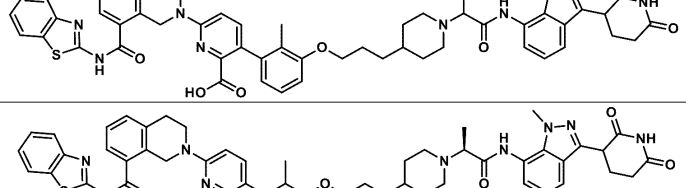
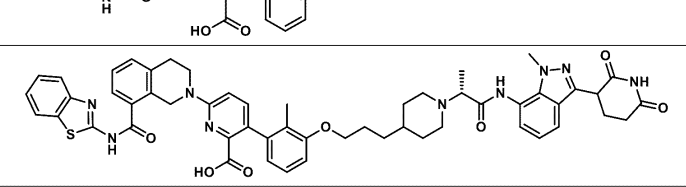
[1255]

207a	
207b	
208	
209	
209a	
210	
210a	

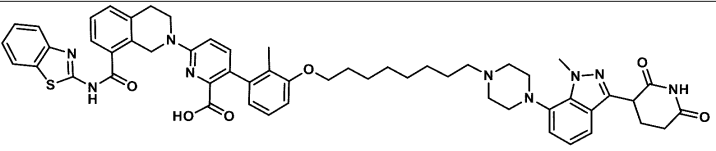
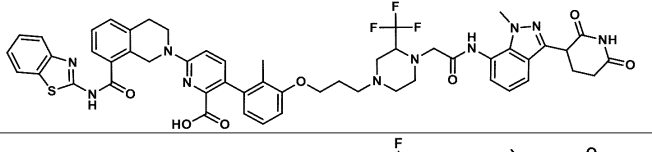
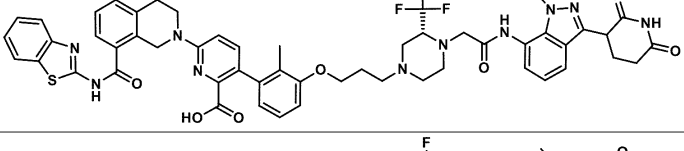
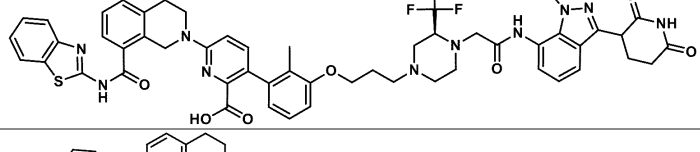
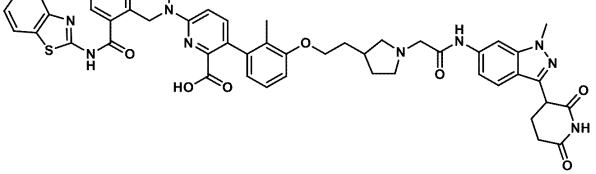
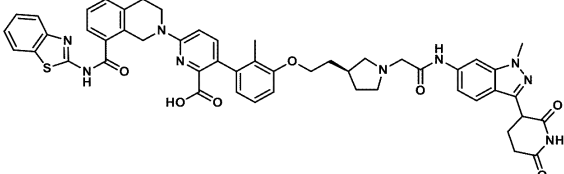
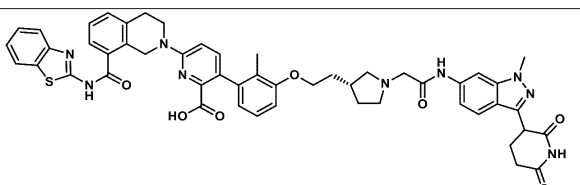
[1256]

210b	
211	
211a	
212	
212a	
213	

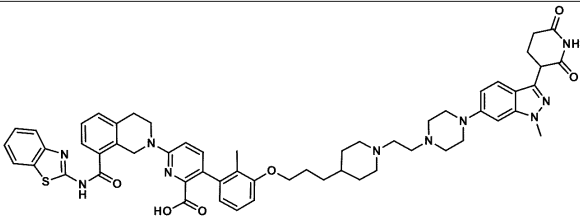
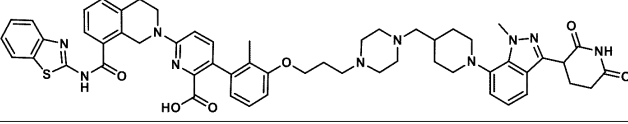
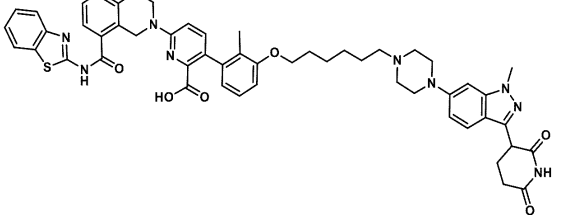
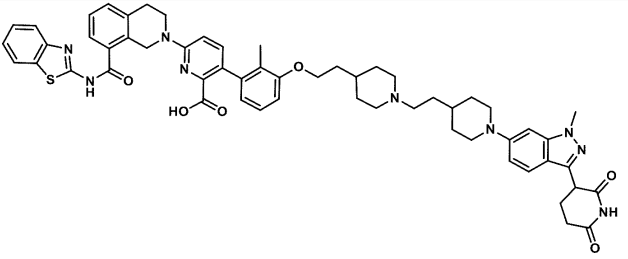
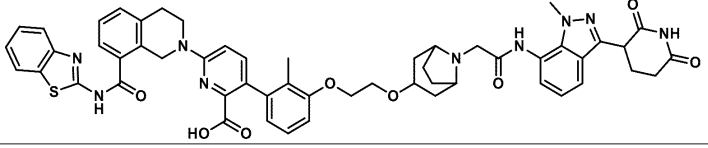
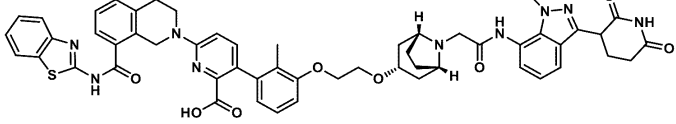
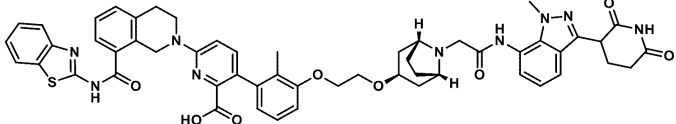
[1257]

214	
214a	
215	
215a	
216	
216a	
216b	

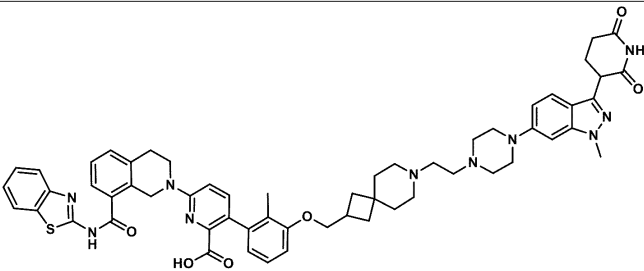
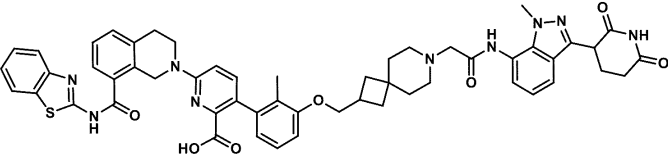
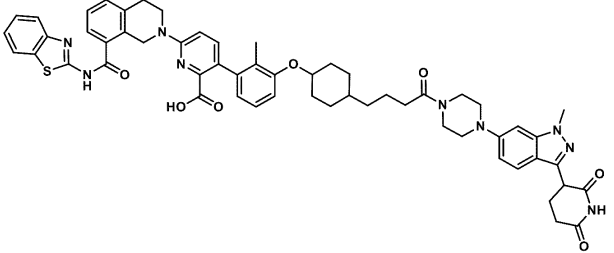
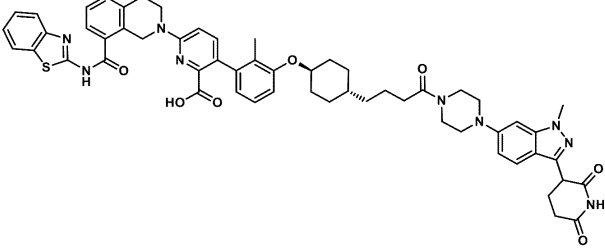
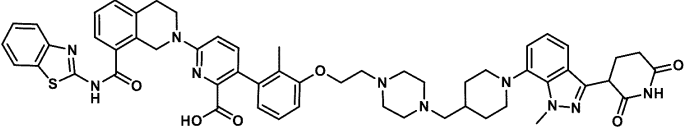
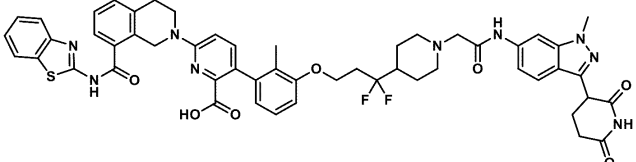
[1258]

217	
218	
218a	
218b	
219	
219a	
219b	

[1259]

220	
221	
222	
223	
224	
224a	
224b	

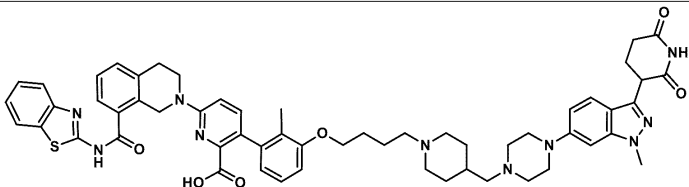
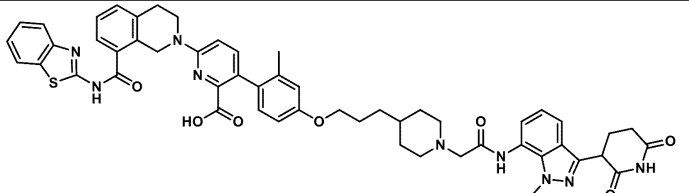
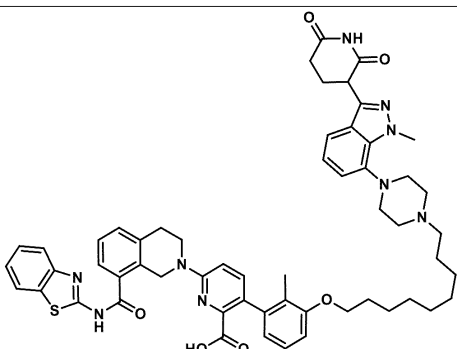
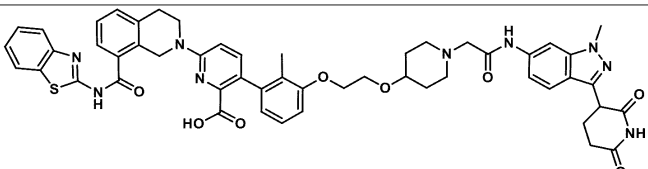
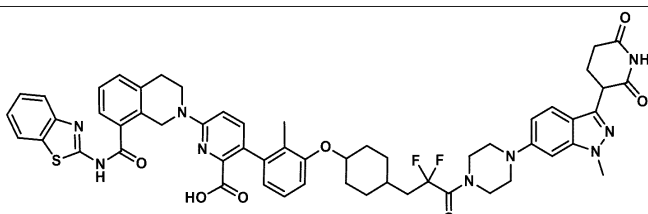
[1260]

225	
226	
227	
227a	
228	
229	

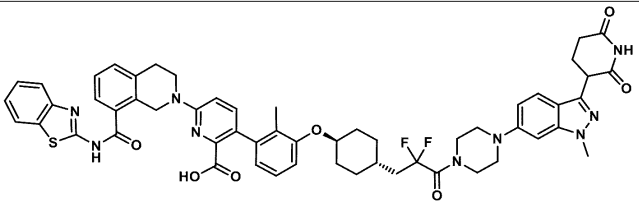
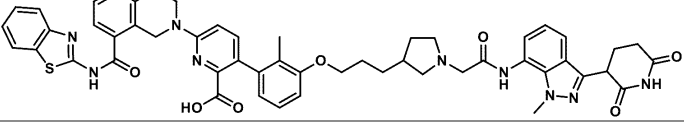
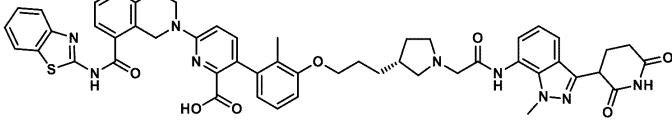
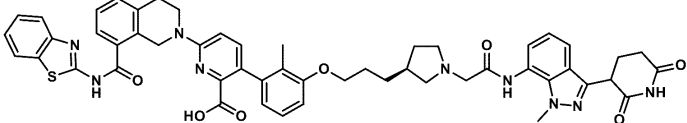
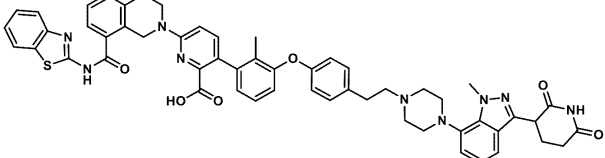
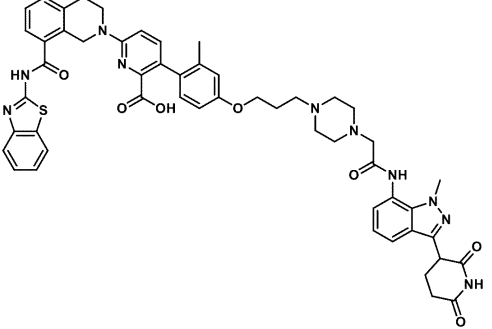
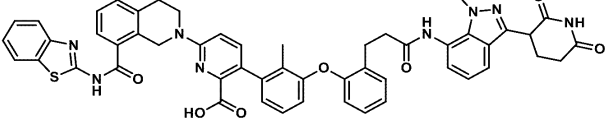
[1261]

230	
231	
231a	
231b	
232	
233	
234	

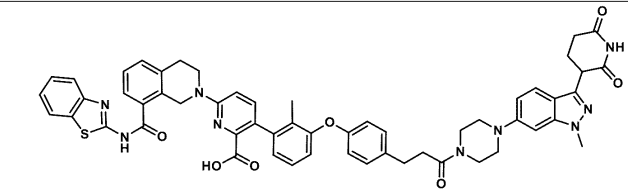
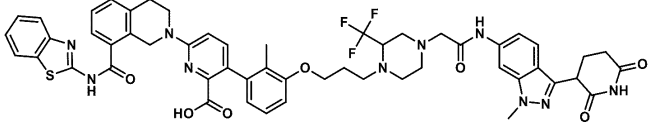
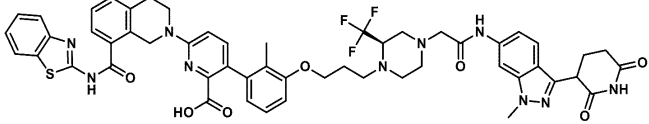
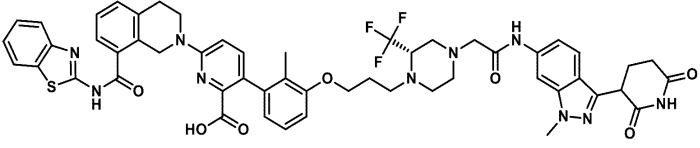
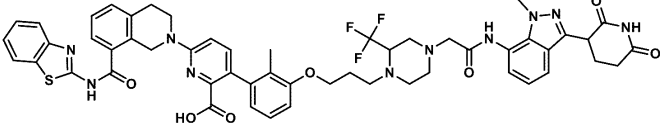
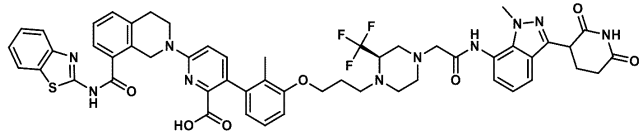
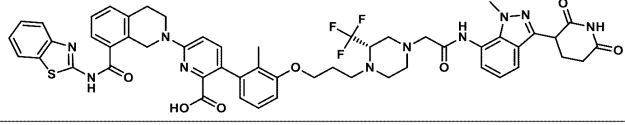
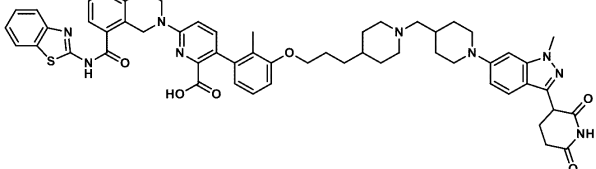
[1262]

235	
236	
237	
238	
239	

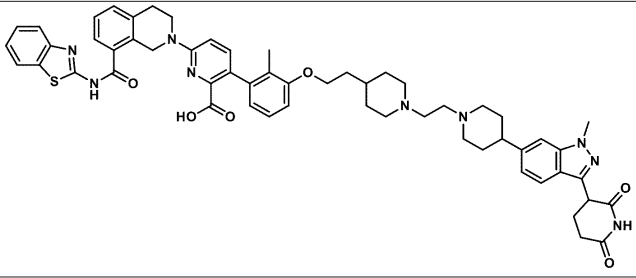
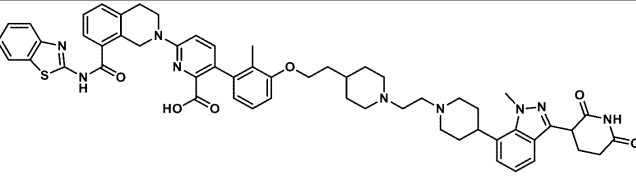
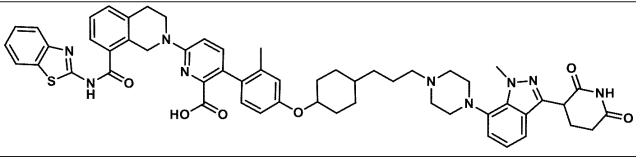
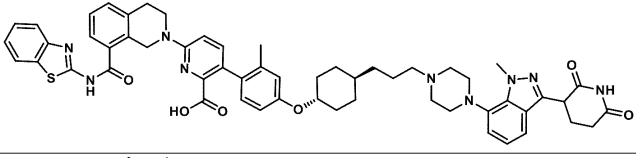
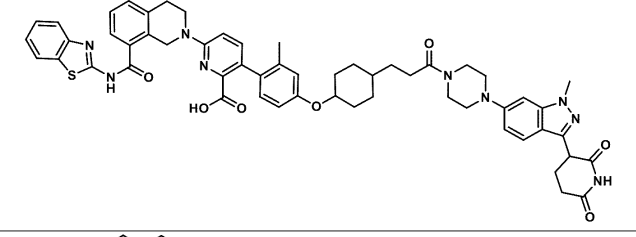
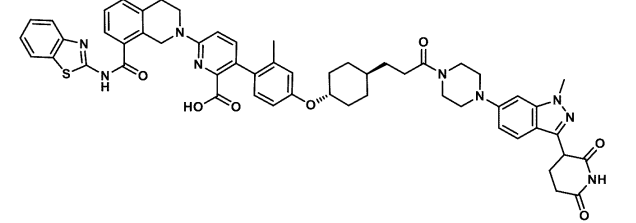
[1263]

239a	
240	
240a	
240b	
241	
242	
243	

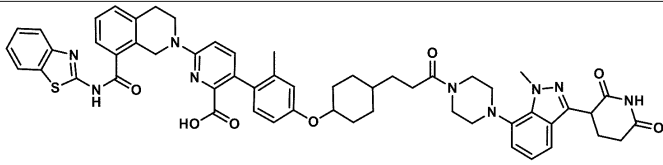
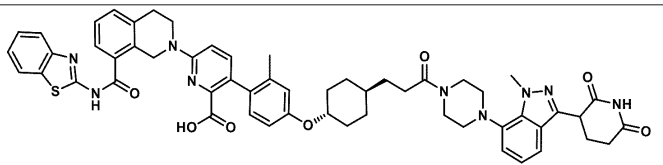
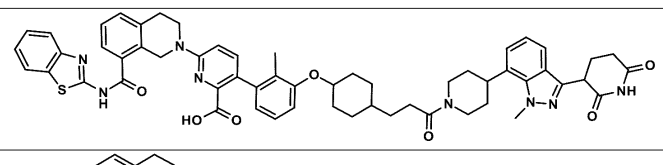
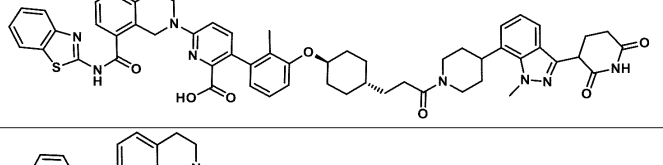
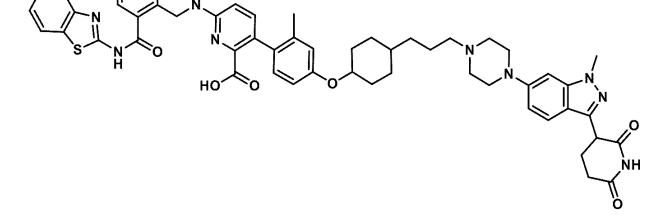
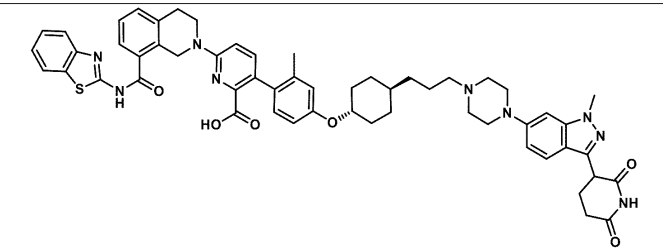
[1264]

244	
245	
245a	
245b	
246	
246a	
246b	
247	

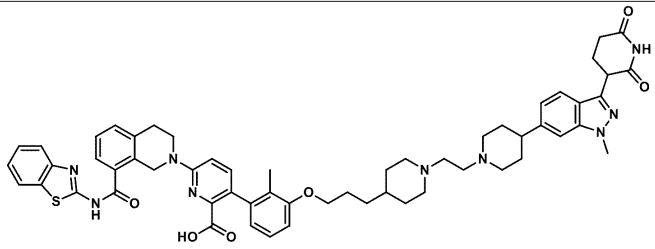
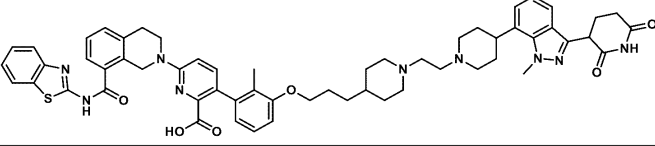
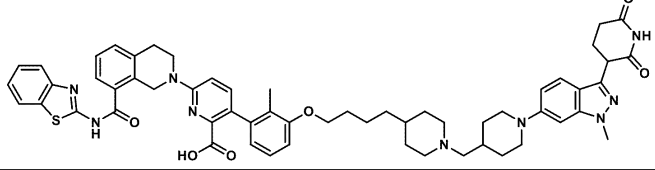
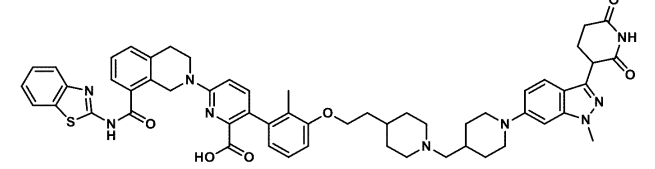
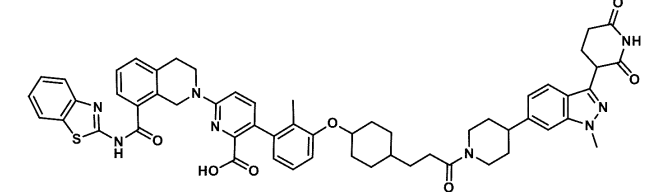
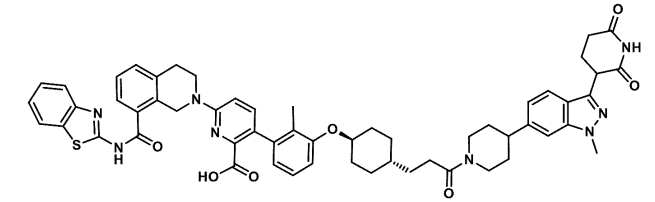
[1265]

248	
249	
250	
250a	
251	
251a	

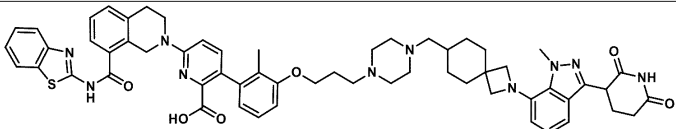
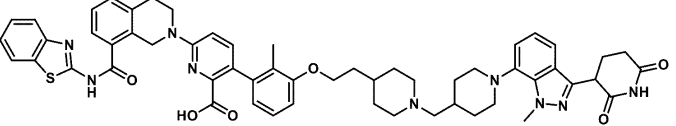
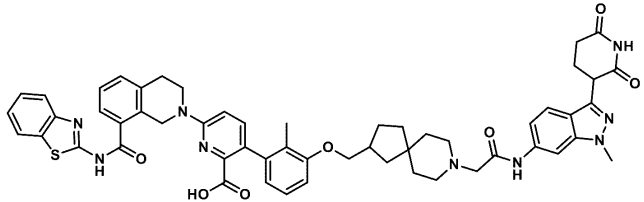
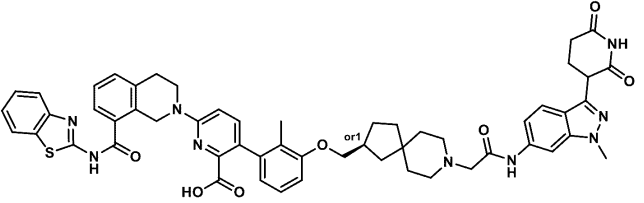
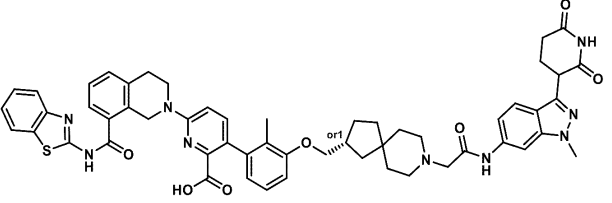
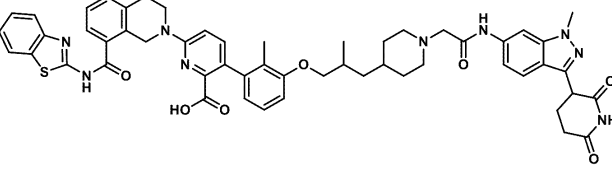
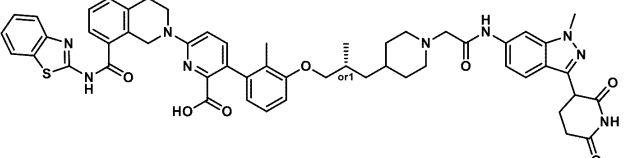
[1266]

252	
252a	
253	
253a	
254	
254a	

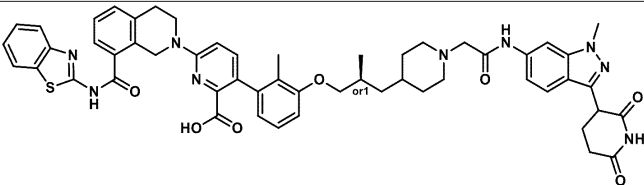
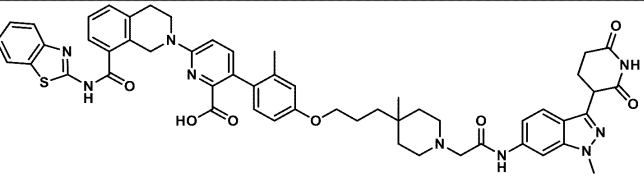
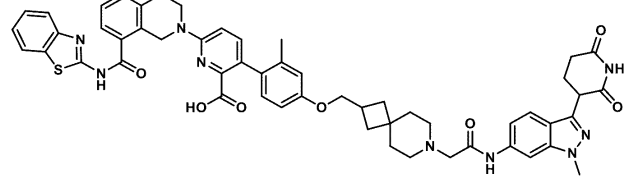
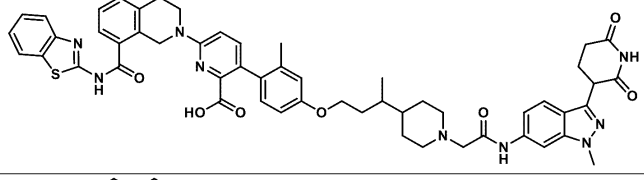
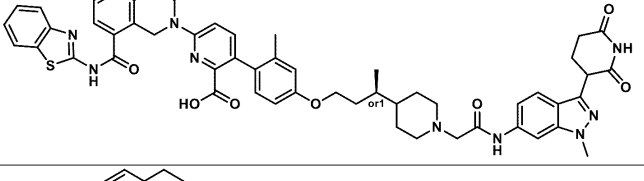
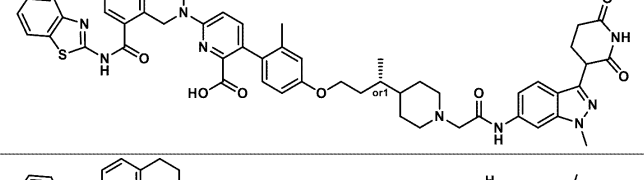
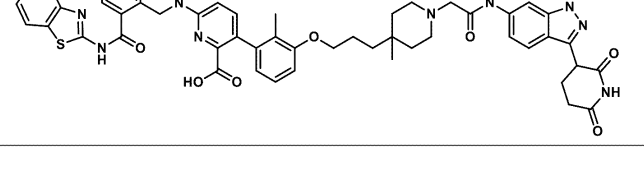
[1267]

255	
256	
257	
258	
259	
259a	

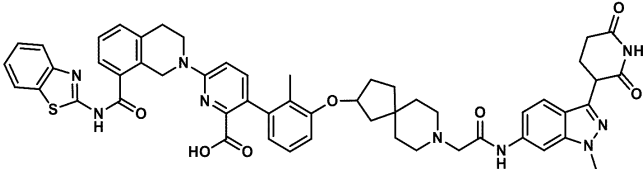
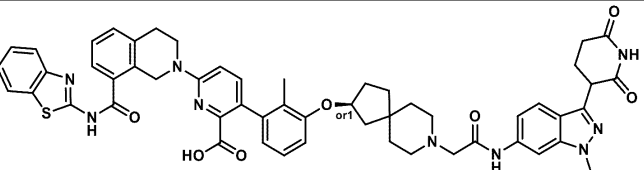
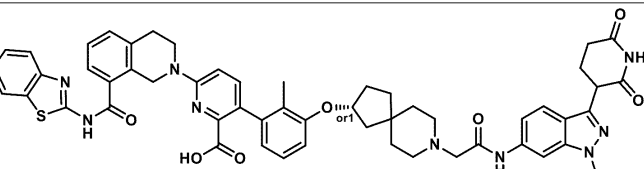
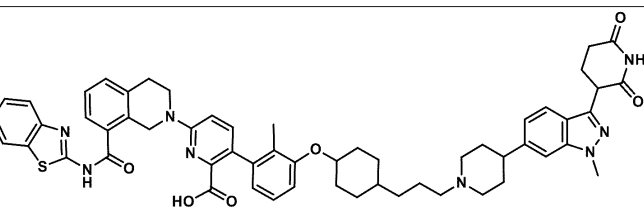
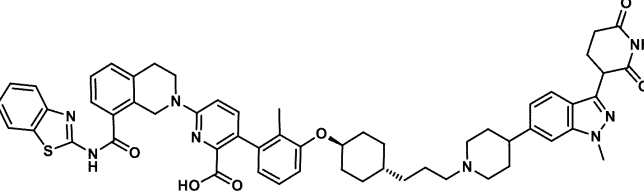
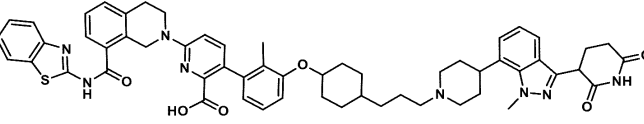
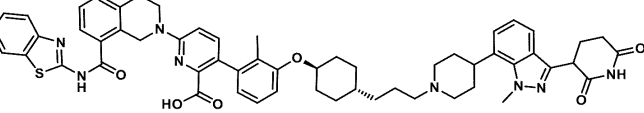
[1268]

260	
261	
262	
262a	
262b	
263	
263a	

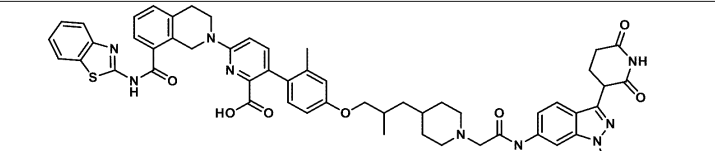
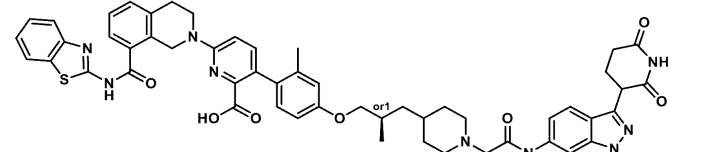
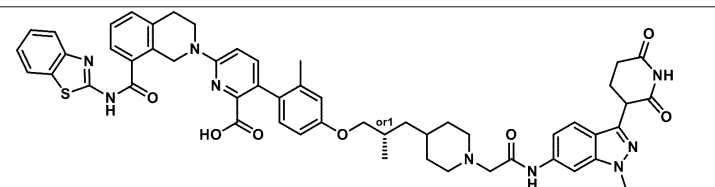
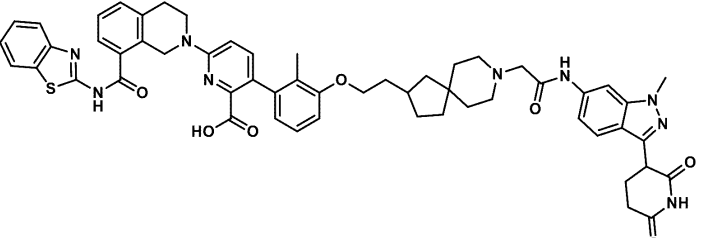
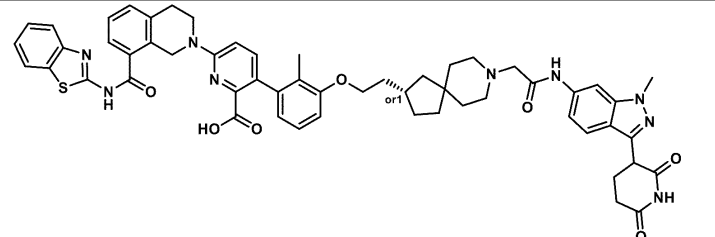
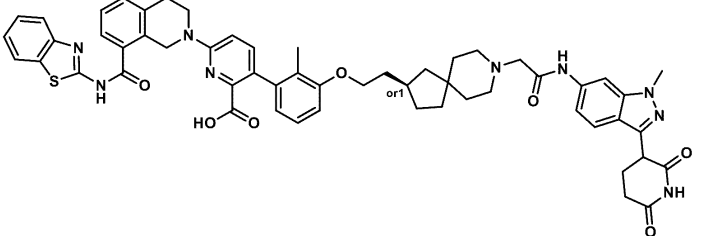
[1269]

263b	
264	
265	
266	
266a	
266b	
267	

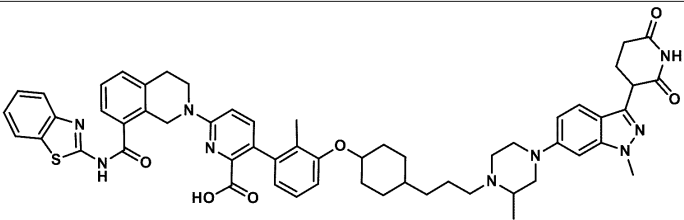
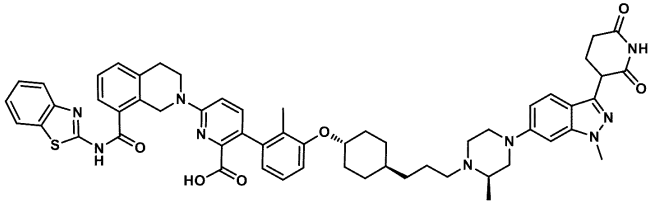
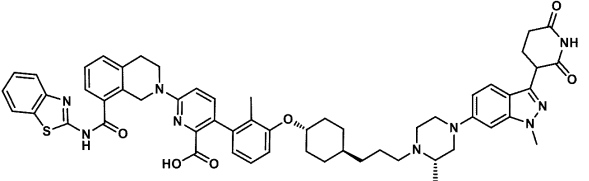
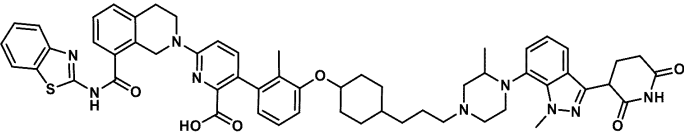
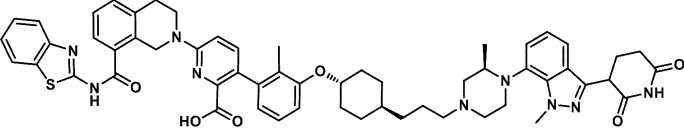
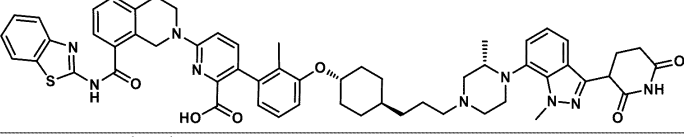
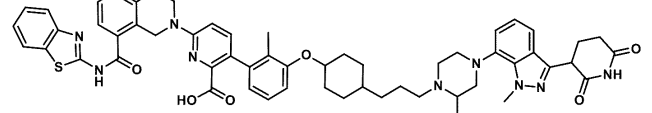
[1270]

268	
268a	
268b	
269	
269a	
270	
270a	

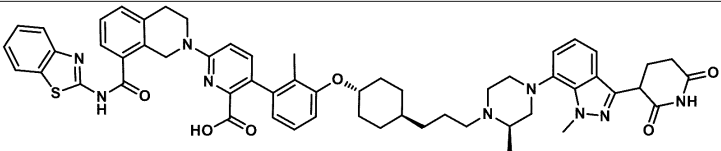
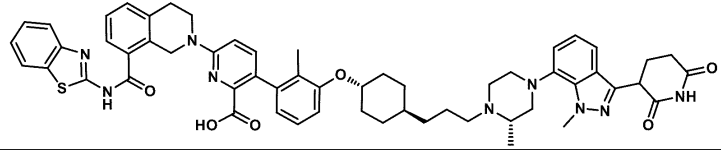
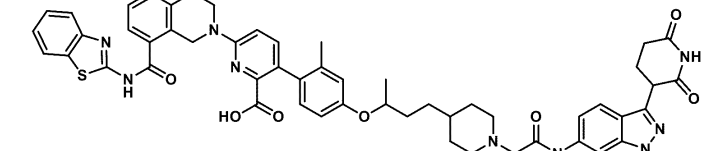
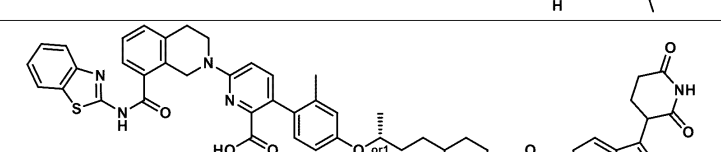
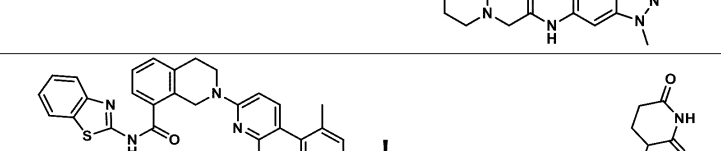
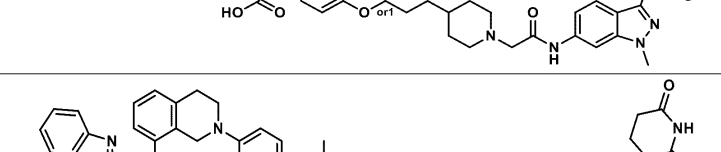
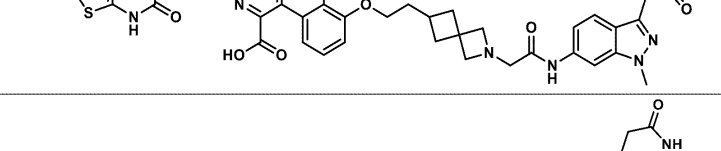
[1271]

271	
271a	
271b	
272	
272a	
272b	

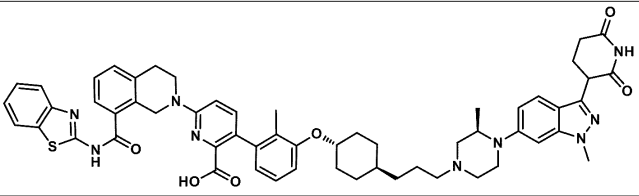
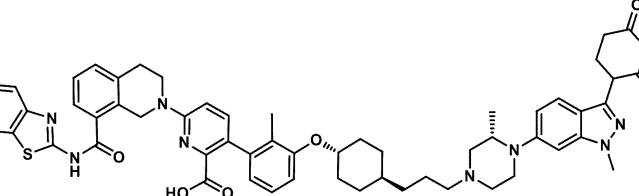
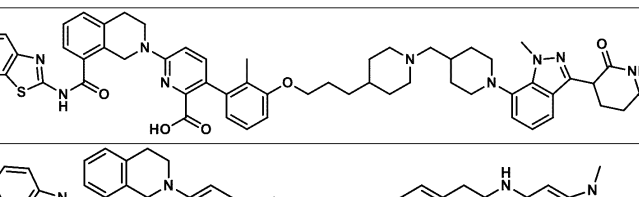
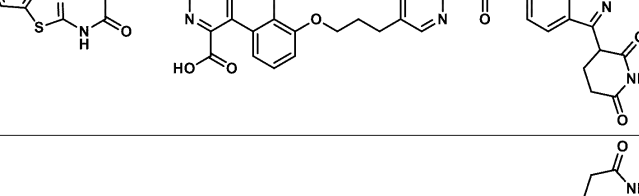
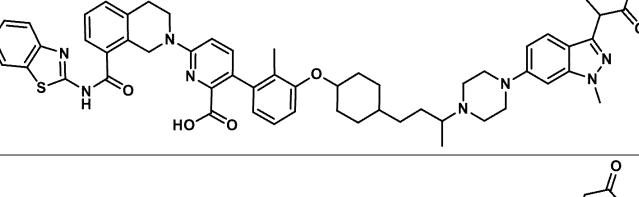
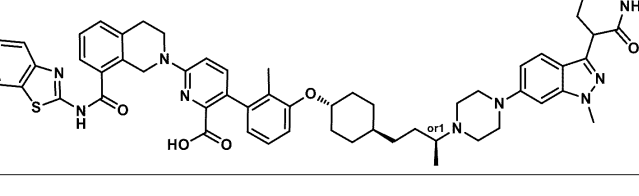
[1272]

273	
273a	
273b	
274	
274a	
274b	
275	

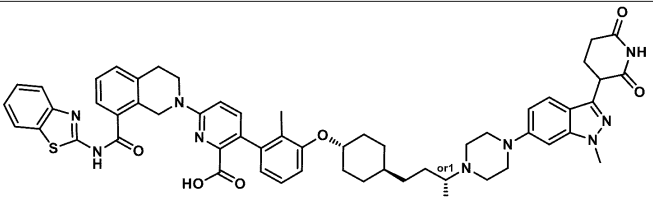
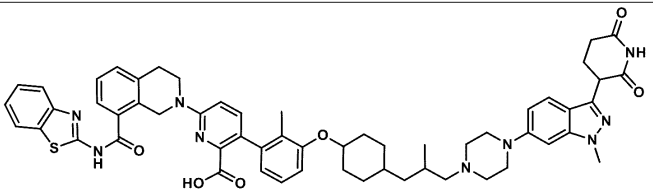
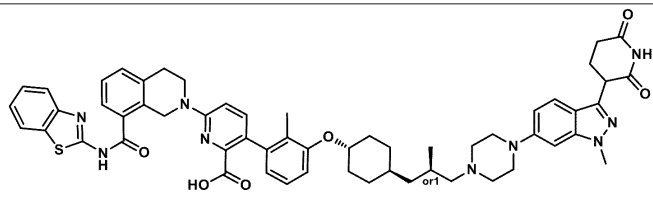
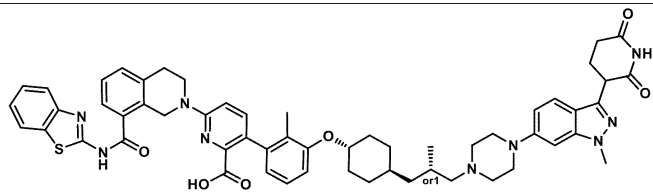
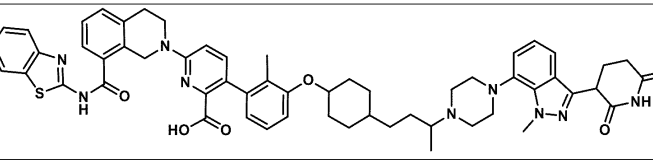
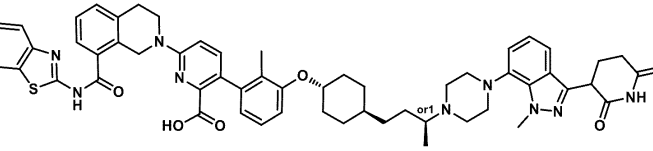
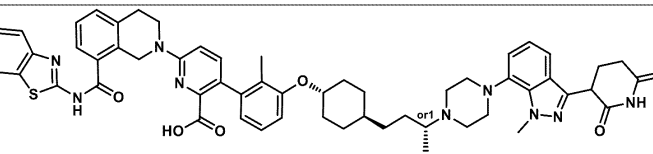
[1273]

275a	
275b	
276	
276a	
276b	
277	
278	

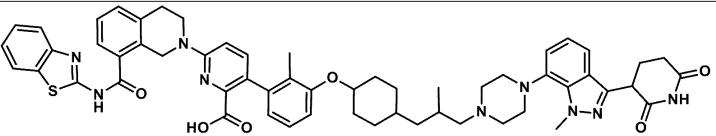
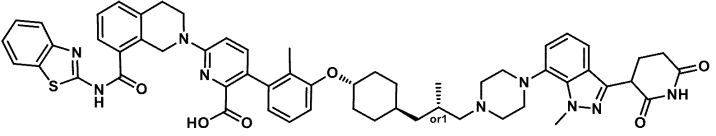
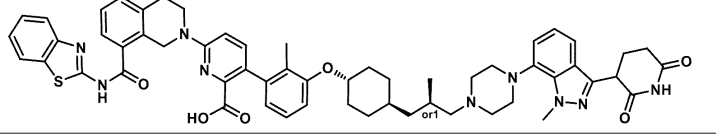
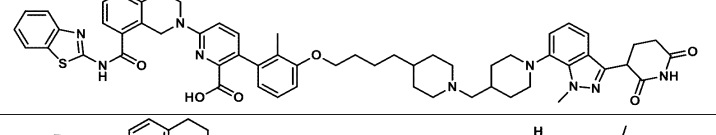
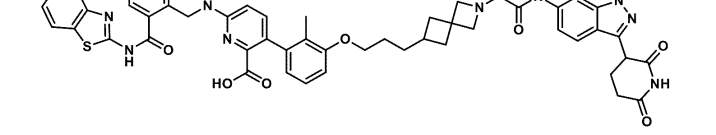
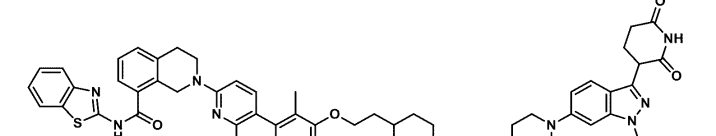
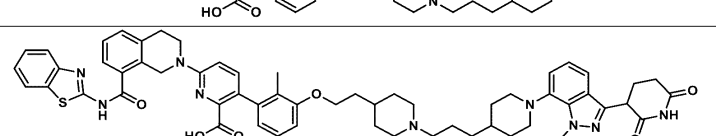
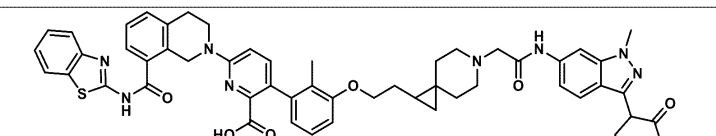
[1274]

278a	
278b	
279	
280	
281	
281a	

[1275]

281b	
282	
282a	
282b	
283	
283a	
283b	

[1276]

284	
284a	
284b	
285	
286	
287	
288	
289	

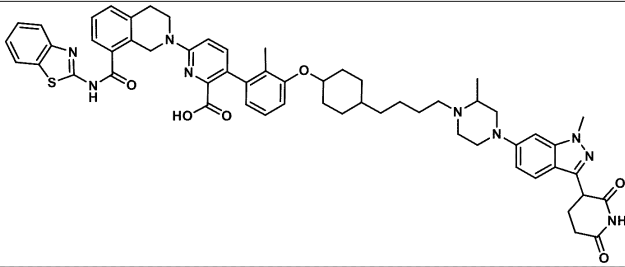
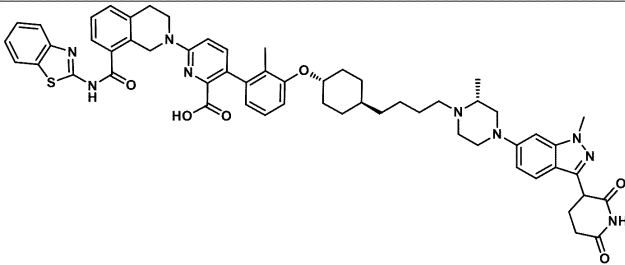
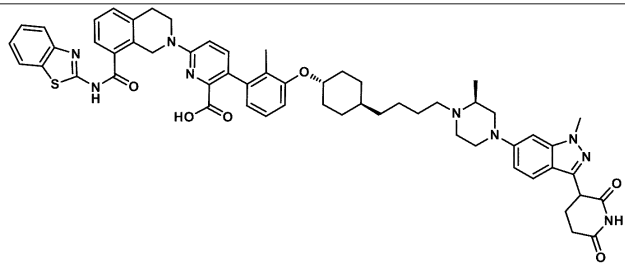
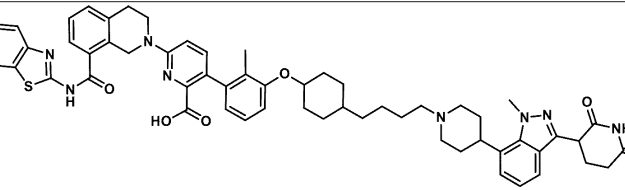
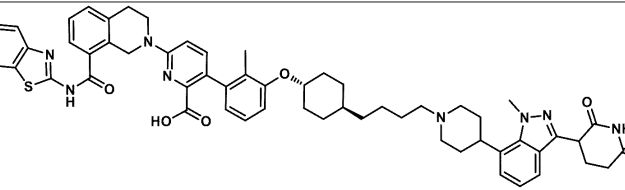
[1277]

289a	
289b	
290	
291	
292	
293	

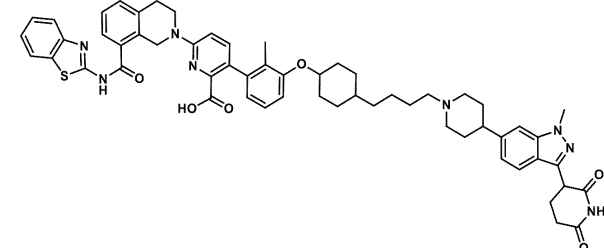
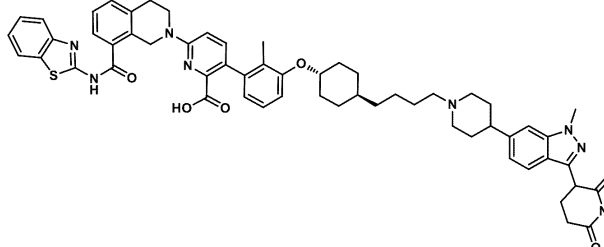
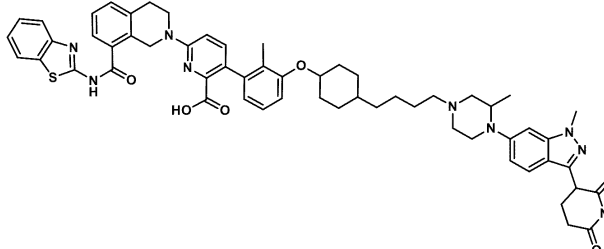
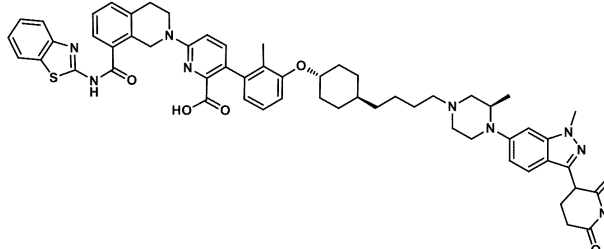
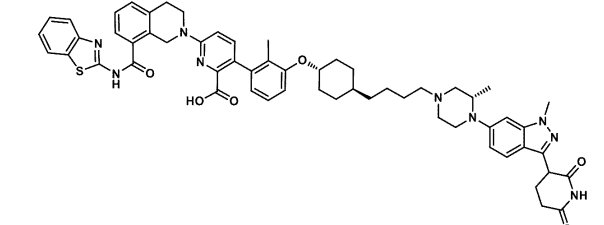
[1278]

293a	
294	
295	
296	
296a	

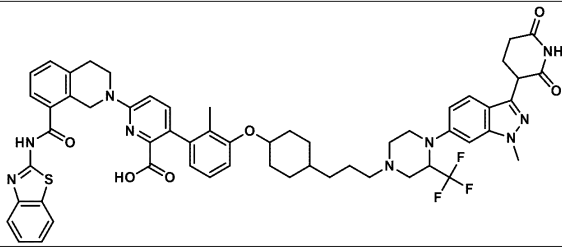
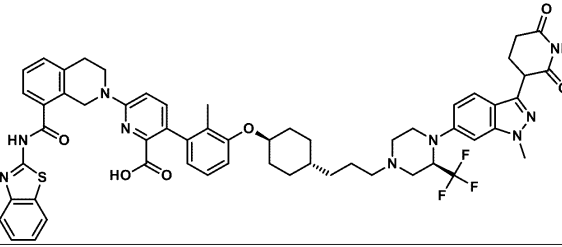
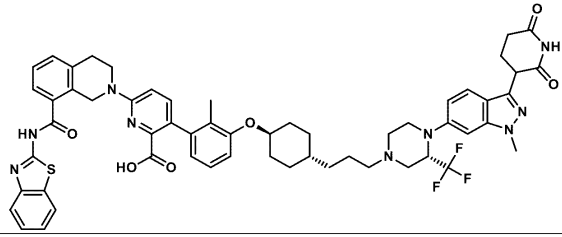
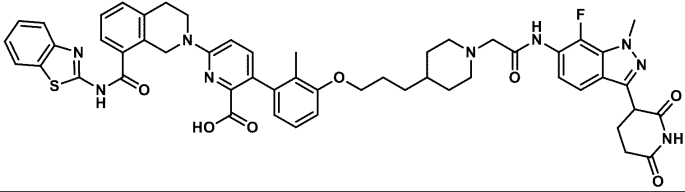
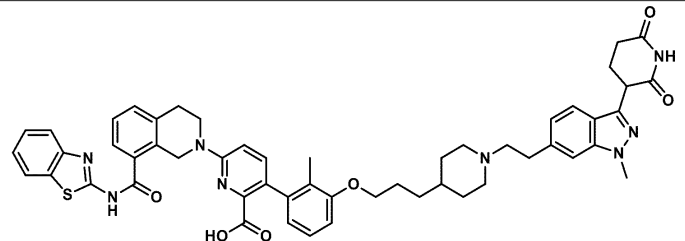
[1279]

297	
297a	
297b	
298	
298a	

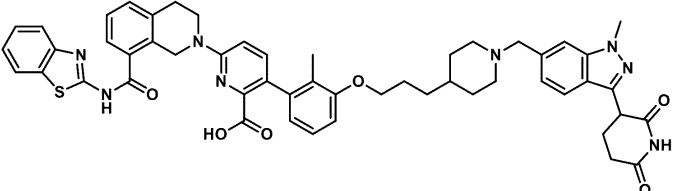
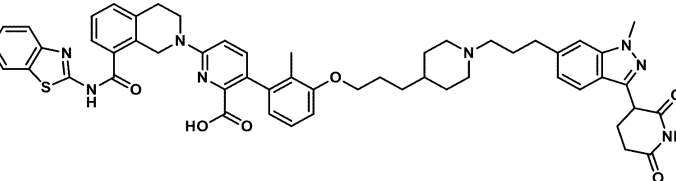
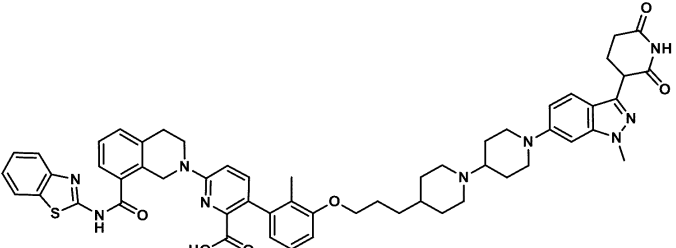
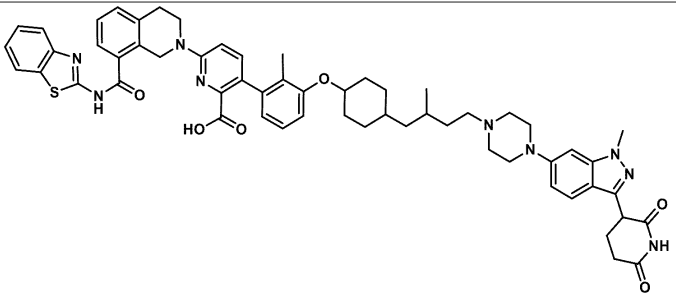
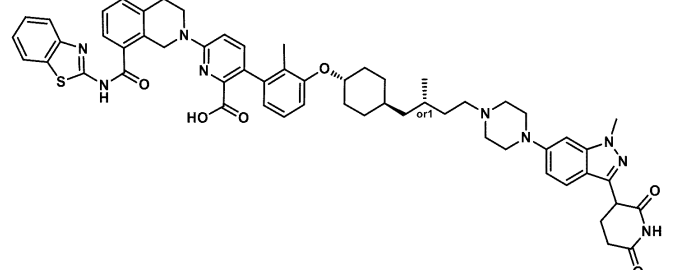
[1280]

299	
299a	
300	
300a	
300b	

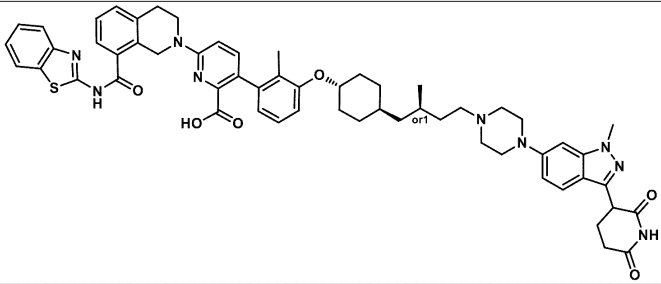
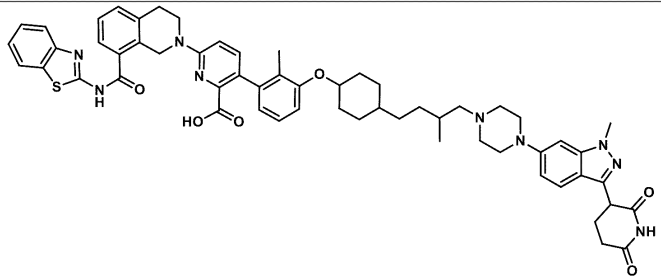
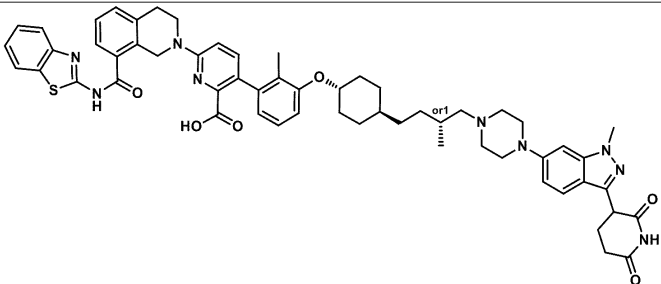
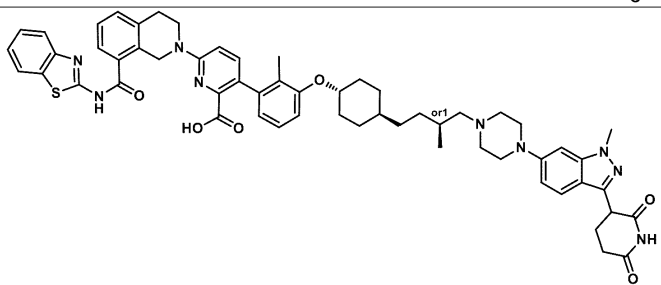
[1281]

301	
301a	
301b	
302	
303	

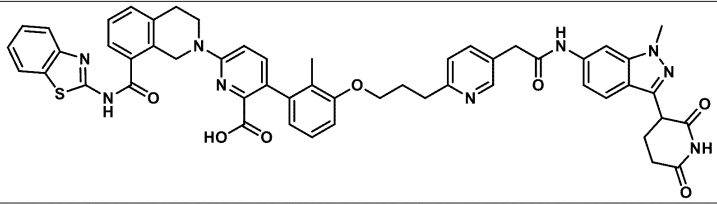
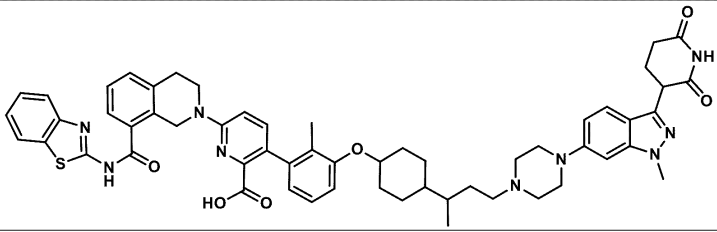
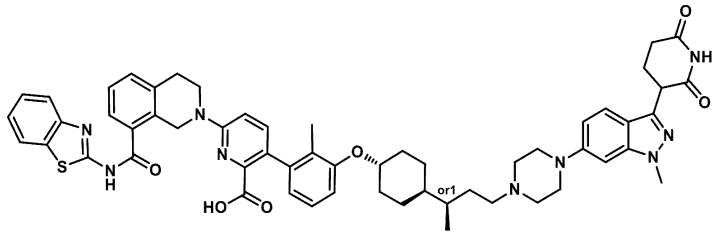
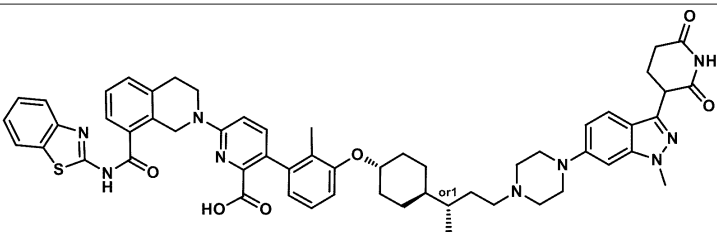
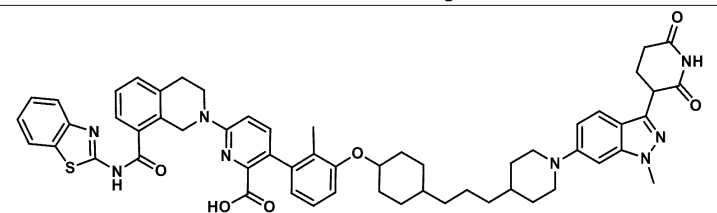
[1282]

304	
305	
306	
307	
307a	

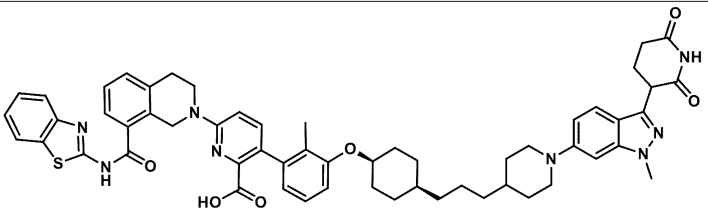
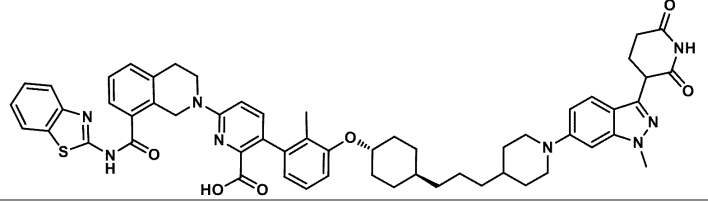
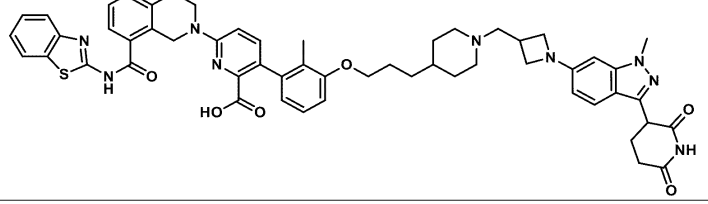
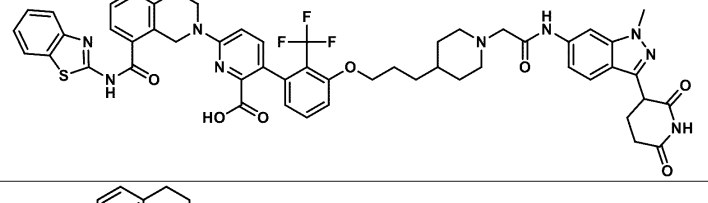
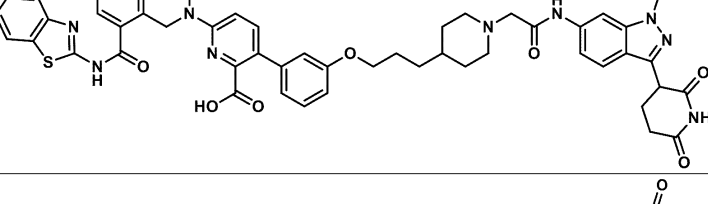
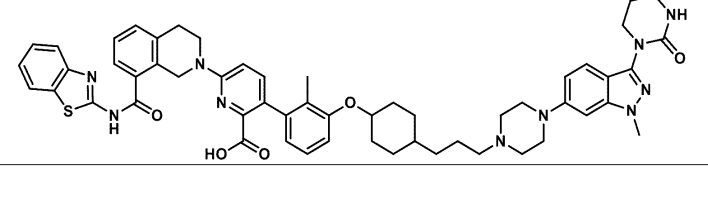
[1283]

307b	
308	
308a	
308b	

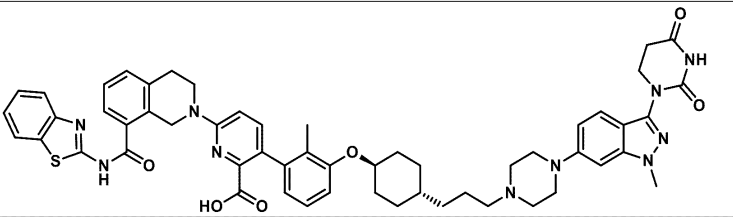
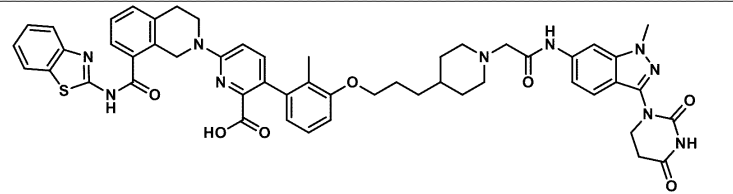
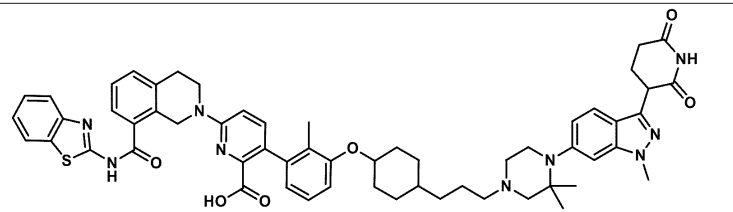
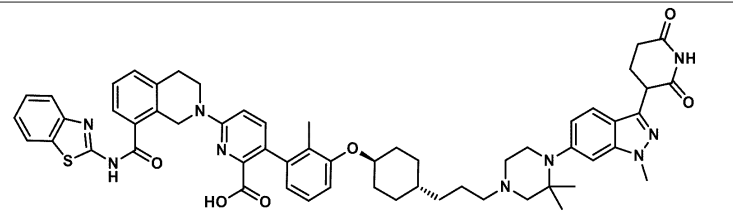
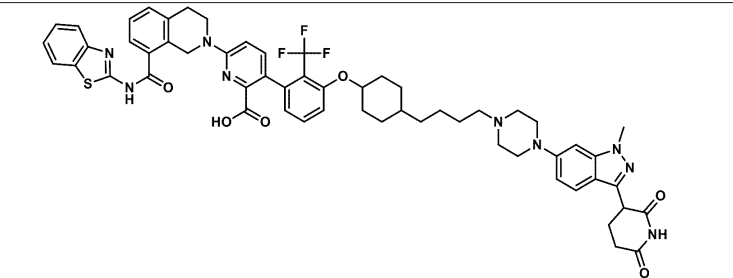
[1284]

309	
310	
310a	
310b	
311	

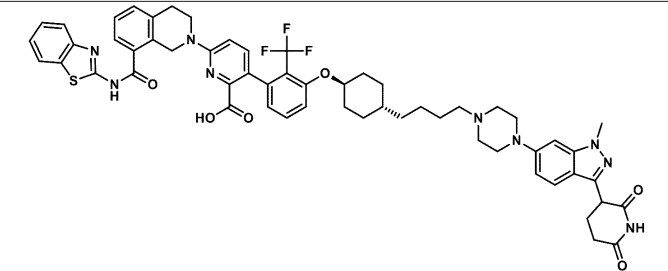
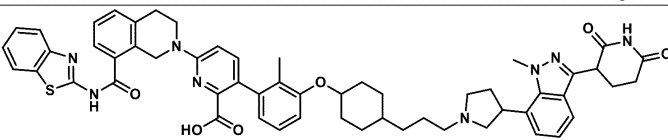
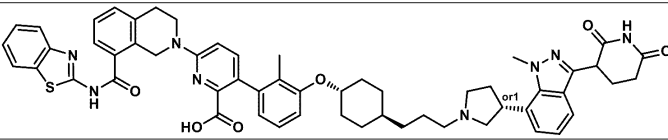
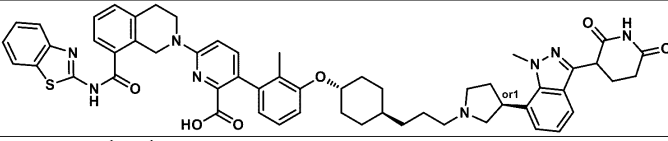
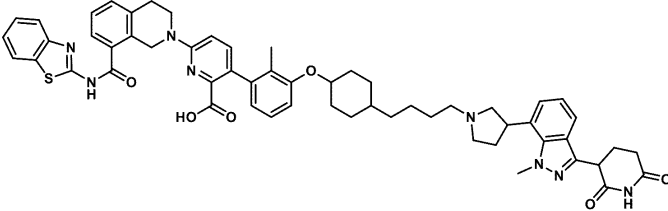
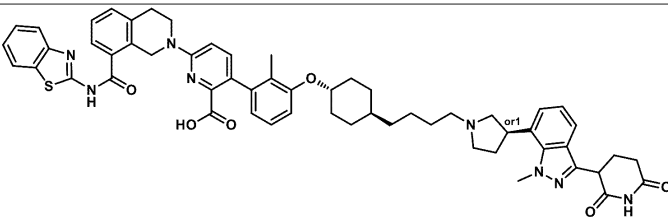
[1285]

311a	
311b	
312	
313	
314	
316	

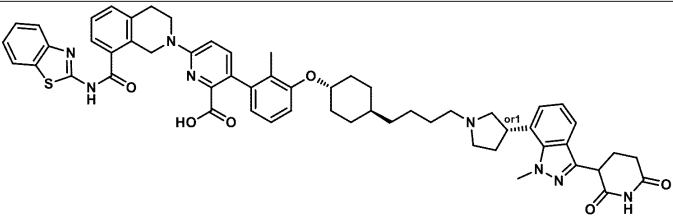
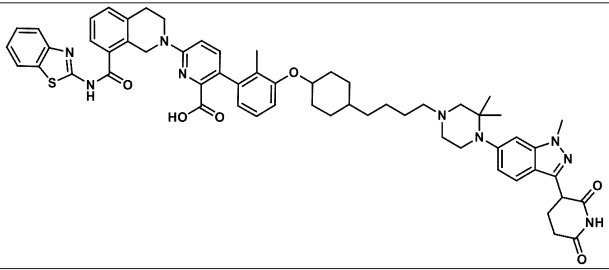
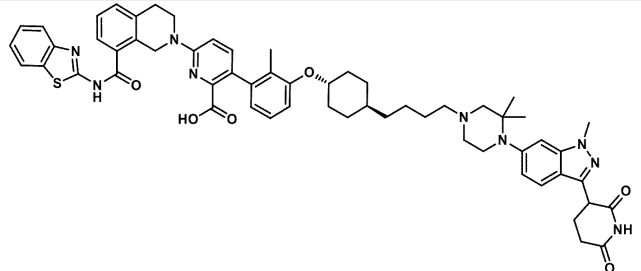
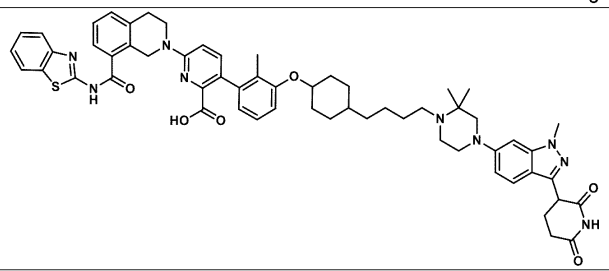
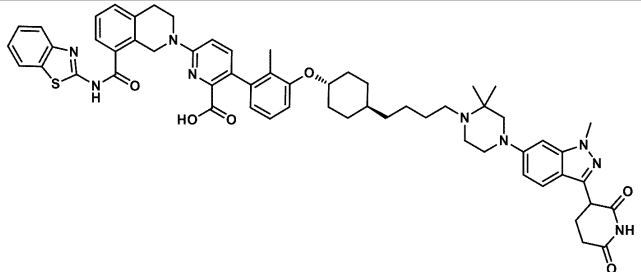
[1286]

316a	
317	
318	
318a	
319	

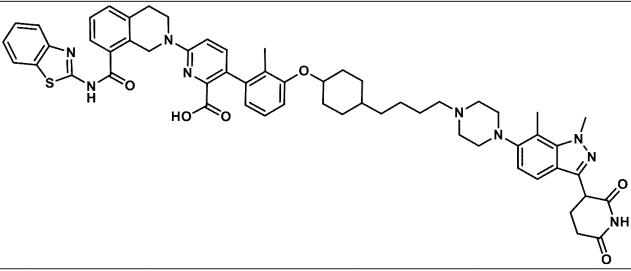
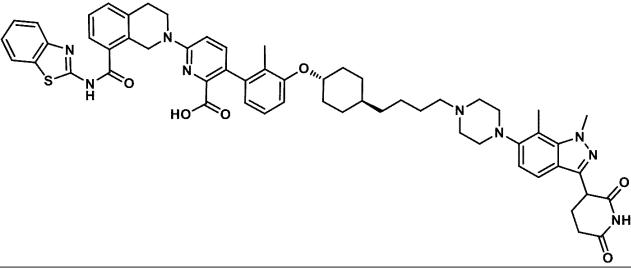
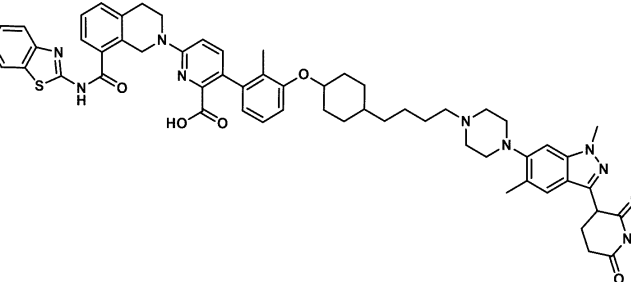
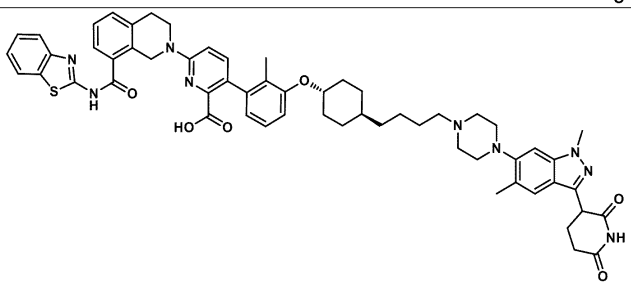
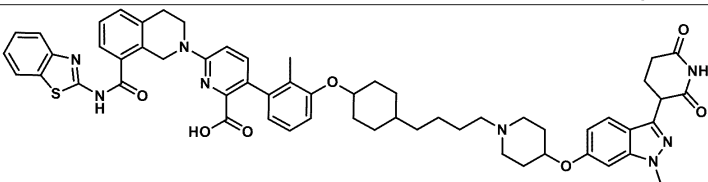
[1287]

319a	
320	
320a	
320b	
321	
321a	

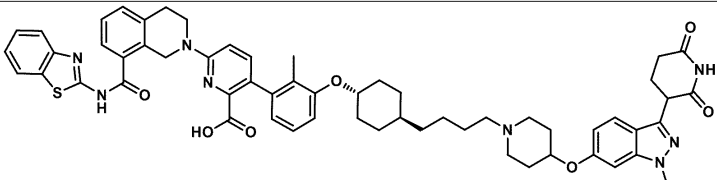
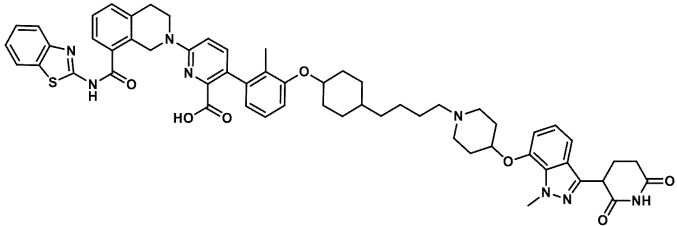
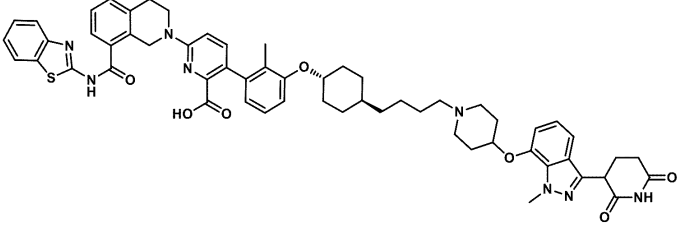
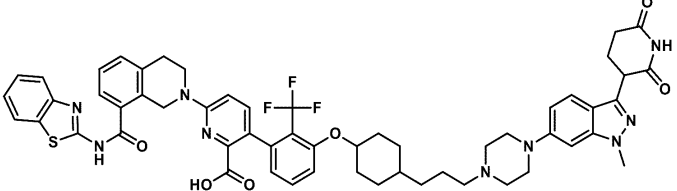
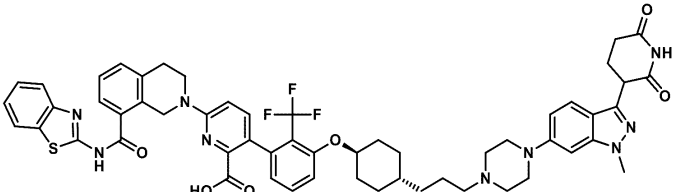
[1288]

321b	
322	
322a	
323	
323a	

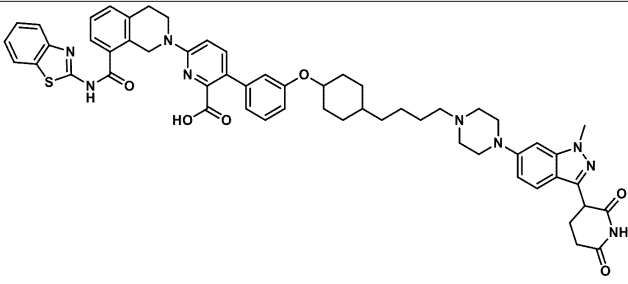
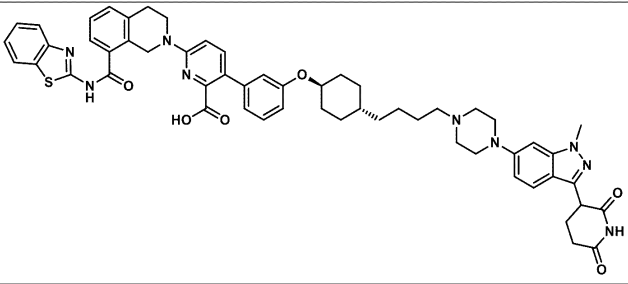
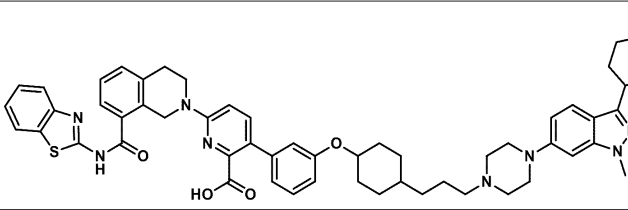
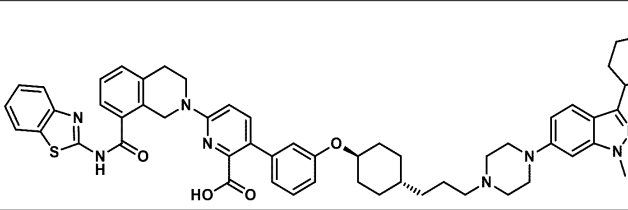
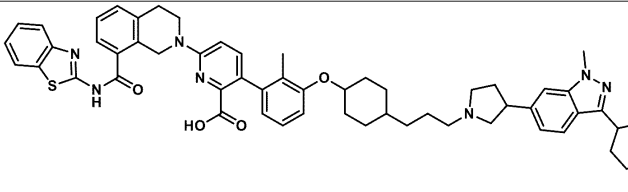
[1289]

324	
324a	
325	
325a	
326	

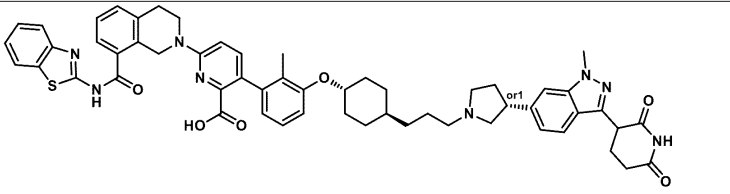
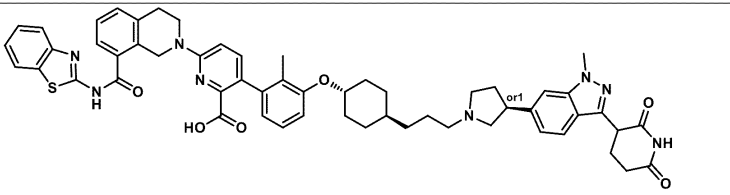
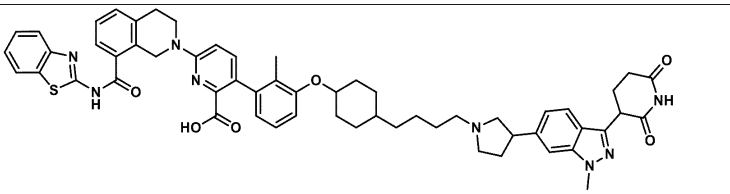
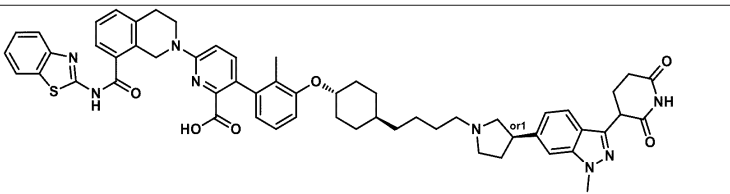
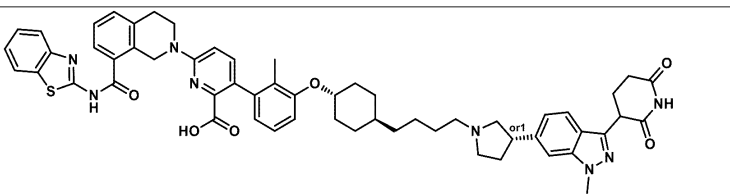
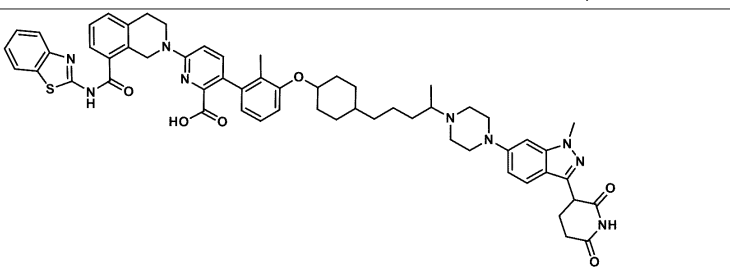
[1290]

326a	
327	
327a	
328	
328a	

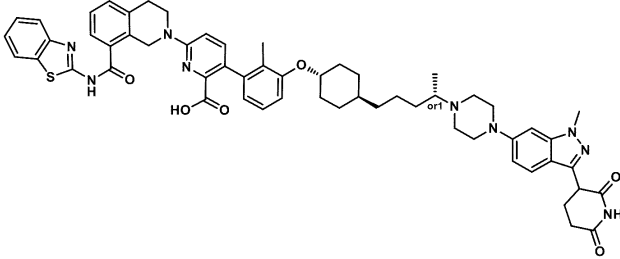
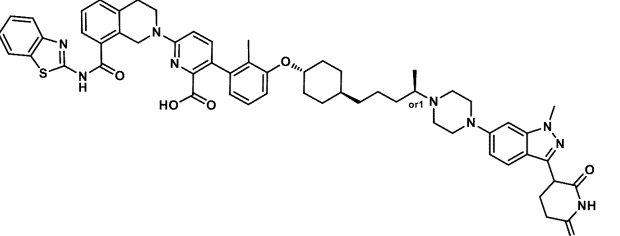
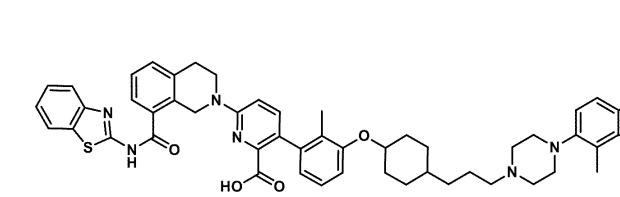
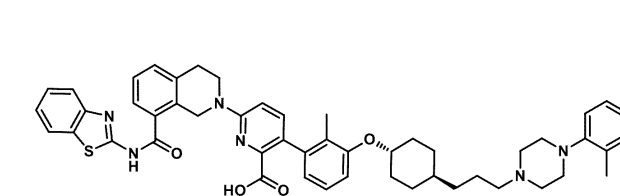
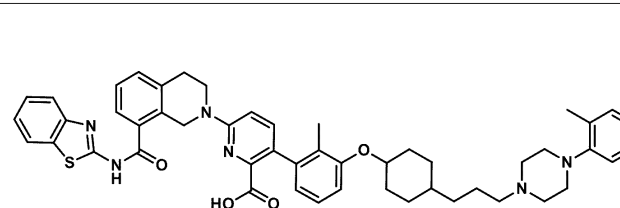
[1291]

329	
329a	
330	
330a	
331	

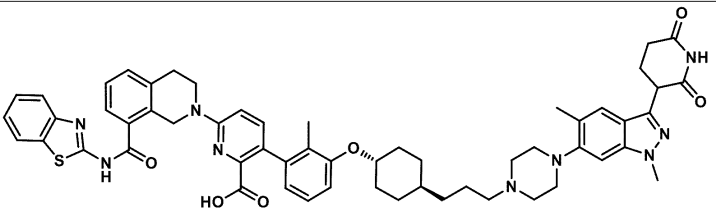
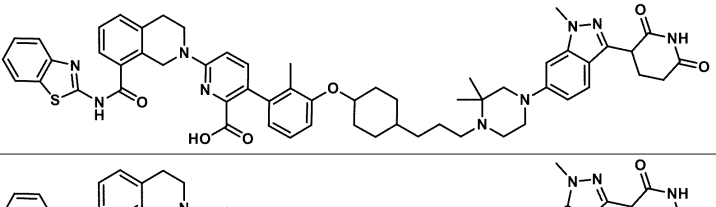
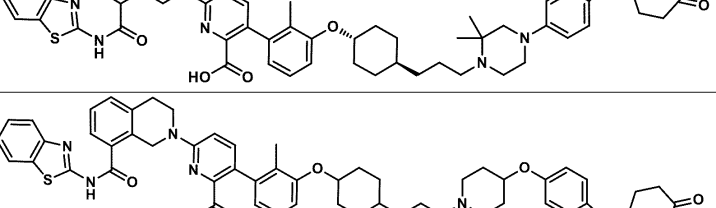
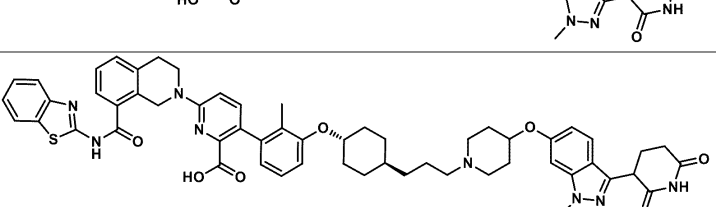
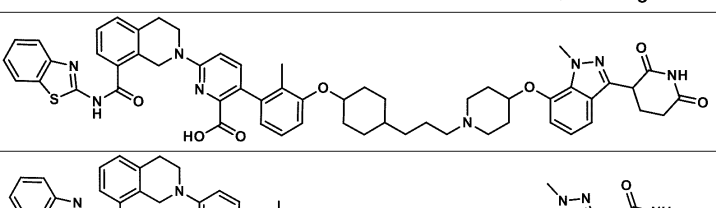
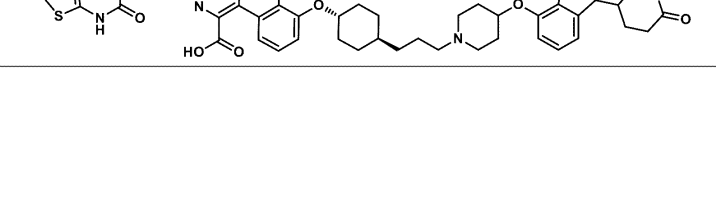
[1292]

331a	
331b	
332	
332a	
332b	
333	

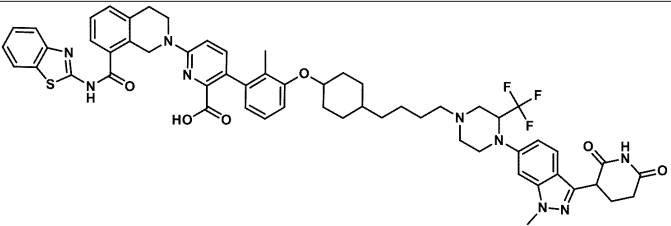
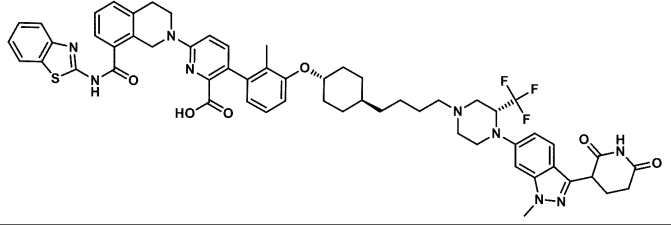
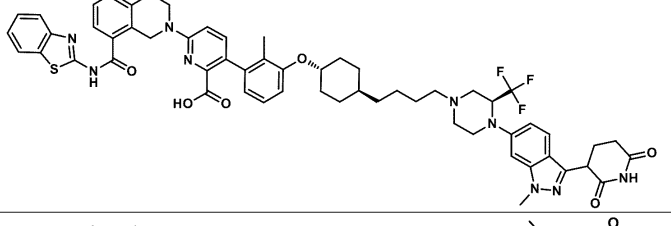
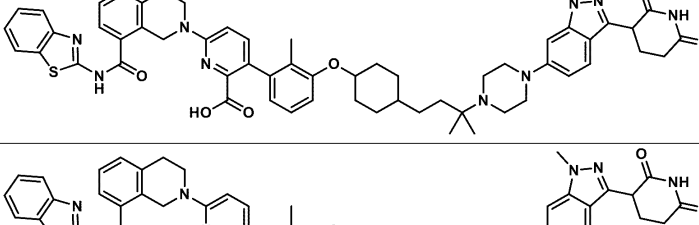
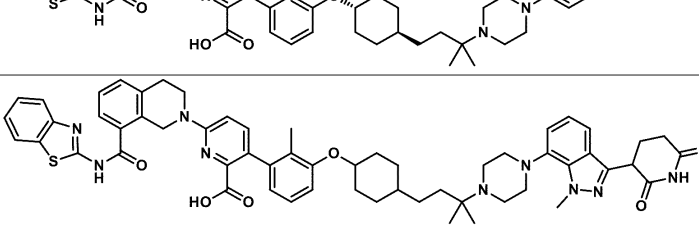
[1293]

333a	
333b	
334	
334a	
335	

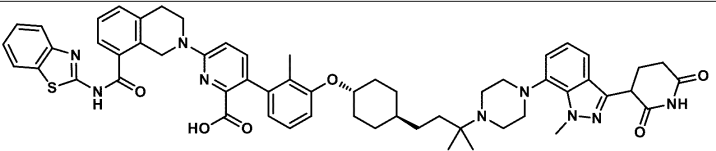
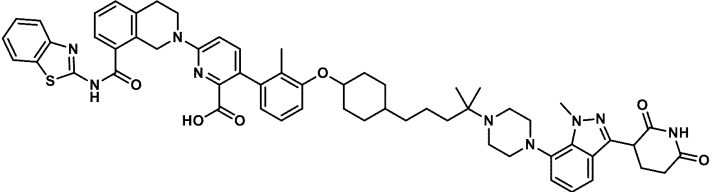
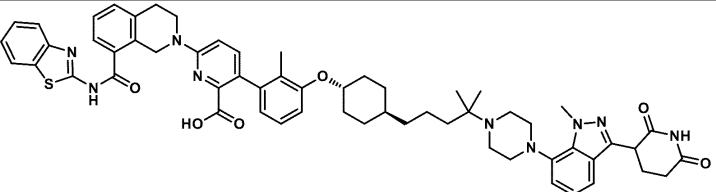
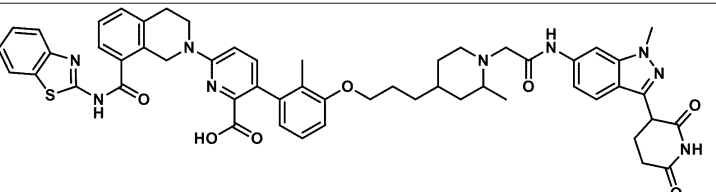
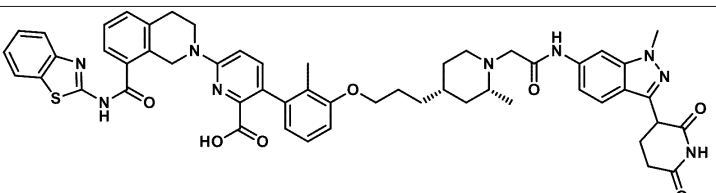
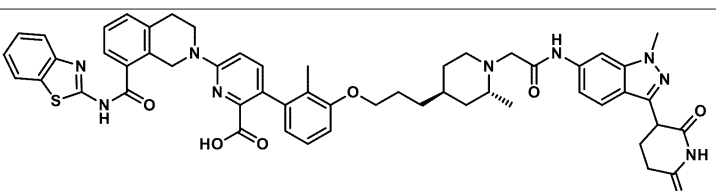
[1294]

335a	
336	
336a	
337	
337a	
338	
338a	

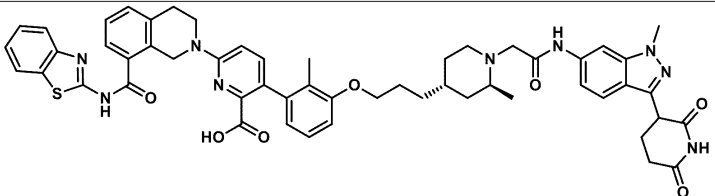
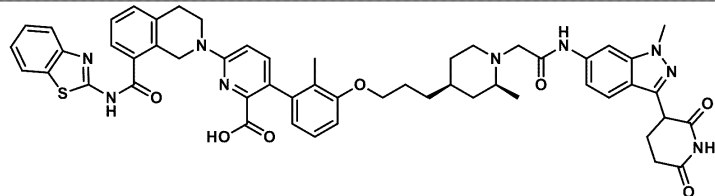
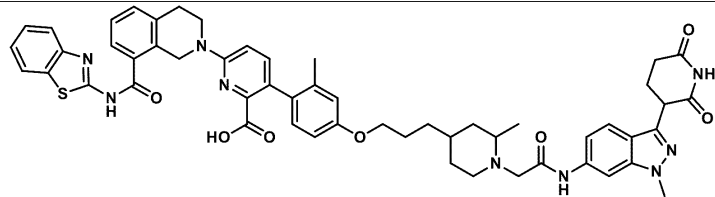
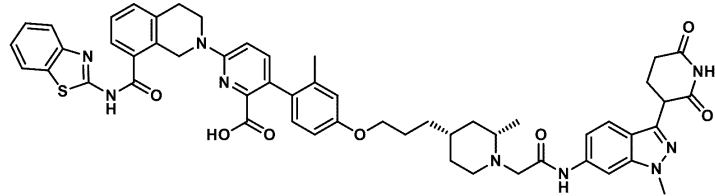
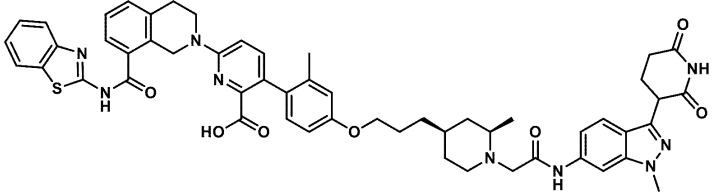
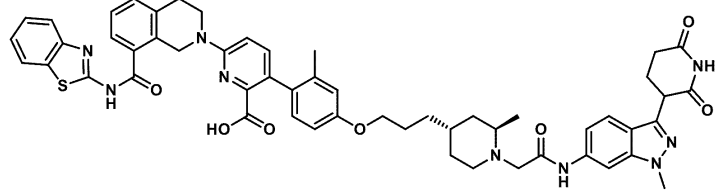
[1295]

339	
339a	
339b	
340	
340a	
341	

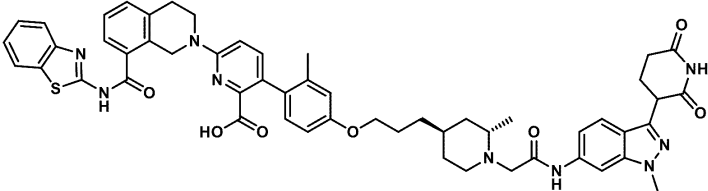
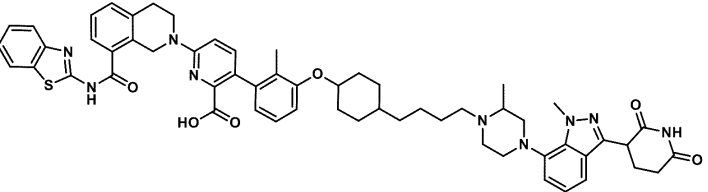
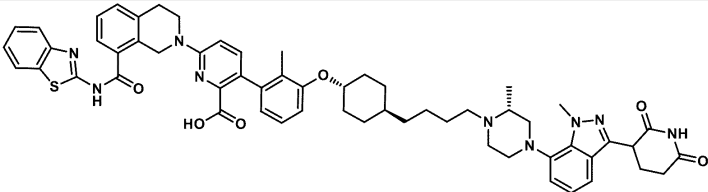
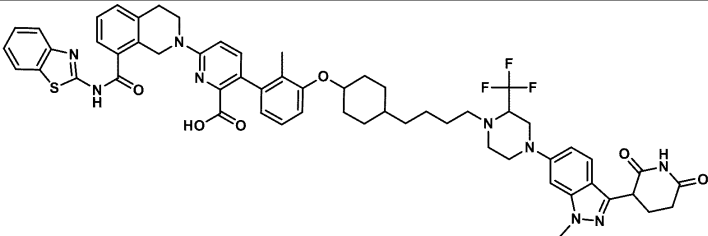
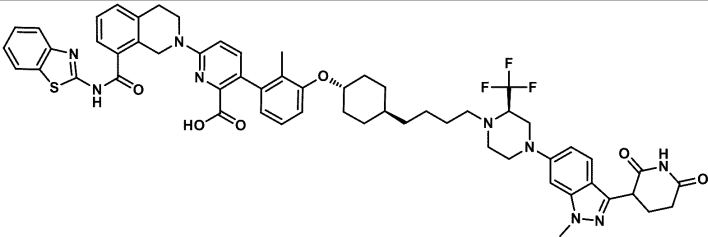
[1296]

341a	
342	
342a	
343	
343a	
343b	

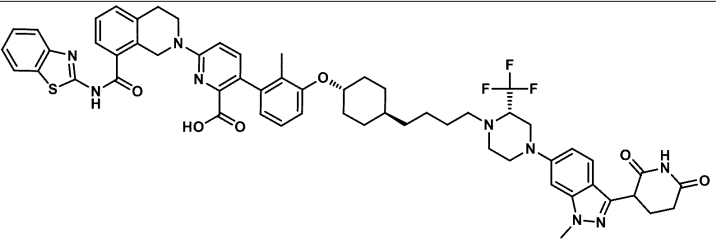
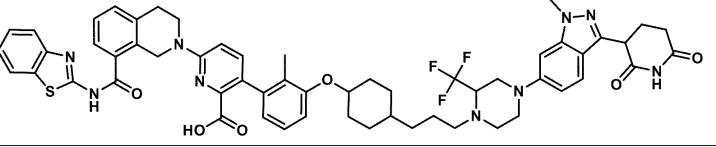
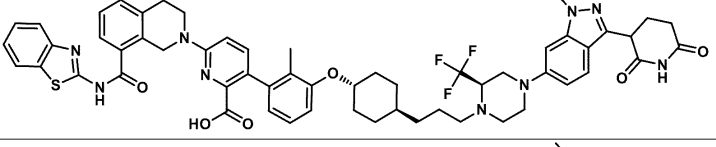
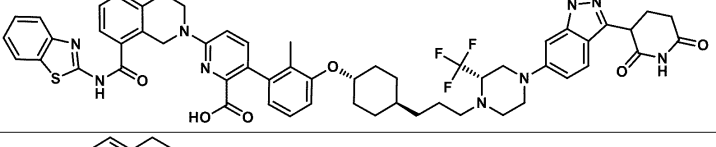
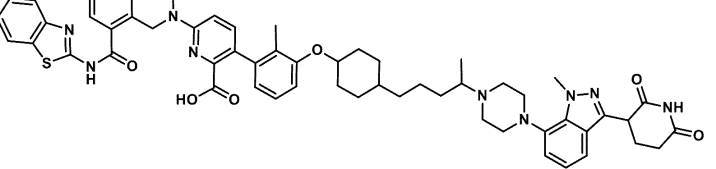
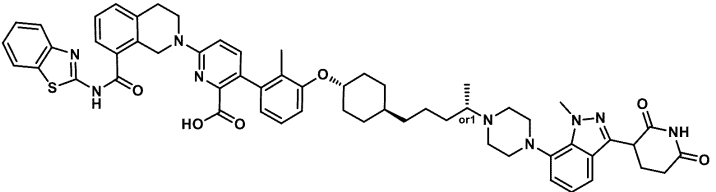
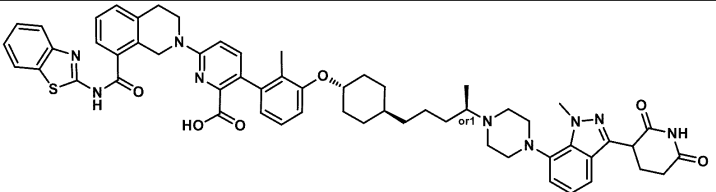
[1297]

343c	
343d	
344	
344a	
344b	
344c	

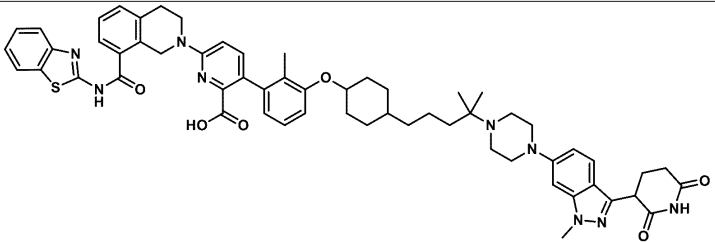
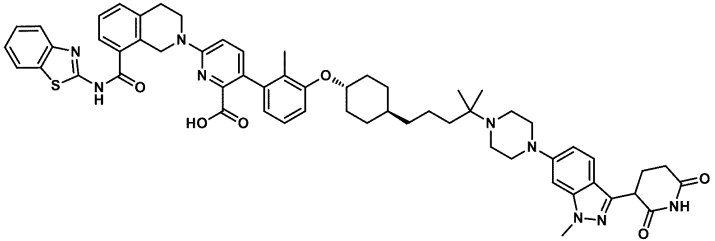
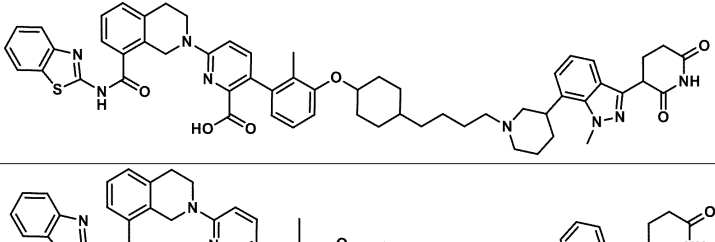
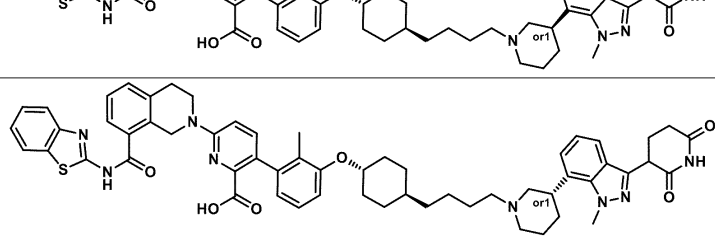
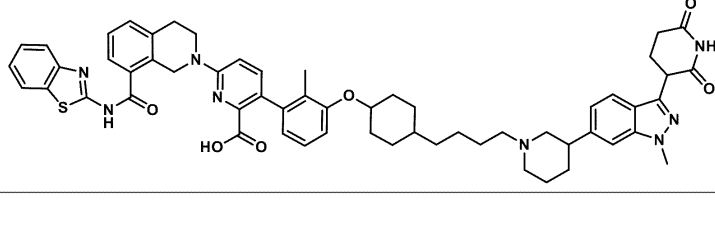
[1298]

344d	
345	
345a	
346	
346a	

[1299]

346b	
347	
347a	
347b	
349	
349a	
349b	

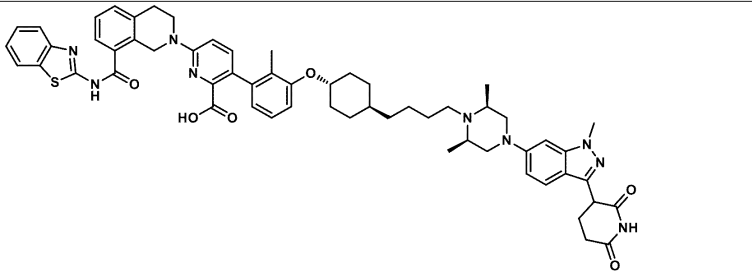
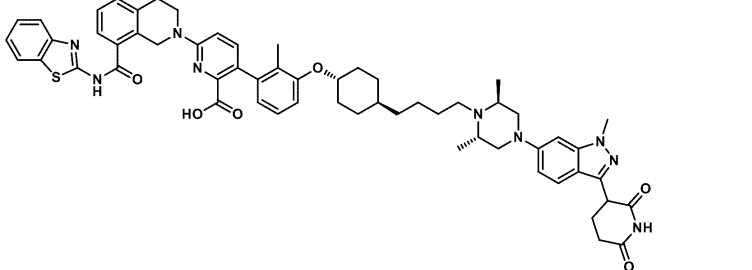
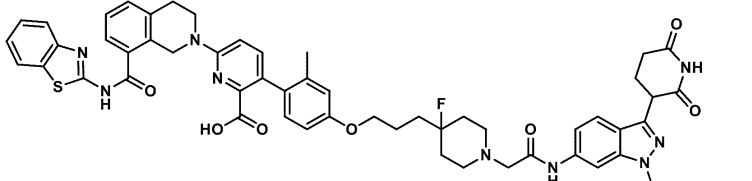
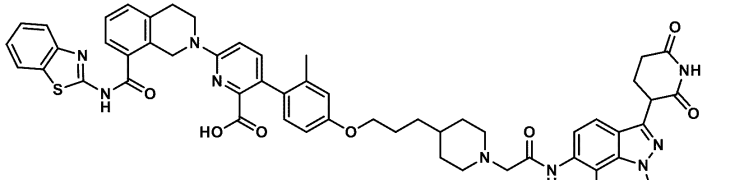
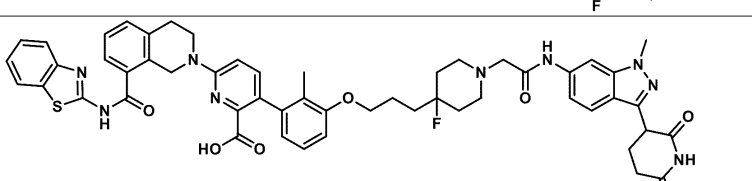
[1300]

350	
350a	
351	
351a	
351b	
352	

[1301]

352a	
352b	
353	
353a	
353b	
354	

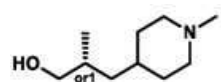
[1302]

354a	
354b	
355	
356	
357	

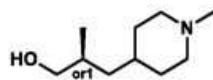
[1303]

[1304]

주석: 표 C1의 화합물의 경우, 입체 중심(stereogenic center)이 구조식에서 "or1"로 표시될 때, 입체 중심은 해결(resolve)되어 있으나 입체 중심에서의 위치배열은 결정되어 있지 않다. 예를 들어, 구조



는 (R)-2-메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판-1-올 또는 (S)-2-메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-



일)프로판-1-올을 나타낸다. 예를 들어, 구조 는 (R)-2-메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판-1-올 또는 (S)-2-메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로판-1-올을 나타낸다.

[1305]

화학식 (I) 또는 (II)의 예시적인 화합물은 또한 2023년 4월 7일에 출원된 미국 임시출원 63/457,997호의 표 C1; 2023년 3월 24일에 출원된 미국 임시출원 63/454,545호의 표 C1; 2023년 3월 3일에 출원된 미국 임시출원 63/449,756호의 표 C1; 2022년 12월 2일에 출원된 미국 임시출원 63/429,862의 표 C1; 2022년 8월 17일에 출원된 미국 임시출원 63/398,783호의 표 C1; 및 2022년 5월 6일에 출원된 미국 임시출원 63/339,253호의 표 C1에 도시된 것; 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 각각의 표 C1은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[1306]

화학식 (I-A)(예를 들어 화학식 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3))의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 116, 116a, 117, 117a, 120, 121, 122, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 134, 156, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 162, 162a, 162b, 164, 164a, 164b, 166, 167, 167a, 167b, 169, 169a, 169b, 170, 173, 173a, 173b, 177, 177a, 180,

180a, 180b, 181, 186, 186a, 186b, 187, 187a, 187b, 193, 193a, 193b, 196, 197, 197a, 197b, 202, 202a, 202b, 203, 207, 207a, 207b, 209, 209a, 210, 210a, 210b, 213, 216, 216a, 216b, 218, 218a, 218b, 219, 219a, 219b, 226, 229, 231, 231a, 231b, 240, 240a, 240b, 243, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 267, 268, 268a, 268b, 272, 272a, 272b, 277, 280, 286, 289, 289a, 289b, 292, 295, 302, 309, 313, 317, 343, 343a, 343b, 343c, 343d 및 357 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1307] 화학식 (I-B)(예를 들어 화학식 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3))의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 119, 139, 184, 236, 242, 264, 265, 266, 266a, 266b, 271, 271a, 276, 276a, 276b, 294, 344, 344a, 344b, 344c, 344d, 355 및 356 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1308] 화학식 (I-C)의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 123, 133, 136, 165 및 172 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1309] 화학식 (I-E)(예를 들어 화학식 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3))의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 161, 161a, 163, 168, 168a, 175, 188, 195, 200, 201, 204, 204a, 208, 211, 211a, 212, 212a, 215, 215a, 220, 225, 230, 232, 233, 234, 235, 241, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 275b, 278, 278a, 278b, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 293, 293a, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 310, 310a, 316, 316a, 318, 318a, 319, 319a, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 328, 328a, 333, 333a, 334, 334a, 335, 335a, 336, 336a, 339, 339a, 339b, 340, 340a, 341, 341a, 342, 342a, 345, 345a, 346, 346a, 346b, 347, 347a, 347b, 349, 349a, 349b, 350, 350a, 354, 354a 및 354b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1310] 화학식 (I-Ea)(예를 들어 화학식 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3))의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 189, 192, 198, 221, 223, 228, 247, 257, 258, 261, 279, 285, 287, 288, 306, 311, 311a, 311b, 312, 353, 353a 및 353b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1311] 화학식 (I-Eb)(예를 들어 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3))의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 248, 249, 255, 256, 269, 269a, 270, 270a, 298, 298a, 299, 299a, 320, 320a, 320b, 321, 321a, 321b, 331, 331a, 331b, 332, 332a, 332b, 351, 351a, 351b, 352, 352a 및 352b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1312] 화학식 (I-F)(예를 들어 화학식 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3))의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 138, 138a, 138b, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 146b, 151, 171, 171a, 176, 176a, 178, 179, 179a, 182, 182a, 185, 185a, 191, 214, 214a, 227, 227a, 239, 239a 및 244 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1313] 화학식 (I-G)의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 190, 199, 250, 250a, 254 및 254a 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1314] 화학식 (I-H)(예를 들어 화학식 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))의 예시적인 화합물은 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 152, 153, 154, 154a, 183, 183a, 251, 251a, 252 및 252a 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[1315] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물은 표 C2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1316] [표 C2]

번호	화합물 명칭
101	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
102	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딘)아닐리노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
103	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
104	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
105	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
106	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
107	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
108	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드
109	2-(5-(1-((3R, 5R, 7R)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(((10-((3-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-10-옥소데실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드
110	2-(5-(1-((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드
111	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(((6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드
112	2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[10-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-10-옥소-데실]카르바모일]-2-피리딘]-N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드
113	2-(5-(1-((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

[1317]

번호	화합물 명칭
114	2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[8-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-8-옥소-옥틸]카르바모일]-2-피리딘]-N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드
115	2-(5-(1-((1R,3S)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드
116	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
116a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
117	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
117a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
118	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]페녹시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
119	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
120	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
121	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
122	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
123	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
124	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
124a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
125	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1318]

번호	화합물 명칭
125a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
126	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에폭시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤린산
127	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
128	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피롤린산
129	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피롤린산
130	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
131	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
131a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
132	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피롤린산
133	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
134	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피롤린산
135	N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-[5-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)-6-[[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]카르바모일]-2-피리딘]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드
136	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
137	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
138	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1319]

번호	화합물 명칭
138a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
138b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
139	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피롤린산
140	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
141	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
142	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
143	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
144	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
145	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
146	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
146a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
146b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
147	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
147a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
147b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[1320]

번호	화합물 명칭
148	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
148a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
148b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
149	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피롤린산
150	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
151	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
152	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
153	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
154	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
154a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
155	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
156	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
157	2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(((8-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-8-옥소옥틸)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드
158	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
159	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1321]

번호	화합물 명칭
159a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
160	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
160a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-((3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
160b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
161	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
161a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
162	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
162a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
162b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
163	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)페톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
164	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
164a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
164b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
165	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
166	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1322]

번호	화합물 명칭
167	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
167a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
167b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3S)-3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
168	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
168a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
169	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
169a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
169b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
170	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
171	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-3-옥소-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
171a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
172	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
173	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
173a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
173b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1323]

번호	화합물 명칭
174	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
174a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
174b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
175	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)페톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
176	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
176a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
177	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
177a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
178	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
179	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
179a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
180	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
180a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
180b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산

[1324]

번호	화합물 명칭
181	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
182	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
182a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
183	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
183a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[(3S,5R)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
184	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
185	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
185a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
186	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
186a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[[(3R)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
186b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[[(3S)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
187	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
187a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
187b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
188	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1325]

번호	화합물 명칭
189	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
190	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
191	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산
192	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
193	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,3-디플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
193a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
193b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
194	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
195	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
196	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
197	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,3-디플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
197a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
197b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
198	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
199	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1326]

번호	화합물 명칭
200	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
201	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
202	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
202a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
202b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
203	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
204	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
204a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
205	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
206	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]헵톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
207	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
207a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-[2-((3-(2,6-디옥소 피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일]프로폭시)-2-메틸페닐) 피롤린산
207b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-1-[2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일]프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
208	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
209	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1327]

번호	화합물 명칭
209a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-((3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
210	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
210a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
210b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
211	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
211a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
212	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
212a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
213	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
214	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-4-옥소-부틸]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
214a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
215	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
215a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
216	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
216a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산

[1328]

번호	화합물 명칭
216b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
217	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
218	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
218a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
218b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
219	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
219a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
219b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
220	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
221	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
222	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
223	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
224	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[[8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
224a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시]에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
224b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시]에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산

[1329]

번호	화합물 명칭
225	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
226	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
227	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-(3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일)피페라진-1-일]-4-옥소-부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
227a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
228	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
229	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
230	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
231	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피콜리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
231a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피콜리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
231b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피콜리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
232	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
233	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
234	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
235	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
236	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[1330]

번호	화합물 명칭
237	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
238	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
239	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-3-옥소-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
239a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
240	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
240a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[3-(3R)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
240b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
241	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
242	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
243	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산
244	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산
245	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
245a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
245b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
246	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1331]

번호	화합물 명칭
246a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
246b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
247	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
248	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
249	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딜]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실산
250	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
250a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
251	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
251a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
252	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
252a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
253	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딜]-3-옥소-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
253a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
254	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
254a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[1332]

번호	화합물 명칭
255	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
256	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
257	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
258	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
259	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]-3-옥소-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
259a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
260	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
261	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
262	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
262a	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
262b	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-8-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
263	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
263a	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-3-(1-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
263b	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-3-(1-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
264	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1333]

번호	화합물 명칭
265	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
266	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
266a	<i>rel</i> -6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
266b	<i>rel</i> -6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
267	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
268	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
268a	<i>rel</i> -6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
268b	<i>rel</i> -6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
269	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
269a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
270	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
270a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
271	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
271a	<i>rel</i> -6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
271b	<i>rel</i> -6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[1334]

번호	화합물 명칭
272	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
272a	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
272b	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산
273	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
273a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
273b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
274	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
274a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
274b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
275	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
275a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
275b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
276	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
276a	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
276b	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[1335]

번호	화합물 명칭
277	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
278	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
278a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
278b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
279	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
280	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
281	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
281a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
281b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
282	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-메틸-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
282a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
282b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
283	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
283a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
283b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[1336]

번호	화합물 명칭
284	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-메틸-프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
284a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
284b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
285	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
286	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
287	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]프로필]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
288	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]프로필]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
289	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[6-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-6-아자스피로[2.5]옥탄-2-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
289a	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
289b	rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
290	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
291	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
292	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
293	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
293a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[1337]

번호	화합물 명칭
294	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
295	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
296	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
296a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
297	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
297a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
297b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-(2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
298	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
298a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
299	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
299a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
300	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
300a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
300b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-(3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
301	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1338]

번호	화합물 명칭
301a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
301b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
302	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
303	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
304	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
305	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
306	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
307	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-메틸-부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
307a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
307b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
308	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-3-메틸-부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
308a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
308b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
309	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
310	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-1-메틸-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1339]

번호	화합물 명칭
310a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
310b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
311	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
311a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐) 피콜린산
311b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
312	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
313	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실산
314	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산
316	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
316a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-디옥스테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
317	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,4-디옥스테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
318	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
318a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
319	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥속시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실산
319a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산

[1340]

번호	화합물 명칭
320	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
320a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
320b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
321	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
321a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
321b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
322	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디메틸-피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
322a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
323	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2,2-디메틸-피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
323a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
324	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,7-디메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
324a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
325	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,5-디메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
325a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
326	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시-1-피페리딘]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1341]

번호	화합물 명칭
326a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
327	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]옥시-1-피페리딘]부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
327a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
328	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실산
328a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산
329	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실산
329a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산
330	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실산
330a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산
331	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
331a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
331b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
332	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-일]부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
332a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
332b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[1342]

번호	화합물 명칭
333	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]펜틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
333a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
333b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
334	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,7-디메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
334a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
335	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,5-디메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
335a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
336	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2,2-디메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
336a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
337	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시-1-피페리딘]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
337a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
338	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]옥시-1-피페리딘]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
338a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산
339	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
339a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[1343]

번호	화합물 명칭
339b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
340	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-3-메틸-부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
340a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
341	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-3-메틸-부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
341a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s, 4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
342	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-4-메틸-펜틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
342a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
343	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
343a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
343b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
343c	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
343d	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
344	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
344a	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
344b	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2R,4R)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1344]

번호	화합물 명칭
344c	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-((2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
344d	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
345	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-일]부틸]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
345a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
346	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]부틸]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
346a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
346b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
347	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]프로필]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
347a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
347b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
349	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]펜틸]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
349a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
349b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
350	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-4-메틸-펜틸]사이클로헥수시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
350a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[1345]

번호	화합물 명칭
351	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
351a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
351b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
352	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
352a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
352b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
353	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)프로필]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
353a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)프로필]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
353b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)프로필]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
354	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
354a	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
354b	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시))-2-메틸페닐)피롤린산
355	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
356	6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산
357	6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[1346]

[1347]

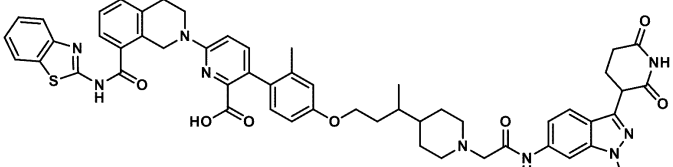
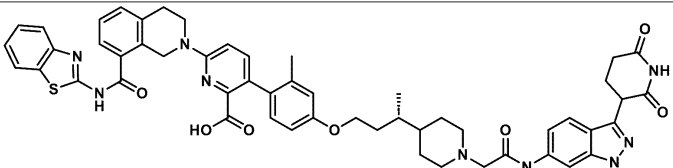
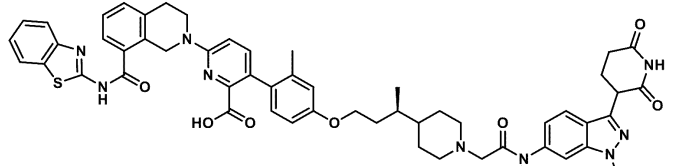
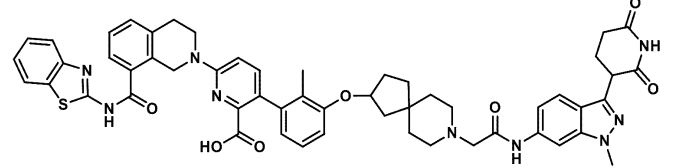
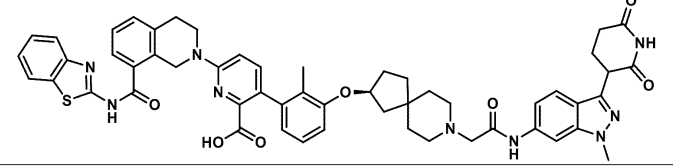
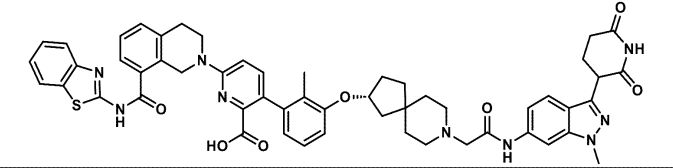
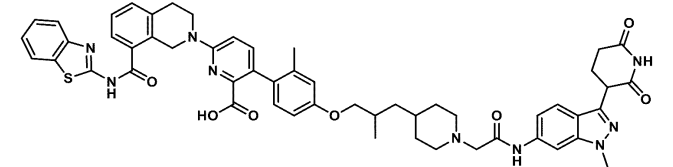
화학식 (I) 또는 (II) 화합물의 특정한 예는 입체이성질체 혼합물(들)의 분해(예를 들어 입체이성질체의 SFC 분리)를 수반하는 방법을 사용하여 합성되었다. 표 C1에서, 이들 화합물 내의 해결된 입체 중심은 "or1" 또는 "or2" 강조된 입체화학 주석으로 표시된다. 일부 경우, 입체이성질체 분해는 합성의 마지막 단계 동안 수행되어, 이로써 화학식 (I) 또는 (II) 화합물의 개별 입체이성질체를 제공하였다. 대안적으로 일부 다른 경우, 분해는 중간 또는 출발 물질에서 수행되었으며, 중간 또는 출발 물질의 성분 입체이성질체 각각은 합성의 후속 단계를 별도로 받아 각각의 화학식 (I) 또는 (II) 화합물을 별도의 입체이성질체로서 제공할 수 있었다. 해결된 중간체와 화학식 (I) 또는 (II) 화합물 사이의 해결 방법 및 상관관계는 본원의 실시예 및 표 P1에 개시된다. 당업자는 입체이성질체 해결을 위한 접근법 하에, 해결된 입체 중심에서 (R)-위치배열과 (S)-위치배열을 둘 다 갖는 입체이성질체가 제공됨을 이해할 것이다. 입체이성질체가 or1 표기법을 포함하는 표 C1 화합물이 비(non)입체 형태로 제공되고, 뒤이어 (R)-위치배열 및 (S)-위치배열을 갖는 각각의 입체이성질체가 제공되는 표 C3을 참조한다.

[1348]

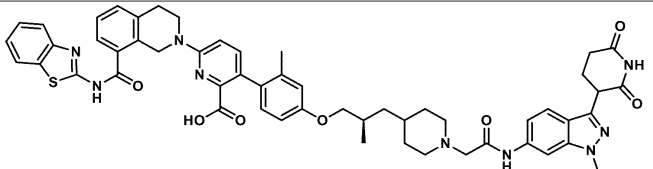
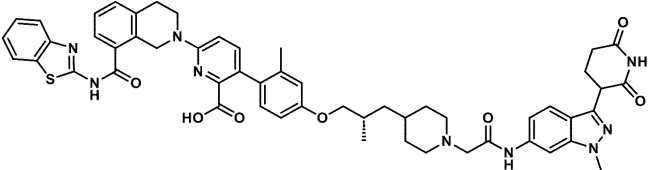
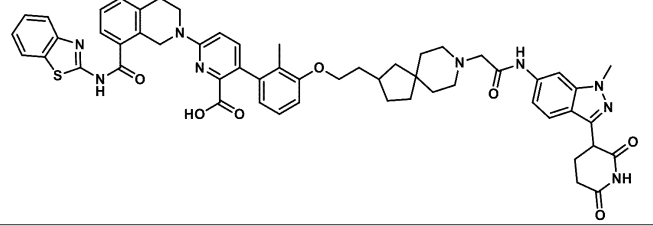
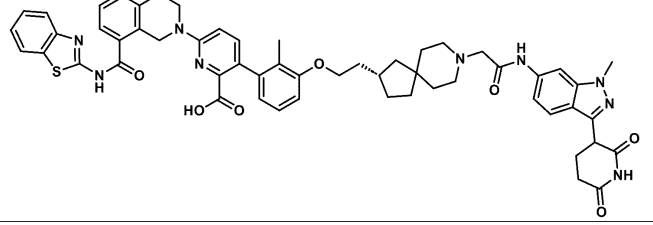
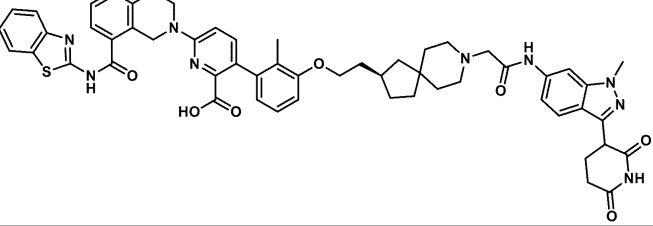
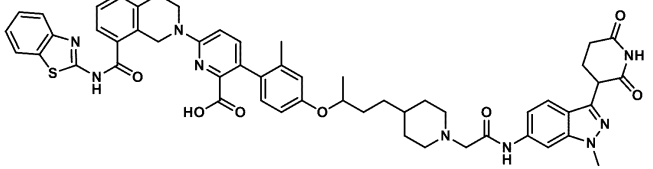
[표 C3]

번호	화합물 구조
262	
263	

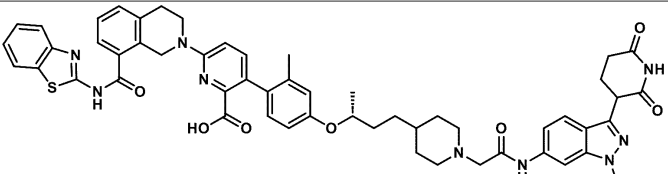
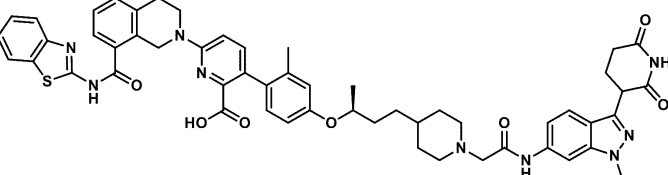
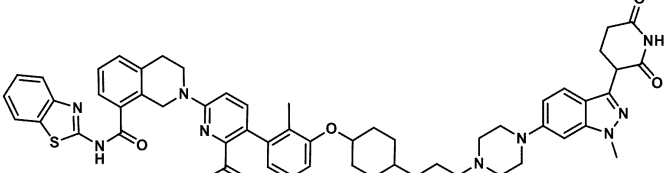
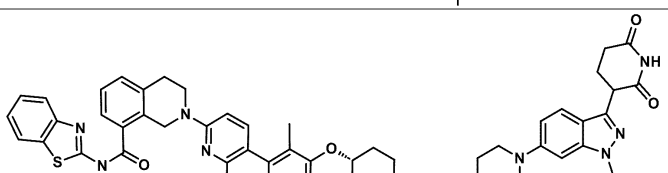
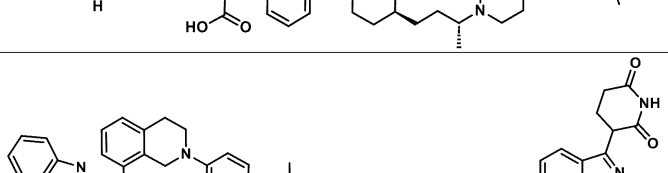
[1349]

266	
	
	
268	
	
	
271	

[1350]

	
	
272	
	
	
276	

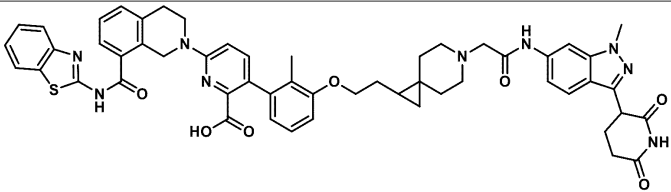
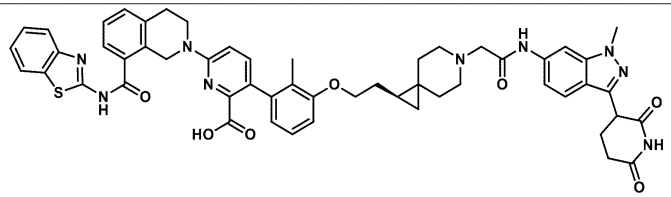
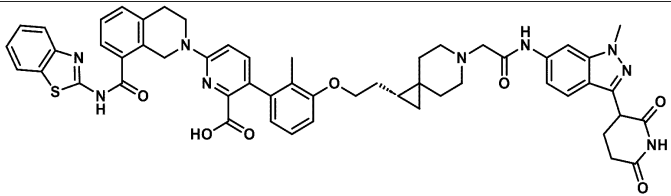
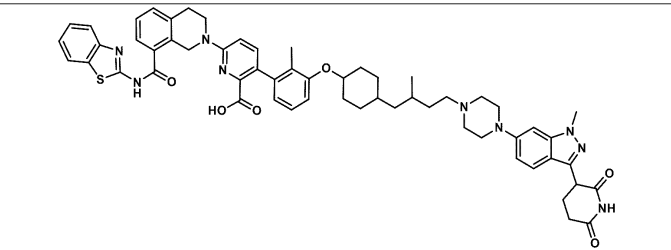
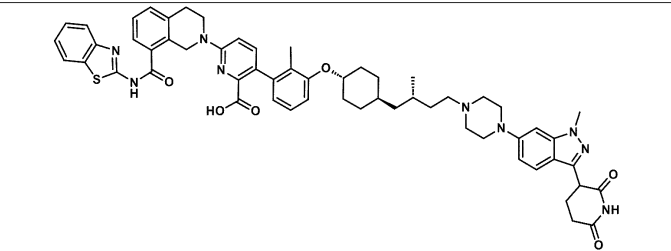
[1351]

	
	
281	
	
	
282	

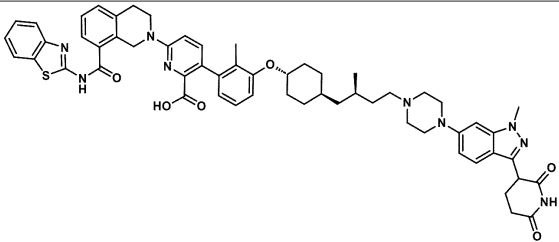
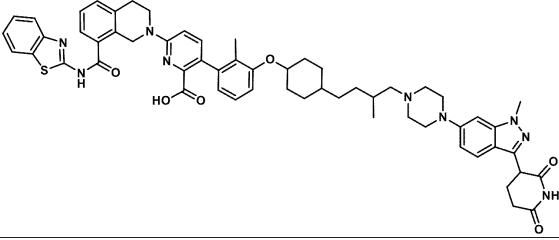
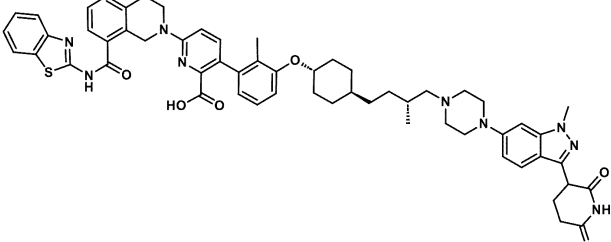
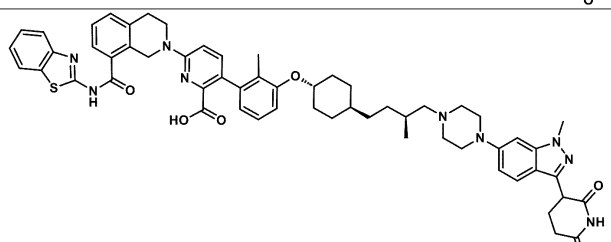
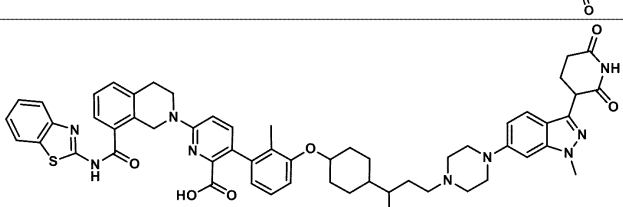
[1352]

283	
284	

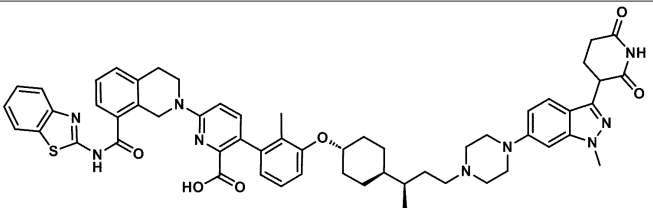
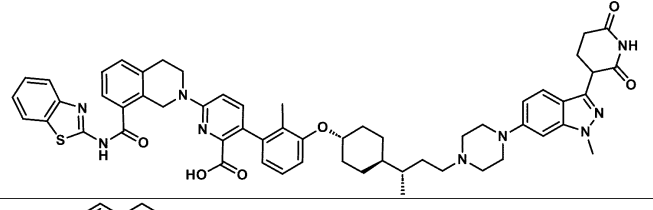
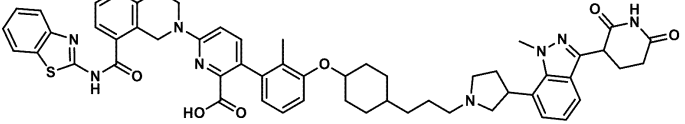
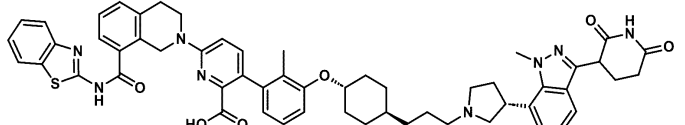
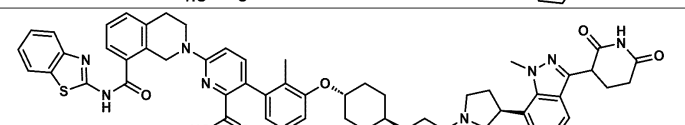
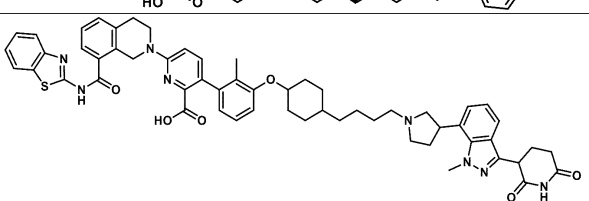
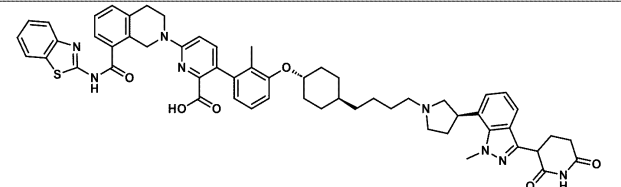
[1353]

289	
	
	
307	
	

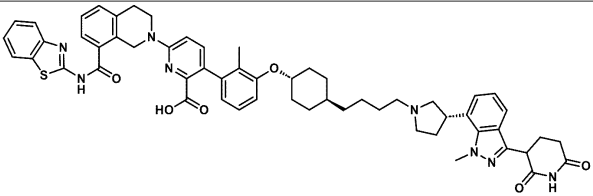
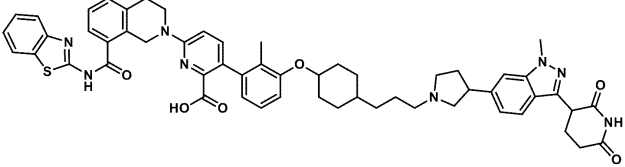
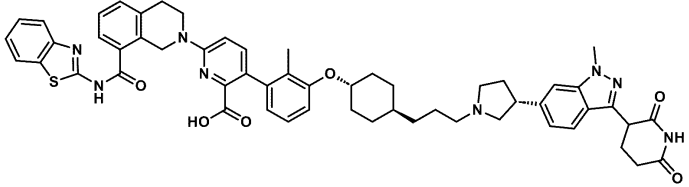
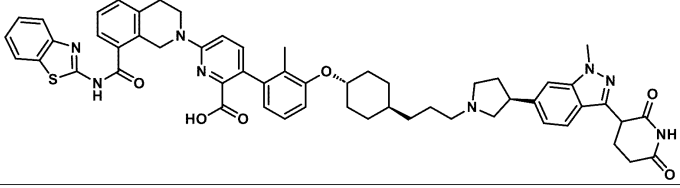
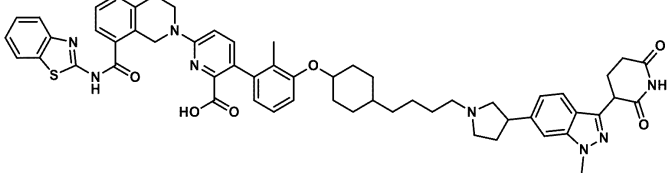
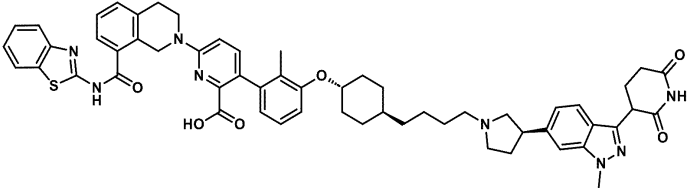
[1354]

	
308	
	
	
310	

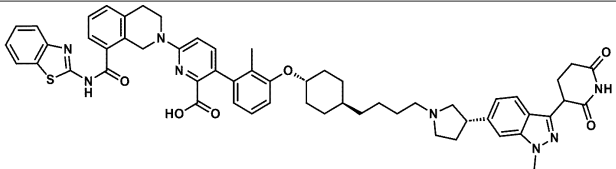
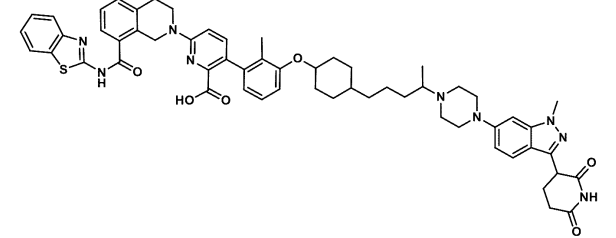
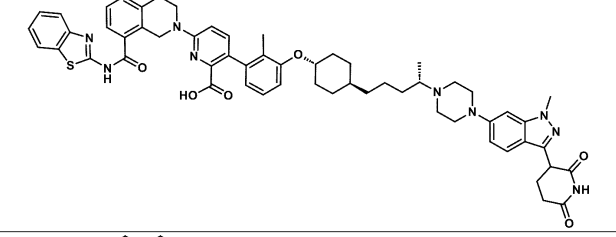
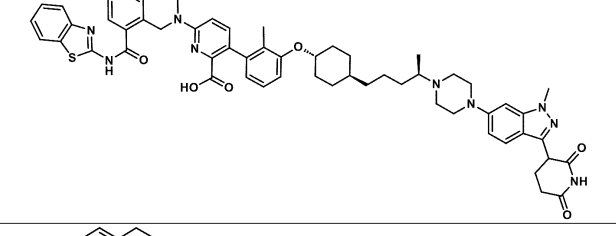
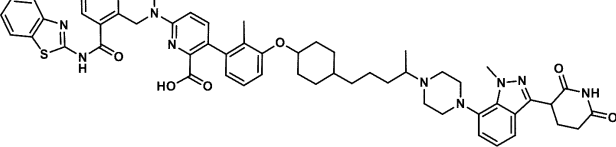
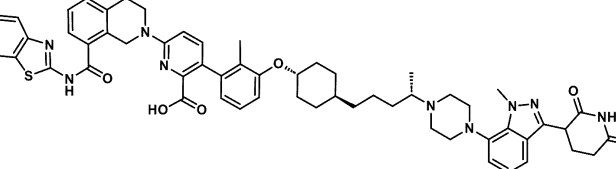
[1355]

	
	
320	
	
	
321	
	

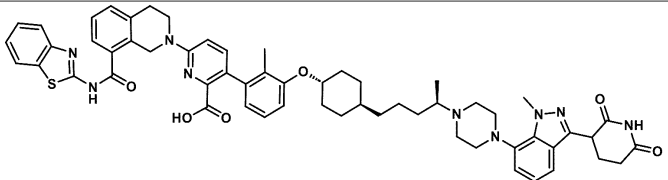
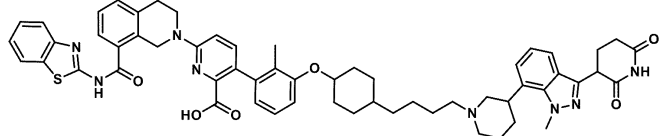
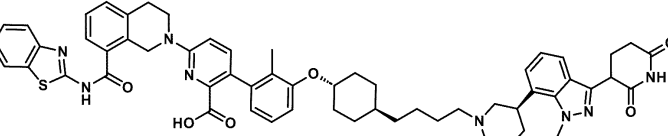
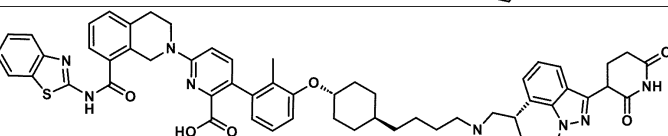
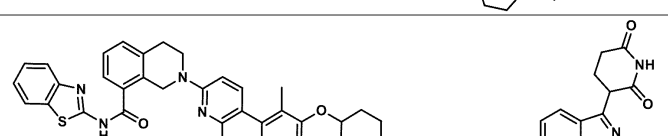
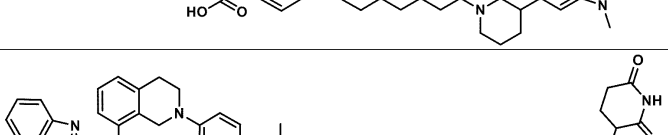
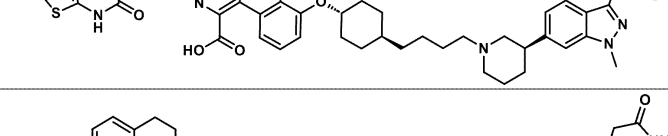
[1356]

	
331	
	
	
332	
	

[1357]

	
333	
	
	
349	
	

[1358]

	
351	
	
	
352	
	
	

[1359]

[1360]

일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 세포 생존력을 1 μ M 미만(예를 들어 750 nM 미만, 500 nM 미만 또는 200 nM 미만)의 EC₅₀으로 저하시킨다. 일부 실시형태에서, 화합물은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 세포 생존력을 200 nM 미만(예를 들어 150 nM 미만, 200 nM 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만 또는 1 nM 미만)의 EC₅₀으로 저하시킨다. 예를 들어, 화합물은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 세포 생존력을 0.1 nM 내지 100 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 1 nM 내지 50 nM, 1 nM 내지 20 nM, 또는 0.1 nM 내지 1 nM의 EC₅₀으로 저하시킬 수 있다.

[1361]

일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백

질을 발현하는 세포주에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 1 μM 미만(예를 들어 750 nM 미만, 500 nM 미만 또는 200 nM 미만)의 DC₅₀으로 유도한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 200 nM 미만(예를 들어 150 nM 미만, 200 nM 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만, 1 nM 미만)의 DC₅₀으로 유도한다. 예를 들어, 화합물은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 0.1 nM 내지 100 nM, 0.1 nM 내지 50 nM, 1 nM 내지 50 nM, 1 nM 내지 20 nM, 또는 0.1 nM 내지 1 nM의 DC₅₀으로 유도할 수 있다.

[1362] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 70% 미만(예를 들어 50% 미만, 30% 미만, 20% 미만 또는 10% 미만)의 Y_{min}으로 유도한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 50% 미만(예를 들어 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만)의 Y_{min}으로 유도한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 30% 미만(예를 들어 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만)의 Y_{min}으로 유도한다. 예를 들어, 화합물은 BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포주에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 약 1% 내지 약 70%(예를 들어 약 5% 내지 약 50% 또는 약 10% 내지 약 30%)의 Y_{min}으로 유도할 수 있다.

[1363] 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 비공유 결합된 BCL-X_L 단백질이 본원에 제공된다.

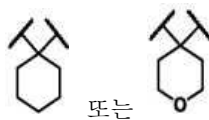
[1364] BCL-X_L 단백질, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 CRBN 단백질 또는 이의 일부를 포함하는 삼원 복합체(ternary complex)가 본원에 제공된다.

[1365] **화학적 정의**

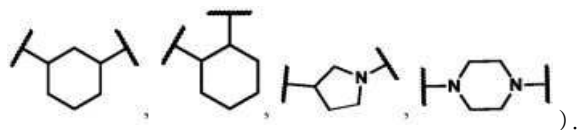
- [1366] 용어 "할로"는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 또는 요오도(I)를 지칭한다.
- [1367] 용어 "옥소"는 2가의 이중 결합된 산소 원자(즉, "=O")를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 옥소기는 탄소 원자에 부착되어 카르보닐을 형성한다.
- [1368] 용어 "알킬"은 지시된 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화된 비환식 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, C₁₋₁₀은 기(group)가 그 안에 1 내지 10개(양단 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다. 알킬기는 비치환되거나 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 비제한적인 예는 메틸, 에틸, *i*-프로필, *tert*-부틸, *n*-헥실을 포함한다. 본 맥락에 사용된 용어 "포화된"은 성분 탄소 원자와 본원에 정의된 바와 같은 수소 및/또는 다른 치환기에 의해 점유된 다른 이용 가능한 원자가 사이에 단일 결합만 존재함을 의미한다.
- [1369] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 선택된 할로로 대체된 알킬(예를 들어 -CF₃, -CHF₂ 또는 -CH₂F)을 지칭한다.

[1370] 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼(예를 들어 -OCH₃)을 지칭한다.

[1371] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬(예를 들어 -CH₂-)을 지칭한다. 유사하게는, "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클릴렌"과 같은 용어는 2가 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴을 각각 지칭한다. 의심을 피하기 위해, "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클릴렌"에서 2개의 라디칼은 동일한 고리 탄소 원자 상에 있거나 (예를



들어 저미날(geminal) 디라디칼(diradical), 예컨대) 상이한 고리 원자 상에 있을 수 있다 (예를 들어 고리 탄소 및/또는 질소 원자(예를 들어 비시날(vicinal) 고리 탄소 및/또는 질소 원자))(예를 들어



[1372] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 비환식 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알케닐 모이어터는 지시된 수의 탄소 원자를 함유한다. 예를 들어, C₂₋₆은 기가 그 안에 2 내지 6개(양단 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다. 알케닐기는 비치환되거나 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[1373] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 비환식 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알키닐 모이어터는 지시된 수의 탄소 원자를 함유한다. 예를 들어, C₂₋₆은 기가 그 안에 2 내지 6개(양단 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있음을 나타낸다. 알키닐기는 비치환되거나 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[1374] 용어 "아릴"은 시스템 내 적어도 하나의 고리가 방향족(예를 들어 6-탄소 단환식, 10-탄소 이환식 또는 14-탄소 삼환식 방향족 고리 시스템)인 6 내지 20개 탄소 단환식, 이환식, 삼환식 또는 다환식 기를 지칭하고; 각각의 고리의 0, 1, 2, 3 또는 4개 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸 등을 포함한다.

[1375] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 예를 들어 3 내지 20개의 고리 탄소, 바람직하게는 3 내지 15개의 고리 탄소, 더 바람직하게는 3 내지 12개의 고리 탄소, 3 내지 10개의 고리 탄소 또는 3 내지 6개의 고리 탄소를 갖는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 다환식(예를 들어 융합형, 브릿지형 또는 스피로환식 이환식, 삼환식 또는 다환식) 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 기를 지칭하며, 사이클로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다. 본 맥락에 사용된 용어 "포화된"은 성분 탄소 원자 사이에 단일 결합만 존재함을 의미한다. 포화된 사이클로알킬기의 예는 제한 없이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 부분 불포화 사이클로알킬은 임의의 불포화 정도를 가질 수 있으며, 단, 하나 이상의 이중 결합은 사이클로알킬에 존재하고, 고리 시스템 내 고리 중 어떠한 것도 방향족이 아니고, 부분 불포화 사이클로알킬기는 전반적으로 완전히 포화되지 않는다. 부분 불포화 사이클로알킬의 예는 제한 없이, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐을 포함한다. 융합형/브릿지형 사이클로알킬의 비제한적인 예는

비사이클로(bicyclo)[1.1.0]부틸, 비사이클로[2.1.0]펜틸, 비사이클로[1.1.1]펜틸, 비사이클로[3.1.0]헥실, 비사이클로[2.1.1]헥실, 비사이클로[3.2.0]헵틸, 비사이클로[4.1.0]헵틸, 비사이클로[2.2.1]헵틸, 비사이클로[3.1.1]헵틸, 비사이클로[4.2.0]옥틸, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸 등을 포함한다. 스피로 환식 사이클로알킬의 비제한적인 예는 스피로[2.2]펜틸, 스피로[2.5]옥틸, 스피로[3.5]노닐, 스피로[3.5]노닐, 스피로[3.5]노닐, 스피로[4.4]노닐, 스피로[2.6]노닐, 스피로[4.5]데실, 스피로[3.6]데실, 스피로[5.5]운데실 등을 포함한다.

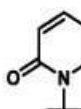
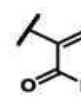
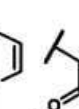
[1376]

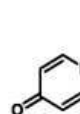
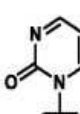
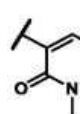
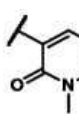
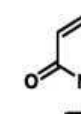
본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 20개의 고리 원자, 대안적으로 5, 6, 9, 10 또는 15개의 고리 원자를 갖는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 다환식 기를 의미하며; 시스템 내 적어도 하나의 고리는 N, O, S(산화된

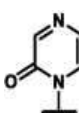
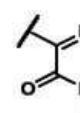
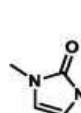
형태, 예컨대  또는  포함) 및 P(산화된 형태, 예컨대  포함)(예를 들어 N, O 및 S(산화된

형태, 예컨대  또는  포함))로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고, 시스템 내 적어도 하나의 고리는 방향족이다(그러나 헤테로원자를 함유하는 고리, 예를 들어 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 예를 들어 테트라하이드로퀴놀리닐 필요는 없음). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴

기는 각각이 N, O 및 S(산화된 형태, 예컨대  또는  포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개(예를 들어 1, 2 또는 3개)의 고리 헤테로원자를 함유한다. 헤테로아릴기는 비치환되거나 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로아릴의 예는 티에닐, 피리디닐, 푸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티오디아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피라닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 티아졸릴 벤조티에닐, 벤조사디아졸릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 퓨리닐, 티에노피리디닐, 피리도[2,3-*d*]피리미디닐, 피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 티에노[2,3-*c*]피리디닐, 피라졸로[3,4-*b*]피리디닐, 피라졸로[3,4-*c*]피리디닐, 피라졸로[4,3-*c*]피리디닐, 피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 테트라졸릴, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥시닐, 벤조[*d*][1,3]디옥솔릴, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]옥사티이닐, 이소인돌리닐 및 다른 것들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 티에닐, 피리디닐, 푸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이소인돌리닐, 피라닐, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택된다. 명확히 하기 위해, 헤테로아릴은 또한 방향족 락탐, 방향족 환식 우레아 또는 이의 비닐위치(vinylogous) 유사체를 포함하며, 카르보닐에 인접한 각각의 고리 질소는 3차(즉, 모든 3개의 원

자가가 비(non)수소 치환기에 의해 점유됨), 예컨대 피리돈(예를 들어 , ,  또는

,  또는 , 피리다지논(예를 들어  또는 ,

피라지논(예를 들어  또는 ) 및 이미다졸론(예를 들어 ) 중 하나 이상이고, 카르보닐에 인접한 각각의 고리 질소는 3차이다(즉, 본원에서 옥소기(즉, "=O")는 헤테로아릴 고리의 성분 파트임).

[1377]

용어 "헤테로사이클릴"은 단환식이라면 1 내지 3개의 헤테로원자, 이환식이라면 1 내지 6개의 헤테로원자 또는 삼환식 또는 다환식이라면 1 내지 9개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 15개의 고리 원자를 포함하는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 다환식(예를 들어 융합형, 브릿지형 또는 스피로환식 이환식, 삼환식 또는 다환식) 포화 또는 부분 불포화 고리 시스템(예를 들어 5 내지 8원 단환식, 8 내지 12원 이환식 또는 11 내지 15원 삼환식 고리 시

스템)을 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, S(산화된 형태, 예컨대  또는  포함) 및 P(산화된 형

태, 예컨대  포함)(예를 들어 O, N 및 S(산화된 형태, 예컨대  또는  포함))(예를 들어 탄소 원자 및 단환식, 이환식 또는 삼환식이라면 각각 N, O, S 또는 P 중 1 내지 3개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 9개의 헤테로원자)로부터 선택되고, 각각의 고리의 0, 1, 2 또는 3개 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 일부

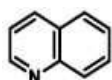
실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 각각이 N, O 및 S(산화된 형태, 예컨대  또는  포함)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개(예를 들어 1, 2 또는 3개)의 고리 헤테로원자를 함유한다. 본 맥락에 사용된 용어 "포화된"은 성분 고리 원자와 본원에 정의된 바와 같은 수소 및/또는 다른 치환기에 의해 점유된 다른 이용 가능한 원자가 사이에 단일 결합만 존재함을 의미한다. 포화된 헤테로사이클릴기의 예는 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 등을 포함한다. 부분 불포화 헤테로사이클릴기는 임의의 불포화 정도를 가질 수 있으며, 단, 하나 이상의 이중 결합은 헤테로사이클릴에 존재하고, 고리 시스템 내 고리 중 어떠한 것도 방향족이 아니고, 부분 불포화 헤테로사이클릴기는 전반적으로 완전히 포화되지 않는다. 부분 불포화 헤테로사이클릴기의 예는 제한 없이, 테트라하이드로피리디닐, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피롤릴, 디하이드로푸라닐, 디하이드로티오펜을 포함한다. 융합형/브릿지형 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 2-아자비사이클로[1.1.0]부틸, 2-아자비사이클로[2.1.0]펜틸, 2-아자비사이클로[1.1.1]헥틸, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥실, 5-아자비사이클로[2.1.1]헥실, 3-아자비사이클로[3.2.0]헥틸, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵틸, 7-아자비사이클로[2.2.1]헵틸, 6-아자비사이클로[3.1.1]헵틸, 7-아자비사이클로[4.2.0]옥틸, 2-아자비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자비사이클로[3.2.1]옥틸, 2-옥사비사이클로[1.1.0]부틸, 2-옥사비사이클로[2.1.0]펜틸, 2-옥사비사이클로[1.1.1]헥틸, 3-옥사비사이클로[3.1.0]헥실, 5-옥사비사이클로[2.1.1]헥실, 3-옥사비사이클로[3.2.0]헵틸, 3-옥사비사이클로[4.1.0]헵틸, 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵틸, 6-옥사비사이클로[3.1.1]헵틸, 7-옥사비사이클로[4.2.0]옥틸, 2-옥사비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-옥사비사이클로[3.2.1]옥틸 등을 포함한다. 스피로환식 헤테로사이클릴의 비제한적인 예는 2-아자스피로[2.2]펜틸, 4-아자스피로[2.5]옥틸, 1-아자스피로[3.5]노닐, 2-아자스피로[3.5]노닐, 7-아자스피로[3.5]노닐, 2-아자스피로[4.4]노닐, 6-아자스피로[2.6]노닐, 1,7-디아자스피로[4.5]데실, 7-아자스피로[4.5]데실, 2,5-디아자스피로[3.6]데실, 3-아자스피로[5.5]운데실, 2-옥사스피로[2.2]펜틸, 4-옥사스피로[2.5]옥틸, 1-옥사스피로[3.5]노닐, 2-옥사스피로[3.5]노닐, 7-옥사스피로[3.5]노닐, 2-옥사스피로[4.4]노닐, 6-옥사스피로[2.6]노닐, 1,7-디옥사스피로[4.5]데실, 2,5-디옥사스피로[3.6]데실, 1-옥사스피로[5.5]운데실, 3-옥사스피로[5.5]운데실 등을 포함한다.

[1378] 본원에 사용된 질소-함유 헤테로사이클릴은 1 내지 2개의 고리 질소 원자 및 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선

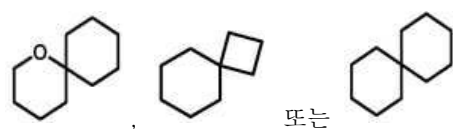
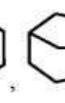
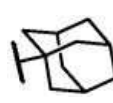
택되는 0 내지 2개의 부가적인 고리 헤테로원자(산화된 형태, 예컨대  또는  포함)를 갖는 헤테로사이클릴을 지칭한다. 질소-함유 헤테로사이클릴은 본원 어디에서나 정의된 바와 같은 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다. 단환식 질소-함유 헤테로사이클릴의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 등을 포함한다. 이환식 질소-함유 헤테로사이클릴의 예는 7-아자스피로[3.5]노닐, 1,7-디아자스피로[4.5]데실, 3-옥사-7,9-디아자비사이클로[3.3.1]노나닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 등을 포함한다.

[1379] 본원에 사용된 바와 같이, 고리가 "부분 불포화"인 것으로 기재될 때, 이는 상기 고리가 하나 이상의 부가적인 불포화 정도를 가짐을 의미하며(고리 자체; 예를 들어 성분 고리 원자 사이의 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합에 기인한 불포화 정도에 더하여), 단, 고리는 방향족이 아니다. 이러한 고리의 예는 사이클로펜텐, 사이클로헥센, 사이클로헵텐, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 디하이드로피롤, 디하이드로푸란, 디하이드로티오펜 등을 포함한다.

[1380] 의심의 여지를 피하기 위해 그리고 달리 명시되지 않는 한, 이환식 또는 더 고차의 고리 시스템(예를 들어 삼환식, 다환식 고리 시스템)을 형성하기 위해 충분한 수의 고리 원자를 함유하는 고리 및 환식 기(예를 들어 본원에 기재된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로알케닐, 사이클로알케닐, 사이클로알킬 등)에 대해, 이러한 고리 및 환식기는 융합점이 (i) 인접한 고리 원자(예를 들어 [x.x.0] 고리 시스템, 여기서 0은 0개

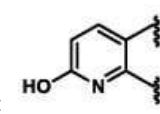
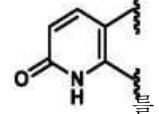


의 원자 브릿지를 나타냄(예를 들어)); (ii) 단일 고리 원자(스피로-융합형 고리 시스템)(예를 들어

 또는 ) 또는 (iii) 고리 원자의 근접(contiguous) 어레이(모든 브릿지 길이 > 0인 브릿지형 고리 시스템)(예를 들어  ,  또는 ) 상에 위치한 것을 포함하여 융합된 고리를 갖는 것을 포괄하는 것으로 이해된다.

[1381] 이에 더하여, 본 실시형태의 화합물을 이루는 원자는 이러한 원자의 모든 동위원소 형태를 포함하고자 한다. 본원에 사용된 동위원소는 동일한 원자 번호를 가지나 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 그리고 제한 없이, 수소 원자의 동위원소는 삼중수소 및 이중수소를 포함하고, 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다.

[1382] 이에 더하여, 본원에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물은 모든 호변이성질체 형태를 포함하고자 한다.

그러므로, 예로서, 모이어티:  를 함유하는 화합물은 모이어티:  를 함유하는 호변이성질체 형태를 포괄한다. 유사하게는, 하이드록실로 선택적으로 치환되는 것으로 기재된 피리디닐 또는 피리미디닐 모이어티는 피리돈 또는 피리미돈 호변이성질체 형태를 포괄한다.

[1383] 본원에 제공된 화합물은 다양한 입체화학 형태를 포괄할 수 있다. 화합물은 또한 부분입체이성질체뿐만 아니라 광학이성질체, 예를 들어 라세미 혼합물을 포함하는 거울상이성질체의 혼합물, 뿐만 아니라 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포괄하고, 이는 특정한 화합물에서 구조적 비대칭의 결과 발생한다. 달리 지시되지 않는 한, 개시된 화합물이 입체화학을 명시하지 않으면서 구조에 의해 명명되거나 도시되고 하나 이상의 키랄 중심(chiral center)을 가질 때, 이는 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 나타내는 것으로 이해된다.

[1384] **치료 방법**

[1385] **적응증**

[1386] BCL-X_L 단백질의 분해를 유도하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 암을 치료하거나 예방하는 데 유용한 BCL-X_L 단백질의 분해를 유도할 수 있는 화합물이 본원에 제공된다. 예를 들어 문헌[Guo, et al. *Aging* (Albany NY) 13.15 (2021): 19750]; 문헌[Park, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.40 (2015): 12492-12497]; 문헌[Zhang, et al. *Molecular Cancer* 14.1 (2015): 1-9]; 문헌[Beroukhim, et al. *Nature* 463.7283 (2010): 899-905]를 참조한다. BCL-X_L 단백질에의 화합물의 결합 또는 BCL-X_L 단백질의 저해를 평가하는 부가적인 방법은 예를 들어 미국 특허공개 2007/027135호; 2010/305122호 및 2013/096120호에 기재되어 있다.

[1387] 단백질 분해 효과는 전형적으로 시간 경과에 따라 증가하지만, 분해의 외양(예를 들어 대조군과 비교하여 분해 백분율, 또는 매개변수 $Y_{\min}$, DC_{50} 및/또는 $D_{\max}$ 에 의해 표현됨)은 단백질의 재합성 속도에 의해 영향을 받는 것으로 이해될 것이다. 명시된 기간, 예컨대 6시간, 12시간, 18시간, 1일, 2일, 3일 이상 후에 분해를 검사하는 것은 당업계에서 보편적이다. 예를 들어, 분해는 24시간 후 분해 퍼센트로서 표현될 수 있다.

[1388] 본원에 제공된 바와 같이 화합물의 분해-유도 기전을 확증하기 위한 예시적인 검정법은 당업계에 알려져 있고, 예를 들어 국제공개 WO 2019/144117호 및 문헌[Wu, et al. *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614]에 기재되어 있다.

[1389] 분해 검정법은 본원에 제공된 것과 같이 화합물의 표적상(on-target) 및 표적외(off-target) 분해-유도 효과를 둘 다 정량화하는 데 사용될 수 있다. 예시적인 검정법은 정량적 면역블로팅, 다른 면역검정법(예를 들어 MesoScale Discovery(MSD) 면역검정법), 균질 시간 분해 형광분광법(HTRF: homogenous time resolved fluorescence) 및 HiBiT를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어

(I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉되고, 인큐베이션될 수 있고, 그 후에 용해물은 대조군(예를 들어 DMSO-처리 대조군)과 비교하여 젤 전기영동(예를 들어 SDS-PAGE), 뒤이어 면역블로팅 및 정량화를 위해 제조될 수 있다. 또 다른 예로서, 세포주는 HiBiT-태깅된 BCL-X_L 단백질을 발현하도록 조작될 수 있고, 상보적(complementary) LgBiT 펩타이드가 첨가될 때 관찰되는 형광의 양은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 처리된 세포와 대조군(예를 들어 DMSO-처리 대조군) 사이에서 비교될 수 있다. 예를 들어, 실시예 B1 및 실시예 B2를 참조한다. 예를 들어 국제공개 WO 2020/163823호 및 WO 2019/144117호를 또한 참조한다. 일부 실시형태에서, 표적의 분해 유도 효과는 단백질 진핵생물 펩타이드 사슬 방출 인자 GTP-결합 하위단위 ERF3A(GSPT1), 이카로스(Ikaros)(IKZF1), 헬리오스(Helios)(IKZF2), 아이올로스(Aiolos)(IKZF3) 및/또는 카제인 키나제 I 이소폼 알파(CK1 α)에 대해 평가될 수 있다.

[1390] 국제공개 WO 2023/044046호; WO 2022/169780호; WO 2021/222114호; WO 2021/146536호; WO 2021/078301호; WO 2021/007307호; WO 2020/163823호; WO 2019/144117호; WO 2017/184995호, 및 문헌[Khan, et al. *Nature Medicine* 25.12 (2019): 1938-1947]; 문헌[Balachander, et al. *Clinical Cancer Research* 26.24 (2020): 6535-6549]에 기재된 검정법을 또한 참조한다.

[1391] BCL-X_L에 대한 본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 결합 친화도는 예를 들어, 결합 IC₅₀ 또는 K_i 값(예를 들어 경쟁 검정법 사용) 또는 K_D 값(예를 들어 생물물리학적 검정법 사용)에 의해 결정될 수 있다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 결합 IC₅₀ 값을 갖는 화합물은 더 높은 결합 IC₅₀ 값을 갖는 화합물에 비해 더 강력한 결합제이다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 결합 K_i 값을 갖는 화합물은 더 높은 결합 K_i 값을 갖는 화합물에 비해 더 강력한 결합제이다. 유사하게는, 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 K_D 값을 갖는 화합물은 더 높은 K_D 값을 갖는 화합물에 비해 더 강력한 결합제이다. 예를 들어, 결합 IC₅₀ 값은 형광 표지된 BH3-단독 펩타이드(예를 들어 BAD 또는 BAX)를 경쟁자로서 사용하는 형광 편광 검정법에서 결정될 수 있다. 또 다른 예로서, 결합 K_i 값은 형광단위 FRET 쌍인 BCL-X_L에 결합하는 형광 표지된 항체 및 형광 표지된 BH3-단독 펩타이드(예를 들어 BAK)를 사용하고 본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 BH3-단독 펩타이드에 대한 경쟁자로서 사용하는 시간 분해-형광 공명 에너지 전달(TR-FRET: time resolved-fluorescence resonance energy transfer) 검정법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어 미국특허 공개 2007/0027135호, 2010/305122호 및 2013/096120호를 참조한다.

[1392] BCL-X_L를 저해하는 본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 능력은 IC₅₀ 값을 사용하여 결정될 수 있다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 IC₅₀ 값을

갖는 화합물은 더 높은 IC₅₀ 값을 갖는 화합물에 비해 더 강력한 저해제이다. BCL-X_L의 저해가 측정될 수 있는 하나의 방식은 BCL-X_L과 BH3-단독 펩타이드(예를 들어 BIM)의 복합체의 형성의 방해를 측정하는 것이다. 예를 들어, 전기화학발광-기초 샌드위치 ELISA 검정법(예를 들어 Meso Scale Discovery(MSD)-ELISA 검정법)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Phillips, D. C., et al. *Blood Cancer Journal* 5.11 (2015): e368-e368] 및 문헌[Xiao, Yu, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 14.8 (2015): 1837-1847]을 참조한다. 이러한 검정법에서, BCL-X_L을 발현하는 세포는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물과 소정의 기간 동안 인큐베이션되고, 용해된 다음, 검정법에서 평가될 수 있다. 태깅된 항-BCL-X_L 항체(예를 들어 비오틴-태깅된 항-BCL-X_L 항체)는 검정법 플레이트(예를 들어 스트렙타비딘 검정법 플레이트) 상에 고정될 수 있고, 그 후에 용해물이 적용되어 BCL-X_L을 당길 수 있다. 항-BIM 항체(예를 들어 토끼 항-BIM 항체)가 도입되고, 뒤이어 검출 항체(예를 들어 설폰-태깅된 염소 항-토끼 항체)의 첨가 및 검출 항체의 측정이 있을 수 있다. 또 다른 예로서, BCL-X_L과 BH3-단독 펩타이드(예를 들어 BIM)의 복합체의 형성의 방해는 포유류 2-하이드리드 검정법을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 검정법에서, '베이트(bait)'와 '프레이(pre)' 융합 단백질(예를 들어 BCL-X_L에 융합된 GAL4의 DNA 결합 도메인 및 BIM에 융합된 VP16의 전사 활성화 도메인)을 인코딩하는 플라스미드는 GAL4-루시퍼라제 리포터를 발현하는 세포(예를 들어 HeLa 세포)에 도입될 수 있다. 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물은 배양물 내 세포에 첨가되고, 인큐베이션될 수 있고, 루시퍼라제 활성이 측정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Souers, Andrew J., et al. *Nature Medicine* 19.2 (2013): 202-208]을 참조한다.

[1393]

본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 의한 분해 약효는 DC₅₀ 값에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, DC₅₀은, 세포가 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물과 접촉하기 전 단백질의 농도와 비교하여 또는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물과 접촉되지 않은 세포 내 단백질의 농도와 비교하여 세포 내 단백질(예를 들어 BCL-X_L 단백질)의 농도에서 50% 감소를 초래하는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 농도를 지칭한다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 DC₅₀ 값을 갖는 화합물은 더 높은 DC₅₀ 값을 갖는 화합물에 비해 더 효율적인 분해 유도제이다. 일부 실시형태에서, DC₅₀ 값은 시험관내에서 또는 생체내에서(예를 들어 BCL-X_L 단백질을 발현하는 종양 세포(예를 들어 MOLT4, RS4;11, NCI-

H146, EJM, HEK293T, HT1080 및/또는 H929와 같은 세포주)) 결정될 수 있다(예를 들어 HiBiT 검출 사용).

[1394]

본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 의한 분해 약효는 EC_{50} 값에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, EC_{50} 은, 세포가 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물과 접촉하기 전 단백질의 농도와 비교할 때 또는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물과 접촉되지 않은 세포 내 단백질의 농도와 비교할 때, 세포 내 단백질(예를 들어 BCL-X_L 단백질)의 최저 농도(trough concentration)에 비해 단백질의 농도에서 50% 감소를 초래하는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 농도를 지칭한다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 EC_{50} 값을 갖는 화합물은 더 높은 EC_{50} 값을 갖는 화합물에 비해 더 강력한 화합물이다. 일부 실시형태에서, EC_{50} 값은 시험관내에서 또는 생체내에서(예를 들어 BCL-X_L 단백질을 발현하는 종양 세포(예를 들어 MOLT4, RS4;11, NCI-H146, EJM, HEK293T, HT1080 및/또는 H929와 같은 세포주)) 결정될 수 있다(예를 들어 HiBiT 검출 사용).

[1395]

본원에 제공된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 의한 분해 약효는 Y_{min} 값에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, Y_{min} 은 세포가 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물과 접촉하기 전 단백질의 농도와 비교하여 또는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물과 접촉되지 않은 세포 내 단백질의 농도와 비교하여 단백질(예를 들어 BCL-X_L 단백질)의 최저 농도의 비율을 백분율로서 표현한 것을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, D_{max} 는 $1-Y_{min}$ 이다. Y_{min} 은 실시예 B1에 기재된 바와 같이 HiBiT 검정법에 의해 측정될 수 있다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 Y_{min} 값을 갖는 화합물은 더 높은 Y_{min} 값을 갖는 화합물에 비해 더 강력한 분해 유도제이다. 실질적으로 유사한 조건 하에 결정된 바와 같이 더 낮은 Y_{min} 값을 갖는 화합물은 더 높은 Y_{min} 값을 갖는 화합물에 비해 더 강력한 화합물이다. 일부 실시형태에서, Y_{min} 값은 시험관내에서 또는 생체내에서(예를 들어 BCL-X_L 단백질을 발현하는 종양 세포(예를 들어 MOLT4, RS4;11, NCI-

H146, EJM, HEK293T, HT1080 및/또는 H929와 같은 세포주)) 결정될 수 있다(예를 들어 HiBiT 검출 사용).

[1396]

화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약효를 결정하기 위한 예시적인 검정법은 세포 증식 및/또는 생존력에 미치는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효과를 측정하는 단계를 포함한다. 세포 증식 검정법은 2D 및 3D를 포함한 다수의 형식으로 수행될 수 있다. 유사하게는, 세포 증식 검정법은 예를 들어, MOLT4, RS4;11, NCI-H146, EJM, HEK293T, HT1080 및/또는 H929를 포함한 임의의 적절한 세포주에서 수행될 수 있다. 예시적인 일례로서, 3D 세포 증식 검정법은 세포를 3D 배지에서 성장시키는 단계, 세포를 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계, 적절한 시약(예를 들어 CELLTITERGLO® 3D)을 사용하여 세포 증식을 측정하는 단계, 및 그 후에 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 실험으로부터의 신호를 대조군 실험으로부터의 신호(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 결합됨)와 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 또 다른 예시적인 예로서, 2D 세포 증식 검정법은 세포를 성장 표면 상으로 평판배양하는 단계, 선택적으로 세포가 소정의 기간 동안 성장하게 놔두는 단계, 세포를 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계, 적절한 시약(예를 들어 CELLTITERGLO®)을 사용하여 세포 증식을 측정하는 단계, 및 그 후에 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 결합됨)와 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 부가적인 세포 생존력 검정법은 테트라졸륨 염료 MTT(3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드)로부터 불용성 보라색 포르마잔으로의 환원에 기초한 비색 검정법인 MTT 검정법 및 테트라졸륨염에 기초한 다른 유사한 검정법을

포함한다. 예를 들어, 실시예 B3 및 실시예 B4를 참조한다.

[1397]

세포 생존력 검정법은 세포 사멸에 미치는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효과를 측정하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포(예를 들어 MOLT-4 세포)는 다양한 농도의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 인큐베이션된 다음, 검출 시약(예를 들어 CELLTITER-GLO® 세포 생존력 검정법 키트)에 노출되어 세포 생존력을 결정할 수 있다. 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 친화도를 평가하기 위한 예시적인 검정법은 재조합 BCL-X_L 단백질을 이용한 경쟁 검정법을 사용하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 정제된 재조합 친화도-태깅된(예를 들어 His-태깅된) BCL-X_L 단백질은 다양한 농도의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 고정된 농도의 친화도-태깅된(예를 들어 비오틴-태깅된) BAD 단백질과 함께 인큐베이션될 수 있다. 인큐베이션 기간 후, 상보적인 친화도 태그를 갖는 FRET 수용기(acceptor) 비드(예를 들어 His-수용기 비드) 및 FRET 공여기(donor) 비드(예를 들어 스트렙타비딘-태깅된 공여기 비드)가 혼합물에 첨가될 수 있고, FRET 반응이 사용되어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 저해 상수를 결정할 수 있다. 예를 들어, AlphaLISA 경쟁적 검정법이 수행될 수 있다. 예를 들어 국제공개 WO 2019/144117호를 참조한다.

[1398]

화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 세포 사멸의 기전을 결정하기 위한 예시적인 검정법은 세포 사멸(예를 들어 아포토시스)의 기전의 하나 이상의 마커에 미치는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효과를 측정하는 단계를 포함한다. 아포토시스의 예시적인 마커는 카스파제 유도(예를 들어 카스파제 3/7 유도) 및 아넥신 V 염색을 포함한다. 이러한 검정법은 또한 세포 생존력의 결정인자로서 사용될 수 있다. 예를 들어, BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포(예를 들어 MOLT-4 세포)는 다양한 농도의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효과를 측정하는 단계를 포함한다.

3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 인큐베이션될 수 있고, 상대 카스파제 활성은 카스파제 3/7에 의해 활성화되는 루시퍼라제 기질을 사용하여 평가될 수 있다(예를 들어 CASPASE-GLO® 3/7 검정법 사용). 또 다른 예로서, BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포(예를 들어 MOLT-4 세포)는 다양한 농도의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 인큐베이션될 수 있고, 상대 카스파제 활성은 활성화된 카스파제 모티프에 결합된 염료(예를 들어 INCUCYTE® 카스파제 3/7 그린 아포토시스 검정법 시약), 뒤이어 살아 있는 세포 이미지화를 위한 플랫폼을 사용한 분석(예를 들어 INCUCYTE® SX5 살아 있는 세포 분석 기기)을 사용하여 평가될 수 있다. 또 다른 예로서, BCL-X_L 단백질을 발현하는 세포(예를 들어 MOLT-4 세포)는 다양한 농도의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 인큐베이션될 수 있고, 아넥신 V 양성(positivity)은 포스파티딜세린 염료(예를 들어 INCUCYTE® 아넥신 V 염료), 뒤이어 살아 있는 세포 이미지화를 위한 플랫폼을 사용한 분석(예를 들어 INCUCYTE® SX5 살아 있는 세포 분석 기기)을 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 실시예 B5를 참조한다.

[1399]

또 다른 예로서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약효 및/또는 효능은 동물 모델, 예를 들어 이종이식 모델(예를 들어 확립된 암세포주, 예컨대 MOLT4, HEL, TF1, F36P, OCI-M1, OCI-M2, SET-2, CMK, M07E 또는 UKE-1, 또는 환자-유래 이종이식(PDX) 모델)에서 평가될 수 있다. 예를 들어, PDX 모델은 면역결핍 마우스(예를 들어 무흉선 마우스, 비근교계 동형접합성(outbred homozygous)(예를 들어 Cr1:NU(NCr)-Foxn1^{nu}) 또는 Fox Chase SCID(CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCr1) 마우스)에서 진행될 수 있다. 마우스는 종양 이식 시 6 내지 12주령의 암컷일 수 있고, 사료 및 물에 자유롭게 접근할 수 있다. 대략 70 mg의 종양이 각각의 마우스의 우측 옆구리에 피하 이식될 수 있다. 이식 후, 종양은 매주 측정될 수 있고, 일단 종양 부피가 150 내지 300 mm³에 도달하면 마우스는 치료군 및 대조군으로 무작위배정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 실험 아암(arm)은 약동학 및/또는 약력학을 평가하기 위해 첨가될 수 있다. 마우스는 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(예를 들어 IP 또는 PO(경구) 투여를 통해) 및 선택적으로 부가적인 치료법 또는 치료제(예를 들어 본원에 기재된 임의의 부가적인 치료법 또는 치료제)로 치료될 수 있다. 연구 전반에 걸쳐, 마우스의 건강 상태, 체중 및 종양 부피는 매주 기록될 수 있다. 마우스는 28일째에 또는 종양이 1 cm³에 도달할 때 희생될 수 있고, 종양은 평가될 수 있다(예를 들어 종양 중량에 의해, 종양 부피에 의해). 각각의 연구 종료 시, 최적 반응(Best Response)은 각각의 치료 아암에 대해 계산될 수 있다. 최적 반응은 t ≥ 10일 동안 ΔVolume_t의 최소값으로서 정의된다. 대조 아암(들)과 치료 아암(들) 사이의 최적 반응이 비교되어 치료군(들)이 대조군(들)보다 더 양호하게 작동하는지 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 또한 각각의 연구 종료 시 수집될 수 있고, 관련 단백질(예를 들어 BCL-X_L, BCL-2, MCL-1, BIM, BAX 및/또는 BAK)이 측정되어 치료군이 대조군과 비교하여 더 양호한 단백질 조절 프로파일을 갖는지 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 또한 각각의 연구 종료 시 수집되고, 신호전달 경로 활성화에 대해

분석될 수 있다(예를 들어 phosphoERK 수준을 통해). 약동학 및 약력학 연구를 위해, 마우스로부터의 종양 및/또는 혈액 샘플은 효능 연구보다 동일한 또는 상이한 시점에서 수득될 수 있다. 예를 들어, 약동학 및 약력학 연구를 위해, 마우스로부터의 종양 및/또는 혈액 샘플은 투여-후 제5일, 6시간째에 수득될 수 있으며, 관련 단 백질은 종양 샘플에서 측정될 수 있고, 약동학 연구는 혈액 샘플 또는 이의 일부(예를 들어 혈장)에서 수행될 수 있다.

[1400] 일부 실시형태에서, PDX는 골수증식성 종양(MPN: myeloproliferative neoplasm)(예를 들어 CEL, CML, CNL, 본태성 혈소판증가증(예를 들어 JAK2 돌연변이체(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이체) 본태성 혈소판증가증 또는 JAK2 야생형 본태성 혈소판증가증), 진성 다혈구증(예를 들어 JAK2 돌연변이체(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이체) 진성 다혈구증 또는 JAK2 야생형 진성 다혈구증) 또는 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증(예를 들어 JAK2 돌연변이체(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이체) 원발성 골수섬유증 또는 JAK2 야생형 원발성 골수섬유증), 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증(예를 들어 JAK2 돌연변이체(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이체) 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 JAK2 야생형 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증) 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증(예를 들어 JAK2 돌연변이체(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이체) 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증 또는 JAK2 야생형 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증))), CRC(예를 들어 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E CRC) 또는 KRas 돌연변이체 CRC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 CRC 또는 KRas G12D CRC)), SCLC(예를 들어 ASCL1 하위유형 SCLC 또는 NEUROD1 하위유형 SCLC), NSCLC(예를 들어 BRAf 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 BRAf V600E NSCLC), EGFR 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 EGFR L858R NSCLC 또는 EGFR 엑손 19 결실 NSCLC), MET 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 MET 엑손 14 결실 NSCLC, MET 증폭된 NSCLC), KRas 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 KRas G12C NSCLC)), 폐 편평 세포 암종, 악성 흉막 중피종(예를 들어 BAP1 돌연변이체 악성 흉막 중피종), 흑색종(예를 들어 BRAf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 BRAf V600E 흑색종)), 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저(low) 유방암), 림프종(예를 들어 T 세포 림프종(예를 들어 역형성 큰 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 또는 말초 T 세포 림프종) 또는 비호지킨 림프종(예를 들어 DLBCL, 역형성 큰 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 또는 말초 T 세포 림프종)), 백혈병(예를 들어 T 세포 백혈병(예를 들어 T-ALL(예를 들어 재발성/불응성 T-ALL)), MPN-후(post-MPN) 백혈병, M6-AML, M7-AML), 두경부암, 췌장암, 방광암, 난소암(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 난소암 또는 BRCA2 돌연변이체 난소암, HGSOc(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 HGSOc 또는 BRCA2 돌연변이체 HGSOc)), 자궁경부암, 간내 담관암종 또는 중간엽암(예를 들어 중간엽 유방암 또는 중간엽 신장암)의 모델이다.

[1401] 예를 들어 문헌[Khan, et al. *Nature Medicine* 25.12 (2019): 1938-1947]; 문헌[Balachander, et al. *Clinical Cancer Research* 26.24 (2020): 6535-6549]를 참조한다.

[1402] 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약동학 매개변수는 동물 모델, 예를 들어 마우스 모델, 래트 모델, 개 모델 또는 비(non)인간 영장류(예를 들어 시노물구스 원숭이) 모델에서 평가될 수 있다. 예시적인 검정법은 하기를 포함한다. 예를 들어, 약동학(PK) 연구는 동물(예를 들어 수컷 또는 암컷 CD-1 마우스, Sprague Dawley 래트, 비글 개 또는 시노물구스 원숭이)에서 2개 전달 경로에 의해 실시될 수 있다: 정맥내(IV) 주사 및 경구 섭식(oral gavage)(PO). IV 그룹과 PO 그룹(예를 들어 n = 3) 둘 다의 동물은 사료 및 물에 자유롭게 접근할 수 있다. 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 IV 경로를 용액 및 PO 경로를 용액 또는 현탁액에서 제형화될 수 있다. 실험일에, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 IV 경로의 경우 정맥 주사(예를 들어 1 mg/kg)를 통해 또는 PO 경로의

경우 경구 섭식(예를 들어 5 내지 10 mg/kg)을 통해 투여될 수 있다. 일부 경우, 동물은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하기 전에(예를 들어 16시간 전에) 시토크롬 P450 저해제(예를 들어 1-아미노벤조트리아졸)로 경구 사전투여될 수 있다. 혈액 샘플은 일련의 채혈을 통해(예를 들어 투여 후 0.83시간 내지 24시간의 8개 시점에서) 수집될 수 있다. 각각의 시점에서, 혈액은 정맥(예를 들어 복제 정맥)을 통해 K₂EDTA 튜브에서 수집될 수 있다(예를 들어 대략 30 μ L의 혈액/시점). 혈액 샘플은 습식 얼음에 놓고, 원심분리(예를 들어 4600 RPM에서 4분 동안)되어 혈장 샘플을 획득할 수 있다. 혈장 샘플은 희석되고(예를 들어 동일한 부피의 pH 3.0 포스페이트 완충제 이용), 샘플 분석을 위해 LC-MS/MS를 받을 수 있다. 제거율(IV 또는 PO, 투여 모드에 따라), 곡선 아래 면적(AUC) 및 경구 생체이용률(F_o)을 포함한 약동학 매개변수는 비구획 모델(non-compartmental model)을 사용하여 계산될 수 있다.

[1403]

일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 적어도 4%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 적어도 10%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 적어도 20%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 적어도 30%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 적어도 40%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 약 4% 내지 약 80%(예를 들어 약 4% 내지 약 60%, 약 4% 내지 약 40%, 약 4% 내지 약 20%, 약 4% 내지 약 10%, 약 20% 내지 약 40%, 또는 약 20% 내지 약 30%)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 약 4% 내지 약

20%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 약 20% 내지 약 40%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 F%는 약 60% 내지 약 80%이다.

[1404] 일부 실시형태에서, 래트에서 10 mg/kg으로 PO 투여된 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 제거율(clearance)은 10 mL/분/kg 미만(예를 들어 5 mL/분/kg 미만, 3 mL/분/kg 미만 또는 1 mL/분/kg 미만)이다. 일부 실시형태에서, 래트에서 10 mg/kg으로 PO 투여된 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 제거율은 약 0.05 mL/분/kg 내지 약 5 mL/분/kg(예를 들어 약 0.05 mL/분/kg 내지 약 3 mL/분/kg, 약 0.05 mL/분/kg 내지 약 1 mL/분/kg, 또는 약 0.05 mL/분/kg 내지 약 0.5 mL/분/kg)이다.

[1405] 일부 실시형태에서, 래트에서 10 mg/kg으로 PO 투여된 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 AUC는 10 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$ 내지 약 150 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$ (예를 들어 약 10 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$ 내지 약 100 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$, 약 10 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$ 내지 약 50 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$, 또는 약 30 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$ 내지 약 80 $\mu\text{M} \cdot \text{h}$)이다.

[1406] 헤테로이작용성 분해제는 일부 경우 표적외 단백질의 분해를 유도할 수 있다. CRBN을 활용하는 헤테로이작용성 분해제의 경우, 분해될 수 있는 보편적인 표적외 단백질은 GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 및/또는 CK1 α 를 포함한다. 이러한 분해는 일반적으로 표적외 단백질과 CRBN 사이에서 삼원 복합체 형성을 용이하게 하는 헤테로이작용성 분해제의 E3 결합 모이어티로 인한 것으로 여겨진다. GSPT1은 번역 종료 인자이며, CK1 α 는 세포 주기 진행 및 염색체 분리를 포함한 많은 핵심 세포 과정에 관여하는 키나제이고; 이들은 둘 다 보편적으로 필수적인 유전자이며, 따라서 이들 중 어느 하나 또는 둘 다의 원치않는 분해는 비특이적인 세포독성을 유발할 수 있다. IKZF 단백질은 조혈과정 동안 세포 운명에 관여하는 아연 핑거 전사 인자이고, 이러한 단백질의 분해는 혈액독성과 연관이 있어 왔다. 예를 들어 문헌[Moreau, Kevin, et al. *British Journal of Pharmacology* 177.8 (2020): 1709-1718]을 참조한다.

[1407] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)),

(I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백질의 분해의 강력하고 선택적인 유도를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적의 단백질, 예컨대 또 다른 BCL-2 계열 구성원(예를 들어 BCL-2 및/또는 MCL-1) 또는 비(non)-BCL-2 계열 구성원 표적(예를 들어 GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 및/또는 CK1 α)을 능가한 분해를 위해 BCL-X_L 단백질을 선택적으로 표적화할 수 있다.

[1408] 본원에 사용된 바와 같이, "선택적인" 또는 "선택적으로"는 단백질 분해 검정법에서 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭할 때 검정법에서 비교물질 단백질을 참조로 명시된 단백질에 대한 단백질 분해 검정법에서 적어도 5배(예를 들어 적어도 10배, 적어도 25배, 적어도 50배 또는 적어도 100배) 우수한 성능을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 명시된 단백질은 BCL-X_L 단백질이고, 비교물질은 BCL-2 단백질이다. 예를 들어, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 분해 검정법에 의해 결정된 바와 같이 BCL-2 단백질보다 BCL-X_L 단백질의 분해를 "선택적으로" 유도한다면, 화합물은 분해 검정법에 의해 측정될 때 BCL-2 단백질보다 BCL-X_L 단백질에 대해 적어도 5배(예를 들어 적어도 10배, 적어도 25배, 적어도 50배 또는 적어도 100배) 더 작은 DC₅₀ 값을 갖는다.

[1409] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 화합물은 BCL-2 계열 구성원(예를 들어 BCL-2 또는 MCL-1 단백질)에 대한 최소 활성(마이크로몰 약효)과 함께 BCL-X_L 단백질에 대한 약효(예를 들어 나노몰 약효)를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 BCL-X_L 단백질의 강력한 분해를 나타내고, 표적의 단백질(예를 들어 BCL-2 계열 구성원(예를 들어 BCL-2 및/또는 MCL-1), GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 및/또는 CK1 α)을 분해(예를 들어 Y_{min}, DC₅₀, 및/또는 D_{max} 값에 의해 측정된 바와 같음)하는 데 있어서 최소 약효를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적의 단백질(예를 들어 BCL-2 계열 구성원(예를 들어 BCL-2 및/또는 MCL-1), GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 및/또는 CK1 α)의 분해(예를 들어 Y_{min}, DC₅₀, 및/또는 D_{max} 값에 의해 측정된 바와 같음)의 유도에 비해 BCL-X_L 단백질의 분해의 더 큰 유도를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-

a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적외 단백질의 분해의 유도에 비해 BCL-X_L 단백질의 분해의 적어도 2배, 3배, 5배, 10배, 25배, 50배 또는 100배 더 큰 유도를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적외 단백질의 분해의 유도에 비해 BCL-X_L 단백질의 분해의 최대 1000배 더 큰 유도를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적외 단백질(예를 들어 GSPT1, IKZF1, IKZF2 및/또는 IKZF3 및/또는 CK1 α)의 분해(예를 들어 Y_{min}, DC₅₀, 및/또는 D_{max} 값에 의해 측정된 바와 같음)의 유도에 비해 BCL-X_L 단백질의 분해의 약 2배 내지 약 10배 더 큰 유도를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적외 단백질의 분해의 유도에 비해 BCL-X_L 단백질의 분해의 약 10배 내지 약 100배 더 큰 유도를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적외 단백질의 분해의 유도에 비해 BCL-X_L 단백질의 분해의 약 100배 내지 약 1000배 더 큰 유도를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 표적외 단백질의 분해의 유도에 비해 BCL-X_L 단백질의 분해의 약 1000배 내지 약 10000배 더 큰 유도를 나타낼 수 있다.

[1410] BCL-X_L의 분해를 저해하거나 유도하는 특정한 제제는 혈소판 독성을 실증하였고, 이는 임상에서 용량-제한 독성(예를 들어 혈소판감소증)을 초래하였다. 예를 들어 문헌[Adams and Cory, *Cell Death & Differentiation* 25.1 (2018): 27-36]; 문헌[Campbell and Tait, *Open Biology* 8.5 (2018): 180002]; 문헌[Pullarkat et al., *Cancer Discovery* (2021) 10.1158/2159-8290.CD-20-1465]; 문헌[Negi and Voisin-Chiret, *ChemBioChem* (2022) (doi: 10.1002/cbic.202100689)]를 참조한다. 혈소판의 생존력은 본원에 기재된 것과 같은 임의의 적절한 검정 방법으로 모니터링될 수 있다. 예를 들어, **실시예 B6**를 참조한다.

[1411] 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상 체에게 투여될 때 적어도 약 30%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 50%의 혈소판 생존력 또는 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여준다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상 체에게 투여될 때 적어도 약 30%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 50%의 혈소판 생존력 또는 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여준다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상 체에게 투여될 때 적어도 약 30%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 50%의 혈소판 생존력 또는 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여준다.

Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 투여될 때 적어도 약 50%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여주고, 약 50% 내지 약 70%의 Y_{min} 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 투여될 때 적어도 약 50%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여주고, 약 50% 미만의 Y_{min} 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 투여될 때 적어도 약 50%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여주고, 약 0% 내지 약 50%의 Y_{min} 값을 갖는다.

[1415] 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 투여될 때 약 50% 내지 약 100%의 혈소판 생존력(예를 들어 약 80% 내지 약 100%의 혈소판 생존력)을 보여주고, 약 50% 내지 약 70%의 Y_{min} 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 투여될 때 약 50% 내지 약 100%의 혈소판 생존력(예를 들어 약 80% 내지 약 100%의 혈소판 생존력)을 보여주고, 약 50% 미만의 Y_{min} 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 대상체에게 투여될 때 약 50% 내지 약 100%의 혈소판 생존력(예를 들어 약 80% 내지 약 100%의 혈소판 생존력)을 보여주고, 약 0% 내지 약 50%의 Y_{min} 값을 갖는다.

[1416] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 실시예 B6의 검정법에서 약 0.25 μ M 내지 약 3 μ M의 농도에서 시험될 때 적어도 약 30%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 50%의 혈소판 생존력 또는 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여준다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 실시예 B6의 검정법에서 약 0.25 μ M 내지 약 3 μ M

(I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 **실시예 B6**의 검정법에서 약 0.25 μM 내지 약 3 μM 의 농도에서 시험될 때 적어도 약 50%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여주고, **실시예 B1**에 기재된 검정법에서 약 50% 내지 약 70%의 $Y_{\min}$ 값을 갖는다.

일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 **실시예 B6**의 검정법에서 약 0.25 μM 내지 약 3 μM 의 농도에서 시험될 때 적어도 약 50%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여주고, **실시예 B1**에 기재된 검정법에서 약 50% 미만의 $Y_{\min}$ 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 **실시예 B6**의 검정법에서 약 0.25 μM 내지 약 3 μM 의 농도에서 시험될 때 적어도 약 50%의 혈소판 생존력(예를 들어 적어도 약 80%의 혈소판 생존력)을 보여주고, **실시예 B1**에 기재된 검정법에서 약 0% 내지 약 50%의 $Y_{\min}$ 값을 갖는다.

[1420]

일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 **실시예 B6**의 검정법에서 약 0.25 μM 내지 약 3 μM 의 농도에서 시험될 때 약 50% 내지 100%의 혈소판 생존력(예를 들어 약 80% 내지 약 100%의 혈소판 생존력)을 보여주고, **실시예 B1**에 기재된 검정법에서 약 50% 내지 약 70%의 $Y_{\min}$ 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 **실시예 B6**의 검정법에서 약 0.25 μM 내지 약 3 μM 의 농도에서 시험될 때 약 50% 내지 100%의 혈소판 생존력(예를 들어 약 80% 내지 약 100%의 혈소판 생존력)을 보여주고, **실시예 B1**에 기재된 검정법에서 약 50% 미만의 $Y_{\min}$ 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 **실시예 B6**의 검정법에서 약 0.25 μM 내지 약 3 μM 의 농도에서 시험될 때 약 50% 내지 100%의 혈소판 생존력(예를 들어 약 80% 내지 약 100%의 혈소판 생존력)을 보여주고, **실시예 B1**에 기재된 검정법에서 약 0% 내지 약 50%의 $Y_{\min}$ 값을 갖는다.

[1421]

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포

함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 치료 무경험(naive)이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 하나 이상의 라인의 이전의 치료법을 받았다.

[1422] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 단독치료법으로서 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 치료 무경험이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 하나 이상의 라인의 이전의 치료법을 받았다.

[1423] 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 하기 단계를 포함한다:

[1424] (a) 암과 연관된 바이오마커(예를 들어 바이오마커의 돌연변이, 증폭, 카피 수(copy number) 증가 및/또는 발현(선택적으로 발현 수준 포함))를 검출하는 단계; 및

[1425] (b) 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 단독치료법으로서 또는 부가적인 치료법 또는 치료제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계.

[1426] 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 대상체는 암과 연관된 바이오마커(예를 들어 바이오마커의 돌연변이, 증폭, 카피 수 증가 및/또는 발현(선택적으로 발현 수준 포함))를 갖는 것으로 결정되었고(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전에), 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 단독치료법으로서 또는 부가적인 치료법 또는 치료제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1427] 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 하기 단계를 포함한다:

[1428] (a) 암과 연관된 바이오마커(예를 들어 특정 제제에 대한 감수성 마커(예를 들어 HER2 발현, ER 발현, PR 발현, 폴레이트 수용체 발현)의 돌연변이, 증폭, 카피 수 증가 및/또는 발현(선택적으로 발현 수준 포함))를 검출하는 단계; 및

[1429] (b) 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 단독치료법으로서 또는 부가적인 치료법 또는 치료제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계.

[1430] 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 대상체는 암과 연관된 바이오마커(예를 들어 특정 제제에 대한 감수성 마커(예를 들어 HER2 발현, ER 발현, PR 발현, 폴레이트 수용체 발현)의 돌연변이, 증폭, 카피 수 증가 및/또는 발현(선택적으로 발현 수준 포함))를 갖는 것으로 결정되었고(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는

(I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전에), 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 단독치료법으로서 또는 부가적인 치료법 또는 치료제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1431] 암, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 암의 치료를 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[1432] 암, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 암 치료용 의약으로서의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[1433] 암, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 암 치료용 의약의 제조에 있어서 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본원에 제공된다.

[1434] 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 암, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 암 치료용 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[1435] 암, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[1436] 본원에 사용된 바와 같이, "단독치료법"은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1),

(I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭할 때, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 치료 사이클 동안 대상체에게 투여되는 유일한 치료제 또는 치료법(예를 들어 항암제 또는 항암 치료법)임을 의미한다(예를 들어, 어떠한 부가적인 표적화된 치료제, 항암제, 화학치료제 또는 관문 저해제도 치료 사이클 동안 대상체에게 투여되지 않음). 당업자가 이해하게 될 바와 같이, 단일치료법은 통증, 발진, 부종, 광과민성, 가려움증, 피부 변색, 부서지기 쉬운 머리카락, 탈모, 부서지기 쉬운 손톱, 손톱 갈라짐, 손톱 변색, 큐티클 부기, 피로, 체중 감소, 전신 불쾌감, 호흡 곤란, 감염, 빈혈 또는 메스꺼움, 설사, 식욕 부진을 포함한 위장관 증상과 같이 암 또는 치료와 연관된 부작용 또는 일반적인 증상의 치료용 의약의 병용투여를 배제하지 않는다.

[1437] 본원에 사용된 바와 같이, "암에 대해 하나 이상의 치료제 또는 치료법을 이전에 받은 대상체"는 대상체가 이전의 치료 사이클 동안 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 이외에 암에 대한 하나 이상의 치료제 또는 치료법(예를 들어 항암제 또는 항암 치료법)을 이전에 받은 적이 있음을 의미한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 이전에 투여된 하나 이상의 치료제 또는 치료법에 대한 내약성이 없을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 이전에 투여된 하나 이상의 치료제 또는 치료법에 반응하지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 이전에 투여된 하나 이상의 치료제 또는 치료법에 적절하게 반응하지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 이전에 투여된 하나 이상의 치료제 또는 치료법에 반응하는 것을 중단하였다. 일부 실시형태에서, 반응 결여, 부적절한 반응 또는 중단된 반응은 객관적 기준(예를 들어 종양 부피 또는 RECIST 1.1과 같은 기준)에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응 결여, 부적절한 반응 또는 중단된 반응은 대상체의 의사에 의해 결정될 수 있다.

[1438] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체는 암에 대해 치료 무경험이다"는 대상체가 암에 대한 하나 이상의 치료제 또는 치료법을 이전에 투여받은 적이 없음을 의미한다.

[1439] 본원에 기재된 임의의 고형 종양에 대해, 고형 종양은 원발성 종양 또는 전이성(또는 속발성) 종양일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "원발성" 종양은 종양이 성장하기 시작한 부위에 위치한(즉, 이것이 기원하는) 종양이다. 본원에 사용된 바와 같이, "전이성"(또는 "속발성")은 원래의 종양 부위로부터 신체의 다른 부분으로 확산된 종양이다. 일부 실시형태에서, 전이성 또는 속발성 종양은 원발성 종양과 동일한 유형의 암이다. 일부 실시형태에서, 전이성 또는 속발성 종양은 원발성 종양과 유전적으로 동일하지 않다.

[1440] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 유방 침습성 암종, 유방 침습성 관암종), 중추 또는 말초 신경계 조직 암(예를 들어 뇌암(예를 들어 성상세포종, 교모세포종, 신경교종, 희돌기형성상세포종)), 내분비 또는 신경내분비 암(예를 들어 부신암(예를 들어 부신피질 암종, 신경아세포종, 크롬친화성세포종, 부신경절종), 다발성 신경내분비 I형 및 II형 종양, 부갑상선암, 뇌하수체 종양, 갑상선암(예를 들어 유두상 갑상선암)), 안암(eye cancer)(예를 들어 포도막암(예를 들어 포도막 흑색종)), 위장암(예를 들어 항문암, 담관암(예를 들어 담관암종(예를 들어 간내 담관암종)), 결장직장암(예를 들어 결장 선암종, 직장 선암종, 점액성 선암종, 점액성 암종), 식도암(예를 들어 식도 선암종), 담낭암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 간암(예를 들어 간세포 암종, 간내 담관암), 췌장암(예를 들어 췌장 선암종, 췌장 도세포암), 소장암 또는 위암(예를 들어 위 선암종, 위의 반지 세포 암종)), 비뇨기암(예를 들어 방광암(예를 들어 방광 요로상피 암종), 신장암(예를 들어 신장 투명 세포 암종, 신장 유두상 세포 암종, 콩팥 크로모포베(kidney chromophobe)), 전립선암(예를 들어 전립선 선암종), 고환암(예를 들어 고환 생식 세포 종양) 또는 수도관암), 부인과 암(gynecologic cancer)(예를 들어 자궁경부암(예를 들어 자궁경부 편평 세포 암종, 자궁경내 선암종, 점액성 암종), 난소암(예를 들어 장액성 난소암, 난소 장액성 낭선암종), 자궁암(예를 들어 자궁 암육종, 자궁 내막 암종, 자궁 장액성 암종, 자궁 유두상 장액성 암종, 자궁체부 자궁내막 암종) 또는 외음부암), 두경부암(예를 들어 귀암(ear cancer)(예를 들어 중이암), 두경부 편평 세포 암종, 비강암, 구강암, 인두암(예를 들어 하인두암, 비인두암, 구인두암), 혈액암(예를 들어 백혈병(예를 들어 만성 호산구성 백혈병(CEL), 만성 림프구

성 백혈병(CLL), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 급성 림프구성 백혈병(ALL)(예를 들어 필라델피아 염색체 양성 ALL 또는 T 세포 ALL(T-ALL)), 급성 골수성 백혈병(AML)(예를 들어 급성 전골수구성 백혈병(APL), 포스트-MPN AML, 포스트-골수이형성 증후군(post-MDS) AML, M6-AML(순 적혈구 백혈병(PEL)) 또는 M7-AML(급성 거핵아구성 백혈병(AKML))으로도 알려져 있음)), 만성 골수성 백혈병(CML)), 림프종(예를 들어 호지킨 림프종(예를 들어 결절성 림프구 우위성 호지킨 림프종(NLPHL)) 또는 비호지킨 림프종(예를 들어 버킷 림프종(BL), 미만성 큰 B 세포 림프종(DLBCL), 미만성 조직구성 림프종(DHL), 여포성 림프종(FL), 혈관내 큰 B 세포 림프종(IVLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 작은 림프구성 림프종(SLL), T 세포 림프종(예를 들어 역형성 큰 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 또는 말초 T 세포 림프종))), 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증), 골수이형성 증후군(MDS)(예를 들어 M6 MDS 또는 M7 MDS) 또는 골수종(예를 들어 다발성 골수종)), 리프라우메니 종양(Li-Fraumeni tumor), 장간막암(예를 들어 장막암, 복막암), 흉막암, 호흡기암(예를 들어 후두암, 폐암(예를 들어 폐 편평 세포 암종, 폐 선암종, 악성 흉막 중피종, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암), 기관암(tracheal cancer)), 육종(예를 들어 골암(예를 들어 골육종, 연골육종) 또는 연조직 육종(유잉 육종, 평활근육종, 점액섬유육종, 횡문근육종)), 피부암(예를 들어 흑색종 또는 메르켈 세포 암종), 흉선암(예를 들어 흉선종) 또는 이들의 조합이다.

[1441] 일부 실시형태에서, 암은 유방암, 위장암(예를 들어 담관암(예를 들어 담관암종(예를 들어 간내 담관암종)), 결장직장암(CRC), 위장관 기질 종양 또는 췌장암), 비뇨기암(예를 들어 방광암(예를 들어 방광 요로상피 암종) 또는 신장암), 부인과 암(예를 들어 자궁경부암, 난소암(예를 들어 고등급 장액성 난소암(HGSOC), 저등급 장액성 난소암(LGSOC)) 또는 자궁암), 두경부암(예를 들어 두경부 편평 세포 암종), 혈액암(예를 들어 백혈병(예를 들어 급성 림프구성 백혈병(ALL)(예를 들어 T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)(예를 들어 APL, 포스트-MPN AML, 포스트-MDS AML, M6-AML 또는 M7-AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)), 림프종(예를 들어 여포성 림프종(FL), 작은 림프구성 림프종(SLL), T 세포 림프종(예를 들어 역형성 큰 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 또는 말초 T 세포 림프종) 또는 미만성 큰 B 세포 림프종(DLBCL)), 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증) 또는 골수이형성 증후군(MDS)(예를 들어 M6 MDS 또는 M7 MDS)), 폐암(예를 들어 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 폐 편평 세포 암종 또는 악성 흉막 중피종(MPM)), 신경아세포종, 육종(예를 들어 골암(예를 들어 골육종, 연골육종) 또는 연조직 육종(유잉 육종, 평활근육종, 점액섬유육종, 횡문근육종)) 또는 피부암(예를 들어 흑색종 또는 메르켈 세포 암종)이다.

[1442] 일부 실시형태에서, 암은 골수증식성 종양(MPN)이다. 일부 실시형태에서, 골수증식성 종양은 CEL, CML, CNL, 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증 또는 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이다. 일부 실시형태에서, MPN은 JAK2 돌연변이(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이)를 갖는다. 일부 실시형태에서, MPN은 JAK2 돌연변이를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 암은 저위험 골수섬유증이다. 일부 실시형태에서, 암은 중간(예를 들어 중간-1 및/또는 중간-2) 또는 고위험 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이다. 일부 실시형태에서, 암은 JAK2 돌연변이(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이)를 갖는 중간 또는 고위험 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이다. 일부 실시형태에서, 암은 JAK2 V617F 돌연변이를 갖지 않는 중간 또는 고위험 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 $50 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 계수를 갖는다.

[1443] 일부 실시형태에서, 암은 진성 다혈구증이다. 일부 실시형태에서, 암은 진성 다혈구증이고, 대상체는 부적절한 반응을 가졌었거나 하이드록시우레아에 대해 내약성이 없다.

[1444] 일부 실시형태에서, 암은 MDS이다. 일부 실시형태에서, 암은 M6 MDS이다. 일부 실시형태에서, 암은 M7 MDS이다.

[1445] 일부 실시형태에서, 암은 T-ALL이다. 일부 실시형태에서, 암은 재발성/불응성 T-ALL이다.

[1446] 일부 실시형태에서, 암은 CRC(예를 들어 Braf 돌연변이체 CRC(예를 들어 Braf V600E CRC) 또는 KRas 돌연변이체 CRC(예를 들어 KRas G12C CRC 또는 KRas G12D CRC))이다.

[1447] 일부 실시형태에서, 암은 SCLC(예를 들어 ASCL1 하위유형 SCLC 또는 NEUROD1 하위유형 SCLC)이다.

- [1448] 일부 실시형태에서, 암은 NSCLC(예를 들어 Braf 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 Braf V600E NSCLC), EGFR 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 EGFR L858R NSCLC 또는 EGFR 엑손 19 결실 NSCLC), MET 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 MET 엑손 14 결실 NSCLC, MET 증폭된 NSCLC), KRas 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 KRas G12C NSCLC))이다.
- [1449] 일부 실시형태에서, 암은 폐 편평 세포 암종이다.
- [1450] 일부 실시형태에서, 암은 악성 흉막 중피종(예를 들어 BAP1 돌연변이체 악성 흉막 중피종)이다. 일부 실시형태에서, 암은 악성 흉막 중피종이고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독 치료법으로서 투여된다.
- [1451] 일부 실시형태에서, 암은 흑색종(예를 들어 Braf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 Braf V600E 흑색종))이다.
- [1452] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), HER2 저 유방암, 삼중 음성 유방암, 호르몬 수용체 양성 유방암(HER2 양성을 갖거나 갖지 않는 ER+ 및/또는 PR+))이다.
- [1453] 일부 실시형태에서, 암은 림프종이다. 일부 실시형태에서, 림프종은 T 세포 림프종(예를 들어 역형성 큰 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 또는 말초 T 세포 림프종)이다. 일부 실시형태에서, 림프종은 비호지킨 림프종(예를 들어 DLBCL, 역형성 큰 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종 또는 말초 T 세포 림프종)이다. 일부 실시형태에서, 림프종은 말초 T 세포 림프종이다.
- [1454] 일부 실시형태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시형태에서, 백혈병은 T 세포 백혈병(예를 들어 T 세포 ALL)이다. 일부 실시형태에서, 암은 포스트-MPN 백혈병이다. 일부 실시형태에서, 암은 T 세포 백혈병(예를 들어 T 세포 ALL)이고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독치료법으로서 투여된다.
- [1455] 일부 실시형태에서, 암은 M6-AML이다. 일부 실시형태에서, M6-AML은 포스트-MPN AML이다. 일부 실시형태에서, M6-AML은 포스트-골수이형성 증후군(MDS: post-myelodysplastic syndrome) AML이다. 일부 실시형태에서, 암은 M6-AML이고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독치료법으로서 투여된다.
- [1456] 일부 실시형태에서, 암은 M7-AML이다. 일부 실시형태에서, M7-AML은 포스트-MPN AML이다. 일부 실시형태에서, M7-AML은 포스트-MDS AML이다. 일부 실시형태에서, 암은 M7-AML이고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독치료법으로서 투여된다.
- [1457] 일부 실시형태에서, 암은 두경부암이다.
- [1458] 일부 실시형태에서, 암은 본태성 혈소판증가증이다.
- [1459] 일부 실시형태에서, 암은 진성 다혈구증이다.
- [1460] 일부 실시형태에서, 암은 골수섬유증이다. 일부 실시형태에서, 암은 원발성 골수섬유증이다. 일부 실시형태에

서, 암은 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증이다. 일부 실시형태에서, 암은 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증이다.

- [1461] 일부 실시형태에서, 암은 MDS이다. 일부 실시형태에서, MDS는 M6 MDS이다. 일부 실시형태에서, MDS는 M7 MDS이다. 일부 실시형태에서, 암은 MDS이고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독치료법으로서 투여된다.
- [1462] 일부 실시형태에서, 암은 췌장암이다.
- [1463] 일부 실시형태에서, 암은 방광암(예를 들어 방광 요로상피 암종)이다.
- [1464] 일부 실시형태에서, 암은 난소암(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 난소암 또는 BRCA2 돌연변이체 난소암)이다. 일부 실시형태에서, 암은 HGSOC(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 HGSOC 또는 BRCA2 돌연변이체 HGSOC)이다.
- [1465] 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이다.
- [1466] 일부 실시형태에서, 암은 결장직장암이다.
- [1467] 일부 실시형태에서, 암은 피부암이다. 일부 실시형태에서, 피부암은 흑색종이다. 일부 실시형태에서, 암은 메르켈 세포 암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 메르켈 세포 암종이고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독치료법으로서 투여된다.
- [1468] 일부 실시형태에서, 암은 신경아세포종이다.
- [1469] 일부 실시형태에서, 암은 간내 담관암종이다.
- [1470] 일부 실시형태에서, 암은 중간엽암이다. 일부 실시형태에서, 중간엽암은 중간엽 유방암 또는 중간엽 신장암이다.
- [1471] 일부 실시형태에서, BCL-X_L 카피 수 획득 또는 BCL-X_L 증폭은 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 대상체로부터의 샘플에서 *BCL2L1* 유전자의 하나 이상의 카피를 검출하는 것). 일부 실시형태에서, 대상체는 BCL-X_L 카피 수 획득 또는 BCL-X_L 증폭을 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).
- [1472] 일부 실시형태에서, 암은 BCL-X_L 카피 수 획득을 갖는다.
- [1473] 일부 실시형태에서, 암은 BCL-X_L 증폭을 갖는다.
- [1474] 암에서 BCL-X_L 관여의 비제한적인 예는 문헌[Wilson, Wyndham H., et al. *The Lancet Oncology* 11.12 (2010): 1149-1159]; 문헌[Keitel, Ulrike, et al. *Oncotarget* 5.23 (2014): 11778]; 문헌[Chonghaile, Triona Ni, et al. *Cancer Discovery* 4.9 (2014): 1074-1087]; 문헌[Zaanan, Aziz, et al. *Journal of Biological Chemistry* 290.39 (2015): 23838-23849]; 문헌[Zhang, Haichao, et al. *Molecular Cancer* 14.1 (2015): 1-9]; 문헌[Soderquist, Ryan S., et al. *Nature Communications* 9.1 (2018): 1-13]; 문헌[Stover, Elizabeth H., et al. *Molecular Cancer Research* 17.11 (2019): 2281-2293]; 문헌[Concoran, R.B., et al. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v159-v193]; 문헌[Lakhani, Nehal J., et al. *Journal of Clinical Oncology* (2020): 3509-3509 doi: 10.1200/JCO.2020.38]; 문헌[He, Yonghan, et al. *Journal of Hematology & Oncology* 13.1

(2020): 1-13]; 문헌[Grubb, Treg, et al. *Clinical Cancer Research* (2022) doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0669]; 문헌[Joly, Florence, et al. *Gynecologic Oncology* 165.1 (2022): 30-39]; 및 문헌[Nanjo, Shigeki, et al. *The Journal of Clinical Investigation* (2022) doi: 10.1172/JCI145099]에서 찾을 수 있다.

- [1475] 일부 실시형태에서, 대상체는 또 다른 항암제, 화학치료제, 방사선, 수술, 멀티-키나제 저해제 또는 이들의 조합으로 이전에 치료된 적이 있다.
- [1476] 안과(ocular) 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는(예를 들어 유리체강내로(intravitreally) 또는 국소로) 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안과 질환 또는 병태는 당뇨병성 황반 부종이다. 일부 실시형태에서, 안과 질환 또는 병태는 노화-관련 황반 변성이다. 일부 실시형태에서, 안과 질환 또는 병태는 당뇨병성 망막병증이다. 예를 들어 문헌[Crespo-Garcia, Sergio, et al. *Cell Metabolism* 33.4 (2021): 818-832]; 문헌[Hassan, Jannah Waled, and Ashay D. Bhatwadekar, *Frontiers in Pharmacology* 13 (2022): 896907]을 참조한다.
- [1477] 안과 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 안과 질환 또는 병태의 치료를 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [1478] 안과 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 안과 질환 또는 병태의 치료용 의약으로서의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [1479] 안과 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 안과 질환 또는 병태의 치료용 의약의 제조에 있어서 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [1480] 안과 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 안과 질환 또는 병태의 치료용 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물이 또한 본원에 제공된다.
- [1481] 안과 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 안과 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

- [1482] 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포(senescent cell)와 연관된 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대 상체에서 이를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예 를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학 적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태의 비제한적인 예는 폐 섬유증(예를 들어 특발성 폐 섬유증, 전신 섬유증-연관 폐 질환, 방사선-연관 폐 섬유증), 방사선-연관 피부 섬유증, 간 섬유증, 원발성 경화성 담관 염, 당뇨병성 황반 부종, 노화-관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 지도모양 위축(geographic atrophy), 허혈 증 및 재관류 손상, 심부전, 급성 심근 경색으로부터의 회복, 폐 고혈압, 염증성 장 질환, 결장염, 크론 질환, 당뇨병, 피부 노화(aging skin)(광노화-관련 색소침착 포함), 공여자 기관 이식 생존 및 기능, 줄기 세포 이식 생존 및 기능, 골관절염, 척수 손상으로부터의 회복, 알츠하이머 질환, 타우병증, 진행성 핵상 마비 (progressive supranuclear palsy) 및 노화-관련 신경학적 감퇴(예를 들어 손상된 신경혈관 결합과 관련)를 포 함한다. 예를 들어 문헌[Zhu, Y. I., et al. *Aging Cell* 14.4 (2015): 644-658]; 문헌[Zhu, Y. I., et al. *Aging Cell* 15.3 (2016): 428-435]; 문헌[Chang, Jianhui, et al. *Nature Medicine* 22.1 (2016): 78-83]; 문 헌[Zhu, Yi, et al. *Aging (Albany NY)* 9.3 (2017): 955]; 문헌[Lagares, David, et al. *Science Translational Medicine* 9.420 (2017): eaal3765]; 문헌[Pan, Jin, et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 99.2 (2017): 353-361]; 문헌[Bussian, Tyler J., et al. *Nature* 562.7728 (2018): 578-582]; 문헌[Moncsek, Anja, et al. *Hepatology* 67.1 (2018): 247-259]; 문헌[van Willigenburg, Hester, Peter LJ de Keizer, and Ron WF de Bruin. *Pharmacological Research* 130 (2018): 322-330]; 문헌[Walaszczyk, Anna, et al. *Aging Cell* 18.3 (2019): e12945]; 문헌[Aguayo-Mazzucato, Cristina, et al. *Cell Metabolism* 30.1 (2019): 129-142]; 문헌[Sessions, Garrett A., et al. *The FASEB Journal* 33.11 (2019): 12364]; 문헌[Gerdess, Erin O. Wissler, et al. *International Review of Neurobiology* 155 (2020): 203-234]; 문헌[Sasaki, Motoko, Yasunori Sato, and Yasuni Nakanuma. *Journal of Autoimmunity* 107 (2020): 102377]; 문헌[Yabluchanskiy, Andriy, et al. *Geroscience* 42 (2020): 409-428]; 문헌[Dookun, Emily, et al. *Aging Cell* 19.10 (2020): e13249]; 문헌[Jia, Kangni, et al. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 76.4 (2020): 452-460]; 문헌[Sierra-Ramirez, Arantzazu, et al. *Aging (Albany NY)* 12.12 (2020): 11337]; 문헌[Yang, Hao, et al. *Aging (Albany NY)* 12.13 (2020): 12750]; 문헌 [Lawrie, Allan, and Sheila E. Francis. *The Journal of Clinical Investigation* 131.11 (2021): e149721]; 문헌[Paramos-de-Carvalho, Diogo, et al. *Cell Reports* 36.1 (2021): 109334]; 문헌[Tarantini, Stefano, et al. *GeroScience* 43.5 (2021): 2427-2440]; 문헌[Park, Ji Hee, et al. *The British Journal of Dermatology* (2021)]; 문헌[Fielder, Edward, et al. *ELife* 11 (2022): e75492]; 문헌[Suzuki, Keiji, et al. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 876 (2022): 503448]; 문헌[He, An, et al. *American Journal of Transplantation* 22.11 (2022): 2529-2547]; 문헌[Johnson, Laura A., et al. *Inflammatory Bowel Diseases* 28.2 (2022): 161-175]; 문헌[Miura, Yugo, et al. *Stem Cell Research & Therapy* 13.1 (2022): 222]; 문헌[Cooley, Joseph C., et al. *JCI Insight* 8.3 (2023): e163762]. 문헌 [Watanabe, Yusuke, et al. *Hepatology Research* 53 (2023): 460-472]; 및 문헌[Takaya, Kento, et al., *Rejuvenation Research* 26.1 (2023): 9-20]을 참조한다.
- [1483] 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태의 치료를 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이 의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [1484] 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태의 치료용 의약으로서의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)),

(I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[1485] 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태의 치료용 의약의 제조에 있어서 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본원에 제공된다.

[1486] 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태의 치료용 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[1487] 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 섬유성 질환 또는 병태 및/또는 노화 세포와 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[1488] 세포에서 BCL-X_L 단백질 활성을 조절하는(예를 들어 감소시키는) 방법이 또한 제공되며, 세포를 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 접촉은 시험관내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이고, 방법은 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 암세포이다. 일부 실시형태에서, 암세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다.

[1489] 본원에 사용된 용어 "접촉"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 지시된 모이어티를 함께 모으는 것을 지칭한다. 예를 들어, 세포를 본원에 제공된 화합물과 "접촉시키는 것"은 예를 들어 본원에 제공된 화합물을 세포(예를 들어 배양물에서 성장되거나 환자로부터 유래됨)를 함유하는 샘플, 오르가노이드(organoid) 또는 유기체(예를 들어 동물(예를 들어 종양을 보유한 동물) 또는 인간) 내로 도입하는 것을 포함하여 시험관내에서 또는 생체내에서 본원에 제공된 화합물을 세포에 투여하는 것을 포함한다.

[1490] 세포에서 BCL-X_L 단백질의 수준을 조절하는(예를 들어 감소시키는) 방법이 또한 제공되며, 세포를 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 암세포이다. 일부 실시형태에서, 암세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다.

는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, BCL-X_L 단백질의 수준은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉되지 않은 세포와 비교하여 적어도 30%(예를 들어 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99%)만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, 접촉은 시험관내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이고, 방법은 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 BCL-X_L 단백질을 갖는 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 암세포이다. 일부 실시형태에서, 암세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다.

[1491] 세포에서 BCL-X_L 단백질의 유비퀴틴화를 유도하는 방법이 또한 제공되며, 세포를 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 접촉은 시험관내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이고, 방법은 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 BCL-X_L 단백질을 갖는 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 암세포이다. 일부 실시형태에서, 암세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다.

[1492] BCL-X_L 단백질, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 CRBN 단백질 또는 이의 단편을 포함하는 삼원 복합체를 세포에서 형성하는 방법이 또한 제공되며, 세포를 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 접촉은 시험관내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이다. 일부 실시형태에서, 접촉은 생체내이고, 방법은 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어

어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 BCL-X_L 단백질을 갖는 세포를 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 세포이다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유류 암세포이다. 일부 실시형태에서, 암세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다.

[1493] 시험관내에서 또는 생체내에서 세포 증식을 저해하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[1494] 시험관내에서 또는 생체내에서 세포 사멸을 증가시키는 방법이 추가로 본원에 제공되며, 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 대상체에서 종양 세포 사멸을 증가시키는 방법이 또한 본원에 제공된다. 방법은 종양 세포 사멸을 증가시키기에 효과적인 양의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1495] 약제로서 이용될 때, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다.

[1496] 포유류 세포에서 BCL-X_L 단백질의 분해를 유도하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 포유류 세포를 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[1497] 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며,

[1498] 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독치료법으로서 또는 제1 항암제와 병용하여, 대상체에게 하나 이상의 용량의 제1 항암제를 투여받은 대상체에게 소정의 기간 동안 투여하는 단계를 포함한다.

[1499] 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며,

[1500] (a) 하나 이상의 용량의 제1 항암제를 대상체에게 일정 기간 동안 투여하는 단계; 및

- [1501] (b) (a) 후, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독 치료법으로서 또는 제1 항암제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계.
- [1502] 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며,
- [1503] (a) 하나 이상의 용량의 제1 항암제를 대상체에게 일정 기간 동안 투여하는 단계; 및
- [1504] (b) (a) 후, 치료적 유효량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독 치료법으로서 또는 제2 항암제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계.
- [1505] 병용
- [1506] 본원에 기재된 임의의 적응증에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단독 치료법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 부가적인 치료제 또는 부가적인 치료법의 투여 전에 사용될 수 있다. 예를 들어, 치료를 필요로 하는 대상체는 하나 이상의 용량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 소정의 기간 동안 투여받은 다음, 종양의 적어도 부분 절제를 겪을 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 용량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료는 종양의 적어도 부분 절제 전에 종양 크기(예를 들어 종양 부담)를 저하시킨다.
- [1507] 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 하나 이상의 용량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 소정의 기간 동안 그리고 하나 이상의 차례의 방사선 치료법 하에 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 용량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료는 종양의 적어도 부분 절제 전에 종양 크기(예를 들어 종양 부담)를 저하시킨다.

1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료는 하나 이상의 차례의 방사선 치료법 전에 종양 크기(예를 들어 종양 부담)를 저하시킨다.

[1508] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 치료적 유효량의 하나 이상의 부가적인 치료법 또는 치료제(예를 들어 화학치료제)로부터 선택되는 적어도 하나의 부가적인 치료제와 병용하여 투여된다.

[1509] 부가적인 치료법 및 치료제의 비제한적인 예는 RAS 경로 표적화된 치료제(예를 들어 Ras/RAF/MEK/PI3K 경로 저해제(예를 들어 Ras 저해제(예를 들어 KRas 저해제)), KRas-표적화된 치료제, SOS1 저해제, SOS1/Ras 단백질-단백질 상호작용 저해제, SHP2 저해제, PI3K-AKT-mTOR 경로 저해제)), 키나제-표적화된 치료제(예를 들어 MEK 저해제, ERK 저해제, Raf 저해제(예를 들어 BRAf 저해제), PI3K 저해제, Ab1 저해제(예를 들어 BCR-Ab1 저해제), ALK 저해제, AKT 저해제, AURKA 저해제, mTOR 저해제, CDK2 저해제, CDK4/5 저해제, CDK4/6 저해제, CDK7 저해제, CDK9 저해제, MET(cMET로도 알려져 있음) 저해제, FAK 저해제, FGFR1 저해제, FGFR2 저해제, FGFR3 저해제, FGFR4 저해제, ErbB 계열 저해제(예를 들어 EGFR 저해제, 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체, HER2 저해제, 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-활용 생물학 제제), JAK 저해제(예를 들어 JAK1, JAK2 및/또는 JAK1/2에 대한 활성을 갖는 JAK 저해제), Src 저해제, VEGFR 저해제), LSD1 저해제, EZH2 저해제, BET 저해제, STING 효능제, 텔로머라제 저해제, mTORC1 저해제, YAP 저해제, 프로테아좀 저해제, 파네실 트랜스퍼라제 저해제, Hif2 α 저해제, HSP90 저해제, PTEN 저해제, PARP 저해제, 신호 전달 경로 저해제, 관문 저해제, 아폽토시스 경로의 조절제(예를 들어 BCL-2 저해제), 화학치료제, 혈관신생-표적화된 치료법, 면역조절성 이미드 약물(이하 "IMiDs" 또는 "CELMoDs"라고 함) 및 면역치료법(예를 들어 항-PD1 치료법 또는 항-PD-L1 치료법)을 포함한 면역-표적화된 제제 및 방사선치료법을 포함한다.

[1510] 본원에 사용된 바와 같이, 바이오시밀러 항체는 참조 항체와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖고 선택적으로 참조 항체(예를 들어 상이한 글리코폼)와 비교하여 번역-후 변형(예를 들어 글리코실화 및/또는 인산화)에서 검출 가능한 차이를 가질 수 있는 항체 또는 항원-결합 단편을 지칭한다.

[1511] 일부 실시형태에서, 부가적인 치료법 또는 치료제는 Ab1 저해제(예를 들어 BCR-Ab1 저해제), ALK 저해제, AURKA 저해제, BCL-2 저해제, Braf 저해제, CDK2 저해제, CDK4/6 저해제, CDK7 저해제, CDK9 저해제, EGFR 저해제, 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체, ERK 저해제, EZH2 저해제, FGFR1 저해제, FGFR2 저해제, FGFR3 저해제, FGFR4 저해제, HER2 저해제, 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체, JAK 저해제, KRas 저해제, MEK 저해제, MET 저해제, Hif2 α 저해제, PARP 저해제, VEGFR 저해제, LSD1 저해제, BET 저해제, STING 효능제, 텔로머라제 저해제, TORC1/2 저해제, 면역조절성 이미드 약물, 면역치료법(예를 들어 PD-1 저해제(예를 들어 항-PD1 치료법), PD-L1 저해제(예를 들어 항-PD-L1 치료법)), 화학치료법, 방사선치료법 또는 이들의 조합이다.

[1512] 일부 실시형태에서, 부가적인 치료법 또는 치료제는 Ab1 분해제(예를 들어 BCR-Ab1 분해제), an ALK 분해제, AURKA 분해제, BCL-2 분해제, Braf 분해제, CDK2 분해제, CDK4/6 분해제, CDK7 분해제, CDK9 분해제, EGFR 분해제, ERK 분해제, EZH2 분해제, FGFR1 분해제, FGFR2 분해제, FGFR3 분해제, FGFR4 분해제, HER2 분해제, JAK2 분해제, KRas 분해제, MEK 분해제, MET 분해제, Hif2 α 분해제, PARP 분해제, VEGFR 분해제, LSD1 분해제, BET 분해제, 텔로머라제 분해제, TORC1/2 분해제, 면역조절성 이미드 약물, 면역치료법(예를 들어 항-PD1 치료법 또는 항-PD-L1 치료법), 화학치료법, 방사선치료법 또는 이들의 조합이다.

[1513] 일부 실시형태에서, Ab1 저해제(예를 들어 BCR-Ab1 저해제)는 아스시미닙(asciminib)(예를 들어 아스시미닙 하이드로클로라이드), 바페티닙(bafetinib), 보수티닙(bosutinib)(예를 들어 보수티닙 모노하이드레이트), 다누세르티브(danuserib), 다사티닙(dasatinib)(예를 들어 다사티닙 모노하이드레이트), 플루마티닙(flumatinib)(예를 들어 플루마티닙 메실레이트), 이마티닙(imatinib)(예를 들어 이마티닙 메실레이트), 닐로티닙(nilotinib)(예를 들어 닐로티닙 모노클로라이드 모노하이드레이트), 올베렘바티닙(olverembatinib)(예를 들어 올베렘바티닙 메실레이트), 포나티닙(ponatinib)(예를 들어 포나티닙 하이드로클로라이드), 라도티닙(radotinib)(예를 들어 라도티닙 디하이드로클로라이드), 루세론티닙(ruserontinib), 반데타닙(vandetanib), AN-019, AT-9283, IKT-148009, NPB-001-056 또는 이들의 조합이다.

- [1514] 일부 실시형태에서, ALK 저해제는 알렉티닙(alectinib)(예를 들어 알렉티닙 하이드로클로라이드), 브리가티닙(brigatinib), 세리티닙(ceritinib), 크리조티닙(crizotinib), 엔사르티닙(ensartinib)(예를 들어 엔사르티닙 하이드로클로라이드), 엔트렉티닙(entrectinib), 피드리세르티브(fidrisertib), 로를라티닙(lorlatinib), TQ-B-3101, TQ-B-3139 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, ALK 저해제는 알렉티닙(예를 들어 알렉티닙 하이드로클로라이드), 브리가티닙, 세리티닙, 크리조티닙, 엔사르티닙(예를 들어 엔사르티닙 하이드로클로라이드), 피드리세르티브, 로를라티닙, TQ-B-3101, TQ-B-3139 또는 이들의 조합이다.
- [1515] 일부 실시형태에서, AURKA 저해제는 알리세르티브(alisertib), 다누세르티브, 일로라세르티브(ilorasertib), 티넨고티닙(tinengotinib), AT-9283, BI-811283, ENMD-2076 또는 이들의 조합이다.
- [1516] 일부 실시형태에서, BCL-2 저해제는 리사프토클락스(lisafotoclax), 나비토클락스(navitoclax), 오바토클락스(obatoclax), 베네토클락스(venetoclax), 오블리메르센(oblimersen)(예를 들어 오블리메르센 소듐), 베클라노르센(beclanorsen), AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325(또는 이의 포스페이트 전구약물), UBX-1967(또는 이의 포스페이트 전구약물), ZN-d5 또는 이들의 조합이다.
- [1517] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 SCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BCL-2 저해제(예를 들어 리사프토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, 베네토클락스, 오블리메르센(예를 들어 오블리메르센 소듐), 베클라노르센, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325(또는 이의 포스페이트 전구약물), UBX-1967(또는 이의 포스페이트 전구약물), 또는 ZN-d5)이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 SCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 베네토클락스이다.
- [1518] 일부 실시형태에서, 암은 비호지킨 림프종이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BCL-2 저해제(예를 들어 리사프토클락스, 나비토클락스, 오바토클락스, 베네토클락스, 오블리메르센(예를 들어 오블리메르센 소듐), 베클라노르센, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325(또는 이의 포스페이트 전구약물), UBX-1967(또는 이의 포스페이트 전구약물) 또는 ZN-d5)이다. 일부 실시형태에서, 암은 비호지킨 림프종이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 베네토클락스이다.
- [1519] 일부 실시형태에서, BRAf 저해제는 아부토메티닙(avutometinib)(R05126766), 다브라페닙(dabrafenib)(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(encorafenib)(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(naporafenib)(LXH254), 소라페닙(sorafenib)(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603, PLX-4720 또는 이들의 조합이다.
- [1520] 일부 실시형태에서, BRAf V600E 돌연변이는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 BRAf 단백질에서 V600E 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 갖는 BRAF 유전자를 검출하고/하거나 V600E 돌연변이를 갖는 BRAf 단백질을 검출함). 일부 실시형태에서, 대상체는 BRAf V600E 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).
- [1521] 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BRAf 저해제(예를 들어 아부토메티닙(R05126766), 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(LXH254), 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603 또는 PLX-4720)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BRAf 저해제(예를 들어 아부토메티닙(R05126766), 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(LXH254), 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603 또는 PLX-4720) 및 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체(예를 들어 아미반타맵(amivantamab)(예를 들어 아미반타맵-vmjw 또는 이의 바이오시밀러), 세톡시맵(cetuximab)(예를 들어 ERBITUX® (세톡시맵) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 CMAB-009, CPGJ-602 또는 KL-140)), 세톡시맵 사로탈로칸

(sarotalocan)(AKALUX® (세톡시맵 사로탈로칸) 또는 이의 바이오시밀러), 데파톡시주맵(depatuxizumab), 둘리고투주맵(duligotuzumab), 푸톡시맵(futuximab), 이마가투주맵(imgatuzumab), 모도톡시맵(modotuximab), 네시투무맵(necitumumab)(예를 들어 PORTRAZZA®(네시투무맵) 또는 이의 바이오시밀러), 니모투주맵(nimotuzumab)(예를 들어 BIOMab EGFR®(니모투주맵) 또는 이의 바이오시밀러), 파니투무맵(panitumumab)(예를 들어 VECTIBIX®(파니투무맵) 또는 이의 바이오시밀러), 토무조톡시맵(tomuzotuximab), 잘루투무맵(zalutumumab), EMD-55900, EMD-82633, GC-1118, HLX-07, ICR-62, SCT-200, SI-B-001, TAS-0313 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BRAf 저해제(예를 들어 아부토메티닙(R05126766), 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(LXH254), 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603 또는 PLX-4720) 및 세톡시맵(예를 들어 ERBITUX®(세톡시맵) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 CMAB-009, CPGJ-602 또는 KL-140))이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BRAf 저해제(예를 들어 아부토메티닙(R05126766), 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(LXH254), 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603 또는 PLX-4720) 및 파니투무맵(예를 들어 VECTIBIX®(파니투무맵) 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818) 또는 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426) 및 세톡시맵(예를 들어 ERBITUX®(세톡시맵) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 CMAB-009, CPGJ-602 또는 KL-140))이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818) 또는 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426) 및 파니투무맵(예를 들어 VECTIBIX®(파니투무맵) 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436) 및 세톡시맵(예를 들어 ERBITUX®(세톡시맵) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 CMAB-009, CPGJ-602 또는 KL-140))이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 CRC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 CRC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436) 및 파니투무맵(예를 들어 VECTIBIX®(파니투무맵) 또는 이의 바이오시밀러)이다.

[1522]

일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BRAf 저해제(예를 들어 아부토메티닙(R05126766), 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(LXH254), 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603 또는 PLX-4720) 및 MEK 저해제(예를 들어 아부토메티닙, 비니메티닙(binimetinib), 코비메티닙(cobimetinib)(예를 들어 코비메티닙 푸마레이트), 미르다메티닙(mirdametinib), 피마세르티브(pimasertib), 레파메티닙(refametinib), 셀루메티닙(selumetinib)(예를 들어 셀루메티닙 설페이트), 트라메티닙(trametinib)(예를 들어 트라메티닙 디메틸 설펝사이드), 잡노메티닙(zapnometinib), FCN-159, GSK-1120212, NFX-179 또는 TAK-733)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818) 또는 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426) 및 비니메티닙, 코비메티닙(예를 들어 코비메티닙 푸마레이트), 셀루메티닙(예를 들어 셀루메티닙 설페이트) 또는 트라메티닙(예를 들어 트라메티닙 디메틸 설펝사이드)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436) 및 트라메티닙(예를 들어 트라메티닙 디메틸 설펝사이드)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426) 및 코비메티닙(예를 들어 코비메티닙 푸마레이트)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRAf 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 BRAf V600E 돌연변이체 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 엔코라페닙(예를 들어

어 BRAFTOVI™, LGX818) 및 비니메티닙이다.

- [1523] 일부 실시형태에서, 암은 BRaf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 BRaf V600E 돌연변이체 흑색종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BRaf 저해제(예를 들어 아부토메티닙(R05126766), 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(LXH254), 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603 또는 PLX-4720)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRaf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 BRaf V600E 돌연변이체 흑색종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BRaf 저해제(예를 들어 아부토메티닙(R05126766), 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818), 나포라페닙(LXH254), 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662(XL281), C17071479-F, CHIR-265(RAF265), FORE-8394(PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573(HM95573), HLX-208, PLX-3603 또는 PLX-4720) 및 MEK 저해제(예를 들어 아부토메티닙, 비니메티닙(binimetinib), 코비메티닙(cobimetinib)(예를 들어 코비메티닙 푸마레이트), 미르다메티닙(mirdametinib), 피마세르티닙(pimasertib), 레파메티닙(refametinib), 셀루메티닙(selumetinib)(예를 들어 셀루메티닙 설페이트), 트라메티닙(trametinib)(예를 들어 트라메티닙 디메틸 설펝사이드), 잡노메티닙(zapnometinib), FCN-159, GSK-1120212, NFX-179 또는 TAK-733)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRaf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 BRaf V600E 돌연변이체 흑색종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436), 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818) 또는 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426) 및 비니메티닙, 코비메티닙(예를 들어 코비메티닙 푸마레이트), 셀루메티닙(예를 들어 셀루메티닙 설페이트) 또는 트라메티닙(예를 들어 트라메티닙 디메틸 설펝사이드)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRaf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 BRaf V600E 돌연변이체 흑색종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 다브라페닙(예를 들어 다브라페닙 메실레이트, GSK2118436) 및 트라메티닙(예를 들어 트라메티닙 디메틸 설펝사이드)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRaf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 BRaf V600E 돌연변이체 흑색종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 베무라페닙(예를 들어 ZELBORAF®, R05185426) 및 코비메티닙(예를 들어 코비메티닙 푸마레이트)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRaf 돌연변이체 흑색종(예를 들어 BRaf V600E 돌연변이체 흑색종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 엔코라페닙(예를 들어 BRAFTOVI™, LGX818) 및 비니메티닙이다. 일부 이러한 실시형태에서, 대상체는 면역치료법으로 이전에 치료된 적이 있다.
- [1524] 일부 실시형태에서, CDK2 저해제는 에브바시클립(ebvaciclib), 파드라시클립(fadraciclib), 밀시클립(milciclib), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 로니시크립(roniciclib), 로스코비틴(roscovitine), BLU-222, NUV-422, PF-07104091, TQB-3616 또는 이들의 조합이다.
- [1525] 일부 실시형태에서, CDK4/6 저해제는 아베마시클립(abemaciclib), 비로시클립(birociclib), 달피시클립(dalpiciclib), 레로시클립(lerociclib), 밀시클립, 팔보시클립(palbociclib), 리보시클립(ribociclib)(예를 들어 리보시클립 숙시네이트), 리비시클립(rivociclib), 로니시크립, 트릴라시클립(trilaciclib)(예를 들어 트릴라시클립 디하이드로클로라이드), FCN-437, TQB-3616 또는 이들의 조합이다.
- [1526] 일부 실시형태에서, CDK7 저해제는 밀시클립, 로스코비틴, 사무라시클립(samuraciclib) 또는 이들의 조합이다.
- [1527] 일부 실시형태에서, CDK9 저해제는 파드라시클립, 리비시클립, 로니시크립, 로스코비틴, 조티라시클립(zotiraciclib), AZD-4573, KB-0742 또는 이들의 조합이다.
- [1528] 일부 실시형태에서, EGFR 저해제는 아비베르티닙(abivertinib), 아파티닙(afatinib)(예를 들어 아파티닙 디말레이트), 알플루티닙(alflutinin)(예를 들어 알플루티닙 메실레이트), 알모네르티닙(almonertinib)(예를 들어 알모네르티닙 메실레이트), 베포테르티닙(befotertinib), 브리가티닙, 카네르티닙(canertinib), 다코미티닙(dacomitinib)(예를 들어 다코미티닙 모노하이드레이트), 도비티닙(dovitinib), 에를로티닙(erlotinib)(예를 들어 에를로티닙 하이드로클로라이드), 게피티닙(gefitinib), 이코티닙(icotinib), 라파티닙(lapatinib)(예를 들어 라파티닙 디토실레이트 모노하이드레이트), 라로티닙(larotinib), 라제르티닙(lazertinib), 리메르티닙(limertinib), 모보세르티닙(mobocertinib)(예를 들어 모보세르티닙 숙시네이트), 나자르티닙(nazartinib), 네라티닙(neratinib)(예를 들어 네라티닙 말레이트), 올무티닙(olmutinib), 오시메르티닙(osimertinib)(예를 들어 오시메르티닙 메실레이트), 펠리티닙(pelitinib), 포지오티닙, 피로티닙(pyrotinib)(예를 들어 피로티닙 말레이트), 루세론티닙(SKLB-1028), 사피티닙(sapitinib), 순보제르티닙(sunvozertinib), 테세바티닙(tesevatinib), 반데타닙, 바를리티닙(varlitinib), 조리페르티닙(zorifertinib), BIBW-2948, BPI-7711, HA-

121-28, SH-1028, 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체 또는 이들의 조합이다.

[1529] 일부 실시형태에서, 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체는 아미반타맙(예를 들어 아미반타맙-vmjw 또는 이의 바이오시밀러), 세톡시맙(예를 들어 ERBITUX®(세톡시맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 CMAB-009, CPGJ-602 또는 KL-140)), 세톡시맙 사로탈로칸(AKALUX®(세톡시맙 사로탈로칸) 또는 이의 바이오시밀러), 데파톡시주맙, 돌리고투주맙, 푸톡시맙, 이마가투주맙, 모도톡시맙, 네시투무맙(예를 들어 PORTRAZZA®(네시투무맙) 또는 이의 바이오시밀러), 니모투주맙(예를 들어 BIOMAb EGFR®(니모투주맙) 또는 이의 바이오시밀러), 파니투무맙(예를 들어 VECTIBIX®(파니투무맙) 또는 이의 바이오시밀러), 토무조톡시맙, 잘루투무맙, EMD-55900, EMD-82633, GC-1118, HLX-07, ICR-62, SCT-200, SI-B-001, TAS-0313, 이의 바이오시밀러 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체는 아미반타맙(예를 들어 아미반타맙-vmjw 또는 이의 바이오시밀러), 세톡시맙(예를 들어 ERBITUX®(세톡시맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 CMAB-009, CPGJ-602 또는 KL-140)), 세톡시맙 사로탈로칸(AKALUX®(세톡시맙 사로탈로칸) 또는 이의 바이오시밀러), 데파톡시주맙, 돌리고투주맙, 푸톡시맙, 이마가투주맙, 모도톡시맙, 네시투무맙(예를 들어 PORTRAZZA®(네시투무맙) 또는 이의 바이오시밀러), 니모투주맙(예를 들어 BIOMAb EGFR®(니모투주맙) 또는 이의 바이오시밀러), 파니투무맙(예를 들어 VECTIBIX®(파니투무맙) 또는 이의 바이오시밀러), 토무조톡시맙, 잘루투무맙, EMD-55900, EMD-82633, GC-1118, HLX-07, ICR-62, SCT-200, SI-B-001, 이의 바이오시밀러 또는 이들의 조합이다.

[1530] 일부 실시형태에서, EGFR 돌연변이(예를 들어 EGFR 엑손 19 결실 또는 EGFR L858R 돌연변이(EGFR T790M 돌연변이를 갖거나 갖지 않음))는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 돌연변이(예를 들어 EGFR 단백질에서 EGFR 엑손 19 결실 또는 EGFR L858R 돌연변이(EGFR T790M 돌연변이를 갖거나 갖지 않음)에 상응하는 돌연변이)를 갖는 EGFR 유전자를 검출하고/하거나 돌연변이(예를 들어 EGFR 엑손 19 결실 또는 EGFR L858R 돌연변이(EGFR T790M 돌연변이를 갖거나 갖지 않음))를 갖는 EGFR 단백질을 검출함). 일부 실시형태에서, 대상체는 EGFR 돌연변이(예를 들어 EGFR 엑손 19 결실 또는 EGFR L858R 돌연변이(EGFR T790M 돌연변이를 갖거나 갖지 않음))를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 투여 전에).

[1531] 일부 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 EGFR 엑손 19 결실 NSCLC 또는 EGFR L858R(T790M을 갖거나 갖지 않음) 돌연변이체 NCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 EGFR 저해제(예를 들어 아비베르티닙, 아파티닙(예를 들어 아파티닙 디말레이트), 알플루티닙(예를 들어 알플루티닙 메실레이트), 알모네르티닙(예를 들어 알모네르티닙 메실레이트), 베포테르티닙, 브리가티닙, 카네르티닙, 다코미티닙(예를 들어 다코미티닙 모노하이드레이트), 도비티닙, 에를로티닙(예를 들어 에를로티닙 하이드로클로라이드), 게피티닙, 이코티닙, 라파티닙(예를 들어 라파티닙 디토실레이트 모노하이드레이트), 라로티닙, 라제르티닙, 리메르티닙, 모보세르티닙(예를 들어 모보세르티닙 숙시네이트), 나자르티닙, 네라티닙(예를 들어 네라티닙 말레이트), 올무티닙, 오시메르티닙(예를 들어 오시메르티닙 메실레이트), 켈리티닙, 포지오티닙, 피로티닙(예를 들어 피로티닙 말레이트), 루세론티닙(SKLB-1028), 사피티닙, 순보세르티닙, 테세바티닙, 반데타닙, 바를리티닙, 조리페르티닙, BIBW-2948, BPI-7711, HA-121-28, SH-1028 또는 항-EGFR 항체 또는 항-EGFR 항체-약물 접합체)이다. 일부 실시형태에서, 암은 EGFR 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 EGFR 엑손 19 결실 NSCLC 또는 EGFR L858R(T790M을 갖거나 갖지 않음) 돌연변이체 NCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 오시메르티닙(예를 들어 오시메르티닙 메실레이트)이다.

[1532] 일부 실시형태에서, ERK 저해제는 리네테르킵(rineterkib), 테무테르킵(temuterkib), 울릭세르티닙(ulixertinib), ASN-0007, ASTX-029, ATG-017, BPI-27336, HH-2710, JSI-1187, MK-8353 또는 이들의 조합이다.

[1533] 일부 실시형태에서, EZH2 저해제는 리라메토스타트(lirametostat), 타제메토스타트(tazemetostat)(예를 들어 타제메토스타트 하이드로브로마이드), 발레메토스타트(valemetostat)(예를 들어 발레메토스타트 토실레이트), 툴미메토스타트(tulmimetostat)(CPI-0209), EBI-2511, HH-2853, HM-97662, PF-6821497, SHR-2554, XNW-5004 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, EZH2 저해제는 또한 EZH1을 저해한다(EZH1/2 저해제로도 지칭됨).

[1534] 일부 실시형태에서, 암은 말초 T 세포 림프종이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 EZH2 저해제(예를 들어 리라메토스타트, 타제메토스타트(예를 들어 타제메토스타트 하이드로브로마이드), 발레메토스타트(예를 들어 발레메

토스타트 토실레이트), 툴미메토스타트(CPI-0209), EBI-2511, HH-2853, HM-97662, PF-6821497, SHR-2554 또는 XNW-5004)이다.

- [1535] 일부 실시형태에서, FGFR1 저해제는 다누세르티닙, 도비티닙, 에르다피티닙(erdafitinib), 푸티바티닙(futibatinib), 인피그라티닙(infigratinib)(예를 들어 인피그라티닙 포스페이트), 렌바티닙(예를 들어 렌바티닙 메실레이트), 루시타닙(lucitanib), 닌테다닙(nintedanib)(예를 들어 닌테다닙 에실레이트), 페미가티닙(pemigatinib), 수루파티닙(surufatinib), 타수르그라티닙(tasurgratinib), 티넨고티닙, 졸리그라티닙(zoligratinib), FH-2001, HMPL-453, LY-2874455 또는 이들의 조합이다.
- [1536] 일부 실시형태에서, FGFR2 저해제는 에르다피티닙, 푸티바티닙, 인피그라티닙(예를 들어 인피그라티닙 포스페이트), 루시타닙, 페미가티닙, 타수르그라티닙, 졸리그라티닙, 베마리투주맙(bemarituzumab)(또는 이의 바이오시밀러), FH-2001, HMPL-453, LY-2874455 또는 이들의 조합이다.
- [1537] 일부 실시형태에서, FGFR3 저해제는 도비티닙, 에르다피티닙, 푸티바티닙, 인피그라티닙(예를 들어 인피그라티닙 포스페이트), 루시타닙, 마시티닙(masitinib), 닌테다닙, 페미가티닙, 타수르그라티닙, 졸리그라티닙, 보파타맙(vofatamab)(또는 이의 바이오시밀러), EXEL-0999, FH-2001, HMPL-453, LY-2874455 또는 이들의 조합이다.
- [1538] 일부 실시형태에서, FGFR4 저해제는 악시티닙(axitinib), 에르다피티닙, 푸티바티닙, 인피그라티닙(예를 들어 인피그라티닙 포스페이트), 이르파그라티닙(irpagratinib), 닌테다닙, 페미가티닙, FH-2001, H3B-6527, LY-2874455 또는 이들의 조합이다.
- [1539] 일부 실시형태에서, HER2 저해제는 아파티닙(예를 들어 아파티닙 디말레이트), 다코미티닙(예를 들어 다코미티닙 모노하이드레이트), 라파티닙(예를 들어 라파티닙 디토실레이트 모노하이드레이트), 모보세르티닙(예를 들어 모보세르티닙 숙시네이트), 네라티닙(예를 들어 네라티닙 말레이트), 포지오티닙, 피로티닙(예를 들어 피로티닙 말레이트), 순보제르티닙, 테세바티닙, 투카티닙, 바를리티닙, 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체 또는 이들의 조합이다.
- [1540] 일부 실시형태에서, 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체는 안베니타맙, 신레바푸습 알파(cinrebafusp alfa), 코프렐로타맙(coprelotamab), 디시타맙 베도틴(disitamab vedotin), 에르투막소맙(ertumaxomab), 간코타맙(gancotamab), 이네테타맙(inetetamab), 마르게톡시맙(margetuximab)(예를 들어 마르게톡시맙-cmkb 또는 이의 바이오시밀러), 페르투주맙(pertuzumab)(예를 들어 PERJETA® (페르투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 HLX-11)), 트라스투주맙(예를 들어 HERCEPTIN®(트라스투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 FACEPTOR®(트라스투주맙), HERTICAD®(트라스투주맙), TUZNUE®(트라스투주맙), ZERCEPAC®(트라스투주맙), 트라스투주맙-anns, 트라스투주맙-dkst, 트라스투주맙-dttb, 트라스투주맙-pkrb, 트라스투주맙-qyyp, EG-12014 또는 TX-05)), 트라스투주맙 데룩스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데룩스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러), 트라스투주맙 두오카르마진, 트라스투주맙 엠탄신(예를 들어 KADCYLA®(트라스투주맙 엠탄신) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 UJVIRA®(트라스투주맙 엠탄신))), 트라스투주맙 히알루로니다제(예를 들어 트라스투주맙 히알루로니다제-oysk 또는 이의 바이오시밀러), 자니다타맙(zanidatamab), 제노쿠투주맙(zenocutuzumab), AVX-901, IDM-1, TPIV-100, TAA-013, SHR-A1811, BAT-8001, MDX-210, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, MRG-002, DF-1001, AC-101, MM-111, 이의 바이오시밀러 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체는 안베니타맙, 신레바푸습 알파, 코프렐로타맙, 디시타맙 베도틴, 에르투막소맙, 간코타맙, 이네테타맙, 마르게톡시맙(예를 들어 마르게톡시맙-cmkb 또는 이의 바이오시밀러), 페르투주맙(예를 들어 PERJETA® (페르투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 HLX-11)), 트라스투주맙(예를 들어 HERCEPTIN®(트라스투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 FACEPTOR®(트라스투주맙), HERTICAD®(트라스투주맙), TUZNUE®(트라스투주맙), ZERCEPAC®(트라스투주맙), 트라스투주맙-anns, 트라스투주맙-dkst, 트라스투주맙-dttb, 트라스투주맙-pkrb, 트라스투주맙-qyyp, EG-12014 또는 TX-05)), 트라스투주맙 데룩스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데룩스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러), 트라스투주맙 두오카르마진, 트라스투주맙 엠탄신(예를 들어 KADCYLA®(트라스투주맙 엠탄신) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 UJVIRA®(트라스투주맙 엠탄신))), 트라스투주맙 히알루로니다제(예를 들어 트라스투주맙 히알루로니다제-oysk 또는 이의 바이오시밀러), 자니다타맙, 제노쿠투주맙, TAA-013, SHR-A1811, BAT-8001, MDX-210, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, MRG-002, DF-1001, AC-101, MM-111, 이의 바이오시밀러 또는 이들의 조합이다.
- [1541] 일부 실시형태에서, HER2+ 상태는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 면역조직화학(IHC) 및/또는 형광 인시추 혼성화(FISH)를 통해). 일부 실시형태에서, 대상체는 HER2+ 상태를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어

(I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

[1542] 일부 실시형태에서, HER2 저(low) 상태는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 IHC, 및/또는 FISH를 통해). 일부 실시형태에서, 대상체는 HER2 저 상태를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

[1543] 일부 실시형태에서, HER2- 상태는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 IHC, 및/또는 FISH를 통해). 일부 실시형태에서, 대상체는 HER2- 상태를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

[1544] 일부 실시형태에서, ER 발현 상태는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 IHC, 및/또는 FISH를 통해). 일부 실시형태에서, 대상체는 ER 발현을 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전). 일부 실시형태에서, 대상체는 ER 발현을 갖지 않는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

[1545] 일부 실시형태에서, PR 발현 상태는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 IHC, 및/또는 FISH를 통해). 일부 실시형태에서, 대상체는 PR 발현을 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전). 일부 실시형태에서, 대상체는 PR 발현을 갖지 않는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

[1546] 일부 실시형태에서, 암은 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암)이고, 부가적인 치료법은 HER2 저해제(예를 들어 아파티닙(예를 들어 아파티닙 디말레이트), 다코미티닙(예를 들어 다코미티닙 모노하이드레이트), 라파티닙(예를 들어 라파티닙 디토실레이트 모노하이드레이트), 모보세르티닙(예를 들어 모보세르티닙 숙시네이트), 네라티닙(예를 들어 네라티닙 말레이트), 피로티닙, 피로티닙(예를 들어 피로티닙 말레이트), 순보세르티닙, 테세바티닙, 투카티닙, 바를리티닙 또는 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체)이다. 일부 실시형태에서, 암은 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암)이고, 부가적인 치료법은 투카티닙이다. 일부 실시형태에서, 암은

HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암)이고, 부가적인 치료법은 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어 안베니타맙, 신레바푸셉 알파, 코프렐로타맙, 디시타맙 베도틴, 에르투무소맙, 간코타맙, 이네테타맙, 마르게톡시맙(예를 들어 마르게톡시맙-cmkb 또는 이의 바이오시밀러), 페르투주맙(예를 들어 PERJETA®(페르투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 HLX-11)), 트라스투주맙(예를 들어 HERCEPTIN®(트라스투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 FACEPTOR®(트라스투주맙), HERTICAD®(트라스투주맙), TUZNUE®(트라스투주맙), ZERCEPAC®(트라스투주맙), 트라스투주맙-anns, 트라스투주맙-dkst, 트라스투주맙-dttb, 트라스투주맙-pkrb, 트라스투주맙-qyyp, EG-12014, 또는 TX-05)), 트라스투주맙 데록스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데록스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러), 트라스투주맙 두오카르마진, 트라스투주맙 엠탄신(예를 들어 KADCYLA®(트라스투주맙 엠탄신) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 UJVIRA®(트라스투주맙 엠탄신))), 트라스투주맙 히알루로니다제(예를 들어 트라스투주맙 히알루로니다제-oysk 또는 이의 바이오시밀러), 자니다타맙, 제노쿠투주맙, AVX-901, IDM-1, TPIV-100, TAA-013, SHR-A1811, BAT-8001, MDX-210, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, MRG-002, DF-1001, AC-101, MM-111 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 암은 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암)이고, 부가적인 치료법은 트라스투주맙(예를 들어 HERCEPTIN®(트라스투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 FACEPTOR®(트라스투주맙), HERTICAD®(트라스투주맙), TUZNUE®(트라스투주맙), ZERCEPAC®(트라스투주맙), 트라스투주맙-anns, 트라스투주맙-dkst, 트라스투주맙-dttb, 트라스투주맙-pkrb, 트라스투주맙-qyyp, EG-12014, 또는 TX-05))이다. 일부 실시형태에서, 암은 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암)이고, 부가적인 치료법은 트라스투주맙 데록스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데록스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 암은 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암)이고, 부가적인 치료법은 트라스투주맙 엠탄신 또는 이의 바이오시밀러이다. 일부 실시형태에서, 암은 HER2 저 유방암이고, 부가적인 치료법은 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체이다. 일부 실시형태에서, 암은 HER2 저 유방암이고, 부가적인 치료법은 트라스투주맙 데록스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데록스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러)이다.

[1547]

일부 실시형태에서, JAK 저해제는 아델라티닙(adelatinib), 바리시티닙(baricitinib), 브레포시티닙(brepocitinib), 데우록솔리티닙, 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 필고티닙(filgotinib)(예를 들어 필고티닙 말레이트), 간도티닙(gandotinib), 구사시티닙(gusacitinib), 일기나티닙(ilginatinib), 이젠시티닙(izencitinib), 약티닙(jaktinib), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 네줄시티닙(nezulcitinib), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 페피시티닙(peficitinib)(예를 들어 페피시티닙 하이드로브로마이드), 롱사시티닙(ropsacitinib), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트), 타소시티닙(tasocitinib)(예를 들어 토파시티닙(tofacitinib) 시트레이트), AT-9283, TQ-05105 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트)이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드)이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트)이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트)이다.

[1548]

일부 실시형태에서, JAK V617F 돌연변이는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 JAK2 단백질에서 V617F 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 갖는 JAK2 유전자를 검출하고/하거나 V617F 돌연변이를 갖는 JAK2 단백질을 검출함). 일부 실시형태에서, 대상체는 JAK2 V617F 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전). 일부 실시형태에서, 대상체는 JAK2 V617F 돌연변이가 결여된 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

- [1549] 일부 실시형태에서, 암은 포스트-MPN AML, M6-AML 또는 M7-AML이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 JAK 저해제(예를 들어 루솔리티닙(예를 들어 루솔리티닙 포스페이트), 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드) 또는 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트))이다. 일부 실시형태에서, 환자는 JAK 저해제를 포함한 이전 라인의 치료법을 받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 JAK 저해제를 포함한 이전 라인의 치료법을 받지 않았다.
- [1550] 일부 실시형태에서, 암은 중간(예를 들어 중간-1 및/또는 중간-2) 또는 고위험 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 JAK 저해제(예를 들어 루솔리티닙(예를 들어 루솔리티닙 포스페이트), 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드) 또는 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트))이다. 일부 실시형태에서, 암은 중간(예를 들어 중간-1 및/또는 중간-2) 또는 고위험 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 JAK 저해제(예를 들어 루솔리티닙(예를 들어 루솔리티닙 포스페이트), 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드) 또는 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트)) 및 BET 저해제(예를 들어 알로브레스립(alobresib), 아파베타론(apabetalone), 미베브레스립(mivebresib), 펠라브레스립(pelabresib), 트로타브레스립(trotabresib), ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853 또는 ZEN-003694)이다. 일부 실시형태에서, 암은 JAK2 돌연변이(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이)를 갖는 중간(예를 들어 중간-1 및/또는 중간-2) 또는 고위험 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 JAK 저해제(예를 들어 루솔리티닙(예를 들어 루솔리티닙 포스페이트), 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드) 또는 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트))이다. 일부 실시형태에서, 암은 JAK2 돌연변이(예를 들어 JAK2 V617F 돌연변이)를 갖는 중간(예를 들어 중간-1 및/또는 중간-2) 또는 고위험 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 JAK 저해제(예를 들어 루솔리티닙(예를 들어 루솔리티닙 포스페이트), 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드) 또는 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트)) 및 BET 저해제(예를 들어 알로브레스립, 아파베타론, 미베브레스립, 펠라브레스립, 트로타브레스립, ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853 또는 ZEN-003694)이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트)이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드)이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트)이다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 루솔리티닙(예를 들어 루솔리티닙 포스페이트)이다. 일부 실시형태에서, 환자는 JAK 저해제를 포함한 이전 라인의 치료법을 받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 JAK 저해제를 포함한 이전 라인의 치료법을 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 치료 효과는 예컨대 치료 시작 후 24주째에 비장 부피 감소(예를 들어 MRI 또는 CT에 의해 측정된 예를 들어 35% 이상의 비장 부피 감소(spleen volume reduction)(SVR₃₅)), 총 증상 점수(total symptom score)(예를 들어 골수섬유증 증상 평가 형식(MFSAF) 버전 4.0에 의해 측정된 예를 들어 50% 이상의 총 증상 점수 감소(TSS₅₀)) 또는 둘 다에 의해 측정될 수 있으며; 예를 들어 문헌[Harrison, Claire, et al., *New England Journal of Medicine* 366.9 (2012): 787-798]; 및 문헌[Verstovsek, Srdan, et al. *New England Journal of Medicine* 366.9 (2012): 799-807]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 치료 효과는 빈혈 반응(예를 들어 현재 국제 연구 그룹-골수증식성 종양 연구 및 유럽 백혈병네트(IWG-MRT/ELN: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and European LeukemiaNet) 기준에 의해 측정됨), 골수 섬유증(예를 들어 치료 시작 후 24주 또는 96주째에 골수 생검을 통한 유럽 컨센서스 그레이딩 시스템(European Consensus Grading System)에 따라), 변이체 대립유전자 분획(variant allele fraction)(예를 들어 JAK2 V617F 변이체 대립유전자 분획), 수혈 독립성(transfusion independence), 전체 생존율, 무백혈병 생존율, 신체 기능의 변화(예를 들어 유럽 암 연구 및 치료 기구(EORTC) 삶의 질 설문지(QLQ)-C30 또는 사망의 신체 기능 도메인에 의해 측정됨), 피로 변화(예를 들어 환자-보고 성과 측정 정보 시스템(PROMIS) 피로 SF 7a를 사용하여 평가됨) 또는 이들의 조합에 의해 측정될 수 있다(예를 들어 SVR₃₅ 및/또는 TSS₅₀에 더하여, 또는 SVR₃₅ 및/또는 TSS₅₀ 대신에).
- [1551] 일부 실시형태에서, KRas 저해제는 아다그라스립(adagrasib), 디바라스립(divarasil)(GDC-6036), 소토라스립

(sotorasib), ARS-1620, ARS-3248, ARS-853, ASP-3082, ATG-012, BI-1701963, BI-1823911, BPI-421286, D-1553, ERAS-3490, GFH-925, JAB-21822, JDQ-443, LY-3537982, MRTX-1133, MRTX-1257, RMC-6236, RMC-6291, RSC-1255 또는 이들의 조합이다.

[1552] 일부 실시형태에서, KRas 돌연변이(예를 들어 KRas G12C 돌연변이 또는 KRas G12D 돌연변이)는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 KRas 단백질을 G12C 돌연변이 또는 G12D 돌연변이에 상응하는 돌연변이를 갖는 *KRAS* 유전자를 검출하고/하거나 G12C 돌연변이 또는 G12D 돌연변이를 갖는 KRas 단백질을 검출함). 일부 실시형태에서, 대상체는 KRas G12C 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전). 일부 실시형태에서, 대상체는 KRas G12D 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

[1553] 일부 실시형태에서, 암은 KRas 돌연변이체 폐암(예를 들어 KRas 돌연변이체 NSCLC), KRas 돌연변이체 CRC 또는 KRas 돌연변이체 췌장암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 KRas 저해제(예를 들어 아다그라십, 디바라십(GDC-6036), 소토라십, ARS-1620, ARS-3248, ARS-853, ASP-3082, ATG-012, BI-1701963, BI-1823911, BPI-421286, D-1553, ERAS-3490, GFH-925, JAB-21822, JDQ-443, LY-3537982, MRTX-1133, MRTX-1257, RMC-6236, RMC-6291 또는 RSC-1255)이다. 일부 실시형태에서, 암은 KRas 돌연변이체 폐암(예를 들어 KRas 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 NSCLC)), KRas 돌연변이체 CRC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 CRC) 또는 KRas 돌연변이체 췌장암(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 췌장암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 아다라십이다. 일부 실시형태에서, 암은 KRas 돌연변이체 폐암(예를 들어 KRas 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 NSCLC)), KRas 돌연변이체 CRC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 CRC) 또는 KRas 돌연변이체 췌장암(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 췌장암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 디바라십이다. 일부 실시형태에서, 암은 KRas 돌연변이체 폐암(예를 들어 KRas 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 NSCLC)), KRas 돌연변이체 CRC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 CRC) 또는 KRas 돌연변이체 췌장암(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 췌장암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 소토라십이다. 일부 실시형태에서, 암은 KRas 돌연변이체 폐암(예를 들어 KRas 돌연변이체 NSCLC(예를 들어 KRas G12D 돌연변이체 NSCLC)), KRas 돌연변이체 CRC(예를 들어 KRas G12D 돌연변이체 CRC) 또는 KRas 돌연변이체 췌장암(예를 들어 KRas G12D 돌연변이체 췌장암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 MRTX1133이다.

[1554] 일부 실시형태에서, MEK 저해제는 아부토메티닙, 비니메티닙, 코비메티닙(예를 들어 코비메티닙 푸마레이트), 미르다메티닙, 피마세르닙, 레파메티닙, 셀루메티닙(예를 들어 셀루메티닙 설페이트), 트라메티닙(예를 들어 트라메티닙 디메틸 설펝사이드), 잡노메티닙, FCN-159, GSK-1120212, NFX-179, TAK-733 또는 이들의 조합이다.

[1555] 일부 실시형태에서, BRCA1 돌연변이는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 돌연변이를 갖는 *BRCA1* 유전자를 검출하고/하거나 돌연변이를 갖는 BRCA1 단백질을 검출함). 일부 실시형태에서, 대상체는 BRCA1 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

[1556] 일부 실시형태에서, BRCA2 돌연변이는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 돌연변이를 갖는 *BRCA2* 유전자를 검출하고/하거나 돌연변이를 갖는 BRCA2 단백질을 검출함). 일부 실시형태에서, 대상체는 BRCA2 돌연변이를 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-

H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).

- [1557] 일부 실시형태에서, 암은 난소암(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 난소암 또는 BRCA2 돌연변이체 난소암, HGSOC(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 HGSOC 또는 BRCA2 돌연변이체 HGSOC) 또는 LGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 MEK 저해제(예를 들어 비니메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙 또는 트라메티닙)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRCA1 돌연변이체 난소암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 MEK 저해제(예를 들어 비니메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙 또는 트라메티닙)이다. 일부 실시형태에서, 암은 HGSOC(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 HGSOC 또는 BRCA2 돌연변이체 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 MEK 저해제(예를 들어 비니메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙 또는 트라메티닙)이다. 일부 실시형태에서, 암은 LGSOC(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 HGSOC 또는 BRCA2 돌연변이체 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 MEK 저해제(예를 들어 비니메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙 또는 트라메티닙)이다.
- [1558] 일부 실시형태에서, 암은 KRas 돌연변이체 CRC(예를 들어 KRas G12C 돌연변이체 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 MEK 저해제(예를 들어 비니메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙 또는 트라메티닙)이다.
- [1559] 일부 실시형태에서, MET 저해제는 카보잔티닙(예를 들어 카보잔티닙 S-말레이트), 캅마티닙(예를 들어 캅마티닙 하이드로클로라이드), 크리조티닙, 포리티닙, 글레사티닙, 구마론티닙, 메레스티닙, 파무페티닙, 사볼리티닙, 시트라바티닙, 테포티닙(예를 들어 테포티닙 하이드로클로라이드 하이드레이트), 베브렐티닙, 잔잘린티닙(XL-092), 아미반타맙(예를 들어 아미반타맙-vmjw 또는 이의 바이오시밀러), 에미베투주맙(또는 이의 바이오시밀러), RC-108, 텔리소투주맙 베도틴(또는 이의 바이오시밀러), ABBV-400, ABN-401, AL-2846, AMG-337, SAR-125844, TQ-B-3139 또는 이들의 조합이다.
- [1560] 일부 실시형태에서, MET 변형은 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 변형(예를 들어 유전자 증폭 또는 엑손14 스킵핑)을 갖는 MET 유전자를 검출하고/하거나 돌연변이(예를 들어 엑손14 스킵핑)를 갖는 MET 단백질을 검출함). 일부 실시형태에서, 대상체는 MET 변형을 갖는 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).
- [1561] 일부 실시형태에서, 암은 MET-변형 NCLC(예를 들어 MET 증폭된 NSCLC 또는 MET 엑손14 스킵핑 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 MET 저해제(예를 들어 카보잔티닙(예를 들어 카보잔티닙 S-말레이트), 캅마티닙(예를 들어 캅마티닙 하이드로클로라이드), 크리조티닙, 포리티닙, 글레사티닙, 구마론티닙, 메레스티닙, 파무페티닙, 사볼리티닙, 시트라바티닙, 테포티닙(예를 들어 테포티닙 하이드로클로라이드 하이드레이트), 베브렐티닙, 잔잘린티닙 (XL-092), 아미반타맙(예를 들어 아미반타맙-vmjw 또는 이의 바이오시밀러), 에미베투주맙(또는 이의 바이오시밀러), RC-108, 텔리소투주맙 베도틴(또는 이의 바이오시밀러), ABBV-400, ABN-401, AL-2846, AMG-337, SAR-125844 또는 TQ-B-3139)이다. 일부 실시형태에서, 암은 MET-변형 NCLC(예를 들어 MET 증폭된 NSCLC 또는 MET 엑손14 스킵핑 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 캅마티닙(예를 들어 캅마티닙 하이드로클로라이드) 또는 테포티닙(예를 들어 테포티닙 하이드로클로라이드 하이드레이트)이다. 일부 실시형태에서, 암은 MET-변형 NCLC(예를 들어 MET 증폭된 NSCLC 또는 MET 엑손14 스킵핑 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 텔리소투주맙 베도틴(또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1562] 일부 실시형태에서, Hif2 α 저해제는 벨주티판(belzutifan), AB-521, DFF-332, NKT-2152, PT-2399 또는 이들의 조합이다.
- [1563] 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 푸줄로파립(플루조파립), 니라파립(예를 들어 니라파립 토실레이트 모노하이드레이트), 올라파립, 파미파립, 루카파립(예를 들어 루카파립 캅실레이트), 사루파립(AZD5305), 세나파립, 스테노파립, 탈라조파립(예를 들어 탈라조파립 토실레이트), 벨리파립, CEP-9722, JPI-289, NMS-03305293 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, PARP 저해제는 PARP1 저해제이다. 일부 실시형태에서, PARP1 저해제는 사루파립(saruparib)(AZD5305), NMS-03305293 또는 이들의 조합이다.
- [1564] 일부 실시형태에서, 암은 BRCA1 돌연변이체 유방암 또는 BRCA2 돌연변이체 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 PARP 저해제(예를 들어 푸줄로파립(플루조파립), 니라파립(예를 들어 니라파립 토실레이트 모노하이드

레이트), 올라파립, 파미파립, 루카파립(예를 들어 루카파립 캄실레이트), 사루파립 (AZD5305), 세나파립, 스테노파립, 탈라조파립(예를 들어 탈라조파립 토실레이트), 벨리파립, CEP-9722, JPI-289 또는 NMS-03305293)이다. 일부 실시형태에서, 암은 BRCA1 돌연변이체 유방암 또는 BRCA2 돌연변이체 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 사루파립이다.

[1565] 일부 실시형태에서, 암은 삼중 음성 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 PARP 저해제(예를 들어 푸줄로파립(플루조파립), 니라파립(예를 들어 니라파립 토실레이트 모노하이드레이트), 올라파립, 파미파립, 루카파립(예를 들어 루카파립 캄실레이트), 사루파립 (AZD5305), 세나파립, 스테노파립, 탈라조파립(예를 들어 탈라조파립 토실레이트), 벨리파립, CEP-9722, JPI-289 또는 NMS-03305293)이다. 일부 실시형태에서, 암은 삼중 음성 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 사루파립이다.

[1566] 일부 실시형태에서, 암은 HGSOC(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 HGSOC 또는 BRCA2 돌연변이체 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 PARP 저해제(예를 들어 푸줄로파립(플루조파립), 니라파립(예를 들어 니라파립 토실레이트 모노하이드레이트), 올라파립, 파미파립, 루카파립(예를 들어 루카파립 캄실레이트), 사루파립 (AZD5305), 세나파립, 스테노파립, 탈라조파립(예를 들어 탈라조파립 토실레이트), 벨리파립, CEP-9722, JPI-289 또는 NMS-03305293)이다. 일부 실시형태에서, 암은 HGSOC(예를 들어 BRCA1 돌연변이체 HGSOC 또는 BRCA2 돌연변이체 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 사루파립이다.

[1567] 일부 실시형태에서, LSD1 저해제는 보메템스타트(bomedemstat), 이다템스타트(iadademstat), 풀로템스타트(pulrodemstat), 세클리템스타트(seclidemstat)(HCI-2577), 바피템스타트(vafidemstat), GSK-2879552, INCB-059872, JBI-802 또는 이들의 조합이다.

[1568] 일부 실시형태에서, BET 저해제는 알로브레십, 아파베탈론, 미베브레십, 켈라브레십, 트로타브레십, ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853, ZEN-003694 또는 이들의 조합이다.

[1569] 일부 실시형태에서, 암은 골수섬유증(예를 들어 원발성 골수섬유증, 포스트-본태성 혈소판증가증 골수섬유증 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 BET 저해제(예를 들어 알로브레십, 아파베탈론, 미베브레십, 켈라브레십, 트로타브레십, ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853 또는 ZEN-003694)이다.

[1570] 일부 실시형태에서, STING 효능제는 울베보스티낙(ulevostinag), ADU-S100 또는 이들의 조합이다.

[1571] 일부 실시형태에서, 텔로머라제 저해제는 이메텔스타트(imetelstat)(예를 들어 이메텔스타트 소듐)이다.

[1572] 일부 실시형태에서, TORC1/2 저해제는 아피톨리십(apitolisib), 비미랄리십(bimiralisib), 닥톨리십(dactolisib), 데포롤리무스(deforolimus), 에베롤리무스(everolimus), 포스시클로피록스(foscicliopirox)(예를 들어 포스시클로피록스 소듐), 게다톨리십(gedatolisib), 오나타세르티브(onatasertib), 팍살리십(paxalisib), 사파니세르티브(sapanisertib), 시롤리무스(sirolimus), 소듐 2-하이드록시리놀레레이트, 템시롤리무스(temsirolimus), 우미롤리무스(umirolimus), 비스투세르티브(vistusertib), 잔델리십(zandelisib), 조타롤리무스(zotarolimus), BI-860585, CC-115, CLL-442, PF-04691502 또는 이들의 조합이다.

[1573] 일부 실시형태에서, VEGFR 저해제는 아파티닙(apatinib), 악시티닙(axitinib), 카보잔티닙(예를 들어 카보잔티닙 S-말레이트), 카테퀀티닙(catequentinib)(알론티닙(alontinib)), 세디라닙(cediranib), 도비티닙, 파미티닙(famitinib), 프루퀀티닙(fruquintinib), 글레사티닙, 이브카세르티브(ibcasertib), 일로라세르티브, 렌바티닙(예를 들어 렌바티닙 메실레이트), 루시타닙, 닌테다닙(예를 들어 닌테다닙 에실레이트), 파무페티닙, 파조파닙(pazopanib)(예를 들어 파조파닙 하이드로클로라이드), 레고라페닙(regorafenib)(예를 들어 레고라페닙 모노하이드레이트), 시트라바티닙, 소라페닙(예를 들어 소라페닙 토실레이트), 수니티닙(sunitinib)(예를 들어 수니티닙 말레이트), 수루파티닙, 텔라티닙(telatinib), 티넨고티닙, 티보자닙(tivozanib)(예를 들어 티보자닙 하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 반데타닙, 보롤라닙(vorolanib), 잔잘린티닙, 올린바시맵(olinvacimab)(또는 이의 바이오시밀러), 라무시루맵(ramucirumab)(또는 이의 바이오시밀러), CEP-11981, ENMD-2076, ODM-203 또는 이들의 조합이다.

[1574] 일부 실시형태에서, 화학치료법은 백금 복합체, 미세소관 저해제(예를 들어 미세소관 탈안정화제 또는 미세소관 안정화제), 토포이소머라제 저해제, 하이포메틸화제, 또는 임의의 것을 포함한 항체-약물 접합체이다. 일부 실시형태에서, 백금 복합체는 카르보플라틴, 시스플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴, 옥살리플라틴 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 미세소관 저해제는 카바지탁셀, 콜히친, 데스옥시에포틸론 B, 도세탁셀, 에리블린, 익사베필론, nab-파클리탁셀, 파클리탁셀, 폴리나블린, 사비자블린, 티르바나블린, 빈블라스틴, 빈플

루닌, 비노렐빈 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 미세소관 저해제는 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀, 파클리탁셀 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 토포이소머라제 저해제는 아클라루비신(aclarubicin), 암사크린(amsacrine), 벨로테칸(belotecan), 캄토테신(camptothecin), 다우노루비신(daunorubicin), 텍스라족산(dexrazoxane), 엘립티늄(elliptinium), 에피루비신(epirubicin), 에토포사이드, 게포티다신(gepotidacin), 이다루비신(idarubicin), 미톡산트론(mitoxantrone), 네모녹사신(nemonoxacin), 피라루비신(pirarubicin), 픽산트론(pixantrone), 라족산(razoxane), 루비테칸(rubitecan), 소부족산(sobuzoxane), 테모졸로마이드(temozolomide), 테니포사이드(teniposide), 토포테칸(topotecan), SN-38 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 하이포메틸화제는 아자시딘, 데시타빈 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 화학치료법은 백금 복합체 및 토포이소머라제 저해제(예를 들어 시스플라틴 및 에토포사이드)이다. 일부 실시형태에서, 미세소관 저해제를 포함한 항체-약물 접합체는 벨란타맙 마포도틴(belantamab mafodotin), 브렌투시맙 베도틴(brentuximab vedotin), 코페투주맙 펠리도틴(cofetuzumab pelidotin), 디시타맙 베도틴(disitamab vedotin), 엔포르투맙 베도틴(예를 들어 엔포르투맙 베도틴-efjv 또는 이의 바이오시밀러), 미르베크시맙 소라브탄신(예를 들어 미르베크시맙 소라브탄신-gynx 또는 이의 바이오시밀러), 폴라투주맙 베도틴(polatuzumab vedotin), 텔리소투주맙 베도틴, 티소투맙 베도틴(tisotumab vedotin), 트라스투주맙 엠탄신(예를 들어 ado-트라스투주맙 엠탄신 또는 이의 바이오시밀러), 투사미타맙 라브탄신(tusamitamab ravtansine), 우피피타맙 릴소도틴(upifitamab rilsodotin), 질로베르타맙 베도틴(zilovertamab vedotin), 알파-Her2-pAF1-AS-269, BAT-8001, TAA-013, 이의 바이오시밀러 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 미세소관 저해제를 포함한 항체-약물 접합체는 엔포르투맙 베도틴(예를 들어 엔포르투맙 베도틴-efjv 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 미세소관 저해제를 포함한 항체-약물 접합체는 미르베크시맙 소라브탄신(예를 들어 미르베크시맙 소라브탄신-gynx 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 미세소관 저해제를 포함한 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 엠탄신(예를 들어 ado-트라스투주맙 엠탄신 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 토포이소머라제 저해제를 포함한 항체-약물 접합체는 다토포타맙 데룩스테칸, 파트리투맙 데룩스테칸, 사시투주맙 고비테칸(예를 들어 사시투주맙 고비테칸-hziy 또는 이의 바이오시밀러), 트라스투주맙 데룩스테칸(fam-트라스투주맙 데룩스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러) 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 토포이소머라제 저해제를 포함한 항체-약물 접합체는 사시투주맙 고비테칸(예를 들어 사시투주맙 고비테칸-hziy 또는 이의 바이오시밀러)이다. 일부 실시형태에서, 토포이소머라제 저해제를 포함한 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데룩스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데룩스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러)이다.

- [1575] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 NSCLC(예를 들어 편평 세포 암종))이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 NSCLC(예를 들어 편평 세포 암종))이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 도세탁셀이다.
- [1576] 일부 실시형태에서, 암은 NSCLC(예를 들어 MET 증폭을 갖는 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 텔리소투주맙 베도틴이다.
- [1577] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 백금 복합체(예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴 또는 옥살리플라틴) 및 항-PD1 치료법이다.
- [1578] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 백금 복합체(예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴 또는 옥살리플라틴) 및 항-PD-L1 치료법이다.
- [1579] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 페메트렉세드 및 항-PD1 치료법이다.
- [1580] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 NSCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 페메트렉세드 및 항-PD-L1 치료법이다.
- [1581] 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 SCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 백금 복합체(예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴 또는 옥살리플라틴) 및 토포이소머라제 저해제(예를 들어 아클라루비신, 암사크린, 벨로테칸, 캄토테신, 다우노루비신, 텍스라족산, 엘립티늄, 에피루비신, 에토포사이드, 게포티다신, 이다루비신, 미톡산트론, 네모녹사신, 피라루비신, 픽산트론, 라족산, 루비테칸, 소부족산, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 토포테칸 또는 SN-38)이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어 SCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 카르보플라틴 및 에토포사이드이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어

SCLC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 시스플라틴 및 에토포사이드이다.

- [1582] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다. 일부 실시형태에서, 암은 삼중 음성 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다. 일부 실시형태에서, 암은 삼중 음성 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀이다.
- [1583] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀) 및 항-PD1 치료법이다.
- [1584] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀) 및 항-PD-L1 치료법이다.
- [1585] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 카페시타빈이다.
- [1586] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 사시투주맙 고비테칸(예를 들어 사시투주맙 고비테칸-hziy 또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1587] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 트라스투주맙 데록스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데록스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1588] 일부 실시형태에서, 암은 유방암(예를 들어 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암), HER2 음성 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2 음성 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2 음성 유방암), 삼중 음성 유방암 또는 HER2 저 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 트라스투주맙(예를 들어 HERCEPTIN®(트라스투주맙) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 FACEPTOR®(트라스투주맙), HERTICAD®(트라스투주맙), TUZNUE®(트라스투주맙), ZERCEPAC®(트라스투주맙), 트라스투주맙-anns, 트라스투주맙-dkst, 트라스투주맙-dttb, 트라스투주맙-pkrb, 트라스투주맙-qyyp, EG-12014 또는 TX-05))이다.
- [1589] 일부 실시형태에서, 암은 호르몬 수용체 양성 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 호르몬 치료법(예를 들어 타목시펜, 토레미펜 또는 이들의 조합)이다.
- [1590] 일부 실시형태에서, 암은 호르몬 수용체 양성 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)(예를 들어 풀베스트란트, 엘라세스트란트 또는 이들의 조합)이다.
- [1591] 일부 실시형태에서, 암은 HER2+ 유방암(예를 들어 ER 발현을 갖는 HER2+ 유방암, ER 발현을 갖지 않는 HER2+ 유방암)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 트라스투주맙 데록스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데록스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러) 또는 트라스투주맙 엠탄신(예를 들어 KADCYLA®(트라스투주맙 엠탄신) 또는 이의 바이오시밀러(예를 들어 UJVIRA®(트라스투주맙 엠탄신)))이다.
- [1592] 일부 실시형태에서, 암은 HER2 저 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 트라스투주맙 데록스테칸(예를 들어 fam-트라스투주맙 데록스테칸-nxki 또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1593] 일부 실시형태에서, 암은 두경부암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다. 일부 실시형태에서, 암은 두경부암이고, 부가적

인 치료법 또는 치료제는 도세탁셀이다.

- [1594] 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다.
- [1595] 일부 실시형태에서, 암은 자궁내막암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다.
- [1596] 일부 실시형태에서, 암은 전립선암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다.
- [1597] 일부 실시형태에서, 암은 난소암(예를 들어 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다. 일부 실시형태에서, 암은 난소암(예를 들어 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀) 및 백금 복합체(예를 들어 카르보플라틴, 시스플라틴, 로바플라틴, 미리플라틴 또는 옥살리플라틴)이다. 일부 실시형태에서, 암은 난소암(예를 들어 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이다.
- [1598] 일부 실시형태에서, 암은 췌장암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀)이다. 일부 실시형태에서, 암은 췌장암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미세소관 저해제(예를 들어 카바지탁셀, 도세탁셀, nab-파클리탁셀 또는 파클리탁셀) 및 겐시타빈이다.
- [1599] 일부 실시형태에서, 암은 방광암(예를 들어 방광 요로상피 암종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 엔포르투맵 베도틴(예를 들어 엔포르투맵 베도틴-ejfv 또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1600] 일부 실시형태에서, 암은 방광암(예를 들어 방광 요로상피 암종)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 사시투주맵 고비테칸(예를 들어 사시투주맵 고비테칸-hziy 또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1601] 일부 실시형태에서, 암은 삼중 음성 유방암이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 사시투주맵 고비테칸(예를 들어 사시투주맵 고비테칸-hziy 또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1602] 일부 실시형태에서, 플레이트 수용체 양성 상태는 대상체로부터의 샘플에서 검출될 수 있다(예를 들어 면역조직 화학(IHC) 및/또는 형광 인시추 혼성화(FISH)를 통해). 일부 실시형태에서, 대상체는 플레이트 수용체 양성인 암을 갖는 것으로 결정되었다(예를 들어 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 투여 전).
- [1603] 일부 실시형태에서, 암은 플레이트 수용체 양성 난소암(예를 들어 플레이트 수용체 양성 HGSOC)이고, 부가적인 치료법 또는 치료제는 미르베크시맵 소라브탄신(예를 들어 미르베크시맵 소라브탄신-gynx 또는 이의 바이오시밀러)이다.
- [1604] 일부 실시형태에서, 면역조절성 이미드 약물은 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide), 포말리도마이드(pomalidomide), 이베르도마이드(iberdomide), 아바도마이드(avadomide), CC-99282 또는 이들의 조합이다.
- [1605] 일부 실시형태에서, 항-PD1 치료법은 발스틸리맵(balstilimab), 부디갈리맵(budigalimab), 카도닐리맵(cadonilimab), 캄렐리주맵(camrelizumab), 세미플리맵(cemiplimab)(예를 들어 세미플리맵-rwlc 또는 이의 바이오시밀러), 세트렐리맵(cetrelimab), 도스타를리맵(dostarlimab)(예를 들어 도스타를리맵-gxly 또는 이의 바이오시밀러), 예자벤리맵(ezabenlimab), 겐타놀리맵(geptanolimab), 이보네스시맵(ivonescimab), 니볼루맵(nivolumab)(예를 들어 OPDIVO®(니볼루맵) 또는 이의 바이오시밀러), 노파진리맵(nofazinlimab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab)(예를 들어 KEYTRUDA®(펌브롤리주맵) 또는 이의 바이오시밀러), 펜폴리맵(penpulimab), 피딜리주맵(pidilizumab), 피미발리맵(pimivalimab), 프롤골리맵(prolgolimab), 푸코텐리맵(pucotenlimab), 레티판리맵(retifanlimab)(예를 들어 레티판리맵-dlwr 또는 이의 바이오시밀러), 릴베고스토믹(rilvegostomig), 로스닐리맵(rosnilimab), 룰로닐리맵(rulonilimab), 사산리맵(sasanlimab), 세르플루리맵(serplulimab), 신틸리맵(sintilimab)(예를 들어 TYVYT®(신틸리맵) 또는 이의 바이오시밀러), 스파르탈리주맵(spartalizumab), 테보텔

리맵(tebotelimab), 티슬렐리주맙(tislelizumab), 토리팔리맵(toripalimab), 볼루스토믹(volrustomig), 부달리맵(vudalimab), 짐베렐리맵(zimberelimab), QL-1604, HX-009, INCB-086550, RG-6139, BAT-1306, SG-001, 이의 바이오시밀러 또는 이들의 조합이다.

[1606] 일부 실시형태에서, PD-L1 저해제는 INCB-086550이다.

[1607] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 치료법은 아데브렐리맙(adebreliumab), 아테졸리주맙(atezolizumab)(예를 들어 TECENTRIQ®(아테졸리주맙) 또는 이의 바이오시밀러), 아벨루맙(avelumab)(예를 들어 BAVENCIO®(아벨루맙) 또는 이의 바이오시밀러), 빈트라푸스 알파(bintrafusp alfa), 코시벨리맙(cosibelimab), 단부르스토투그(danburstotug), 두르발루맙(durvalumab)(예를 들어 IMFINZI®(두르발루맙) 또는 이의 바이오시밀러), 엔바폴리맙(envalolimab)(예를 들어 ENWEIDA®(엔바폴리맙) 또는 이의 바이오시밀러), 에르폰릴리맙(erfonriliab), 파크밀리맙(pacmilimab), 소카졸리맙(socazolimab), 수게말리맙(sugemalimab)(예를 들어 CEJEMLY®(수게말리맙) 또는 이의 바이오시밀러), A-167, APL-502, AUPM-170, BNT-311, SHR-1701, 이의 바이오시밀러 또는 이들의 조합이다.

[1608] 일부 실시형태에서, 부가적인 치료법은 방사선치료법이다.

[1609] 일부 실시형태에서, 암은 두경부암(예를 들어 두경부 편평 세포 암종)이고, 부가적인 치료법은 방사선치료법이다.

[1610] 일부 실시형태에서, 부가적인 치료법은 BRAf 저해제 및 MEK 저해제를 포함한다. 예를 들어, 부가적인 치료법은 다브라페닙과 트라메티닙, 베무라페닙과 코비메티닙, 또는 엔코라페닙과 비니메티닙을 포함할 수 있다.

[1611] BCL-2 계열 저해제와 병용되는 제제의 예시적인 설명은 문헌[Hikita, Hayato, et al. *Hepatology* 52.4 (2010): 1310-1321]; 문헌[Chen, Jun, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 10.12 (2011): 2340-2349]; 문헌[Inuzuka, Hiroyuki, et al. *Nature* 471.7336 (2011): 104-109]; 문헌[Wertz, Ingrid E., et al. *Nature* 471.7336 (2011): 110-114]; 문헌[Tan, Nguyen, et al. *Clinical Cancer Research* 17.6 (2011): 1394-1404]; 문헌[Wong, Maureen, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 11.4 (2012): 1026-1035]; 문헌[Corcoran, Ryan B., et al. *Cancer Cell* 23.1 (2013): 121-128]; 문헌[Waibel, Michaela, et al. *Cell Reports* 5.4 (2013): 1047-1059]; 문헌[Frederick, Dennie T., et al. *PloS One* 9.7 (2014): e101286]; 문헌[Vlahovic, Gordana, et al. *Investigational New Drugs* 32.5 (2014): 976-984]; 문헌[Faber, Anthony C., et al. *Cancer Discovery* 4.1 (2014): 42-52]; 문헌[Levenson, Joel D., et al. *Science Translational Medicine* 7.279 (2015): 279ra40-279ra40]; 문헌[Guo, Jun, et al. *PLoS One* 10.3 (2015): e0114363]; 문헌[Lheureux, Stephanie, et al. *International Journal of Cancer* 136.5 (2015): E340-E350]; 문헌[Zoeller, Jason J., et al. *Cancer Research* 76.14_Supplement (2016): 4358-4358]; 문헌[Weeden, Clare E., et al. *Oncogene* 37.32 (2018): 4475-4488]; 문헌[Lucantoni, Federico, et al. *Cell Death & Disease* 9.2 (2018): 1-13]; 문헌[Iavarone, Claudia, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 18.3 (2019): 642-655]; 문헌[Fleury, Hubert, et al. *Nature Communications* 10.1 (2019): 1-15]; 문헌[Lohard, Steven, et al. *Nature Communications* 11.1 (2020): 1-16]; 문헌[Bertino, Erin M., et al. *Clinical Cancer Research* 27.6 (2021): 1604-1611]; 문헌[Guo, Ting, et al. *Aging* 13.15 (2021): 19750]; 문헌[Puglisi, Martina, et al. *Future Oncology* 17.21 (2021): 2747-2758]; 문헌[Harrison, Claire N., et al. *Journal of Clinical Oncology* 40.15 (2022): 1671]; 문헌[Köhler, Jens, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 20.4 (2021): 641-654]; 문헌[Jaaks, Patricia, et al. *Nature* 603.7899 (2022): 166-173]; 문헌[Sobol, Benjamin, et al. *International Journal of Molecular Sciences* 23.14 (2022): 7850]; 문헌[Passamonti, *J Clin Oncol* 40, (2022) (suppl 16; abstr 7015)]; 문헌[Qin, *J Clin Oncol* 40, (2022) (suppl 16; abstr e20612)]; 문헌[Potter, Danielle S., et al. *Cancer Research* 82.12_Supplement (2022): 3691-3691]; 및 문헌[Shebl, Bassem, et al. *Cancer Research* 82.12_Supplement (2022): 3888-3888]에서 찾을 수 있다.

[1612] 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 암의 치료를 위한 동시적인, 별도의 또는 순차적인 사용을 위해 (a) 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (b) 부가적인 치료제를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또

는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 부가적인 치료제는 함께 암을 치료하는 데 효과적이다. 일부 실시형태에서, 방법은 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 투여하는 단계를 포함한다.

[1613] 이들 부가적인 치료제는 당업자에게 알려진 표준 약학적 관행에 따라 동일한 또는 별도의 투여 형태의 일부로서, 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통해, 그리고/또는 동일한 또는 상이한 투여 일정에 따라 하나 이상의 용량의 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물과 함께 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 부가적인 치료제는 별도의 투여량으로서 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 부가적인 치료제는 임의의 순서로 순차적으로 별도의 투여량으로서, 함께 치료적 유효량으로, 예를 들어 매일 또는 간헐적인 투여량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 부가적인 치료제는 조합 투여량으로서 동시에 투여된다.

[1614] (i) 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 약학적 조합으로서, (a) 암의 치료를 위한 동시적인, 별도의 또는 순차적인 사용을 위해 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (b) 적어도 하나의 부가적인 치료제(예를 들어 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 임의의 예시적인 부가적인 치료제)를 포함하고, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 부가적인 치료제는 함께 암을 치료하는 데 효과적인, 약학적 조합; (ii) 이러한 조합을 포함하는 약학적 조성물; (iii) 암 치료용 의약의 제조를 위한 이러한 조합의 용도; 및 (iv) 동시적인, 별도의 또는 순차적인 사용을 위한 조합된 조성물로서 이러한 조합을 포함하는 생성물 또는 상업적인 포장재; 및 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법도 또한 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 약학적 조합은 (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[1615] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 또는 완화적 조치를 지칭한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는, 검출 가능 여부에 관계 없이, 질환, 장애 또는 병태와 관련된 증상의 전체 또는 부분적 완화, 질환의

정도 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선 또는 완화(예를 들어, 질환의 하나 이상의 증상) 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는다면 예상되는 생존율과 비교하여 연장하는 생존율을 의미할 수 있다.

[1616] 본원에 사용된 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 상호교환적으로 사용되며, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류 및 인간과 같은 포유류를 포함한 임의의 동물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 및/또는 예방될 질환, 장애 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 경험하였고/하였거나 나타내었다.

[1617] 일부 실시형태에서, 대상체는 소아 대상체이다.

[1618] 본원에 사용된 용어 "소아 대상체"는 진단 또는 치료 당시 21세 미만의 대상체를 지칭한다. 용어 "소아"는 신생아(출생부터 생후 1개월까지); 영아(1개월부터 최대 2세까지); 아동(2세부터 최대 12세까지); 및 청소년(12세부터 21세까지(22번째 생일까지, 그러나 22번째 생일은 포함하지 않음))을 포함한 다양한 하위집단으로 추가로 나뉘질 수 있다. 문헌[Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996]; 문헌[Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002]; 및 문헌[Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994]. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 출생부터 생후 28일까지, 29일부터 2세 미만, 2세부터 12세 미만, 또는 12세부터 21세까지(22번째 생일까지, 그러나 22번째 생일은 포함하지 않음)이다. 일부 실시형태에서, 소아 대상체는 출생부터 생후 첫 28일까지, 29일부터 1세 미만까지, 생후 1개월부터 4개월 미만까지, 생후 3개월부터 7개월 미만까지, 생후 6개월부터 1세 미만까지, 1세부터 2세 미만까지, 2세부터 3세 미만까지, 2세부터 7세 미만까지, 3세부터 5세 미만까지, 5세부터 10세 미만까지, 6세부터 13세 미만까지, 10세부터 15세 미만까지, 또는 15세부터 22세 미만까지이다.

[1619] 본원에 사용된 용어 "예방"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태, 또는 이의 증상의 전체 또는 부분적 발병, 재발 또는 확산의 지연을 의미한다.

[1620] 용어 "규제 기관"은 해당 국가와 함께 의약품의 의학적 사용을 승인하는 국가의 기관을 지칭한다. 예를 들어, 규제 기관의 비제한적인 예는 미국 식품의약국(FDA)이다.

[1621] 어구 "치료적 유효량"은 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때, (i) 질환, 장애 또는 병태를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 개선하거나 제거하거나, (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양은 이러한 양에 상응할 것이며, 특정 화합물, 질환 병태와 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체의 정체성(예를 들어 체중)과 같은 인자에 따라 다양할 것이지만, 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[1622] 본원에 사용된 바와 같이 어구 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물의 "유효량"은 시험관내에서 또는 생체내에서 세포에 투여될 때 세포의 증식을 저하시키거나 세포를 사멸화시키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양은 이러한 양에 상응할 것이며, 특정 화합물 및 치료될 세포의 유전학과 같은 인자에 따라 다양할 것이지만, 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[1623] **약학적 조성물 및 투여**

[1624] 일반적 사항

[1625] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 및 선택적으로 하나 이상의 부가적인 치료제를 포함하는 약학적 조성물로서 투여된다.

[1626] 일부 실시형태에서, 화합물은 하나 이상의 종래의 약학적 부형제와 병용하여 투여될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자가-유화 약물 전달 시스템(SEDDS), 예컨대 d- α -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 약학적 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 Tweens, 폴록사머 또는 다른 유사한 중합체성 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 성분, 예컨대 포스페이트, 트리스, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 소듐-클로라이드, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기초 성분, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체 및 울 지방(wool fat)을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 사이클로덱스트린, 예컨대 α -, β - 및 γ -사이클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 2- 및 3-하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린을 포함한 하이드록시알킬사이클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 사용되어 본원에 기재된 화합물의 전달을 증강시킬 수 있다. 0.005% 내지 100% 범위의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 함유하고 나머지는 무독성 부형제로 이루어진 투여 형태 또는 조성물이 제조될 수 있다. 고려된 조성물은 0.001% 내지 100%, 일 실시형태에서 0.1% 내지 95%, 또 다른 실시형태에서 75% 내지 85%, 추가의 실시형태에서 20% 내지 80%의 본원에 제공된 화합물을 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 알려져 있거나, 당업자에게 분명할 것이며; 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)]를 참조한다.

[1627] 투여 경로 및 조성물 구성요소

[1628] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물은 치료를 필요로 하는 대상체에게 임의의 허용된 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 허용 가능한 투여 경로는 협측, 피부, 자궁경부내, 부비동내, 기관내, 장관, 경막외, 간질, 복강내(intra-abdominal), 동맥내, 기관지내, 활액낭내, 뇌내, 낭내, 관상동맥내, 피내, 관내, 십이지장내, 경막내, 포피내, 식도내, 위내, 치은내, 회장내, 림프내, 골수내, 뇌막내, 근육내, 난소내, 복막내(intraperitoneal), 전립선내, 폐내, 장내(intrasinal), 척추내, 활막내, 교환내, 척추강내, 세관내, 종양내, 자궁내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 비강, 비위관, 경구, 비경구, 경피, 경막주위, 직장, 호흡기(흡입), 피하, 설하, 점막하, 국소, 경피, 경점막, 경기관, 요관, 요도 및 질을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 특정한 실시형태에서, 바람직한 투여 경로는 비경구(예를 들어 근육내)이다.

[1629] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)(예를 들어 (I-A)(예를 들어 (I-A-1), (I-A-2) 또는 (I-A-3)), (I-B)(예를 들어 (I-B-1), (I-B-2) 또는 (I-B-3)), (I-C), (I-D), (I-E)(예를 들어 (I-E-1), (I-E-2) 또는 (I-E-3)), (I-Ea)(예를 들어 (I-Ea-1), (I-Ea-2) 또는 (I-Ea-3)), (I-Eb)(예를 들어 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)), (I-F)(예를 들어 (I-F-1), (I-F-2) 또는 (I-F-3)), (I-G), (I-Ga), (I-H)(예를 들어 (I-H-1), (I-H-2) 또는 (I-H-3))) 또는 화학식 (II)(예를 들어 (II-a))의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물은 치료를 필요로 하는 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 임의의 특정 이론에 의해 얽매이지 않으면서, 경구 투약(예를 들어 IV 투약 대비)은 바람직하게는 편의성, 효능 인식 및/또는 과거 경험에 대해 환자에 의해 선호될 수 있다.

[1630] 조성물은 비경구 투여를 위해 제형화, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 또는 심지어 복막내 경로를 통한 주사를

위해 제형화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 주사제로서 제조될 수 있으며; 주사 전 액체의 첨가 시 용액 또는 현탁액을 제조하는 데 사용하기에 적합한 고체 형태 또한 제조될 수 있고; 조성물은 또한 유화될 수 있다. 이러한 제형의 제조는 본 개시내용의 측면에서 당업자에게 알려져 있을 것이다.

[1631] 주사제 사용에 적합한 약학적 형태는 멸균 수성 용액 또는 분산액; 참기름, 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜을 포함한 제형; 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우, 형태는 멸균되어야 하고, 이것이 쉽게 주사될 수 있는 정도까지 유동성이어야 한다. 이는 또한 제조 및 보관 조건 하에 안정해야 하고, 박테리아 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다.

[1632] 담체는 또한 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다. 많은 경우, 등장성제, 예를 들어 당(sugar) 또는 소듐 클로라이드를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용함으로써 이루어질 수 있다.

[1633] 적합한 주사 용액은 필요한 양의 활성 화합물을 적절한 용매에 위에 나열된 다양한 다른 성분과 함께 혼입시키고, 필요하다면 뒤이어 여과 멸균시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을, 기본(basic) 분산 매질 및 위에 나열된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공-건조 및 동결-건조 기법이고, 이는 활성 성분 + 이의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 부가적인 원하는 성분의 분말을 산출한다.

[1634] 근육내 주사액은 예를 들어 문헌[Lammers, et al., "Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems" *Neoplasia*. 2006, 10, 788-795]에 논의되어 있다.

[1635] 젤, 크림, 관장제 또는 직장 좌제로서 직장 조성물에 사용 가능한 약리학적으로 허용 가능한 부형제는 제한 없이, 임의의 하나 이상의 코코아 버터 글리세라이드, 합성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, PEG(예컨대 PEG 연고), 글리세린, 글리세린화된 젤라틴, 수소화된 식물성 오일, 폴록사머, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜과 폴리에틸렌 글리콜 바셀린의 지방산 에스테르의 혼합물, 무수 라놀린, 상어 간유, 소듐 사카리네이트, 멘톨, 스위트 아몬드 오일, 소르비톨, 소듐 벤조에이트, 아녹시드 SBN(anoxid SBN), 바닐라 에센셜 오일, 에어로졸, 페녹시에탄올 내 파라벤, 소듐 메틸 p-옥시벤조에이트, 소듐 프로필 p-옥시벤조에이트, 디에틸아민, 카르보머, 카르보폴, 메틸옥시벤조에이트, 마크로골 케토스테아릴 에테르, 코코일 카프릴로카프레이트, 이소프로필 알코올, 프로필렌 글리콜, 액체 파라핀, 잔탄 검, 카르복시-메타비스설파이트(metabisulfite), 소듐 에데테이트, 소듐 벤조에이트, 포타슘 메타비스설파이트, 자몽 종자 추출물, 메틸 설포닐 메탄(MSM), 락트산, 글리신, 비타민, 예컨대 비타민 A, 비타민 E 및 포타슘 아세테이트를 포함한다.

[1636] 특정한 실시형태에서, 좌제는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서 액체여서 직장에서 용융되어 활성 화합물을 방출시키는 좌제 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 코코아 버터와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 본원에 기재된 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 다른 실시형태에서, 직장 투여용 조성물은 관장제 형태로 있다.

[1637] 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적 조성물은 경구 투여에 의한 소화관 또는 GI 관으로의 국소 전달에 적합하다(예를 들어 고체 또는 액체 투여 형태).

[1638] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천-한천, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리카이트 및 소듐 카르보네이트, e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i)

윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질-충전 젤라틴 캡슐 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

[1639] 일 실시형태에서, 조성물은 단위 투여 형태, 예컨대 환제 또는 정제의 형태를 취할 수 있으며, 따라서 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 더불어 희석제, 예컨대 락토스, 수크로스, 디칼슘 포스페이트 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 등; 및 결합제, 예컨대 전분, 아카시아 검, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 등을 함유할 수 있다. 또 다른 고체 투여 형태에서, 분말, 마름(marume), 용액 또는 현탁액(예를 들어 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일, PEG, 폴록사머 124 또는 트리글리세라이드)은 캡슐(젤라틴 또는 셀룰로스 베이스 캡슐)에 캡슐화된다. 본원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 부가적인 활성제가 물리적으로 분리되는 단위 투여 형태가 또한 고려된다; 예를 들어 각각의 약물의 과립(또는 캡슐 내 정제)을 갖는 캡슐; 2층 정제; 2-구획 젤 캡 등. 장용 코팅 또는 지연 방출 경구 투여 형태가 또한 고려된다.

[1640] 다른 생리학적으로 허용 가능한 화합물은 습윤제, 유화제, 분산제 또는 보존제를 포함하며, 이는 특히 미생물의 성장 또는 작용을 방지하는 데 유용하다. 다양한 보존제는 잘 알려져 있고, 예를 들어 페놀 및 아스코르브산을 포함한다.

[1641] 특정한 실시형태에서, 부형제는 멸균이고 일반적으로 바람직하지 못한 물질이 없다. 이들 조성물은 종래의 잘 알려진 멸균 기법에 의해 멸균될 수 있다. 다양한 경구 투여 형태의 경우, 정제 및 캡슐과 같은 부형제는 필요하지 않다. USP/NF 표준은 통상적으로 충분하다.

[1642] 특정한 실시형태에서, 고체 경구 투여 형태는 위 또는 하부 GI; 예를 들어 상행 결장 및/또는 횡행 결장 및/또는 원위 결장 및/또는 소장으로의 화합물의 전달을 위한 조성물을 화학적으로 그리고/또는 구조적으로 사전배치하는 하나 이상의 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 제형은 예를 들어 문헌[Filipski, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, 13, 776-802]에 기재되어 있다.

[1643] 예는 상부-GI 표적화 기법, 예를 들어 Accordion Pill(Intec Pharma), 플로팅 캡슐(floating capsules) 및 점막벽에 접촉할 수 있는 물질을 포함한다.

[1644] 다른 예는 하부-GI 표적화 기법을 포함한다. 장관 내 다양한 영역을 표적화하기 위해, 몇몇 장/pH-반응성 코팅제 및 부형제가 이용 가능하다. 이들 물질은 전형적으로 원하는 약물 방출의 GI 영역에 기초하여 선택된, 특정 pH 범위에서 용해되거나 침식되도록 설계된 중합체이다. 이들 물질은 또한 활성 성분이 상부 GI에 자극을 줄 수 있는 경우 위액으로부터 산 불안정(acid labile) 약물을 보호하거나 노출을 제한하는 기능을 한다(예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 시리즈, Coateric(폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, Eudragit 시리즈(메타크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체) 및 Marcoat). 다른 기법은 GI 관의 국소 세균총에 반응하는 투여 형태, 압력-제어 결장 전달 캡슐, 및 Pulsincap을 포함한다.

[1645] 안내(ocular) 조성물은 제한 없이, 하기 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다: 비스코겐(viscogen)(예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 글리세린, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜); 안정화제(예를 들어 Pluronic(트리블록 공중합체), 사이클로덱스트린); 보존제(예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, EDTA, SofZia(봉산, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 및 아연 클로라이드; Alcon Laboratories, Inc.), Purite(안정화된 옥시클로로 복합체; Allergan, Inc.)).

[1646] 국소 조성물은 연고 및 크림을 포함할 수 있다. 연고는 전형적으로 석유 또는 다른 석유 유도체에 기초한 반고체 조제물이다. 선택된 활성제를 함유하는 크림은 전형적으로 점성 액체 또는 반고체 에멀션이며, 종종 수중유 또는 유중수이다. 크림 베이스는 전형적으로 수세성(water-washable)이고, 오일상, 유화제 및 수성상을 함유한다. 오일상은 이따금 "내부"상이라고도 하는데 일반적으로 석유 및 세틸 또는 스테아릴 알코올과 같은 지방 알코올로 이루어지고; 수성상은 통상 필수적인 것은 아니지만 부피 측면에서 오일상을 초과하고 일반적으로 보습제를 함유한다. 크림 제형 내의 유화제는 일반적으로 비이온성, 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 계면활성제이다. 다른 담체 또는 비히클과 마찬가지로, 연고 베이스는 불활성이며, 안정하고, 비자극성이며 비감수성이어야 한다.

[1647] 임의의 전술한 실시형태에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 지질, 이중층(interbilayer) 가교 다층막 소포,

생체분해 가능한 폴리(D,L-락틱-코-글리콜산)[PLGA]-기초 또는 폴리 무수물-기초 나노입자 또는 미세입자, 및 나노다공성 입자-지지 지질 이중층 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[1648] 투여량

[1649] 투여량은 환자의 요건, 치료되는 병태의 중증도 및 이용되는 특정 화합물에 따라 다양해질 수 있다. 특정 상황에 적절한 투여량의 결정은 의료 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다. 총 일일 투여량은 하루 전체에 걸쳐 부분적으로 또는 연속 전달을 제공하는 수단에 의해 나뉘지고 투여될 수 있다.

[1650] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg(예를 들어 약 0.001 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 150 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 150 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg; 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg)의 투여량으로 투여된다.

[1651] 요법

[1652] 전술한 투약은 일일 기준(예를 들어 단일 용량 또는 2개 이상의 분할 용량으로) 또는 비(non)일일 기준(예를 들어 격일마다, 2일마다, 3일마다, 매주 1회, 주 2회, 2주마다 1회, 월 1회)으로 투여될 수 있다.

[1653] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물의 투여 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 이상 동안이다. 추가의 실시형태에서, 투여가 중단되는 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 이상 동안이다. 일 실시형태에서, 치료 화합물은 소정의 기간 동안, 뒤이어 별도의 기간 동안 개체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 치료 화합물은 제1 기간 및 제1 기간에 뒤이어 투여가 제2 기간 동안 중단되는 제2 기간, 뒤이어 치료 화합물의 투여가 시작되는 제3 기간 및 그 후에 제3 기간에 뒤이어 투여가 중단되는 제4 기간 동안 투여된다. 이러한 실시형태의 일 양태에서, 치료 화합물의 투여 기간과 뒤이어 투여가 중단되는 기간은 결정된 또는 미정된 기간 동안 반복된다. 추가의 실시형태에서, 투여 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 이상 동안이다. 추가의 실시형태에서, 투여가 중단되는 기간은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 이상 동안이다.

[1654] 본원에 사용된 제형, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용 가능한"은 치료를 받는 대상체의 일반적인 건강에 미치는 어떠한 지속적인 유해 효과를 갖지 않음을 의미한다.

[1655] "API"는 활성 약학적 성분을 지칭한다.

[1656] 용어 "부형제" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 담체, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 일 실시형태에서, 각각의 구성요소는 약학적 제형의 다른 성분과 상용적인 의미에서 "약학적으로 허용 가능하고", 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 다른 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기간과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 이는 합리적인 이익/위험 비(benefit/risk ratio)에 상응한다. 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005]; 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009]; 문헌[Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007]; 문헌[Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009]를 참조한다.

[1657] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 이것이 투여되는 개체에게 유의한 자극을 야기하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 무효화시키지 않는 화합물의 제형을 지칭한다. 특정한 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기재된 화합물을 염산, 하이드로브롬산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산,

살리실산 등과 같은 산과 반응시킴으로써 수득된다. 일부 경우, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 기재된 산성기를 갖는 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄염, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염 또는 마그네슘염, 유기 염기, 예컨대 디사이클로헥실아민, *N*-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민의 염, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 등과의 염과 같은 염을 형성함으로써 또는 이전에 결정된 다른 방법에 의해 수득된다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 이것이 의약에서 사용될 수 있는 한 특정하게 제한되지 않는다. 본원에 기재된 화합물이 염기와 형성하는 염의 예는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 및 알루미늄과 같은 무기 염기와의 이의 염; 메틸아민, 에틸아민 및 에탄올아민과 같은 유기 염기와의 이의 염; 리신 및 오르니틴과 같은 염기성 아미노산과의 이의 염; 및 암모늄염을 포함한다. 염은 산 부가염일 수 있으며, 이는 염산, 하이드로브롬산, 하이드로요오드산, 황산, 질산 및 인산과 같은 무기산; 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산 및 에탄설폰산과 같은 유기산; 아스파르트산 및 글루탐산과 같은 산성 아미노산과의 산 부가염에 의해 구체적으로 예시된다.

[1658] 용어 "약학적 조성물"은 본원에 기재된 화합물과 다른 화학적 구성요소(본원에서 종합적으로 "부형제"로 지칭됨), 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제 및/또는 증점제의 혼합물을 지칭한다. 약학적 조성물은 대상체에게의 화합물의 투여를 용이하게 한다. 직장, 경구, 정맥내, 에어로졸, 비경구, 안내, 폐 및 국소 투여를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 화합물을 투여하는 다수의 기법이 당업계에 존재한다.

[1659] 화합물 제조

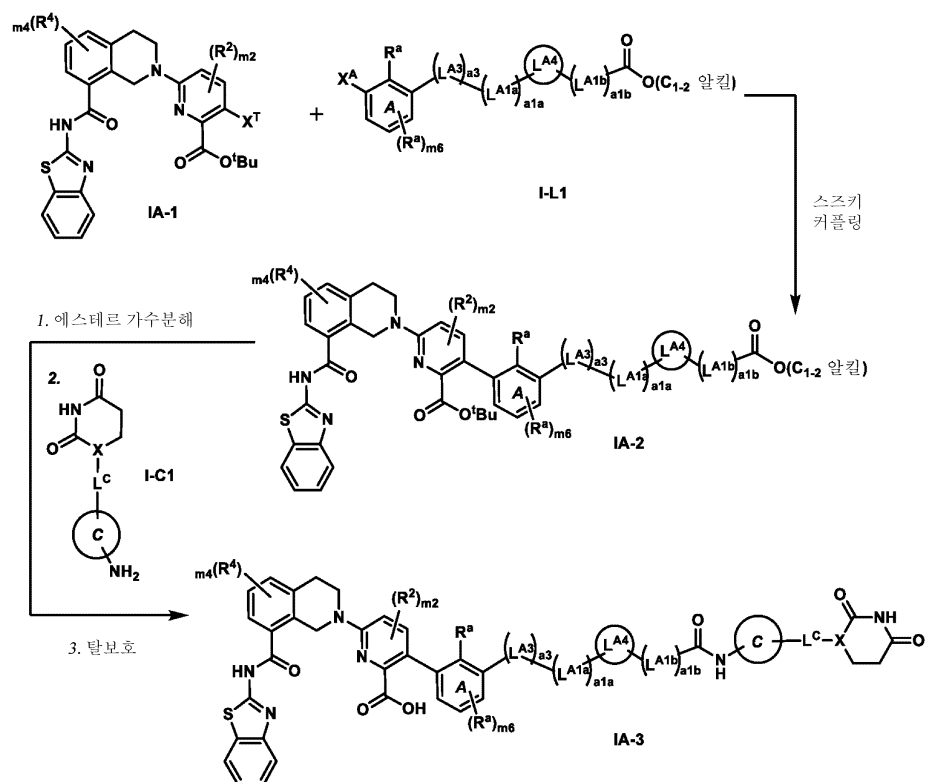
[1660] 본원에 개시된 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 알려진 화합물 또는 쉽게 제조되는 중간체로부터 당업자에게 알려지거나 본원의 교시의 측면에서 알려진 표준 합성 방법 및 절차를 이용함으로써 여러가지 방식으로 제조될 수 있다.

[1661] 유기 분자의 제조 및 작용기 형질전환과 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌으로부터 또는 분야의 표준 교재로부터 수득될 수 있다. 하나 또는 몇몇 공급원으로 제한되지는 않지만, 전통적인 교재, 예컨대 문헌[R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)]; 문헌[L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994)]; 문헌[Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001]; 및 문헌[Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]가 당업계에 알려진 유기 합성의 유용하고 인정된 참조 교재이다. 합성 방법의 하기 설명은 본 개시내용의 화합물의 제조를 위한 일반적인 절차를 예시하기 위해 설계되지만 이로 제한되지 않는다.

[1662] 본원에 개시된 합성 과정은 매우 다양한 작용기에 내약성이 있을 수 있으며, 따라서 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다. 과정은 일반적으로 전체 과정의 종료 시 또는 종료 부근에서 원하는 최종 화합물을 제공하지만, 특정한 경우 화합물을 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다.

[1663]

반응식 1



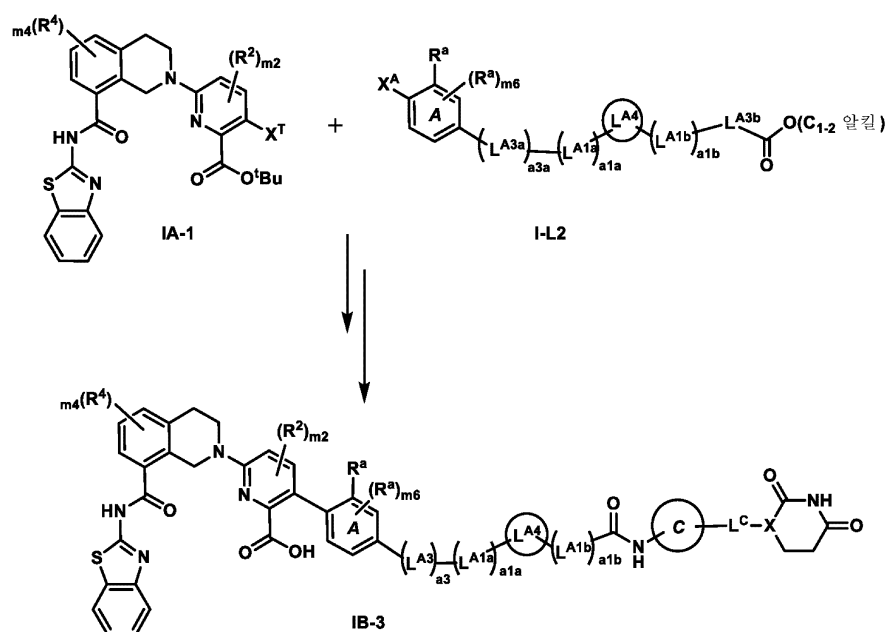
[1664]

[1665]

반응식 1은 R^1 이 $C(O)OH$ 이고; 각각의 나머지 변수가 화학식 (I-A)에 따라 정의되는 화학식 (I-A)의 화합물인 화합물 IA-3의 합성을 도시한다. 화합물 IA-1은 표준 스즈키 커플링 조건 하에 화합물 I-L1과 반응하여 X^A 및 X^T 중 하나가 $B(OH)_2$ 또는 Bpin이고; X^A 및 X^T 중 다른 하나가 $-Br$ 이고; IA-1 및 I-L1의 각각의 나머지 변수가 화학식 (I-A)에 따라 정의되는 화합물 IA-2를 제공한다. IA-2에서 C_{1-2} 알킬 에스테르의 가수분해는 상응하는 카르복실산을 제공하고, 이는 그 후에 표준 아마이드 결합 형성 조건 하에 I-C1과 반응하며, I-C1의 각각의 변수는 화학식 (I-A)에 따라 정의된다. 그 후에, 표준 탈보호 조건 하에 *tert*-부틸기의 제거는 화합물 IA-3을 제공한다.

[1666]

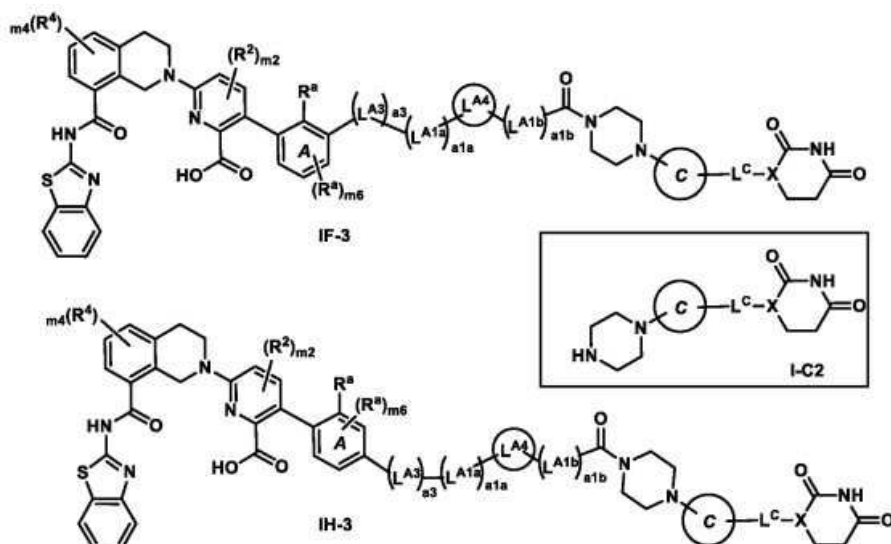
반응식 2



[1667]

[1668] R^1 이 C(O)OH이고; 각각의 나머지 변수가 화학식 (I-B)에 따라 정의되는 화학식 (I-B)의 화합물인 **화합물 IB-3**은 위의 **반응식 1**에서 **화합물 IA-3**에 대해 도시된 방법을 사용하여 **IA-1** 및 **I-L2**로부터 제조된다. X^A 및 X^T 중 하나는 B(OH)₂ 또는 Bpin이고; X^A 및 X^T 중 다른 하나는 -Br이고; **IA-1** 및 **I-L2**의 각각의 나머지 변수는 화학식 (I-B)에 따라 정의된다.

[1669] **반응식 3**

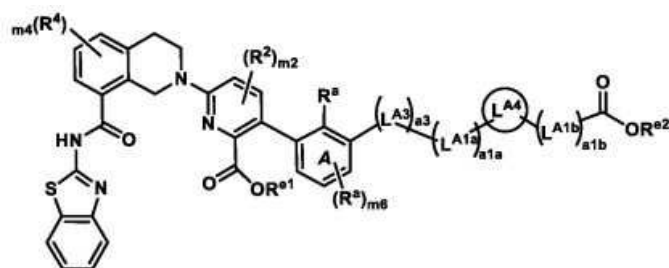


[1670]

[1671] 유사하게는 **반응식 3**에 제시된 바와 같이, **화합물 IF-3**(R^1 이 C(O)OH이고; 각각의 나머지 변수가 화학식 (I-F)에 따라 정의되는 화학식 (I-F)의 화합물) 및 **화합물 IH-3**(R^1 이 C(O)OH이고; 각각의 나머지 변수가 화학식 (I-H)에 따라 정의되는 화학식 (I-H)의 화합물)는 **I-C1** 대신에 **I-C2**(각각의 변수는 화학식 (I-F) 또는 (I-H)에 따라 정의됨)를 사용함으로써 **반응식 1** 및 **2**에 도시된 바와 유사한 방법으로 제조된다.

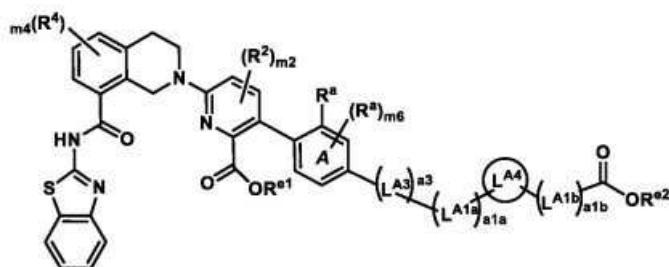
[1672] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 화합물 또는 이의 염이 또한 본원에 제공되고:

[1673] [화학식 (SI-A)]



[1674]

[1675] [화학식 (SI-B)]



[1676]

[1677] 상기 식에서,

[1678] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e로부터 독립적

으로 선택되고;

[1679] m_2 는 0, 1 또는 2이고;

[1680] m_4 는 0, 1, 2 또는 3이고;

[1681] m_6 는 0 또는 1이고;

[1682] R^{e1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[1683] R^{e2} 는 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[1684] a_3 은 0 또는 1이고;

[1685] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1686] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1687] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1688] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[1689] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[1690] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 1 내지 5이고;

[1691] 각각의 R^L 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1692] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[1693] (a) 할로;

[1694] (b) 시아노;

[1695] (c) -OH;

[1696] (d) 옥소;

[1697] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;

[1698] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

[1699] (g) $-NR^dR^e$;

[1700] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;

[1701] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

[1702] (j) $C(=O)OH$;

[1703] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;

[1704] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;

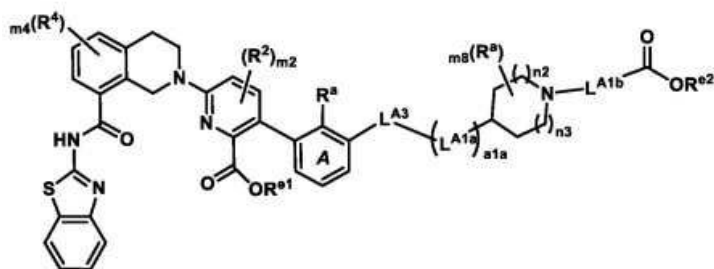
[1705] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;

- [1706] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [1707] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [1708] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [1709] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [1710] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [1711] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [1712] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1713] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [1714] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^d$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1715] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1716] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1717] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [1718] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, $m2$ 는 0이고; $m4$ 는 0이고; $m6$ 은 0이다.
- [1719] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^a 는 독립적으로 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)이다.
- [1720] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, $m2$ 는 0이고; $m4$ 는 0이고; $m6$ 은 0이고; R^a 는 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)이다.
- [1721] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이다. 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, L^{A3} 은 $-O-$ 이다. 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이고; L^{A3} 은 $-O-$ 이다.
- [1722] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 3 또는 4이다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 3일 수 있다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 4일 수 있다.
- [1723] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 2 또는 5이다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 5일 수 있다.

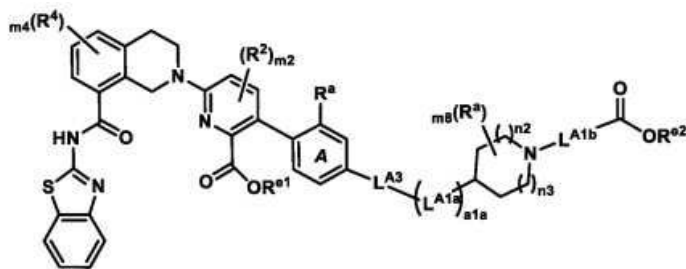
[1724] 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2$ 이다. 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, L^{A1a} 의 각 경우는 $-CHR^L$ 또는 $-C(R^L)_2$ -이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2$ -이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2$ -이다. 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, L^{A1b} 의 각 경우는 $-CHR^L$ 또는 $-C(R^L)_2$ -이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2$ -이고; L^{A1a} 의 각 경우는 $-CH_2$ -이다. 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1725] 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 화합물은 각각 화학식 (SI-A-1) 및 (SI-B-1)의 화합물 또는 이의 염이고:

[1726] [화학식 (SI-A-1)]



[1728] [화학식 (SI-B-1)]



[1730] 상기 식에서,

[1731] 각각의 R² 및 R⁴는 할로, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 C₁₋₃ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[1732] $m2$ 는 0 또는 1이고;

[1733] m_4 는 0 또는 1이고;

[1734] $\mathbf{a} \mathbf{1} \mathbf{a}$ 는 0, 1, 2 또는 3이고;

[1735] n2는 0 또는 1이고;

[1736] $n3$ 은 0 또는 1이고;

[1737] m8은 0, 1 또는 2이고;

[1738] 각각의 R^a 는 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1739] R^{e1}은 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이고;

[1740] R^{e2}는 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이고;

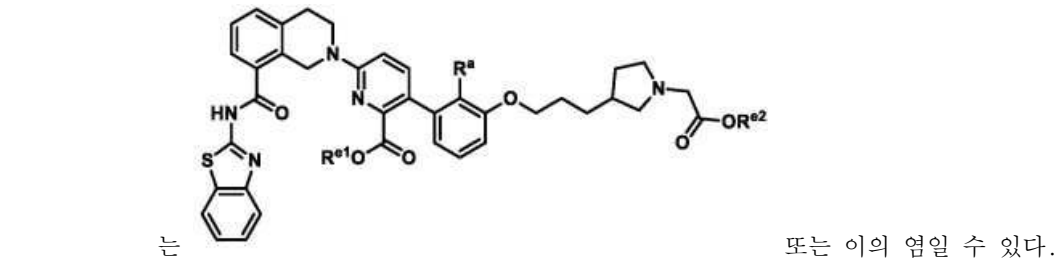
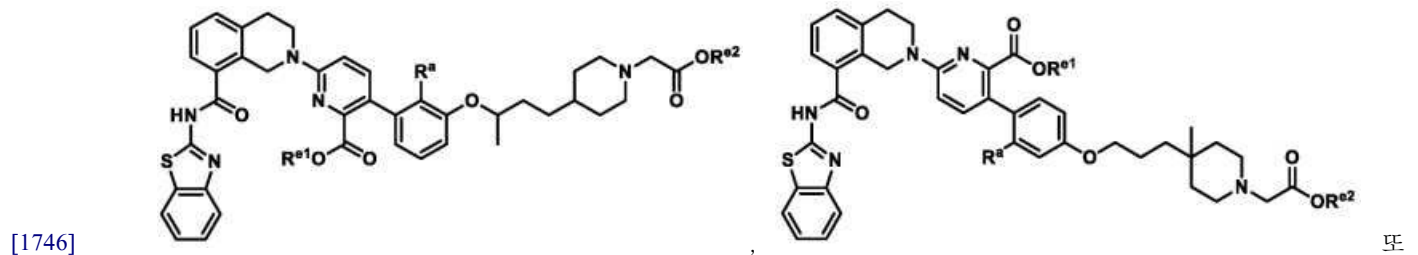
[1741] L^{A3} 은 -O- 및 -N(H)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1742] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1743] $a1a$ 는 0 내지 3의 정수이고;

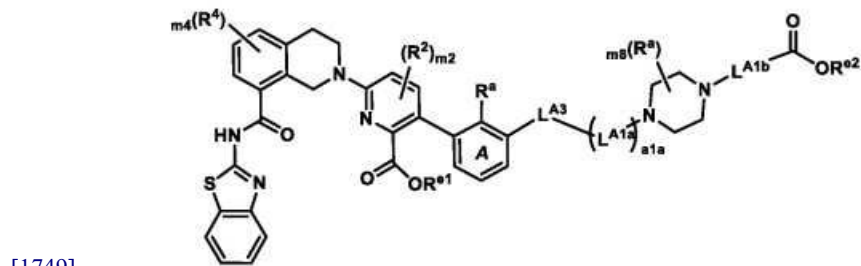
[1744] 각각의 R^L 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1745] 화학식 (SI-A-1) 및 (SI-B-1)의 일부 실시형태에서, $m2$ 는 0이고; $m4$ 는 0이고; L^{A1a} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A3} 은 -O-이고; L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, 화학식 (SI-A-1) 및 (SI-B-1)의 화합물은

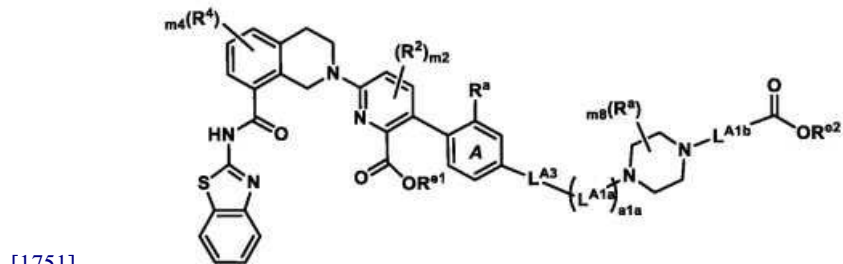


[1747] 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-A) 및 화학식 (SI-B)의 화합물은 각각 화학식 (SI-A-2) 또는 화학식 (SI-B-2)의 화합물 또는 이의 염이고:

[1748] [화학식 (SI-A-2)]

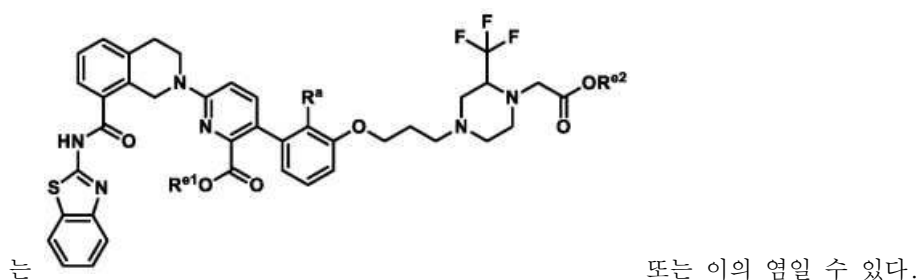
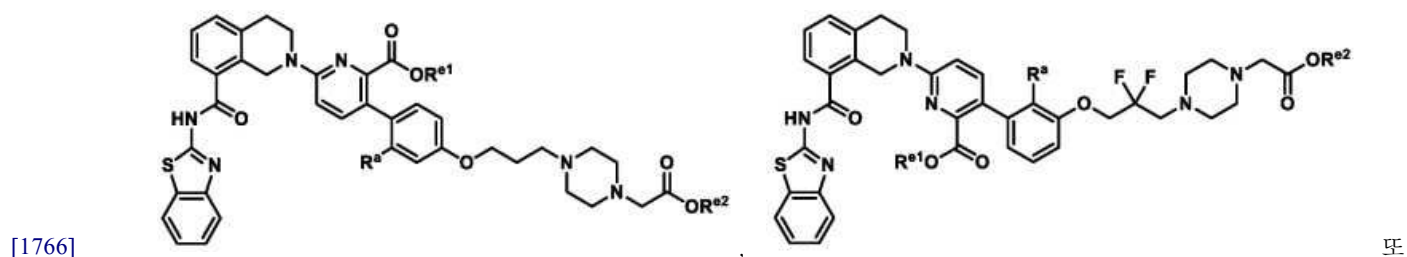


[1750] [화학식 (SI-B-2)]



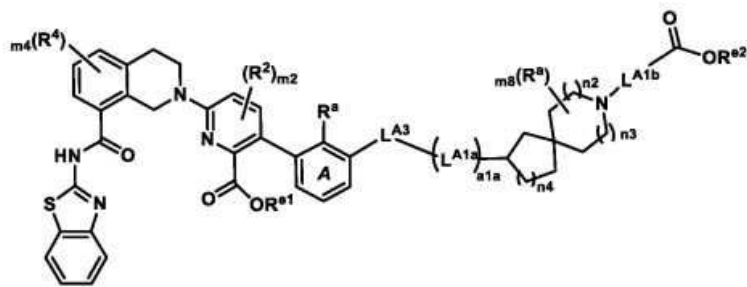
[1752] 상기 식에서,

- [1753] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;
- [1754] $m2$ 는 0 또는 1이고;
- [1755] $m4$ 는 0 또는 1이고;
- [1756] $a1a$ 는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [1757] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;
- [1758] 각각의 R^a 는 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1759] R^{e1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [1760] R^{e2} 는 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [1761] L^{A3} 은 -O- 및 -N(H)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1762] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1763] $a1a$ 는 0 내지 3의 정수이고;
- [1764] 각각의 R^L 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [1765] 화학식 (SI-A-2) 및 화학식 (SI-B-2)의 일부 실시형태에서, $m2$ 는 0이고; $m4$ 는 0이고; L^{A1a} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A3} 은 -O-이고; L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, 화학식 (SI-A-2) 및 화학식 (SI-B-2)의 화합물은



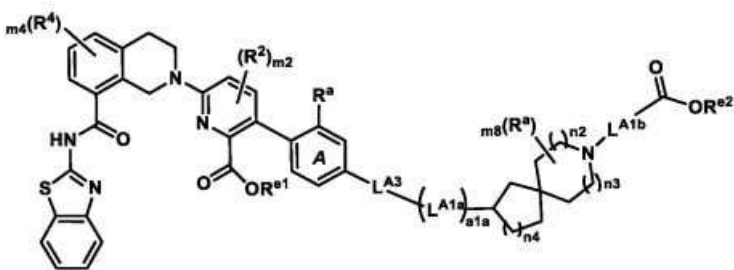
- [1767] 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-A) 또는 화학식 (SI-B)의 화합물은 각각 화학식 (SI-A-3) 또는 화학식 (SI-B-3)의 화합물 또는 이의 염이고:

[1768] [화학식 (SI-A-3)]



[1769]

[1770] [화학식 (SI-B-3)]



[1771]

[1772] 상기 식에서,

[1773] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[1774] m_2 는 0 또는 1이고;

[1775] m_4 는 0 또는 1이고;

[1776] a_{1a} 는 0, 1, 2 또는 3이고;

[1777] n_2 는 0 또는 1이고;

[1778] n_3 은 0 또는 1이고;

[1779] n_4 는 0, 1 또는 2이고;

[1780] m_8 은 0, 1 또는 2이고;

[1781] R^a 는 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1782] R^{e1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[1783] R^{e2} 는 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[1784] L^{A3} 은 -O- 및 -N(H)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

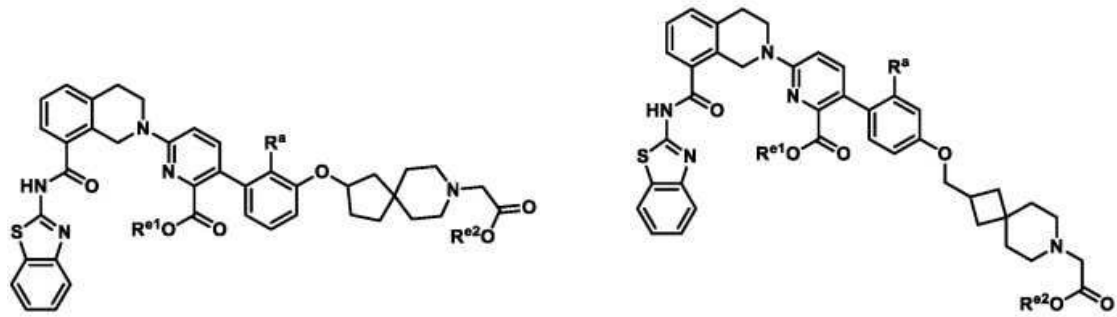
[1785] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1786] a_{1a} 는 0 내지 3의 정수이고;

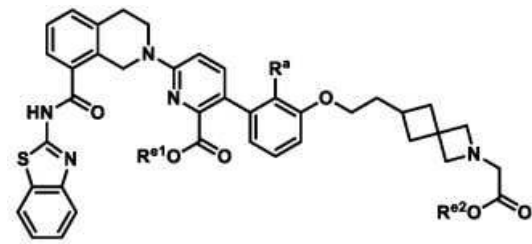
[1787] 각각의 R^L 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1788] 화학식 (SI-A-3) 및 화학식 (SI-B-3)의 일부 실시형태에서, m_2 는 0이고; m_4 는 0이고; m_8 은 0이고; L^{A1a} 의 0 내지

2 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이고; L^{A3} 은 $-\text{O}-$ 이고; L^{A1b} 는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 예를 들어, 화학식 (SI-A-3) 및 화학식 (SI-B-3)의 화합물은



또는

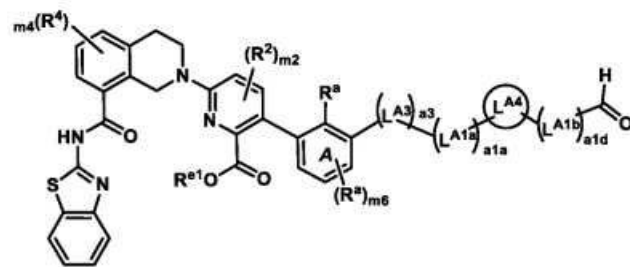


또는 이의 염일 수 있다.

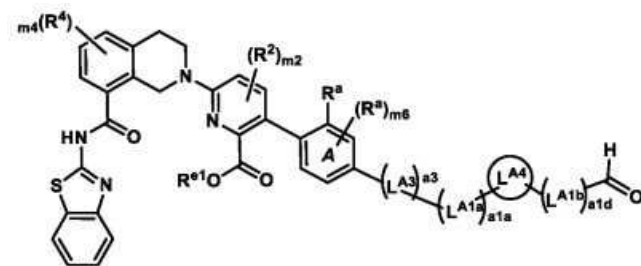
화학식 (SI-A), (SI-B), (SI-A-1), (SI-B-1), (SI-A-2), (SI-B-2), (SI-A-3) 및 (SI-B-3) 중 하나 이상의 화합물의 예시적인 실시형태는 실시예 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 52, 54, 55, 56, 57, 60, 62, 63, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 77, 78, 80, 81, 84, 85, 86, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 99, 100, 102, 103, 106, 107, 109, 110, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 160, 161, 163, 168, 174, 175, 177, 181, 183, 187, 189, 190, 192, 193, 194, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 215, 216, 223, 224 및 229에 기재된 특정한 화합물을 포함한다.

화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 화합물 또는 이의 염이 또한 본원에 제공되고:

[화학식 (SI-E)]



[화학식 (SI-G)]



상기 식에서,

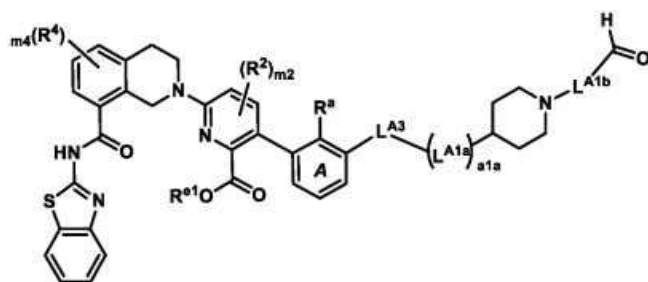
- [1797] 각각의 R^2 및 R^4 는 H, C_{1-3} 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되고;
- [1798] $a3$ 은 0 또는 1이고;
- [1799] $m2$ 는 0, 1 또는 2이고;
- [1800] $m4$ 는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [1801] $m6$ 은 0 또는 1이고;
- [1802] R^{e1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [1803] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1804] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1805] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [1806] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [1807] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [1808] $a1a$ 는 0 내지 5의 정수이고;
- [1809] $a1d$ 는 0 내지 4의 정수이며, 단, $a1a + a1d$ 는 1 내지 4이고;
- [1810] 각각의 R^l 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1811] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [1812] (a) 할로;
- [1813] (b) 시아노;
- [1814] (c) -OH;
- [1815] (d) 옥소;
- [1816] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [1817] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [1818] (g) $-NR^dR^e$;
- [1819] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [1820] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;
- [1821] (j) $C(=O)OH$;
- [1822] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [1823] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [1824] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;

- [1825] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [1826] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [1827] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [1828] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [1829] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [1830] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [1831] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1832] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [1833] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1834] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1835] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1836] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1837] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [1838] 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $m2$ 는 0이고; $m4$ 는 0이고; $m6$ 은 0이다.
- [1839] 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, R^a 는 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬 (예를 들어 CH_3 또는 CF_3)이다.
- [1840] 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $m2$ 는 0이고; $m4$ 는 0이고; $m6$ 은 0이고; R^a 는 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)이다.
- [1841] 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이다. 일부 실시형태에서, L^{A3} 은 $-O-$ 이다. 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이고; L^{A3} 은 $-O-$ 이다.
- [1842] 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1d$ 는 2 또는 5이다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 5일 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2$ 이다.
- [1843] 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $a1a$ 는 0이고; $a1d$ 는 1, 2 또는 3이다.

[1844] 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $a1a$ 는 0이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, $a1a$ 는 0이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 일부 실시형태에서, 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1845] 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-E)의 화합물은 화학식 (SI-E-1)의 화합물 또는 이의 염이고:

[1846] [화학식 (SI-E-1)]



[1847]

[1848] 상기 식에서,

[1849] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[1850] $m2$ 는 0 또는 1이고;

[1851] $m4$ 는 0 또는 1이고;

[1852] $a1a$ 는 1, 2 또는 3이고;

[1853] R^a 는 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1854] R^{e1} 은 H , 또는 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

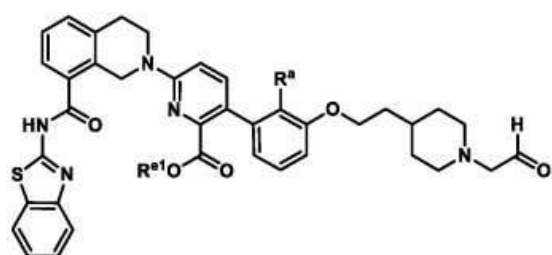
[1855] L^{A3} 은 $-O-$ 및 $-N(H)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1856] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

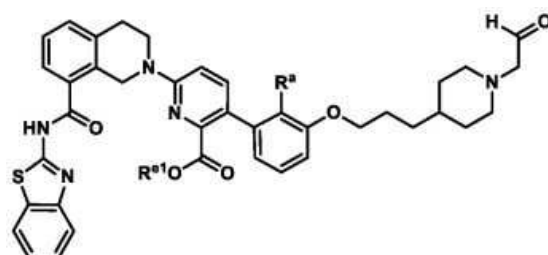
[1857] $a1a$ 는 0 내지 3의 정수이고;

[1858] 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1859] 화학식 (SI-E-1)의 일부 실시형태에서, $m2$ 는 0이고; $m4$ 는 0이고; L^{A1a} 의 1 내지 3 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A3} 은 $-O-$ 이고; L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, 화학식 (SI-E-1)의 화합물은



또는



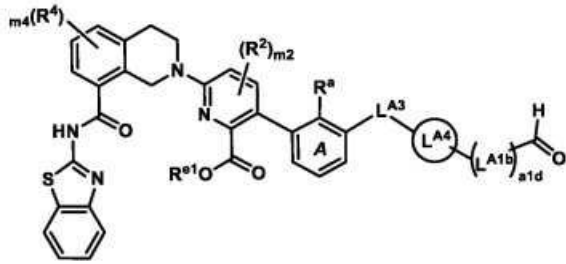
또

[1860]

는 이의 염일 수 있다.

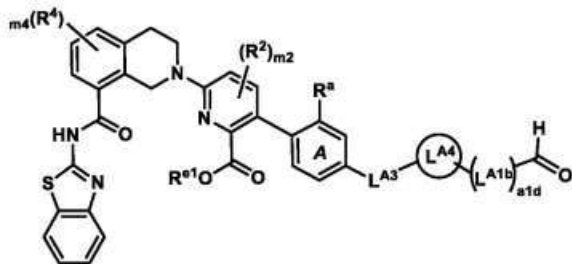
[1861] 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-E) 및 화학식 (SI-G)의 화합물은 각각 화학식 (SI-E-2) 및 화학식 (SI-G-2)의 화합물 또는 이의 염이고:

[1862] [화학식 (SI-E-2)]



[1863]

[1864] [화학식 (SI-G-2)]



[1865]

[1866] 상기 식에서,

[1867] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 및 C_{1-3} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[1868] m_2 는 0 또는 1이고;

[1869] m_4 는 0 또는 1이고;

[1870] a_{1d} 는 1, 2 또는 3이고;

[1871] L^{A4} 는 사이클로헥실렌 또는 페닐렌(예를 들어 1,4-사이클로헥실렌 또는 1,4-페닐렌)이고;

[1872] R^a 는 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

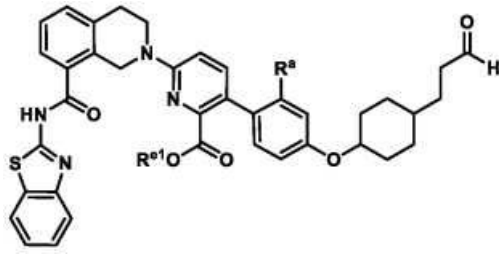
[1873] R^{e1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[1874] L^{A3} 은 -O- 및 -N(H)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

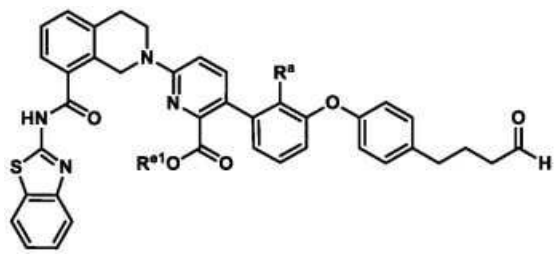
[1875] L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1876] 각각의 R^L 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1877] 화학식 (SI-E-2) 및 (SI-G-2)의 일부 실시형태에서, m_2 는 0이고; m_4 는 0이고; L^{A3} 은 -O-이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, 화학식 (SI-E-2) 및 화학식 (SI-G-2)의 화합물은



또는



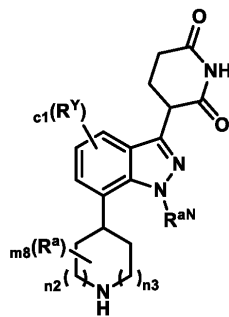
또는 이

의 염일 수 있다.

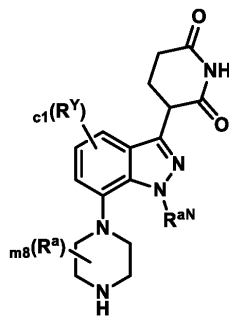
화학식 (SI-E), (SI-G), (SI-E-1), (SI-E-2) 및 (SI-G-2) 중 하나 이상의 화합물의 예시적인 실시형태는 실시예 8, 16, 28, 29, 34, 44, 53, 65, 66, 73, 74, 75, 76, 87, 95, 98, 111, 137, 154, 156, 158, 162, 164, 167, 169, 170, 171, 178, 182, 191, 195, 196, 197, 198, 212, 213 및 214에 기재된 특정한 화합물을 포함한다.

화학식 (I-Ind-1), (I-Ind-2) 및 (I-Ind-3)의 화합물 또는 이의 염이 또한 본원에 제공되고:

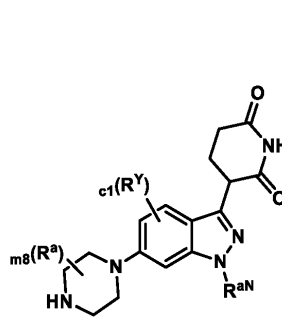
[화학식 (I-Ind-1)]



[화학식 (I-Ind-2)]



[화학식 (I-Ind-3)]



상기 식에서,

각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

$n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

R^{an} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

$m8$ 은 0 내지 4이고;

각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

(a) 할로;

(b) 시아노;

(c) -OH;

(d) 옥소;

(e) $-C_{1-6}$ 알콕시;

(f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

(g) $-NR^dR^e$;

(h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;

(i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

- [1898] (j) $C(=O)OH$;
- [1899] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [1900] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [1901] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [1902] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [1903] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [1904] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [1905] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [1906] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [1907] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [1908] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1909] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [1910] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1911] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1912] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1913] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1914] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [1915] 화학식 (I-Ind-1), (I-Ind-2) 및 (I-Ind-3)의 일부 실시형태에서, $c1$ 은 0이다.
- [1916] 화학식 (I-Ind-1)의 일부 실시형태에서, $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 1이다.
- [1917] 화학식 (I-Ind-1), (I-Ind-2) 및 (I-Ind-3)의 일부 실시형태에서, R^{an} 은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다.
- [1918] 화학식 (I-Ind-1), (I-Ind-2) 및 (I-Ind-3)의 일부 실시형태에서, $c1$ 은 0이고; R^{an} 은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적

으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다.

[1919] 화학식 (I-Ind-2) 및 화학식 (I-Ind-3)의 일부 실시형태에서, c1은 0이고; R^{an}은 -CH₃이고; R^a는 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 -C₁₋₃ 알킬(예를 들어 CH₃ 또는 CF₃)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 화학식 (I-Ind-2) 및 화학식 (I-Ind-3)의 화합물은

[1920] 또는

[1921] 화학식 (I-Ind-1), (I-Ind-2) 및 (I-Ind-3) 중 하나 이상의 화합물의 예시적인 실시형태는 실시예 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 38, 44, 49, 53, 58, 59, 61, 66, 67, 73, 74, 75, 76, 85, 86, 87, 90, 95, 96, 98, 101, 113, 137, 145, 147, 149, 150, 151, 152, 154, 156, 157, 158, 162, 163, 164, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 175, 177, 178, 182, 184, 185, 191, 195, 196, 197, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213 및 214에 기재된 특정한 화합물을 포함한다.

[1922] 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 화합물 또는 이의 염이 또한 본원에 제공되고:

[1923] [화학식 (SI-J)]

[1924]

[1925] [화학식 (SI-K)]

[1926]

[1927] 상기 식에서,

[1928] X는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1929] 할로;

[1930] -B(OH)₂;

[1931] -BF₃⁻;

[1932] -B(OR^T)₂, 각각의 R^T는 독립적으로 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬임; 및



[1933] , L^B 는 1 내지 4개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{2-6} 알킬렌임;

[1934] R^{a1} 은 H, 또는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[1935] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1936] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[1937] $a3b$ 는 0 또는 1이고;

[1938] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1939] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1940] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[1941] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[1942] $a1a$ 는 0 내지 5의 정수이고;

[1943] $a1b$ 는 0 내지 4의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 4이고;

[1944] 각각의 R^L 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1945] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1946] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

[1947] R^{an} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[1948] $m8$ 은 0, 1 또는 2이다.

[1949] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[1950] (a) 할로;

[1951] (b) 시아노;

[1952] (c) -OH;

[1953] (d) 옥소;

[1954] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;

[1955] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

[1956] (g) $-NR^dR^e$;

[1957] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;

[1958] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

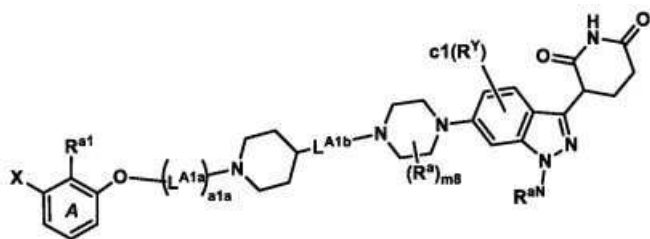
[1959] (j) $C(=O)OH$;

- [1960] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [1961] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [1962] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [1963] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [1964] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [1965] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [1966] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [1967] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [1968] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [1969] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1970] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [1971] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1972] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1973] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1974] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1975] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [1976] 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이다. 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 일부 실시형태에서, L^{A3} 은 $-O-$ 이다. 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이고; L^{A3} 은 $-O-$ 이다.
- [1977] 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 일부 실시형태에서, $a1a + a1b$ 는 2 또는 5이다. 예를 들어, $a1a + a1b$ 는 5일 수 있다.
- [1978] 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 일부 실시형태에서, $a1a$ 는 0이고; $a3b$ 는 0 또는 1이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이다. 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 일부 실시형태에서, $a1a$ 는 0이고; $a3b$ 는 0 또는 1이고; L^{A1b} 의

각 경우는 $-\text{CH}\mathbf{R}^{\text{L}}$ 또는 $-\text{C}(\mathbf{R}^{\text{L}})_2$ -이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 화학식 (SI-J) 및 화학식 (SI-K)의 일부 실시형태에서, 각각의 $\mathbf{R}^{\text{L}}$ 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-\text{C}_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

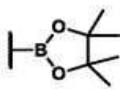
[1979] 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-J)의 화합물은 화학식 (SI-J-1)의 화합물 또는 이의 염이고:

[1980] [화학식 (SI-J-1)]



[1981]

[1982] 상기 식에서,



[1983] X는 Br, Cl 또는 이고;

[1984] m8은 0 또는 1이고;

[1985] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[1986] R^3 는 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1987] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1988] **a1a**는 1 내지 4의 정수이고;

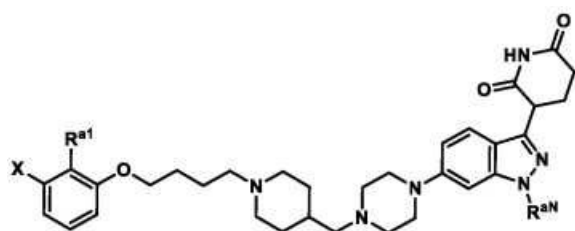
[1989] 각각의 $\mathbf{R}^1$ 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬(예를 들어 CH_3 또는 CF_3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1990] 각각의 $\mathbf{R}^Y$ 는 H, 또는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[1991] $c1$ 은 0 또는 1이고;

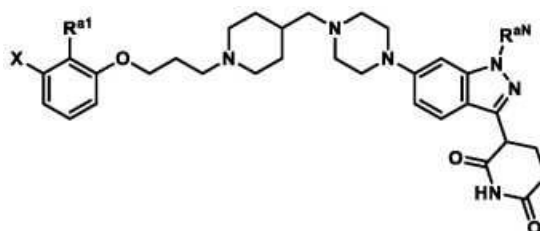
[1992] R^{aN} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다.

[1993] 화학식 (SI-J-1)의 일부 실시형태에서, **c1**은 0이고; **m8**은 0이고; L^{A1a} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1b} 는 $-CH_2-$ 이다. 예를 들어, 화학식 (SI-J-1)의 화합물은



[1994]

또는



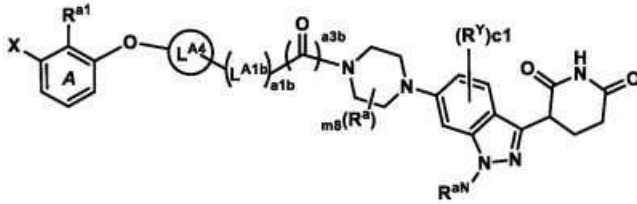
또

는 이의 염일 수 있다.

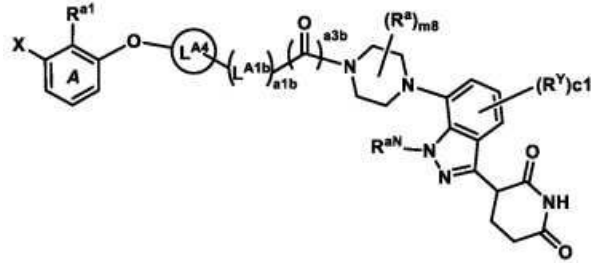
[1995] 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-J) 또는 화학식 (SI-K)의 화합물은 각각 화학식 (SI-J-2) 또는 화학식 (SI-

K-2)의 화합물 또는 이의 염이고:

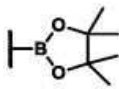
[1996] [화학식 (SI-J-2)]



[1998] [화학식 (SI-K-2)]



[2000] 상기 식에서,



[2001] X는 Br, Cl 또는 이고;

[2002] m8은 0 또는 1이고;

[2003] Ra1은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C1-3 알킬이고;

[2004] LA4는 사이클로헥실렌 또는 페닐렌(예를 들어 1,4-사이클로헥실렌 또는 1,4-페닐렌)이고;

[2005] LA1b는 -CH2-, -CHR^L- 및 -C(R^L)2-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2006] a1b는 1 내지 4의 정수이고;

[2007] a3b는 0 또는 1이고;

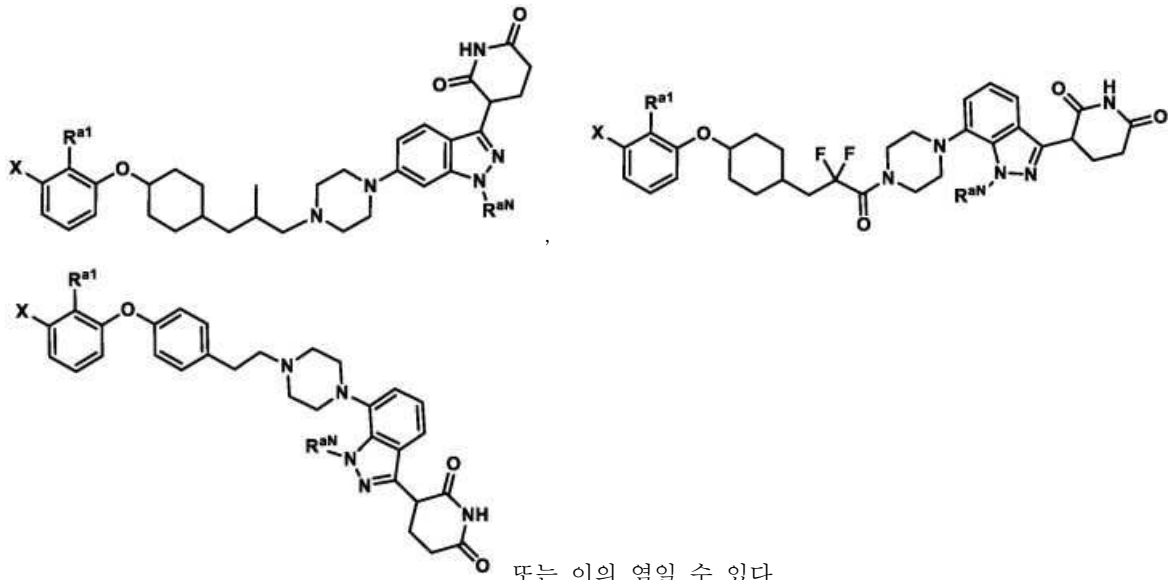
[2008] 각각의 R^L은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 -C1-3 알킬(예를 들어 CH3 또는 CF3)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2009] 각각의 R^y는 H, 또는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C1-3 알킬이고;

[2010] c1은 0 또는 1이고;

[2011] RaN은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C1-6 알킬이다.

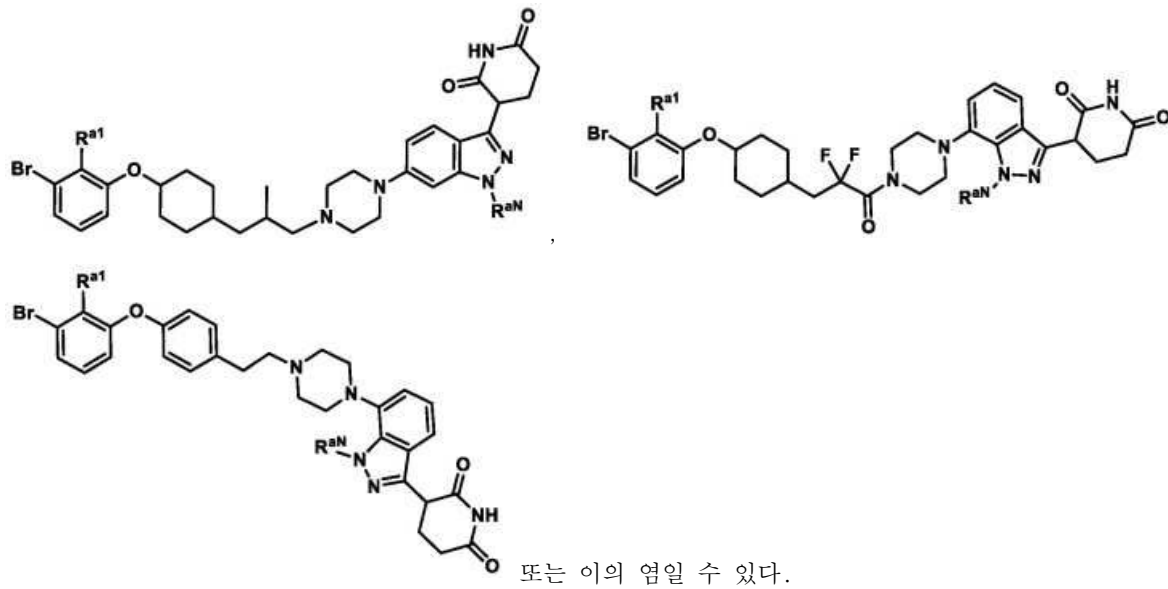
[2012] 화학식 (SI-J-2) 및 화학식 (SI-K-2)의 일부 실시형태에서, c1은 0이고; m8은 0이고; LA1b의 0 내지 1 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)2-이고; LA1b의 나머지의 각 경우는 -CH2-이다. 예를 들어, 화학식 (SI-J-2) 및 화학식 (SI-K-2)의 화합물은



[2013]

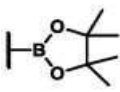
또는

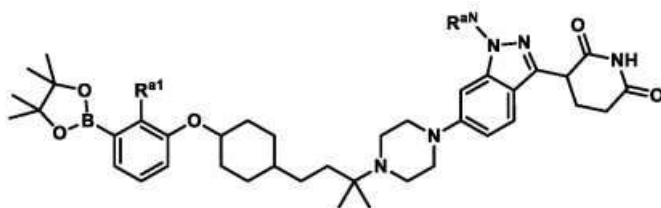
예를 들어, 화학식 (SI-J-2) 및 화학식 (SI-K-2)의 화합물은



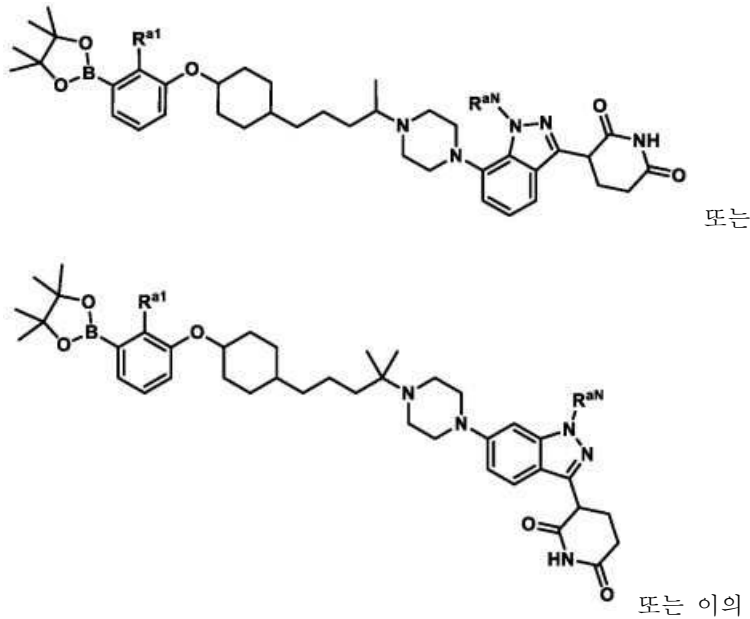
[2015]

또는

화학식 (SI-J-2) 및 화학식 (SI-K-2)의 일부 실시형태에서, X는  이고, c1은 0이고; m8은 0이고; L^{A1b}의 0 내지 1 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1b}의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이다. 예를 들어, 화학식 (SI-J-2) 및 화학식 (SI-K-2)의 화합물은



[2017]



[2018]

[2019]

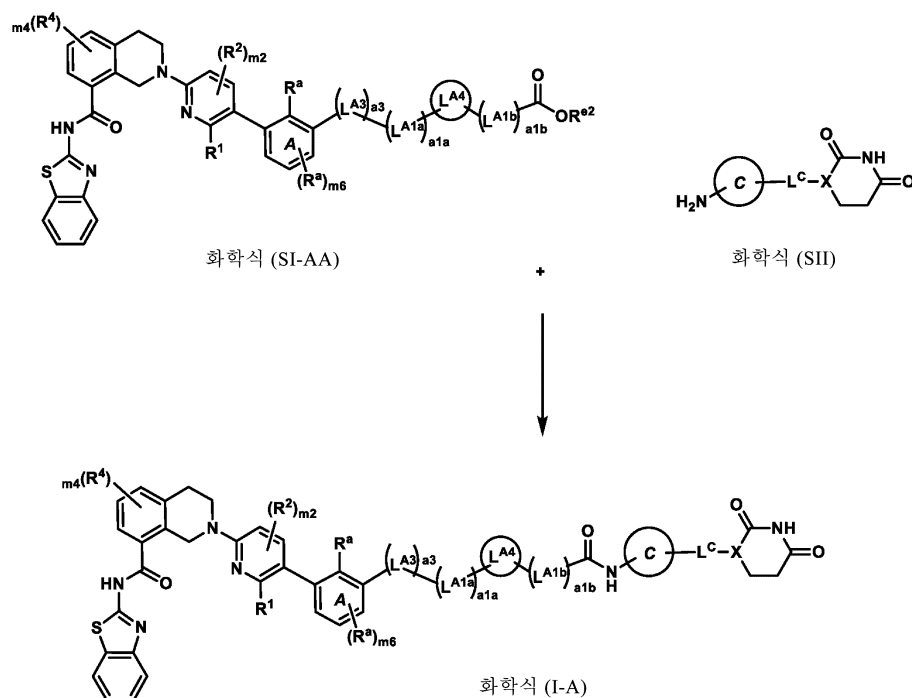
화학식 (SI-J), (SI-K), (SI-J-1), (SI-J-2) 및 (SI-K-2)의 하나 이상의 화합물의 예시적인 실시형태는 실시예 49, 58, 59, 61, 90, 101, 113, 145, 157, 172, 184, 185, 207, 208, 209, 210 및 211에 기재된 특정한 화합물을 포함한다.

[2020]

화학식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공되며, **반응식 A**에 도시된 바와 같이 화학식 (SI-AA)의 화합물을 화학식 (SII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하고:

[2021]

반응식 A



[2022]

상기 식에서,

[2023]

m_4 는 0, 1, 2 또는 3(예를 들어 0)이고;

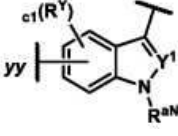
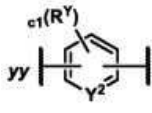
[2024]

m_2 는 0, 1 또는 2(예를 들어 0)이고;

[2025]

각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2026]

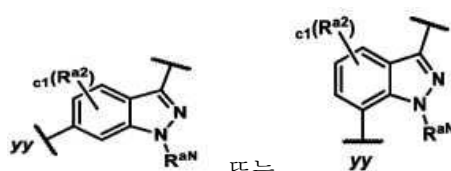
- [2027] $m6$ 은 0 또는 1이고;
- [2028] R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2029] (a) $C(O)OH$,
- [2030] (b) $C(O)NR^dR^e$, 및
- [2031] (c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [2032] $a3$ 은 0 또는 1이고;
- [2033] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2034] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5이고;
- [2035] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2036] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [2037] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [2038] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [2039] 각각의 R^l 은 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ 알킬})$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ 할로알킬})$; $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2040] R^{e2} 는 H, 또는 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [2041]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2042] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [2043] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2044] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [2045] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y 이고;
- [2046] yy 는 $-C(O)NH-$ 모이어티에의 부착점을 나타내고;
- [2047] X 는 CH 또는 N이고;
- [2048] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X 가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [2049] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [2050] (a) 할로;
- [2051] (b) 시아노;

- [2052] (c) -OH;
- [2053] (d) 옥소;
- [2054] (e) -C₁₋₆ 알콕시;
- [2055] (f) -C₁₋₆ 할로알콕시;
- [2056] (g) -NR^dR^e;
- [2057] (h) C(=O)C₁₋₆ 알킬;
- [2058] (i) C(=O)C₁₋₆ 할로알킬;
- [2059] (j) C(=O)OH;
- [2060] (k) C(=O)OC₁₋₆ 알킬;
- [2061] (l) C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬;
- [2062] (m) C(=O)N(R^f)₂;
- [2063] (n) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬);
- [2064] (o) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬);
- [2065] (p) S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및
- [2066] (q) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c로 선택적으로 치환됨;
- [2067] 각각의 R^b는 -(L^b)_b-R^{b1} 및 -R^{b1}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [2068] 각각의 b는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [2069] 각각의 -L^b는 -O-; -N(H)-; -N(C₁₋₃ 알킬)-; -S(O)₀₋₂-; C(=O); 및 C₁₋₃ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2070] 각각의 R^{b1}은 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C₆₋₁₀ 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g로 선택적으로 치환되고;
- [2071] 각각의 R^c는 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OC₁₋₆ 알킬; C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OH; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); 및 S(O)₁₋₂N(R^f)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2072] 각각의 R^d 및 R^e는 H; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OC₁₋₆ 알킬; C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및 1 내지 3개의 R^h로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2073] 각각의 R^f는 H, 및 1 내지 3개의 R^h로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2074] 각각의 R^g는 R^h; C₁₋₃ 알킬 및 C₁₋₃ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2075] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NH₂, -N(H)(C₁₋₃ 알킬); 및 -N(C₁₋₃ 알킬)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[2076] 반응식 A에 도시된 바와 같은 화학식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법에서, 변수 $m4$, R^4 , $m2$, R^2 , R^1 , R^a , $m6$, L^{A3} , $a3$, L^{A1a} , $a1a$, L^{A4} , L^{A1b} , $a1b$, 고리 C, L^C 및 X는 화학식 (I-A)에 대해 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[2077] 화학식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-AA)는 화학식 (SI-A)의 화합물이다. 화학식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-AA)는 화학식 (SI-A-1)의 화합물이다. 화학식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-AA)는 화학식 (SI-A-2)의 화합물이다. 화학식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-AA)는 화학식 (SI-A-3)의 화합물이다.



[2078] 방법의 일부 실시형태에서, 고리 C는 또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{a1} 은 C₁₋₃ 알킬이다.

[2079] 방법의 일부 실시형태에서, $a3$ 은 1이고;

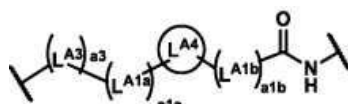
[2080] L^{A3} 은 -O-이고;

[2081] $a1b$ 는 1이고;

[2082] L^{A1b} 는 -CH₂-이고;

[2083] 각각의 L^{A1a} 는 -CH₂- 및 -CH(Me)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 L^{A1a} 는 -CH(Me)-이고;

[2084] L^{A4} 는 -F, 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.

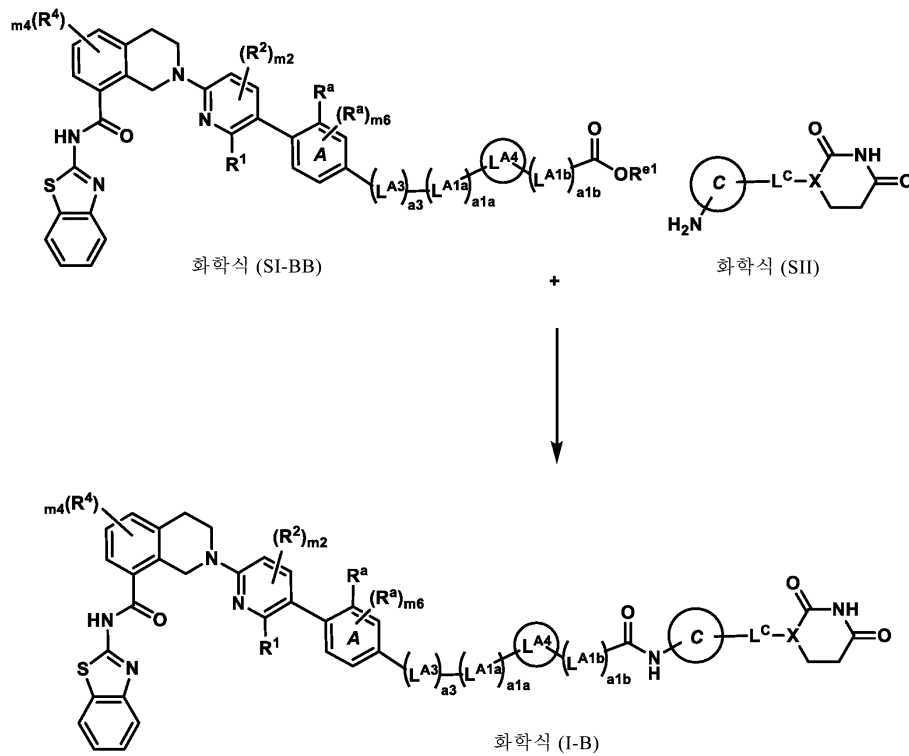


[2085] 방법의 일부 실시형태에서, 모이어티는 표 (L-I-A)에 도시된 군으로부터 선택된다.

[2086] 방법의 일부 실시형태에서, R^{e2} 는 H이고; 방법은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에 화학식 (SI-AA)의 화합물을 화학식 (SII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 표준 아미드 결합 형성 조건의 예는 문헌[Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606-631]에 기재되어 있는 것을 포함하며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 일부 실시형태에서, 방법은 카르복실 활성화제(예를 들어 HATU, HOBT, EDCI, DCC, DIC 등) 및 선택적으로 염기(예를 들어 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 화학식 (SI-AA)의 화합물을 화학식 (SII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[2087] 화학식 (I-B)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 반응식 B에 도시된 바와 같이 화학식 (SI-BB)의 화합물을 화학식 (SII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-B)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하고:

[2088] 반응식 B



[2089]

[2090] 상기 식에서,

[2091] m_4 는 0, 1, 2 또는 3(예를 들어 0)이고;

[2092] m_2 는 0, 1 또는 2(예를 들어 0)이고;

[2093] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2094] m_6 는 0 또는 1이고;

[2095] R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2096] (a) $C(O)OH$,

[2097] (b) $C(O)NR^dR^e$, 및

[2098] (c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;

[2099] a_3 은 0 또는 1이고;

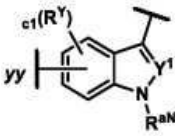
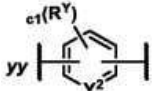
[2100] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2101] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 1 내지 5이고;

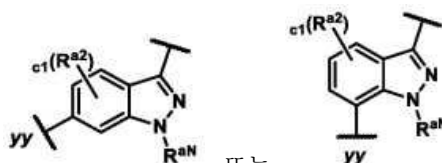
[2102] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

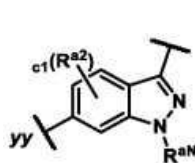
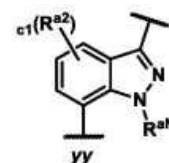
[2103] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2104] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

- [2105] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [2106] 각각의 RL 은 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2107] R^{e2} 는 H, 또는 1 내지 3개의 $-F$ 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [2108]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2109] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [2110] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2111] R^{aH} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [2112] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y 이고;
- [2113] yy 는 $-C(O)NH-$ 모이어티에의 부착점을 나타내고;
- [2114] X 는 CH 또는 N이고;
- [2115] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X 가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [2116] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [2117] (a) 할로;
- [2118] (b) 시아노;
- [2119] (c) $-OH$;
- [2120] (d) 옥소;
- [2121] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [2122] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [2123] (g) $-NR^dR^e$;
- [2124] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [2125] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;
- [2126] (j) $C(=O)OH$;
- [2127] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [2128] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [2129] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [2130] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);

- [2131] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [2132] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [2133] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [2134] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [2135] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [2136] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2137] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [2138] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2139] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2140] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2141] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2142] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [2143] 반응식 B에 도시된 바와 같은 화학식 (I-B)의 화합물을 제조하는 방법에서, 변수 $m4$, R^4 , $m2$, R^2 , R^1 , R^a , $m6$, L^{A3} , $a3$, L^{A1a} , $a1a$, L^{A4} , L^{A1b} , $a1b$, 고리 C , L^C 및 X 는 화학식 (I-B)에 대해 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 화학식 (I-B-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 화학식 (I-B-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-B)의 화합물은 화학식 (I-B-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [2144] 화학식 (I-B)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-BB)는 화학식 (SI-B)의 화합물이다. 화학식 (I-B)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-BB)는 화학식 (SI-B-1)의 화합물이다. 화학식 (I-B)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-BB)는 화학식 (SI-B-2)의 화합물이다. 화학식 (I-B)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-BB)는 화학식 (SI-B-3)의 화합물이다.



[2145] 방법의 일부 실시형태에서, **고리 C**는  또는 이며, **c1**은 0 또는 1이고; **R^{a2}**는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; **R^{al}**은 C₁₋₃ 알킬이다.

[2146] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고;

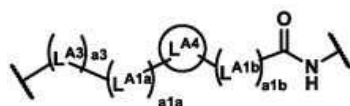
[2147] **L^{A3}**은 -O-이고;

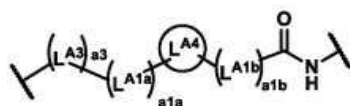
[2148] **a1b**는 1이고;

[2149] **L^{A1b}**는 -CH₂-이고;

[2150] 각각의 **L^{A1a}**는 -CH₂- 및 -CH(Me)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 **L^{A1a}**는 -CH(Me)-이고;

[2151] **L^{A4}**는 -F, 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌이다.



[2152] 방법의 일부 실시형태에서,  모이어티는 **표 (L-I-B)**에 도시된 군으로부터 선택된다.

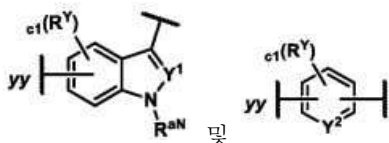
[2153] 방법의 일부 실시형태에서, **R^{e2}**는 H이고; 방법은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에 화학식 (SI-BB)의 화합물을 화학식 (SII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 표준 아미드 결합 형성 조건의 예는 문헌[*Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 606-631]에 기재되어 있는 것을 포함하며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다. 일부 실시형태에서, 방법은 카르복실 활성화제(예를 들어 HATU, HOBT, EDCI, DCC, DIC 등) 및 선택적으로 염기(예를 들어 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민)의 존재 하에 화학식 (SI-BB)의 화합물을 화학식 (SII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[2154] 화학식 (I-E)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공되며, **반응식 E**에 도시된 바와 같이 화학식 (SI-EE)의 화합물을 화학식 (SIII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-E)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하고:

[2174] 각각의 R^l 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2175] R^{e3} 은 H 또는 R^l 이고;

[2176] m8은 0, 1 또는 2이고;



[2177] 고리 C는 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2178] c1은 0, 1, 2 또는 3이고;

[2179] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2180] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[2181] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y 이고;

[2182] yy는 -C(O)NH- 모이어티에의 부착점을 나타내고;

[2183] X는 CH 또는 N이고;

[2184] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;

[2185] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[2186] (a) 할로;

[2187] (b) 시아노;

[2188] (c) -OH;

[2189] (d) 옥소;

[2190] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;

[2191] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

[2192] (g) $-NR^dR^e$;

[2193] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;

[2194] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

[2195] (j) $C(=O)OH$;

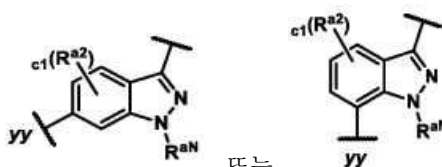
[2196] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;

[2197] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;

[2198] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;

[2199] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);

- [2200] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [2201] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [2202] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [2203] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [2204] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [2205] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2206] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [2207] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2208] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2209] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2210] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2211] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [2212] 반응식 E에 도시된 바와 같은 화학식 (I-E)의 화합물을 제조하는 방법에서, 변수 $m4$, R^4 , $m2$, R^2 , R^1 , R^a , $m6$, L^{A3} , $a3$, L^{A1a} , $a1a$, L^{A4} , L^{A1b} , $a1b$, $m8$, 코리 C, L^C 및 X는 화학식 (I-E)에 대해 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [2213] 화학식 (I-E)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-EE)는 화학식 (SI-E)의 화합물이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-EE)의 화합물은 화학식 (SI-E-1)의 화합물이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-EE)의 화합물은 화학식 (SI-E-2)의 화합물이다.
- [2214] 화학식 (I-E)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SIII)의 화합물은 화학식 (I-Ind-2) 또는 화학식 (I-Ind-3)의 화합물이다.



[2215] 방법의 일부 실시형태에서, **고리 C**는 또는 이며, **c1**은 0 또는 1이고; **R^{a2}**는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; **R^{aN}**은 C₁₋₃ 알킬이다.

[2216] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **L^{A4}**은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[2217] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌; 및

[2218] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[2219] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **alb**은 3 또는 4이고;

[2220] 각각의 **L^{A1b}**는 -CH₂- 및 -CH(Me)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 **L^{A1b}**는 -CH(Me)-이고;

[2221] **L^{A4}**는 (예를 들어) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

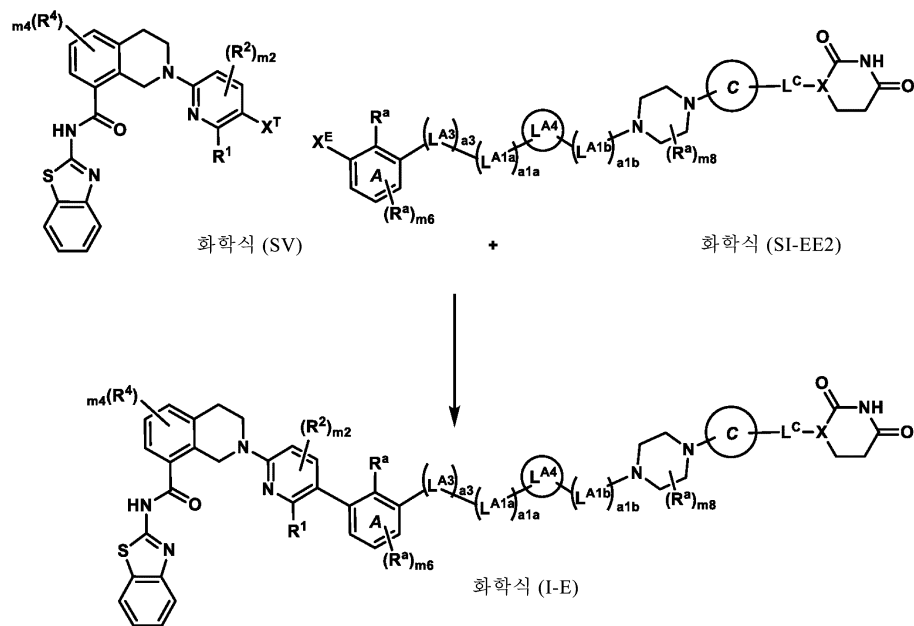
[2222] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 2, 3 또는 4이고; **L^{A4}**은 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

[2223] 방법의 일부 실시형태에서, **R^{e3}**은 H이고; 방법은 표준 환원성 아민화 조건 하에 화학식 (SII-EE)의 화합물을 화학식 (SIII)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 환원제(예를 들어 소듐 트리 아세톡시보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 보로하이드라이드)의 존재 하에, 선택적으로 산(예를 들어 아세트산)의 존재 하에 화학식 (SII-EE)의 화합물을 화학식 (SIII)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

[2224] 화학식 (I-E)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공되며, **반응식 E2**에 도시된 바와 같이 화학식 (SV)의 화합물을 화학식 (SI-EE2)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-E)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하고:

[2225]

반응식 E2



[2226]

[2227]

상기 식에서,

[2228]

m_4 는 0, 1, 2 또는 3(예를 들어 0)이고;

[2229]

m_2 는 0, 1 또는 2(예를 들어 0)이고;

[2230]

각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2231]

R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2232]

(a) $C(O)OH$,

[2233]

(b) $C(O)NR^dR^e$, 및

[2234]

(c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;

[2235]

X^T 및 X^B 중 하나는 할로이고,

[2236]

X^T 및 X^B 중 나머지 하나는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2237]

$-B(OH)_2$;

[2238]

$-BF_3^-$;

[2239]

$-B(OR^T)_2$, 각각의 R^T 는 독립적으로 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬임; 및



[2240]

, L^B 는 1 내지 4개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{2-6} 알킬렌임;

[2241]

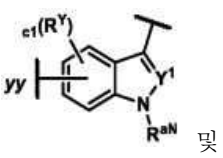
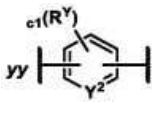
m_6 은 0 또는 1이고;

[2242]

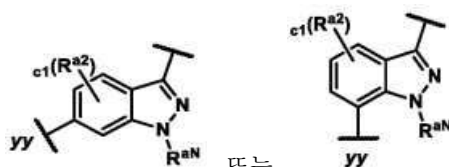
a_3 은 0 또는 1이고;

[2243]

L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [2244] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2245] **ala** 및 **alb**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **ala** + **alb**는 2 내지 5이고;
- [2246] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [2247] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [2248] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [2249] 각각의 R^L 은 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2250] **m8**은 0, 1 또는 2이고;
- [2251]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2252] **c1**은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [2253] 각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2254] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [2255] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;
- [2256] **yy**는 $-C(O)NH-$ 모이어티에의 부착점을 나타내고;
- [2257] **X**는 CH 또는 N이고;
- [2258] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, **X**가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [2259] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [2260] (a) 할로;
- [2261] (b) 시아노;
- [2262] (c) $-OH$;
- [2263] (d) 옥소;
- [2264] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [2265] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [2266] (g) $-NR^dR^e$;
- [2267] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [2268] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

- [2269] (j) $C(=O)OH$;
- [2270] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [2271] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [2272] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [2273] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [2274] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [2275] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [2276] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [2277] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [2278] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [2279] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2280] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [2281] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2282] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2283] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2284] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2285] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [2286] 반응식 E2에 도시된 바와 같은 화학식 (I-E)의 화합물을 제조하는 방법에서, 변수 $m4$, R^4 , $m2$, R^2 , R^1 , R^a , $m6$, L^{A3} , $a3$, L^{A1a} , $a1a$, L^{A4} , L^{A1b} , $a1b$, $m8$, 코리 C, LC 및 X는 화학식 (I-E)에 대해 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-E)의 화합물은 화학식 (I-E-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.



[2287] 방법의 일부 실시형태에서, **고리 C**는 또는 이며, **c1**은 0 또는 1이고; **R^{a2}**는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; **R^{al}**은 C₁₋₃ 알킬이다.

[2288] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **L^{A4}**은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[2289] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌; 및

[2290] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[2291] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **alb**은 3 또는 4이고;

[2292] 각각의 **L^{A1b}**는 -CH₂- 및 -CH(Me)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 **L^{A1b}**는 -CH(Me)-이고;

[2293] **L^{A4}**는 (예를 들어) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[2294] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 2, 3 또는 4이고; **L^{A4}**은 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

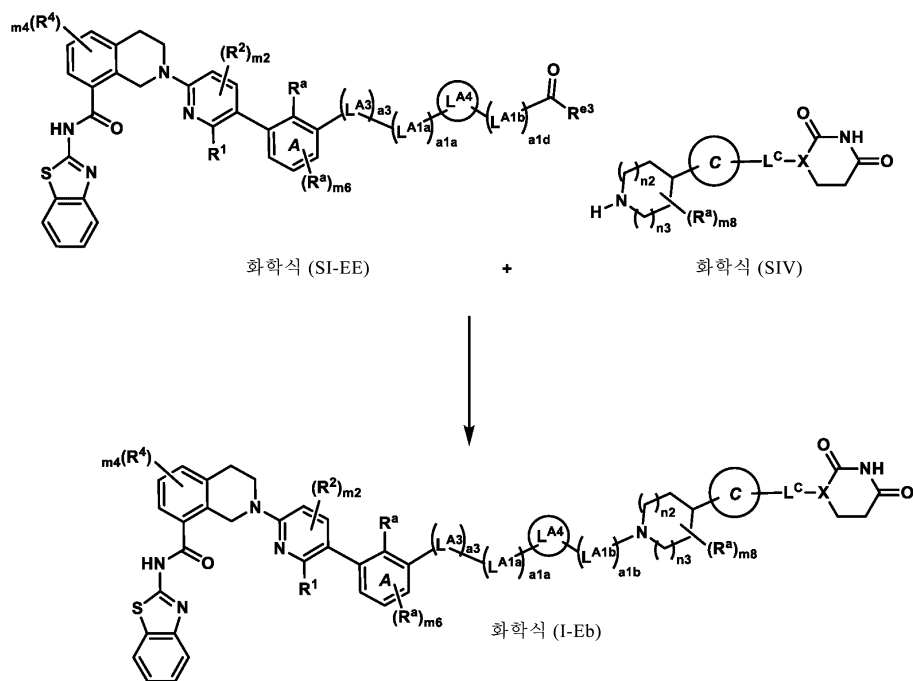
[2295] 방법의 일부 실시형태에서, **X^T**는 -B(OH)₂ 또는 -Bpin이고; **X^E**는 할로이다.

[2296] 방법의 일부 실시형태에서, **X^T**는 할로이고; **X^E**는 -B(OH)₂ 또는 -Bpin이다.

[2297] 방법의 일부 실시형태에서, **R^{c3}**은 H이고; 방법은 표준 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 (SII-EE2)의 화합물을 화학식 (SV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 팔라듐 촉매(예를 들어 CataCXium A Pd G3)의 존재 하에 화학식 (SII-EE2)의 화합물을 화학식 (SV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

[2298] 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공되며, **반응식 Eb**에 도시된 바와 같이 화학식 (SI-EE)의 화합물을 화학식 (SIV)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하고:

[2299] 반응식 Eb



[2300]

[2301] 상기 식에서,

[2302] m_4 는 0, 1, 2 또는 3(예를 들어 0)이고;

[2303] m_2 는 0, 1 또는 2(예를 들어 0)이고;

[2304] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군 으로부터 독립적으로 선택되고;

[2305] m_6 는 0 또는 1이고;

[2306] R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2307] (a) $C(O)OH$,

[2308] (b) $C(O)NR^dR^e$, 및

[2309] (c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;

[2310] a_3 은 0 또는 1이고;

[2311] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2312] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2313] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

[2314] a_{1d} 는 0 내지 4의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1d}$ 는 1 내지 4이고;

[2315] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2316] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적 으로 치환됨; 및

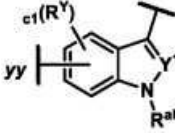
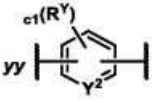
[2317] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[2318] 각각의 R^l 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2319] R^{e3} 은 H 또는 R^l 이고;

[2320] $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[2321] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;

[2322] 고리 C는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2323] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

[2324] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2325] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[2326] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y 이고;

[2327] yy 는 $-C(O)NH-$ 모이어티에의 부착점을 나타내고;

[2328] X 는 CH 또는 N이고;

[2329] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X 가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;

[2330] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

[2331] (a) 할로;

[2332] (b) 시아노;

[2333] (c) -OH;

[2334] (d) 옥소;

[2335] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;

[2336] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

[2337] (g) $-NR^dR^e$;

[2338] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;

[2339] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

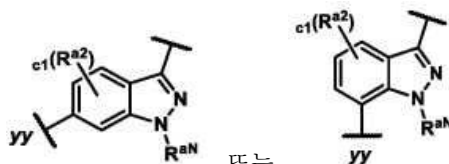
[2340] (j) $C(=O)OH$;

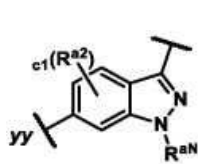
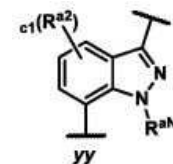
[2341] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;

[2342] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;

[2343] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;

- [2344] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [2345] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [2346] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [2347] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [2348] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [2349] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [2350] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2351] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [2352] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2353] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2354] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2355] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2356] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [2357] 반응식 Eb에 도시된 바와 같은 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제조하는 방법에서, 변수 $m4$, R^4 , $m2$, R^2 , R^1 , R^a , $m6$, L^{A3} , $a3$, L^{A1a} , $a1a$, L^{A4} , L^{A1b} , $a1b$, $n2$, $n3$, $m8$, 고리 C, L^c 및 X는 화학식 (I-Eb)에 대해 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-1)의 화합물이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-2)의 화합물이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-3)의 화합물이다.
- [2358] 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-EE)는 화학식 (SI-E)의 화합물이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-EE)의 화합물은 화학식 (SI-E-1)의 화합물이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (SI-EE)의 화합물은 화학식 (SI-E-2)의 화합물이다.
- [2359] 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제조하는 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (SIV)는 화학식 (I-Ind-1)의 화합물이다.



[2360] 방법의 일부 실시형태에서, **고리 C**는  또는 이며, **c1**은 0 또는 1이고; **R^{a2}**는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; **R^{al}**은 C₁₋₃ 알킬이다.

[2361] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **L^{A4}**은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[2362] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌; 및

[2363] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[2364] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **alb**은 3 또는 4이고;

[2365] 각각의 **L^{A1b}**는 -CH₂- 및 -CH(Me)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 **L^{A1b}**는 -CH(Me)-이고;

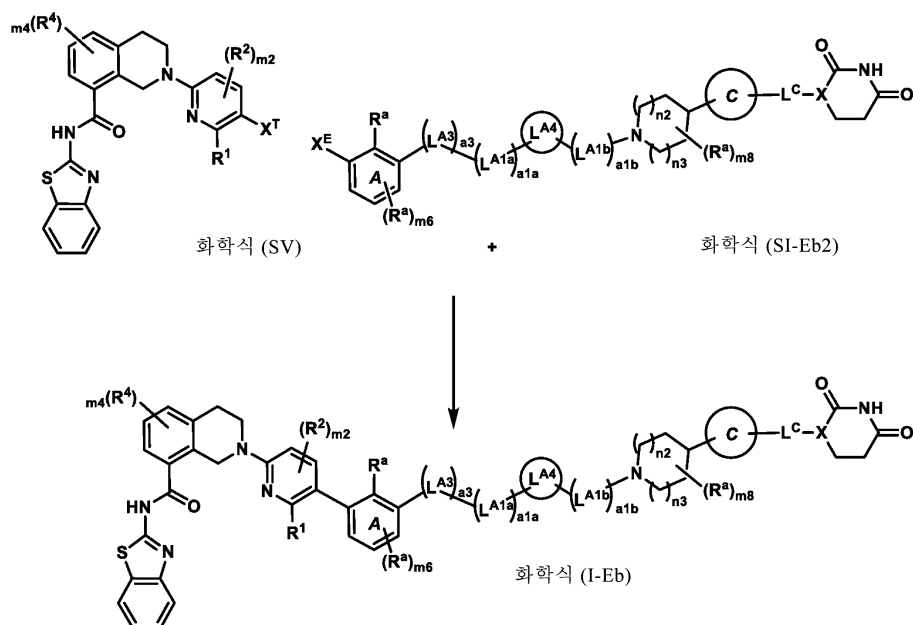
[2366] **L^{A4}**는  (예를 들어 ) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[2367] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 2, 3 또는 4이고; **L^{A4}**은 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

[2368] 방법의 일부 실시형태에서, **R^{e3}**은 H이고; 방법은 표준 환원성 아민화 조건 하에 화학식 (SII-EE)의 화합물을 화학식 (SIV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 환원제(예를 들어 소듐 트리 아세톡시보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드 또는 소듐 보로하이드라이드)의 존재 하에, 선택적으로 산(예를 들어 아세트산)의 존재 하에 화학식 (SII-EE)의 화합물을 화학식 (SIV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

[2369] 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공되며, **반응식 Eb2**에 도시된 바와 같이 화학식 (S V)의 화합물을 화학식 (SI-Eb2)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하고:

[2370] 반응식 Eb2



[2371]

[2372] 상기 식에서,

[2373] m_4 는 0, 1, 2 또는 3(예를 들어 0)이고;

[2374] m_2 는 0, 1 또는 2(예를 들어 0)이고;

[2375] 각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2376] R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2377] (a) C(O)OH,

[2378] (b) C(O)NR^dR^e, 및

[2379] (c) C(O)OC₁₋₆ 알킬로서, 상기 식에서 C₁₋₆ 알킬은 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환됨;

[2380] X^T 및 X^E 중 하나는 할로이고,

[2381] X^T 및 X^E 중 나머지 하나는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2382] -B(OH)₂;

[2383] -BF₃⁻;

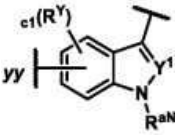
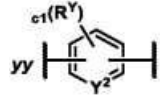
[2384] -B(OR^T)₂, 각각의 R^T는 독립적으로 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬임; 및

[2385] , L^B는 1 내지 4개의 R^a로 선택적으로 치환되는 C₂₋₆ 알킬렌임;

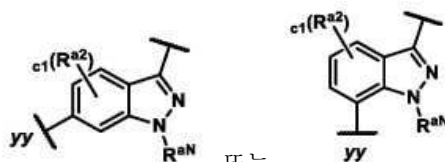
[2386] m_6 은 0 또는 1이고;

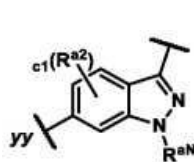
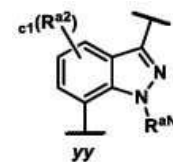
[2387] a_3 은 0 또는 1이고;

[2388] L^{A3}은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [2389] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2390] **ala** 및 **alb**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **ala** + **alb**는 2 내지 5이고;
- [2391] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [2392] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [2393] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [2394] 각각의 R^L 은 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2395] **m8**은 0, 1 또는 2이고;
- [2396]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2397] **c1**은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [2398] 각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2399] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [2400] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;
- [2401] **yy**는 $-C(O)NH-$ 모이어티에의 부착점을 나타내고;
- [2402] **X**는 CH 또는 N이고;
- [2403] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, **X**가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [2404] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [2405] (a) 할로;
- [2406] (b) 시아노;
- [2407] (c) $-OH$;
- [2408] (d) 옥소;
- [2409] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [2410] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [2411] (g) $-NR^dR^e$;
- [2412] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [2413] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

- [2414] (j) $C(=O)OH$;
- [2415] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [2416] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [2417] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [2418] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [2419] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [2420] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [2421] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [2422] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [2423] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [2424] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2425] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [2426] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2427] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2428] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2429] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2430] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [2431] 반응식 Eb2에 도시된 바와 같은 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제조하는 방법에서, 변수 $m4$, R^4 , $m2$, R^2 , R^1 , R^a , $m6$, L^{A3} , $a3$, L^{A1a} , $a1a$, L^{A4} , L^{A1b} , $a1b$, $n2$, $n3$, $m8$, 고리 C, LC 및 X는 화학식 (I-Eb)에 대해 본원에서 정의된 바와 같을 수 있다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-1)의 화합물이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-2)의 화합물이다. 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 (I-Eb)의 화합물은 화학식 (I-Eb-3)의 화합물이다.



[2432] 방법의 일부 실시형태에서, **고리 C**는  또는 이며, **c1**은 0 또는 1이고; **R^{a2}**는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; **R^{al}**은 C₁₋₃ 알킬이다.

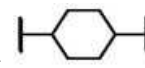
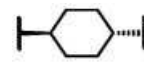
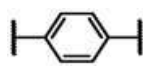
[2433] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **L^{A4}**은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[2434] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌; 및

[2435] 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[2436] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 0이고; **alb**은 3 또는 4이고;

[2437] 각각의 **L^{A1b}**는 -CH₂- 및 -CH(Me)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, 0 내지 1개의 **L^{A1b}**는 -CH(Me)-이고;

[2438] **L^{A4}**는  (예를 들어 ) 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[2439] 방법의 일부 실시형태에서, **a3**은 1이고; **L^{A3}**은 -O-이고; **ala**은 2, 3 또는 4이고; **L^{A4}**은 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌이다.

[2440] 방법의 일부 실시형태에서, **X^T**는 -B(OH)₂ 또는 -Bpin이고; **X^E**는 할로이다.

[2441] 방법의 일부 실시형태에서, **X^T**는 할로이고; **X^E**는 -B(OH)₂ 또는 -Bpin이다.

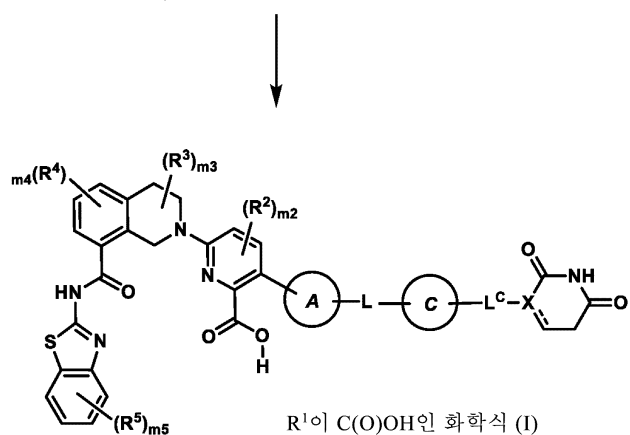
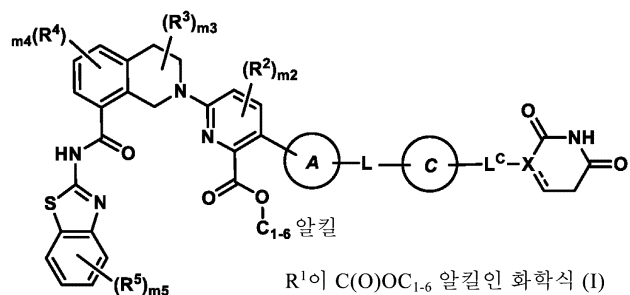
[2442] 방법의 일부 실시형태에서, **R^{c3}**은 H이고; 방법은 표준 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 (SII-Eb2)의 화합물을 화학식 (SV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 팔라듐 촉매(예를 들어 CataCXium A Pd G3)의 존재 하에 화학식 (SII-Eb2)의 화합물을 화학식 (SV)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

[2443] 반응식 I에 도시된 바와 같이 **R¹**이 C(O)OH인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 본원에 제공되며,

[2444] 방법은

[2445] **R¹**이 C(O)OC₁₋₆ 알킬인 화학식 (I)의 화합물을 산 또는 염기와 반응시켜 **R¹**이 C(O)OH인 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하고:

[2446] 반응식 I



[2447] 상기 식에서,
[2448]

[2449] **고리 A**는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[2450] (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[2451] (b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

[2452] 각각의 R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2453] $m2$ 는 0, 1 또는 2이고;

[2454] $m3$ 및 $m4$ 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[2455] $m5$ 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[2456] L 은 $-(L^A)_{n1}$ -이며, 상기 식에서 L^A 및 $n1$ 은 (AA) 또는 (BB)에 따라 정의되고:

[2457] (AA)

[2458] $n1$ 은 3 내지 15의 정수이고;

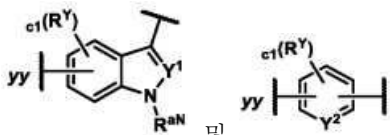
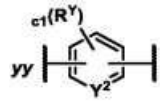
[2459] 각각의 L^A 는 L^{A1} , L^{A3} 및 L^{A4} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A4} 이고;

[2460] (BB)

[2461] $n1$ 은 0 내지 20의 정수이고;

[2462] 각각의 L^A 는 L^{A1} 및 L^{A3} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2463] 각각의 L^{A1} 은 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

- [2464] 각각의 L^{A3} 은 $-N(R^d)-$, $-N(R^b)-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $C(=O)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2465] 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [2466] (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및
- [2467] (b) C_{6-15} 아릴렌 또는 5 내지 15원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;
- [2468] 단, L 은 임의의 $N-O$, $O-O$, $N-N$, $N-S(O)_0$ 또는 $O-S(O)_{0-2}$ 결합을 함유하지 않고;
- [2469] 각각의 R^f 은 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2470]  고리 C는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2471] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [2472] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2473] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [2474] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y 이고;
- [2475] yy 는 L 에의 부착점을 나타내고;
- [2476] X 는 CH, C 또는 N이고;
- [2477]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [2478] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X 가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [2479] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [2480] (a) 할로;
- [2481] (b) 시아노;
- [2482] (c) $-OH$;
- [2483] (d) 옥소;
- [2484] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [2485] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [2486] (g) $-NR^dR^e$;
- [2487] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;

- [2488] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;
- [2489] (j) $C(=O)OH$;
- [2490] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [2491] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [2492] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [2493] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [2494] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [2495] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [2496] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [2497] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [2498] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [2499] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2500] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [2501] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2502] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2503] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2504] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2505] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [2506] 반응식 I에 도시된 바와 같이 R^1 이 $C(O)OH$ 인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에서, $m5$, R^5 , $m4$, R^4 , $m3$, R^3 , $m2$, R^2 , $코리 A$, L , $코리 C$, L^C 및 X 는 본원에서 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같을 수 있다. 방법의 일부 실시형태에서, L 은 (L-1)이다. 방법의 일부 실시형태에서, L 은 (L-2)이다. 방법의 일부 실시형태에서, L 은 (L-3)이다. 방법의 일부 실시형태에서, L 은 (L-3a)이다. 방법의 일부 실시형태에서, L 은 (L-3b)이다. 방법의 일부 실시형태에서, L 은 (L-3c)이다. 방법의 일부 실시형태에서, L 은 (L-3d)이다. 방법의 일부 실시형태에서,

L은 (L-4)이다.

[2507] 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-A)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-B)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-C)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-D)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-E)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-Ea)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-Eb)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-F)의 화합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I-G)의 화합물을 제공한다.

[2508] 일부 실시형태에서, 방법은 R^1 이 C(O)O^tBu인 화학식 (I)의 화합물을 산(예를 들어 TFA 또는 HCl)과 반응시켜 R^1 이 C(O)OH인 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[2509] 실시예

[2510] 본원에 개시된 실시예 중 일부에서, 원하는 화학 반응 순서의 최종 생성물은 하나의 입체 중심에서 강조된 입체 화학 *orl* 표기법으로 구조적으로 도시된다. 일부 이러한 실시예에서, 동일한 화합물의 화학명에서, 이러한 입체 중심은 구조식의 썬키/파선 표현에 기초하여 임시(tentative) 위치배열(예를 들어 (R)- 또는 (S)-)로 지정된다. 그러나, 이러한 입체 중심은 *orl* 표기법과 일관된 위치배열을 갖는 것으로 이해되어야 한다. 구체적으로, 이러한 입체 중심은 해결되어 있으나, 이의 특정 위치배열은 결정된 적이 없다. 이에, 달리 명시되지 않는 한, 이 화합물을 초래하는 출발 물질 및 중간체는 이의 화학명에 제공된 임시 지정에도 불구하고 이 입체 중심에서 *orl* 표기법을 포함한다.

[2511] 예를 들어, 실시예 116의 화합물 289a는 하기로부터 선택되는 단일 입체이성질체이다:

[2512] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산; 및

[2513] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산.

[2514] 동일한 실시예의 단계 A에 제공된 중간 생성물은 *orl* 표기법을 포함한다. 따라서, 이는 하기로부터 선택되는 단일 입체이성질체이다:

[2515] *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트; 및

[2516] *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트.

[2517] 추가의 명료성을 위해, *orl* 표기법을 고려한 화학명은 하나의 입체 중심에서 강조된 입체화학 *orl* 표기법을 갖는 최종 생성물에 대해 제공된다. 이러한 화학명은 괄호(즉, "[]") 안에 들어간다. 이들 화학명에서, 접두사 "*rel*"은 화학명에 제시된 입체화학 위치배열이 상대적임을 의미한다. 예시하기 위해, 화합물이 하나의 입체 중심을 함유하고 이의 화학명이 접두사 "*rel*"로 시작할 때, 이 입체 중심은 해결되어 있는 것이지만, 이의 절대 위치배열은 (R)- 또는 (S)-이다. 이와 같이, 이는 이의 상응하는 구조에 *orl* 강조된 입체화학 표기법으로 표지되어야 한다.

[2518] 예를 들어, 화합물 289a에 대해 *orl* 표기법을 고려하는 화학명은 하기와 같다:

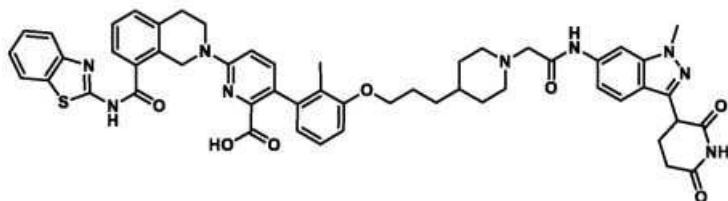
[2519] 실시예 116에 포함된 바와 같은 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산].

[2520] 입체 중심이 하나 초과인 입체 중심을 갖는 화합물의 화학명에서 별표("*")로 표시될 때, 별표로 표시된 입체 중심은 해결되어 있는 것이지만, 이의 절대 위치배열은 (R)- 또는 (S)-이다. 이와 같이, 하나의 입체 중심이 별표로 표시되는 화학명에서, 입체 중심은 이의 상응하는 구조에 *or*1 강조된 입체화학 표기법으로 표시되어야 한다.

[2521] 예를 들어, 화합물 282b에 대해 별표를 포함하는 화학명은 하기와 같다:

[2522] 실시예 185에 포함된 바와 같은 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산].

[2523] 실시예 1. 화합물 121의 제조



[2524]

[2525] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2526] 방법 1

[2527] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트

[2528] 3-브로모-2-메틸페놀(1 당량), *tert*-부틸 4-(3-브로모프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1 당량)와 포타슘 카르보네이트(3 당량)를 DMF에서 조합하고, 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시키고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트를 오일로서 제공하고, 이를 이론적 수율로 추정하여 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 412.2 [M + H]⁺.

[2529] 단계 B. 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘, HCl

[2530] *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1 당량)와 4 M HCl을 DCM 중 디옥산(10 당량)에서 조합하고, 주위 온도 하에 40시간 동안 혼합하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 및 헥산으로 트리투레이션하고, 재증발시키고, 생성된 고체를 진공 하에 밤새 건조시켜 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘, HCl을 제공하였다. MS (ESI) m/z : 312.2 [M + H]⁺.

[2531] 단계 C. 메틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트

[2532] 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘, HCl(1 당량), 메틸 2-브로모아세테이트(1 당량) 및 포타슘 카르보네이트(4 당량)를 DMF에서 조합하고, 50℃에서 16시간 동안 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시키고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트(w/ 10%의 메탄올 중 7 N NH₃ 용액))에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고 농축시켜 메틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트를 제공하였다. MS (ESI) m/z : 384.2 [M+H]⁺.

[2533] 단계 D. 메틸 2-(4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트

[2534] 메틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(1 당량), 비스(피나콜라토)디보론(1.7 당량) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물(0.1 당량)을 1,4-디옥산에서 조합하였다. 그 후에, 포타슘 아세테이트(3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트, 물 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조

시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔(헵탄/에틸 아세테이트 구배) 상에서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하여, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 메틸 2-(4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 432.4 [M+H]⁺.

[2535] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2536] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-브로모피콜리네이트와 메틸 2-(4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트를 1,4-디옥산에서 조합하였다. 포타슘 포스페이트(4 당량) 및 CataCxiium Pd G3(0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 가열 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트, 물 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 염수로 세척하였다. 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 이론적 수율을 가정하여 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 790.4 [M+H]⁺.

[2537] 단계 F. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산

[2538] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(1 당량)를 THF, 메탄올 및 물의 혼합물에 용해시켰다. 리튬 하이드록사이드(10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. pH를 포름산으로 약 5 내지 6으로 조정하고, 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물에서 트리투레이션하여 고체를 제공하고, 이를 여과하고, 물로 행구고, 진공 하에 건조시켜 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 776.4 [M+H]⁺.

[2539] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2540] 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(1 당량)을 DMF와 DIEA의 혼합물(5 당량)에 용해시켰다. HATU(1.2 당량)를 용액에 첨가하고, 믹스를 주위 온도에서 5분 동안 놔두었다. 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(1 당량)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 부가적인 양의 DIEA 및 HATU(원래 사용된 양의 1/3)를 반응 혼합물에 그리고 5분 동안 교반하였다. 150 mg 부가적인 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(1 당량)을 용액에 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 계속 혼합하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기물을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 이론적 수율을 추정하여 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 1016.4 [M+H]⁺.

[2541] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2542] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(1 당량)를 DCM과 트리플루오로아세트산의 혼합물(50 당량)에 용해시켰다. 반응을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시키고, 분취 RP-HPLC(물/아세트오니트릴, 각각 내에서 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유 분획을 조합하고, 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산을 제공하고, 이를 이론적 수율을 가정하여 추가 정제 없이 사용하였다.

1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산을 제공하였다. **MS** (ESI) m/z : 960.4 $[M+H]^+$; **^1H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.97 – 9.63 (m, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.14 – 3.11 (m, 2H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.90 – 2.87 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.40 – 2.07 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 5H), 1.48 – 1.02 (m, 8H).

방법 2:

단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트

MeCN(20 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (4.43 g, 32.08 mmol, 3 당량), *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.27 g, 10.69 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 4.37 mmol, 40.82% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.09 – 7.07 (m, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.38 – 1.30 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H)

단계 B. 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘

HCl/EtOAc(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 4.37 mmol, 1 당량)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(1.5 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

MS (ESI) m/z : 313.9 $[M+3]^+$.

단계 C. 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트

MeCN(15 mL) 중 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(1 g, 3.20 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(534.84 mg, 3.20 mmol, 354.20 μ L, 1 당량) 및 K_2CO_3 (885.24 mg, 6.41 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(0.5 g, 1.26 mmol, 39.19% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

MS (ESI) m/z : 399.9 $[M+3]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.23 – 3.18 (m, 2H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.84 – 1.79 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 4H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

1,4-디옥산(5 mL) 중 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(500 mg, 1.26 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(768.89 mg, 1.26 mmol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(91.41 mg, 125.52 μ mol, 0.1 당량) 및 K_3PO_4 (1.5 M, 2.51 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에

서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(800 mg, 696.51 μmol , 55.49% 수율, 70% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[2556] MS (ESI) m/z : 804.5 [M+H]⁺.

[2557] 단계 E. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산

[2558] THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(342.86 mg, 298.51 μmol , 70% 순도, 1 당량)의 용액에 LiOH(1 M, 895.52 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH 5로 조정하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(150 mg, 193.31 μmol , 64.76% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2559] MS (ESI) m/z : 776.6 [M+H]⁺.

[2560] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2561] DMF(1 mL) 중 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(70 mg, 90.21 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(23.30 mg, 90.21 μmol , 1 당량), HATU(37.73 mg, 99.23 μmol , 1.1 당량) 및 TEA(27.39 mg, 270.64 μmol , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 물(2 mL)에 붓고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 59.04 μmol , 65.45% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[2562] MS (ESI) m/z : 508.9 [M/2+H]⁺.

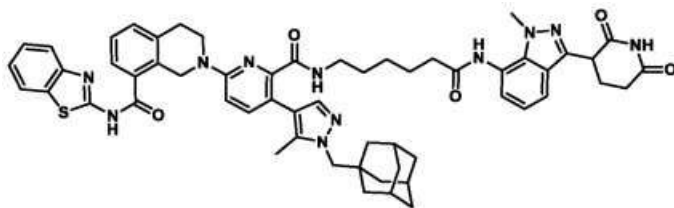
[2563] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2564] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 59.04 μmol , 1 당량)의 혼합물에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μm ; 이동상: [물(포름산)-MeCN]; B%: 27% - 57%, 15분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(35.4 mg, 35.93 μmol , 60.86% 수율, 97.45% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[2565] MS (ESI) m/z : 960.6 [M+H]⁺.

[2566] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.99 - 12.69 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.11 - 9.72 (m, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.25 (m, 6H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.05 - 3.01 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 5H), 1.46 - 1.25 (m, 6H)

[2567] 실시예 2. 화합물 108의 제조



[2568]

[2569] 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

[2570] 단계 A. 메틸 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)헥사노에이트

[2571] 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린산(1 g, 1.52 mmol, 1 당량)과 메틸 6-아미노헥사노에이트(551.48 mg, 3.04 mmol, 2 당량, HCl)를 DMF(10 mL)에서 조합하였다. 이 혼합물에 HATU(692.58 mg, 1.82 mmol, 1.2 당량) 및 DIEA(588.53 mg, 4.55 mmol, 793.17 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물 30(mL)에 적가하고, 간단하게 교반하고, 여과하여 고체를 얻었고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시켜 메틸 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)헥사노에이트(690 mg, 816.42 mmol, 53.79% 수율)를 제공하였다.

[2572] MS (ESI) m/z : 786.9 $[M+H]^+$.

[2573] 단계 B. 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)헥산산

[2574] THF(7 mL) 중 메틸 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)헥사노에이트(670 mg, 852.42 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O의 수용액(1 M, 2.56 mL, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 HCl 수용액(1 M)을 사용하여 6으로 조정하였다. 생성된 고체를 간단하게 교반하고, 여과하여 조 생성물을 얻고 이를 25℃에서 0.5시간 동안 MeCN(5 mL)으로 트리투레이션한 다음, 여과하여 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)헥산산(552.07 mg, 642.20 mmol, 75.34% 수율)을 제공하였다.

[2575] MS (ESI) m/z : 772.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 4H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 10H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H).

[2576] 단계 C. 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

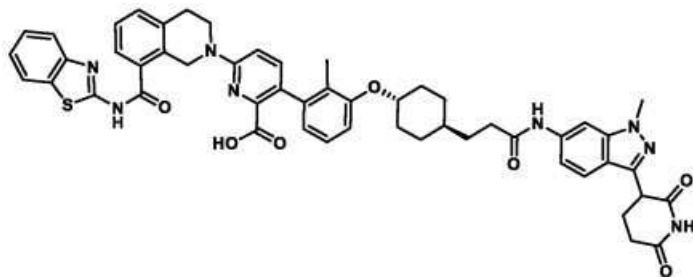
[2577] DMF(1 mL) 중 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)헥산산(80 mg, 103.63 mmol, 1 당량) 및 HATU(47.28 mg, 124.36 mmol, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(40.18 mg, 310.89 mmol, 54.15 mL, 3 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(29.44 mg, 113.99 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, DMF(1.5 mL)로 희석시킨 다음, 분취 RP HPLC(물/ACN, 둘 다 0.1% FA 변형제와 함께)에 의해 정제하여 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테

트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(24.94 mg, 23.73 mmol, 22.90% 수율, 96.3% 순도)를 제공하였다.

[2578] MS (ESI) m/z : 1013.2 $[M+H]^+$;

[2579] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 - 12.76 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 4H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.32 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.68 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 12H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

[2580] 실시예 3. 화합물 125a의 제조



[2581] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[2582] 단계 A. 에틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트

[2583] THF(100 mL) 중 에틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(10 g, 58.06 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸페놀(11.95 g, 63.87 mmol, 1.1 당량), PPH_3 (24.37 g, 92.90 mmol, 1.6 당량)의 용액에 0℃에서 DIAD(18.79 g, 92.90 mmol, 18.06 mL, 1.6 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 / 석유 에테르 구배)에 의해 정제하여 에틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(3.6 g, 10.55 mmol, 18.17% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 5H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[2584] 단계 B. ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올

[2585] THF(15 mL) 중 에틸 4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(3.6 g, 10.55 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃ 하에 $LiAlH_4$ (480.49 mg, 12.66 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 생성된 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 소듐 설페이트 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 키펅한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(2.96 g, 조 물질)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[2586] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.08(m, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H).

[2587] 단계 C. (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드

[2588] DCM(10 mL) 중 DMSO(3.09 g, 39.57 mmol, 3.09 mL, 4 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 옥살릴 클로라이드(2.51 g, 19.79 mmol, 1.73 mL, 2 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, DCM(10 mL) 중 ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(2.96 g, 9.89 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. TEA(6.01 g,

59.36 mmol, 8.26 mL, 6 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(5 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(3 g, 조 물질)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[2590] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 - 9.59 (m, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.38 (m, 4H).

[2591] 단계 D. 에틸 (E)-3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트

[2592] 0℃에서 THF(3 mL) 중 NaH(56.52 mg, 1.41 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)의 용액에 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(301.75 mg, 1.35 mmol, 267.04 mL, 2 당량)를 첨가하였다. (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(200 mg, 672.98 mmol, 1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 암모늄 클로라이드의 포화 수용액(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 / 석유 에테르 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(140 mg, 362.12 mmol, 53.81% 수율)을 제공하였다.

[2593] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 5H).

[2594] 단계 E. 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트

[2595] EtOH(15 mL) 중 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(1.6 g, 4.36 mmol, 1 당량) 및 PtO₂(98.92 mg, 435.64 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 수소 분위기(별론, 약 15 psi) 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고 이를 분취 RP-HPLC(물/아세트니트릴 각각 내에서 0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하였다. 순수 생성물 함유 분획을 조합하고, 동결건조시켜 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(1.4 g, 3.79 mmol, 87.02% 수율)를 얻었다.

[2596] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H).

[2597] 단계 F. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2598] 디옥산(2.5 mL) 중 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(200 mg, 541.58 mmol, 1 당량), tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(546.40 mg, 758.21 mmol, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(78.88 mg, 108.32 mmol, 0.2 당량) 및 포타슘 카르보네이트 수용액(1.5 M, 541.58 mL, 1.5 당량)을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 가열 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 / 석유 에테르 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(440 mg, 조 물질)를 얻었다.

[2599] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.07 (s,

2H), 1.00 (s, 9H).

[2600] 단계 G. 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산

[2601] THF(1.2 mL) 및 물(0.4 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(440 mg, 567.77 mmol, 1 당량)와 LiOH 모노하이드레이트(71.47 mg, 1.70 mmol, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(20 mL)에 재용해시키고, 1 M HCl 수용액을 첨가하여 pH를 2로 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고, 감압 하에 건조시켜 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(380 mg, 508.76 mmol, 89.61% 수율)을 제공하였다.

[2602] 단계 H. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2603] DMF(0.5 mL) 중 3-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(120 mg, 160.66 μmol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(45.64 mg, 176.73 μmol, 1.1 당량), HATU(73.31 mg, 192.79 μmol, 1.2 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(62.29 mg, 481.98 μmol, 83.95 μL, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(1 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조(crude) tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg)를 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 이후에 진행시켰다.

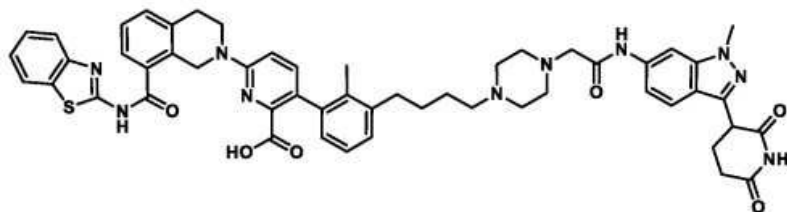
[2604] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2605] 트리플루오로아세트산(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 121.56 μmol, 1 당량)를 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; 이동상: [물(1% 포름산)- 아세트니트릴]; B%: 56% - 86%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(35.76 mg, 37.68 μmol, 31% 수율, 98.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[2606] MS (ESI) m/z: 932.3 [M+H]⁺.

[2607] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 - 12.74 (m, 1H), 10.89 - 10.80 (m, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.31 (m, 6H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (d, J = 2.0 Hz, 5H), 3.03 (s, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 5H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H).

[2608] 실시예 4. 화합물 130의 제조



[2609] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[2611] 단계 A. 4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부트-3-인-1-올

[2612] TEA(40 mL) 중 1-브로모-3-요오도-2-메틸-벤젠(5 g, 16.84 mmol, 1 당량), 부트-3-인-1-올(1.77 g, 25.26 mmol, 1.91 mL, 1.5 당량), Pd(PPh₃)₄(778.34 mg, 673.56 μmol, 0.04 당량), CuI (128.28 mg, 673.56 μmol, 0.04 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1 → 4/1)에 의해 정제하여 4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부트-3-인-1-올(3.6 g, 15.06 mmol, 89.4% 수율)을 얻었다.

[2613] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (s, 1H).

[2614] 단계 B. 4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부탄-1-올

[2615] EtOH(5 mL) 중 4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부트-3-인-1-올(3.5 g, 14.64 mmol, 1 당량), PtO₂(332.39 mg, 1.46 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 수소 가스로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 수소 분위기 하에 30℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부탄-1-올을 얻고, 이를 이론적 수율(4 g, 조 물질)을 추정하여 추가 정제 없이 사용하였다.

[2616] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[2617] 단계 C. 1-브로모-3-(4-브로모부틸)-2-메틸-벤젠

[2618] DCM(10 mL) 중 4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부탄-1-올(2.0 g, 8.23 mmol, 1 당량)의 용액에 PPh₃(2.37 g, 9.05 mmol, 1.1 당량) 및 CBr₄(4.09 g, 12.34 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 → 10/1)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(4-브로모부틸)-2-메틸-벤젠(1.6 g, 5.23 mmol, 63.6% 수율)을 제공하였다.

[2619] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H).

[2620] 단계 D. 에틸 2-[4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페라진-1-일]아세테이트

[2621] MeCN(20 mL) 중 1-브로모-3-(4-브로모부틸)-2-메틸-벤젠(1.6 g, 5.23 mmol, 1 당량)의 용액에 에틸 2-피페라진-1-일아세테이트(900.41 mg, 5.23 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃(2.17 g, 15.68 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM: MeOH = 1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페라진-1-일]아세테이트(1.6 g, 4.03 mmol, 77.0% 수율)를 제공하였다.

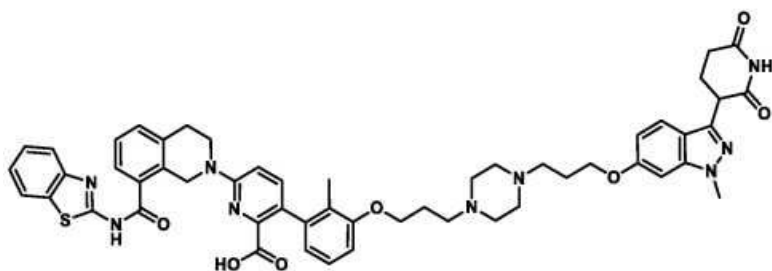
[2622] MS (ESI) m/z: 398.9 [M+H]⁺.

- [2623] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트
- [2624] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 에틸 2-[4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페라진-1-일]아세테이트(300 mg, 0.755 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(462.47 mg, 0.755 mmol, 1 당량), K₂CO₃(313.04 mg, 2.27 mmol, 3 당량) 및 Ad₂ⁿBuP Pd G3(cataCXium® A Pd G3)(54.98 mg, 0.076 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 질소 가스로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM: MeOH = 1/0 → 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(280 mg, 0.035 mmol, 46.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [2625] MS (ESI) *m/z*: 803.5 [M+H]⁺.
- [2626] 단계 F. 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]부틸]피페라진-1-일]아세트산
- [2627] THF(3 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(250 mg, 0.31 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(78.39 mg, 1.87 mmol, 6.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]부틸]피페라진-1-일]아세트산을 얻고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다(200 mg, 0.26 mmol, 82.9% 수율).
- [2628] MS (ESI) *m/z*: 775.5 [M+H]⁺.
- [2629] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트
- [2630] DMF(2 mL) 중 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]부틸]피페라진-1-일]아세트산(78 mg, 0.10 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(38.27 mg, 0.10 mmol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(26.00 mg, 0.10 mmol, 1 당량) 및 DIEA(39 mg, 0.30 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(10 mL)로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다(100 mg, 0.098 mmol, 97.9% 수율).
- [2631] MS (ESI) *m/z*: 507.5 [M+2H]²⁺.
- [2632] 단계 H. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
- [2633] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 0.069 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 분취 RP HPLC (물/MeCN, 둘 다 0.1% 포름산 변형제와 함께)에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(12.87 mg, 0.013 mmol, 19.3% 수율, 99.4% 순도)을 제공하였다.

[2634] MS (ESI) m/z : 959.5 $[M+H]^+$;

[2635] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 5H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 2.41 - 2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 4H).

[2636] 실시예 5. 화합물 133의 제조



[2637]

[2638] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2639] 단계 A. (3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란

[2640] 3-브로모-2-메틸페놀(2.00 g, 10.7 mmol), (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(3.39 g, 1.25 mmol, 13.4 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(2.22 g, 1.50 mmol, 16.0 mmol)를 DMF에서 조합하고, 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 염수(25 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시키고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 조합되고 농축된 생성물 함유 분획은 (3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(3.49 g, 9.71 mmol, 90.8% 수율)을 얻었다.

[2641] MS (ESI) m/z : 359.2 $[M+H]^+$.

[2642] 단계 B. tert-부틸디메틸(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로폭시)실란

[2643] (3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란(1.00 g, 2.78 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(1.20 g, 1.7 mmol, 4.73 mmol) 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 부가물(227 mg, 0.1 mmol, 278 μ mol)을 1,4-디옥산(15 mL)에서 조합하였다. 포타슘 아세테이트(819 mg, 3 mmol, 8.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시켜 tert-부틸디메틸(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로폭시)실란(0.862 g, 2.12 mmol, 76.2% 수율)을 제공하였다.

[2644] MS (ESI) m/z : 407. $[M+H]^+$.

[2645] 단계 C. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2646] tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-브로모피콜리네이트(662 mg, 1 mmol, 1.17 mmol) 및 tert-부틸디메틸(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로폭시)실란(571 mg, 1.2 mmol, 1.40 mmol)을 1,4-디옥산(8.0 mL)에 용해시켰다. 포타슘 포스페이트(745 mg, 2.34 mL, 1.5 molar, 3 mmol, 3.51 mmol) 및 CataCxiium Pd G3(42.6 mg, 0.05 mmol, 58.5 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 가열 하에 100°C에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔

크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(530 mg, 693 μ mol, 59.2% 수율)를 제공하였다.

[2647] MS (ESI) m/z : 765.3 [M+H]⁺.

[2648] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2649] THF 중 1 N 용액으로서의 TBAF(217 mg, 831 μ L, 1.0 molar, 1.2 당량, 831 μ mol) 및 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(530 mg, 1 당량, 693 μ mol)를 THF(10.0 mL)에서 조합하고, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 부가적인 부분의 TBAF(217 mg, 831 μ L, 1.0 molar, 1.2 당량, 831 μ mol)를 첨가하고, 주위 온도에서 밤새 다시 교반하였다. 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(322 mg, 495 μ mol, 71.4% 수율)를 제공하였다.

[2650] MS (ESI) m/z : 651.2 [M+H]⁺.

[2651] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2652] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(322 mg, 1 당량, 495 μ mol)를 DCM(10 mL)에 용해시켰다. 티오닐 클로라이드(118 mg, 72.2 μ L, 2 당량, 990 μ mol)를 첨가하고, 반응 믹스를 주위 온도에서 밤새 혼합하였다. 반응 혼합물을 부가적인 DCM 및 소듐 비카르보네이트의 포화 수용액으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(163 mg, 244 μ mol, 49.2% 수율)를 제공하였다.

[2653] MS (ESI) m/z : 669.1 [M+H]⁺.

[2654] 단계 F. *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-카복실레이트

[2655] 디옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카복실레이트(195 mg, 2 당량, 799 μ mol) 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(200 mg, 1 당량, 400 μ mol). tBuBrettPhos Pd G3(17.1 mg, 0.05 당량, 20.0 μ mol), 뒤이어 포타슘 *tert*-부톡사이드(53.8 mg, 480 μ L, 1.0 molar, 1.2 당량, 480 μ mol)를 첨가하고, 주위 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH 중 10%의 7 N NH₃ 용액을 함유하는 헵탄/에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-카복실레이트(170 mg, 256 μ mol, 64.1% 수율)를 제공하였다.

[2656] MS (ESI) m/z : 664.3 [M+H]⁺.

[2657] 단계 G. *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-카복실레이트

[2658] *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-카복실레이트(170 mg, 1 당량, 256 μ mol)를 에틸 아세테이트(10 mL)에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐(545 mg, 5 중량

%, 1 당량, 256 μmol)을 첨가하고, 반응물을 진공 하에 탈기시켰다. 수소 분위기 하에 주위 온도에서 48시간 동안 혼합하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트로 행구고, 반응물을 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-카복실레이트(79.6 mg, 164 μmol , 64.0% 수율)를 제공하였다.

MS (ESI) m/z : 486.3 $[M+H]^+$.

단계 H. 3-(1-메틸-6-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, 2HCl

tert-부틸 4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-카복실레이트 (79.6 mg, 1 당량, 164 μ mol)를 DCM(10 mL)에 용해시켰다. HCl을 디옥산(239 mg, 1.64 mL, 4 molar, 40.0 당량, 6.56 mmol)에 첨가하고, 주위 온도에서 밤새 혼합하였다. 물질을 농축시켜 3-(1-메틸-6-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, 2HCl(85 mg, 0.19 mmol)을 제공하였다.

MS (ESI) m/z : 386.3 $[M+H]^+$.

단계 I. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

3-(1-메틸-6-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80 mg, 2.8 당량, 0.21 mmol) 및 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(50 mg, 1 당량, 75 μ mol)를 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. DIEA(48 mg, 65 μ L, 5 당량, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 밤새 혼합하였다. 부가적인 양의 DIEA(원래 사용된 것과 동일한 양)를 첨가하였다. 60℃에서 밤새 계속 혼합하였다. 반응 혼합물을 RP HPLC(물/MeCN, 둘 다 0.1% 포름산 변형제와 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(12 mg, 12 μ mol, 16% 수율)를 제공하였다.

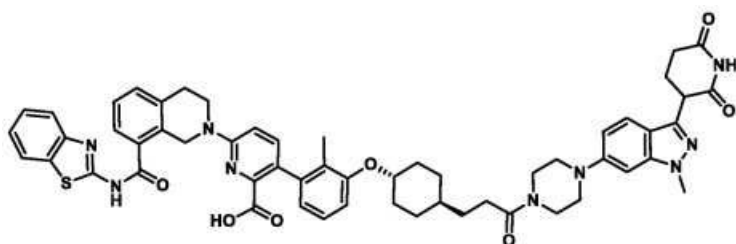
MS (ESI) m/z : 1018.2 $[M+H]^+$.

단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-(3-(2,6-
 디옥스포페리딘-3-일))-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라지-1-일)프로포시)-2-메틸페닐)코클린산

tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(12 mg, 1 당량, 12 μ mol)를 디옥산(0.21 g, 1.5 mL, 4.0 molar, 500 당량, 5.9 mmol) 중 DCM(30 mL)과 HCl의 혼합물에 용해시켰다. 반응을 주위 온도에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(16.5 mg, 13.9 μ mol)을 얻었다.

MS (ESI) m/z : 962.2 $[M+H]^+$.

실시예 6. 화합물 138a의 제조



6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥스포페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페

닐)피콜린산

단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

피리딘(2 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(50 mg, 66.94 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(26.30 mg, 80.34 μ mol, 1.2 당량) 및 EDCI(16.04 mg, 83.68 μ mol, 1.2 당량)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 물(2 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(1 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

MS (ESI) m/z : 1056.47 $[M+H]^+$.

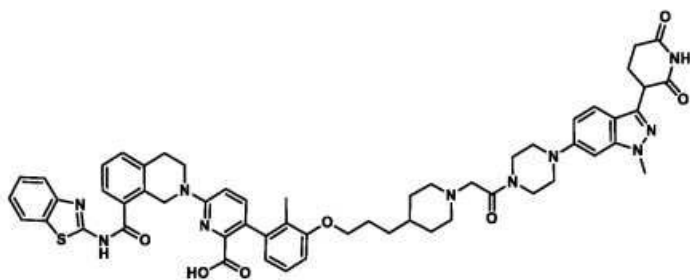
단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥스포페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

트리플루오로아세트산(0.8 mL) 및 디클로로메탄(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(50 mg, 47.34 μ mol, 1 당량)를 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ mol; 이동상: [물(1% 포름산)- 아세토니트릴]; B%: 55% - 85%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(20.2 mg, 19.3 μ mol, 40.7% 수율, 95.2% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

MS (ESI) m/z : 1000.4 $[M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 – 12.84 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 4H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 3.93 – 3.90 (m, 5H), 3.65 – 3.60 (m, 4H), 3.24 – 3.18 (m, 4H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 5H), 1.49 – 1.44 (m, 2H), 1.35 – 1.31 (m, 4H), 1.13 – 1.04 (m, 2H).

실시예 7. 화합물 142의 제조



6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

단계 A. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-

(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2683] DMF(2 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(70 mg, 90.21 μmol , 1 당량)의 용액에 HATU(34.30 mg, 90.21 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(29.53 mg, 90.21 μmol , 1 당량) 및 DIEA(11.66 mg, 90.21 μmol , 15.71 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(10 $\times$ 3 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(75 mg, 69.10 μmol , 76% 수율)를 황색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[2684] MS (ESI) m/z 543.4 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.

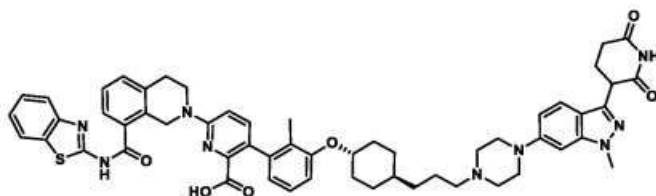
[2685] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2686] 트리플루오로아세트산(1 mL) 및 디클로로메탄(2 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 64.50 μmol , 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 이동상: [물(1% 포름산)- 아세토니트릴]; B%: 30% - 60%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(25.64 mg, 23.93 μmol , 37% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[2687] MS (ESI) m/z : (1029.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[2688] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 4H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.14 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 3.03 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.80 (d, J = 100 Hz, 2H), 2.67 - 2.49 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 2H).

[2689] 실시예 8. 화합물 148a의 제조



[2690]

[2691] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2692] 단계 A. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2693] DCM(6 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 109.45 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(43.00 mg, 131.34 μmol , 1.2 당량), 4A 분자체(109.45 μmol , 1 당량) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (69.59 mg, 328.35 μmol , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 95.94 μmol , 87% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2694] MS (ESI) m/z : 549.0 $[\text{M}+2\text{H}]^+$.

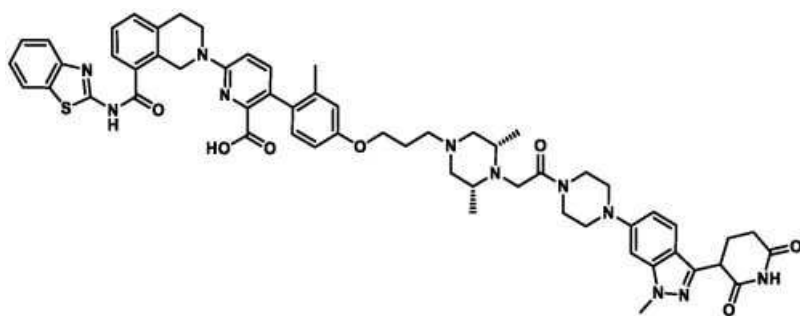
[2695] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2696] 디클로로메탄(1 mL) 및 트리플루오로아세트산(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 76.75 μmol , 1 당량)의 용액을 40℃에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 이동상: [물(1% 포름산)-아세트니트릴]; B%: 30% - 60%, 0분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(70.56 mg, 66.37 μmol , 86% 수율, 92.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[2697] MS (ESI) m/z : 986.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[2698] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 - 12.79 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 5H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 6H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 5H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.12 - 1.04 (m, 2H).

[2699] 실시예 9. 화합물 154a의 제조



[2700]

[2701] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2702] 단계 A. (3R,5S)-*tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2703] MeCN(100 mL) 중 메틸 2-브로모아세테이트(9.35 g, 56.00 mmol, 6.19 mL, 1.5 당량), (3R, 5S)-*tert*-부틸 3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(8 g, 37.33 mmol, 1 당량) 및 K_2CO_3 (15.48 g, 111.99 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 60℃에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고, EtOAc(120 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(120 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로

건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(10 g, 33.3 mmol, 89.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2704] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[2705] 단계 B. 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트 하이드로클로라이드

[2706] 디클로로메탄(80 mL) 중 (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(10 g, 33.29 mmol, 1 당량)와 디옥산(83.22 mL, 10 당량) 중 4 M HCl의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트 하이드로클로라이드(12.25 g, 조 물질)를 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ = 4.44 (s, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2707] 단계 C. 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠

[2708] MeCN(30 mL) 중 4-브로모-3-메틸페놀(3 g, 16.04 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모프로판(16.19 g, 80.20 mmol, 8.18 mL, 5 당량) 및 K₂CO₃(6.65 g, 48.12 mmol, 3 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(2.5 g, 8.12 mmol, 50.6% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H).

[2709] 단계 D. 에틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트

[2710] 디메틸포름아미드(40 mL) 중 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(2.34 g, 7.60 mmol, 1.2 당량), 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트 하이드로클로라이드(1.5 g, 6.34 mmol, 1 당량) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(4.09 g, 31.68 mmol, 5.52 mL, 5 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고, 디클로로메탄(100 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL $\times$ 6)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 디클로로메탄 / MeOH)에 의해 정제하여 에틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(1.3 g, 3.04 mmol, 48% 수율)를 주황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[2711] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2712] 에틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(400 mg, 935.95 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(687.97 mg, 1.12 mmol, 1.2 당량), cataCXium® A Pd G3(68.16 mg, 93.59 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 1.87 mL, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 1,4-디옥산(11 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 반응기에서 100°C에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(410 mg, 477.46 μ mol, 51% 수율, 97% 순도)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 833.4 [M+H]⁺; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.12 - 12.55 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.66 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[2713] 단계 F. 2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산

[2714] THF(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(400 mg, 480.17 μ mol, 1 당량)와 LiOH·H₂O(100.75 mg, 2.40 mmol, 5 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 교반하였다. 7시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(400 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 805.7 [M+H]⁺.

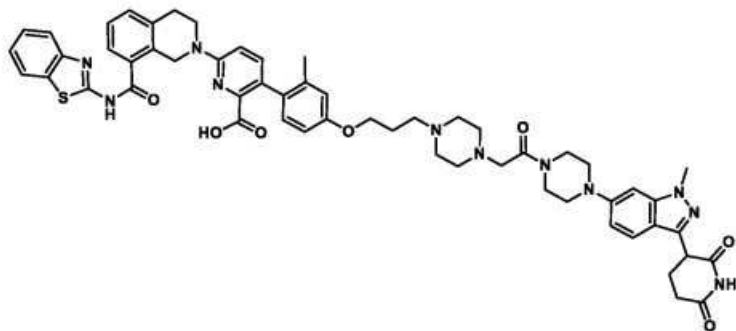
[2715] 단계 G. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2716] DMF(1.5 mL) 중 2-((2R,6S)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(100 mg, 124.22 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(54.24 mg, 149.07 μ mol, 1.2 당량) 및 N,N-디이소프로필-N'-디에틸아민(48.17 mg, 372.67 μ mol, 64.91 μ L, 3 당량)을 25℃에서 교반하였다. 5분 후, HATU(56.68 mg, 149.07 μ mol, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 116.7 μ mol, 93.9% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1114.5 [M+H]⁺.

[2717] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2718] 트리플루오로아세트산(0.6 mL) 및 디클로로메탄(0.6 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 107.69 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-아세트오닐트릴]; B%: 25% - 55%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((3R,5S)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(80.4 mg, 73.8 μ mol, 68.5% 수율, 97.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1058.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.38 - 12.38 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 6H), 6.96 - 6.88 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 3.23 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

[2719] 실시예 10. 화합물 153의 제조



[2720]
[2721] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2722] 단계 A. 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠

[2723] MeCN(20 mL) 중 4-브로모-3-메틸페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모프로판(10.79 g, 53.47 mmol, 5.45 mL, 5 당량) 및 K_2CO_3 (4.43 g, 32.08 mmol, 3 당량)의 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(1.55 g, 5.03 mmol, 47.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2724] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, J = 6.4 Hz, 2H).

[2725] 단계 B. 에틸 2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세테이트

[2726] MeCN(15 mL) 중 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(1.5 g, 4.87 mmol, 1 당량), 에틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트(838.73 mg, 4.87 mmol, 1 당량) 및 K_2CO_3 (3.37 g, 24.35 mmol, 5 당량)의 혼합물을 60℃에서 교반하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(1.44 g, 3.28 mmol, 67.4% 수율, 91.0% 순도)를 황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.62 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 4H), 2.56 - 2.45 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2727] 단계 C. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2728] 디옥산(4 mL) 중 에틸 2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(400 mg, 1.00 mmol, 1 당량), tert-부틸 6-(8-((3H-인돌-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(612.55 mg, 1.00 mmol, 1 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 1.00 mL, 1.5 당량)의 혼합물에 cataCXium® A Pd G3(145.65 mg, 200.00 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 3회 퍼지하고, 반응 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 용액을 H_2O (10 mL)와 에틸 아세테이트(10 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl 용액(3 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 90% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(692 mg, 733.27 μ mol, 73.3% 수율, 85.3% 순도)를 황색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 13.01 - 12.64 (m,

1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 8H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).

[2729] 단계 D. 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산

[2730] THF(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(380 mg, 472.05 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(1 M, 1.42 mL, 3 당량)를 25℃에서 교반하였다. 13시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 물(4 mL)로 희석시키고, pH를 1 M HCl의 첨가에 의해 3으로 조정하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산(333 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 777.5 [M+H]⁺.

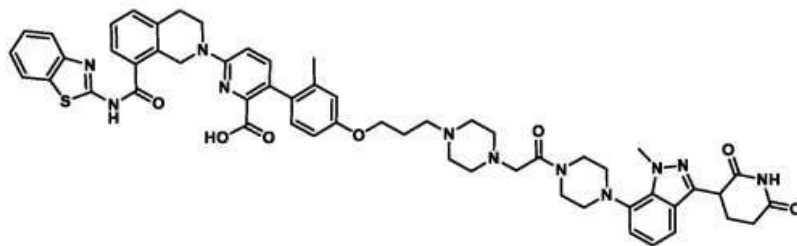
[2731] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2732] DMF(1.2 mL) 중 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산(120 mg, 154.45 μ mol, 1 당량), HATU(64.60 mg, 169.90 μ mol, 1.1 당량), *N,N*-디이소프로필-*N*-에틸아민(59.9 mg, 463.4 μ mol, 80.7 μ L, 3 당량)의 혼합물에 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(50.6 mg, 154.5 μ mol, 1 당량)을 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 용액을 물(2 mL)로 희석시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄 및 메탄올에 용해시키고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(215 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 543.9 [M/2+H]⁺.

[2733] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2734] 트리플루오로아세트산(1 mL) 및 CH₂Cl₂(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(215 mg, 197.92 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 70시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-MeCN]; B%: 20% - 50%, 0분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(22.5 mg, 21.3 μ mol, 10.8% 수율, 97.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 4H), 6.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.26 (dd, $J = 5.2$, 9.3 Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.77 - 3.69 (m, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 4H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 18.0$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H).

[2735] 실시예 11. 화합물 152의 제조



[2736]

[2737] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2738] 단계 A. 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠

[2739] MeCN(20 mL) 중 4-브로모-3-메틸페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모프로판(10.79 g, 53.47 mmol, 5.45 mL, 5 당량) 및 K₂CO₃(4.43 g, 32.08 mmol, 3 당량)의 혼합물을 70℃에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(1.55 g, 5.03 mmol, 47.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2740] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, J = 6.4 Hz, 2H).

[2741] 단계 B. 에틸 2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세테이트

[2742] MeCN(15 mL) 중 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(1.5 g, 4.87 mmol, 1 당량), 에틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트(838.73 mg, 4.87 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃(3.37 g, 24.35 mmol, 5 당량)의 혼합물을 60℃에서 교반하였다. 14시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(1.44 g, 3.28 mmol, 67.4% 수율, 91.0% 순도)를 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.62 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 4H), 2.56 - 2.45 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2743] 단계 C. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2744] 디옥산(4 mL) 중 에틸 2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(400 mg, 1.00 mmol, 1 당량), tert-부틸 6-(8-((3H-인돌-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(612.55 mg, 1.00 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 1.00 mL, 1.5 당량)의 혼합물에 cataCXium® A Pd G3(145.65 mg, 200.00 μmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 3회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 용액을 H₂O(10 mL)와 에틸 아세테이트(10 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl 용액(3 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 90% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(692 mg, 733.27 μmol, 73.3% 수율, 85.3% 순도)를 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.01 - 12.64 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J =

2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 8H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).

[2745] 단계 D. 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산

[2746] THF(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(380 mg, 472.05 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(1 M, 1.42 mL, 3 당량)를 25℃에서 교반하였다. 13시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 물(4 mL)로 희석시키고, pH를 1 M HCl의 첨가에 의해 3으로 조정하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산(333 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 777.5 [M+H]⁺.

[2747] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2748] DMF(2 mL) 중 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산(170 mg, 218.81 μ mol, 1 당량), HATU(91.52 mg, 240.69 μ mol, 1.1 당량) 및 *N,N*-디이소프로필-*N*-에틸아민(84.84 mg, 656.42 μ mol, 114.34 μ L, 3 당량)의 혼합물에 3-(1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(71.63 mg, 218.81 μ mol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 용액을 물(5 mL)로 희석시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄(4 mL) 및 MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(213 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 1086.8 [M+H]⁺.

[2749] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2750] CH₂Cl₂(3 mL) 및 트리플루오르아세트산(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 184.11 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-MeCN]; B%: 25%-55%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(64.5 mg, 55.16 μ mol, 30.0% 수율, 88.1% 순도)을 녹색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.96 - 10.83 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 5H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.94 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.57 - 4.37 (m, 2H), 4.35 (dd, $J = 5.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.01 (s, 4H), 3.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.65 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 5H).

[2751] 실시예 12. 화합물 151의 제조

[2752]

[2753] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

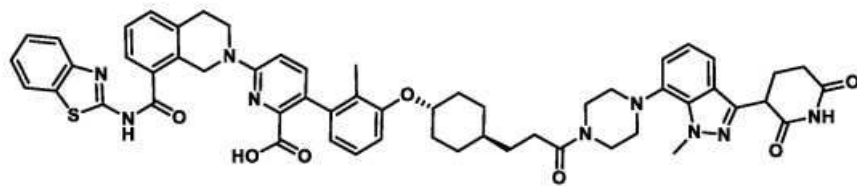
[2754] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2755] DMF(1 mL) 중 3-(1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(50.56 mg, 139.0 μ mol, 1.20 당량)의 용액에 *N,N*-디이소프로필-*N*-에틸아민(44.9 mg, 347.5 μ mol, 60.53 μ L, 3.00 당량), HOBt(20.4 mg, 150.6 μ mol, 1.30 당량), EDCI(28.9 mg, 150.6 μ mol, 1.30 당량) 및 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산(90 mg, 115.8 μ mol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 반응 용액을 25 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 101.3 μ mol, 87.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1086.8 [M+H]⁺.

[2756] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2757] 디클로로메탄(1 mL) 및 트리플루오로아세트산(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 101.3 μ mol, 1.00 당량)의 용액을 40 $^{\circ}$ C에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-MeCN]; B%: 25%-55%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(22.8 mg, 21.1 μ mol, 20.8% 수율, 99.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 7H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 8H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H).

[2758] 실시예 13. 화합물 146a의 제조



[2759] 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H* 인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2761] 단계 A. 에틸 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트

[2762] THF(100 mL) 중 에틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(10 g, 58.06 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸페놀(11.95 g, 63.87 mmol, 1.1 당량) 및 PPh_3 (24.37 g, 92.90 mmol, 1.6 당량)의 용액에 0℃에서 DIAD(18.79 g, 92.90 mmol, 18.06 mL, 1.6 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 / 석유 에테르 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(3.6 g, 10.55 mmol, 18.17% 수율)을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 5H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[2763] 단계 B. ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올

[2764] THF(15 mL) 중 에틸 4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(3.6 g, 10.55 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃ 하에 LiAlH_4 (480.49 mg, 12.66 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 생성된 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 소듐 설페이트 수용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(2.96 g, 조 물질)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H).

[2765] 단계 C. (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드

[2766] DCM(10 mL) 중 DMSO(3.09 g, 39.57 mmol, 3.09 mL, 4 당량)의 용액에 질소 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 옥살릴 클로라이드(2.51 g, 19.79 mmol, 1.73 mL, 2 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, DCM(10 mL) 중 [4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실]메탄올(2.96 g, 9.89 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. TEA(6.01 g, 59.36 mmol, 8.26 mL, 6 당량)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(5 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(3 g, 조 물질)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.62 - 9.59 (m, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.38 (m, 4H).

[2767] 단계 D. 에틸 (E)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트

[2768] 0℃에서 THF(3 mL) 중 NaH(56.52 mg, 1.41 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)의 용액에 에틸 2-디에톡스포스포릴아세테이트(301.75 mg, 1.35 mmol, 267.04 mL, 2 당량)를 첨가하였다. (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(200 mg, 672.98 mmol, 1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 암모늄 클로라이드의 포화 수용액(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고

고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 / 석유 에테르 구배)에 의해 정제하여 에틸 (E)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(140 mg, 362.12 mmol, 53.81% 수율)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 5H).

[2769] 단계 E. 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트

[2770] EtOH(15 mL) 중 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(1.6 g, 4.36 mmol, 1 당량) 및 PtO_2 (98.92 mg, 435.64 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 수소로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 수소 분위기(별론, 약 15 psi) 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고 이를 분취 RP-HPLC(물/아세트니트릴 각각 내에서 0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하였다. 순수 생성물 함유 분획을 조합하고, 동결건조시켜 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(1.4 g, 3.79 mmol, 87.02% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H).

[2771] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2772] 디옥산(2.5 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트(200 mg, 541.58 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(546.40 mg, 758.21 mmol, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(78.88 mg, 108.32 mmol, 0.2 당량) 및 포타슘 카르보네이트 수용액(1.5 M, 541.58 mL, 1.5 당량)을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 가열 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 제공하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 / 석유 에테르 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물(440 mg, 조 물질)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).

[2773] 단계 G. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산

[2774] THF(1.2 mL) 및 물(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(440 mg, 567.77 mmol, 1 당량)와 LiOH 모노하이드레이트(71.47 mg, 1.70 mmol, 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(20 mL)에 재용해시키고, 1 M HCl 수용액을 첨가하여 pH를 2로 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물(380 mg, 508.76 mmol, 89.61% 수율)을 제공하였다.

[2775] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2776] 피리딘(1 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(100 mg, 133.88 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(48.21 mg, 147.27 μmol , 1.1 당량) 및 EDCI(32.08 mg, 167.35 μmol , 1.25 당량)를 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 희석시

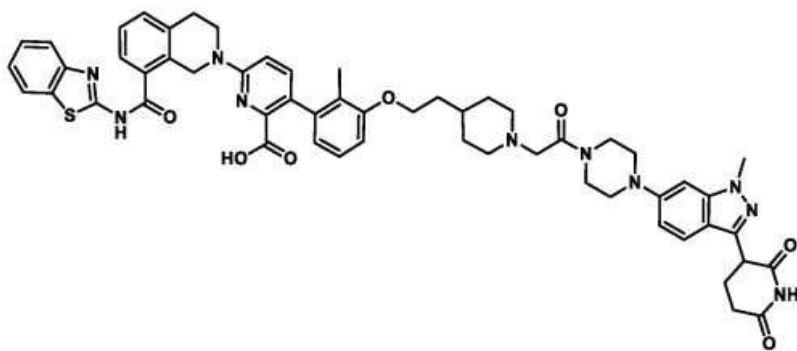
키고, 에틸 아세테이트(1 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[2777] MS(ESI) m/z : 1056.7 [M+H]⁺.

[2778] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2779] 트리플루오로아세트산(0.5 mL) 및 디클로로메탄(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 94.67 μ mol, 1 당량)를 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-MeCN]; 63% - 93%, 15분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(31.1 mg, 28.2 μ mol, 29.8% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 1000.6 [M+H]⁺; ¹HMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.95 - 12.80 (m, 1H), 12.75 - 12.42 (m, 1H), 10.94 - 10.85 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 7.11 - 7.01 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 3H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 4H), 1.14 - 1.03 (m, 2H).

[2780] 실시예 14. 화합물 143의 제조



[2781]

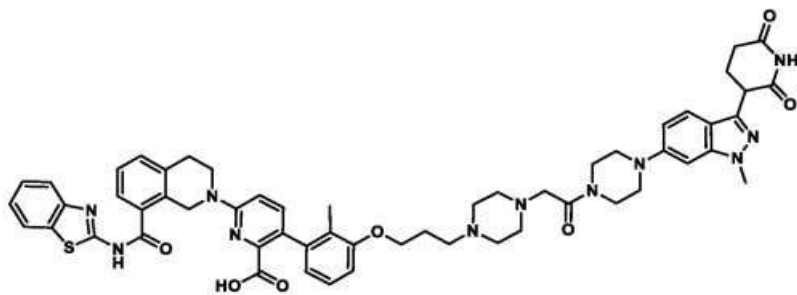
[2782] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2783] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(에톡시)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2784] 디옥산(4 mL) 및 물(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(300 mg, 489.8 μ mol, 1.00 당량), 에틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트(207.0 mg, 538.7 μ mol, 1.10 당량), cataCium Pd G3(35.7 mg, 49.0 μ mol, 0.10 당량) 및 KF(85.37 mg, 1.47 mmol, 34.4 μ L, 3.00 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:1, Rf=0.12)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(에톡시)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(360 mg, 455.7 μ mol, 93.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 790.7 [M+H]⁺.

- [2785] 단계 B. 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산
- [2786] THF(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(360 mg, 455.7 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(57.4 mg, 1.37 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 용액을 1 M HCl로 pH = 5로 산성화시키고, EtOAc(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산(300 mg, 393.74 μ mol, 86.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 762.6 [M+H]⁺.
- [2787] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트
- [2788] DMF(1 mL) 중 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산(100 mg, 131.3 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 *N,N*-디이소프로필-*N*-에틸아민(50.9 mg, 393.7 μ mol, 68.6 μ L, 3.00 당량), HATU(59.9 mg, 157.5 μ mol, 1.20 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(52.5 mg, 144.4 μ mol, 1.10 당량)를 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 용액을 물(20 mL)로 희석시키고, 디클로로메탄(30 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 112.01 μ mol, 85.35% 수율)를 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 1071.8 [M+H]⁺.
- [2789] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산
- [2790] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 112.01 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 120.6 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C¹⁸ 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-아세트니트릴]; B%: 25% - 55%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(23.1 mg, 22.2 μ mol, 19.8% 수율, 97.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1015.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 6H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.26 - 3.25 (m, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.74 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 4H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H)

[2791] 실시예 15. 화합물 140의 제조



[2792]

[2793] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2794] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2795] 1,4-디옥산(6 mL) 및 H₂O(0.6 mL) 중 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(201.5 mg, 504.6 μmol, 1.00 당량)의 용액에 cataCXium Pd G3(36.75 mg, 50.5 μmol, 0.10 당량), KF(87.95 mg, 1.51 mmol, 35.46 μL, 3.00 당량) 및 *tert*-부틸 6-(8-((3H-인돌-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(300 mg, 504.62 μmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(220 mg, 273.29 μmol, 54.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 805.4 [M+H]⁺.

[2796] 단계 B. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산

[2797] THF(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(220 mg, 273.29 μmol, 1.00 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(19.6 mg, 819.88 μmol, 3.00 당량) 및 H₂O(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 용액을 수성 시트르산으로 pH = 3으로 산성화시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산(175 mg, 225.2 μmol, 82.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) *m/z*: 777.6 [M+H]⁺.

[2798] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[2799] DMF(1 mL) 중 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(41.21 mg, 113.27 μmol, 1.10 당량) 및 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트산(80 mg, 102.97 μmol, 1.00 당량)의 용액에 *N,N*-디이소프로필-*N*-에틸아민(39.9 mg, 308.9 μmol, 53.80 μL, 3.00 당량) 및 HATU(58.7 mg, 154.5 μmol, 1.50 당량)를 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 용액을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 101.26 μmol, 98.3% 수율)를 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) *m/z*: 1086.7 [M+H]⁺.

[2800] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-

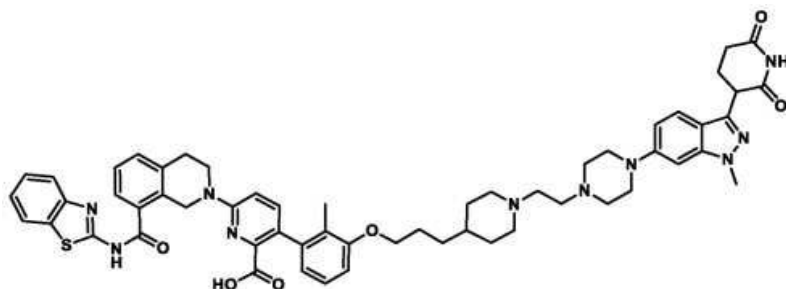
(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2801]

DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 101.3 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.99 g, 17.48 mmol, 1.00 mL, 172.61 당량)을 첨가하였다. 반응 용액을 40℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-ACN]; B%: 22% - 52%, 10분)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(22.1 mg, 20.0 μ mol, 19.7% 수율, 97.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.73 (m, 2H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 4H), 3.20 - 3.18 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 8H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H).

[2802]

실시예 16. 화합물 220의 제조



[2803]

[2804]

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[2805]

단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트

[2806]

MeCN(4 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(1 g, 5.35 mmol, 1 당량) 및 *tert*-부틸 4-(3-브로모프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.64 g, 5.35 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(2.22 g, 16.04 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 용액을 감압 하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 5.34 mmol, 99.8% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 312.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H).

[2807]

단계 B. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘

[2808]

EtOAc(10 mL) 중 4 M HCl 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 5.34 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(1.6 g, 5.12 mmol, 96.05% 수율)을 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS(ESI) m/z : 314.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H).

[2809] 단계 C. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘

[2810] MeCN(5 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(1.5 g, 4.80 mmol, 1 당량) 및 2-브로모-1,1-디에톡시-에탄(946.71 mg, 4.80 mmol, 722.68 μ L, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (1.99 g, 14.41 mmol, 3 당량) 및 포타슘 요오다이드(797.46 mg, 4.80 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH=1/0 $\rightarrow$ 20/1)에 의해 정제하여 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘(1.7 g, 3.97 mmol, 82.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS(ESI) m/z : 430.5 $[M+H]^+$.

[2811] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2,2-디에톡시에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트

[2812] 디옥산(5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘(800 mg, 1.87 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.14 g, 1.87 mmol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(136.00 mg, 186.74 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 3.73 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 100℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 용액을 감압 하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 에틸 아세테이트/MeOH=1/0 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2,2-디에톡시에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.5 g, 1.72 mmol, 91.99% 수율, 95.52% 순도)를 황색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS(ESI) m/z : 834.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.2, 15.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.07 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 9H), 1.24 - 1.20 (m, 6H), 1.15 (s, 9H).

[2813] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산

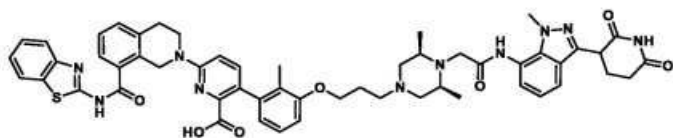
[2814] 포름산(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2,2-디에톡시에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 119.89 μ mol, 1 당량)의 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산 하이드로클로라이드(70 mg, 99.5 μ mol, 83% 수율)를 짙은 녹색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS(ESI) m/z : 722.5 $[M+H]^+$.

[2815] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[2816] 이소프로판올(1.5 mL) 및 DCM(1.5 mL) 중 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(83.72 mg, 255.74 μ mol, 0.9 당량) 및 $NaBH(OAc)_3$ (180.67 mg, 852.46 μ mol, 3.0 당량)의 용액에 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산(200 mg, 284.15 μ mol, 1.0 당량)을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL)로 희석시키고, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; 이동상: [물(1% 포름산)-아세토니트릴]; B%: 20% - 50%, 8분)에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(34.9 mg,

32.8 μmol , 11.5% 수율, 99.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1016.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 6H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 3H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.91 - 3.87 (m, 5H), 3.19 (s, 4H), 3.03 - 3.95 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 0.94 (m, 2H).

실시예 17. 화합물 117a의 제조



6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

DMF(2 mL) 중 2-[2(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(100 mg, 124.22 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(32.08 mg, 124.22 μmol , 1 당량), HATU(47.23 mg, 124.22 μmol , 1 당량), DIEA(16.06 mg, 124.22 μmol , 21.64 μL , 1 당량)의 혼합물, 그 후에 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, H_2O (20 mL)를 반응 혼합물에 적가하고, 이를 여과하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 86.1 μmol , 69.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

MS (ESI) m/z : 523.4 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

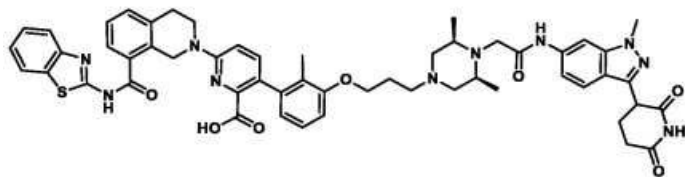
DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 86.10 μmol , 1 당량)의 혼합물을 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(20 mg, 17.8 μmol , 20.6% 수율, 88% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

MS (ESI) m/z : 989.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.96 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.34 (m, 7H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.44 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz,

2H), 3.65 (s, 1H), 3.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 10$. Hz, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 4H), 2.53 - 2.36 (m, 4H), 2.22 (dd, $J = 5.2, 13.2$ Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 7H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

[2827] 실시예 18. 화합물 116a의 제조



[2828]

[2829] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[2830] 단계 A. 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠의 제조 절차

[2831] 아세톤(30 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량)의 용액에 1,3-디브로모프로판(5.18 g, 25.66 mmol, 2.62 mL, 2.4 당량) 및 K_2CO_3 (4.43 g, 32.08 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠(1.6 g, 5.2 mmol, 48.6% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[2832] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)

[2833] 단계 B. (3S,5R)-1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진의 제조 절차

[2834] CH_3CN (20 mL) 중 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠(1.6 g, 5.19 mmol, 1 당량), (2S, 6R)-2,6-디메틸피페라진(593.17 mg, 5.19 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (1.44 g, 10.39 mmol, 2 당량)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 (3S,5R)-1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진(1.75 g, 5.1 mmol, 98.7% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2835] MS (ESI) m/z : 341.1 $[M+H]^+$

[2836] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.53 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[2837] 단계 C. 에틸 2-[(2S,6R)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트의 제조 절차

[2838] CH_3CN (20 mL) 중 (3S,5R)-1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진(1.75 g, 5.13 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(856.33 mg, 5.13 mmol, 567.10 μ L, 1 당량), K_2CO_3 (1.42 g, 10.26 mmol, 2.0 당량), KI(851.20 mg, 5.13 mmol, 1 당량)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH = 1/0 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-[(2S,6R)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(2.0 g, 4.7 mmol, 91.3% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2839] MS (ESI) m/z : 429.0 $[M+H]^+$

[2840] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[2841] 에틸 2-[(2S,6R)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(200 mg, 467.97 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(286.66 mg, 467.97 μmol , 1 당량), K_2CO_3 (129.36 mg, 935.95 μmol , 2.0 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (cataCXium® A Pd G_3) (34.08 mg, 46.80 μmol , 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내 디옥산(5 mL) 및 H_2O (5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(172 mg, 206.4 μmol , 44.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2842] MS (ESI) m/z : 833.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2843] 단계 E. 2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산의 제조 절차

[2844] THF(5 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(270 mg, 324.11 μmol , 1 당량), $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (81.61 mg, 1.94 mmol, 6.0 당량)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 혼합물을 pH 2 내지 3으로 조정된 다음, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 화합물 2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(260 mg, 322.9 μmol , 99.6% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2845] MS (ESI) m/z : 805.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2846] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[2847] DMF(3 mL) 중 2-[(2S,6R)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(100 mg, 124.22 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(32.08 mg, 124.22 μmol , 1 당량), HATU(47.23 mg, 124.22 μmol , 1 당량), DIEA(16.06 mg, 124.22 μmol , 21.64 μL , 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O (20 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 105.2 μmol , 84.7% 수율)를 분홍색 고체로서 얻었다.

[2848] MS (ESI) m/z : 523.3 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

[2849] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

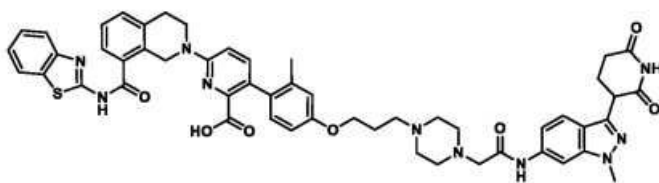
[2850] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 105.24 μmol , 1 당량)의 혼합물, 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3S,5R)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(50.3 mg, 49.2 μmol , 46.8% 수율, 96.8% 순도)을

백색 고체로서 얻었다.

[2851] MS (ESI) m/z : 989.3 $[M+H]^+$

[2852] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 6H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 4H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.42 - 2.12 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 7H), 1.02 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

[2853] 실시예 19. 화합물 119의 제조



[2854]

[2855] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[2856] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시) 프로필] 피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[2857] THF(9 mL) 중 4-브로모-3-메틸-페놀(382.75 mg, 2.05 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 2.05 mmol, 1 당량), PPH_3 (697.77 mg, 2.66 mmol, 1.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, DIAD(496.56 mg, 2.46 mmol, 477.46 μ L, 1.2 당량)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL $\times$ 3)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 47% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시) 프로필] 피페라진-1-카르복실레이트(450 mg, 870.9 μ mol, 42.5% 수율, 80% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[2858] MS (ESI) m/z : 414.9 $[M+H]^+$.

[2859] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[2860] 단계 B. 1-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시) 프로필] 피페라진의 제조 절차

[2861] *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시) 프로필] 피페라진-1-카르복실레이트(450 mg, 1.09 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 4.50 mL, 16.53 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 1-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시) 프로필] 피페라진(400 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[2862] MS (ESI) m/z : 315.0 $[M+H]^+$.

[2863] 단계 C. 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페라진-1-일]아세테이트의 제조 절차

[2864] CH_3CN (3 mL) 중 1-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시) 프로필] 피페라진(350 mg, 1.00 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 K_2CO_3 (414.98 mg, 3.00 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(167.15 mg, 1.00 mmol, 110.69 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜

조 생성물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 30: 1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페라진-1-일]아세테이트(230 mg, 518.3 μ mol, 51.7% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[2865] MS (ESI) m/z : 401.1 [M+H]⁺

[2866] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[2867] 디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(260 mg, 424.46 μ mol, 1 당량), 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페라진-1-일]아세테이트(225.99 mg, 509.35 μ mol, 90% 순도, 1.2 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 848.92 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(30.91 mg, 42.45 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O 6 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트(5 mL $\times$ 4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 9% 디클로로메탄/메탄올의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(220 mg, 218.6 μ mol, 51.5% 수율, 80% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[2868] MS (ESI) m/z : 805.3 [M+H]⁺

[2869] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.2, 4.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.4, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.2, 2.8 Hz, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 12H), 2.36 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 4H), 1.18 (s, 9H)

[2870] 단계 E. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산의 제조 절차

[2871] THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(220 mg, 218.64 μ mol, 80% 순도, 1 당량)의 용액에 25°C에서 LiOH(15.71 mg, 655.91 μ mol, 3 당량) 및 H₂O(0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성 상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산(160 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[2872] MS (ESI) m/z : 777.2 [M+H]⁺

[2873] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[2874] DMF(1 mL) 중 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산(80 mg, 102.97 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(46.98 mg, 123.56 μ mol, 1.2 당량), DIPEA(39.92 mg, 308.90 μ mol, 53.80 μ L, 3 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(31.91 mg, 123.56 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여

과하고, 물(5 mL)로 세척하였다. 고체를 DCM(10 mL)에 회석시켰다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[2875] MS (ESI) m/z : 1017.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

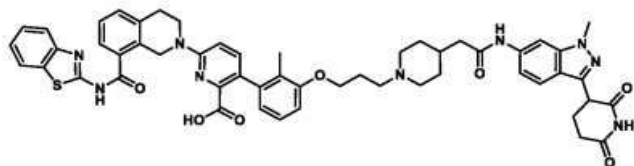
[2876] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[2877] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 88.48 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μL , 76.32 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(12.5 mg, 12.2 μmol , 13.8% 수율, 94.3% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[2878] MS (ESI) m/z : 961.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2879] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.86 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 – 7.33 (m, 6H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.92 – 3.91 (m, 5H), 3.61 – 3.56 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.05 – 2.99 (m, 4H), 2.97 – 2.94 (m, 1H), 2.61 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.89 – 1.84 (m, 2H).

[2880] 실시예 20. 화합물 120의 제조



[2881]

[2882] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[2883] 단계 A. 에틸 2-[1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[2884] ACN(20 mL) 중 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠(800 mg, 2.60 mmol, 1 당량), 에틸 2-(4-피페리딜)아세테이트(444.76 mg, 2.60 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (717.93 mg, 5.19 mmol, 2.0 당량)의 혼합물, 그 후에 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 CH_3CN 을 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM: MeOH = 1/0 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-[1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-피페리딜]아세테이트(650 mg, 1.6 mmol, 62.8% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2885] MS (ESI) m/z : 398.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

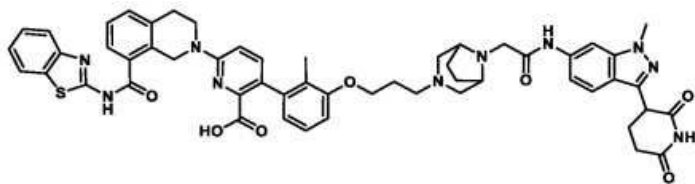
[2886] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 4H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.75 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

- [2887] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [2888] 에틸 2-[1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-피페리딜]아세테이트(400 mg, 1.00 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(430.58 mg, 702.93 μ mol, 0.7 당량), K₂CO₃(277.57 mg, 2.01 mmol, 2.0 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(73.13 mg, 100.42 μ mol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(5 mL) 및 H₂O(2 mL) 내로 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC(중성 조건)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(300 mg, 373.1 μ mol, 37.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [2889] MS (ESI) *m/z*: 804.7 [M+H]⁺
- [2890] 단계 C. 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [2891] THF(6 mL) 및 H₂O(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(300 mg, 373.1 μ mol, 1 당량), LiOH·H₂O(93.94 mg, 2.24 mmol, 6 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거한 다음, HCl(3 M)로 pH를 2 내지 3으로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-피페리딜]아세트산(280 mg, 360.8 μ mol, 96.7% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.
- [2892] MS (ESI) *m/z*: 776.2 [M+H]⁺
- [2893] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [2894] DMF(5 mL) 중 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-피페리딜]아세트산(100 mg, 128.87 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(33.28 mg, 128.87 μ mol, 1 당량), HATU(49.00 mg, 128.87 μ mol, 1 당량), DIEA(16.66 mg, 128.87 μ mol, 22.45 μ L, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL로 희석시키고, 여과하여 조 생성물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 98.4 μ mol, 76.4% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [2895] MS (ESI) *m/z*: 960.3 [M-56+H]⁺
- [2896] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [2897] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 98.40 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(35.1 mg, 34.8 μ mol, 35.3% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[2898] MS (ESI) m/z : 960.3 [M+H]⁺

[2899] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.86 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 6H), 3.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.29 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.69 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H).

[2900] 실시예 21. 화합물 127의 제조



[2901]

[2902] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2903] 단계 A. (1R, 5S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조 절차

[2904] CH₃CN(10 mL) 중 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(1 g, 3.25 mmol, 1 당량) 및 (1R,5S)-*tert*-부틸 3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(1.38 g, 6.49 mmol, 2 당량)의 용액에 DIPEA(1.26 g, 9.74 mmol, 1.70 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 16% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 (1R, 5S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(1.5 g, 3.4 mmol, 50.0% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[2905] MS (ESI) m/z : 441.1 [M+H]⁺.

[2906] 단계 B. (1R, 5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄의 제조 절차

[2907] DCM(5 mL) 중 (1R, 5S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(1.5 g, 3.41 mmol, 1 당량), HCl/1,4-디옥산(4 M, 10 mL, 11.72 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 (1R, 5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄(2 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[2908] MS (ESI) m/z : 340.8 [M+H]⁺.

[2909] 단계 C. 에틸 2-((1R, 5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세테이트의 제조 절차

[2910] CH₃CN(30 mL) 중 (1R, 5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄 (1 g, 2.95 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(984.47 mg, 5.90 mmol, 651.97 μ L, 2 당량) 및 DIEA(1.14 g, 8.84 mmol, 1.54 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 50 mL로 희석시키고, EtOAc 50 mL $\times$ 3로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 50 mL $\times$ 3로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCOOH와 함께)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-((1R, 5S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세테이트(800 mg, 1.84 mmol, 62.5% 수율, 98%

순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[2911] MS (ESI) m/z : 426.9 [M+H]⁺.

[2912] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[2913] 에틸 2-((1R, 5S)-3-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세테이트 (150 mg, 352.64 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(216.01 mg, 352.64 μ mol, 1 당량), KF(1.5 M, 705.29 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(25.68 mg, 35.26 μ mol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 1,4-디옥산(3.5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 20 mL로 희석시키고, DCM 25 mL $\times$ 3로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 15 mL $\times$ 3로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(190 mg, 225.84 μ mol, 64.04% 수율, 98.78% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[2914] MS (ESI) m/z : 831.7 [M+H]⁺.

[2915] 단계 E. 2-((1R,5S)-3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산의 제조 절차

[2916] THF(1.5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(190 mg, 228.63 μ mol, 1 당량)와 LiOH·H₂O(28.78 mg, 685.89 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 2-((1R,5S)-3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(150 mg, 186.8 μ mol, 81.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2917] MS (ESI) m/z : 803.5 [M+H]⁺.

[2918] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[2919] DMF(2 mL) 중 2-((1R,5S)-3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(100 mg, 124.54 μ mol, 1 당량)의 용액에 DIEA(48.29 mg, 373.61 μ mol, 65.07 μ L, 3 당량) 및 HATU(56.82 mg, 149.44 μ mol, 1.2 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.38 mg, 136.99 μ mol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10: 1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 115.0 μ mol, 92.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[2920] MS (ESI) m/z : 1043.1 [M+H]⁺.

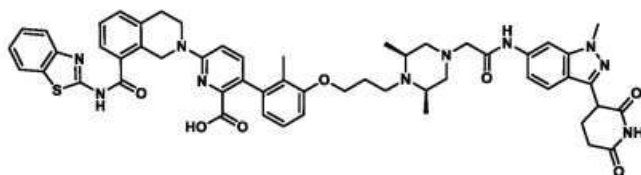
[2921] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산의 제조 절차

[2922] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘네이트(100 mg, 95.86 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1R,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(28.6 mg, 28.9 μ mol, 30.1% 수율, 99.5% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[2923] MS (ESI) m/z : 494.3 [M/2+H]⁺.

[2924] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.42 - 2.23 (m, 4H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H).

[2925] 실시예 22. 화합물 131a의 제조



[2926]

[2927] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2R,6S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[2928] 단계 A. *tert*-부틸 (3R,5S)-4-(3-요오도프로필)-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[2929] CH₃CN(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 9.33 mmol, 1 당량)의 용액에 1,3-디요오도프로판(2.76 g, 9.33 mmol, 1.08 mL, 1 당량) 및 K₂CO₃(1.29 g, 9.33 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 (3R,5S)-4-(3-요오도프로필)-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.0 g, 2.62 mmol, 28.0% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2930] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.23 - 5.07 (m, 1H), 3.96 - 3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.28 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.02 (d, J = 5.2 Hz, 6H).

[2931] 단계 B. *tert*-부틸 (3R,5S)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페놀)프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[2932] CH₃CN(15 mL) 중 *tert*-부틸 (3R,5S)-4-(3-요오도프로필)-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 2.62 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(1.08 g, 7.85 mmol, 3 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(489.26 mg, 2.62 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시

켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM: MeOH = 1/0 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(540 mg, 1.22 mmol, 46.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2933] MS (ESI) m/z : 443.3 [M+H]⁺

[2934] 단계 C. (2*R*,6*S*)-1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2,6-디메틸-피페라진의 제조 절차

[2935] EtOAc(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*,5*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 1.13 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/EtOAc(3 M, 1.13 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 EtOAc를 제거하여 조 생성물 (2*R*,6*S*)-1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2,6-디메틸-피페라진(420 mg, 1.11 mmol, 98.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2936] MS (ESI) m/z : 342.8 [M+H]⁺

[2937] 단계 D. 에틸 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트의 제조 절차

[2938] CH_3CN (10 mL) 중 (2*R*,6*S*)-1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2,6-디메틸-피페라진(420 mg, 1.23 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (510.25 mg, 3.69 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(205.52 mg, 1.23 mmol, 136.10 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc(10 mL)에 의해 세척하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM: MeOH = 1/0 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(350 mg, 818.9 μmol , 66.5% 수율)를 분홍색 고체로서 얻었다.

[2939] MS (ESI) m/z : 429.3 [M+H]⁺

[2940] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[2941] 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(5 mL) 및 H_2O (1 mL)에 흡수된 에틸 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(250 mg, 584.97 μmol , 1 당량)의 용액에 *tert*-부틸 6-[8-(3*H*-인돌-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(347.77 mg, 584.97 μmol , 1 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (cataCXium® A Pd G_3) (42.60 mg, 58.50 μmol , 0.1 당량) 및 K_2CO_3 (242.54 mg, 1.75 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, N_2 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 120.04 μmol , 20.52% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2942] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.23 (s, 2H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 6H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 5.04 - 4.89 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.40 - 3.20 (m, 4H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.23 - 1.18 (m, 3H), 1.09 (s, 9H).

[2943] 단계 F. 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐]-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]아세트산의 제조 절차

[2944] THF(3 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-

2-카르복실레이트(100 mg, 120.04 μmol , 1 당량)의 용액에 LiOH.H₂O(50.4 mg, 12.00 μmol , 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, pH = 3 내지 4로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 EtOAc 10 mL(10 mL $\times$ 3)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(84 mg, 104.3 μmol , 86.9% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[2945] MS (ESI) m/z : 805.2 [M+H]⁺

[2946] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[2947] DMF(1 mL) 중 2-[(3*R*,5*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(84 mg, 104.35 μmol , 1 당량)의 용액에 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(26.95 mg, 104.35 μmol , 1 당량), HATU(39.68 mg, 104.35 μmol , 1 당량) 및 DIEA(13.49 mg, 104.35 μmol , 18.18 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 조합된 추출물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 67.3 μmol , 64.5% 수율, 88% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[2948] MS (ESI) m/z : 523.2 [M/2+H]⁺

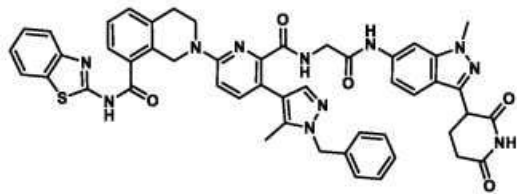
[2949] 단계 H. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[2950] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 66.97 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,6*S*)-4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(41.2 mg, 39.6 μmol , 59.2% 수율, 94.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[2951] MS (ESI) m/z : 989.7 [M+H]⁺.

[2952] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.90 (s, 1H), 9.90 - 9.85 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.78 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.64 (dt, J = 5.6, 10.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 6H).

[2953] 실시예 23. 화합물 135의 제조



[2954]

[2955] N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-[5-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)-6-[[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인도졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]카르바모일]-2-피리딘]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드

[2956] 단계 A. 1-벤질-4-요오도-피라졸의 제조 절차

[2957] 아세톤(200 mL) 중 브로모메틸벤젠(13.6 g, 79.6 mmol, 9.45 mL, 1.05 당량) 및 4-요오도-1H-피라졸(14.7 g, 75.8 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (26.2 g, 189 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 1-벤질-4-요오도-피라졸(20.4 g, 68.2 mmol, 90.0% 수율, 95% 순도)을 유백색 고체로서 수득하였다.

[2958] ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ = 7.46 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 3 H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.75 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H)

[2959] 단계 B. 1-벤질-4-요오도-5-메틸-피라졸의 제조 절차

[2960] THF(100 mL) 중 1-벤질-4-요오도-피라졸(10.0 g, 35.2 mmol, 1 당량)의 용액에 LDA(2 M, 21.1 mL, 1.2 당량)를 -70°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하였다. MeI(5.50 g, 38.7 mmol, 2.41 mL, 1.1 당량)를 -70°C에서 적가하였다. 그 후에, 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 포화 NH_4Cl 용액(50 mL)으로 토크하고, 에틸 아세테이트(70 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-벤질-4-요오도-5-메틸-피라졸(9.6 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[2961] MS (ESI) m/z : 298.7 $[M+H]^+$.

[2962] 단계 C. 1-벤질-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸의 제조 절차

[2963] CH_3CN (100 mL) 중 1-벤질-4-요오도-5-메틸-피라졸(8.50 g, 28.5 mmol, 1 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(14.6 g, 114 mmol, 16.6 mL, 4 당량)의 용액에 TEA(11.5 g, 114 mmol, 15.9 mL, 4 당량) 및 사이클로헥센(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철(2.33 g, 2.85 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)과 에틸 아세테이트(200 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 에틸 아세테이트(200 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 1-벤질-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(7.00 g, 21.1 mmol, 74.1% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[2964] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (s, 1 H), 7.13 - 7.27 (m, 3 H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.15 - 1.23 (m, 12 H)

[2965] 단계 D. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[2966] 디옥산(10 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 1-벤질-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(571 mg, 1.92 mmol, 1.3 당량) 및 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트(833 mg, 1.47 mmol, 1 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(215 mg, 295 μ mol, 0.2 당량) 및 K_2CO_3 (611 mg, 4.42

mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 에틸 아세테이트(30 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 메탄올/디클로로메탄 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실레이트(0.9 g, 1.23 mmol, 83.7% 수율, 90% 순도)를 황색 고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[2967] MS (ESI) m/z : 657.4 [M+H]⁺.

[2968] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[2969] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실레이트(0.9 g, 1.37 mmol, 1 당량)의 용액에 TFA(7.70 g, 67.5 mmol, 5 mL, 49.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산(867 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[2970] 단계 F. 메틸 2-[[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르보닐]아미노]아세테이트의 제조 절차

[2971] DMF(5 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산(260 mg, 433 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(197 mg, 519 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(168 mg, 1.30 mmol, 226 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 2-아미노아세테이트(65.2 mg, 519 μ mol, 1.2 당량, HCl)를 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(50 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 여과하여 조 생성물을 얻었다. 메틸 2-[[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르보닐]아미노]아세테이트(0.2 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[2972] MS (ESI) m/z : 672.5 [M+H]⁺.

[2973] 단계 G. 2-[[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르보닐]아미노]아세트산의 제조 절차

[2974] THF(3 mL) 중 메틸 2-[[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르보닐]아미노]아세테이트(180 mg, 268 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(0.5 M, 1 mL, 1.87 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl(1 M)로 pH = 3이 될 때까지 산성화시킨 다음, 혼합물을 여과하여 2-[[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르보닐]아미노]아세트산(100 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

[2975] MS (ESI) m/z : 658.1 [M+H]⁺.

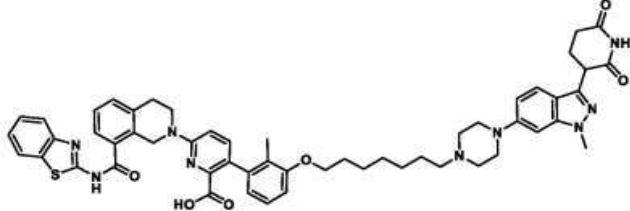
[2976] 단계 H. N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-[5-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)-6-[[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]카르바모일]-2-피리딘]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

[2977] DMF(3 mL) 중 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(47.1 mg, 182 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 HATU(63.6 mg, 167.24 μ mol, 1.1 당량) 및 DIEA(58.9 mg, 456 μ mol, 79.4 μ L, 3 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 2-[[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)피리딘-2-카르보닐]아미노]아세트산(100 mg, 152 μ mol, 1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-2-[5-(1-벤질-5-메틸-피라졸-4-일)-6-[[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]카르바모일]-2-피리딘]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드

(10.6 mg, 10.9 μ mol, 7.20% 수율, 93% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2978] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 10.88 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.41 (m, 7 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.02 - 7.13 (m, 4 H), 5.27 (s, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.96 - 3.07 (m, 3 H), 2.62 - 2.67 (m, 1 H), 2.27 - 2.35 (m, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H)

[2979] 실시예 24. 화합물 137의 제조

[2980] 

[2981] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[2982] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[2983] 디옥산(60 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(5 g, 9.99 mmol, 1.00 당량)의 용액에 RuPhos(932.55 mg, 2.00 mmol, 0.20 당량), Cs₂CO₃(9.77 g, 29.98 mmol, 3.00 당량), *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(5.58 g, 29.98 mmol, 3.00 당량) 및 Pd(dba)₂(574.56 mg, 999.23 μ mol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거한 다음, H₂O(100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(100 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 $\rightarrow$ 3/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(5.6 g, 9.25 mmol, 92.52% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2984] MS (ESI) m/z : 606.5 [M+H]⁺.

[2985] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[2986] THF(40 mL) 및 EtOH(30 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(5.6 g, 9.25 mmol, 1.00 당량)의 용액에 Pd(OH)₂(2.86 g, 4.07 mmol, 20% 순도, 0.30 당량) 및 Pd/C(2.85 g, 2.72 mmol, 10% 순도, 0.20 당량), AcOH(2.45 g, 40.73 mmol, 2.33 mL, 3.00 당량)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 Psi) 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트(2.6 g, 6.08 mmol)를 백색 고체로서 얻었다.

[2987] MS (ESI) m/z : 428.5 [M+H]⁺.

[2988] 단계 C. 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[2989] DCM(25 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트(2.4 g, 5.61 mmol, 1.00 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1.40 mL, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(1 g, 2.75 mmol, 48.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2990] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10.87 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H),

4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 2H)

[2991] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[2992] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((7-옥소헵틸)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 141.87 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 NMM(14.35 mg, 141.87 μ mol, 15.60 μ L, 1.00 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(56.78 mg, 156.06 μ mol, 1.10 당량, HCl)을 25℃에서 4시간 동안 첨가하였다. NaBH₃CN(26.75 mg, 425.61 μ mol, 3.00 당량)을 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM 30 mL(30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 20 mL(20 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 95.6 μ mol, 67.4% 수율, 97.2% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[2993] MS (ESI) m/z : 960.7 [M+H]⁺.

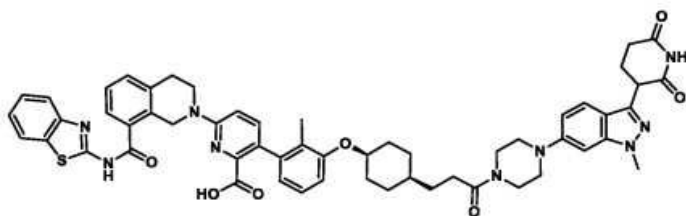
[2994] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[2995] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 98.40 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 137.26 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(35.9 mg, 34.6 μ mol, 35.2% 수율, 97.1% 순도, FA)을 백색 고체로서 얻었다.

[2996] MS (ESI) m/z : 960.1 [M+H]⁺.

[2997] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 13.05 - 12.70 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 5H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 6H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 4H)

[2998] 실시예 25. 화합물 138b의 제조



[2999]

[3000] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3001] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3002] DMF(2 mL) 중 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산(150 mg, 200.83 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(87.68 mg, 240.99 μ mol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 HATU(91.63 mg, 240.99 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(77.87 mg, 602.48 μ mol, 104.94 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(170 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[3003] MS (ESI) m/z : 529.0 [1/2M+H]⁺.

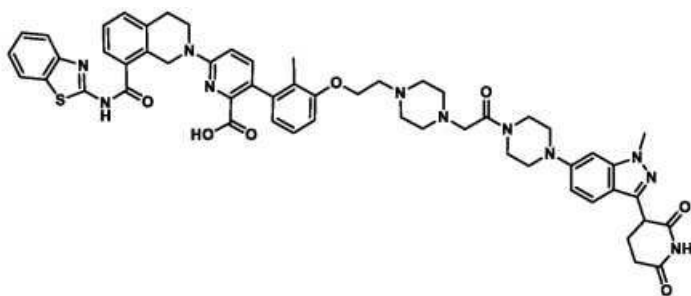
[3004] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[3005] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(170 mg, 160.94 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 83.92 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(21.1 mg, 20.1 μ mol, 12.5% 수율, 95.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3006] MS (ESI) m/z : 500.9 [1/2M+H]⁺.

[3007] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.12 - 12.29 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.55 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 4H)

[3008] 실시예 26. 화합물 141의 제조



[3009]

[3010] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산

[3011] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[3012] DMF(1 mL) 중 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세트산(100 mg, 131.08 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(64.79 mg, 170.40 μ mol, 1.3 당량), DIEA(50.82 mg, 393.23 μ mol, 68.49 μ L, 3 당량) 및

3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.46 mg, 144.18 μmol , 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 65.28 μmol , 49.80% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3013] MS (ESI) m/z : 1072.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

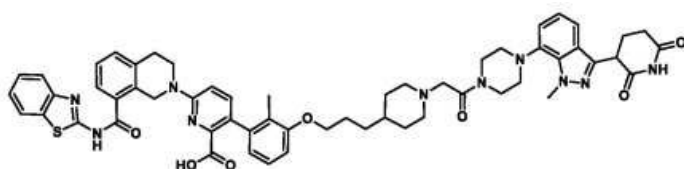
[3014] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3015] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 65.28 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 103.44 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(18.5 mg, 16.8 μmol , 25.7% 수율, 96.5% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3016] MS (ESI) m/z : 1016.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3017] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 7H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.62 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 6H), 2.46 (s, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.89 (s, 3H)

[3018] 실시예 27. 화합물 144의 제조



[3019]

[3020] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘-1-일)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3021] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘-1-일)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3022] DMF(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딘]아세트산(70 mg, 90.21 μmol , 1 당량)의 용액에 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(29.53 mg, 90.21 μmol , 1 당량), HATU(34.30 mg, 90.21 μmol , 1 당량) 및 DIEA(11.66 mg, 90.21 μmol , 15.71 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘-1-일)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 38.05 μmol , 42.18% 수율, 59% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3023] MS (ESI) m/z : 543.4 [M/2+H]⁺

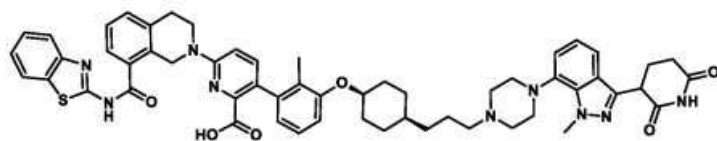
[3024] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3025] TFA(1 mL) 및 DCM(2 mL)중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 64.50 μ mol, 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(15.9 mg, 14.6 μ mol, 22.6% 수율, 94.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3026] MS (ESI) m/z : 1029.1 [M+H]⁺.

[3027] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.24 (m, 4H), 2.15 - 1.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 5H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.18 (s, 2H), 0.93 - 0.63 (m, 1H).

[3028] 실시예 28. 화합물 147b의 제조



[3029]

[3030] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[3031] 단계 A. 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르복실레이트의 제조 절차

[3032] 톨루엔(50 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(5.91 g, 31.61 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 메틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(5 g, 31.61 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴) 아세트니트릴(9.15 g, 37.93 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 → 10/1)에 의해 정제하였다. 화합물 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르복실레이트(22.8 g, 43.9 mmol, 69.6% 수율, 62.9% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3033] 단계 B. [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]메탄올의 제조 절차

[3034] THF(70 mL) 중 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르복실레이트(7.61 g, 14.65 mmol, 62.98% 순도, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 LiAlH₄(555.86 mg, 14.65 mmol, 1 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₄ · 10 H₂O(100 mg)로 쉐킹하고, 20℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, DCM(50 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 → 20/1)에 의해 정제하였다. 화합물 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]메탄올(8.4 g, 27.7 mmol, 63.0% 수율, 98.7% 순도)을 얻었다.

도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3035] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H)

[3036] 단계 C. 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르보알데하이드의 제조 절차

[3037] DCM(80 mL) 중 DMSO(4.39 g, 56.15 mmol, 4.39 mL, 4 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(3.56 g, 28.07 mmol, 2.46 mL, 2 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이후 DCM(5 mL) 중 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]메탄올(4.2 g, 14.04 mmol, 1 당량)을 -70°C 에서 적가하였다. 용액을 -70°C 에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(8.52 g, 84.22 mmol, 11.72 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20 mL로 희석시키고, DCM 60 mL($20\text{ mL} \times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수($10\text{ mL} \times 2$)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르보알데하이드(9.33 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3038] 단계 D. 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로프-2-에노에이트의 제조 절차

[3039] THF(10 mL) 중 NaH(282.62 mg, 7.07 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)의 용액에 0°C 에서 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(1.51 g, 6.73 mmol, 1.34 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후에, 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르보알데하이드(1 g, 3.36 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 포화 NH_4Cl (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 60 mL($20\text{ mL} \times 3$)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(1.2 g, 2.3 mmol, 68.8% 수율, 74% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3040] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.86 - 5.79 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.66 - 1.62 (m, 4H), 1.36 - 1.28 (m, 5H)

[3041] 단계 E. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로파노에이트의 제조 절차

[3042] EtOH(10 mL) 중 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(1.14 g, 3.11 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 PtO_2 (141.43 mg, 622.81 μmol , 0.2 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에 25°C 에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로파노에이트(890 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3043] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.16 (m, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 5H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 5H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[3044] SFC (EC2592-447-P1): 컬럼: Chiralpak AD - $3\ 50 \times 4.6\text{ mm I.D.}$, 3 μm 이동상: CO_2 에 대한 A상 및 MeOH(0.05%DEA)에 대한 B상; 구배 용리: CO_2 중 MeOH(0.05% DEA) 5% $\rightarrow$ 40% 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35°C ; 배압: 100 Bar"

[3045] 단계 F. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로판-1-올의 제조 절차

[3046] THF(3 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로파노에이트(280 mg, 758.21 μmol , 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0°C 에서 LiAlH_4 (34.53 mg, 909.85 μmol , 1.2 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{ H}_2\text{O}$ (10 mg)로 켄칭하고, 20°C 까지 서서히 가온시

켰다. 혼합물을 여과하고, DCM(10 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 $\rightarrow$ 20/1)에 의해 정제하였다. 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로판-1-올(160 mg, 433.67 μmol , 57.20% 수율, 88.7% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3047] **단계 G. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로판-1-올의 제조 절차**

[3048] DCM(2 mL) 중 DMSO(135.53 mg, 1.73 mmol, 135.53 μL , 4 당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 DCM(1 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(110.09 mg, 867.33 μmol , 75.92 μL , 2 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이후 DCM(1 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로판-1-올(160 mg, 433.67 μmol , 88.7% 순도, 1 당량)을 -70°C 에서 적가하였다. 용액을 -70°C 에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(263.30 mg, 2.60 mmol, 362.17 μL , 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로판-1-올(215 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3049] **단계 H. tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필) 사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트에 대한 절차**

[3050] tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(327.33 mg, 534.37 μmol , 1.1 당량), 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로판-1-올(200 mg, 485.80 μmol , 79% 순도, 1 당량), KF(84.67 mg, 1.46 mmol, 34.14 μL , 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(70.76 mg, 97.16 μmol , 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(4 mL) 및 H_2O (0.4 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C 에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필) 사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 292.9 μmol , 60.3% 수율, 89.2% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3051] MS (ESI) m/z : 731.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3052] **단계 I. tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트에 대한 절차**

[3053] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필) 사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 191.54 μmol , 1 당량)의 용액에 25°C 에서 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(69.69 mg, 191.54 μmol , 1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 16시간 동안 교반하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121.79 mg, 574.62 μmol , 3 당량)를 25°C 에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하였다. 화합물 tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 148.06 μmol , 77.3% 수율, 64.3% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3054] MS (ESI) m/z : 1042.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3055] **단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차**

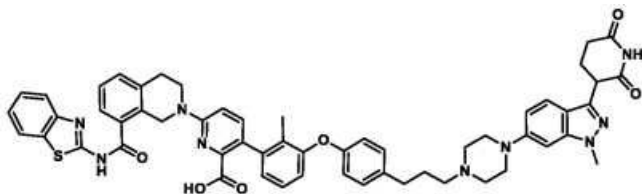
[3056] DCM(1.5 mL) 및 TFA(1.5 mL) 중 tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴

놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 148.06 μmol , 64.3% 순도, 1 당량)의 용액에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(28.9 mg, 28.5 μmol , 19.2% 수율, 96.9% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3057] MS (ESI) m/z : 986.5 $[M+H]^+$.

[3058] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.33 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 5H), 2.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 5H), 1.62 - 1.46 (m, 6H), 1.43 - 1.10 (m, 6H).

[3059] 실시예 29. 화합물 149의 제조



[3060]

[3061] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[3062] 단계 A. 메틸 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트의 제조 절차

[3063] NMP(50 mL) 중 메틸 3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트(4.64 g, 25.74 mmol, 1.0 당량), 1,3-디브로모-2-메틸-벤젠 (12.87 g, 51.49 mmol, 2.0 당량), Cs_2CO_3 (12.58 g, 38.61 mmol, 1.5 당량) 및 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(1.19 g, 6.44 mmol, 1.33 mL, 0.25 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 CuI(980.56 mg, 5.15 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 물 30 mL의 첨가에 의해 퀀칭하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaHCO_3 (50 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 메틸 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트(8.5 g, 24.3 mmol, 94.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3064] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)

[3065] 단계 B. 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판-1-올의 제조 절차

[3066] THF(50 mL) 중 메틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로파노에이트(4.00 g, 11.45 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 LiAlH_4 (521.62 mg, 13.74 mmol, 1.2 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(60 mL)에 서서히 붓고, pH = 4 내지 5로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 120 mL(40 mL $\times$ 3)로 추출하고, 염수 40 mL(20 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판-1-올(3.3 g, 10.3 mmol, 89.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3067] 단계 C. 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판알의 제조 절차

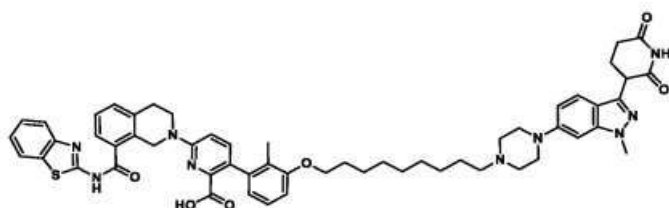
- [3068] DCM(10 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(395.16 mg, 3.11 mmol, 272.53 μ L, 2.0 당량)의 용액에 -70℃ 하에 DMSO(486.48 mg, 6.23 mmol, 486.48 μ L, 4.0 당량)의 혼합물을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. DCM(10 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐]프로판-1-올(0.5 g, 1.56 mmol, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. TEA(945.09 mg, 9.34 mmol, 1.30 mL, 6 당량)를 혼합물에 첨가하고, -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산 20 mL로 희석시키고, DCM 45 mL(15 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaHCO₃(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판올(250 mg, 783.2 μ mol, 50.3% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.
- [3069] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.71 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 3H), 2.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)
- [3070] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(3-옥소프로필)페녹시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3071] 1,4-디옥산(3 mL) 중 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판올(250 mg, 783.23 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(479.76 mg, 783.23 μ mol, 1.0 당량), K₂CO₃(1.5 M, 1.57 mL, 3.0 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(114.08 mg, 156.65 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(3-옥소프로필)페녹시)페닐)피콜리네이트(200 mg, 219.1 μ mol, 27.9% 수율, 79.4% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [3072] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-메틸 페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3073] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(3-옥소프로필)페녹시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 108.99 μ mol, 79.4% 순도, 1.0 당량), 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(42.82 mg, 130.78 μ mol, 1.2 당량), HCOOH(5.24 mg, 108.99 μ mol, 1 당량), 및 NaBH(OAc)₃(34.65 mg, 163.48 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-메틸 페닐)피콜리네이트(150 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [3074] MS (ESI) *m/z*: 1036.7 [M+H]⁺.
- [3075] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [3076] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-메틸 페닐)피콜리네이트(150 mg, 144.75 μ mol, 1.0 당량), TFA(16.50 mg, 144.75 μ mol, 10.72 μ L, 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(20.9

mg, 20.1 μ mol, 13.9% 수율, 94.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

MS (ESI) m/z : 981.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.05 - 12.66 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4, 15.2 Hz, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.03 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 10H), 2.33 (s, 2H), 2.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)

실시예 30. 화합물 155의 제조



6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

단계 A. 에틸 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노나노에이트의 제조 절차

CH₃CN(50 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(2.0 g, 10.69 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(4.43 g, 32.07 mmol, 3 당량) 및 에틸 9-브로모노나노에이트(2.83 g, 10.69 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노나노에이트(3.2 g, 8.6 mmol, 80.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 5H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 8H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 B. 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노난-1-올의 제조 절차

THF(25 mL) 중 LiAlH₄(204.44 mg, 5.39 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 에틸 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노나노에이트(2.0 g, 5.39 mmol, 1 당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(0.6 mL), 그 후에 15% 소듐 하이드록사이드 수용액(0.6 mL) 및 물(0.6 mL)에 의해 켄칭하고, 무수 소듐 설페이트(2.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 디클로로메탄/메탄올(4/1, 10 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/0 → 4/1)에 의해 정제하여 화합물 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노난-1-올(1.5 g, 4.5 mmol, 84.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 4H), 1.27 (s, 6H).

단계 C. 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노난알의 제조 절차

DCM(20 mL) 중 DMSO(759.33 mg, 9.72 mmol, 759.33 μ L, 4 당량)의 용액에 -70℃에서 10분 동안

(COCl)₂(616.76 mg, 4.86 mmol, 425.35 μL, 2 당량)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노난-1-올(800 mg, 2.43 mmol, 1 당량)을 N₂ 분위기 하에 70℃에서 2시간 동안 적가하였다. TEA(1.48 g, 14.58 mmol, 2.03 mL, 6 당량)를 N₂ 하에 70℃에서 0.5시간 동안 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 추출하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/0 → 5/1)에 의해 정제하여 화합물 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노난알(360 mg, 1.1 mmol, 45.3% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[3090] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (m, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 7H), 0.85 - 0.74 (m, 1H)

[3091] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((9-옥소노닐)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3092] 9-(3-브로모-2-메틸-페녹시)노난알(300 mg, 916.71 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(561.53 mg, 916.71 μmol, 1 당량), K₂CO₃(380.09 mg, 2.75 mmol, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(66.76 mg, 91.67 μmol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 1,4-디옥산(5 mL) 및 H₂O(1 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용액을 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/0 → 2/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((9-옥소노닐)옥시)페닐)피콜리네이트(200 mg, 272.9 μmol, 29.8% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3093] MS (ESI) *m/z*: 733.5 [M+H]⁺

[3094] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3095] EtOH(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((9-옥소노닐)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 136.44 μmol, 1 당량)의 용액에 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(44.67 mg, 136.44 μmol, 1 당량), TFA(15.56 mg, 136.44 μmol, 10.10 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(86.75 mg, 409.32 μmol, 3 당량)를 혼합물에 첨가하고, 최종 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM: MeOH = 1/0 → 20/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(15 mg, 14.4 μmol, 10.5% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3096] MS (ESI) *m/z*: 523.0 [M/2+H]⁺

[3097] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

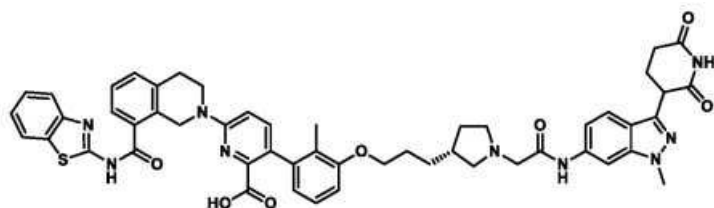
[3098] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 76.61 μmol, 1 당량)의 용액을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(50.2 mg, 47.0 μmol, 61.3% 수율, 92.4% 순도)을

백색 고체로서 얻었다.

[3109] MS (ESI) m/z : 988.7 $[M+H]^+$.

[3100] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.29 - 12.43 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 4H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 5H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.81 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.55 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (s, 8H).

[3101] 실시예 31. 화합물 160a의 제조



[3102]

[3103] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘]-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3104] 단계 A. *tert*-부틸 (3S)-3-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3105] THF(60 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트(4 g, 20.08 mmol, 1 당량)의 용액에 NaH(1.20 g, 30.11 mmol, 60% 순도, 1.5 당량)를 첨가하고, N_2 분위기 하에 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(9.00 g, 40.15 mmol, 7.97 mL, 2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(30 mL)을 서서히 첨가함으로써 킨칭하였다. 그 후에, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(30 mL $\times$ 3)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 28% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-3-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 16.7 mmol, 83.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3106] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 6.88 - 6.82 (m, 1H), 5.95 - 5.91 (m, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.22 - 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3107] 단계 B. *tert*-부틸 (3R)-3-(3-에톡시-3-옥소-프로필) 피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3108] EtOH(60 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 16.71 mmol, 1 당량)의 용액에 H_2 분위기(15 Psi) 하에 EtOH 5 mL 중 PtO_2 (1.14 g, 5.01 mmol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, EtOH 15 mL(5 mL $\times$ 3)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 (3R)-3-(3-에톡시-3-옥소-프로필) 피롤리딘-1-카르복실레이트(3.8 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3109] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.30 - 3.29 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 - 1.16 (m, 3H).

[3110] 단계 C. *tert*-부틸 (3R)-3-(3-하이드록시프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3111] THF(40 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-(3-에톡시-3-옥소-프로필) 피롤리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 12.90 mmol, 1 당량)의 용액에 $LiAlH_4$ (489.55 mg, 12.90 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(0.49 mL) 및 15% NaOH(0.49 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 물(5 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(15 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(15 mL × 3)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-(3-하이드록시프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(2.6 g, 11.34 mmol, 87.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3112] MS (ESI) m/z : 130.5 [M+H-100]⁺

[3113] 단계 D. *tert*-부틸 (3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3114] 톨루엔(30 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-3-(3-하이드록시프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(2.6 g, 11.34 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(2.54 g, 13.61 mmol, 1.2 당량), 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리텐)아세토니트릴(3.28 g, 13.61 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0 ~ 17% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘-1-카르복실레이트(3.4 g, 8.0 mmol, 70.7% 수율, 94% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[3115] MS (ESI) m/z : 300.2 [M+H-100]⁺

[3116] 단계 E. (3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘의 제조 절차

[3117] HCl/디옥산(4 M)(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘-1-카르복실레이트(3.4 g, 8.54 mmol, 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 (3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘(2.8 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3118] 단계 F. 에틸 2-[(3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘-1-일]아세테이트의 제조 절차

[3119] CH₃CN(40 mL) 중 (3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘(2.8 g, 8.37 mmol, 1 당량, HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(1.12 g, 6.69 mmol, 740.22 μL, 0.8 당량), K₂CO₃(3.47 g, 25.10 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 17% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 조 물질을 얻었다. 조 물질을 분취-SFC에 의해 정제하여 에틸 2-[(3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘-1-일]아세테이트(2 g, 4.8 mmol, 57.8% 수율, 93% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[3120] MS (ESI) m/z : 384.2 [M+H]⁺

[3121] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3122] 에틸 2-[(3*R*)-3-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피롤리딘-1-일]아세테이트(300 mg, 780.63 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(525.99 mg, 858.69 μmol, 1.1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(113.70 mg, 156.13 μmol, 0.2 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 780.63 μL, 1.5 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 1,4-디옥산(4 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0 ~ 55% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(450 mg, 569.6 μmol, 72.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3123] MS (ESI) m/z : 790.4 [M+H]⁺

[3124] 단계 H. 2-[(3*R*)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-

***tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시] 프로필] 피롤리딘-1-일] 아세트산의 제조 절차**

[3125] THF(8 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트 (450 mg, 569.64 μ mol, 1 당량), LiOH·H₂O (71.71 mg, 1.71 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거한 다음, HCl(1 mol/L)을 첨가하고, pH를 5로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2-[(3*R*)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시] 프로필] 피롤리딘-1-일] 아세트산(360 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3126] MS (ESI) m/z : 762.8 [M+H]⁺

[3127] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3128] DMF(3 mL) 중 2-[(3*R*)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시] 프로필] 피롤리딘-1-일] 아세트산(120 mg, 157.50 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(48.81 mg, 188.99 μ mol, 1.2 당량), DIPEA(61.07 mg, 472.49 μ mol, 82.30 μ L, 3 당량), HATU(59.88 mg, 157.50 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물 30 mL의 느린 첨가에 의해 퀀칭한 다음, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(30 mL × 3)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3129] MS (ESI) m/z : 1002.6 [M+H]⁺

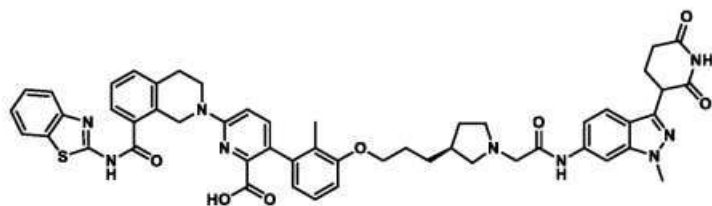
[3130] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3131] TFA(3 mL) 및 DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 149.67 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(54.2 mg, 56.2 μ mol, 37.5% 수율, 98.0% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3132] MS (ESI) m/z : 946.7 [M+H]⁺

[3133] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.36 - 12.29 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 9.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.90 (m, 4H), 3.05 - 2.95 (m, 5H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 1H).

[3134] 실시예 32. 화합물 160b의 제조



[3135]

[3136] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3137] 단계 A. (R,E)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3138] THF(40 mL) 중 NaH(1.69 g, 42.16 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)의 혼합물을 N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물에 0℃에서 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(9.00 g, 40.15 mmol, 7.97 mL, 2 당량)를 서서히 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 0℃에서 (S)-tert-부틸 3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트(4 g, 20.08 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 용액을 25℃까지 가온시키고, N₂ 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(40 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R,E)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 9.0 mmol, 45.1% 수율)를 백색 오일로서 얻었다.

[3139] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.85 (dd, J = 7.6, 15.6 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 0.8, 15.6 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 7.2, 10.0 Hz, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.24 - 1.17 (m, 3H)

[3140] 단계 B. (S)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3141] EtOH(25 mL) 중 (R,E)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(2.44 g, 9.06 mmol, 1 당량) PtO₂(1.44 g, 6.34 mmol, 0.7 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOH(30 mL)에 의해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.41 g, 조 물질)를 검은색 오일로서 얻었다(필터 케이크를 EtOH에 침지시킴).

[3142] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.59 (dq, J = 3.2, 7.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[3143] 단계 C. (S)-tert-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3144] THF(25 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.41 g, 5.20 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 LiAlH₄(197.20 mg, 5.20 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6.5 g Na₂SO₄·10 H₂O에 의해 켄칭하였다. 용액을 얼음물(30 mL)에 서서히 붓고, 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc 60 mL(20 mL × 3)로 추출하고, 염수 40 mL(20 mL × 2)로 세척하고, 소듐 설페이트에 의해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.08 g, 4.07 mmol, 78.31% 수율, 86.4% 순도)를 백색 오일로서 얻었다.

[3145] 단계 D. (S)-tert-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3146] 톨루엔(10 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.08 g, 4.71 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸페놀 (1.06 g, 5.65 mmol, 1.2 당량), 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴)아세트니트릴(1.36

g, 5.65 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.05 g, 2.48 mmol, 52.61% 수율, 94.0% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3147] 단계 E. (S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘의 제조 절차

[3148] HCl/EtOAc(10 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트(905 mg, 2.27 mmol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘(685 mg, 2.2 mmol, 99.2% 수율, 98.2% 순도)을 무색 오일로서 얻었다.

[3149] MS (ESI) m/z : 300.1 [M+H]⁺

[3150] 단계 F. (S)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3151] CH₃CN(1 mL) 중 (S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘(685 mg, 2.30 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(383.60 mg, 2.30 mmol, 254.04 μ L, 1 당량), K₂CO₃(952.40 mg, 6.89 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 75% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세테이트(903 mg, 2.30 mmol, 99.94% 수율, 97.7% 순도)를 푸른색 오일로서 얻었다.

[3152] MS (ESI) m/z : 384.1 [M+H]⁺

[3153] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[3154] 단계 H. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3155] 디옥산(10 mL) 중 (S)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세테이트(314 mg, 817.06 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(550.53 mg, 898.76 μ mol, 1.1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(119.01 mg, 163.41 μ mol, 0.2 당량), KF(1.5 M, 817.06 μ L, 1.5 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(10 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O(15 mL)와 에틸 아세테이트 60 mL(20 mL $\times$ 3) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl 45 mL(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 74% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(368 mg, 465.83 μ mol, 57.01% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3156] MS (ESI) m/z : 790.3 [M+H]⁺

[3157] 단계 I. (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[3158] THF(6 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(368 mg, 465.83 μ mol, 1 당량), LiOH.H₂O(1 M, 1.40 mL, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고,

H₂O(2 mL)로 희석시킨 다음, 혼합물의 pH를 1 M HCl로 3으로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세트산(313 mg, 390.67 μ mol, 83.86% 수율, 95.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3159] MS (ESI) m/z : 762.6 [M+H]⁺

[3160] 단계 J. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3161] 피리딘(2 mL) 중 (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세트산(93 mg, 122.06 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(37.83 mg, 146.47 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물에 EDCI(35.10 mg, 183.09 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 mL)와 DCM(10 mL $\times$ 3) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(113 mg, 조 물질)를 붉은색 고체로서 얻었다.

[3162] MS (ESI) m/z : 1002.4 [M+H]⁺

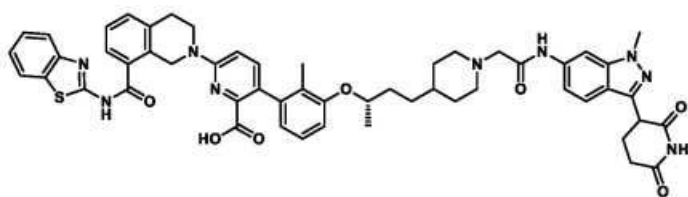
[3163] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3164] DCM(3 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(113 mg, 112.75 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 69시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(57.2 mg, 55.8 μ mol, 49.5% 수율, 92.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[3165] MS (ESI) m/z : 946.7 [M+H]⁺

[3166] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.92 - 12.81 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 3.2, 4.4 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 2.00 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H)

[3167] 실시예 33. 화합물 162a의 제조



[3168]

[3169] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디

옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3170] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-[메톡시(메틸)아미노]-3-옥소-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3171] DMF(10 mL) 중 3-(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딘)프로판산(4 g, 15.54 mmol, 1 당량) 및 N-메톡시메탄아민(2.27 g, 23.32 mmol, 1.5 당량, HCl)의 용액에 DIEA(6.03 g, 46.63 mmol, 8.12 mL, 3 당량) 및 HATU(8.87 g, 23.32 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(30 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 1/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-[3-[메톡시(메틸)아미노]-3-옥소-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 14.9 mmol, 96.3% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3172] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ = 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.68 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.18 - 1.05 (m, 2H).

[3173] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-옥소부틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3174] THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-[메톡시(메틸)아미노]-3-옥소-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 14.98 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, MeMgBr(3 M, 29.96 mL, 6 당량)를 혼합물에 적가하고, N₂ 분위기 하에 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 암모늄 클로라이드(50 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 물(50 mL)로 희석시키고, CH₂Cl₂(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 4-(3-옥소부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(3.23 g, 12.65 mmol, 84.44% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3175] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆,) δ = 3.90 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.63 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 12H), 0.98 - 0.86 (m, 2H).

[3176] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3177] EtOH(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-옥소부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 7.83 mmol, 1 당량)의 용액에 NaBH₄(296.32 mg, 7.83 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 EtOH를 제거한 다음, EtOAc 10 mL 및 포화 암모늄 클로라이드 용액 10 mL로 희석시키고, EtOAc(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 6.99 mmol, 89.30% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3178] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆,) δ = 4.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[3179] 단계 D. *tert*-부틸 4-[(3R)-3-하이드록시부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3180] 이 페이지를 정제에 사용하였다. 이 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(3 g, 11.66 mmol, 1 당량)를 SFC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 4-[(3S)-3-하이드록시부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 4.66 mmol, 40.00% 수율)를 무색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 4-[(3R)-3-하이드록시부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.08 g, 4.20 mmol, 36.00% 수율)를 분홍색 오일로서 얻었다.

[3181] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆,) δ = 4.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 2.66 - 2.65 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.23 (m, 4H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.99 - 0.85 (m, 2H).

[3182] 단계 E. *tert*-부틸 4-[(3S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3183] 톨루엔(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(3*R*)-3-하이드록시부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 4.27 mmol, 1 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(959.27 mg, 5.13 mmol, 1.2 당량)의 용액에 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴)아세트오니트릴(1.55 g, 6.41 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 → 10/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.86 g, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[3184] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.94 - 0.81 (m, 2H).

[3185] 단계 F. 4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘의 제조 절차

[3186] HCl/EtOAc(4 M, 10 mL, 9.17 당량) 중 *tert*-부틸 4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.86 g, 4.36 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1 → DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 화합물 4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(1.55 g, 조 물질)을 담황색 오일로서 얻었다.

[3187] 단계 G. 에틸 2-[4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[3188] CH₃CN (10 mL) 중 4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(0.8 g, 2.45 mmol, 1 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(409.48 mg, 2.45 mmol, 271.18 μL, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(1.02 g, 7.36 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 → DCM: MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-[4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(575 mg, 1.3 mmol, 56.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3189] MS (ESI) *m/z*: 414.1 [M+H]⁺

[3190] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.15 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.40 - 1.25 (m, 11H).

[3191] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3192] 에틸 2-[4-[(3*S*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(575 mg, 1.39 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(854.14 mg, 1.39 mmol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(203.10 mg, 278.88 μmol, 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 2.79 mL, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 → 1/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(0.616 g, 753.03 μmol, 54.00% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3193] MS (ESI) *m/z*: 818.6 [M+H]⁺

[3194] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆,) δ = 12.86 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m,

2H), 6.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.42 - 4.41 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 4H), 3.87 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.00 (s, 9H).

[3195] 단계 I. 2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[3196] THF(3 mL) 및 H₂O(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(0.616 g, 753.03 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(158.00 mg, 3.77 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(640 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3197] MS (ESI) m/z : 790.4 [M+H]⁺

[3198] 단계 J. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3199] DMF(1.0 mL) 중 2-[4-[(3S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(60 mg, 75.95 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(23.54 mg, 91.14 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 HATU(43.32 mg, 113.93 μ mol, 1.5 당량) 및 DIEA(49.08 mg, 379.76 μ mol, 66.15 μ L, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 조 물질)를 분홍색 고체로서 얻었다.

[3200] MS (ESI) m/z : 1030.9 [M+H]⁺

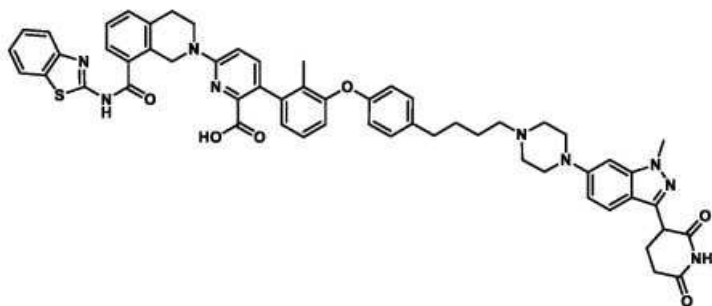
[3201] 단계 K. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3202] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 116.48 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(13.28 mg, 116.48 μ mol, 8.62 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(24.5 mg, 24.0 μ mol, 20.6% 수율, 95.2% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3203] MS (ESI) m/z : 974.4 [M+H]⁺

[3204] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (br t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 4H), 1.26 - 1.23 (m, 8H).

[3205] 실시예 34. 화합물 163의 제조



[3206]

[3207] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3208] 단계 A. 에틸 4-(4-하이드록시페닐)부타노에이트의 제조 절차

[3209] EtOH(10 mL) 중 4-(4-하이드록시페닐)부탄산(900 mg, 4.99 mmol, 1 당량), SOCl_2 (891.28 mg, 7.49 mmol, 543.47 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 90°C 에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물 에틸 4-(4-하이드록시페닐)부타노에이트(1.24 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다.[3210] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.15 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (quin, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[3211] 단계 B. 에틸 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트의 제조 절차

[3212] NMP(12.4 mL) 중 1,3-디브로모-2-메틸-벤젠(4.18 g, 16.71 mmol, 3 당량), 에틸 4-(4-하이드록시페닐)부타노에이트(1.16 g, 5.57 mmol, 1 당량), CuI (530.42 mg, 2.79 mmol, 0.5 당량), Cs_2CO_3 (2.18 g, 6.68 mmol, 1.2 당량) 및 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(256.62 mg, 1.39 mmol, 286.72 μL , 0.25 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 120°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(5 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트(1.6 g, 4.2 mmol, 76.1% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.[3213] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.80 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[3214] 단계 C. 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부탄-1-올의 제조 절차

[3215] THF(6 mL) 중 에틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐]부타노에이트(600 mg, 1.59 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 0°C 에서 LiAlH_4 (54.33 mg, 1.43 mmol, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 및 N_2 분위기 하에 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1 g) 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부탄-1-올(861 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.[3216] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 6.89 - 6.86 (m, 3H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H)

[3217] 단계 D. 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타날의 제조 절차

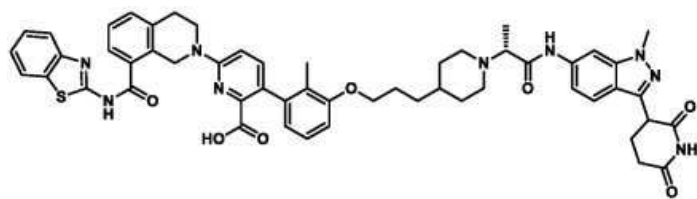
- [3218] DCM(8 mL) 중 DMSO(802.70 mg, 10.27 mmol, 802.70 μ L, 4 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 DCM(4 mL) 중 $(\text{COCl})_2$ (651.98 mg, 5.14 mmol, 449.64 μ L, 2 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부탄-1-올(861 mg, 2.57 mmol, 1 당량)을 -70°C 에서 적가하였다. 용액을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(1.56 g, 15.41 mmol, 2.14 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, DCM(5 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타날(624 mg, 1.8 mmol, 72.9% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다른 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [3219] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.68 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.90 - 6.84 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.82 (m, J = 7.5 Hz, 2H)
- [3220] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(4-옥소부틸)페녹시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3221] 디옥산(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]부타날(400 mg, 1.20 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복실레이트(1.03 g, 1.68 mmol, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(174.84 mg, 240.08 μ mol, 0.2 당량), K_2CO_3 (1.5 M, 1.20 mL, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 N_2 분위기 하에 100°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(10% ~ 36% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(4-옥소부틸)페녹시)페닐)피콜리네이트(500 mg, 676.6 μ mol, 56.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [3222] MS (ESI) m/z : 739.5 $[M+H]^+$
- [3223] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3224] EtOH(2.4 mL) 및 THF(2.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(4-옥소부틸)페녹시)페닐)피콜리네이트(75 mg, 101.50 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.88 mg, 121.80 μ mol, 1.2 당량), 4A MS(10 mg, 101.50 μ mol, 1.00 당량) 및 HCOOH(97.53 μ g, 2.03 μ mol, 0.02 당량)의 혼합물을 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, $NaBH_3CN$ (19.14 mg, 304.51 μ mol, 3 당량)을 혼합물에 첨가하고, 뒤따른 혼합물을 25°C 에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (2 mL $\times$ 2)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻고, 이를 다른 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [3225] MS (ESI) m/z : 1050.3 $[M+H]^+$
- [3226] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3227] TFA(0.8 mL) 및 DCM(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 76.17 μ mol, 1 당량)의 용액을 40°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카

르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(27.5 mg, 26.9 μ mol, 35.3% 수율, 97.0% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3228] MS (ESI) m/z : 994.7 [M+H]⁺.

[3229] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.38 - 12.52 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 6H), 5.00 (s, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.62 - 3.47 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 6H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 4H).

[3230] 실시예 35. 화합물 164b의 제조



[3231]

[3232] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3233] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3234] 톨루엔(20 mL) 중 3-브로모-2-메틸페놀(1 g, 5.35 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.30 g, 5.35 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴)아세토니트릴(1.55 g, 6.42 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 6% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 4.8 mmol, 89.8% 수율, 90% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[3235] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.32 (m, 11H), 1.05 - 0.89 (m, 2H).

[3236] 단계 B. 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘의 제조 절차

[3237] *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.7 g, 3.71 mmol, 90% 순도, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 14.17 mL, 15.27 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(1.5 g, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 얻었다.

[3238] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.94 - 9.02 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.87 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H).

[3239] 단계 C. 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트의 제조 절차

[3240] CH₃CN(25 mL) 중 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(1.3 g, 3.73 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 K₂CO₃(1.55 g, 11.18 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모프로파노에이트(1.01 g, 5.59 mmol, 728.29 μ L, 1.5

당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트(1.2 g, 2.8 mmol, 76.4% 수율, 97.8% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3241] MS (ESI) m/z : 413.9 [M+H]⁺.

[3242] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.28 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 5H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.73 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 9H).

[3243] 단계 D. (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트의 제조 절차

[3244] 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트 잔류물을 SFC에 의해 추가로 분리하여 (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트(250 mg, 597.78 μ mol, 20.54% 수율, 98.6% 순도)를 황색 오일로서 그리고 (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트(250 mg, 555.0 μ mol, 19.0% 수율, 91.5% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3245] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.10 (m, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.39 - 2.15 (m, 5H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 9H).

[3246] 단계 E. (R)-tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-에톡시-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3247] 디옥산(5 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-에톡시-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(408.50 mg, 666.89 μ mol, 1.1 당량)와 (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트(250 mg, 606.27 μ mol, 1 당량)의 혼합물에 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(44.15 mg, 60.63 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 1.21 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-에톡시-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(320 mg, 361.1 μ mol, 59.5% 수율, 92.3% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[3248] MS (ESI) m/z : 818.8 [M+H]⁺.

[3249] 단계 F. (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산의 제조 절차

[3250] THF(3 mL) 중 (R)-tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-에톡시-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(320 mg, 391.18 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(49.25 mg, 1.17 mmol, 3 당량) 및 H₂O(0.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산(350 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3251] MS (ESI) m/z : 790.7 [M+H]⁺.

[3252] 단계 G. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-

((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3253] 피리딘(1 mL) 중 (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산(100 mg, 112.93 μ mol, 89.21% 순도, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.00 mg, 135.52 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(32.47 mg, 169.39 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 5 mL의 물로 세척하고, DCM(10 mL)에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 붉은색 고체로서 얻었다.

[3254] MS (ESI) m/z : 1030.8 [M+H]⁺.

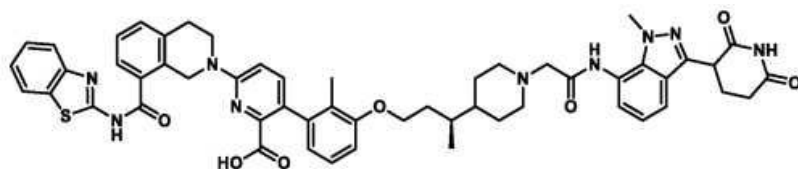
[3255] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3256] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 97.06 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 139.14 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(63.5 mg, 64.6 μ mol, 66.5% 수율, 99.15% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3257] MS (ESI) m/z : 975.0 [M+H]⁺.

[3258] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 7H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.34 - 1.09 (m, 7H).

[3259] 실시예 36. 화합물 173a의 제조



[3260]

[3261] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3262] 단계 A. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3263] (S)-에틸 2-(4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)부탄-2-일)피페리딘-1-일)아세트레이트(90 mg, 218.26 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(133.69 mg, 218.26 μ mol, 1 당량), KF(38.04 mg, 654.77 μ mol, 15.34 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(15.89 mg, 21.83 μ mol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(1

mL) 및 H₂O(0.1 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(96 mg, 117.3 μmol, 53.8% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3264] MS (ESI) m/z : 818.4 [M+H]⁺.

[3265] 단계 B. (S)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)부탄-2-일)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[3266] THF(1 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90.00 mg, 110.02 μmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(1 M, 330.06 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 15(5 mL × 3) mL과 H₂O(6 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수 9 mL (3 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)부탄-2-일)피페리딘-1-일)아세트산(80.00 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3267] MS (ESI) m/z : 818.4 [M+H]⁺.

[3268] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3269] 피리딘(2 mL) 중 (S)-2-(4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)부탄-2-일)피페리딘-1-일)아세트산(80 mg, 101.27 μmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 EDCI(19.41 mg, 101.27 μmol, 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 15분 동안 교반한 다음, 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(31.39 mg, 121.52 μmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(8 mL × 3)과 H₂O(15 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 87.4 μmol, 86.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3270] MS (ESI) m/z : 804.7 [M+H]⁺.

[3271] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

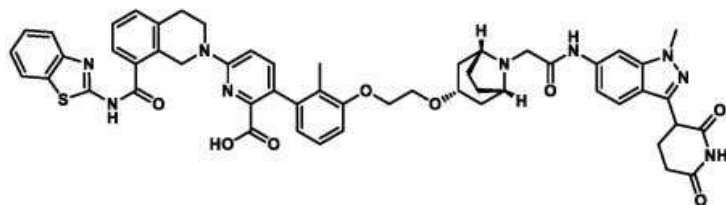
[3272] DCM(0.6 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 77.65 μmol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(52.8 mg, 53.2 μmol, 68.6% 수율, 98.2% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3273] MS (ESI) m/z : 974.5 [M+H]⁺.

[3274] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.82 (s, 1H), 12.71 - 12.39 (m, 1H), 10.98 - 10.86 (m, 1H), 10.57 - 10.47 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* =

7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 3.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.49 (m, 6H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 3H)

[3275] 실시예 37. 화합물 174b의 제조



[3276]

[3277] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산

[3278] 단계 A. (1R,3s,5S)-*tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조 절차

[3279] DCM(20 mL) 중 (1R,3s,5S)-*tert*-부틸 3-하이드록시-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(1 g, 4.40 mmol, 1 당량)의 용액에 로툼(II) 아세테이트 이량체(97.23 mg, 219.97 μ mol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 에틸 2-디아조아세테이트(652.59 mg, 5.72 mmol, 598.71 μ L, 1.3 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 2-디아조아세테이트(251.00 mg, 2.20 mmol, 230.27 μ L, 0.5 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. DCM(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM(30 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 22% 에틸 아세테이트/헥산 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 (1R,3s,5S)-*tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(830 mg, 2.6 mmol, 60.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3280] MS (ESI) m/z : 314.0 [M+H]⁺

[3281] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.16 - 4.00 (m, 6H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 2.02 - 1.77 (m, 4H), 1.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 9H), 1.35 (s, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 3H)

[3282] 단계 B. (1R,3s,5S)-*tert*-부틸 3-(2-하이드록시에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조 절차

[3283] THF(20 mL) 중 LiAlH₄(80.42 mg, 2.12 mmol, 0.8 당량)의 용액에 0°C에서 THF(5 mL) 중 (1R,3s,5S)-*tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(830 mg, 2.65 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(0.1 mL), 15% NaOH(0.1 mL) 및 물(0.3 mL)의 첨가에 의해 쉼팅하였다. 조합된 혼합물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 (1R,3s,5S)-*tert*-부틸 3-(2-하이드록시에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(600 mg, 2.21 mmol, 83.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3284] MS (ESI) m/z : 294.2 [M+23]⁺

[3285] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.53 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 2.03 - 1.75 (m, 5H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (s, 1H)

[3286] 단계 C. (1R,3s,5S)-*tert*-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조 절차

- [3287] 톨루엔(10 mL) 중 (1*R*,3*S*,5*S*)-*tert*-부틸 3-(2-하이드록시에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(500 mg, 1.84 mmol, 1 당량)의 용액에 2-(트리부틸-λ⁵-포스포닐리덴)아세트니트릴(667.09 mg, 2.76 mmol, 1.5 당량) 및 3-브로모-2-메틸페놀(689.27 mg, 3.69 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. DCM(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM(30 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 22% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 (1*R*,3*S*,5*S*)-*tert*-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(620 mg, 1.4 mmol, 76.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [3288] MS (ESI) *m/z*: 385.8 [M+H]⁺
- [3289] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 - 1.71 (m, 5H), 1.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)
- [3290] 단계 D. (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄의 제조 절차
- [3291] DCM(4 mL) 중 (1*R*,3*S*,5*S*)-*tert*-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(320 mg, 726.66 μmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1.60 mL, 8.81 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 화합물 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄(260 mg, 690.2 μmol, 94.9% 수율)을 분홍색 고체로서 얻었다.
- [3292] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.11 - 8.71 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.72 - 1.56 (m, 2H)
- [3293] 단계 E. 에틸 2-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세테이트의 제조 절차
- [3294] CH₃CN(3 mL) 중 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄(300 mg, 796.36 μmol, 1 당량, HCl)의 용액에 K₂CO₃(550.32 mg, 3.98 mmol, 5 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(159.59 mg, 955.63 μmol, 105.69 μL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. DCM(30 mL) 및 물(30 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM(15 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 0/1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세테이트(320 mg, 750.5 μmol, 94.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [3295] MS (ESI) *m/z*: 428.1 [M+H]⁺
- [3296] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(((1*R*,3*S*,5*S*)-8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3297] 디옥산(4 mL) 중 에틸 2-((1*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세테이트(320 mg, 750.57 μmol, 1 당량)의 용액에 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(459.76 mg, 750.57 μmol, 1 당량), K₃PO₄(477.96 mg, 2.25 mmol, 3 당량), H₂O(0.4 mL) 및 Ad2nBup-Pd-G₃(54.66 mg, 75.06 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 76% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-

((1R,3S,5S)-8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(400 mg, 480.8 μ mol, 64.0% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3298] MS (ESI) m/z : 832.5 [M+H]⁺

[3299] 단계 G. 2-(((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산의 제조 절차

[3300] THF(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(350 mg, 420.67 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(52.96 mg, 1.26 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물에 5 mL H₂O를 첨가하였다. 혼합물의 pH를 10% 시트르산으로 4로 조정하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2-(((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(320 mg, 398.0 μ mol, 94.6% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[3301] MS (ESI) m/z : 804.3 [M+H]⁺

[3302] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.02 - 12.73 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 6H), 1.01 (s, 9H)

[3303] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3304] DMF(1 mL) 중 2-(((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(110 mg, 136.82 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(62.43 mg, 164.19 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(53.05 mg, 410.47 μ mol, 71.50 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(38.87 mg, 150.50 μ mol, 1.1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. DCM(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM(10 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 114.9 μ mol, 83.9% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[3305] MS (ESI) m/z : 1044.5 [M+H]⁺

[3306] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

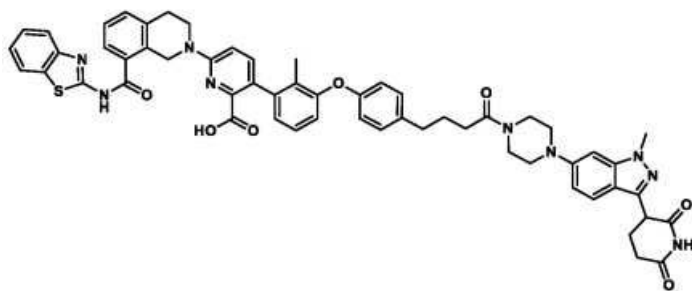
[3307] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 114.92 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 235.06 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-

2-메틸페닐)피콜린산(35.7 mg, 33.2 μ mol, 28.9% 수율, 96.1% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[3308] MS (ESI) m/z : 494.9 [(M+2)/2]⁺

[3309] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.07 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.94 – 3.88 (m, 5H), 3.77 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 1.91 (s, 7H), 1.66 – 1.56 (m, 4H)

[3310] 실시예 38. 화합물 178의 제조



[3311]

[3312] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3313] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-에톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3314] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-에톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(779.34 mg, 1.27 mmol, 1.2 당량), 에틸 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트(400 mg, 1.06 mmol, 1 당량), K₂CO₃(1.5 M, 1.06 mL, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(⁺); 비스(1-아다만틸)-부틸포스판; 메탄설포네이트(154.43 mg, 212.05 μ mol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(4 mL) 및 H₂O(0.5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-에톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(730 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[3315] MS (ESI) m/z : 783.4 [M+H]⁺.

[3316] 단계 B. 4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산의 제조 절차

[3317] THF(1.8 mL) 및 H₂O(0.6 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-에톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(243 mg, 310.37 μ mol, 1 당량), LiOH·H₂O(78.14 mg, 1.86 mmol, 5 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 THF를 제거하였다. 그 후에, 이를 1 M HCl(5 mL)로 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 백색 고체가 혼합물로부터 침전되었고, 이를 여과에 의해 수집하여 4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(212 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[3318] MS (ESI) m/z : 755.4 [M+H]⁺.

[3319] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-

(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3320] DMF(1.5 mL) 중 4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(150 mg, 198.70 μmol , 1 당량)의 용액에 HATU(113.33 mg, 298.06 μmol , 1.5 당량) 및 DIEA(77.04 mg, 596.11 μmol , 103.83 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(78.06 mg, 238.45 μmol , 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3 용액(10 mL)으로 희석시켰다. 용액을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(209 mg 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[3321] MS (ESI) m/z : 1064.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

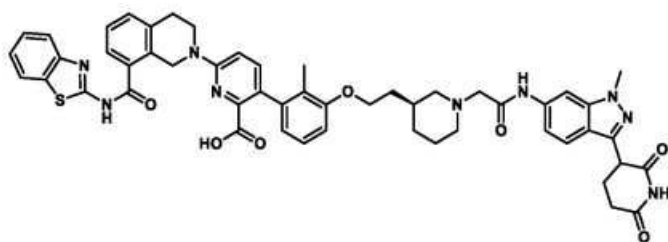
[3322] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3323] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 187.92 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(26.3 mg, 24.6 μmol , 13.1% 수율, 94.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3324] MS (ESI) m/z : 1008.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3325] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.02 - 12.55 (m, 2H), 10.86 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.61 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 3.19 (d, J = 15.6 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 4H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (m, J = 7.2 Hz, 2H).

[3326] 실시예 39. 화합물 180a의 제조



[3327]

[3328] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3329] 단계 A. (S)-*tert*-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3330] 톨루엔(10 mL) 중 3-브로모-2-메틸페놀(815.62 mg, 4.36 mmol, 1 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴)아세트니트릴(1.58 g, 6.54 mmol, 1.5 당량) 및 (S)-*tert*-부틸 3-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 4.36 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토

그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 4.0 mmol, 92.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3331] MS (ESI) m/z : 314.0 [M+H]⁺

[3332] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.69 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 5H), 1.47 - 1.24 (m, 12H)

[3333] 단계 B. (S)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘의 제조 절차

[3334] HCl/디옥산(20 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 4.02 mmol, 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거한 다음, 이를 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 (S)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘(1.03 g, 3.1 mmol, 76.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[3335] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.06 - 8.78 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 5H), 1.29 - 1.14 (m, 1H)

[3336] 단계 C. (S)-에틸 2-(3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3337] CH₃CN(5 mL) 중 (S)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘(500 mg, 1.49 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 K₂CO₃(1.03 g, 7.47 mmol, 5 당량), KI(24.80 mg, 149.40 μ mol, 0.1 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(249.49 mg, 1.49 mmol, 165.23 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-에틸 2-(3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트(360 mg, 936.7 μ mol, 62.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3338] MS (ESI) m/z : 386.0 [M+H]⁺

[3339] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.95 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.88 (m, 1H)

[3340] 단계 D. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

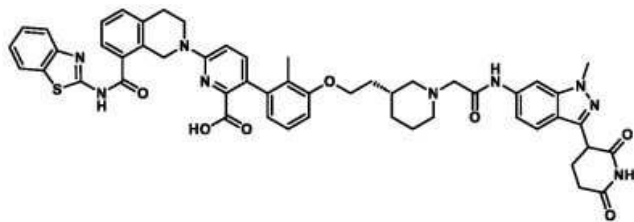
[3341] 디옥산(3 mL) 중(S)-에틸 2-(3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 780.63 μ mol, 1 당량)의 용액에 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(573.80 mg, 936.75 μ mol, 1.2 당량), KF(1.5 M, 1.56 mL, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(56.85 mg, 78.06 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(450 mg, 541.1 μ mol, 69.3% 수율, 95% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[3342] MS (ESI) m/z : 790.5 [M+H]⁺

[3343] 단계 E. (S)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

- [3344] THF(5 mL) 및 H₂O(1.25 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(450 mg, 569.64 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(71.71 mg, 1.71 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하고, 잔류물에 5 mL H₂O를 첨가하였다. 혼합물의 pH를 1 M HCl로 4로 조정하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산(430 mg, 564.3 μ mol, 99.1% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.
- [3345] MS (ESI) m/z : 762.5 [M+H]⁺
- [3346] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3347] DMF(1 mL) 중 (S)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산(130 mg, 170.62 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(84.34 mg, 221.81 μ mol, 1.3 당량) 및 DIEA(66.15 mg, 511.86 μ mol, 89.16 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물에 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.88 mg, 204.74 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)에 첨가한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 129.7 μ mol, 76.0% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [3348] MS (ESI) m/z : 1003.7 [M+H]⁺
- [3349] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [3350] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 129.72 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(14.79 mg, 129.72 μ mol, 9.60 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(53.6 mg, 53.4 μ mol, 41.2% 수율, 98.8% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.
- [3351] MS (ESI) m/z : 946.4 [M+H]⁺
- [3352] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.20 - 12.63 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.93 - 9.83 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 5H), 3.21 - 3.09 (m, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.86 - 1.50 (m, 6H)

[3353] 실시예 40. 화합물 180b의 제조



[3354]

[3355] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3356] 단계 A. (R)-tert-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3357] 톨루엔(10 mL) 중 3-브로모-2-메틸페놀(0.91 g, 4.87 mmol, 1 당량), (R)-tert-부틸 3-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 4.38 mmol, 0.9 당량), 2-(트리부틸-λ⁵-포스포닐리덴)아세토니트릴(1.76 g, 7.30 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (R)-tert-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.64 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[3358] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.81 - 1.58 (m, 5H), 1.33 (s, 9H), 1.27 - 1.17 (m, 2H)

[3359] 단계 B. (R)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘의 제조 절차

[3360] TFA(15 mL) 및 DCM(15 mL) 중 (R)-tert-부틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.64 g, 4.12 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% MeOH / DCM 구매의 용리제)에 의해 정제하여 (R)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘(1.34 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[3361] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.66 (s, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.81 - 2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.53 (m, 6H)

[3362] 단계 C. (R)-에틸 2-(3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3363] CH₃CN(5 mL) 중 (R)-3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘(600 mg, 1.41 mmol, 70% 순도, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(235.20 mg, 1.41 mmol, 155.76 μL, 1 당량), K₂CO₃(973.22 mg, 7.04 mmol, 5 당량), KI(23.38 mg, 140.84 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르 구매의 용리제)에 의해 정제하여 (R)-에틸 2-(3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트(420 mg, 1.1 mmol, 77.6% 수율, 100% 순도)를 백색 오일로서 얻었다.

[3364] MS (ESI) m/z: 385.9 [M+H]⁺.

[3365] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 5H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 1H)

[3366] 단계 D. (R)-tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

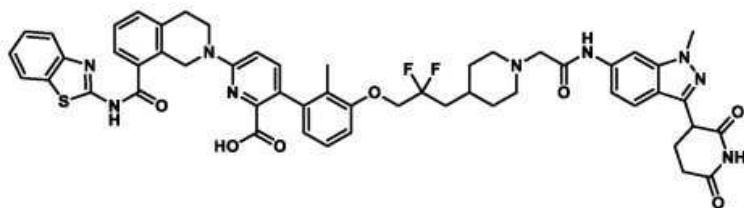
- [3367] 디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(621.62 mg, 1.01 mmol, 1.3 당량), (*R*)-에틸 2-(3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 780.63 μ mol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(113.70 mg, 156.13 μ mol, 0.2 당량), KF(1.5 M, 780.63 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (*R*)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(573 mg, 725.3 μ mol, 92.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [3368] MS (ESI) *m/z*: 790.4 [M+H]⁺.
- [3369] 단계 E. (*R*)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차
- [3370] THF(4 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 (*R*)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(523 mg, 662.04 μ mol, 1 당량), LiOH·H₂O(138.91 mg, 3.31 mmol, 5 당량)의 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)로 희석시키고, 혼탁한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼탁한 액체의 pH를 1 N HCl(2 mL)로 3으로 조정하였다. 잔류물을 트리투레이션 후 수득하고, 여과하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 (*R*)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산(458 mg, 601.1 μ mol, 90.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [3371] MS (EIS) *m/z*: 762.6 [M+H]⁺.
- [3372] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3373] DMF(0.8 mL) 중 (*R*)-2-(3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산(80 mg, 105.00 μ mol, 1 당량), HATU(59.88 mg, 157.50 μ mol, 1.5 당량), DIPEA(40.71 mg, 314.99 μ mol, 54.87 μ L, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 0.25시간 동안 교반하였다. 그 후에, 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(32.5 mg, 126 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 염수 5 mL의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 추출하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 얻었다. 오일을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.
- [3374] MS (ESI) *m/z*: 1002.6 [M+H]⁺.
- [3375] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [3376] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 79.83 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(46.1 mg,

47.2 μmol , 59.1% 수율, 96.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3377] MS (ESI) m/z : 946.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3378] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.98 - 12.83 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 10.19 - 9.64 (m, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 5H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 5H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.86 - 1.57 (m, 6H), 1.32 - 0.99 (m, 2H)

[3379] 실시예 41. 화합물 181의 제조



[3380]

[3381] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3382] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-하이드록시-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3383] THF(100 mL) 중 Zn(5.21 g, 79.71 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하고, 1,2-디브로모에탄(748.72 mg, 3.99 mmol, 300.69 μL , 0.1 당량)을 적가한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 60°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그리고 그 후에, THF(100 mL) 중 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(8.5 g, 39.86 mmol, 1 당량) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트(11.33 g, 55.80 mmol, 7.17 mL, 1.4 당량)의 혼합물을 위의 용액에 적가하고, 생성된 용액을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C까지 냉각시킨 다음, 1 N HCl(200 mL)에 의해 켄칭한 다음, EtOAc(100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-하이드록시-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(19.6 g, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[3384] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 4.35 - 4.21 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.34 - 1.12 (m, 5H).

[3385] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-메틸설파닐카르보티오일옥시-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3386] DMF(100 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-하이드록시-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 29.64 mmol, 1 당량)의 용액에 DBU(18.05 g, 118.57 mmol, 17.87 mL, 4 당량) 및 CS_2 (22.57 g, 296.42 mmol, 17.91 mL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, MeI(42.07 g, 296.42 mmol, 18.45 mL, 10 당량)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석시키고, EtOAc(100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-메틸설파닐카르보티오일옥시-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(11 g, 25.7 mmol, 86.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

- [3387] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.40 – 6.15 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 1.78 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 10H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [3388] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [3389] 디옥산(100 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-메틸설파닐카르보티오일옥시-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(10.5 g, 24.56 mmol, 1 당량), 2-*tert*-부틸퍼옥시-2-메틸-프로판(3.95 g, 27.02 mmol, 4.98 mL, 1.1 당량), 페닐포스포노일벤젠(5.96 g, 29.47 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 50 mL(25 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 16% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(5.1 g, 15.8 mmol, 64.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [3390] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.37 – 4.31 (m, 2H), 4.07 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.93 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 2H).
- [3391] 단계 D. *tert*-부틸 4-(2,2-디플루오로-3-하이드록시-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [3392] THF(60 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(5.1 g, 15.87 mmol, 1 당량)의 혼합물에 LiAlH_4 (602.27 mg, 15.87 mmol, 1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 H_2O (0.7 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 18% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-(2,2-디플루오로-3-하이드록시-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 11.3 mmol, 71.1% 수율, 90% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.
- [3393] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 5.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 3H), 1.68 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.14 – 1.00 (m, 2H).
- [3394] 단계 E. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [3395] NMP(5 mL) 중 *tert*-부틸 4-(2,2-디플루오로-3-하이드록시-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.79 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모-2-메틸-벤젠(894.77 mg, 3.58 mmol, 2 당량), 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(82.47 mg, 447.51 μmol , 92.14 μL , 0.25 당량), CuI (170.46 mg, 895.02 μmol , 0.5 당량) 및 Cs_2CO_3 (699.88 mg, 2.15 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 50 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 1/0 $\rightarrow$ 4/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.78 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.
- [3396] MS (ESI) m/z : 394.2 [$\text{M}-56+\text{H}$] $^+$
- [3397] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 3.89 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.16 – 1.01 (m, 4H).

[3398] 단계 F. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]피페리딘의 제조 절차

[3399] HCl/EtOAc(4 M, 15 mL, 15.11 당량) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.78 g, 3.97 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]피페리딘(2 g, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3400] MS (ESI) m/z : 348.2 [M+H]⁺

[3401] 단계 G. 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[3402] CH₃CN(5 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]피페리딘(500 mg, 1.44 mmol, 1 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(239.79 mg, 1.44 mmol, 158.80 μ L, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(595.33 mg, 4.31 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트1/0 → 1/1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(380 mg, 874.9 μ mol, 60.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3403] MS (ESI) m/z : 436.0 [M+H]⁺

[3404] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.78 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.14 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 5H).

[3405] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3406] 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(380 mg, 874.94 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(535.94 mg, 874.94 μ mol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(63.71 mg, 874.94 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 1.75 mL, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트10/1 → 1/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(512 mg, 609.5 μ mol, 69.6% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3407] MS (ESI) m/z : 840.5 [M+H]⁺

[3408] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.92 - 12.81 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H).

[3409] 단계 I. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐]-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[3410] H₂O(2.5 mL) 및 THF(2.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카

르복실레이트(512 mg, 609.53 μmol , 1 당량)의 용액에 LiOH(72.99 mg, 3.05 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl(1 M, 10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-1-피페리딜]아세트산(600 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3411] 단계 J. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3412] DMF(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-1-피페리딜]아세트산(60 mg, 73.90 μmol , 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(20.99 mg, 81.29 μmol , 1.1 당량)의 용액에 DIEA(28.65 mg, 221.69 μmol , 38.61 μL , 3 당량) 및 HATU(42.15 mg, 110.85 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[3413] MS (ESI) m/z : 1052.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

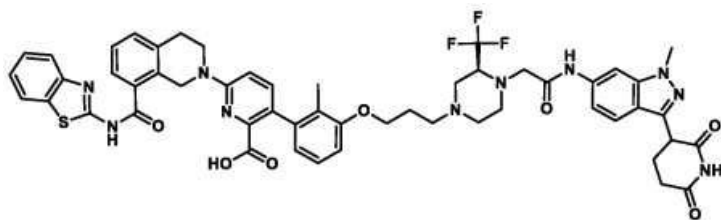
[3414] 단계 K. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3415] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 114.05 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(13.00 mg, 114.05 μmol , 8.44 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(35.7 mg, 34.8 μmol , 30.5% 수율, 97.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3416] MS (ESI) m/z : 996.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3417] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.88 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 2H).

[3418] 실시예 42. 화합물 187a의 제조



[3419]

[3420] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-디

옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3421] 단계 A. (S)-*tert*-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3422] THF(3 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 3-(트리플루오로메틸) 피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 1.18 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(1.18 g, 7.08 mmol, 782.99 μ L, 6 당량) 및 DIEA(762.48 mg, 5.90 mmol, 1.03 mL, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(140 mg, 411.36 μ mol, 34.86% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3423] ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ = 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.04 - 2.77 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[3424] 단계 B. (S)-에틸 2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일) 아세테이트의 제조 절차

[3425] HCl/디옥산(2 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(140 mg, 411.36 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S)-에틸 2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일) 아세테이트(150 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[3426] 단계 C. 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠의 제조 절차

[3427] CH₃CN(30 mL) 중 1,3-디브로모프로판(16.19 g, 80.20 mmol, 8.18 mL, 5 당량), 3-브로모-2-메틸페놀(3 g, 16.04 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃(6.65 g, 48.12 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(3.6 g, 11.69 mmol, 72.87% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[3428] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

[3429] 단계 D. (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3430] CH₃CN(4 mL) 중 (S)-에틸 2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(150 mg, 542.14 μ mol, 1 당량, HCl), 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(200.38 mg, 650.56 μ mol, 1.2 당량) 및 K₂CO₃(449.56 mg, 3.25 mmol, 6 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(100 mg, 205.1 μ mol, 37.5% 수율, 95.8% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3431] MS (ESI) *m/z*: 469.0 [M+H]⁺

[3432] 단계 E. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3433] (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(100 mg,

213.99 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(157.29 mg, 256.78 μmol , 1.2 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3(\text{cataCXium® A Pd G}_3)$ (15.58 mg, 21.40 μmol , 0.1 당량) 및 $\text{KF}(1.5 \text{ M}, 427.97 \text{ uL}, 3 \text{ 당량})$ 를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(2.5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 (*S*)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 171.82 μmol , 80.30% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3434] MS (ESI) m/z : 873.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3435] 단계 F. (*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산의 제조 절차

[3436] THF(2 mL) 및 $\text{H}_2\text{O}(0.5 \text{ mL})$ 중 (*S*)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(155 mg, 177.55 μmol , 1 당량) 및 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}(22.35 \text{ mg}, 532.65 \mu\text{mol}, 3 \text{ 당량})$ 의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 (*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(150 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3437] MS (ESI) m/z : 845.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3438] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.06 - 12.60 (m, 1H), 10.73 - 10.30 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.13 (m, 1H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 4H), 3.09 - 2.97 (m, 4H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.02 (s, 9H).

[3439] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3440] DMF(1 mL) 중 (*S*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(75 mg, 88.76 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(25.22 mg, 97.64 μmol , 1.1 당량) 및 DIEA(34.42 mg, 266.29 μmol , 46.38 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 25°C에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(40.50 mg, 106.52 μmol , 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL $\times$ 6)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(3-((3*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 얻었다.

[3441] MS (ESI) m/z : 1085.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

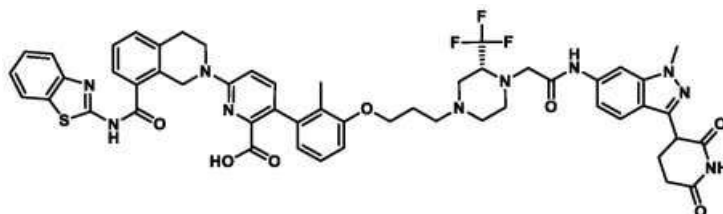
[3442] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3443] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 92.15 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(32.1 mg, 30.7 μ mol, 33.4% 수율, 98.4% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[3444] MS (ESI) m/z : 1029.4 [M+H]⁺

[3445] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.03 - 12.32 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H).

[3446] 실시예 43. 화합물 187b의 제조



[3447]

[3448] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3449] 단계 A. (R)-*tert*-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3450] THF(5 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(700 mg, 2.75 mmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(711.65 mg, 5.51 mmol, 959.10 μ L, 2.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(597.73 mg, 3.58 mmol, 395.84 μ L, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 4/1)에 의해 정제하여 화합물 (R)-*tert*-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 537.7 μ mol, 45.7% 수율, 61% 순도)를 백색 오일로서 얻었다.

[3451] MS (ESI) m/z : 240.5 [M-100+1]⁺

[3452] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.23 - 1.11 (m, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)

[3453] 단계 B. (R)-에틸 2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3454] (R)-*tert*-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(250 mg, 734.56 μ mol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 183.64 μ L, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하고, (R)-에틸 2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-

일)아세테이트(240 mg, 조 물질, HCl)를 백색 고체로서 제공하였다.

[3455] 단계 C. (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3456] CH₃CN(10 mL) 중 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(307.72 mg, 999.08 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 K₂CO₃(345.20 mg, 2.50 mmol, 3 당량) 및 (R)-에틸 2-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(200 mg, 832.56 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 4/1)에 의해 정제하여 (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(200 mg, 425.53 μ mol, 51.11% 수율, 99.43% 순도)를 백색 오일로서 얻었다.

[3457] MS (ESI) m/z : 469.3 [M+H]⁺

[3458] 단계 D. (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3459] 디옥산(5 mL) 중 (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(180 mg, 385.18 μ mol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(1.5 M, 385.18 μ L, 1.5 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+); 비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(56.10 mg, 77.04 μ mol, 0.2 당량) 및 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(283.13 mg, 462.22 μ mol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 2/1)에 의해 정제하여 (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(160 mg, 174.1 μ mol, 45.2% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3460] MS (ESI) m/z : 873.7 [M+H]⁺

[3461] 단계 E. (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산의 제조 절차

[3462] THF(4 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 171.82 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH(12.34 mg, 515.47 μ mol, 3 당량) 및 H₂O(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. pH를 1 M HCl로 6으로 조정하였다. 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 염수(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(130 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3463] MS (ESI) m/z : 845.5 [M+H]⁺

[3464] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3465] DMF(2 mL) 중 (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(65 mg, 76.93 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(35.10 mg, 92.31 μ mol, 1.2 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(23.84 mg, 92.31 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(29.83 mg, 230.79 μ mol, 40.20 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, DCM(5 mL

× 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 염수(5 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 얻었다.

[3466] MS (ESI) m/z : 543.1 [(M+H)/2]⁺

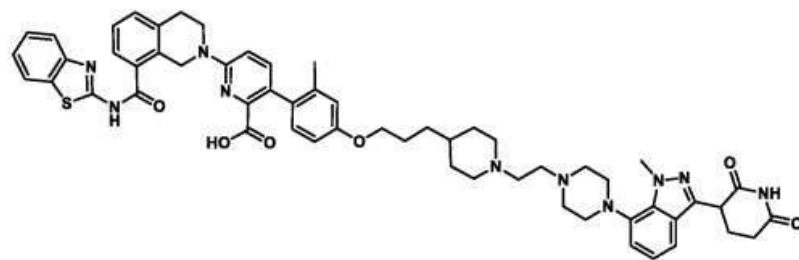
[3467] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3468] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 92.15 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(10.51 mg, 92.15 μmol, 6.82 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(37.52 mg, 35.6 μmol, 38.8% 수율, 97.7% 순도)을 황색 검으로서 얻었다.

[3469] MS (ESI) m/z : 1029.8 [M+H]⁺

[3470] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 12.73 - 12.39 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.31 (m, 5H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 5H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.08 - 2.88 (m, 4H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H)

[3471] 실시예 44. 화합물 190의 제조



[3472]

[3473] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3474] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3475] CH₃CN(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-브로모프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 6.53 mmol, 1.0 당량)의 용액에 K₂CO₃(2.71 g, 19.59 mmol, 3.0 당량) 및 4-브로모-3-메틸-페놀(1.83 g, 9.80 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[3476] MS (ESI) m/z : 313.8 [M-100+H]⁺.

[3477] 단계 B. 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘의 제조 절차

[3478] HCl/EtOAc(15 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 6.06 mmol, 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시

켜 화합물 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘(1.2 g, 3.4 mmol, 56.7% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다.

[3479] 단계 C. 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘의 제조 절차

[3480] CH₃CN(5 mL) 중 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘(500 mg, 1.43 mmol, 1.0 당량, HCl)의 용액에 K₂CO₃(594.51 mg, 4.30 mmol, 3.0 당량) 및 2-브로모-1,1-디에톡시에탄(282.57 mg, 1.43 mmol, 215.70 μ L, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% DCM/MeOH의 용리제)에 의해 정제하여 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘(400 mg, 924.3 μ mol, 64.4% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3481] MS (ESI) m/z : 430.0 [M+H]⁺.

[3482] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 3H), 2.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.60 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 8H)

[3483] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3484] 디옥산(3 mL) 중 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘(300 mg, 700.28 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(514.74 mg, 840.33 μ mol, 1.2 당량) 및 KF(1.5 M, 1.40 mL, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(51.00 mg, 70.03 μ mol, 0.1 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(400 mg, 479.5 μ mol, 68.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3485] MS (ESI) m/z : 834.2 [M+H]⁺.

[3486] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-4-(3-(1-(2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산의 제조 절차

[3487] HCOOH(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 239.79 μ mol, 1 당량)의 용액을 105℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-4-(3-(1-(2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(150 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3488] MS (ESI) m/z : 704.4 [M+H]⁺.

[3489] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

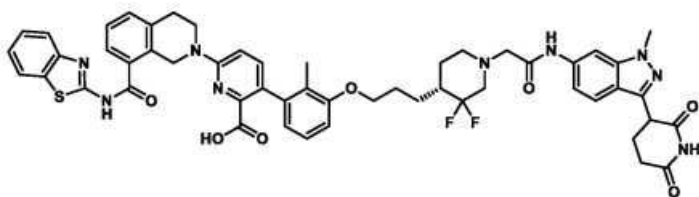
[3490] DCM(3 mL) 중 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(93.05 mg, 255.74 μ mol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 0℃에서 NaBH(OAc)₃(135.50 mg, 639.34 μ mol, 3.0 당량) 및 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-4-(3-(1-(2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(150 mg, 213.11 μ mol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류

물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(22.6 mg, 21.8 μ mol, 10.2% 수율, 97.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3491] MS (ESI) m/z : 1015.7 [M+H]⁺

[3492] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 6H), 7.01 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.93 - 2.77 (m, 4H), 2.70 - 2.53 (m, 8H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.30 (s, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H)

[3493] 실시예 45. 화합물 193a의 제조



[3494]

[3495] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3496] 단계 A. (R)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘의 제조 절차

[3497] (R)-*tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카복실레이트(500.00 mg, 1.12 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 278.81 μ L, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 (R)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘(350 mg, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3498] 단계 B. (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3499] CH₃CN (10 mL) 중 (R)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘(700.00 mg, 2.01 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(833.46 mg, 6.03 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(302.13 mg, 1.81 mmol, 200.09 μ L, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1/0 → 2/1)에 의해 정제하였다. 화합물 (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(600 mg, 1.3 mmol, 68.7% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3500] MS (ESI) m/z : 436.0 [M+H]⁺

[3501] 단계 C. (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3502] 디옥산(10 mL) 중 (R)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(400 mg, 920.99 μ mol, 1 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(67.07 mg, 92.10 μ mol, 0.2 당량), K₂CO₃(1 M, 2.76 mL, 3 당량) 및 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(564.15 mg, 920.99 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 2/1)에 의해 정제하였다. 화합물 (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카

르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600 mg, 707.1 μ mol, 76.8% 수율, 99% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3503] MS (ESI) m/z : 840.3 [M+H]⁺

[3504] 단계 D. (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[3505] THF(10 mL) 및 H₂O(4 mL) 중 (R)-tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600 mg, 714.30 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(51.32 mg, 2.14 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. pH를 1 M HCl을 사용하여 6으로 조정하였다. 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, (10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산(500 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3506] MS (ESI) m/z : 812.8 [M+H]⁺

[3507] 단계 E. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3508] DMF(2 mL) 중 (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산(100.00 mg, 123.16 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(56.20 mg, 147.79 μ mol, 1.2 당량), DIEA(47.75 mg, 369.48 μ mol, 64.36 μ L, 3 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(38.17 mg, 147.79 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[3509] MS (ESI) m/z : 527.2 [(M+2)/2]⁺

[3510] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

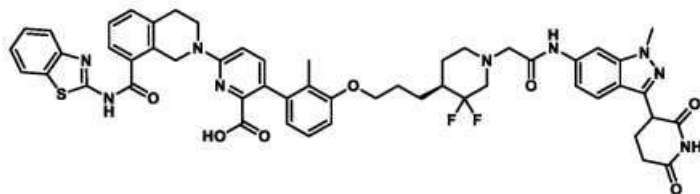
[3511] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120.00 mg, 114.05 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 118.42 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(28.9 mg, 28.3 μ mol, 24.8% 수율, 97.7% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3512] MS (ESI) m/z : 996.7 [M+H]⁺

[3513] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 12.74 - 12.23 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.04 -

9.85 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 9H), 1.51 - 1.35 (m, 2H)

[3514] 실시예 46. 화합물 193b의 제조



[3515]

[3516] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘

[3517] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[3518] DMF(2 mL) 중 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산(100 mg, 123.16 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(56.20 mg, 147.79 μ mol, 1.2 당량), DIEA(47.75 mg, 369.48 μ mol, 64.36 μ L, 3 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(38.17 mg, 147.79 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(120 mg, 조 물질)를 황색 오일로써 수득하였다.

[3519] MS (ESI) m/z : 527.1 [(M+2)/2]⁺

[3520] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘의 제조 절차

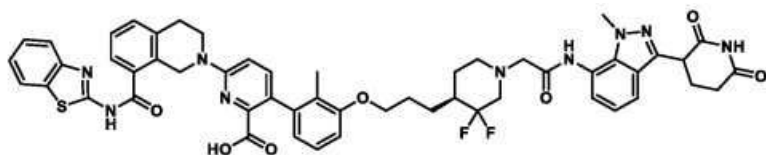
[3521] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(120.00 mg, 114.05 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 118.42 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘(23.5 mg, 22.7 μ mol, 19.8% 수율, 95.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3522] MS (ESI) m/z : 996.7 [M+H]⁺

[3523] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.01 - 12.76 (m, 1H), 12.69 - 12.32 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 5H),

3.03 (s, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 9H), 1.52 - 1.35 (m, 2H)

[3524] 실시예 47. 화합물 197a의 제조



[3525]

[3526] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[3527] 단계 A. *tert*-부틸 (4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-3, 3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3528] THF(100 mL) 중 *tert*-부틸 3, 3-디플루오로-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트(8 g, 34.01 mmol, 1 당량)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 NaHMDS(1 M, 44.21 mL, 1.3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 3-벤질옥시프로필(트리페닐) 포스포늄; 브로마이드(25.07 g, 51.01 mmol, 1.5 당량)를 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 NH₄Cl 100 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 그 후에, H₂O 100 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트 300 mL(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl 300 mL(100 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 3/1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 (4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-3, 3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(4.6 g, 11.9 mmol, 35.0% 수율, 95.2% 순도)를 백색 오일로서 수득하였다.

[3529] MS (ESI) *m/z*: 268.3 [M-100]⁺

[3530] 단계 B. *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3531] MeOH(50 mL) 중 *tert*-부틸 (4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-3, 3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(3.6 g, 9.80 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(2 g, 19.60 mmol, 10% 순도, 0.5 당량) 및 Pd(OH)₂(2 g, 2.85 mmol, 20% 순도, 0.5 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 *tert*-부틸 3, 3-디플루오로-4-(3-하이드록시프로필) 피페리딘-1-카르복실레이트(2.1 g, 조 물질)를 백색 오일로서 수득하였다.

[3532] MS (ESI) *m/z*: 180.4 [M+H-100]⁺

[3533] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3534] 톨루엔(50 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(1.41 g, 7.52 mmol, 1 당량)의 용액에 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴) 아세토니트릴(2.72 g, 11.28 mmol, 1.5 당량) 및 *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.1 g, 7.52 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 → 10/1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(2.1 g, 4.4 mmol, 58.5% 수율, 94% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3535] 단계 D. (S)-*tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

- [3536] *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 (S)-*tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.2 mmol, 47.1% 수율, 99% 순도)를 백색 오일로서 수득하였다.
- [3537] MS (ESI) m/z : 348.3 [M+H-100]⁺
- [3538] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (t, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 4H), 3.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.16 - 2.69 (m, 2H), 2.23 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 8.4 Hz, 5H), 1.39 (d, J = 2.4 Hz, 9H)
- [3539] 단계 E. (S)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘의 제조 절차
- [3540] (S)-*tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.23 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 557.61 μ L, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 (S)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘(700 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [3541] 단계 F. (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차
- [3542] CH₃CN(10 mL) 중 (S)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘(700 mg, 2.01 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(833.46 mg, 6.03 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(302.13 mg, 1.81 mmol, 200.09 μ L, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1/0 → 2/1)에 의해 정제하였다. 화합물 (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(600 mg, 1.4 mmol, 68.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [3543] MS (ESI) m/z : 436.0 [M+H]⁺
- [3544] 단계 G. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3545] 디옥산(10 mL) 중 (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(400 mg, 920.99 μ mol, 1 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(67.07 mg, 92.10 μ mol, 0.1 당량), K₂CO₃(1.5 M, 3760 μ L, 3 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(564.15 mg, 920.99 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10/1 → 2/1)에 의해 정제하였다. 화합물 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(670 mg, 789.6 μ mol, 85.7% 수율, 99% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [3546] MS (ESI) m/z : 840.4 [M+H]⁺
- [3547] 단계 H. (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차
- [3548] THF(10 mL) 및 H₂O(4 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(580 mg, 690.49 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(49.61 mg, 2.07 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. pH를 1 M HCl로 6으로 조정하였다. 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, (10

mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산(430 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3549] MS (ESI) *m/z*: 812.5 [M+H]⁺

[3550] 단계 I. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3551] DMF(2 mL) 중 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산(100 mg, 123.16 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(56.20 mg, 147.80 μmol, 1.2 당량), DIEA(47.75 mg, 369.49 μmol, 64.36 μL, 3 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(38.17 mg, 147.80 μmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[3552] MS (ESI) *m/z*: 527.0 [M/2+H]⁺

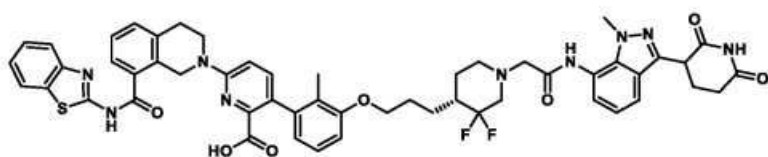
[3553] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3554] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120.00 mg, 114.05 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(2.31 g, 20.26 mmol, 1.5 mL, 177.64 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(29.1 mg, 28.9 μmol, 25.3% 수율, 99.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3555] MS (ESI) *m/z*: 996.7 [M+H]⁺

[3556] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.90 - 12.80 (m, 1H), 12.71 - 12.47 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.89 - 9.81 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 9H), 1.53 - 1.36 (m, 2H)

[3557] 실시예 48. 화합물 197b의 제조



[3558]

[3559] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디

옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3560] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3561] DMF(2 mL) 중 (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세트산(100.00 mg, 123.16 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(56.20 mg, 147.80 μ mol, 1.2 당량), DIEA(47.75 mg, 369.49 μ mol, 64.36 μ L, 3 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(38.17 mg, 147.80 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 조 물질)를 갈색 오일로 서 수득하였다.

[3562] MS (ESI) m/z : 527.2 [(M+2)/2]⁺

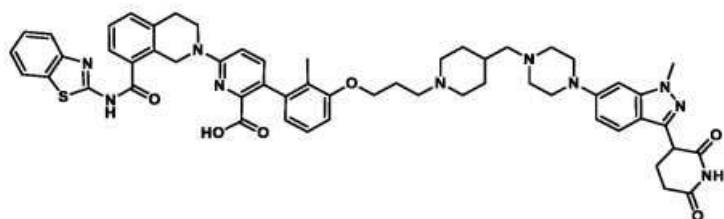
[3563] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3564] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120.00 mg, 114.05 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(2.31 g, 20.26 mmol, 1.5 mL, 177.64 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(27.7 mg, 27.2 μ mol, 23.8% 수율, 97.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3565] MS (ESI) m/z : 996.7 [M+H]⁺

[3566] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 12.74 - 12.23 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.04 - 9.85 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 9H), 1.51 - 1.35 (m, 2H)

[3567] 실시예 49. 화합물 200의 제조



[3568]

[3569] 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실산

[3570] 단계 A. 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트의 제조 절차

[3571] DCM(10 mL) 및 HCl/디옥산(4 M, 10 mL, 9.73e-1 당량) 중 1-(*tert*-부틸) 4-메틸 피페리딘-1,4-디카르복실레이트(10 g, 41.10 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트(7.7 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3572] 단계 B. 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠의 제조 절차

[3573] CH₃CN(15 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀 (2 g, 10.69 mmol, 1 당량), 1, 3-디브로모프로판 (10.79 g, 53.47 mmol, 5.45 mL, 5 당량), Cs₂CO₃(10.45 g, 32.08 mmol, 3 당량) 및 KI(177.51 mg, 1.07 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠(2.2 g, 7.1 mmol, 66.8% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3574] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 6H)

[3575] 단계 C. 메틸 1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]피페리딘-4-카르복실레이트의 제조 절차

[3576] CH₃CN(20 mL) 중 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠(1.82 g, 5.91 mmol, 1 당량)의 용액에 메틸 피페리딘-4-카르복실레이트(1.17 g, 6.50 mmol, 1.1 당량 HCl), K₂CO₃(2.45 g, 17.73 mmol, 3 eq) 및 KI(98.09 mg, 590.89 μmol, 0.1 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 메틸 1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]피페리딘-4-카르복실레이트(1.9 g, 5.0 mmol, 85.1% 수율, 98% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3577] MS (ESI) m/z: 370.2 [M+H]⁺.

[3578] 단계 D. [1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-4-피페리딜]메탄올의 제조 절차

[3579] THF(20 mL) 중 메틸 1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]피페리딘-4-카르복실레이트(1.9 g, 5.13 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(214.23 mg, 5.64 mmol, 1.1 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₄ · 10 H₂O(20 mg)로 토크닝하고, 20℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, DCM(50 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 [1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-4-피페리딜]메탄올(1.55 g, 조 물질)을 무색 오일로서 얻었다.

[3580] MS (ESI) m/z: 342.2 [M+H]⁺.

[3581] 단계 E. 1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]피페리딘-4-카르보알데하이드의 제조 절차

[3582] DCM(10 mL) 중 DMSO(1.23 g, 15.78 mmol, 1.23 mL, 4 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(1 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(1.00 g, 7.89 mmol, 690.54 μL, 2 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이후, DCM(1 mL) 중 [1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-4-피페리딜]메탄올(1.35 g, 3.94 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(2.39 g, 23.67 mmol, 3.29 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 → 10/1)에 의해 정제하였다. 화합물 1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]피페리딘-4-카르보알데하이드(1.4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3583] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.68 - 9.63 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H),

2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H)

[3584] 단계 F. 3-[6-[4-[[1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2, 6-디온의 제조 절차

[3585] DCM(2 mL) 중 1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]피페리딘-4-카르보알데하이드(200 mg, 587.80 μmol , 1 당량)의 용액에 25°C에서 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(106.93 mg, 293.90 μmol , 0.5 당량, HCl) 및 AcOH(3.53 mg, 58.78 μmol , 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃(373.73 mg, 1.76 mmol, 3 당량)를 25°C에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하였다. 화합물 3-[6-[4-[[1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-4-피페리딜]메틸] 피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2, 6-디온(100 mg, 135.0 μmol , 22.9% 수율, 88% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3586] MS (ESI) m/z : 653.0 [M+H]⁺.

[3587] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일] 메틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3588] 3-[6-[4-[[1-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2, 6-디온(100 mg, 153.46 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(122.20 mg, 199.50 μmol , 1.3 당량), KF(26.75 mg, 460.38 μmol , 10.79 μL , 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(11.18 mg, 15.35 μmol , 0.1 당량)를 마이크로 웨이브 튜브에서 디옥산(1 mL) 및 H₂O(0.1 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일] 메틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(40 mg, 34.5 μmol , 22.5% 수율, 91.2% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3589] MS (ESI) m/z : 1057.4 [M+H]⁺.

[3590] 단계 H. 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

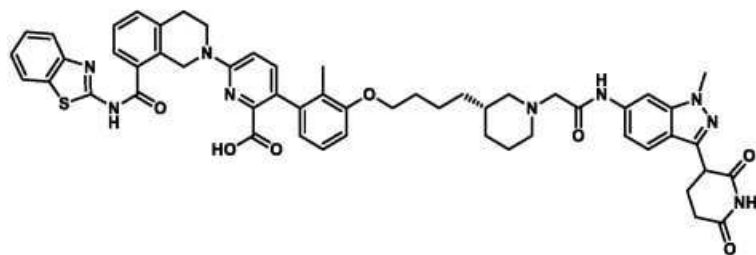
[3591] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(40 mg, 37.83 μmol , 1 당량)의 용액을 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실산(21.1 mg, 20.9 μmol , 55.4% 수율, 99.3% 순도)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[3592] MS (ESI) m/z : 1001.4 [M+H]⁺.

[3593] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 6H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.22 - 3.20 (m, 4H), 3.04 - 2.99 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.67

(s, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 2H)

[3594] 실시예 50. 화합물 202a의 제조



[3595]

[3596] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3597] 단계 A. *tert*-부틸 (3S)-3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3598] DCM(50 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(4 g, 18.58 mmol, 1 당량) 및 DMP(8.67 g, 20.44 mmol, 6.33 mL, 1.1 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 → 3/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(3 g, 14.0 mmol, 75.7% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3599] ^1H NMR (^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 9.59 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 2H), 1.39 (s, 11H)

[3600] 단계 B. *tert*-부틸 (3R)-3-[(E)-4-벤질옥시부트-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3601] THF(5 mL) 중 3-벤질옥시프로필(트리페닐)포스포늄;브로마이드(3.46 g, 7.03 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하고, -70℃까지 냉각시켰다. LiHMDS(1 M, 10.55 mL, 1.5 당량)를 -70℃에서 적가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(1.5 g, 7.03 mmol, 1 당량)를 -70℃에서 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 0℃에서 포화 NH_4Cl 용액 20 mL의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 200/1 → 10/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3R)-3-[(E)-4-벤질옥시부트-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 4.6 mmol, 65.9% 수율, 89% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3602] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.39 - 7.18 (m, 5H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.84 - 3.64 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 3H), 1.66 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.38 (s, 10H), 1.28 - 1.17 (m, 1H)

[3603] 단계 C. *tert*-부틸 (3S)-3-(4-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3604] MeOH(200 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[(E)-4-벤질옥시부트-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 5.21 mmol, 1 당량), Pd/C(0.1 g, 521.02 μ mol, 10% 순도, 0.1 당량) 및 $Pd(OH)_2$ (0.1 g, 71.21 μ mol, 10% 순도, 0.0137 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H_2 (15 Psi)로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H_2 (15 Psi) 분위기 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 (3S)-3-(4-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 4.0 mmol, 77.5% 수율, 80% 순도)를 회색 오일로서 얻었다.

[3605] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 3.72 (s, 2H), 3.38 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.50 (s,

1H), 1.74 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 11H), 1.34 - 1.11 (m, 7H), 1.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 0.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H)

[3606] 단계 D. *tert*-부틸 (3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3607] 톨루엔(5 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(399.69 mg, 2.14 mmol, 1.1 당량), *tert*-부틸 (3S)-3-(4-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(0.5 g, 1.94 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 2-(트리부틸-λ⁵-포스포닐리덴)아세트니트릴(515.78 mg, 2.14 mmol, 2.14 mL, 1.1 당량)을 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(0.5 g, 1.1 mmol, 55.5% 수율, 92% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3608] MS (ESI) m/z : 326.2 [M-100+H]⁺

[3609] 단계 E. (3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘의 제조 절차

[3610] HCl/디옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(0.5 g, 1.17 mmol, 1 당량)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 20℃에서 30분 동안 석유 에테르/에틸 아세테이트=5:1(2 mL)로 트리튜레이션하여 (3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(0.3 g, 919.4 μmol, 78.4% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[3611] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.81 - 8.58 (m, 1H), 8.52 - 8.30 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.99 (br t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 5H), 1.18 - 1.05 (m, 1H)

[3612] 단계 F. 에틸 2-[(3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[3613] CH₃CN(2 mL) 중 에틸 2-브로모아세테이트(91.16 mg, 545.86 μmol, 60.37 μL, 0.9 당량) 및 (3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(220 mg, 606.51 μmol, 1 당량, HCl)의 용액에 K₂CO₃(251.47 mg, 1.82 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[(3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(0.18 g, 436.5 μmol, 71.9% 수율)를 밝은 황색 오일로서 얻었다.

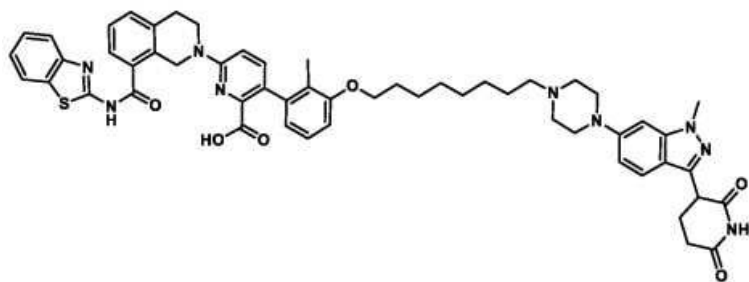
[3614] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.23 - 1.18 (m, 5H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)

[3615] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3616] 디옥산(3 mL) 중 에틸 2-[(3S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(0.18 g, 436.51 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(267.38 mg, 436.51 μmol, 1 당량), K₃PO₄(1.5 M, 873.02 μL, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(31.79 mg, 43.65 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(0.24 g, 228.8 μmol, 52.4% 수율, 78% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

- [3617] MS (ESI) m/z : 381.7 [(M-56)/2+H]⁺
- [3618] 단계 H. 2-[(3S)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-
tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [3619] THF(1 mL) 중 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-
[(3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(0.24 g, 228.84 μ mol, 78% 순도, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(1.5 M, 762.81 μ L, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1
시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, pH<7로 조정하고, 여과하여 조 물질 2-[(3S)-3-[4-[3-
[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]
-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(0.16 g, 202.5 μ mol, 88.5% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.
- [3620] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.32 - 12.25 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 12.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.15 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.76 - 1.56 (m, 7H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.95 - 0.88 (m, 1H)
- [3621] 단계 I. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-
[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메
틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [3622] DMF(0.5 mL) 중 2-[(3S)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-
일]-2-tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(0.05 g, 63.29 μ mol, 1
당량)의 용액에 HATU(28.88 mg, 75.95 μ mol, 1.2 당량), TEA(19.21 mg, 189.88 μ mol, 26.43 μ L, 3 당량) 및
3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(16.35 mg, 63.29 μ mol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을
40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 물(2 mL)에 부은 다음, 여과하여 조 물질 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤
조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페
리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60
mg, 58.4 μ mol, 92.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.
- [3623] MS (ESI) m/z : 516.1 [M/2+H]⁺
- [3624] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-1-[2-
[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리
딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [3625] TFA(0.3 mL) 중 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-
[4-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-
2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(0.06 g, 58.24 μ mol, 1 당량)의 용액에 DCM(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼
합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분
취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-
[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메
틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(21.5 mg, 21.4 μ mol, 36.8% 수율, 96.9% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [3626] MS (ESI) m/z : 975.0 [M+H]⁺
- [3627] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.09 - 12.58 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.03 - 9.69 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 7H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 0.96 -

0.82 (m, 1H)

실시예 51. 화합물 205의 제조

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘]-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

단계 A. 에틸 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시)옥타노에이트의 제조 절차

CH₃CN(20 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀 (2 g, 10.69 mmol, 1 당량), 에틸 8-브로모옥타노에이트(3.22 g, 12.83 mmol, 1.2 당량), K₂CO₃(2.96 g, 21.39 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시)옥타노에이트(3.5 g, 9.8 mmol, 91.6% 수율)를 무색 물질로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 6H), 1.18 - 1.15 (m, 3H).

단계 B. 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 옥탄-1-올의 제조 절차

THF(30 mL) 중 에틸 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시)옥타노에이트(3.5 g, 9.80 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(557.71 mg, 14.69 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(0.64 mL), 15% NaOH(0.64 mL)의 첨가에 의해 킨칭한 다음, 에틸 아세테이트 30 mL(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 옥탄-1-올(2.8 g, 조 물질)을 무색 오일로서 얻었다.

단계 C. 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시)옥타날의 제조 절차

DCM(60 mL) 중 DMSO(2.78 g, 35.53 mmol, 2.78 mL, 4 당량)를 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(60 mL) 중 (COCl)₂(2.25 g, 17.76 mmol, 1.55 mL, 2 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(60 mL) 중 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 옥탄-1-올(2.8 g, 8.88 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(5.39 g, 53.29 mmol, 7.42 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시)옥타날(2.3 g, 7.3 mmol, 82.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.46 - 1.16 (m, 12H).

단계 D. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(8-옥소옥톡시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

1,4-디옥산(6 mL) 중 8-(3-브로모-2-메틸-페녹시)옥타날(200 mg, 638.51 μ mol, 1 당량), tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보

롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(391.12 mg, 638.51 μmol , 1 당량), Ad2nBuP Pd G3(cataCXium® A Pd G3)(93.00 mg, 127.70 μmol , 0.2 당량), K_2CO_3 (1.5 M, 638.51 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3 회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(8-옥소옥톡시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(65 mg, 90.4 μmol , 14.1% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3641] MS (ESI) m/z : 719.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3642] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3643] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(8-옥소옥톡시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(65 mg, 90.42 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.52 mg, 108.50 μmol , 1.2 당량), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (57.49 mg, 271.25 μmol , 3 당량), 4A MS(10 mg, 1.00 당량) 및 AcOH(5.43 mg, 90.42 μmol , 5.18 μL , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[3644] MS (ESI) m/z : 1030.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

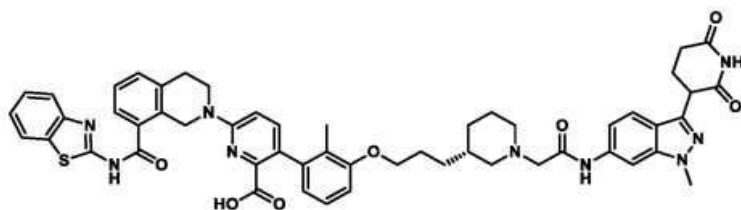
[3645] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3646] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 77.65 μmol , 1 당량)의 용액에. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(27.8 mg, 27.3 μmol , 35.2% 수율, 95.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3647] MS (ESI) m/z : 974.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3648] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 5H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 2H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 5H), 3.24 - 3.21 (m, 6H), 3.01 - 2.98 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 6H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.77 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 4H), 1.36 - 1.29 (m, 6H).

[3649] 실시예 52. 화합물 207a의 제조



[3650]

[3651] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소 피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐) 피롤린

산

[3652] 단계 A. (R)-*tert*-부틸 3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3653] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-(하이드록시메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 46.45 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 DMP(19.70 g, 46.45 mmol, 14.38 mL, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂S₂O₃(10 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-*tert*-부틸 3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(9.29 g, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[3654] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.59 (s, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 10H)

[3655] 단계 B. (S,E)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3656] THF(100 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(19.53 g, 87.12 mmol, 17.28 mL, 2 당량)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 NaH(2.30 g, 57.50 mmol, 60% 순도, 1.32 당량)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. (R)-*tert*-부틸 3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(9.29 g, 43.56 mmol, 1 당량)를 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 NH₄Cl(50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(150 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 100 mL(100 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1/0 → 20/1)에 의해 정제하여 (S,E)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6.7 g, 22.1 mmol, 50.8% 수율, 93.7% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3657] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.85 (dd, *J* = 6.8, 16.0 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 2.96 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[3658] 단계 C. (S)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3659] EtOH(20 mL) 중 (S,E)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 7.06 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 PtO₂(160.27 mg, 705.81 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.8 g, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[3660] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.15 - 1.04 (m, 1H).

[3661] SFC: 컬럼: Chiralpak IC-3 50 × 4.6 mm I.D, 3 μm, 이동상: CO₂에 대한 A상 및 MeOH(0.05%DEA)에 대한 B상; 구배 용리: A 중 B 5% → 40% 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35 C; 배압: 100 Bar

[3662] 단계 D. (S)-*tert*-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3663] THF(30 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.8 g, 9.81 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 LiAlH₄(372.39 mg, 9.81 mmol, 1 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₄ · 10 H₂O(100 mg)로 퀀칭하고, 20℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(50 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 7.5 mmol,

76.8% 수율, 83.4% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3664] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.51 - 4.23 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 1H)

[3665] 단계 E. (S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3666] 톨루엔(25 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 9.04 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 3-브로모-2-메틸페놀(1.69 g, 9.04 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리텐)아세트니트릴(2.62 g, 10.85 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(50 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 1/0 → 20/1)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.1 g, 6.1 mmol, 68.0% 수율, 80% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3667] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 - 1.32 (m, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 1H)

[3668] 단계 F. (S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘의 제조 절차

[3669] DCM(10 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.17 g, 6.15 mmol, 80% 순도, 1 당량)의 용액에 25℃에서 HCl/디옥산(4 M, 15 mL, 9.76 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 (S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(2.24 g, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3670] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.66 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.67 (m, 6H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 1H)

[3671] 단계 G. (S)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3672] CH₃CN(20 mL) 중 (S)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(2.2 g, 6.31 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 25℃에서 에틸 2-브로모아세테이트(948.26 mg, 5.68 mmol, 627.98 μ L, 0.9 당량) 및 K₂CO₃(2.62 g, 18.93 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 2% MeOH/DCM의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(1.9 g, 4.7 mmol, 75.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3673] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 3H), 0.98 - 0.84 (m, 1H)

[3674] 단계 H. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3675] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(600 mg, 979.52 μ mol, 1 당량), (S)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(390.18 mg, 979.52 μ mol, 1 당량), KF(1.5 M, 1.96 mL, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(71.34 mg, 97.95 μ mol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 디옥산(6 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃

에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(476 mg, 558.2 μ mol, 57.0% 수율, 94.3% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[3676] MS (ESI) m/z : 804.8 [M+H]⁺.

[3677] 단계 I. (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[3678] THF(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(476 mg, 592.04 μ mol, 1 당량)의 용액에 25°C에서 LiOH·H₂O(74.53 mg, 1.78 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(580 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3679] MS (ESI) m/z : 776.8 [M+H]⁺.

[3680] 단계 J. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3681] DMF(1.5 mL) 중 (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(150 mg, 193.31 μ mol, 1 당량)의 용액에 25°C에서 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(49.93 mg, 193.31 μ mol, 1 당량), HATU(80.85 mg, 212.64 μ mol, 1.1 당량) 및 DIPEA(74.95 mg, 579.93 μ mol, 101.01 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 트리투레이션하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(140 mg, 112.3 μ mol, 58.0% 수율, 81.5% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[3682] MS (ESI) m/z : 1016.8 [M+H]⁺.

[3683] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소 피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

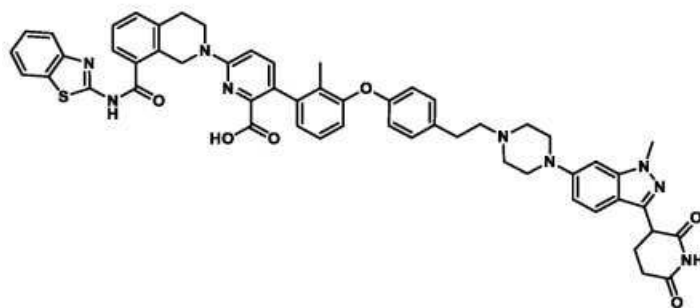
[3684] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(140 mg, 112.28 μ mol, 81.5% 순도, 1 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소 피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(41.0 mg, 41.5 μ mol, 37.0% 수율, 97.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3685] MS (ESI) m/z : 960.7 [M+H]⁺.

[3686] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 3H), 3.90 (s, 4H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.88 (s,

3H), 1.81 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)

실시예 53. 화합물 208의 제조



6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

단계 A. 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]아세테이트의 제조 절차

NMP(20 mL) 중 메틸 2-(4-하이드록시페닐)아세테이트(1.7 g, 10.23 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모-2-메틸-벤젠(7.67 g, 30.69 mmol, 3 당량), CuI(974.18 mg, 5.12 mmol, 0.5 당량), 세슘 카르보네이트(4.00 g, 12.28 mmol, 1.2 당량) 및 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(471.30 mg, 2.56 mmol, 526.59 μ L, 0.25 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 3% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]아세테이트(3 g, 8.9 mmol, 87.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

단계 B. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]에탄올의 제조 절차

THF(10 mL) 중 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]아세테이트(1 g, 2.98 mmol, 1 당량)의 용액을 N_2 로 3 회 퍼지하고, N_2 하에 0°C에서 $LiAlH_4$ (90.59 mg, 2.39 mmol, 0.8 당량)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$ (100 mg)로 키텔하고, 20°C까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, DCM(10 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]에탄올(760 mg, 2.4 mmol, 82.9% 수율)을 백색 오일로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.41 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 3H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

단계 C. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]아세트알데하이드의 제조 절차

DCM(7.6 mL) 중 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]에탄올(760 mg, 2.47 mmol, 1 당량)의 용액에 얼음 배쓰에서 DMP(1.26 g, 2.97 mmol, 919.16 μ L, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 $Na_2S_2O_3$ (5 mL)의 첨가에 의해 키텔하고, DCM(5 mL)으로 추출하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]아세트알데하이드(700 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.69 - 9.66 (m, 1H), 7.98 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 1.91 (s, 3H)

단계 D. 2-[[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]메틸]-1,3-디옥솔란의 제조 절차

톨루엔(50 mL) 중 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]아세트알데하이드(600 mg, 1.97 mmol, 1 당량) 및 에틸

렌 글리콜(1.85 g, 29.81 mmol, 1.67 mL, 15.16 당량)의 용액에 TsOH(67.71 mg, 393.23 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 2-[[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]메틸]-1,3-디옥솔란(680 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[3701] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.42 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 2.84 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

[3702] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(1,3-디옥솔란-2-일메틸)페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3703] 2-[[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]메틸]-1,3-디옥솔란(680 mg, 1.95 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.19 g, 1.95 mmol, 1 당량), KF(1.5 M, 3.89 mL, 3 당량) 및 2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(283.62 mg, 389.44 μ mol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내 디옥산(6.8 mL)에 넣었다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(1,3-디옥솔란-2-일메틸)페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(650 mg, 800.8 μ mol, 41.1% 수율, 93% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[3704] MS (ESI) m/z : 755.5[M+H] $^+$.

[3705] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.6, 12.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.06 (d, J = 2.0 Hz, 9H)

[3706] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(2-옥소에틸)페녹시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3707] HCOOH(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(1,3-디옥솔란-2-일메틸)페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 264.94 μ mol, 1 당량)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(2-옥소에틸)페녹시]페닐]피리딘-2-카르복실산(180 mg, 237.5 μ mol, 89.6% 수율, 86.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3708] MS (ESI) m/z : 655.5[M+H] $^+$.

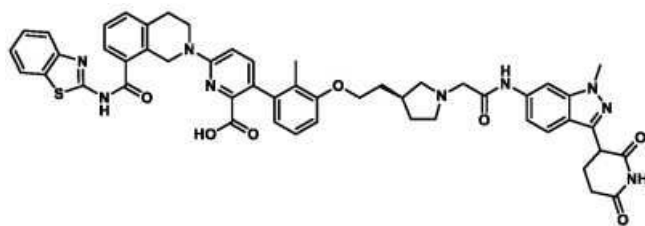
[3709] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3710] EtOH(1 mL)와 THF(1 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(2-옥소에틸)페녹시]페닐]피리딘-2-카르복실산 (50 mg, 76.37 μ mol, 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(75.00 mg, 229.10 μ mol, 3 당량)의 용액에 AcOH(458.58 μ g, 7.64 μ mol, 4.37e-1 μ L, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH₃CN(14.40 mg, 229.10 μ mol, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(14.4 mg, 14.0 μ mol, 36.6% 수율, 93.7% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[3711] MS (ESI) m/z : 967.1 $[M+H]^+$.

[3712] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.85 - 6.81 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.63 - 2.58 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H)

[3713] 실시예 54. 화합물 219a의 제조



[3714]

[3715] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘]-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3716] 단계 A. *tert*-부틸 (3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3717] 톨루엔(20 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀 (1.30 g, 6.97 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 (3S)-3-(2-하이드록시에틸) 피롤리딘-1-카르복실레이트(1.5 g, 6.97 mmol, 1 당량), 2-(트리부틸- λ^5 -포스포릴리덴)아세트오니트릴(2.52 g, 10.45 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.3 g, 6.1 mmol, 88.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3718] 단계 B. (3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘의 제조 절차

[3719] HCl/EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.38 g, 6.19 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 (3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘(1.6 g, 4.9 mmol, 80.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3720] 단계 C. 에틸 2-[(3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-일]아세테이트의 제조 절차

[3721] CH_3CN (10 mL) 중 (3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘(1.6 g, 5.63 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(940.22 mg, 5.63 mmol, 622.66 μL , 1 당량), K_2CO_3 (3.89 g, 28.15 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 23% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[(3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-일]아세테이트(1.1 g, 2.9 mmol, 51.6% 수율, 97.9% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3722] MS (ESI) m/z : 372.3 $[M+2]^+$

[3723] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3724] 디옥산(5 mL) 중 에틸 2-[(3S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-일]아세테이트(300 mg, 810.20 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(496.28 mg, 810.20 μmol , 1 당량), K_2CO_3 (1.5 M, 810.20 μL , 1.5 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (118.01 mg, 162.04 μmol , 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(430 mg, 554.1 μmol , 68.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3725] MS (ESI) m/z : 776.9 [M+H]⁺.

[3726] 단계 E. 2-[(3*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산의 제조 절차

[3727] THF(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(105 mg, 135.32 μmol , 1 당량), LiOH(1 M, 405.95 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HCl 0.5 mL에 녹이고, 여과하였다. 고체를 DCM에 용해시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 2-[(3*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산(98 mg, 131.0 μmol , 96.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3728] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3729] 피리딘(1 mL) 중 2-[(3*S*)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산(80 mg, 106.97 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.63 mg, 106.97 μmol , 1 당량), EDCI(30.76 mg, 160.45 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 물 5 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트 30 mL(15 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 20 mL(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 74.8 μmol , 69.9% 수율, 49.3% 순도)를 붉은색 오일로서 수득하였다.

[3730] MS (ESI) m/z : 989.4 [M+H]⁺.

[3731] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

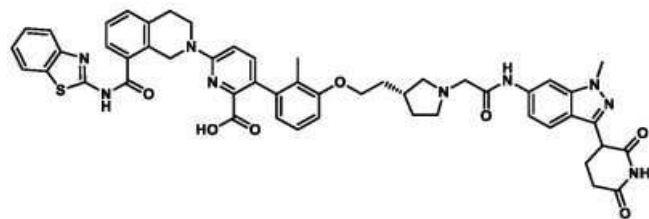
[3732] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 151.80 μmol , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 5 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트 10 mL(5 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 10 mL(5 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카

르복실산(28.7 mg, 29.8 μmol , 19.6% 수율, 96.7% 순도)을 보라색 고체로서 얻었다.

[3733] MS (ESI) m/z : 933.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3734] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.01 – 12.71 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.49 – 9.89 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.71 – 2.57 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.68 – 1.58 (m, 1H)

[3735] 실시예 55. 화합물 219b의 제조



[3736] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3738] 단계 A. *tert*-부틸 (3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3739] THF(32 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(764.51 mg, 4.09 mmol, 1.1 당량)의 용액에 *tert*-부틸 (3R)-3-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 3.72 mmol, 1 당량), DIAD(1.20 g, 5.95 mmol, 1.16 mL, 1.6 당량) 및 PPh₃(1.56 g, 5.95 mmol, 1.6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 37% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 822.2 μmol , 22.1% 수율, 79% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[3740] MS (ESI) m/z : 329.7 $[\text{M}-56+1]^+$

[3741] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.14 – 7.12 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.90 – 6.88 (m, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.65–3.57 (m, 1H), 3.49 – 3.44 (m, 1H), 3.38 – 3.35 (s, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.32 – 1.24 (m, 1H).

[3742] 단계 B. (3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸] 피롤리딘의 제조 절차

[3743] HCl / EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 208.17 μmol , 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 (3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸] 피롤리딘(180 mg, 561.3 μmol , 71.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3744] MS (ESI) m/z : 285.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3745] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.18 – 7.17 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 4.05 – 4.02 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.98 (s, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.25 – 1.13 (m, 2H).

[3746] 단계 C. 에틸 2-[(3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-일]아세테이트의 제조 절차

[3747] CH_3CN (4 mL) 중 (3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘(160 mg, 479.02 μmol , 96% 순도, 1 당량,

HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(80.00 mg, 479.02 μmol , 52.98 μL , 1 당량) 및 K_2CO_3 (198.61 mg, 1.44 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 37% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[(3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-일]아세테이트(150 mg, 405.1 μmol , 84.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3748] MS (ESI) m/z : 371.9 [M+H]⁺

[3749] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3750] 1,4-디옥산(4 mL) 중 에틸 2-[(3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피롤리딘-1-일]아세테이트(80 mg, 216.05 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(158.81 mg, 259.26 μmol , 1.2 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G3}$ (cataCXium® A Pd G3)(31.47 mg, 43.21 μmol , 0.2 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 216.05 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 37% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 103.1 μmol , 47.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3751] MS (ESI) m/z : 776.7 [M+H]⁺

[3752] 단계 E. 2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산의 제조 절차

[3753] THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 103.10 μmol , 1 당량)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.98 mg, 309.30 μmol , 3 당량) 및 H_2O (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산(80 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3754] MS (ESI) m/z : 748.7 [M+H]⁺

[3755] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3756] DMF(3 mL) 중 2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산(80 mg, 106.97 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(33.15 mg, 128.36 μmol , 1.2 당량), HATU(40.67 mg, 106.97 μmol , 1 당량), DIPEA(41.47 mg, 320.90 μmol , 55.89 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(6 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(3 mL $\times$ 3)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 70.8 μmol , 66.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3757] MS (ESI) m/z : 721.5 [M+H]⁺

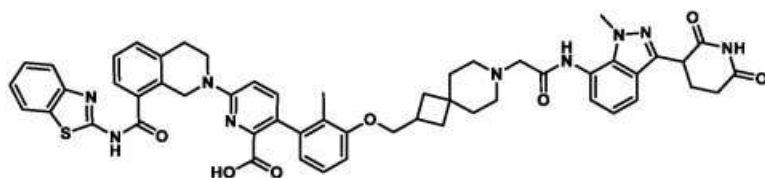
[3758] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3759] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 70.84 μ mol, 1 당량)의 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(32.4 mg, 34.5 μ mol, 48.8% 수율, 99.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3760] MS (ESI) m/z : 932.8 [M+H]⁺

[3761] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 7H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 4H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 5H), 1.55 - 1.50 (m, 1H).

[3762] 실시예 56. 화합물 226의 제조



[3763]

[3764] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3765] 단계 A. *tert*-부틸 2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조 절차

[3766] 톨루엔(10 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀 (1 g, 5.35 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1.50 g, 5.88 mmol, 1.1 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴) 아세토니트릴 (1.55 g, 6.42 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1 → 10/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(2.35 g, 조 물질)를 녹색 오일로서 얻었다.

[3767] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[3768] 단계 B. 2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난의 제조 절차

[3769] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1.85, 4.36 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(4 M, 10 mL, 9.18 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM: MeOH = 0/1 → 10/1)에 의해 정제하여 화합물 2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난(1.4 g, 4.32 mmol, 99.04% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[3770] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

3.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 2H).

[3771] 단계 C. 에틸 2-[2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세테이트의 제조 절차

[3772] CH₃CN(5 mL) 중 2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난(500 mg, 1.54 mmol, 1 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(257.51 mg, 1.54 mmol, 170.54 μ L, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(1.07 g, 7.71 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-[2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세테이트(240 mg, 584.8 μ mol, 37.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3773] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.39 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 1.58 (s, 4H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[3774] 단계 D. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3775] 에틸 2-[2-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세테이트(240 mg, 584.87 μ mol, 1 당량), tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(358.26 mg, 584.87 μ mol, 1 당량) K₂CO₃(1.5 M, 1.17 mL, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(85.19 mg, 116.97 μ mol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브에서 1,4-디옥산(3 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 294.1 μ mol, 50.2% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[3776] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.16 - 4.90 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.32 - 3.14 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.36 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).

[3777] 단계 E. 2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세트산의 제조 절차

[3778] THF(0.5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 294.11 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(61.71 mg, 1.47 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하고, HCl(1 M)로 pH를 5로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세트산(270 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[3779] MS (ESI) m/z : 788.9 [M+H]⁺

[3780] 단계 F. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3781] 피리딘(1 mL) 중 2-[2-[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세트산(80 mg, 101.53 μ mol, 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(31.47 mg, 121.83 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(29.19 mg, 152.29 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 2 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc 2 mL로 희석시키고, EtOAc(2 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 얻었다.

[3782] MS (ESI) m/z : 1028.8 [M+H]⁺

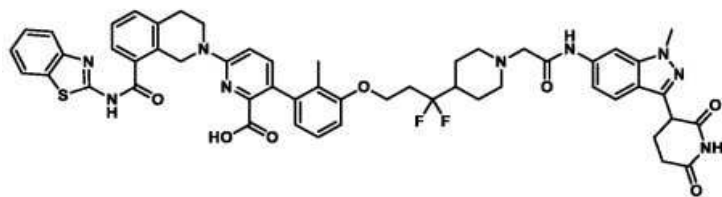
[3783] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3784] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.26 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1.0 mL, 138.87 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(26.7 mg, 27.3 μ mol, 28.1% 수율, 99.3% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[3785] MS (ESI) m/z : 972.7 [M+H]⁺

[3786] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 – 6.82 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 4H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 5H), 1.75 – 1.65 (m, 4H), 1.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

[3787] 실시예 57. 화합물 229의 제조



[3788]

[3789] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[3790] 단계 A. *tert*-부틸 4-(메톡시(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3791] CH₂Cl₂(500 mL) 중 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산(50.0 g, 218 mmol, 1.0 당량), *N,O*-디메틸하이드록실아민(27.7 g, 283 mmol, 1.3 당량), EDCI(100 g, 523 mmol, 2.4 당량), NMM(33.1 g, 327 mmol, 36.0 mL, 1.5 당량) 및 HOBt(14.7 g, 109 mmol, 0.50 당량)의 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 H₂O(500 mL)로 희석시키고, CH₂Cl₂(400 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄/메탄

을 = 100/1 → 20/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-(메톡시(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트 (52.3 g, 192 mmol, 88.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[3792] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ = 4.30 - 4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.90 - 2.67 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

[3793] 단계 B. *tert*-부틸 4-(부트-3-enoyl)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3794] THF(200 mL) 중 *tert*-부틸 4-(메톡시(메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트(15.0 g, 55.1 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 알릴 마그네슘 브로마이드(1 M, 66.1 mL, 1.2 당량)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(200 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, CH_2Cl_2 (200 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄/메탄올 = 100/1 → 10/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(부트-3-enoyl)피페리딘-1-카르복실레이트(14.0 g, 49.7 mmol, 90.3% 수율, 90% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[3795] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.99 - 5.81 (m, 1H), 5.22 - 5.06 (m, 2H), 4.11 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[3796] 단계 C. *tert*-부틸 4-(1,1-디플루오로부트-3-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3797] CH_2Cl_2 (200 mL) 중 *tert*-부틸 4-(부트-3-enoyl)피페리딘-1-카르복실레이트(14.0 g, 55.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DAST(44.5 g, 276 mmol, 36.5 mL, 5.0 당량)를 적가하였다. 이후, 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NaHCO_3 수용액(200 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, CH_2Cl_2 (200 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 → 5/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(1,1-디플루오로부트-3-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(4.40 g, 16.0 mmol, 28.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3798] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.90 - 5.70 (m, 1H), 5.35 - 5.01 (m, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 2.80 - 2.49 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.76 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.37 (m, 2H).

[3799] 단계 D. *tert*-부틸 4-(1,1-디플루오로-3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3800] 오존을 -78℃에서 용액이 청색으로 될 때까지 1시간 동안 CH_2Cl_2 (30.0 mL) 및 에탄올(10.0 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1,1-디플루오로부트-3-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(4.40 g, 16.0 mmol, 1.0 당량)의 용액 내로 버블링 하였다. 과량의 오존을 탈기시키고 질소에 의해 퍼지한 후, NaBH_4 (1.81 g, 47.9 mmol, 3.0 당량)를 0℃에서 나누어서 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 암모늄 클로라이드 수용액(80 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, CH_2Cl_2 (40 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 40/1 → 1/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-(1,1-디플루오로-3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.50 g, 11.3 mmol, 70.6% 수율, 90.0% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3801] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.25 - 4.04 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 2.71 - 2.48 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.71 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 - 1.27 (m, 2H).

[3802] 단계 E. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3803] 톨루엔(40.0 mL) 중 *tert*-부틸 4-(1,1-디플루오로-3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.50 g, 12.5 mmol, 1.0 당량)의 용액에 3-브로모-2-메틸페놀(2.58 g, 13.8 mmol, 1.1 당량) 및 CMPB(6.05 g, 25.1 mmol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키

고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1 $\rightarrow$ 3/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 3.5 mmol, 28.3% 수율, 63.6% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3804] MS (ESI) m/z : 448.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3805] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.76 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.40 - 1.39 (m, 11H).

[3806] 단계 F. 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘의 제조 절차

[3807] $\text{HCl}/1,4$ -디옥산(20.0 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.26 g, 5.04 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘(1.76 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[3808] MS (ESI) m/z : 347.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3809] 단계 G. 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3810] CH_3CN (20 mL) 중 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘(1.76 g, 5.05 mmol, 1.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(802 mg, 4.80 mmol, 531 μL , 0.95 당량)의 용액에 K_2CO_3 (1.40 g, 10.1 mmol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (30 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1 $\rightarrow$ 3/1)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(1.10 g, 2.45 mmol, 48.5% 수율, 96.8% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[3811] MS (ESI) m/z : 435.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3812] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3813] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

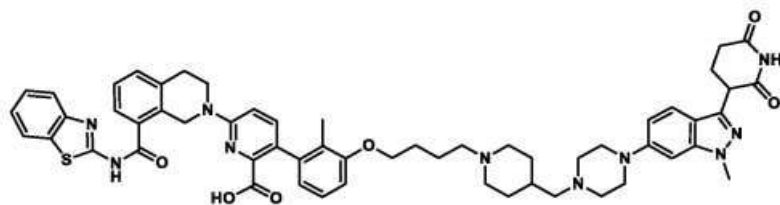
[3814] 1,4-디옥산(3.00 mL) 중 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(313 mg, 684 μmol , 95% 순도, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(440 mg, 718. μmol , 1.05 당량), Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3)(99.6 mg, 137 μmol , 0.20 당량), K_3PO_4 (436 mg, 2.05 mmol, 3.0 당량) 및 H_2O (0.30 mL)의 혼합물을 탈기시키고, 질소로 3회 퍼지 다음, 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=30/1 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(357 mg, 372 μmol , 54.4% 수율, 87.6% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[3815] MS (ESI) m/z : 840.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- [3816] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 4H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 4H), 1.15 (s, 9H).
- [3817] 단계 I. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차
- [3818] THF(2.00 mL) 및 H_2O (2.00 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(307 mg, 365 μmol , 1.0 당량)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (43.8 mg, 1.83 mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-일)아세트산(190 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.
- [3819] MS (ESI) m/z : 812.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3820] 단계 J *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3821] DMF(1.00 mL) 중 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-일)아세트산(100 mg, 123 μmol , 1.0 당량)의 용액에 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.0 mg, 135 μmol , 1.1 당량), HATU(56.2 mg, 148 μmol , 1.2 당량) 및 DIEA(47.8 mg, 369 μmol , 64.4 μL , 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(3 mL)로 희석시킨 다음, CH_2Cl_2 (3 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 얻었다.
- [3822] MS (ESI) m/z : 1052.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3823] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [3824] CH_2Cl_2 (1.00 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 95.0 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.0 mmol, 2 mL, 284 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(23.9 mg, 23.8 μmol , 25.0% 수율, 98.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [3825] MS (ESI) m/z : 996.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [3826] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.11 - 12.55 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.08 - 9.67 (m, 1H), 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m,

4H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.06 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H).

[3827] 실시예 58. 화합물 235의 제조



[3828]

[3829] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3830] 단계 A. 1-브로모-3-(4-브로모부톡시)-2-메틸-벤젠의 제조 절차

[3831] CH₃CN (30 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀 (3.0 g, 16.04 mmol, 1.0 당량), 1,4-디브로모부탄(10.39 g, 48.12 mmol, 5.80 mL, 3.0 당량), Cs₂CO₃(15.68 g, 48.12 mmol, 3.0 당량) 및 KI(7.99 g, 48.12 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-브로모-3-(4-브로모부톡시)-2-메틸-벤젠(3.3 g, 10.2 mmol, 63.9% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[3832] 단계 B. [1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 부틸]-4-피페리딘] 메탄올의 제조 절차

[3833] CH₃CN(30 mL) 중 1-브로모-3-(4-브로모부톡시)-2-메틸-벤젠(1.0 g, 3.11 mmol, 1.0 당량), 4-피페리딘메탄올(565.03 mg, 3.73 mmol, 1.2 당량, HCl), K₂CO₃(1.29 g, 9.32 mmol, 3.0 당량) 및 KI(257.74 mg, 1.55 mmol, 0.5 당량)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% NH₃ · H₂O)에 의해 정제하여 [1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 부틸]-4-피페리딘] 메탄올(666 mg, 1.8 mmol, 58.3% 수율, 97% 순도)을 앵초 황색 고체로서 얻었다.

[3834] MS (ESI) *m/z*: 357.9 [M+H]⁺.

[3835] 단계 C. 1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-4-카르브알데하이드의 제조 절차

[3836] DCM(4 mL) 중 DMSO(350.87 mg, 4.49 mmol, 350.87 μL, 4.0 당량)의 용매를 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(0.5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(284.99 mg, 2.25 mmol, 196.54 μL, 2.0 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, DCM(0.5 mL) 중 [1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 부틸]-4-피페리딘] 메탄올(400 mg, 1.12 mmol, 1.0 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(681.61 mg, 6.74 mmol, 937.56 μL, 6.0 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM 60(20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-4-카르브알데하이드(300 mg, 846.7 μmol, 75.4% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[3837] MS (ESI) *m/z*: 355.1 [M+H]⁺.

[3838] 단계 D. 3-[6-[4-[1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-4-피페리딘]메틸]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[3839] DCM(1 mL) 및 t-BuOH(1.0 mL)의 용매 중 1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-4-카르브알데하이드(100 mg, 282.26 μmol, 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(110.89 mg, 338.71 μmol, 1.2 당량)과 CH₃COOH(169.50 μg, 2.82 μmol, 0.161 μL, 0.01 당량)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(179.47 mg, 846.79 μmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 2.5시간 동안 교

반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-[6-[4-[[1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(80 mg, 81.5 μ mol, 28.8% 수율, 67.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3840] MS (ESI) m/z : 667.2 [M+H]⁺.

[3841] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3842] 디옥산(2.0 mL)의 용매 중 3-[6-[4-[[1-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-4-피페리딜]메틸]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(80 mg, 120.18 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(95.70 mg, 156.24 μ mol, 1.3 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(8.75 mg, 12.02 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(34.91 mg, 600.91 μ mol, 14.08 μ L, 5.0 당량)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(40 mg, 27.3 μ mol, 22.7% 수율, 73.3% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[3843] MS (ESI) m/z : 1071.6 [M+H]⁺.

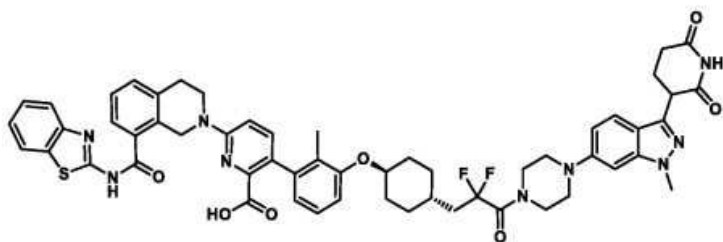
[3844] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3845] TFA(0.8 mL)와 DCM(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(30 mg, 28.00 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[4-[[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]-1-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(2.9 mg, 21.4 μ mol, 76.5% 수율, 99.1% 순도, FA)을 황색 고체로서 얻었다.

[3846] MS (ESI) m/z : 1015.6 [M+H]⁺.

[3847] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (d, J = 0.8 Hz, 4H), 3.04 - 3.00 (m, 3H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 9H), 1.30 - 1.19 (m, 2H).

[3848] 실시예 59. 화합물 239a의 제조



[3849]

[3850] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-

(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3851] 단계 A. 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르복실레이트의 제조 절차

[3852] 톨루엔(300 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(30 g, 160.40 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 메틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(27.91 g, 176.44 mmol, 1.1 당량) 및 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴) 아세토니트릴(46.46 g, 192.48 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르복실레이트(49 g, 80.5 mmol, 50.2% 수율, 53.8% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[3853] 단계 B. [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]메탄올의 제조 절차

[3854] THF(500 mL) 중 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르복실레이트(49 g, 80.57 mmol, 53.8% 순도, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 LiAlH₄(3.97 g, 104.73 mmol, 1.3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₄ · 10 H₂O(2 g)로 켄칭하고, 20℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, DCM(500 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 → 5/1)에 의해 정제하여 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]메탄올(15.7 g, 52.4 mmol, 65.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[3855] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 3.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)

[3856] 단계 C. 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르브알데하이드의 제조 절차

[3857] DCM(10 mL) 중 DMSO(16.40 g, 209.89 mmol, 16.40 mL, 4 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(130 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(13.32 g, 104.95 mmol, 9.19 mL, 2 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후 DCM(10 mL) 중 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]메탄올(15.7 g, 52.47 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(31.86 g, 314.84 mmol, 43.82 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르브알데하이드 (22 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[3858] 단계 D. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-3-하이드록시-프로파노에이트의 제조 절차

[3859] THF(5 mL) 중 Zn(2.50 g, 38.28 mmol, 2.5 당량)의 혼합물에 60℃에서 1, 2-디브로모에탄(287.62 mg, 1.53 mmol, 115.51 μL, 0.1 당량), 에틸 2-브로모-2, 2-디플루오로-아세테이트(4.35 g, 21.43 mmol, 2.75 mL, 1.4 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 후에, THF(1 mL) 중 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥산카르브알데하이드(1.5 g, 5.05 mmol, 0.33 당량)의 용액을 60℃에서 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃까지 냉각시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 1 N HCl(100 mL)에 의해 켄칭한 다음, EtOAc(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 포화 NaHCO₃(300 mL) 및 염수(100 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-3-하이드록시-프로파노에이트(670 mg, 1.5 mmol, 10.3% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3860] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[3861] 단계 E. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-3-메틸설파닐카르보티오일옥시-프로파노에이트의 제조 절차

[3862] DMF(8.5 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-3-하이드록시-프로파노에이트(670 mg, 1.59 mmol, 1 당량)의 용액에 DBU(968.50 mg, 6.36 mmol, 958.91 μ L, 4 당량) 및 CS₂(1.21 g, 15.90 mmol, 961.07 μ L, 10 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, MeI(2.26 g, 15.90 mmol, 990.11 μ L, 10 당량)를 20℃에서 적가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 10 mL로 희석시키고, EtOAc(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-3-메틸설파닐카르보티오일옥시-프로파노에이트(764 mg, 1.4 mmol, 93.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3863] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.22 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[3864] 단계 F. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로파노에이트의 제조 절차

[3865] 디옥산(8 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-3-메틸설파닐 카르보티오일옥시-프로파노에이트(764 mg, 1.49 mmol, 1 당량), 2-tert-부틸퍼옥시-2-메틸-프로판(240.28 mg, 1.64 mmol, 302.62 μ L, 1.1 당량) 및 페닐포스포노일벤젠(664.48 mg, 3.29 mmol, 2.2 당량)의 용액을 탈기시키고, N₂로 3 회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로파노에이트(580 mg, 1.4 mmol, 95.8% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3866] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 - 1.10 (m, 2H)

[3867] 단계 G. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로판산의 제조 절차

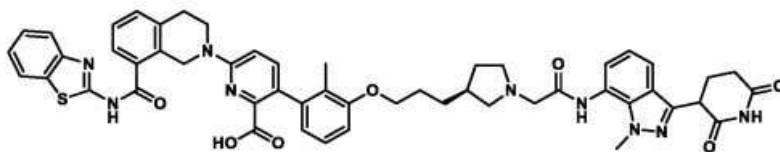
[3868] THF(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로파노에이트(550 mg, 1.36 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(170.85 mg, 4.07 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(4 mL)로 처리하였다. pH를 희석된 HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로판산(510 mg, 1.30 mmol, 95.94% 수율, 96.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3869] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H)

[3870] 단계 H. 3-[6-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로파노일]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2, 6-디온의 제조 절차

- [3871] DMF(1 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로판산 (80 mg, 212.08 μmol , 1 당량)의 용액에 25℃에서 HATU(104.83 mg, 275.70 μmol , 1.3 당량), DIPEA(82.23 mg, 636.23 μmol , 110.82 μL , 3 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(90.26 mg, 248.07 μmol , 1.17 당량, HCl)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 25℃에서 물(5 mL)로 10분 동안 트리투레이션하였다. 혼합물을 여과하여 3-[6-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로판노일]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2, 6-디온(110 mg, 155.2 μmol , 73.2% 수율, 96.9% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [3872] MS (ESI) m/z : 688.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [3873] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2, 2-디플루오로-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [3874] 3-[6-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-2, 2-디플루오로-프로판노일]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2, 6-디온(110 mg, 160.21 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(127.58 mg, 208.28 μmol , 1.3 당량), KF(27.92 mg, 480.64 μmol , 11.26 μL , 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(23.34 mg, 32.04 μmol , 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(1 mL) 및 H₂O(0.1 mL)에서 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2, 2-디플루오로-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(95 mg, 75.8 μmol , 47.1% 수율, 86.9% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.
- [3875] MS (ESI) m/z : 1092.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [3876] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차
- [3877] DCM(0.5 mL)과 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2, 2-디플루오로-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(95 mg, 86.98 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(37.8 mg, 35.6 μmol , 40.9% 수율, 97.4% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.
- [3878] MS (ESI) m/z : 1036.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [3879] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.95 - 12.29 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 4H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.90 (s, 5H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.28 - 3.28 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 1.99 (m, 6H), 1.86 (s, 5H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)

[3880] 실시예 60. 화합물 240b의 제조



[3881] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3882] 단계 A. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3883] 디옥산(3 mL) 중 (S)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세테이트(126 mg, 327.86 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(220.91 mg, 360.65 μmol , 1.1 당량), Ad_2nBuP Pd G_3 (47.75 mg, 65.57 μmol , 0.2 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 327.86 μL , 1.5 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(3 mL)에서 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)와 에틸 아세테이트(20 mL $\times$ 3) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 0 : 1)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(220 mg, 238.1 μmol , 72.6% 수율, 85.5% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[3884] MS (ESI) m/z : 790.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3885] 단계 B. (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[3886] THF(6 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(220 mg, 278.49 μmol , 1 당량) 및 LiOH.H $_2\text{O}$ (1 M, 835.46 μL , 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H_2O (2 mL)로 희석시킨 다음, 혼합물의 pH를 1 M HCl로 3으로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세트산(130 mg, 162.2 μmol , 58.2% 수율, 95.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3887] MS (ESI) m/z : 762.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3888] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3889] 피리딘(2 mL) 중 (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피롤리딘-1-일)아세트산(130 mg, 170.62 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.88 mg, 204.74 μmol , 1.2 당량)의 혼합물에 EDCI(49.06 mg, 255.93 μmol , 1.5 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)과 DCM(10 mL $\times$ 3) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[3891] MS (ESI) m/z : 1002.4 [M+H]⁺.

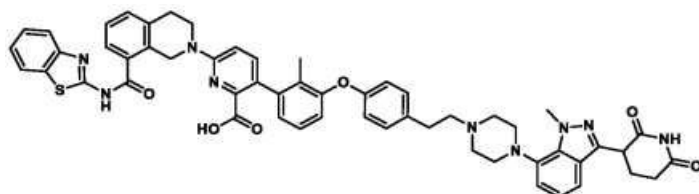
[3892] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산의 제조 절차

[3893] DCM(3 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘네이트(126.15 mg, 125.88 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 39시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(24.9 mg, 25.3 μ mol, 20.1% 수율, 96.1% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[3894] MS (ESI) m/z : 946.6 [M+H]⁺.

[3895] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 10 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 2.01 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 4H)

[3896] 실시예 61. 화합물 241의 제조



[3897]

[3898] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3899] 단계 A. 1-브로모-3-(4-(2-클로로에틸)페녹시)-2-메틸벤젠의 제조 절차

[3900] SOCl₂(3 mL) 중 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)에탄-1-올(100 mg, 325.54 μ mol, 1 당량)의 용액에. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 생성물 1-브로모-3-(4-(2-클로로에틸)페녹시)-2-메틸벤젠(100 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[3901] 단계 B. 3-(7-(4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페네틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[3902] NMP(1 mL) 중 1-브로모-3-(4-(2-클로로에틸)페녹시)-2-메틸벤젠(100 mg, 307.10 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(100.54 mg, 307.10 μ mol, 1 당량)의 용액에 KI(50.98 mg, 307.10 μ mol, 1 당량) 및 DIEA(198.45 mg, 1.54 mmol, 267.46 μ L, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 3-(7-(4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페네틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(65 mg, 82.2 μ mol, 26.8% 수율, 78% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[3903] MS (ESI) m/z : 618.1 [M+H]⁺.

[3904] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-

[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[3905] 3-(7-(4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페네틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(60 mg, 97.32 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(65.57 mg, 107.05 μmol , 1.1 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(7.09 mg, 9.73 μmol , 0.1 당량) 및 KF(16.96 mg, 291.95 μmol , 6.84 μL , 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(55 mg, 45.5 μmol , 46.7% 수율, 84.6% 순도)를 백색 오일로서 얻었다.

[3906] MS (ESI) m/z : 1022.3 [M+H]⁺.

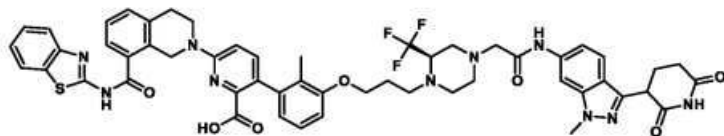
[3907] 단계 D. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3908] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 48.91 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 138.06 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(4.1 mg, 4.1 μmol , 8.4% 수율, 95% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[3909] MS (ESI) m/z : 966.6[M+H]⁺.

[3910] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.94 - 10.82 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 4H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)

[3911] 실시예 62. 화합물 245a의 제조



[3912]

[3913] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산

[3914] 단계 A. *tert*-부틸 (R)-4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3915] CH₃CN(7 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 1.97 mmol, 1.0 당량)의 용액에 K₂CO₃(815.38 mg, 5.90 mmol, 3.0 당량), KI(32.65 mg, 196.66 μmol , 0.1 당량) 및 3-브로모프로프-1-엔(237.91 mg, 1.97 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸

아세테이트=1/0 → 50/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (R)-4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[3916] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.95 - 5.64 (m, 1H), 5.41 - 5.07 (m, 2H), 4.23 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.28 (m, 3H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

[3917] 단계 B. *tert*-부틸 (R)-4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸) 피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3918] THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 1.36 mmol, 1 당량)의 혼합물에 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M, 4.08 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, NaOH(2 M, 1.36 mL, 2.0 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 N_2 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, H_2O_2 (924.58 mg, 8.15 mmol, 783.55 μL , 30% 순도, 6.0 당량)를 0°C에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 Na_2SO_3 (포화 용액, 80 mL)의 첨가에 의해 쉼시키고, 용액의 pH를 5 내지 7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM(20 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜(30°C 미만) 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 1/0 → 2/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (R)-4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸) 피페라진-1-카르복실레이트(180 mg, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[3919] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.25 - 3.88 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[3920] 단계 C. *tert*-부틸 (R)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3921] 톨루엔(4 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(180 mg, 576.32 μmol , 1.0 당량), 3-브로모-2-메틸페놀 (107.79 mg, 576.32 μmol , 1.0 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세토니트릴(166.92 mg, 691.58 μmol , 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 120°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (R)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(110 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[3922] MS (ESI) m/z : 481.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3923] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.91 (m, 3H), 3.43 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 3H), 2.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.46 (s, 9H).

[3924] 단계 D. (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진의 제조 절차

[3925] HCl/디옥산(4 M, 1 mL, 17.50 당량) 중 *tert*-부틸 (R)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(110 mg, 228.53 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진(110 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[3926] MS (ESI) m/z : 381.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3927] 단계 E. 에틸 (R)-2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3928] CH_3CN (2 mL) 중 (R)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진(110 mg, 288.54 μmol , 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (199.40 mg, 1.44 mmol, 5.0 당량), KI(4.79 mg, 28.85 μmol , 0.1 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(48.19 mg, 288.54 μmol , 31.91 μL , 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에

의해 정제하여 에틸 (*R*)-2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(120 mg, 조 물질)를 흑갈색 오일로서 얻었다.

[3929] MS (ESI) m/z : 467.0 [M+H]⁺

[3930] 단계 F. *tert*-부틸 (*R*)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3931] 디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-((3*H* 인돌-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(157.29 mg, 256.78 μ mol, 1.0 당량) 및 에틸 (*R*)-2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(120 mg, 256.78 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 513.57 μ L, 3.0 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(18.70 mg, 25.68 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 (*R*)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[3932] MS (ESI) m/z : 873.6 [M+H]⁺.

[3933] 단계 G. (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산의 제조 절차

[3934] THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 229.10 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(28.84 mg, 687.29 μ mol, 3.0 당량) 및 H₂O(0.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 회석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(180 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[3935] MS (ESI) m/z : 845.6 [M+H]⁺.

[3936] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3937] 피리딘(1.5 mL) 중 (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(90 mg, 106.52 μ mol, 1.0 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.51 mg, 106.52 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 EDCI(30.63 mg, 159.77 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)로 회석시키고, 에틸 아세테이트(2 mL × 5)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[3938] MS (ESI) m/z : 1085.4 [M+H]⁺.

[3939] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-

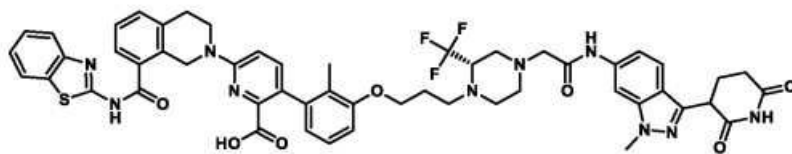
(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3940] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 92.15 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 73.28 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(56.5 mg, 54.5 μ mol, 59.1% 수율, 99.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3941] MS (ESI) m/z : 1029.3 [M+H]⁺.

[3942] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.98 - 12.33 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.96 - 9.63 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 4.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.57 (m, 6H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 5H).

[3943] 실시예 63. 화합물 245b의 제조



[3944]

[3945] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3946] 단계 A. (S)-*tert*-부틸 4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3947] CH₃CN(5 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 1.57 mmol, 1 당량), 3-브로모프로프-1-엔(209.36 mg, 1.73 mmol, 1.10 당량), KI(26.12 mg, 157.33 μ mol, 0.10 당량) 및 K₂CO₃(652.30 mg, 4.72 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 300/1 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(280 mg, 951.3 μ mol, 60.4% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3948] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.91 - 5.68 (m, 1H), 5.32 - 5.16 (m, 2H), 4.17 - 3.84 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 3H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

[3949] 단계 B. (S)-*tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3950] THF(1 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(150 mg, 509.66 μ mol, 1.00 당량)의 혼합물에 BH₃·THF(1 M, 1.53 mL, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaOH(2 M, 509.66 μ L, 2.00 당량)를 서서히 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 교반 후, H₂O₂(346.72 mg, 3.06 mmol, 293.83 μ L, 30% 순도, 6.00 당량)를 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반

하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 Na₂SO₃(포화 용액, 50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 용액의 pH를 5 내지 7로 조정 한 다음, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜(30℃ 미만) 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 128.0 μmol, 25.1% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3951] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.31 - 4.04 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.30 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.53 (m, 2H), 2.52 - 2.38 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.13 (t, J = 6.4 Hz, 3H)

[3952] 단계 C. (S)-*tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[3953] 톨루엔(1 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 128.07 μmol, 1.00 당량), 3-브로모-2-메틸페놀(35.93 mg, 192.11 μmol, 1.50 당량) 및 2-(트리부틸포스포라닐리덴)아세트니트릴(46.37 mg, 192.11 μmol, 1.50 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-*tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 83.0 μmol, 64.9% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3954] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.45 (m, 3H), 3.06 - 2.87 (m, 4H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 2.8 Hz, 9H)

[3955] 단계 D. (S)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진의 제조 절차

[3956] HCl/EtOAc(5 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(40 mg, 83.10 μmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (S)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진(40 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[3957] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 - 8.54 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 6H), 2.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 3H)

[3958] 단계 E. (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[3959] CH₃CN(2 mL) 중 에틸 2-브로모아세테이트(15.99 mg, 95.76 μmol, 10.59 μL, 1.00 당량), (S)-1-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진(40.00 mg, 95.76 μmol, 1.00 당량, HCl), K₂CO₃(66.18 mg, 478.82 μmol, 5.00 당량), KI(1.59 mg, 9.58 μmol, 0.10 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(30 mg, 64.2 μmol, 67.0% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[3960] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.24 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.24 - 1.21 (m, 4H), 1.20 - 1.13 (m, 6H)

- [3961] 단계 F. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3962] (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세테이트(30 mg, 64.20 μmol , 1.00 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(39.32 mg, 64.20 μmol , 1.00 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (4.68 mg, 6.42 μmol , 0.10 당량) 및 KF (1.5 M, 128.39 μL , 3.00 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(1.5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 화합물 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(45 mg, 51.5 μmol , 80.3% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.
- [3963] MS (ESI) m/z : 437.6 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$
- [3964] 단계 G. (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산의 제조 절차
- [3965] THF(1.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(45 mg, 51.55 μmol , 1.00 당량) 및 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.49 mg, 154.64 μmol , 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. HCl (1 M)을 서서히 적가하여 pH를 3 내지 4로 조정하였고, 백색 고체가 침전되었다. 백색 고체는 화합물 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(50 mg, 조 물질)이었다.
- [3966] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.99 - 12.68 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.27 (m, 3H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 4H), 1.05 - 0.97 (m, 9H)
- [3967] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [3968] DMF(1 mL) 중 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(50 mg, 59.18 μmol , 1.00 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(16.81 mg, 65.09 μmol , 1.10 당량) 및 DIEA(22.94 mg, 177.53 μmol , 30.92 μL , 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(27.00 mg, 71.01 μmol , 1.20 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 서서히 적가하였고, 분홍색 고체가 침전되었다. 분홍색 고체는 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 조 물질)였다.
- [3969] MS (ESI) m/z : 543.5 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$
- [3970] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-

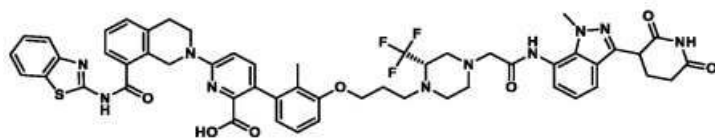
일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[3971] DCM(1 mL) 및 TFA(0.3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 55.29 μ mol, 1.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(30.5 mg, 29.3 μ mol, 53.1% 수율, 99.1% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[3972] MS (ESI) m/z : 1029.3 [M+H]⁺

[3973] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.96 - 10.75 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 5H), 3.24 (s, 2H), 3.11 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 4H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 4H)

[3974] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -63.93 (s, 1F), -73.42 (s, 1F)

[3975] 실시예 64. 화합물 246b의 제조

[3976]

[3977] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3978] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[3979] DMF(1 mL) 중 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(37.60 mg, 145.57 μ mol, 1.5 당량), (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(100 mg, 97.05 μ mol, 82% 순도, 1 당량) 및 DIEA(50.17 mg, 388.19 μ mol, 67.62 μ L, 4 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(50 mg, 131.50 μ mol, 1.35 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 적가하고, 황색 고체는 침전되었다. 황색 고체를 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 12 : 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 64.5 μ mol, 66.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3980] MS (ESI) m/z : 543.5 [M/2+H]⁺

[3981] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

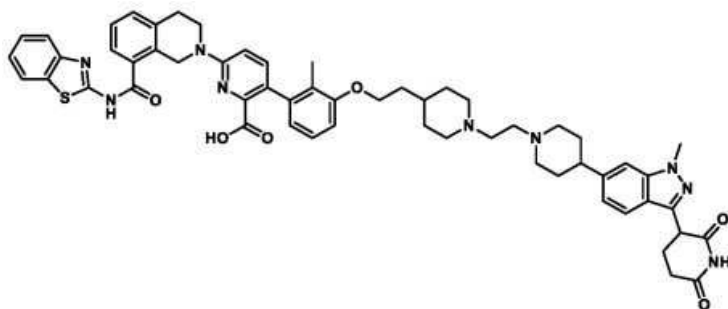
[3982] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 64.50 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(34.5 mg, 33.4 μ mol, 51.8% 수율, 99.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[3983] MS (ESI) m/z : 1029.4 [M+H]⁺

[3984] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.85 (s, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.81 - 9.57 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 4H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 1H), 2.26 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.24 (d, J = 3.2 Hz, 4H)

[3985] ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -64.19 - -65.16 (m, 1F), -73.55 (s, 1F)

[3986] 실시예 65. 화합물 248의 제조



[3987]

[3988] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[3989] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딘]에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[3990] HCOOH(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 243.89 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이것이 건조되어 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딘]에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(168.2 mg, 조 물질)을 백색 오일로서 얻을 때까지 질소로 스위프(swept)하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3991] MS (ESI) m/z : 708.1 [M+H₂O +H]⁺

[3992] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

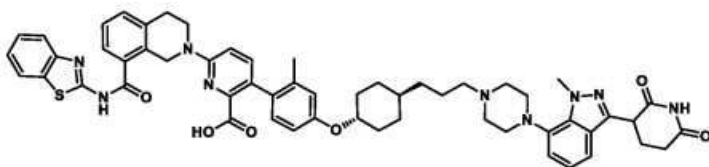
[3993] DCM(5 mL) 및 IPA(5 mL) 중 3-[1-메틸-6-(4-피페리딘)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(79.58 mg, 243.83 μ mol, 1 당량), NaBH(OAc)₃(155.03 mg, 731.49 μ mol, 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 DCM(5 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딘]에톡시]

페닐]피리딘-2-카르복실산(168.2 mg, 243.83 μmol , 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, DCM(20 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화된 염수(20 mL $\times$ 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조디아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(19.2 mg, 18.9 μmol , 7.7% 수율, 98.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[3994] MS (ESI) m/z : 1000.7 [M+H]⁺

[3995] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 6H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.20 - 2.02 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 4H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)

[3996] 실시예 66. 화합물 250a의 제조



[3997]

[3998] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[3999] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4000] DCM(2 mL) 중 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(56.34 mg, 154.85 μmol , 1.2 당량)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (82.05 mg, 387.12 μmol , 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(94.32 mg, 129.04 μmol , 1 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM(10 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 115.1 μmol , 89.2% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4001] MS (ESI) m/z : 522.0 [M/2+H]⁺

[4002] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

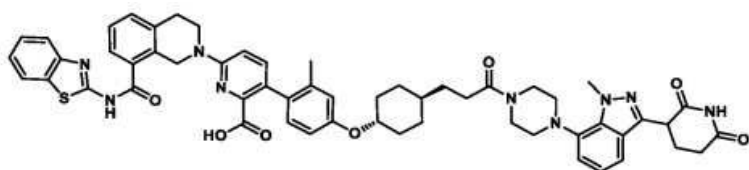
[4003] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120.00 mg, 115.13 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 117.31 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하

이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(41.7 mg, 41.9 μ mol, 36.5% 수율, 99.2% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4004] MS (ESI) m/z : 986.3 [M+H]⁺

[4005] ¹H NMR (400 MHz) δ = 12.88 (s, 1H), 12.65 - 12.52 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.57 - 9.44 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 5H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)

[4006] 실시예 67. 화합물 252a의 제조



[4007]

[4008] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4009] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4010] 피리딘(1 mL) 중 3-[4-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산(100 mg, 133.88 μ mol, 1 당량)의 용액에 EDCI(33.37 mg, 174.05 μ mol, 1.3 당량) 및 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(58.46 mg, 160.66 μ mol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1 → 0/1, DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(140 mg, 132.5 μ mol, 99.0% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4011] MS (ESI) m/z : 1056.3 [M+H]⁺

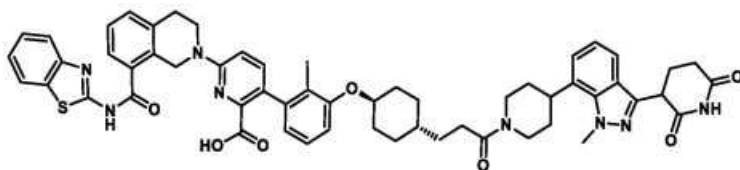
[4012] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4013] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(140 mg, 132.54 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 101.90 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(26.3 mg, 23.9 μ mol, 18.0% 수율, 90.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4014] MS (ESI) m/z : 1000.3 [M+H]⁺

[4015] ¹H NMR (400 MHz) δ = 12.86 (s, 1H), 12.69 - 12.47 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 5H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 4H), 1.15 - 1.05 (m, 2H)

[4016] 실시예 68. 화합물 253a의 제조



[4017]

[4018] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4019] 단계 A. 3-(((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산의 제조 절차

[4020] THF(0.75 mL) 및 H₂O(0.25 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(75 mg, 96.78 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(20.31 mg, 483.89 μ mol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 3-(((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(60 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4021] MS (ESI) m/z : 747.4 [M+H]⁺.

[4022] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4023] 피리딘(1 mL) 중 3-(((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(55 mg, 73.64 μ mol, 1 당량)의 용액에 3-[1-메틸-7-(4-피페리딜)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(36.05 mg, 110.45 μ mol, 1.5 당량) 및 EDCI(42.35 mg, 220.91 μ mol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1 M HCl 10(mL) 첨가에 의해 토크한 다음, H₂O 10(mL)로 희석시키고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 조 물질)를 검은색 고체로서 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4024] MS (ESI) m/z : 1055.7 [M+H]⁺

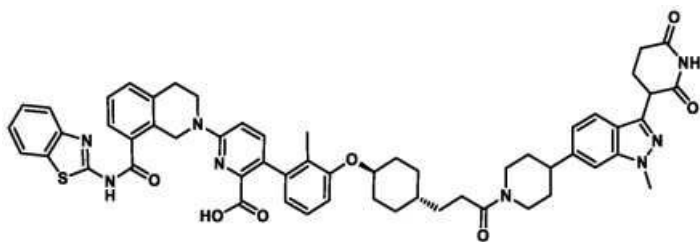
[4025] 단계 C. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4026] TFA(0.5 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.86 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(18.8 mg, 18.74 μ mol, 32.9% 수율, 99.5% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4027] MS (ESI) m/z : 999.6 [M+H]⁺.

[4028] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 12.70 - 12.42 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.4, 15.6 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.92 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 3H), 2.33 (td, J = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 5.6, 13.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 2H)

[4029] 실시예 69. 화합물 259a의 제조



[4030]

[4031] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4032] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4033] 디옥산(15 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판노에이트(500 mg, 1.35 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(912.29 mg, 1.49 mmol, 1.1 당량), KF(1.5 M, 1.35 mL, 1.5 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(295.81 mg, 406.18 μ mol, 0.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 38% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(700 mg, 496.8 μ mol, 36.6% 수율, 55% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[4034] MS (ESI) m/z : 775.5 [M+H]⁺

[4035] 단계 B. 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐]-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산의 제조 절차

[4036] THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-

(3-에톡시-3-옥소-프로필)사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(470 mg, 606.48 μmol , 1 당량)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (152.70 mg, 3.64 mmol, 6 당량) 및 H_2O (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 78% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산(400 mg, 535.5 μmol , 88.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4037] MS (ESI) m/z : 747.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4038] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4039] 피리딘(3 mL) 중 3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산 (299.60 mg, 401.12 μmol , 1 당량), EDCI(115.34 mg, 601.68 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-[1-메틸-6-(4-피페리딘)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(196.39 mg, 601.68 μmol , 1.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 67% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 142.1 μmol , 35.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4040] MS (ESI) m/z : 528.7 $[\frac{1}{2}\text{M}+\text{H}]^+$.

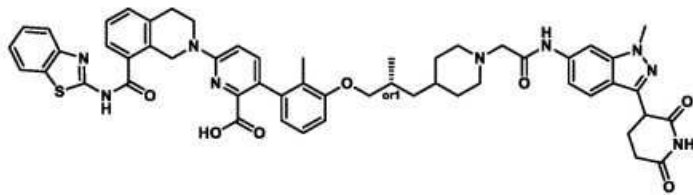
[4041] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[4042] TFA(1 mL) 및 DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 142.14 μmol , 1 당량)의 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(28.6 mg, 25.2 μmol , 17.7% 수율, 88.0% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[4043] MS (ESI) m/z : 999.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4044] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.89 - 10.84 (m, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 3H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.40 - 2.32 (m, 4H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.12 - 1.06 (m, 2H).

[4045] 실시예 70. 화합물 263a의 제조



[4047] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4048] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산]

[4049] 단계 A. *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4050] THF(50 mL) 중 에틸 2-디에톡스포스포릴프로파노에이트(8.38 g, 35.17 mmol, 7.69 mL, 1.50 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물에 LiHMDS(1 M, 46.89 mL, 2.00 당량)를 N₂ 분위기 하에 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 23.44 mmol, 1.00 당량)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 0℃까지 냉각시킨 다음, 포화 NH₄Cl 용액(100 mL)에 서서히 적가하였다. 용액을 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트(4.3 g, 14.4 mmol, 61.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4051] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6.44 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 10H), 1.19 - 1.12 (m, 3H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

[4052] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4053] EtOH(40 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트(4.3 g, 14.46 mmol, 1.00 당량), Pd/C(2 g, 1.45 mmol, 10% 순도, 0.10 당량), Pd(OH)₂(2.03 g, 1.45 mmol, 10% 순도, 0.10 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂(15 Psi)로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 11.6 mmol, 80.8% 수율)를 검은색 오일로서 얻었다.

[4054] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-2-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4055] THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 11.69 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, LiAlH₄(665.52 mg, 17.53 mmol, 1.50 당량)를 나누어서 첨가하고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0℃에서 H₂O(0.7 mL)를 첨가한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-2-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.6 g, 10.1 mmol, 86.4% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4056] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.00 - 0.85 (m, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

- [4057] 단계 D. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [4058] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-2-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.6 g, 10.10 mmol, 1.00 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(1.89 g, 10.10 mmol, 1.00 당량), 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴)아세토니트릴(2.93 g, 12.12 mmol, 1.20 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(3.2 g, 7.1 mmol, 70.5% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.
- [4059] MS (ESI) *m/z*: 448.2 [M+23]⁺.
- [4060] 단계 E. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]피페리딘의 제조 절차
- [4061] HCl/EtOAc(1 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(3 g, 7.04 mmol, 1.00 당량)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 조 물질 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]피페리딘(2 g, 5.5 mmol, 78.3% 수율, HCl)을 백색 고체로서 얻었다.
- [4062] 단계 F. 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차
- [4063] CH₃CN(20 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]피페리딘(2 g, 5.51 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 K₂CO₃(2.29 g, 16.54 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(920.80 mg, 5.51 mmol, 609.80 μL, 1 당량)를 교반하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(2.2 g, 5.3 mmol, 96.7% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [4064] MS (ESI) *m/z*: 412.2 [M+H]⁺.
- [4065] 단계 G. 에틸 2-[4-[(2R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차
- [4066] 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(1 g, 2.43 mmol, 1.00 당량)를 SFC에 의해 교반하여 에틸 2-[4-[(2R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(0.29 g, 703.2 μmol, 29.0% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [4067] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [4068] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 에틸 2-[4-[(2R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(150 mg, 363.76 μmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(222.82 mg, 363.76 μmol, 1.00 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(264.92 mg, 363.76 μmol, 1.00 당량) 및 K₃PO₄(231.64 mg, 1.09 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 183.3 μmol, 50.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [4069] MS (ESI) *m/z*: 818.5 [M+H]⁺.
- [4070] 단계 I. 2-[4-[(2R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [4071] THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140

mg, 171.14 μmol , 1.00 당량)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (21.55 mg, 513.43 μmol , 3.00 당량) 및 H_2O (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 물질 2-[4-[(2R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 126.5 μmol , 73.9% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[4072] MS (ESI) m/z : 790.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4073] 단계 J. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4074] DMF(1 mL) 중 2-[4-[(2R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(80 mg, 101.27 μmol , 1.00 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(28.77 mg, 111.40 μmol , 1.10 당량)의 용액에 HATU(46.21 mg, 121.52 μmol , 1.20 당량) 및 TEA(30.74 mg, 303.81 μmol , 42.29 μL , 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 물(2 mL)에 붓고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 77.6 μmol , 76.6% 수율)를 분홍색 고체로서 얻었다.

[4075] MS (ESI) m/z : 1030.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

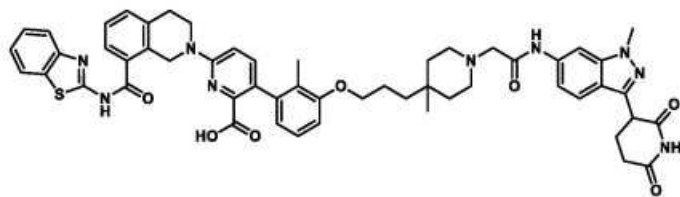
[4076] 단계 K. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산]의 제조 절차

[4077] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 77.65 μmol , 1.00 당량)의 용액에 TFA(616.00 mg, 5.40 mmol, 400.00 μL , 69.57 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산](28.5 mg, 27.7 μmol , 35.7% 수율, 99.1% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4078] MS (ESI) m/z : 488.0 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.

[4079] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.36 - 11.83 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.09 (m, 4H), 1.04 - 0.97 (m, 3H)

[4080] 실시예 71. 화합물 267의 제조



[4081]

[4082] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4083] 단계 A. *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4084] THF(10 mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(1.97 g, 8.80 mmol, 1.75 mL, 2.0 당량)의 용액에 0℃에서 LiHMDS(1 M, 13.20 mL, 3.0 당량)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, *tert*-부틸 4-포르밀-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 4.40 mmol, 1.0 당량)를 위 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 포화 암모늄 클로라이드 용액(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 그 후에, 이를 EtOAc(10 mL)로 희석시키고, EtOAc 30 mL(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.08 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[4085] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H).

[4086] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4087] MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.08 g, 3.63 mmol, 1.0 당량) Pd/C(500 mg, 10% 순도, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.06 g, 3.5 mmol, 97.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4088] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H).

[4089] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4090] THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 3.34 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiAlH₄(152.12 mg, 4.01 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 소듐 설페이트 용액(0.456 mL)으로 켄칭하고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 10/1 → 2/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.9 mmol, 58.1% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4091] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 6H), 0.88 - 0.86 (m, 3H).

[4092] 단계 D. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4093] 톨루엔(3 mL) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(218.01 mg, 1.17 mmol, 1.2 당량) 중 *tert*-부틸

4-(3-하이드록시프로필)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 971.37 μmol , 1.0 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세트니트릴(351.67 mg, 1.46 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 1/0 $\rightarrow$ 20/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 469.0 μmol , 48.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4094] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 11H), 1.31 - 1.24 (m, 4H), 0.92 (s, 3H).

[4095] 단계 E. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘의 제조 절차

[4096] HCl /디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 469.06 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘(240 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[4097] 단계 F. 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[4098] CH_3CN (2 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘(240 mg, 735.59 μmol , 1.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(98.27 mg, 588.47 μmol , 65.08 μL , 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (304.99 mg, 2.21 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세테이트(300 mg, 727.5 μmol , 98.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4099] MS (ESI) m/z : 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4100] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.48 - 2.47 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 6H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.88 (s, 3H).

[4101] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4102] 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세테이트(300 mg, 727.52 μmol , 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(534.77 mg, 873.02 μmol , 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(52.98 mg, 72.75 μmol , 0.1 당량) 및 KF (1.5 M, 1.46 mL, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(3 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 10/1 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(320 mg, 391.1 μmol , 53.7% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4103] MS (ESI) m/z : 818.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4104] 단계 H. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[4105] THF(1 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 146.69 μmol , 1.0 당량)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13 mg, 1.47 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (1 M)로 pH = 약 4로 조정하고, DCM(2 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이

소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 126.5 μmol , 86.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[4106] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4107] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세트산(120 mg, 151.90 μmol , 1.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(47.08 mg, 182.28 μmol , 1.2 당량)의 용액에 EDCI(43.68 mg, 227.85 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.0 μmol , 63.9% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4108] MS (ESI) m/z : 1030.4 [M+H]⁺

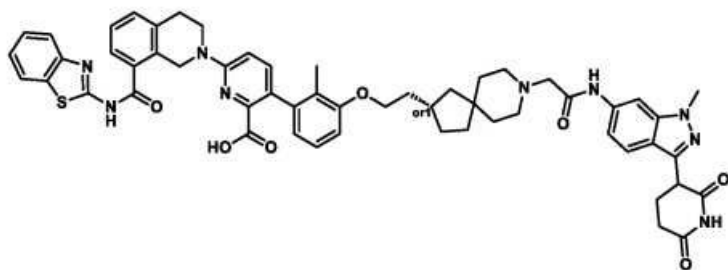
[4109] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4110] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.06 μmol , 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(48.9 mg, 49.5 μmol , 51.0% 수율, 98.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4111] MS (ESI) m/z : 974.4 [M+H]⁺

[4112] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.96 - 12.74 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 5H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 - 1.37 (m, 9H), 0.97 (s, 3H).

[4113] 실시예 72. 화합물 272a의 제조



[4114]

[4115] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((2*S*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐]피롤리딘산

[4116] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((2*S*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-

2-메틸페닐)피콜린산]

- [4117] 단계 A. *tert*-부틸 (E)-2-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차
- [4118] THF(10 mL) 중 NaH(331.54 mg, 8.29 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 0℃에서 15분 동안 THF(5 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(1.77 g, 7.89 mmol, 1.57 mL, 2 당량)를 적가하였다. 그 후에, *tert*-부틸 2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(1 g, 3.95 mmol, 1 당량)를 N₂ 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 NH₄Cl(15 mL) 첨가에 의해 켄칭한 다음, H₂O(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 30 mL(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaHCO₃ 30 mL(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (E)-2-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(0.8 g, 2.4 mmol, 62.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.
- [4119] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 5.76 (s, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.15 (m, 5H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.74 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 13H), 1.22 - 1.14 (m, 3H)
- [4120] 단계 B. *tert*-부틸 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차
- [4121] EtOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 (E)-2-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(0.8 g, 2.47 mmol, 1 당량), Pd/C(0.2 g, 10% 순도)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(800 mg, 2.1 mmol, 88.5% 수율, 89% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [4122] MS (ESI) *m/z*: 348.2 [M+22]⁺.
- [4123] 단계 C. *tert*-부틸 2-(2-하이드록시에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차
- [4124] THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(800 mg, 2.46 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 LAH(111.96 mg, 2.95 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃ 및 N₂ 분위기 하에 Na₂SO₄ · 10H₂O(300 mg) 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 2-(2-하이드록시에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(800 mg, 2.1 mmol, 86.2% 수율, 75% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [4125] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.59 - 1.39 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.26 (m, 5H), 1.20 - 1.12 (m, 1H), 0.91 (dd, *J* = 10.0, 12.8 Hz, 1H)
- [4126] 단계 D. *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차
- [4127] 톨루엔(8 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-하이드록시에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(750.06 mg, 2.65 mmol, 1.1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(450 mg, 2.41 mmol, 1 당량), 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴)아세토니트릴(871.04 mg, 3.61 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(800 mg, 1.3 mmol, 55.1% 수율, 75% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.
- [4128] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.43

- 1.28 (m, 16H), 1.10 - 0.99 (m, 1H)

[4129] 단계 E. 2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸의 제조 절차

[4130] HCl / 디옥산(4 M, 8 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(800 mg, 1.33 mmol, 75% 순도, 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸(300 mg, 771.7 μ mol, 58.1% 수율, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4131] MS (ESI) m/z : 352.0 [M+H]⁺.

[4132] 단계 F. 에틸 2-[3-[2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트의 제조 절차

[4133] CH₃CN(5 mL) 중 2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸(300 mg, 851.53 μ mol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(142.21 mg, 851.53 μ mol, 94.18 μ L, 1 당량), K₂CO₃(353.06 mg, 2.55 mmol, 3 당량), KI(70.68 mg, 425.76 μ mol, 0.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 에틸 2-[3-[2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트(200 mg, 452.8 μ mol, 53.1% 수율, 99.2% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[4134] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.46 - 1.33 (m, 6H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 10.2, 12.4 Hz, 1H)

[4135] 단계 G. 에틸 (S)-2-(2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트의 제조 절차

[4136] 화합물 에틸 2-[3-[2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트(200 mg, 452.88 μ mol, 53.18% 수율, 99.27% 순도)를 SFC에 의해 정제하여 에틸 (*R*)-2-(2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트(50 mg, 114.05 μ mol, 25.00% 수율)를 무색 오일로서 그리고 에틸 (*S*)-2-(2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트(66 mg, 150.5 μ mol, 33.0% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4137] 단계 H. *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4138] 디옥산(0.7 mL) 중 에틸 (S)-2-(2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트(66 mg, 150.55 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(129.10 mg, 210.77 μ mol, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(I⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(21.93 mg, 30.11 μ mol, 0.2 당량), K₂CO₃(1.5 M, 150.55 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이 크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 142.1 μ mol, 94.4% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4139] MS (ESI) m/z : 844.4 [M+H]⁺.

[4140] 단계 I. (S)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산의 제조 절차

[4141] THF(3 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-

2(1H)-일)-3-(3-(2-(8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 142.17 μmol , 1 당량), LiOH·H₂O(17.90 mg, 426.51 μmol , 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, pH를 3으로 조정 한 다음, 트리뷰레이션하고, 여과하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 (S)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(100 mg, 122.5 μmol , 86.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4142] MS (ESI) m/z : 816.4 [M+H]⁺.

[4143] 단계 J. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4144] 피리딘(1 mL) 중 (S)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(100 mg, 122.55 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(37.98 mg, 147.06 μmol , 1.2 당량), EDCI(35.24 mg, 183.82 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 94.7 μmol , 77.2% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[4145] MS (ESI) m/z : 1056.4 [M+H]⁺.

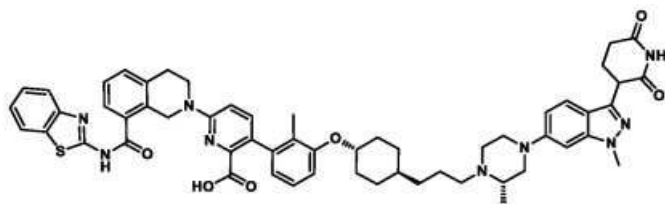
[4146] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[4147] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 94.67 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((2S)-8-(2-((3-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산](14.8 mg, 14.5 μmol , 15.3% 수율, 97.9% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4148] MS (ESI) m/z : 1000.4 [M+H]⁺.

[4149] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.98 - 12.71 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.95 - 9.69 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 8H), 3.17 - 2.99 (m, 4H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.60 - 1.43 (m, 6H), 1.39 - 1.20 (m, 2H)

[4150] 실시예 73. 화합물 273b의 제조



[4151]

[4152] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘

[4153] 단계 A. *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4154] 톨루엔(15 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.5 g, 3.00 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 (2S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.80 g, 9.00 mmol, 3.0 당량), RuPhos(279.77 mg, 600.00 μ mol, 0.2 당량), Cs₂CO₃(2.93 g, 9.00 mmol, 3.0 당량) 및 Pd₂(dba)₃(274.50 mg, 300.00 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 톨루엔을 제거하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(16% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 1.8 mmol, 61.1% 수율, 94.7% 순도)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[4155] MS (ESI) m/z : 620.6 [M+H]⁺.

[4156] 단계 B. *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4157] THF(10 mL) 및 EtOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g, 1.94 mmol, 1 당량), Pd/C(300 mg, 1.94 mmol, 10% 순도, 1.00 당량), Pd(OH)₂(300 mg, 2.14 mmol, 1.10 당량) 및 AcOH(116.28 mg, 1.94 mmol, 110.74 μ L, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(20 mL)에 의해 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(900 mg, 1.4 mmol, 74.5% 수율, 70.8% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[4158] MS (ESI) m/z : 442.2 [M+H]⁺.

[4159] 단계 C. 3-[1-메틸-6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4160] DCM(5 mL) 및 HCl/디옥산(10 mL)의 용매 중 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(900.00 mg, 2.04 mmol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 처리한 다음, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-[1-메틸-6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(600 mg, 1.7 mmol, 86.2% 수율)을 회색-녹색 고체로서 얻었다.

[4161] MS (ESI) m/z : 342.1 [M+H]⁺.

[4162] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-((2S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일)프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4163] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 205.22 μ mol, 1.0 당량) 및 3-

[1-메틸-6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(84.08 mg, 246.27 μmol , 1.2 당량), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (130.49 mg, 615.67 μmol , 3.0 당량)의 혼합물, 그리고 혼합물을 25℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM : MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 55.8 μmol , 27.2% 수율, 98.3% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다.

[4164] MS (ESI) m/z : 1057.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

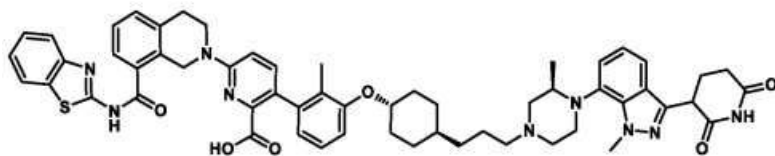
[4165] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4166] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 47.33 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM 및 TFA를 제거하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(31.1 mg, 27.9 μmol , 58.9% 수율, 89.5% 순도)을 갈색 고체로서 얻었다.

[4167] MS (ESI) m/z : 1000.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4168] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.95 - 12.79 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8.4, 13.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 6H), 1.15 - 1.06 (m, 2H).

[4169] 실시예 74. 화합물 274a의 제조



[4170] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4171] 단계 A. *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4172] 2-메틸-2-부탄올(15 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.5 g, 3.00 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 (3*R*)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(900.55 mg, 4.50 mmol, 1.5 당량), Cs_2CO_3 (2.93 g, 8.99 mmol, 3 당량) 및 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2*H*-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로피리딘;디클로로팔라듐(145.80 mg, 149.88 μmol , 0.05 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, H_2O (30 mL)로 희석시키고, EtOAc (30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감

압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(260 mg, 385.9 μ mol, 12.8% 수율, 92% 순도)를 담황색 오일로서 얻었다.

[4174] MS (ESI) m/z : 620.4 [M+H]⁺.

[4175] 단계 B. *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4176] THF(5 mL) 및 EtOH(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 484.07 μ mol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(100 mg, 484.07 μ mol, 10% 순도), Pd(OH)₂(100 mg, 71.20 μ mol, 10% 순도) 및 AcOH(87.21 mg, 1.45 mmol, 83.05 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF(30 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 조 물질)를 흑갈색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4177] 단계 C. 3-[1-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4178] 디옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 679.47 μ mol, 1 당량)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 169.87 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(150 mg, 조 물질)을 밝은 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4179] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4180] DCM(2 mL) 중 3-[1-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(77.07 mg, 225.75 μ mol, 1.1 당량)의 용액에 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 205.22 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(130.49 mg, 615.67 μ mol, 3 당량)로 처리하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 15:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 107.3 μ mol, 52.3% 수율, 81% 순도)를 밝은 황색 고체로서 제공하였다.

[4181] MS (ESI) m/z : 529.1 [M/2+H]⁺.

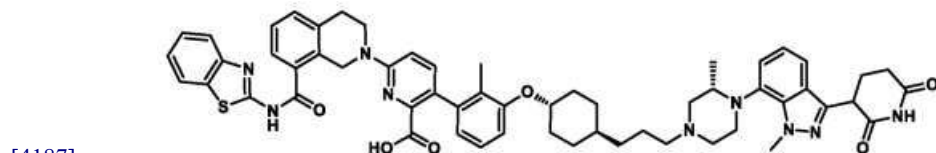
[4182] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[4183] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 132.54 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 101.91 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(42.9 mg, 38.9 μ mol, 29.3% 수율, 90.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4184] MS (ESI) m/z : 501.1 $[M/2+H]^+$

[4185] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 3H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.87 - 0.77 (m, 3H)

[4186] 실시예 75. 화합물 274b의 제조



[4188] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4189] 단계 A. *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4190] 2-메틸-2-부탄올(15 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.7 g, 3.40 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 (3S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.02 g, 5.10 mmol, 1.5 당량), Cs₂CO₃(3.32 g, 10.19 mmol, 3.0 당량) 및 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2H-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로피리딘; 디클로로 팔라듐(165.24 mg, 169.87 μ mol, 0.05 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O(100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 371.8 μ mol, 10.9% 수율, 76.8% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4191] MS (ESI) m/z : 620.4 $[M+H]^+$

[4192] 단계 B. *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4193] MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 484.07 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 Pd/C(50 mg, 48.41 μ mol, 10% 순도, 0.1 당량) 및 Pd(OH)₂(67.98 mg, 48.41 μ mol, 10% 순도, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후, 반응 용액을 중간 N₂ 분위기 하에 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(132 mg, 298.9 μ mol, 61.7% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4194] MS (ESI) m/z : 442.3 $[M+H]^+$

[4195] 단계 C. 3-[1-메틸-7-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4196] HCl/디옥산(10 mL) 및 디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(200 mg, 452.98 μ mol, 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안

교반하였다. 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-7-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(132 mg, 349.4 μmol , 77.1% 수율, 90.3% 순도)을 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4197] MS (ESI) m/z : 342.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4198] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4199] DCM(5 mL) 중 3-[1-메틸-7-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(90 mg, 263.62 μmol , 1.0 당량)의 용액에 25°C에서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (167.61 mg, 790.85 μmol , 3.0 당량)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반한 다음, *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필]사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(192.68 mg, 263.62 μmol , 1.0 당량)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(128 mg, 119.9 μmol , 45.5% 수율, 99% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다.

[4200] MS (ESI) m/z : 529.1 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

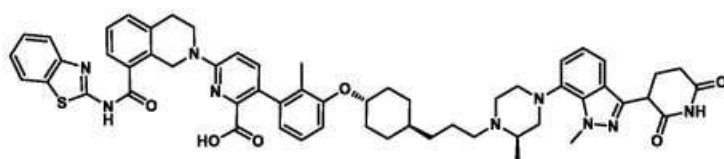
[4201] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4202] TFA(3 mL) 및 DCM(6 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(95 mg, 89.93 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(56.45 mg, 56.44 μmol , 62.75% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[4203] MS (ESI) m/z : 1001.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4204] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.88 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.8, 12.8 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 5.2, 10.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 4H), 1.80 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 3H).

[4205] 실시예 76. 화합물 275a의 제조



[4206]

[4207] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-

(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일]-2-메틸피페라진-1-일]프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4208] 단계 A. *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4209] 톨루엔(15 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.5 g, 3.00 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 (2R)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.80 g, 8.99 mmol, 3 당량), RuPhos(279.77 mg, 599.54 μ mol, 0.2 당량), Cs₂CO₃(2.93 g, 8.99 mmol, 3 당량) 및 Pd₂(dba)₃(274.50 mg, 299.77 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 1.4 mmol, 49.5% 수율, 92% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4210] MS (ESI) *m/z*: 620.4 [M+H]⁺.

[4211] 단계 B. *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4212] THF(10 mL) 및 EtOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.14 g, 1.84 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(300 mg, 1.84 mmol, 10% 순도, 1.00 당량), Pd(OH)₂(300 mg, 213.61 μ mol, 10% 순도, 1.16e-1 당량) 및 AcOH(110.46 mg, 1.84 mmol, 105.20 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(50 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(900 mg, 조 물질)를 흑갈색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4213] 단계 C. 3-[1-메틸-7-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4214] 디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(900 mg, 2.04 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 509.60 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-7-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(550 mg, 조 물질)을 밝은 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4215] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4216] DCM(2 mL) 중 3-[1-메틸-7-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(84.08 mg, 246.27 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 205.22 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(130.49 mg, 615.67 μ mol, 3 당량)로 처리하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 15:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(30 mg, 24.4 μ mol, 11.9% 수율, 86% 순도)를 담황색 고체로서 얻었다.

[4217] MS (ESI) *m/z*: 1056.5 [M+H]⁺.

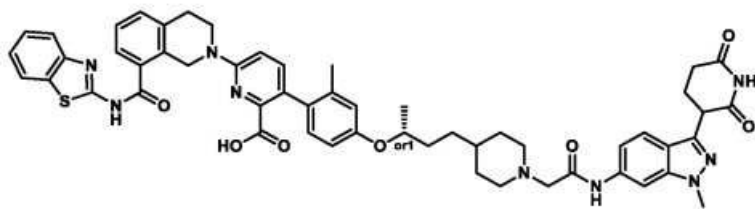
[4218] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4219] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(30 mg, 28.40 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 237.78 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(18.9 mg, 18.8 μ mol, 66.3% 수율, 99.6% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4220] MS (ESI) m/z : 1000.5 $[M+H]^+$.

[4221] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 6H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.54 - 1.16 (m, 8H), 1.13 - 1.02 (m, 5H)

[4222] 실시예 77. 화합물 276a의 제조



[4223]

[4224] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4225] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((2*R*)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산]

[4226] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-[메톡시(메틸)아미노]-3-옥소-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4227] DMF(25 mL) 중 3-(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딘)프로판산(2 g, 7.77 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(4.43 g, 11.66 mmol, 1.5 당량), DIPEA(5.02 g, 38.86 mmol, 6.77 mL, 5 당량) 및 *N*-메톡시메탄아민(1.14 g, 11.66 mmol, 1.5 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 4-[3-[메톡시(메틸)아미노]-3-옥소-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.7 g, 5.6 mmol, 72.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4228] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 10H), 1.18 - 1.05 (m, 2H).

[4229] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-옥소부틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4230] THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-[메톡시(메틸)아미노]-3-옥소-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.7 g, 5.66 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, MeMgBr(3 M, 11.32 mL, 6 당량)를 혼합물에 적가하고, N₂ 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 암모늄 클로라이드(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 물(10 mL)로 희석시키고, CH₂Cl₂(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-

부틸 4-(3-옥소부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 5.0 mmol, 89.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4231] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 2H).

[4232] **단계 C. tert-부틸 4-(3-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차**

[4233] EtOH(10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-옥소부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 5.09 mmol, 1 당량)의 용액에 NaBH₄(231.13 mg, 6.11 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 EtOH를 제거한 다음, EtOAc(10 mL) 및 NH₄Cl(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 tert-부틸 4-(3-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 4.5 mmol, 89.3% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4234] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.19 - 3.96 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 2.68 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.23 (m, 4H), 1.23 - 1.17 (m, 3H), 1.17 - 1.03 (m, 2H).

[4235] **단계 D. tert-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차**

[4236] 톨루엔(10 mL) 중 4-브로모-3-메틸-페놀(1.05 g, 5.60 mmol, 1.2 당량), tert-부틸 4-(3-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 4.66 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스포닐리텐)아세토니트릴(1.35 g, 5.60 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 tert-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.3 mmol, 49.4% 수율, 98.3% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4237] **MS (ESI) m/z : 369.9 [M+56H]⁺**

[4238] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.19 (m, 7H), 1.15 - 1.03 (m, 2H).

[4239] **단계 E. tert-부틸 4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차**

[4240] tert-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트를 SFC에 의해 추가로 분리하여 tert-부틸 4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 920.7 μ mol, 39.2% 수율, 98.1% 순도)를 황색 오일로서 그리고 tert-부틸 4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(350 mg, 820.4 μ mol, 34.9% 수율, 99.9% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4241] **단계 F. 4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘의 제조 절차**

[4242] tert-부틸 4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 938.12 μ mol, 1 당량)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 234.53 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(400 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[4243] **단계 G. 에틸 2-[4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딘]아세테이트의 제조 절차**

[4244] CH₃CN(5 mL) 중 4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(400 mg, 1.23 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(204.74 mg, 1.23 mmol, 135.59 μ L, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(508.31 mg, 3.68 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[4-[(3R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딘]아세테이트(350 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

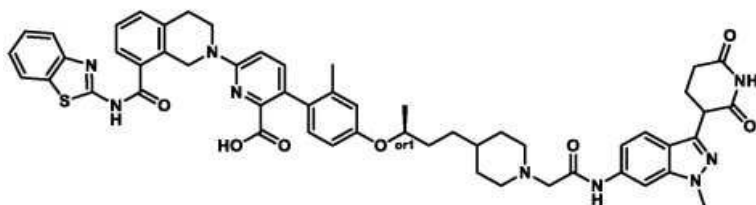
- [4245] MS (ESI) m/z : 412.9 [M+H]⁺
- [4246] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [4247] 디옥산(3 mL) 중 에틸 2-[4-[(3*R*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(150 mg, 363.76 μ mol, 1 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(222.82 mg, 363.76 μ mol, 1 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 727.52 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(26.49 mg, 36.38 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 171.0 μ mol, 47.0% 수율, 93.2% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [4248] MS (ESI) m/z : 818.3 [M+H]⁺
- [4249] 단계 I. 2-[4-[(3*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [4250] THF(1 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 183.37 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(21.96 mg, 916.83 μ mol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl(1 M, 5 mL)에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[(3*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(140 mg, 177.2 μ mol, 96.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [4251] MS (ESI) m/z : 790.4 [M+H]⁺
- [4252] 단계 J. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [4253] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[(3*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(140 mg, 177.22 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(54.93 mg, 212.66 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(50.96 mg, 265.83 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 145.6 μ mol, 82.1% 수율)를 붉은색 고체로서 얻었다.
- [4254] MS (ESI) m/z : 1030.4 [M+H]⁺
- [4255] 단계 K. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((2*R*)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차
- [4256] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-

[(1R)-3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 145.60 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.15 g, 10.13 mmol, 750.00 μ L, 69.57 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1R)-3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](91.9 mg, 93. μ mol, 64.2% 수율, 99.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4257] MS (ESI) m/z : 974.3 [M+H]⁺

[4258] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.92 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 7H).

[4259] 실시예 78. 화합물 276b의 제조



[4261] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4262] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[4263] 단계 A. 4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘의 제조 절차

[4264] HCl/EtOAc(4 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(350.00 mg, 820.85 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(350 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[4265] MS (ESI) m/z : 326.0 [M+H]⁺

[4266] 단계 B. 에틸 2-[4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[4267] CH₃CN(4 mL) 중 4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(350 mg, 1.07 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(179.15 mg, 1.07 mmol, 118.64 μ L, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(444.79 mg, 3.22 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(340 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[4268] MS (ESI) m/z : 412.0 [M+H]⁺

[4269] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

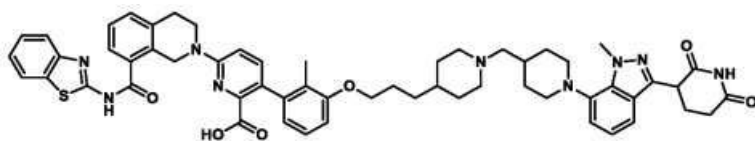
- [4270] 디옥산(3 mL) 중 에틸 2-[4-[(3S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(150.00 mg, 363.76 μmol , 1 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(222.82 mg, 363.76 μmol , 1 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 727.52 μL , 3 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3(\text{cataCXium® A Pd G}_3)$ (26.49 mg, 36.38 μmol , 0.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(180 mg, 210.7 μmol , 57.9% 수율, 95.7% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.
- [4271] MS (ESI) m/z : 818.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [4272] 단계 D. 2-[4-[(3S)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [4273] THF(1 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 183.37 μmol , 1 당량)의 용액에 LiOH(21.96 mg, 916.83 μmol , 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 1 M(5 mL)에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[(3S)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(130 mg, 164.5 μmol , 89.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [4274] MS (ESI) m/z : 790.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [4275] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [4276] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[(3S)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(130.00 mg, 164.56 μmol , 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(51.00 mg, 197.47 μmol , 1.2 당량)의 용액에 EDCI(47.32 mg, 246.84 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 145.6 μmol , 88.4% 수율)를 붉은색 고체로서 얻었다.
- [4277] MS (ESI) m/z : 1030.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [4278] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차
- [4279] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150.00 mg, 145.60 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.15 g, 10.13 mmol, 750.00 μL , 69.57 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-

1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((2S)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산](70.2 mg, 71.2 μ mol, 48.9% 수율, 98.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4280] MS (ESI) m/z : 974.4 [M+H]⁺

[4281] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.66 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 7H).

[4282] 실시예 79. 화합물 279의 제조



[4283]

[4284] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4285] 단계 A. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸의 제조 절차

[4286] 2-메틸-2-부탄올(15 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1 g, 2.00 mmol, 1 당량), 4-(디메톡시메틸)피페리딘(477.31 mg, 3.00 mmol, 1.5 당량), 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2H-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로피리딘;디클로로팔라듐(194.40 mg, 199.85 μ mol, 0.1 당량) 및 Cs₂CO₃(1.95 g, 6.00 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸(360 mg, 622.0 μ mol, 31.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4287] MS (ESI) m/z : 579.5 [M+H]⁺.

[4288] 단계 B. 3-[7-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4289] EtOH(2.5 mL) 및 THF(2.5 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸(360 mg, 622.08 μ mol, 1 당량), Pd/C(150 mg, 622.08 μ mol, 10% 순도, 1 당량), Pd(OH)₂(150 mg, 106.81 μ mol, 10% 순도, 0.172 당량) 및 AcOH(112.07 mg, 1.87 mmol, 106.74 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF(30 mL)로 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-[7-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(330 mg, 조 물질)을 검은색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4290] MS (ESI) m/z : 401.3 [M+H]⁺.

[4291] 단계 C. 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페리딘-4-카르브알데하이드의 제조 절차

[4292] HCOOH(3.5 mL) 중 3-[7-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(330 mg, 824.03 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(220 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 얻었다.

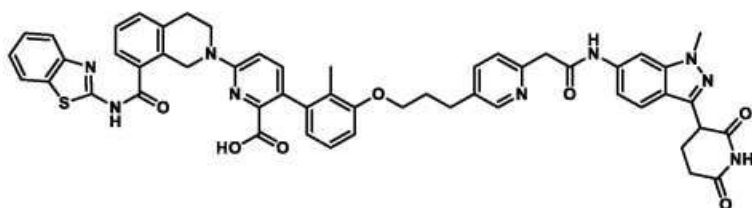
[4293] MS (ESI) m/z : 355.2 [M+H]⁺.

[4294] 단계 D. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[[1-(3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4295] DCM(15 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-(4-피페리딜]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산(150 mg, 226.65 μmol , 1 당량) 및 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페리딘-4-카르보알데하이드(240.98 mg, 679.95 μmol , 3 당량)의 용액을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (144.11 mg, 679.95 μmol , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, DCM(30 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[[1-(3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(23.9 mg, 21.6 μmol , 9.5% 수율, 90.5% 순도)을 유백색 고체로서 수득하였다.

[4296] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.87 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 5H), 1.92 - 1.82 (m, 7H), 1.78 - 1.62 (m, 6H), 1.38 - 1.23 (m, 6H), 1.20 - 1.10 (m, 2H)

[4297] 실시예 80. 화합물 280의 제조



[4298]

[4299] 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-[2-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4300] 단계 A. 메틸 2-(5-브로모-2-피리딜) 아세테이트의 제조 절차

[4301] MeOH(20 mL) 중 2-(5-브로모-2-피리딜) 아세트산(2.00 g, 9.26 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 SOCl_2 (2.20 g, 18.52 mmol, 1.34 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaHCO_3 (30 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(5-브로모-2-피리딜) 아세테이트(2.1 g, 조 물질)를 갈색 오일로서 얻었다.

[4302] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ = 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[4303] 단계 B. 메틸 2-[5-[3-[*tert*-부틸 (디메틸) 실릴]옥시프로필]-2-피리딜]아세테이트의 제조 절차

[4304] 교반 막대가 장착된 15 mL 바이알에 DME(10 mL) 중 메틸 2-(5-브로모-2-피리딜) 아세테이트(950 mg, 4.13 mmol, 1 당량), 3-브로모프로폭시-*tert*-부틸-디메틸-실란(1.36 g, 5.37 mmol, 1.3 당량), 비스[3, 5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]이리듐 (1+); 4-*tert*-부틸-2-(4-*tert*-부틸-2-피리딜) 피리딘; 헥사플루오로포스페이트(46.33 mg, 41.29 μmol , 0.01 당량), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{Dttbbpy}$ (24.65 mg, 61.94 μmol , 0.015 당량), TTMS(1.03 g, 4.13 mmol, 1.27 mL, 1 당량) 및 Na_2CO_3 (875.34 mg, 8.26 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 질소 하에 배치하고 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 10 W 푸른색 LED 램프(3 cm 이격)로 조사하

고, 이때 물을 냉각시켜 반응 온도를 25℃에서 14시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 메틸 2-[5-[3-[*tert*-부틸 (디메틸) 실릴]옥시프로필]-2-피리딜]아세테이트(730 mg, 2.1 mmol, 51.3% 수율, 94% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4305] MS (ESI) m/z : 324.2 [M+H]⁺.

[4306] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 0.91 (s, 8H), 0.08 - 0.02 (m, 6H)

[4307] 단계 C. 메틸 2-[5-(3-하이드록시프로필)-2-피리딜]아세테이트의 제조 절차

[4308] THF(1.5 mL) 중 메틸 2-[5-[3-[*tert*-부틸 (디메틸) 실릴]옥시프로필]-2-피리딜]아세테이트(370 mg, 1.14 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 피리딘;하이드로플루오라이드(1.65 g, 11.65 mmol, 1.5 mL, 70% 순도, 10.19 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석시키고, EtOAc(10 mL × 5)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 메틸 2-[5-(3-하이드록시프로필)-2-피리딜]아세테이트(200 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4309] 단계 D. 메틸 2-[5-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-2-피리딜]아세테이트의 제조 절차

[4310] 톨루엔(4 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(196.65 mg, 1.05 mmol, 1.1 당량)의 용액에 25℃에서 메틸 2-[5-(3-하이드록시프로필)-2-피리딜]아세테이트(200 mg, 955.84 μ mol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴) 아세토니트릴(299.90 mg, 1.24 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 메틸 2-[5-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-2-피리딜]아세테이트(190 mg, 497.2 μ mol, 52.0% 수율, 99% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4311] MS (ESI) m/z : 377.9 [M+H]⁺.

[4312] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 2H)

[4313] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[6-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

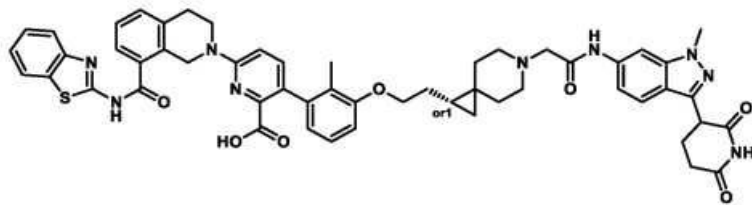
[4314] *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(267.38 mg, 436.50 μ mol, 1.1 당량), 메틸 2-[5-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 프로필]-2-피리딜]아세테이트(190 mg, 396.82 μ mol, 79% 순도, 1 당량), KF(69.17 mg, 1.19 mmol, 27.89 μ L, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(57.80 mg, 79.36 μ mol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 97.8 μ mol, 24.6% 수율, 59% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4315] MS (ESI) m/z : 784.5 [M+H]⁺.

[4316] 단계 F. 2-[5-[3-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-피리딜]아세트산의 제조 절차

- [4317] THF(1 mL) 및 H₂O(0.1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 97.84 μmol, 59% 순도, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(12.32 mg, 293.52 μmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(4 mL)로 처리하였다. pH를 희석된 HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 2-[5-[3-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-피리딜]아세트산(168 mg, 조물질)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [4318] MS (ESI) *m/z*: 770.5 [M+H]⁺.
- [4319] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [4320] 피리딘(0.5 mL) 중 2-[5-[3-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-피리딜]아세트산(160 mg, 207.82 μmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 EDCI(47.81 mg, 249.38 μmol, 1.2 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(64.41 mg, 249.38 μmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 물(5 mL)로 10분 동안 트리투레이션하였다. 혼합물을 여과하여 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 38.9 μmol, 18.7% 수율, 49.2% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [4321] MS (ESI) *m/z*: 1010.3 [M+H]⁺.
- [4322] 단계 H. 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [4323] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 50.92 μmol, 64.3% 순도, 1 당량)의 용액에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[6-[2-[[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(21.3 mg, 20.9 μmol, 41.2% 수율, 93.7% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [4324] MS (ESI) *m/z*: 954.3 [M+H]⁺.
- [4325] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.86 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)

[4326] 실시예 81. 화합물 289b의 제조



[4327]

[4328] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4329] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[4330] 단계 A. 6-(*tert*-부틸) 1-메틸 6-아자스피로[2.5]옥탄-1,6-디카르복실레이트의 제조 절차

[4331] 그 후에, DMF(50 mL) 중 6-(*tert*-부톡시카르보닐)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-카르복실산(5 g, 19.58 mmol, 1 당량), Cs₂CO₃(7.66 g, 23.50 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 MeI(3.34 g, 23.50 mmol, 1.46 mL, 1.2 당량)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc 15 mL(5 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 6-(*tert*-부틸) 1-메틸 6-아자스피로[2.5]옥탄-1,6-디카르복실레이트(5 g, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[4332] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 3.60 (s, 3H), 3.41 - 3.26 (m, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 1.72 - 1.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)

[4333] 단계 B. *tert*-부틸 1-(하이드록시메틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트의 제조 절차

[4334] THF(100 mL) 중 6-(*tert*-부틸) 1-메틸 6-아자스피로[2.5]옥탄-1,6-디카르복실레이트(5 g, 조 물질)의 용액에 0℃에서 LAH(1.69 g, 44.55 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃ 및 N₂ 분위기 하에 Na₂SO₄ · 10H₂O(1 g) 첨가에 의해 찬침한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 1-(하이드록시메틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(8.4 g, 34.8 mmol, 93.8% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4335] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 5.75 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 0.87 - 0.77 (m, 1H), 0.43 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 0.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H)

[4336] 단계 C. *tert*-부틸 1-포르밀-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트의 제조 절차

[4337] DCM(65 mL) 중 DMSO(8.29 g, 106.08 mmol, 8.29 mL, 4 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(10 mL) 중 (COCl)₂(6.73 g, 53.04 mmol, 4.64 mL, 2 당량)에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 1-(하이드록시메틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(6.4 g, 26.52 mmol, 1 당량)를 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(16.10 g, 159.12 mmol, 22.15 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, DCM 15 mL(5 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 1-포르밀-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(4.7 g, 19.6 mmol, 74.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4338] 단계 D. *tert*-부틸 (E)-1-(2-메톡시비닐)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트의 제조 절차

[4339] THF(25 mL) 중 메톡시메틸(트리페닐)포스포늄;브로마이드(9.71 g, 25.07 mmol, 2 당량)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 LiHMDS(1 M, 25.07 mL, 2 당량)를 첨가한 다음, THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 1-포르밀-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(3 g, 12.54 mmol, 1 당량)를 0℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(1 mL)로 희석시키고, 3 mL(1 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(3 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (E)-1-(2-메톡시비닐)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[4340] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.97 (dd, *J* = 0.8, 6.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.46 - 1.45 (m, 12H), 1.40 - 1.32 (m, 4H), 1.28 - 1.15 (m, 1H), 0.75 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 0.35 - 0.29 (m, 2H)

[4341] 단계 E. *tert*-부틸 1-(2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트의 제조 절차

[4342] H₂O(30 mL) 및 CH₃CN(120 mL) 중 *tert*-부틸 (E)-1-(2-메톡시비닐)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(3 g, 11.22 mmol, 1 당량), TFA(3.84 g, 33.66 mmol, 2.49 mL, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, H₂O(20 mL)로 희석시키고, DCM 90 mL(30 mL × 3)으로 추출하였다. 그 후에, 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 1-(2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(3 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4343] 단계 F. *tert*-부틸 1-(2-하이드록시에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트의 제조 절차

[4344] MeOH(30 mL) 중 *tert*-부틸 1-(2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(3 g, 11.84 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 NaBH₄(537.58 mg, 14.21 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(1 mL)로 희석시키고, 3 mL(1 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O 3 mL로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 1-(2-하이드록시에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(1.8 g, 7.0 mmol, 59.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4345] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 1H), 0.53 - 0.50 (m, 1H), 0.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H)

[4346] 단계 G. *tert*-부틸 1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트의 제조 절차

[4347] 톨루엔(10 mL) 중 *tert*-부틸 1-(2-하이드록시에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(1 g, 3.92 mmol, 1.2 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(610.38 mg, 3.26 mmol, 1 당량), 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴)아세토니트릴(1.18 g, 4.90 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(1.3 g, 3.1 mmol, 93.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4348] MS (ESI) *m/z*: 368.1[M+H]⁺.

[4349] 단계 H. 1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄의 제조 절차

[4350] TFA(3 mL) 및 DCM(9 mL) 중 *tert*-부틸 1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(1.3 g, 3.06 mmol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고,

감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄(1.3 g, 조 물질, TFA)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4351] MS (ESI) m/z : 323.9[M+H]⁺.

[4352] 단계 I. 에틸 2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트의 제조 절차

[4353] CH₃CN(10 mL) 중 1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄(1.3 g, 2.97 mmol, 1 당량, TFA), 에틸 2-브로모아세테이트(544.89 mg, 3.26 mmol, 360.85 μ L, 1.1 당량), TEA(1.50 g, 14.83 mmol, 2.06 mL, 5 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트(1 g, 2.4 mmol, 80.6% 수율, 98.0% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[4354] MS (ESI) m/z : 410.0 [M+H]⁺.

[4355] 단계 J. 에틸 (R)-2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트의 제조 절차

[4356] 에틸 2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 에틸 (S)-2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트(450 mg, 1.10 mmol, 45.00% 수율)를 무색 오일로서 그리고 에틸 (R)-2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트(390 mg, 950.4 μ mol, 39.00% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4357] 단계 K. *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4358] 디옥산(1 mL) 중 에틸 (R)-2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트(100.00 mg, 243.70 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(179.13 mg, 292.44 μ mol, 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(35.50 mg, 48.74 μ mol, 0.2 당량), K₂CO₃(1.5 M, 487.40 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브(MW) 하에 N₂ 분위기 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 159.3 μ mol, 65.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4359] MS (ESI) m/z : 816.3 [M+H]⁺.

[4360] 단계 L. (R)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세트산의 제조 절차

[4361] THF(0.8 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 159.31 μ mol, 1 당량), LiOH·H₂O(20.06 mg, 477.93 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 혼탁한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼탁한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 3으로 조정하고, 잔류물을 DCM / MeOH(20:1)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 (R)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세트산(100 mg, 126.9 μ mol, 79.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4362] MS (ESI) m/z : 788.4 [M+H]⁺.

[4363] 단계 M. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-

((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4364] 피리딘(0.5 mL) 중 (R)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세트산(90 mg, 114.22 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.40 mg, 137.06 μ mol, 1.2 당량), EDCI(32.84 mg, 171.33 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O mL(10 mL $\times$ 3)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 24 mL(8 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4365] MS (ESI) m/z : 1028.5 [M+H]⁺.

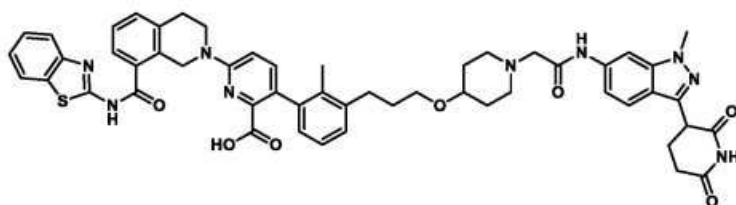
[4366] 단계 N. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[4367] TFA(0.8 mL) 및 DCM(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 87.53 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1R)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산](98.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4368] MS (ESI) m/z : 972.3 [M+H]⁺.

[4369] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.98 - 12.77 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.44 - 9.44 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.47 - 3.35 (m, 6H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 2H), 1.47 - 1.01 (m, 2H), 0.92 - 0.68 (m, 1H), 0.61 - 0.35 (m, 1H), 0.23 - 0.00 (m, 1H)

[4370] 실시예 82. 화합물 290의 제조



[4371]

[4372] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]옥시]프로필]-2-메틸-페닐)피리딘-2-카르복실산

[4373] 단계 A. *tert*-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4374] 무수 THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 49.69 mmol, 1.0 당량)의 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 후속적으로, NaH(2.38 g, 59.62 mmol, 60% 순도, 1.2 당량)를 N₂ 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, 3-브로모프로프-1-인(7.39 g, 49.69 mmol, 5.35 mL, 1.0 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 15.5시간 동안 교반하였다. 일단 완료되면, 반응 혼합물을 물(1 mL)로 킨칭한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시켰다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카르복실레이트(8.1 g, 29.9 mmol, 60.1% 수율, 88% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4375] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 9H), 1.36 - 1.30 (m, 2H)

[4376] 단계 B. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4377] DMF(30 mL) 중 *tert*-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카르복실레이트(2.1 g, 8.78 mmol, 1.0 당량), 1-브로모-3-요오도-2-메틸-벤젠(2.61 g, 8.78 mmol, 1.0 당량), TEA(2.66 g, 26.33 mmol, 3.66 mL, 3.0 당량), CuI(334.25 mg, 1.76 mmol, 0.2 당량) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(615.93 mg, 877.52 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL)와 H₂O(150 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, NaCl(aq.)(100 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(2.6 g, 6.3 mmol, 71.5% 수율, 99% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[4378] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.63 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 11H).

[4379] 단계 C. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4380] EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.5 g, 3.67 mmol, 1.0 당량)의 용액에 Rh/Al₂O₃(75.61 mg, 734.70 μmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물의 여과는 조 생성물 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.5 mmol, 95.7% 수율)를 황색 오일로서 제공한다.

[4381] MS (ESI) *m/z*: 356.1 [M-56+H]⁺

[4382] 단계 D. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시] 피페리딘의 제조 절차

[4383] HCl/EtOAc(50 mL) 및 EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.40 mmol, 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 HCl/EtOAc(50 mL) 및 EtOAc(10 mL)를 제거하여 조 생성물 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시] 피페리딘(1.01 g, 3.2 mmol, 95.3% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[4384] MS (ESI) *m/z*: 312.2 [M+H]⁺

[4385] 단계 E. 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[4386] CH₃CN(5 mL) 중 에틸 2-브로모아세테이트(420.10 mg, 2.52 mmol, 278.40 μL, 1.1 당량) 및 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘(800 mg, 2.29 mmol, 1.0 당량, HCl) 및 KI(380.84 mg, 2.29 mmol, 1.0 당량)의 용액에 TEA(696.44 mg, 6.88 mmol, 957.97 μL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50 mL ×

3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaCl(aq.)(50 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(30% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시]-1-피페리딜]아세테이트(785 mg, 1.54 mmol, 67.00% 수율, 78% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4387] MS (ESI) m/z : 399.2 [M+H]⁺

[4388] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4389] 디옥산(8 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페닐)프로폭시]-1-피페리딜]아세테이트(400 mg, 1.00 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(615.11 mg, 1.00 mmol, 1.0 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+); 비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(73.13 mg, 100.42 μmol, 0.1 당량), K₂CO₃(416.35 mg, 3.01 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 디옥산(8 mL)을 제거하였다. 잔류물을 H₂O(50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(50~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(353 mg, 424.8 μmol, 42.3% 수율, 96.8% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[4390] MS (ESI) m/z : 804.6 [M+H]⁺

[4391] 단계 G. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]프로폭시]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[4392] THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(333 mg, 414.18 μmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(69.52 mg, 1.66 mmol, 4.0 당량) 및 H₂O(10 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 그 후에, H₂O(30 mL)를 혼합물에 첨가하고, 이의 pH를 HCl(1 N)로 3 내지 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]프로폭시]-1-피페리딜]아세트산(253 mg, 326.0 μmol, 78.7% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[4393] MS (ESI) m/z : 776.5 [M+H]⁺

[4394] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4395] 피리딘(8 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]프로폭시]-1-피페리딜]아세트산(200 mg, 257.75 μmol, 1.0 당량)의 용액에 EDCI(74.12 mg, 386.62 μmol, 1.5 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(66.57 mg, 257.75 μmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(215 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4396] MS (ESI) m/z : 1016.5 [M+H]⁺

[4397] 단계 I. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피

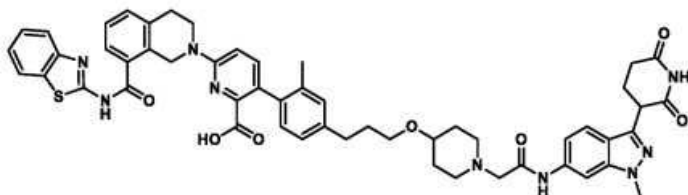
리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4398] TFA(10 mL) 및 DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 147.61 μ mol, 1 당량)의 용액을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(90.0 mg, 93.3 μ mol, 63.2% 수율, 99.5% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4399] MS (ESI) m/z : 960.5 [M+H]⁺

[4400] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.07 - 12.64 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.6, 12.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H)

[4401] 실시예 83. 화합물 291의 제조



[4402]

[4403] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4404] 단계 A. *tert*-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4405] THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 9.94 mmol, 1 당량)의 용액을 0℃까지 냉각시켰다. NaH(476.94 mg, 11.92 mmol, 60% 순도, 1.2 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, 3-브로모프로프-1-인(1.18 g, 9.94 mmol, 856.62 μ L, 1 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 일단 완료되면, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트/헥산 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 8.8 mmol, 88.8% 수율, 88% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[4406] MS (ESI) m/z : 184.2 [M-56+H]⁺

[4407] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.38 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 9H), 1.35 - 1.27 (m, 2H)

[4408] 단계 B. *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4409] DMF(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-프로프-2-인옥시피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 8.36 mmol, 1 당량), 1-브로모-4-요오도-2-메틸-벤젠(2.48 g, 8.36 mmol, 1 당량), TEA(2.54 g, 25.07 mmol, 3.49 mL, 3 당량), Pd(PPh₃)₂Cl₂(586.60 mg, 835.74 μ mol, 0.1 당량) 및 CuI(318.33 mg, 1.67 mmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화된 염 용액(50 mL $\times$ 1)

으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 4.8 mmol, 57.0% 수율, 81% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4410] MS (ESI) m/z : 308.1 [M-100+H]⁺

[4411] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 3H), 3.05 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.38 - 1.32 (m, 2H)

[4412] 단계 C. *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4413] EtOAc(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로프-2-인옥시]피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 5.39 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Rh/Al₂O₃(1.11 g, 538.78 μ mol, 5% 순도, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하여 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐) 프로폭시]피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 4.8 mmol, 90.8% 수율, 91.7% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[4414] MS (ESI) m/z : 356.2 [M-56+H]⁺

[4415] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

[4416] 단계 D. 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘의 제조 절차

[4417] HCl/EtOAc(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 4.85 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘(2 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 얻었다.

[4418] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.35 - 3.14 (m, 4H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)

[4419] 단계 E. 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[4420] CH₃CN(20 mL) 중 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]피페리딘(2 g, 5.74 mmol, 1 당량, HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(862.05 mg, 5.16 mmol, 571.27 μ L, 0.9 당량) 및 K₂CO₃(2.38 g, 17.21 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 28%에틸아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]-1-피페리딜]아세테이트(1.8 g, 4.3 mmol, 74.8% 수율, 94.9% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4421] MS (ESI) m/z : 398.2 [M+H]⁺

[4422] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 4H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[4423] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4424] THF(3 mL) 및 CH₃CN(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트(1.5 g, 2.65 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.70 g, 13.26 mmol, 1.92 mL, 5 당량), *N,N*-디에틸에탄아민(805.25 mg, 7.96 mmol, 1.11 mL, 3 당량) 및 사이클로헥틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(194.09 mg, 265.26 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브에서 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(2 g, 3.2 mmol, 41.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4425] MS (ESI) m/z : 613.3 [M+H]⁺

[4426] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4427] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페닐)프로폭시]-1-피페리딜]아세테이트(400 mg, 1.00 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(738.13 mg, 1.21 mmol, 1.2 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(73.13 mg, 100.42 μ mol, 0.1 당량) 및 K₂CO₃(416.35 mg, 3.01 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브에서 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 51% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(500 mg, 590.8 μ mol, 58.8% 수율, 95% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[4428] MS (ESI) m/z : 403.0 [M/2+H]⁺

[4429] 단계 H. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페닐]프로폭시]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[4430] THF(8 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 248.75 μ mol, 1 당량), LiOH·H₂O(41.75 mg, 995.02 μ mol, 4 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔류물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화된 염 용액(50 mL × 1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페닐]프로폭시]-1-피페리딜]아세트산(260 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[4431] MS (ESI) m/z : 776.6 [M+H]⁺

[4432] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4433] 피리딘(2 mL) 중 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페닐]프로폭시]-1-피페리딜]아세트산(200.0 mg, 257.75 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(79.88 mg, 309.30 μ mol, 1.2 당량), EDCI(74.12 mg, 386.62 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(20 mL × 5)로 추출하였다.

조합된 유기층을 포화된 염 용액(20 mL × 1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(500 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 얻었다.

[4434] MS (ESI) *m/z*: 1016.6 [M+H]⁺

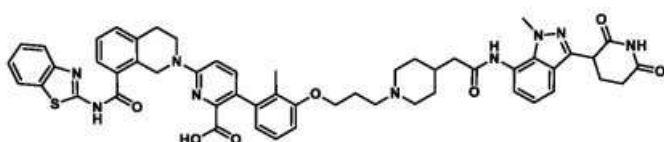
[4435] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4436] TFA(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 147.61 μmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]프로필]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(46.3 mg, 47.3 μmol, 32.0% 수율, 98.9% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4437] MS (ESI) *m/z*: 960.7 [M+H]⁺

[4438] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 4.4, 6.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 5H), 2.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H)

[4439] 실시예 84. 화합물 122의 제조



[4440]

[4441] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4442] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4443] DMF(2 mL) 중 2-[1-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-피페리딜]아세트산(107.79 mg, 138.92 μmol, 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(71.76 mg, 277.84 μmol, 2.0 당량), HATU(105.64 mg, 277.84 μmol, 2.0 당량) 및 DIEA(17.95 mg, 138.92 μmol, 24.20 μL, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 88.5 μmol, 63.7% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4444] MS (ESI) *m/z*: 508.8 [M/2+H]⁺

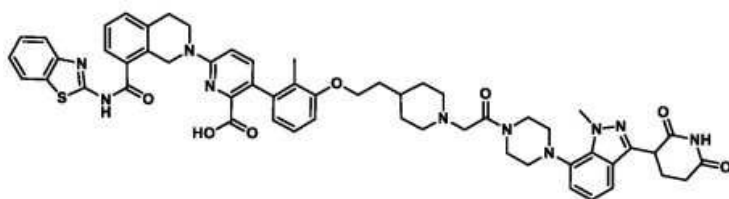
[4445] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4446] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 88.56 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-1-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(25 mg, 24.4 μ mol, 27.6% 수율, 93.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4447] MS (ESI) m/z : 960.3 [M+H]⁺

[4448] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.91 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 13.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 6H), 7.11 - 7.06 (m, 3H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.05 - 2.94 (m, 6H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 3H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.74 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.33-1.29 (m, 2H)

[4449] 실시예 85. 화합물 145의 제조



[4450]

[4451] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4452] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4453] DMF(1 mL) 중 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)피페리딘-1-일)아세트산(100 mg, 131.25 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 DIEA(50.89 mg, 393.74 μ mol, 68.58 μ L, 3.00 당량), HATU(59.88 mg, 157.50 μ mol, 1.20 당량) 및 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.53 mg, 144.37 μ mol, 1.10 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 119.8 μ mol, 91.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4454] MS (ESI) m/z : 1071.8 [M+H]⁺.

[4455] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

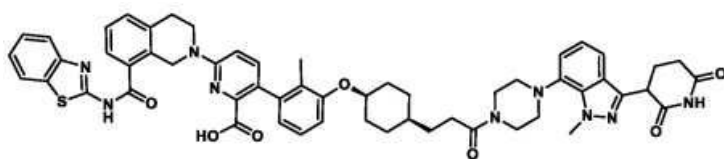
[4456] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 121.35 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 TFA(1.67 g, 14.63 mmol, 1.0 mL,

120.57 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(20.6 mg, 18.4 μmol, 15.1% 수율, 95.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4457] MS (ESI) m/z : 1015.6 [M+H]⁺.

[4458] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 7H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.64 - 2.59 (m, 6H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 4H), 1.52 - 1.47 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 4H)

[4459] 실시예 86. 화합물 146b의 제조



[4460]

[4461] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4462] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-에톡시-3-옥소-프로필) 사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4463] *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(737.46 mg, 1.20 mmol, 1.3 당량), 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]프로파노에이트(400 mg, 926.10 μmol, 85.5% 순도, 1 당량), KF(161.42 mg, 2.78 mmol, 65.09 μL, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(134.89 mg, 185.22 μmol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(4 mL) 및 H₂O (0.4 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-에톡시-3-옥소-프로필) 사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(630 mg, 734.1 μmol, 79.3% 수율, 90.3% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4464] MS (ESI) m/z : 775.6 [M+H]⁺.

[4465] 단계 B. 3-[4-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산의 제조 절차

[4466] THF(6 mL) 및 H₂O(0.6 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-에톡시-3-옥소-프로필) 사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(600 mg, 774.23 μmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(97.47 mg, 2.32 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(4 mL)로 처리하였다. 혼합물의 pH를 희석된 HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 3-[4-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산(557 mg, 618.96 μmol, 79.95% 수율, 83% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4467] MS (ESI) m/z : 747.6 $[M+H]^+$.

[4468] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필] 사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4469] DMF(1 mL) 중 3-[4-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]사이클로헥실]프로판산(200 mg, 267.77 μmol , 1 당량)의 용액에 25°C에서 HATU(152.72 mg, 401.65 μmol , 1.5 당량), DIPEA(103.82 mg, 803.31 μmol , 139.92 μL , 3 당량) 및 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(131.49 mg, 401.65 μmol , 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 트리튜레이션하고, 여과하여 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(270 mg, 180.9 μmol , 67.5% 수율, 70.8% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4470] MS (ESI) m/z : 1056.4 $[M+H]^+$.

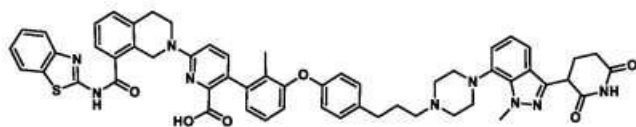
[4471] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산의 제조 절차

[4472] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-3-옥소-프로필] 사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 227.21 μmol , 1 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(67.2 mg, 66.5 μmol , 29.2% 수율, 98.9% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4473] MS (ESI) m/z : 1000.4 $[M+H]^+$.

[4474] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.99 - 12.23 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 6H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.26 (m, 4H), 2.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 5H), 1.67 - 1.18 (m, 10H)

[4475] 실시예 87. 화합물 150의 제조



[4476]

[4477] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4478] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4479] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(3-옥소프로필)페녹시)페닐)피롤리네이트(100 mg, 137.96 μmol , 1.0 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일

-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(54.20 mg, 165.55 μmol , 1.2 당량), HCOOH (6.63 mg, 137.96 μmol , 1.0 당량) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (43.86 mg, 206.94 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4480] MS (ESI) m/z : 1036.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

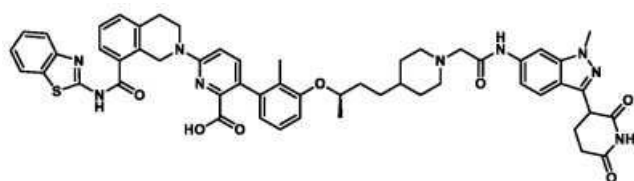
[4481] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4482] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 144.75 μmol , 1 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 40°C에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(30.1 mg, 29.9 μmol , 20.6% 수율, 97.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4483] MS (ESI) m/z : 981.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4484] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 6H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.71 - 2.55 (m, 7H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H)

[4485] 실시예 88. 화합물 162b의 제조



[4486]

[4487] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4488] 단계 A. *tert*-부틸 4-[(3*R*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4489] 톨루엔(2 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(3*S*)-3-하이드록시부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.08 g, 4.20 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(784.85 mg, 4.20 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴)아세토니트릴(1.22 g, 5.04 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 120°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 $\rightarrow$ 3/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[(3*R*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.0 mmol, 72.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[4490] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 2.68 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.80 - 1.58

(m, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.16 - 1.05 (m, 2H).

[4491] 단계 B. 4-[(3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘의 제조 절차

[4492] HCl/EtOAc(1 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.05 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 3/1)에 의해 정제하여 4-[(3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(650 mg, 1.9 mmol, 65.3% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[4493] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ = 9.59 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.84 (m, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.71 - 1.37 (m, 7H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

[4494] 단계 C. 에틸 2-[4-[(3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 부틸]-1-피페리딜] 아세테이트의 제조 절차

[4495] CH₃CN (3 mL) 중 4-[(3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(650 mg, 1.99 mmol, 1 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(332.70 mg, 1.99 mmol, 220.33 μ L, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(275.34 mg, 1.99 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 2/1)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[(3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 부틸]-1-피페리딜] 아세테이트(600 mg, 1.46 mmol, 73.04% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4496] MS (ESI) m/z : 414.2 [M+H]⁺

[4497] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ = 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.80 - 1.56 (m, 6H), 1.36 - 1.26 (m, 9H).

[4498] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4499] 디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중 에틸 2-[4-[(3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(700 mg, 1.70 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.04 g, 1.70 mmol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(123.63 mg, 169.75 μ mol, 0.1 당량), KF(1.5 M, 3.40 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 → 2/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(850 mg, 1.0 mmol, 61.21% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4500] MS (ESI) m/z : 818.7 [M+H]⁺

[4501] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ = 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 7.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.23 - 4.85 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.05 (s, 5H), 1.68 (s, 4H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 1.14 (s, 9H).

[4502] 단계 E. 2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐]-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[4503] THF(0.5 mL), H₂O (0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린

-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 244.49 μmol , 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(51.30 mg, 1.22 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. pH를 1 M HCl로 6으로 조정하였다. 잔류물을 DCM(2 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 3/1)에 의해 정제하여 2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(160 mg, 202.54 μmol , 82.84% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[4504] MS (ESI) m/z : 790.7 [M+H]⁺

[4505] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4506] DMF(1 mL) 중 2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(80 mg, 101.27 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(28.77 mg, 111.40 μmol , 1.1 당량)의 용액에 HATU(57.76 mg, 151.90 μmol , 1.5 당량) 및 DIEA(39.26 mg, 303.81 μmol , 52.92 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 침전이 발생하였을 때 혼합물을 25℃에서 물(2 mL)의 첨가에 의해 채팅하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.0 μmol , 95.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4507] MS (ESI) m/z : 1030.8 [M+H]

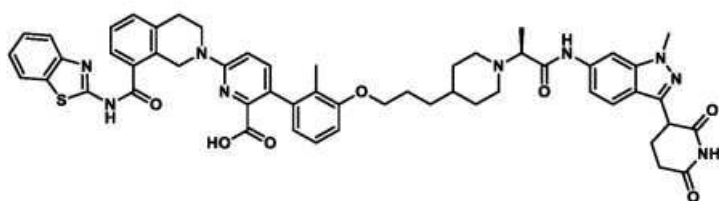
[4508] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4509] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.06 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(31.6 mg, 31.2 μmol , 32.1% 수율, 95.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4510] MS (ESI) m/z : 974.7 [M+H]

[4511] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.07 - 12.65 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.99 - 9.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.45 - 1.21 (m, 9H).

[4512] 실시예 89. 화합물 164a의 제조



[4513]

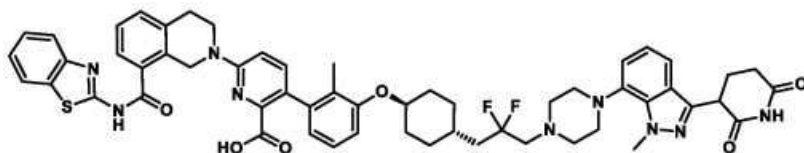
- [4514] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산
- [4515] 단계 A. (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-에톡시-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [4516] 디옥산(10 mL) 중 (S)-에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로파노에이트(450 mg, 1.09 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(735.30 mg, 1.20 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 2.18 mL, 3 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3(\text{cataCXium}^\circledast \text{ A Pd G}_3)$ (79.47 mg, 109.13 μmol , 0.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-에톡시-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600 mg, 690.7 μmol , 63.2% 수율, 94.1% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [4517] MS (ESI) m/z : 818.5 [M+H]⁺
- [4518] 단계 B. (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산의 제조 절차
- [4519] THF(6 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(1-에톡시-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600 mg, 733.47 μmol , 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(92.34 mg, 2.20 mmol, 3 당량) 및 H₂O(1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산(600 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.
- [4520] MS (ESI) m/z : 790.8 [M+H]⁺
- [4521] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [4522] 피리딘(1 mL) 중 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산(100 mg, 126.59 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.23 mg, 151.90 μmol , 1.2 당량)의 용액에 EDCI(36.40 mg, 189.88 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O 2 mL의 첨가에 의해 침전하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 5 mL의 물로 세척하였다. 첨가 후, 필터 케이크를 DCM 10 mL에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 붉은색 고체로서 얻었다.
- [4523] MS (ESI) m/z : 1030.8 [M+H]⁺
- [4524] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4525] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-((2*S*)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 89.71 μ mol, 92.42% 순도, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 150.56 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-((2*S*)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(63.4 mg, 64.2 μ mol, 71.6% 수율, 98.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4526] MS (ESI) m/z : 974.7 [M+H]⁺.

[4527] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.22 - 12.35 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 7H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.33 - 1.12 (m, 7H).

[4528] 실시예 90. 화합물 168a의 제조



[4529]

[4530] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4531] 단계 A. 3-[7-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4532] CH₃CN(1.5 mL) 중 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄 설포네이트(270 mg, 545.13 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(151.70 mg, 463.36 μ mol, 0.85 당량) 및 K₂CO₃(188.35 mg, 1.36 mmol, 2.5 당량)의 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-[7-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(150 mg, 223.0 μ mol, 40.9% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[4533] MS (ESI) m/z : 673.6 [M+H]⁺.

[4534] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4535] 디옥산(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(191.25 mg, 312.22 μ mol, 1.4 당량), 3-[7-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(150 mg, 223.01 μ mol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(I⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(32.48 mg, 44.60 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 223.01 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~

50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 185.5 μ mol, 83.2% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[4536] MS (ESI) m/z : 1079.7 $[M+H]^+$.

[4537] 단계 C. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

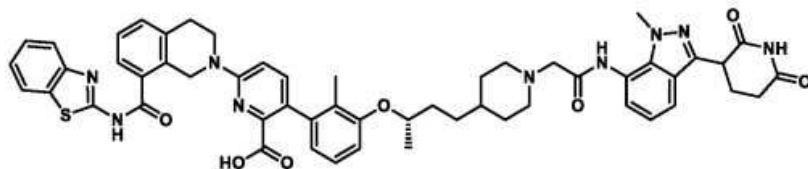
[4538] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 185.48 μ mol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(97.3 mg, 91.9 μ mol, 49.6% 수율, 96.6% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[4539] MS (ESI) m/z : 1023.7 $[M+H]^+$.

[4540] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.97 - 12.44 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.13 - 6.91 (m, 5H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 4H), 2.95 - 2.58 (m, 5H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.21 - 1.84 (m, 12H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 2H).

[4541] ^1F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = -73.67, -94.95.

[4542] 실시예 91. 화합물 169a의 제조



[4543]

[4544] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4545] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4546] DMF(0.5 mL) 중 2-[4-[(3*S*)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딘]아세트산(100 mg, 126.59 μ mol, 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.23 mg, 151.90 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 HATU(72.20 mg, 189.9 μ mol, 1.5 당량) 및 DIEA(81.80 mg, 632.93 μ mol, 110.24 μ L, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 116.5 μ mol, 92.0% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4547] MS (ESI) m/z : 1030.9 $[M+H]^+$

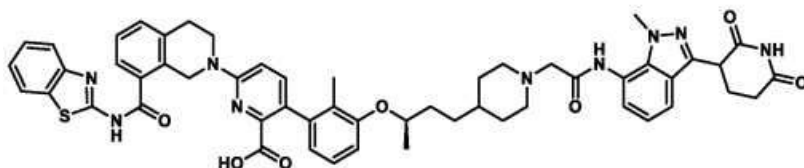
[4548] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4549] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 116.48 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(13.28 mg, 116.48 μ mol, 8.62 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(20.7 mg, 19.5 μ mol, 16.8% 수율, 91.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4550] MS (ESI) m/z : 974.5 [M+H]⁺

[4551] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.91 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (br s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.38 - 1.18 (m, 8H).

[4552] 실시예 92. 화합물 169b의 제조



[4553]

[4554] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4555] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4556] DMF(1 mL) 중 2-[4-[(3R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딘]아세트산(80 mg, 101.27 μ mol, 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(28.77 mg, 111.40 μ mol, 1.1 당량)의 용액에 HATU(57.76 mg, 151.91 μ mol, 1.5 당량) 및 DIEA(39.26 mg, 303.81 μ mol, 52.92 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 물(2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 97.1 μ mol, 95.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4557] MS (ESI) m/z : 1030.8[M+H]⁺

[4558] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

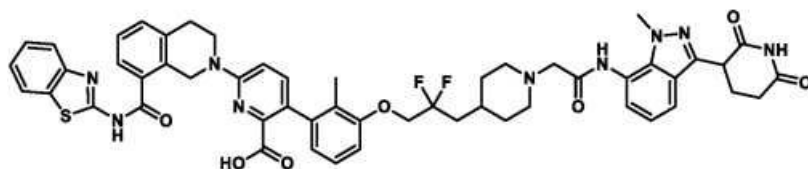
[4559] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘

-4-일)부탄-2-일)옥시)-2-메틸페닐]피콜리네이트(100 mg, 97.06 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(1R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-1-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실산(31.9 mg, 32.3 μmol , 33.3% 수율, 98.8% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[4560] MS (ESI) m/z : 974.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4561] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.95 - 12.78 (m, 1H), 12.73 - 12.38 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.04 - 9.46 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.38 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 3H), 1.53 - 1.19 (m, 9H).

[4562] 실시예 93. 화합물 170의 제조



[4563]

[4564] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실산

[4565] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4566] DMF(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 123.16 μmol , 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(38.17 mg, 147.80 μmol , 1.2 당량)의 용액에 HATU(56.20 mg, 147.80 μmol , 1.2 당량) 및 DIEA(47.75 mg, 369.49 μmol , 64.36 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)에 첨가하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[4567] MS (ESI) m/z : 1052.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

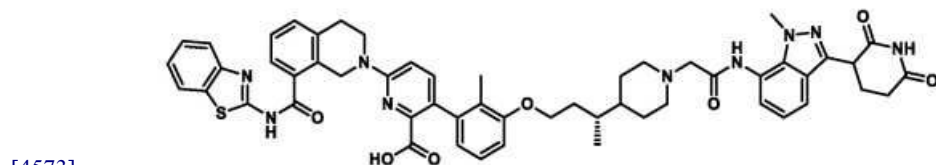
[4568] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4569] DCM(1.1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 104.54 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.69 g, 14.86 mmol, 1.1 mL, 142.11 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(35.5 mg, 35.4 μmol , 33.9% 수율, 99.1% 순도, FA)을 유백색 고체로서 얻었다.

[4570] MS (ESI) m/z : 996.6 [M+H]⁺

[4571] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.27 - 11.99 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (t, J = 12 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)

[4572] 실시예 94. 화합물 173b의 제조



[4574] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4575] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4576] DMF(1 mL) 중 2-[4-[(1R)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 126.59 μ mol, 1 당량) 및 HATU(72.20 mg, 189.89 μ mol, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(49.08 mg, 379.77 μ mol, 66.15 μ L, 3 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.23 mg, 151.91 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5 mL)에 첨가하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(105 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[4577] MS (ESI) m/z : 1030.8 [M+H]⁺

[4578] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

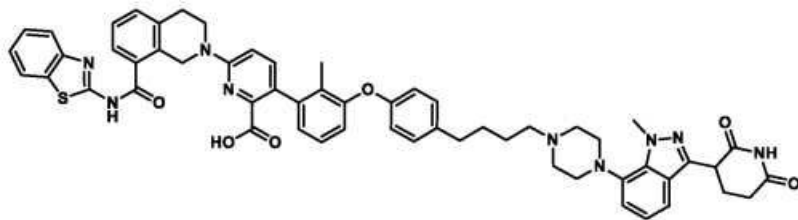
[4579] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(105 mg, 101.92 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 66.26 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(22.3 mg, 22.2 μ mol, 21.8% 수율, 96.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4580] MS (ESI) m/z : 974.6 [M+H]⁺

[4581] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.37 - 11.91 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m,

3H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.08 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.66 - 1.52 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

[4582] 실시예 95. 화합물 175의 제조



[4583]

[4584] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4585] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4586] EtOH(2.4 mL) 및 THF(2.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(4-(4-옥소부틸)페녹시)페닐)피콜리네이트(75.00 mg, 101.50 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.88 mg, 121.80 μ mol, 1.2 당량), 4A MS(10 mg, 101.50 μ mol, 1.00 당량) 및 HCOOH(97.52 μ g, 2.03 μ mol, 0.02 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH₃CN(19.14 mg, 304.51 μ mol, 3 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(2 mL $\times$ 2)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다.

[4587] MS (ESI) m/z : 1050.6 [M+H]⁺.

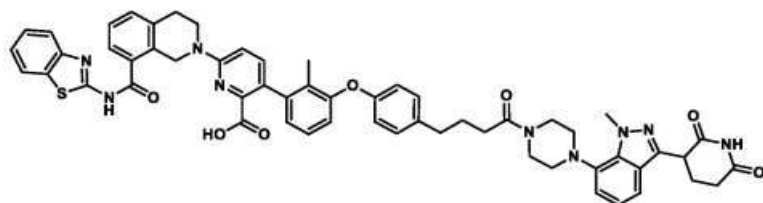
[4588] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4589] TFA(0.8 mL) 및 DCM(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 75.73 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(28.2 mg, 27.9 μ mol, 36.9% 수율, 98.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4590] MS (ESI) m/z : 994.8 [M+H]⁺.

[4591] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.02 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, $J = 5.2$, 9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 4H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.50 - 1.48 (m, 2H)

[4592] 실시예 96. 화합물 191의 제조



[4593]

[4594] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4595] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4596] DMAC(2 mL) 중 4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(100 mg, 132.47 μ mol, 1 당량), HATU(75.55 mg, 198.70 μ mol, 1.5 당량) 및 DIEA(51.36 mg, 397.41 μ mol, 69.22 μ L, 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 0.25 시간 동안 교반하였다. 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.04 mg, 158.96 μ mol, 1.2 당량)을 혼합물에 첨가하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(2 mL $\times$ 2)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻고, 이를 다른 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4597] MS (ESI) m/z : 1064.8 [M+H]⁺.

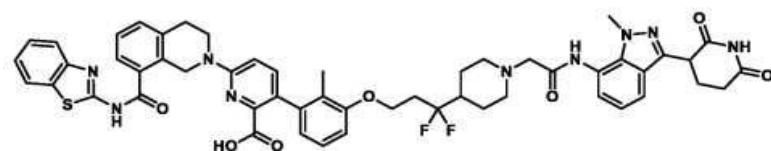
[4598] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4599] DCM(0.8 mL) 및 TFA(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 93.96 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(33.1 mg, 30.5 μ mol, 32.5% 수율, 93.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4600] MS (ESI) m/z : 1008.8 [M+H]⁺.

[4601] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.20 - 12.33 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 6H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.00 - 3.81 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 6H), 2.43 - 2.24 (m, 6H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H)

[4602] 실시예 97. 화합물 196의 제조



[4603]

[4604] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4605] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4606] DMF(0.50 mL) 중 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-1,1-디플루오로프로필)피페리딘-1-일)아세트산(50.0 mg, 61.6 μmol , 1.0 당량)의 용액에 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(17.5 mg, 67.7 μmol , 1.1 당량), HATU(28.1 mg, 73.9 μmol , 1.2 당량) 및 DIEA(23.9 mg, 185 μmol , 32.2 μL , 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30.0 mg, 28.5 μmol , 46.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4607] MS (ESI) m/z : 1052.5 [M+H]⁺

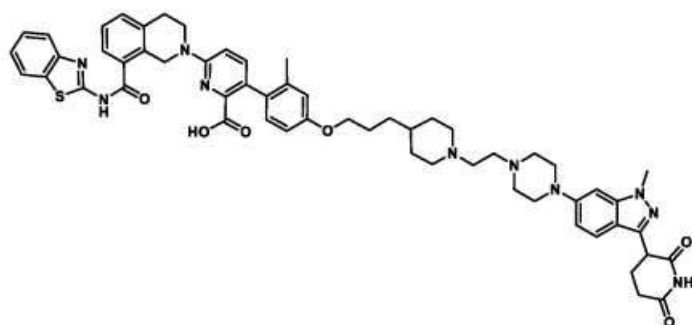
[4608] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4609] CH₂Cl₂(1.00 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30.0 mg, 28.5 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(924 mg, 8.10 mmol, 600 μL , 284 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3,3-디플루오로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(10.64 mg, 10.6 μmol , 37.1% 수율, 99.0% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4610] MS (ESI) m/z : 996.7 [M+H]⁺

[4611] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.01 - 12.74 (m, 1H), 12.71 - 12.41 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H).

[4612] 실시예 98. 화합물 199의 제조



[4613]

[4614] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

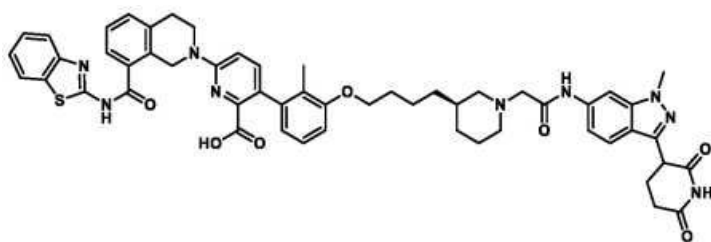
[4615] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4616] IPA(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(83.72 mg, 255.74 μ mol, 0.9 당량) 및 NaBH(OAc)₃(180.67 mg, 852.46 μ mol, 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-4-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산(200 mg, 284.15 μ mol, 1.0 당량)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM 및 IPA를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(21.17 mg, 20.8 μ mol, 7.3% 수율, 99.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4617] MS (ESI) m/z : 1016.0 [M+H]⁺

[4618] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 6H), 6.98 - 6.80 (m, 4H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.23 - 3.17 (m, 6H), 3.03 - 3.97 (m, 4H), 2.62 - 2.55 (m, 7H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 2H)

[4619] 실시예 99. 화합물 202b의 제조



[4620]

[4621] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4622] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4623] DMF(3 mL) 중 2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(91 mg, 115.19 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.70 mg, 138.23 μ mol, 1.2 당량), HATU(52.56 mg, 138.23 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(44.66 mg, 345.58 μ mol, 60.19 μ L, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(3 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 조 물질)를 보라색 오일로서 얻었다.

[4624] MS (ESI) m/z : 1030.6 [M+H]⁺.

[4625] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-

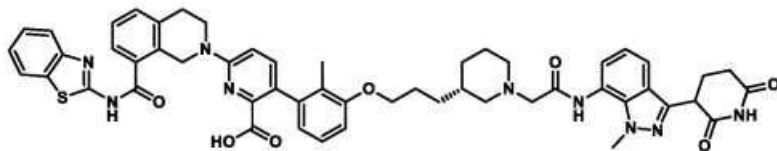
[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4626] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.06 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(24.2 mg, 24.6 μmol , 25.3% 수율, 98.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4627] MS (ESI) m/z : 974.9 [M+H]⁺.

[4628] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 5H), 7.10 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 7H), 3.12 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.77 - 1.40 (m, 9H), 1.30 - 1.23 (m, 2H).

[4629] 실시예 100. 화합물 210a의 제조



[4630]

[4631] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산

[4632] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[4633] DMF(1.5 mL) 중 (S)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(150 mg, 193.31 μmol , 1 당량)의 용액에 25°C에서 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(49.93 mg, 193.31 μmol , 1 당량), HATU(80.85 mg, 212.64 μmol , 1.1 당량) 및 DIPEA(74.95 mg, 579.93 μmol , 101.01 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 트리투레이션하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(132 mg, 105.2 μmol , 54.4% 수율, 81% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[4634] MS (ESI) m/z : 1016.7 [M+H]⁺.

[4635] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

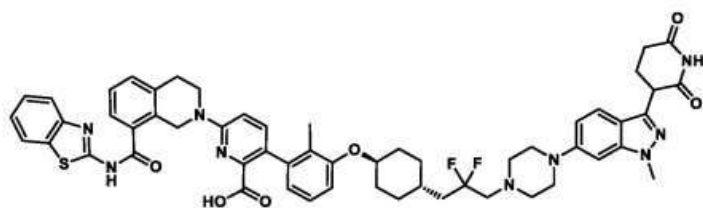
[4636] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(132 mg, 105.86 μmol , 81.5% 순도, 1 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((3*S*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페

닐)피콜린산(54.61 mg, 55.0 μ mol, 51.9% 수율, 96.7% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4637] **MS (ESI)** m/z : 960.6 $[M+H]^+$.

[4638] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.01 - 12.36 (m, 2H), 10.92 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 2H)

[4639] **실시예 101. 화합물 212a의 제조**



[4640]

[4641] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4642] **단계 A. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로판-1-올의 제조 절차**

[4643] THF(2 mL) 중 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로판노에이트(200 mg, 493.49 μ mol, 1 당량), LiAlH₄(15.92 mg, 419.47 μ mol, 0.85 당량)의 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 및 N₂ 분위기 하에 Na₂SO₄ · 10H₂O(100 mg) 첨가에 의해 킨칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로판-1-올(130 mg, 357.9 μ mol, 72.5% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[4644] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.55 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 5H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.11 (m, 2H).

[4645] **F NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ = -103.576

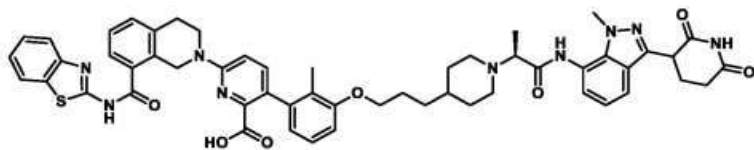
[4646] **단계 B. 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트의 제조 절차**

[4647] CH₃CN(1.5 mL) 중 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로판-1-올(200 mg, 550.61 μ mol, 1 당량) 및 피리딘(65.33 mg, 825.91 μ mol, 66.66 μ L, 1.5 당량)의 용액에 트리플루오로메틸 설포닐 트리플루오로메탄설포네이트(170.88 mg, 605.67 μ mol, 99.93 μ L, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 1 N 시트르산(2 mL) 및 1 N NaHCO₃(2 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트(270 mg, 545.13 μ mol, 99.00% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[4648] **단계 C. 3-(6-(4-(3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차**

- [4649] CH_3CN (1.5 mL) 중 3-(((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄 설포네이트(270 mg, 545.13 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(151.70 mg, 463.36 μmol , 0.85 당량), K_2CO_3 (188.35 mg, 1.36 mmol, 2.5 당량)의 혼합물을 50°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(3-(((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(120 mg, 178.4 μmol , 32.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [4650] MS (ESI) m/z : 673.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [4651] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [4652] 디옥산(0.4 mL) 중 3-(6-(4-(3-(((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(153.00 mg, 249.78 μmol , 1.4 당량), 3-[6-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(120 mg, 178.41 μmol , 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(25.99 mg, 35.68 μmol , 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 178.41 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 92.7 μmol , 51.9% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.
- [4653] MS (ESI) m/z : 1080.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [4654] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [4655] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 92.74 μmol , 1 당량)의 용액을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(37.0 mg, 35.5 μmol , 38.3% 수율, 98.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [4656] MS (ESI) m/z : 1022.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [4657] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.54 - 11.96 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.22 (s, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.80 - 2.59 (m, 8H), 2.34 - 2.05 (m, 6H), 1.98 - 1.86 (m, 7H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 2H).
- [4658] ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -73.56, -94.83.

[4659] 실시예 102. 화합물 216a의 제조



[4660]

[4661] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4662] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4663] 피리딘(1 mL) 중 (S)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산(100 mg, 126.59 μ mol, 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.23 mg, 151.91 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(36.40 mg, 189.89 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 DCM(10 mL)에 희석시켰다. 혼합물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[4664] MS (ESI) m/z : 1030.8 [M+H]⁺

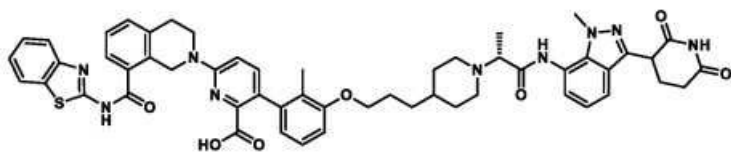
[4665] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4666] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 87.33 μ mol, 89.97% 순도, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 154.66 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2S)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(51.4 mg, 52.5 μ mol, 60.1% 수율, 99.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4667] MS (ESI) m/z : 975.0 [M+H]⁺

[4668] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.16 - 12.54 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.05 - 9.73 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.50 - 1.09 (m, 9H).

[4669] 실시예 103. 화합물 216b의 제조



[4670]

[4671] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4672]

단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4673]

피리딘(1 mL) 중 (*R*)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)프로판산(100 mg, 112.93 μ mol, 89.21% 순도, 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.00 mg, 135.51 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(32.47 mg, 169.39 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물(5 mL)로 세척하였다. 그 후에, 필터 케이크를 DCM(10 mL)에 회석시켰다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 얻었다.

[4674]

MS (ESI) m/z : 1030.8 [M+H]⁺

[4675]

단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4676]

DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 97.06 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 139.14 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((2R)-1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(55.0 mg, 55.0 μ mol, 56.7% 수율, 97.5% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

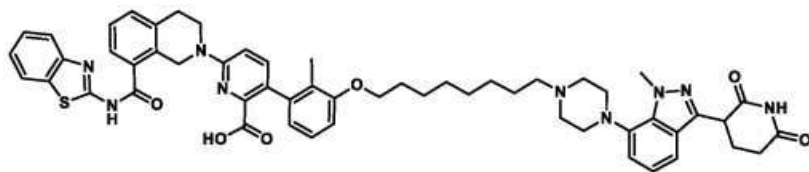
[4677]

MS (ESI) m/z : 975.0 [M+H]⁺

[4678]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.41 - 1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.17 (m, 7H).

[4679] 실시예 104. 화합물 217의 제조



[4680]

[4681] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4682] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4683] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(8-옥소옥톡시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 139.10 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(54.65 mg, 166.92 μmol , 1.2 당량), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (88.44 mg, 417.30 μmol , 3 당량) 및 AcOH(8.35 mg, 139.10 μmol , 7.96 μL , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4684] MS (ESI) m/z : 1030.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

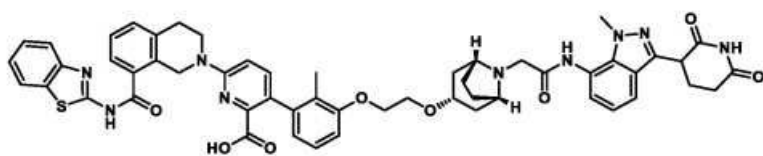
[4685] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4686] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90.00 mg, 87.35 μmol , 1 당량)의 용액. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[8-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]옥톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(21.5 mg, 20.4 μmol , 23.4% 수율, 96.9% 순도, FA)을 백색 고체로서 얻었다.

[4687] MS (ESI) m/z : 975.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4688] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.90 - 12.82 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 7H), 7.11 - 7.01 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 5H), 3.08 - 2.96 (m, 6H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 7H).

[4689] 실시예 105. 화합물 224a의 제조



[4690]

[4691] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3S,5S)-8-(2-((3-

(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐]피콜린산

[4692] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐]피콜리네이트의 제조 절차

[4693] DMF(1 mL) 중 2-(((1R,3s,5S)-3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에톡시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트산(110 mg, 136.82 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(62.43 mg, 164.19 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(53.05 mg, 410.47 μ mol, 71.49 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. Then 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(38.87 mg, 150.50 μ mol, 1.1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. DCM 20 mL 및 물 20 mL을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM 20 mL(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐]피콜리네이트(100 mg, 95.7 μ mol, 69.9% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4694] MS (ESI) m/z : 1044.9 [M+H]⁺

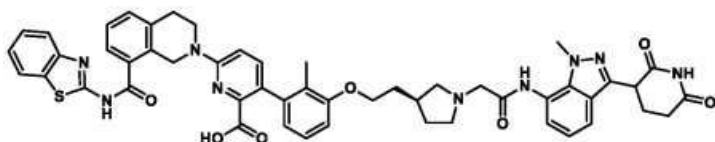
[4695] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐]피콜린산의 제조 절차

[4696] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐]피콜리네이트(100 mg, 95.76 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 282.07 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3s,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐]피콜린산(20.7 mg, 18.8 μ mol, 19.7% 수율, 94.0% 순도, FA)을 황색 고체로서 얻었다.

[4697] MS (ESI) m/z : 988.8 [M+H]⁺

[4698] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 7H), 1.66 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H)

[4699] 실시예 106. 화합물 231a의 제조



[4700]

[4701] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[(3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카복실산

[4702] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-

[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4703] 피리딘(1 mL) 중 2-[(3S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산((110 mg, 147.08 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(37.99 mg, 147.08 μmol , 1 당량) 및 EDCI(42.29 mg, 220.62 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 5 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트 10 mL(5 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(186 mg, 조 물질)를 붉은색 오일로서 수득하였다.

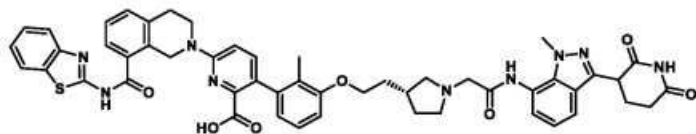
[4704] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4705] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 101.20 μmol , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(48.5 mg, 51.3 μmol , 50.7% 수율, 98.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4706] MS (ESI) m/z : 933.0 [M+H]⁺.

[4707] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.89 - 12.83 (m, 1H), 12.67 - 12.45 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.29 - 10.07 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 5H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.05 (s, 5H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 6H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 5H)

[4708] 실시예 107. 화합물 231b의 제조



[4709] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4711] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4712] DMF(3 mL) 중 2-[(3R)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]에틸]피롤리딘-1-일]아세트산(65 mg, 86.91 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(26.94 mg, 104.29 μmol , 1.2 당량), HATU(33.05 mg, 86.91 μmol , 1 당량) 및 DIPEA(33.70 mg, 260.73 μmol , 45.41 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3

회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3 mL)에 첨가한 다음, 여과하였다. 혼합물을 농축시켜 감압 하에 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4713] MS (ESI) m/z : 988.8 [M+H]⁺

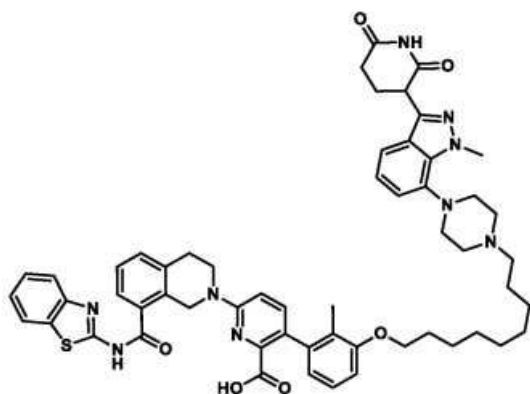
[4714] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4715] TFA(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 70.84 μmol, 1 당량)의 용액을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM 및 TFA를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(24.2 mg, 25.8 μmol, 36.5% 수율, 99.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4716] MS (ESI) m/z : 932.0 [M+H]⁺

[4717] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.55 - 12.12 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 4H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 5H), 1.59 - 1.52 (m, 1H).

[4718] 실시예 108. 화합물 237의 제조



[4719]

[4720] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4721] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4722] DCM(5 mL) 중 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(44.67 mg, 136.44 μmol, 1 당량)의 용액에 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(9-옥소논옥시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 136.44 μmol, 1 당량) 및 AcOH(8.19 mg, 136.44 μmol,

7.80 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (28.92 mg, 136.44 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 조 생성물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 95.7 μmol , 70.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4723] MS (ESI) m/z : 523.1 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

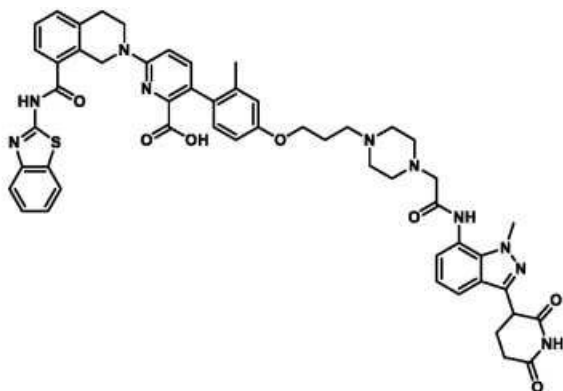
[4724] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4725] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 95.76 μmol , 1 당량)의 용액에. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[9-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]논옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(35.9 mg, 35.3 μmol , 36.9% 수율, 97.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4726] MS (ESI) m/z : 988.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4727] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.38 - 12.40 (m, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 4H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 5H), 3.44 - 3.42 (m, 5H), 3.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 6H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 4H), 1.36 (s, 8H).

[4728] 실시예 109. 화합물 242의 제조



[4729]

[4730] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4731] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4732] DMF(1 mL) 중 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산(80 mg, 102.97 μmol , 1 당량)의 용액에 HATU(78.30 mg, 205.94 μmol , 2 당량), DIPEA(39.92 mg, 308.90 μmol , 53.81 μL , 3 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(53.19 mg, 205.94 μmol , 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하

고, 물(5 mL)로 세척하였다. 그 후에, 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석시켰다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[4733] MS (ESI) m/z : 1017.5 [M+H]⁺.

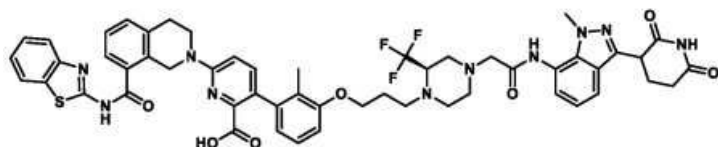
[4734] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4735] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 98.31 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 500.00 μ L, 68.69 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(13.2 mg, 12.3 μ mol, 12.5% 수율, 89.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4736] MS (ESI) m/z : 961.7 [M+H]⁺

[4737] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 - 4.33 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 4H), 1.91 - 1.83 (m, 2H).

[4738] 실시예 110. 화합물 246a의 제조



[4739]

[4740] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[4741] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[4742] 피리딘(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(100 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[4743] MS (ESI) m/z : 1085.4 [M+H]⁺.

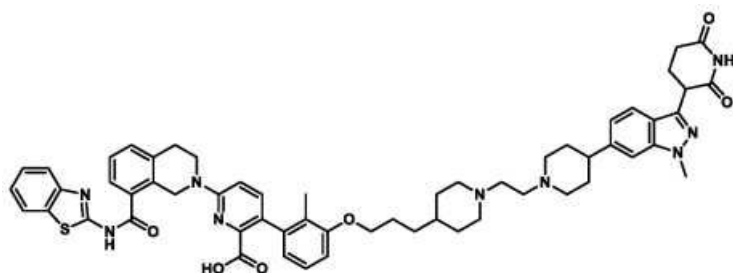
[4744] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[4745] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 92.15 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 73.28 당량)를 첨가하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(72.0 mg, 69.5 μ mol, 75.4% 수율, 99.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4746] MS (ESI) m/z : 1029.4 [M+H]⁺.

[4747] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.13 - 12.14 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.90 - 9.62 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 4.8, 5.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.46 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.78 - 2.54 (m, 6H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 5H).

[4748] 실시예 111. 화합물 255의 제조



[4749]

[4750] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4751] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4752] 디옥산(25 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸(3.2 g, 6.40 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2 g, 6.47 mmol, 1.01 당량), K₃PO₄(4.07 g, 19.19 mmol, 3.00 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(465.73 mg, 639.51 μ mol, 0.10 당량) 및 H₂O(3.20 g, 177.63 mmol, 3.20 mL, 27.78 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 5.8 mmol, 90.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[4753] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 8H), 7.17 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 3H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

2.62 - 2.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

[4754] 단계 B. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4755] THF(15 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 5.81 mmol, 1.00 당량), Pd/C(3 g, 5.81 mmol, 10% 순도, 1.00 당량) 및 EtOH(15 mL)의 혼합물을 탈기시키고, H₂(15 Psi)로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 조 물질)를 검은색 고체로서 얻었다.

[4756] MS (ESI) m/z 427.3 [M+H]⁺.

[4757] 단계 C. 3-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4758] HCl/디옥산(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 5.86 mmol, 1.00 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 조 물질 3-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(1.5 g, 4.6 mmol, 78.4% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

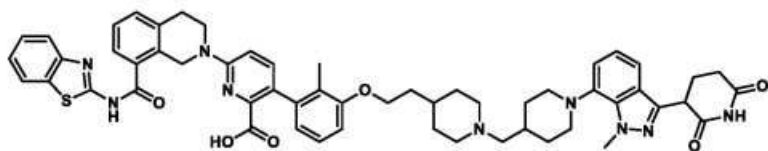
[4759] 단계 D. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4760] DCM(1 mL) 및 IPA(0.1 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산(80 mg, 113.66 μ mol, 1.00 당량) 및 3-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(37.10 mg, 113.66 μ mol, 1.00 당량)의 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH(OAc)₃(72.27 mg, 340.98 μ mol, 3 당량)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(14.0 mg, 11.9 μ mol, 10.5% 수율, 90.5% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4761] MS (ESI) m/z 1014.5 [M+H]⁺.

[4762] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 8H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.65 (m, 8H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 4H), 1.16 - 0.99 (m, 2H)

[4763] 실시예 112. 화합물 261의 제조



[4764]

[4765] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

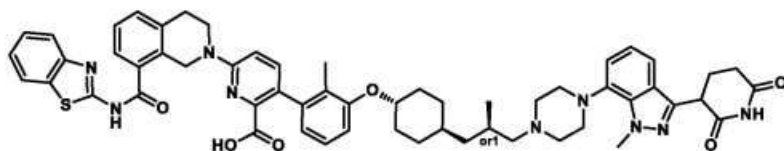
[4766] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4767] DCM(1 mL) 및 IPA(0.1 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-(4-피페리딜)에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(130 mg, 189.99 μmol , 1.0 당량, HCl) 및 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(74.07 mg, 208.99 μmol , 1.1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (120.80 mg, 569.97 μmol , 3.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(36.1 mg, 33.8 μmol , 17.8% 수율, 96.5% 순도)을 분홍색 고체로서 얻었다.

[4768] MS (ESI) m/z : 986.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4769] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.86 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 7H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H)

[4770] 실시예 113. 화합물 284b의 제조



[4771]

[4772] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4R)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[4773] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4R)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[4774] 단계 A. 3-(7-(4-((R)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4775] DCM(2 mL) 중 3-(1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(128.69 mg, 353.70 μmol , 1.2 당량, HCl)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (187.41 mg, 884.26 μmol , 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, (R)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로판올(100 mg, 294.75 μmol , 1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. DCM(30 mL) 및 물(30 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM(10 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=4/1 $\rightarrow$ DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-(7-(4-((R)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80 mg, 122.95 μmol , 41.71% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[4776] MS (ESI) m/z : 652.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (^{80}Br)

[4777] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[4778] 디옥산(1 mL) 중 3-(7-(4-((R)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-

일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80.00 mg, 122.95 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(90.38 mg, 147.55 μmol , 1.2 당량), KF(21.43 mg, 368.86 μmol , 8.64 μL , 3 당량), H₂O(0.1 mL) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(8.95 mg, 12.30 μmol , 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 3/1, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 85.2 μmol , 69.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[4779] MS (ESI) m/z : 1056.4 [M+H]⁺

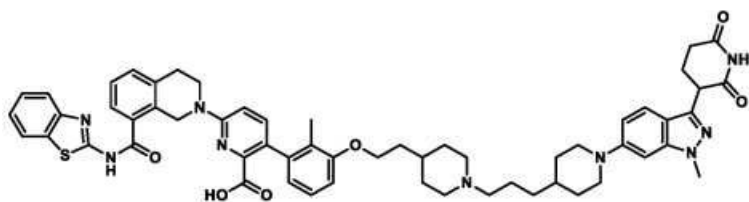
[4780] 단계 C. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[4781] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 85.20 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(2.31 g, 20.26 mmol, 1.50 mL, 237.78 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](40.4 mg, 39.5 μmol , 46.3% 수율, 97.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4782] MS (ESI) m/z : 1000.5 [M+H]⁺.

[4783] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.87 (s, 1H), 12.68 - 12.47 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 6H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.28 (m, 4H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

[4784] 실시예 114. 화합물 287의 제조



[4786] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘]-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딘]프로필]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4787] 단계 A. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-6-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸의 제조 절차

[4788] 2-메틸-2-부탄올(2 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(200.00 mg, 399.69 μ mol, 1.0 당량), 4-(3,3-디메톡시프로필)피페리딘(97.31 mg, 519.60 μ mol, 1.3 당량), Cs₂CO₃(390.68 mg, 1.20 mmol, 3.0 당량) 및 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2H-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로 피리딘;디클로로팔라듐(38.88 mg, 39.97 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-6-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸(150 mg, 236.6 μ mol, 59.2% 수율, 95.7% 순도)을 녹색 오일로서 얻었다.

[4789] MS (ESI) m/z : 607.5 [M+H]⁺

[4790] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.24 (m, 8H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 4H)

[4791] 단계 B. 3-[6-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4792] THF(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-6-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸(150 mg, 247.22 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 Pd(OH)₂(100 mg, 712.05 μ mol, 2.88 당량) 및 Pd/C(100 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-[6-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(90 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[4793] MS (ESI) m/z : 429.2 [M+H]⁺

[4794] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.22 (s, 6H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 4H)

[4795] 단계 C. 3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]프로파날의 제조 절차

[4796] 3-[6-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(90 mg, 210.02 μ mol, 1.0 당량)과 HCOOH(10.09 mg, 210.02 μ mol, 1 mL, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]프로파날(75 mg, 조 물질)을 분홍색 오일로서 얻었다.

[4797] MS (ESI) m/z : 383.3 [M+H]⁺

[4798] 단계 D. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]프로필]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

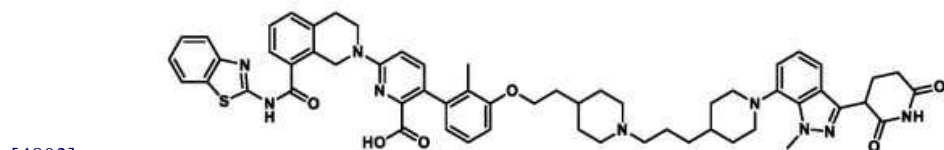
[4799] DCM(3 mL) 및 *t*-BuOH(1 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-(4-피페리딜)에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(100 mg, 146.15 μ mol, 1.0 당량, HCl) 및 3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]프로파날(72.66 mg, 189.99 μ mol, 1.3 당량)의 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃(278.77 mg, 1.32 mmol, 9.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 20℃까지 가온시키고, 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM 및 *t*-BuOH를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]프로필]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(58.69 mg, 57.38 μ mol, 39.26% 수율,

99.16% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4800] MS (ESI) m/z : 1015.0 $[M+H]^+$

[4801] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.11 (m, 6H)

[4802] 실시예 115. 화합물 288의 제조



[4804] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]프로필]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4805] 단계 A. 벤질 4-(3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4806] DCM(20 mL) 중 $(\text{COCl})_2$ (1.83 g, 14.42 mmol, 1.26 mL, 2.0 당량)의 용액에 DMSO(2.25 g, 28.84 mmol, 2.25 mL, 4.0 당량)를 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 서서히 적가한 다음, 혼합물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -70°C 에서 벤질 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 7.21 mmol, 1.0 당량)를 서서히 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(4.38 g, 43.27 mmol, 6.02 mL, 6.0 당량)를 -70°C 에서 서서히 적가한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 20°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O (50 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물 벤질 4-(3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.97 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[4807] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.69 - 9.63 (m, 1H), 7.48 - 7.20 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 2H)

[4808] 단계 B. 벤질 4-(3,3-디메톡시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4809] MeOH(20 mL) 중 벤질 4-(3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.97 g, 7.15 mmol, 1 당량)의 용액에 TsOH(1.48 g, 8.59 mmol, 1.2 당량) 및 4A MS(3 g, 7.15 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 여과물을 얻고, 이를 포화 NaHCO_3 용액으로 pH= 8로 처리하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 H_2O (50 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 벤질 4-(3,3-디메톡시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.9 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[4810] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.16 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 2H)

[4811] 단계 C. 4-(3,3-디메톡시프로필)피페리딘의 제조 절차

[4812] THF(50 mL) 중 벤질 4-(3,3-디메톡시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.9 g, 5.91 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 Pd/C(500 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2 로 수회 퍼지하였다. 혼합

물을 H₂(50 psi) 하에 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 메탄올 / 디클로로메탄의 용리제)에 의해 정제하여 4-(3,3-디메톡시프로필)피페리딘(655 mg, 3.1 mmol, 53.2% 수율, 90.0% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[4813] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.19 (s, 6H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.8 - 2.40 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.92 (m, 2H)

[4814] 단계 D. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸의 제조 절차

[4815] 2-메틸-2-부탄올(2 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(200 mg, 399.69 μ mol, 1.0 당량), 4-(3,3-디메톡시프로필)피페리딘(97.31 mg, 519.60 μ mol, 1.3 당량), Cs₂CO₃(390.68 mg, 1.20 mmol, 3.0 당량) 및 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2*H*-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로피리딘;디클로로팔라듐(38.88 mg, 39.97 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸(100 mg, 148.3 μ mol, 37.1% 수율, 90.0% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[4816] MS (ESI) *m/z*: 607.4 [M+H]⁺

[4817] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 4.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.23 (s, 8H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 3H), 1.34 - 1.29 (m, 2H)

[4818] 단계 E. 3-[7-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4819] THF(1 mL) 및 EtOH(1 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸(100 mg, 164.81 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 Pd(OH)₂ (23.15 mg, 164.81 μ mol, 1.0 당량) 및 Pd/C(50 mg, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-[7-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(65 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[4820] MS (ESI) *m/z*: 429.1 [M+H]⁺

[4821] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 3H)

[4822] 단계 F. 3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]프로파날의 제조 절차

[4823] 3-[7-[4-(3,3-디메톡시프로필)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(60 mg, 140.02 μ mol, 1.0 당량)과 HCOOH(6.73 mg, 140.02 μ mol, 1 mL, 1.0 당량)의 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]프로파날(60 mg, 조 물질)을 분홍색 오일로서 얻었다.

[4824] MS (ESI) *m/z*: 383.2 [M+H]⁺

[4825] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]프로필]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-

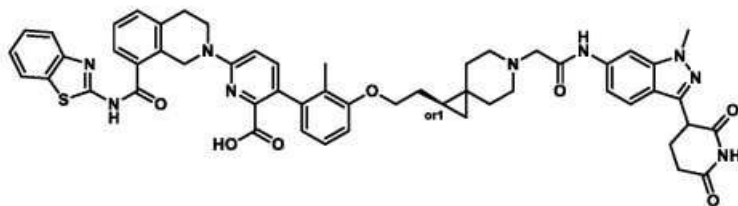
2-카르복실산의 제조 절차

[4826] DCM(2 mL) 및 *t*-BuOH(0.5 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-(4-피페리딜)에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(80 mg, 123.50 μ mol, 1.0 당량) 및 NaBH(OAc)₃(235.57 mg, 1.11 mmol, 9.0 당량)의 용액에 3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]프로파날(56.68 mg, 148.20 μ mol, 1.2 당량)을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20℃까지 가온시키고, 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM 및 *t*-BuOH를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[3-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]프로필]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(46.3 mg, 41.8 μ mol, 33.8% 수율, 95.6% 순도, FA)을 백색 고체로서 얻었다.

[4827] MS (ESI) m/z : 1015.5 [M+H]⁺

[4828] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 3.0 - 2.95 (m, 4H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 - 1.14 (m, 4H)

[4829] 실시예 116. 화합물 289a의 제조



[4830]

[4831] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[4832] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘산]

[4833] 단계 A. *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

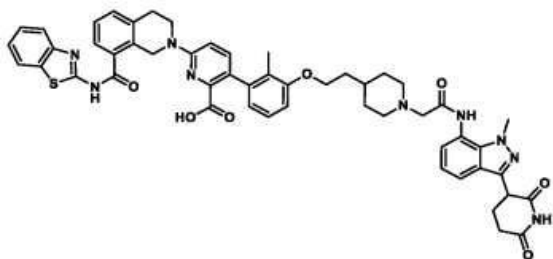
[4834] 디옥산(1 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 에틸 (S)-2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트(100 mg, 243.70 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(179.13 mg, 292.44 μ mol, 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(35.50 mg, 48.74 μ mol, 0.2 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 487.40 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브에서 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(140 mg, 171.6 μ mol, 70.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[4835] MS (ESI) m/z : 816.4 [M+H]⁺.

- [4836] 단계 B. (S)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세트산의 제조 절차
- [4837] THF(0.8 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트 (140 mg, 171.57 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(21.60 mg, 514.70 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 혼합한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼합한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 3으로 조정하고, 혼합물을 DCM / MeOH(20:1)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켜 (S)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세트산(120 mg, 152.3 μ mol, 88.8% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.
- [4838] MS (ESI) m/z : 788.3 [M+H]⁺
- [4839] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [4840] 피리딘(1.2 mL) 중 (S)-2-(1-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세트산(110 mg, 139.60 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(43.27 mg, 167.52 μ mol, 1.2 당량) 및 EDCI(40.14 mg, 209.40 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 mL × 3)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(8 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.
- [4841] MS (ESI) m/z : 1028.6 [M+H]⁺
- [4842] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차
- [4843] TFA(0.1 mL) 및 DCM(0.1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 97.26 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1S)-6-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산](98.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [4844] MS (ESI) m/z : 972.4 [M+H]⁺
- [4845] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.94 - 12.80 (m, 1H), 10.93 - 10.82 (m, 1H), 10.19 - 9.74 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 5H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.50 - 3.39 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 6H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.73 - 1.54 (m, 2H), 1.47 - 0.98 (m, 2H), 0.94

- 0.72 (m, 1H), 0.66 - 0.41 (m, 1H), 0.36 - 0.17 (m, 1H)

실시예 117. 화합물 101의 제조



6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

단계 A. 2-(*tert*-부틸) 8-메틸 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2,8(1H)-디카르복실레이트 [SMILES: O=C(N1CC2=C(C(OC)=O)C=CC=C2CC1)OC(C)(C)C]의 제조 절차

DMF(600 mL) 중 2-*tert*-부톡시카르보닐-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복실산(62 g, 223.57 mmol, 1 당량)의 용액에 MeI(38.08 g, 268.29 mmol, 16.70 mL, 1.2 당량) 및 K₂CO₃(61.80 g, 447.15 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(800 mL)(pH>8)에 붓고, EtOAc(300 mL × 3)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수(300 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 생성물을 얻었다. 갈색 오일로서의 조 생성물 2-(*tert*-부틸) 8-메틸 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2,8(1H)-디카르복실레이트(66 g, 조 물질)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

단계 B. *tert*-부틸 8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조 절차

2-MeTHF(350 mL) 중 1, 3-벤조티아졸-2-아민(35.73 g, 237.87 mmol, 1.05 당량)의 용액에 0℃에서 LiHMDS(1 M, 453.08 mL, 2 당량)를 첨가하고, 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, 2-MeTHF(350 mL) 중 2-(*tert*-부틸) 8-메틸 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2,8(1H)-디카르복실레이트(66.87 g, 226.54 mmol, 98.7% 순도, 1 당량)의 용액을 0℃에서 위의 용액에 첨가하고, 다시 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 60℃까지 가온시키고, 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(1L)에 붓고, EtOAc(500 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 25℃에서 EtOAc(500 mL)로부터의 재결정화에 의해 정제하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 EtOAc(300 mL)에 용해시키고, 용액을 10% 시트르산(100 mL × 3) 및 염수(150 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 25℃에서 에틸 아세테이트/석유 에테르=1/1 (600 mL)로부터의 재결정화에 의해 정제하였다. 제2 재결정화된 모액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% DCM/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 표제 생성물(5 g)을 얻었다. 조합된 3개 배치(batch) 생성물은 *tert*-부틸 8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실레이트(66.7 g, 162.88 mmol, 72.85% 2개 단계의 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다.

MS (ESI) *m/z*: 410.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.57 - 1.34 (m, 9H)

단계 C. N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

DCM(1000 mL) 중 *tert*-부틸 8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실레이트(61.7 g, 150.67 mmol, 1 당량)의 혼합물에 HCl/디옥산(600 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1, R_f = 0)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응

혼합물을 진공 하에 농축시켜 N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(59 g, 조 물질, 2HCl)를 백색 고체로서 얻었다. 고체를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4857] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.63 (br s, 2H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.22 (m, 4H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 3.11 (t, J = 5.8 Hz, 2H)

[4858] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4859] DMA(300 mL) 중 N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(30 g, 73.76 mmol, 94% 순도, 1 당량, 2HCl)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (120.17 g, 368.81 mmol, 5 당량) 및 *tert*-부틸 3-브로모-6-클로로-피리딘-2-카르복실레이트(21.80 g, 74.50 mmol, 1.01 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, *tert*-부틸 3-브로모-6-클로로-피리딘-2-카르복실레이트(5.8 g, 19.83 mmol, 2.69 e⁻¹ 당량)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 120°C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음물(1 L)에 부었다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 여과하였다. 케이크를 EtOH로 세척하고, 수집하였다. 케이크를 25°C에서 30분 동안 EtOH(200 mL)로 트리튜레이션하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트(24.6 g, 43.50 mmol, 58.98% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4860] MS (ESI) m/z : 565.0 [M+H]⁺

[4861] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.70 (brs, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)

[4862] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4863] *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트(1.5 g, 2.65 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(746.84 mg, 5.84 mmol, 846.76 μL , 2.2 당량), TEA(836.05 mg, 8.26 mmol, 1.15 mL, 3.11 당량) 및 Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (108.31 mg, 132.63 μmol , 0.05 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 CH_3CN (15 mL) 및 THF(5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(150 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기상을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=6/1 $\rightarrow$ 1/2)에 의해 정제하여 표제 생성물을 제공하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(9.2 g, 14.27 mmol, 55.0% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4864] MS (ESI) m/z : 613.7 [M+H]⁺

[4865] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.84 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.22 (s, 12H)

[4866] 단계 F. *tert*-부틸 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸] 피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[4867] THF(40 mL) 중 *tert*-부틸 4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 21.80 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(4.08 g, 21.80 mmol, 1 당량) 및 PPh_3 (7.43 g, 28.35 mmol, 1.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, DIAD(5.29 g, 26.16 mmol, 5.09 mL, 1.2 당량)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물 용액을 H_2O (100 mL)로 희석시키고, EtOAc 180 mL(60 mL

× 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O 180 mL(60 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 → 5/1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트(8.2 g, 18.5 mmol, 84.9% 수율, 90% 순도)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[4868] MS (ESI) *m/z*: 344.0 [M-56]⁺

[4869] 단계 G. 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘의 제조 절차

[4870] *tert*-부틸 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트(8.2 g, 20.59 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘(6 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4871] 단계 H. 에틸 2-[4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[4872] CH₃CN(30 mL) 중 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘(3 g, 10.06 mmol, 1 당량)의 용액에 에틸 2-브로모아세테이트(2.02 g, 12.07 mmol, 1.34 mL, 1.2 당량) 및 TEA(3.05 g, 30.18 mmol, 4.20 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물 용액을 H₂O(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(60 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 → 5/1)에 의해 정제하였다. 화합물 에틸 2-[4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-1-피페리딜]아세테이트(3 g, 7.7 mmol, 76.8% 수율, 99% 순도)를 백색 액체로서 수득하였다.

[4873] MS (ESI) *m/z*: 385.8 [M+H]⁺ (⁸⁰Br)

[4874] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4875] 1,4-디옥산(8 mL) 중 에틸 2-[4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-1-피페리딜]아세테이트(700 mg, 1.82 mmol, 1 당량)의 용액에 *ditert*-부틸(사이클로헥틸)포스판;디클로로팔라듐;철(237.43 mg, 364.29 μmol, 0.2 당량), KF(1.5 M, 1.82 mL, 1.5 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(1.23 g, 2.00 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물 용액을 H₂O(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(60 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 → 1/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(600 mg, 721.5 μmol, 39.6% 수율, 95% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다.

[4876] MS (ESI) *m/z*: 790.5 [M+H]⁺

[4877] 단계 J. 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[4878] THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(600 mg, 759.51 μmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(95.62 mg, 2.28 mmol, 3 당량) 및 H₂O(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. pH를 시트르산으로 5로 조정하였다. 혼합물 용액을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]-1-피페리딜]아세트산(410 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4879] MS (ESI) m/z : 762.3 [M+H]⁺

[4880] 단계 K. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4881] DMF(1 mL) 중 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]-1-피페리딜]아세트산(110 mg, 144.37 μ mol, 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(48.47 mg, 187.68 μ mol, 1.3 당량)의 용액에 HATU(71.36 mg, 187.68 μ mol, 1.3 당량) 및 DIEA(55.98 mg, 433.11 μ mol, 75.44 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 mL)로 처리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[4882] MS (ESI) m/z : 1002.7 [M+H]⁺

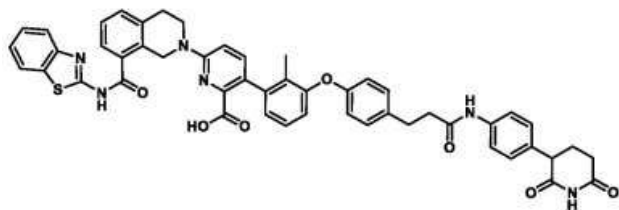
[4883] 단계 L. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4884] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 69.85 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 193.37 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(23.1 mg, 24.4 μ mol, 35% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4885] MS (ESI) m/z : 946.5 [M+H]⁺

[4886] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.9 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.28 (m, 7H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 3H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 2H)

[4887] 실시예 118. 화합물 102의 제조



[4888]

[4889] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜]아닐리노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4890] 단계 A. 2,6-디벤질옥시-3-(4-니트로페닐)피리딘의 제조 절차

[4891] 1,4-디옥산(40 mL) 및 H₂O(4 mL) 중 (2, 6-디벤질옥시-3-피리딜)보론산(4 g, 11.93 mmol, 1 당량), 1-브로모-4-니트로-벤젠(2.65 g, 13.13 mmol, 1.1 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(873.26 mg, 1.19 mmol, 0.1 당량) 및

Na₂CO₃(3.79 g, 35.80 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 → 50/1)에 의해 정제하여 2,6-디벤질옥시-3-(4-니트로페닐)피리딘(4.6 g, 11.1 mmol, 93.4% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[4892] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 10H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)

[4893] 단계 B. 3-(4-아미노페닐)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[4894] THF(40 mL) 및 EtOH(30 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-(4-니트로페닐)피리딘(4.6 g, 11.15 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd(OH)₂ (1.57 g, 1.12 mmol, 10% 순도, 0.1 당량) 및 Pd/C(1.17 g, 1.12 mmol, 10% 순도, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 Psi 또는 atm.) 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄: 메탄올 = 100/1 → 20/1)에 의해 정제하여 3-(4-아미노페닐)피페리딘-2,6-디온(900 mg, 4.4 mmol, 39.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[4895] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.79 - 10.68 (m, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.59 - 6.45 (m, 2H), 4.98 (b s, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 2H)

[4896] 단계 C. 메틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 페닐]프로파노에이트의 제조 절차

[4897] NMP(10 mL) 중 메틸 3-(4-하이드록시페닐) 프로파노에이트(1 g, 5.55 mmol, 1 당량)의 용액에 1,3-디브로모-2-메틸-벤젠 (4.16 g, 16.65 mmol, 3 당량), CuI(528.44 mg, 2.77 mmol, 0.5 당량), Cs₂CO₃(2.17 g, 6.66 mmol, 1.2 당량) 및 디피발로일메탄(255.65 mg, 1.39 mmol, 285.65 μL, 0.25 당량)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 메틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 페닐]프로파노에이트(1.68 g, 4.33 mmol, 78.02% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4898] MS (ESI) m/z: 350.7 [M+H]⁺

[4899] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

[4900] 단계 D. tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-메톡시-3-옥소-프로필) 페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4901] 디옥산(10 mL) 중 메틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 페닐]프로파노에이트(1 g, 2.86 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(1.93 g, 3.15 mmol, 1.1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(417.09 mg, 572.71 μmol, 0.2 당량) 및 K₃PO₄(1.5 M, 5.73 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 3회 퍼지하고, N₂ 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-메톡시-3-옥소-프로필) 페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1 g, 1.30 mmol, 45.34% 수율, 98% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4902] MS (ESI) m/z: 755.3 [M+H]⁺.

[4903] 단계 E. 3-[4-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]페닐]프로판산의 제조 절차

[4904] THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(3-메톡시-3-옥소-프로필) 페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(500 mg, 662.35 μmol , 1 당량)의 용액에 25℃에서 LiOH.H₂O(1 M, 1.99 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 pH = 6으로 산성화시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 3-[4-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]페닐]프로판산(616 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4905] MS (ESI) m/z : 741.3 [M+H]⁺.

[4906] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)아닐리노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4907] DMF(1 mL) 중 3-[4-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]페닐]프로판산(150 mg, 202.47 μmol , 1 당량)의 용액에 DIEA(78.50 mg, 607.40 μmol , 105.80 μL , 3 당량), HATU(92.38 mg, 242.96 μmol , 1.2 당량) 및 3-(4-아미노페닐)피페리딘-2,6-디온(45.48 mg, 222.71 μmol , 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)아닐리노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 107.9 μmol , 53.3% 수율)를 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4908] MS (ESI) m/z : 927.4 [M+H]⁺.

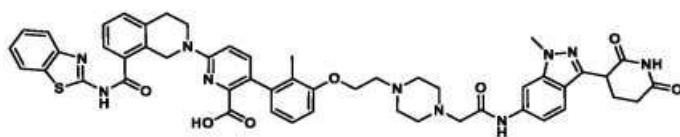
[4909] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)아닐리노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4910] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)아닐리노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 97.08 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 139.13 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)아닐리노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(29.2 mg, 31.7 μmol , 32.6% 수율, 94.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[4911] MS (ESI) m/z : 871.3 [M+H]⁺.

[4912] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.92 - 12.77 (m, 1H), 10.84 - 10.77 (m, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.90 (s, 3H)

[4913] 실시예 119. 화합물 103의 제조



[4914]

[4915] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4916] 단계 A. 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-메틸-벤젠의 제조 절차

[4917] CH₃CN(40 mL) 중 1,2-디브로모에탄(36.16 g, 192.48 mmol, 14.52 mL, 8 당량)의 용액에 Cs₂CO₃(15.68 g, 48.12 mmol, 2 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(4.5 g, 24.06 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 → 20/1)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-메틸-벤젠(4.5 g, 15.3 mmol, 63.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[4918] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

[4919] 단계 B. 에틸 2-[4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페라진-1-일]아세테이트의 제조 절차

[4920] DMF(10 mL) 중 에틸 2-피페라진-1-일아세테이트(585.83 mg, 3.40 mmol, 1.00 당량)의 용액에 DIPEA(1.54 g, 11.91 mmol, 2.07 mL, 3.5 당량) 및 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-메틸-벤젠(1 g, 3.40 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)과 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(10 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 → 1/100)에 의해 정제하였다. 화합물 에틸 2-[4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페라진-1-일]아세테이트(2.6 g, 6.49 mmol, 95.42% 수율, 96.2% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4921] MS (ESI) m/z: 385.1 [M+H]⁺

[4922] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 3H).

[4923] 단계 C. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4924] 1,4-디옥산(10 mL) 중 에틸 2-[4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페라진-1-일]아세테이트(1 g, 2.60 mmol, 1 당량), tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.27 g, 2.08 mmol, 0.8 당량), K₂CO₃(1.5 M, 2.60 mL, 1.5 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(378.03 mg, 519.08 μmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/MeOH = 8:1)에 의해 정제하였다. 화합물 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.3 g, 1.6 mmol, 63.3% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[4925] MS (ESI) m/z: 791.3 [M+H]⁺

[4926] 단계 D. 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피페라진-1-일]아세트산의 제조 절차

[4927] THF(2 mL) 중 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.3 g, 1.64 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(1 M, 4.93 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피페라진-1-일]아세트산(250 mg, 327.6 μmol, 19.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4928] MS (ESI) m/z : 763.3 [M+H]⁺

[4929] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4930] DMF(0.1 mL) 중 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]피페라진-1-일]아세트산(140 mg, 183.51 μmol , 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(56.87 mg, 220.21 μmol , 1.2 당량)의 용액에 DIPEA(71.15 mg, 550.52 μmol , 95.89 μL , 3 당량) 및 HATU(83.73 mg, 220.21 μmol , 1.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)에 서서히 첨가하고, 회색 고체가 침전되었다. 조합된 용액을 여과하고, DCM(10 mL)에 용해시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(220 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[4931] MS (ESI) m/z : 1003.5 [M+H]⁺

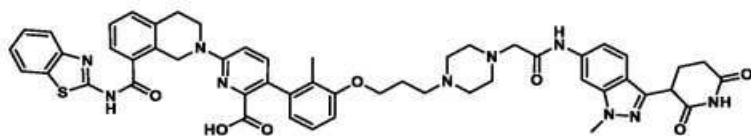
[4932] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4933] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(113.46 mg, 113.10 μmol , 1 당량)와 TFA(12.90 mg, 113.10 μmol , 8.37 μL , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(53 mg, 56.0 μmol , 49.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4934] MS (ESI) m/z : 947.3 [M+H]⁺

[4935] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.99 - 12.68 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.85 - 9.73 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.98 (d, J = 8.88.9 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)

[4936] 실시예 120. 화합물 104의 제조



[4937]

[4938] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4939] 단계 A. 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠의 제조 절차

[4940] CH₃CN(25 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모프로판(10.79 g, 53.47 mmol, 5.45 mL, 5 당량) 및 Cs₂CO₃(10.45 g, 32.08 mmol, 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 1%

에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠(2.4 g, 7.0 mmol, 65.8% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4941] 단계 B. 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페라진-1-일]아세테이트의 제조 절차

[4942] DMF(25 mL) 중 1-브로모-3-(3-브로모프로폭시)-2-메틸-벤젠(2.15 g, 6.97 mmol, 1 당량), 에틸 2-피페라진-1-일아세테이트(1.2 g, 6.97 mmol, 1 당량) 및 DIPEA(3.60 g, 27.87 mmol, 4.85 mL, 4 당량)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페라진-1-일]아세테이트(1.3 g, 3.1 mmol, 46.0% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[4943] MS (ESI) m/z : 401.1 [M+H]⁺ (⁸⁰Br).

[4944] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4945] 디옥산(3 mL) 중 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페라진-1-일]아세테이트(380 mg, 951.61 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(816.07 mg, 1.33 mmol, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(138.61 mg, 190.32 μ mol, 0.2 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 951.61 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% DCM/ MeOH의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(546 mg, 610.44 μ mol, 64.15% 수율, 90% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[4946] MS (ESI) m/z : 805.5 [M+H]⁺.

[4947] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.17 (dq, J = 2.8, 7.2 Hz, 4H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.63 (m, 10H), 2.28 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.08 (s, 9H)

[4948] 단계 D. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산의 제조 절차

[4949] THF(1.2 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(230 mg, 285.72 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(35.97 mg, 857.15 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, H₂O(2 mL)에 재용해시킨 다음, 1 M HCl을 첨가하여 pH를 2로 조정하고, 잔류물을 여과하고 건조시켰다. 잔류물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산(206 mg, 225.3 μ mol, 78.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4950] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4951] DMF(2 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산(150 mg, 193.06 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(59.84 mg, 231.68 μ mol, 1.2 당량), HATU(73.41 mg,

193.06 μmol , 1 당량) 및 DIPEA(74.86 mg, 579.19 μmol , 100.88 μL , 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (2 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 6 mL(2 mL * 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 소듐 클로라이드(3 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 반응 혼합물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 125.3 μmol , 64.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4952] MS (ESI) m/z : 1017.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

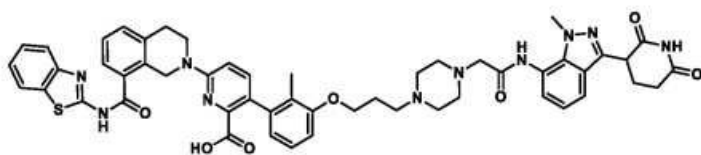
[4953] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4954] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 117.97 μmol , 1 당량) 및 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 114.49 당량)의 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(42.32 mg, 43.3 μmol , 36.7% 수율, 98.3% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4955] MS (ESI) m/z : 961.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4956] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 10.88 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 10H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 5H).

[4957] 실시예 121. 화합물 105의 제조



[4958]

[4959] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4960] 단계 A. 7-브로모-3-요오도-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[4961] DMF(1.79 L) 중 화합물 7-브로모-3-요오도-1*H*-인다졸(298 g, 849 mmol, 1.00 당량)의 용액에 0℃에서 Cs_2CO_3 (415 g, 1.27 mol, 1.50 당량)를 첨가한 다음, 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, CH_3I (181 g, 1.27 mol, 79 mL, 1.50 당량)를 0℃에서 반응물에 적가하고, 첨가 후, 현탁액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 물(8.4 L)에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(800 mL, 400 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(400 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 $\rightarrow$ 0/1)에 의해 정제하여 화합물 7-브로모-3-요오도-1-메틸-1*H*-인다졸(160 g, 52.3% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다.

- [4962] MS (ESI) m/z : 336.8 $[M+H]^+$
- [4963] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H).
- [4964] 단계 B. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1H-인다졸의 제조 절차
- [4965] 디옥산(980 mL) 및 H₂O(490 mL) 중 화합물 7-브로모-3-요오도-1-메틸-1H-인다졸(140 g, 415 mmol, 1.00 당량)의 용액에 화합물 (2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)보론산(139 g, 415 mmol, 1.00 당량), K₃PO₄(220 g, 1.04 mol, 2.50 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(14.4 g, 12.5 mmol, 0.03 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 현탁액을 N₂로 3회 퍼지하고, 90℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 20℃까지 냉각시키고, 셀라이트 패드에 의해 여과하였다. 여과물을 물(900 mL)에 붓고, 수성상을 에틸 아세테이트(900 mL, 450 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(400 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 → 0/1)에 의해 정제하여 화합물 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1H-인다졸(120 g, 240 mmol, 57.7% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다.
- [4966] MS (ESI) m/z : 500.1 $[M+H]^+$
- [4967] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 2H), 7.35 - 7.39 (m, 9H), 7.27 - 7.33 (m, 7H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 4.35 (s, 3H).
- [4968] 단계 C. N-벤질-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-아민의 제조 절차
- [4969] 디옥산(1.2 L) 중 화합물 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1H-인다졸(120 g, 240 mmol, 1.00 당량), 페닐메탄아민(38.6 g, 360 mmol, 39.2 mL, 1.50 당량), Cs₂CO₃(156 g, 479 mmol, 2.00 당량), BINAP(10.5 g, 16.8 mmol, 0.07 당량) 및 Pd₂(dba)₃(4.39 g, 4.80 mmol, 0.02 당량)의 용액을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 셀라이트 패드에 의해 여과하고, 필터 케이크를 THF(300 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 → 0/1)에 의해 정제하였다. 조 물질을 20℃에서 1시간 동안 EtOH(250 mL)로 트리투레이션하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 N-벤질-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-아민(110 g, 209 mmol, 87.1% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.
- [4970] MS (ESI) m/z : 527.2 $[M+H]^+$
- [4971] $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 4H), 7.26 - 7.33 (m, 12H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 4H), 4.40 (s, 5H).
- [4972] 단계 D. 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [4973] THF(300 mL) 및 EtOH(300 mL) 중 N-벤질-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-아민(60 g, 114 mmol, 1.00 당량) 및 AcOH(6.84 g, 114 mmol, 6.52 mL, 1.00 당량)의 용액에 Pd/C(15.0 g, 10% 순도) 및 Pd(OH)₂(15.0 g, 21.4 mmol, 20% 순도)를 첨가한 다음, 현탁액을 50 psi(H₂) 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 2개 반응을 작업을 위해 조합하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(4.0 L)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 25℃에서 5시간 동안 EtOAc/MTBE = 1/1(150 mL)로 트리투레이션하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(51.0 g, 83.9% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다.
- [4974] MS (ESI) m/z : 259.2 $[M+H]^+$

[4975] ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 4.4, 5.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.58 - 3.61 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 2.26 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.16 (m, 1H)

[4976] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4977] DMF(2 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]피페라진-1-일]아세트산(200 mg, 257.42 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(73.13 mg, 283.16 μmol , 1.1 당량), HATU(97.88 mg, 257.42 μmol , 1 당량) 및 DIPEA(99.81 mg, 772.26 μmol , 134.51 μL , 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (2 mL)의 첨가에 의해 퀀칭한 다음, 에틸 아세테이트 6 mL(2 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 소듐 클로라이드(3 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다른 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 108.6 μmol , 42.2% 수율, 85% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4978] MS (ESI) m/z : 1017.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

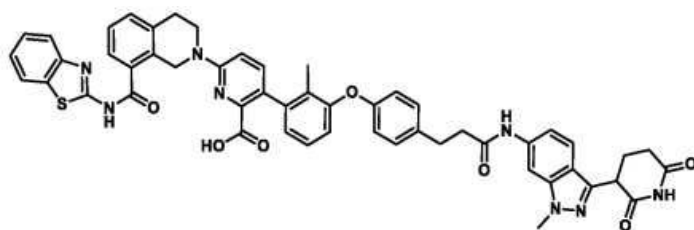
[4979] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4980] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 127.80 μmol , 1 당량) 및 TFA(14.57 mg, 127.80 μmol , 9.46 μL , 1 당량)의 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(18.8 mg, 18.6 μmol , 14.6% 수율, 95.5% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[4981] MS (ESI) m/z : 961.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4982] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 12.28 - 11.84 (m, 1H), 10.95 - 10.80 (m, 2H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.25 (m, 6H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 6H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 4H), 3.56 - 3.25 (m, 5H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.44 - 2.10 (m, 5H), 1.93 (s, 3H).

[4983] 실시예 122. 화합물 107의 제조



[4984]

[4985] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-

피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[4986] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[4987] DMF(2 mL) 중 3-[4-[3-[6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]페닐]프로판산(200 mg, 269.95 μmol , 1.1 당량)의 용액에 25℃에서 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(63.38 mg, 245.41 μmol , 1 당량), HATU(102.64 mg, 269.95 μmol , 1.1 당량) 및 DIPEA(95.15 mg, 736.24 μmol , 128.24 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 여과하여 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[4988] MS (ESI) m/z : 981.5 $[M+H]^+$.

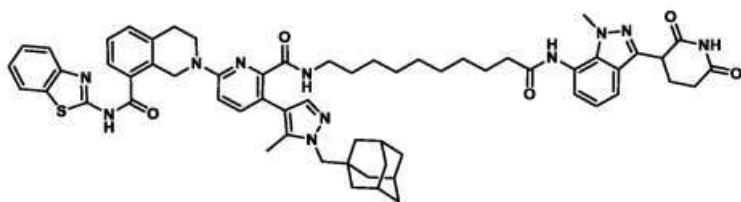
[4989] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[4990] DCM(1 mL) 및 TFA(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 244.62 μmol , 1 당량)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-3-옥소-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(40.5 mg, 41.4 μmol , 16.9% 수율, 99.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4991] MS (ESI) m/z : 925.6 $[M+H]^+$.

[4992] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.31 (m, 8H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 1.89 (s, 3H)

[4993] 실시예 123. 화합물 109의 제조



[4994]

[4995] 2-(5-(1-((3R, 5R, 7R)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((10-((3-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일) 아미노)-10-옥소데실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

[4996] 단계 A. 메틸 10-아미노데카노에이트의 제조 절차

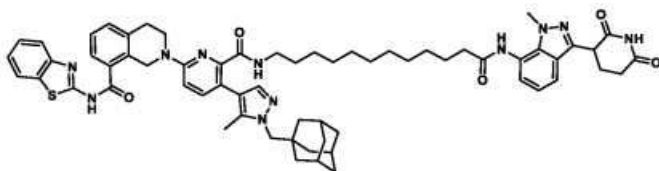
[4997] MeOH(10 mL) 중 10-아미노데칸산(1 g, 5.34 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 SOCl_2 (952.89 mg, 8.01 mmol, 581.03 μL , 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 10-아미노데카노에이트(1.22 g, 조 물질)를 유백색 고체로서 얻었다.

- [4998] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 3.64 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.40 - 1.32 (m, 10H).
- [4999] 단계 B. 메틸 10-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)데카노에이트의 제조 절차
- [5000] DMF(10 mL) 중 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산(1 g, 1.52 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 메틸 10-아미노데카노에이트(360.90 mg, 1.52 mmol, 1 당량, HCl), HATU(577.15 mg, 1.52 mmol, 1 당량) 및 DIPEA(588.53 mg, 4.55 mmol, 793.17 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, EtOAc(30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaHCO_3 (10 mL $\times$ 3), 염수(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% MeOH/DCM의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 10-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)데카노에이트(861 mg, 989.7 μmol , 65.2% 수율, 96.8% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.
- [5001] MS (ESI) m/z : 842.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [5002] 단계 C. 10-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)데칸산의 제조 절차
- [5003] THF(1 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 메틸 10-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)데카노에이트(831 mg, 986.82 μmol , 1 당량)의 용액에 25℃에서 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (124.23 mg, 2.96 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(4 mL)로 처리하였다. pH를 1 M HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 10-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)데칸산(670 mg, 778.6 μmol , 78.9% 수율, 96.2% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [5004] MS (ESI) m/z : 828.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [5005] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 6H), 1.61 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 4H), 1.16 (d, J = 3.2 Hz, 6H)
- [5006] 단계 D. 2-(5-(1-((3R, 5R, 7R)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((10-((3-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-10-옥소데실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차
- [5007] DMF(1 mL) 중 10-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)데칸산(100.00 mg, 120.76 μmol , 1 당량)의 용액에 25℃에서 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(31.19 mg, 120.76 μmol , 1 당량), HATU(45.92 mg, 120.76 μmol , 1 당량) 및 DIPEA(46.82 mg, 362.29 μmol , 63.10 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 물 1 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 2-(5-(1-((3R, 5R, 7R)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((10-((3-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-10-옥소데실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1, 2, 3, 4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(29.2 mg, 25.6 μmol , 21.2% 수율, 93.5% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5008] MS (ESI) m/z : 1068.3 [M+H]⁺

[5009] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.85 - 12.80 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.01 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 5H), 1.56 (s, 2H), 1.51 (s, 7H), 1.33 - 1.20 (m, 7H), 1.20 - 1.07 (m, 7H)

[5010] 실시예 124. 화합물 110의 제조



[5011]

[5012] 2-(5-(1-((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

[5013] 단계 A. 메틸 12-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)도데카노에이트의 제조 절차

[5014] DMF(10 mL) 중 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린산(1 g, 1.52 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 메틸 12-아미노도데카노에이트; 하이드로클로라이드(403.48 mg, 1.52 mmol, 1 당량), DIPEA(588.53 mg, 4.55 mmol, 793.17 μ L, 3 당량) 및 HATU(577.15 mg, 1.52 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaHCO₃(10 mL $\times$ 3), 염수(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% MeOH/DCM의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 12-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)도데카노에이트(1 g, 1.1 mmol, 74.0% 수율, 97.8% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5015] MS (ESI) m/z : 871.0 [M+H]⁺.

[5016] 단계 B. 12-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)도데칸산의 제조 절차

[5017] THF(1 mL) 및 H₂O(0.1 mL) 중 메틸 12-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)도데카노에이트(970 mg, 1.11 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 LiOH $\cdot$ H₂O(140.34 mg, 3.34 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(4 mL)로 처리하였다. pH를 1 M HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 12-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피롤린아미도)도데칸산(658 mg, 732.3 μ mol, 65.6% 수율, 95.2% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5018] MS (ESI) m/z : 856.9 [M+H]⁺.

[5019] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H),

2.04 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 6H), 1.52 (s, 7H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.17 (m, 7H), 1.11 (d, $J = 11.6$ Hz, 6H)

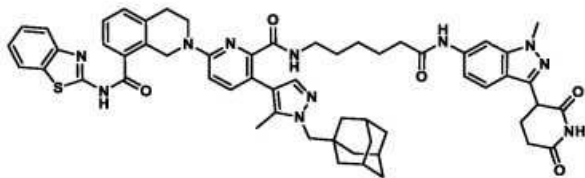
[5020] 단계 C. 2-(5-(1-((3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

[5021] DMF(1 mL) 중 12-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)도데칸산 (80.00 mg, 93.44 μ mol, 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(26.55 mg, 102.79 μ mol, 1.10 당량), HATU(39.08 mg, 102.79 μ mol, 1.10 당량), TEA(47.28 mg, 467.22 μ mol, 65.03 μ L, 5.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 2-(5-(1-((3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(16.3 mg, 14.3 μ mol, 15.3% 수율, 96.3% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5022] MS (ESI) m/z : 1096.3 [M+1]⁺.

[5023] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.39 (m, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 5H), 1.69 - 1.64 (m, 3H), 1.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 1.47 - 1.38 (m, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 5H), 1.23 - 1.16 (s, 7H)

[5024] 실시예 125. 화합물 111의 제조



[5025]

[5026] 2-(5-(1-(((3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

[5027] 단계 A. 메틸 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)헥사노에이트의 제조 절차

[5028] DMF(10 mL) 및 메틸 6-아미노헥사노에이트(551.48 mg, 3.04 mmol, 2 당량, HCl) 중 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린산(1 g, 1.52 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(692.58 mg, 1.82 mmol, 1.2 당량) 및 DIEA(588.53 mg, 4.55 mmol, 793.17 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 적가하여 처리하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)헥사노에이트(690 mg, 816.4 μ mol, 53.7% 수율, 93% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5029] MS (ESI) m/z : 786.9 [M+H]⁺

[5030] 단계 B. 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)헥산산의 제조 절차

[5031] THF(7 mL) 중 메틸 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)헥사노에이트(670 mg, 852.42 μmol , 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(1 M, 2.56 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 HCl(1 M)을 pH= 6으로 첨가하고, 여과하여 필터 케이크를 얻었다. 조 생성물을 25℃에서 0.5시간 동안 CH₃CN(5 mL)으로 트리튬레이션 하여 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)헥산산(552.07 mg, 642.20 μmol , 75.3% 수율, 89.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5032] MS (ESI) m/z : 772.1 [M+H]⁺

[5033] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 4H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 10H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H).

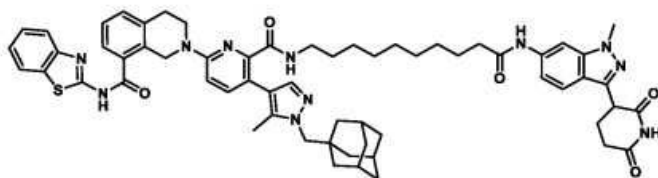
[5034] 단계 C. 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

[5035] DMF(1 mL) 중 6-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린아미도)헥산산 (80 mg, 103.63 μmol , 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(29.44 mg, 113.99 μmol , 1.1 당량)의 용액에 HATU(47.28 mg, 124.36 μmol , 1.2 당량) 및 DIEA(40.18 mg, 310.89 μmol , 54.15 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-6-옥소헥실)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(68.6 mg, 62.5 μmol , 60.3% 수율, 92.1% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5036] MS (ESI) m/z : 1012.4 [M+H]⁺

[5037] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.92 - 12.80 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 4H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 12H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 2H).

[5038] 실시예 126. 화합물 112의 제조



[5039]

[5040] 2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[10-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-10-옥소-데실]카르바모일]-2-피리딜]-N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드

[5041] 단계 A. 2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[10-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-10-옥소-데실]카르바모일]-2-피리딜]-N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-

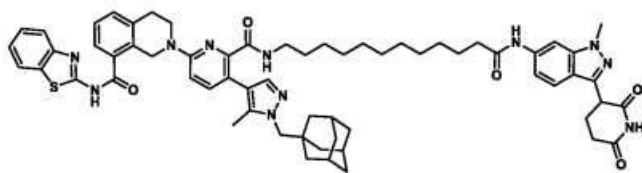
8-카르복사미드의 제조 절차

[5042] DMF(1 mL) 중 10-[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]테칸산(80 mg, 96.61 μmol , 1 당량), HATU(36.73 mg, 96.61 μmol , 1 당량) 및 DIPEA(37.46 mg, 289.83 μmol , 50.48 μL , 3 당량)의 용액에 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.45 mg, 106.27 μmol , 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 잔류물로서 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(에틸 아세테이트 : MeOH = 30 : 1)에 의해 정제하여 2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[10-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-10-옥소-데실]카르바모일]-2-피리딘]-*N*-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-8-카르복사미드(25.6 mg, 22.5 μmol , 23.3% 수율, 93.6% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[5043] MS (ESI) m/z : 535.1 [M+2H]⁺.

[5044] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.08 (dt, J = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 2H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 3H), 2.46 - 2.29 (m, 5H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.70 - 1.65 (m, 5H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 6H), 1.20 - 1.18 (m, 4H).

[5045] 실시예 127. 화합물 113의 제조



[5046]

[5047] 2-(5-(1-((3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

[5048] 단계 A. 2-(5-(1-((3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

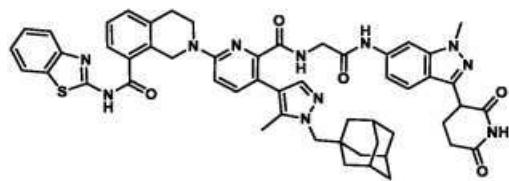
[5049] DMF(1 mL) 중 12-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜린아미도)도데칸산(60.00 mg, 70.08 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(18.10 mg, 70.08 μmol , 1.00 당량), TEA(21.27 mg, 210.24 μmol , 29.26 μL , 3.00 당량), HATU(29.31 mg, 77.09 μmol , 1.10 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 2-(5-(1-((3*r*,5*r*,7*r*)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((12-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-12-옥소도데실)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(18.6 mg, 16.1 μmol , 23.0% 수율, 95.3% 순도)를 유백색 고체로서 얻었다.

[5050] MS (ESI) m/z : 1096.5 [M+1]⁺.

[5051] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.07 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (s, 3H),

1.76 - 1.68 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.42 - 1.27 (m, 9H), 1.20 - 1.14 (s, 7H)

[5052] 실시예 128. 화합물 115의 제조



[5053]

[5054] 2-(5-(1-((1R,3S)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

[5055] 단계 A. 1-(1-아다만틸메틸)피라졸의 제조 절차

[5056] DMF(200 mL) 중 1H-피라졸(13.50 g, 198.30 mmol, 1.00 당량)의 용액에 Cs₂CO₃(129.22 g, 396.61 mmol, 2.00 당량) 및 1-(브로모메틸)아다만탄(45.44 g, 198.30 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(600 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(300 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(150 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 → 50/1)에 의해 정제하여 1-(1-아다만틸메틸)피라졸(42 g, 194.1 mmol, 97.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[5057] MS (ESI) *m/z*: 217.3 [M+H]⁺.

[5058] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 1.53 (s, 6H)

[5059] 단계 B. 1-(1-아다만틸메틸)-4-요오도-피라졸의 제조 절차

[5060] DMF(400 mL) 중 1-(1-아다만틸메틸)피라졸(38.00 g, 175.66 mmol, 1.00 당량)의 용액에 NIS(51.38 g, 228.36 mmol, 1.30 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(1.5 L)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(1 L × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(1500 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(1-아다만틸메틸)-4-요오도-피라졸(60.00 g, 175.3 mmol, 99.8% 수율)을 붉은색 고체로서 얻었다.

[5061] MS (ESI) *m/z*: 342.9 [M+H]⁺.

[5062] 단계 C. 1-(1-아다만틸메틸)-4-요오도-5-메틸-피라졸의 제조 절차

[5063] THF(300 mL) 중 1-(1-아다만틸메틸)-4-요오도-피라졸(30.00 g, 87.66 mmol, 1.00 당량)에 -75℃에서 LDA(2 M, 78.90 mL, 1.80 당량)를 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 이러한 동안 온도는 -20℃까지 상승되었다. MeI(16.18 g, 113.96 mmol, 7.09 mL, 1.30 당량)를 적가하였다. 반응물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(200 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄: 메탄올=100/1 → 20/1)에 의해 정제하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 25℃에서 30분 동안 석유 에테르=100 mL로 트리투레이션하여 1-(1-아다만틸메틸)-4-요오도-5-메틸-피라졸(26 g, 72.9 mmol, 83.2% 수율)을 붉은색 고체로서 얻었다.

[5064] MS (ESI) *m/z*: 356.9 [M+H]⁺.

[5065] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H)

[5066] 단계 D. 1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸의 제조 절차

- [5067] 디옥산(150 mL) 중 1-(1-아다만틸메틸)-4-요오도-5-메틸-피라졸(15.00 g, 42.11 mmol, 1 당량)의 용액에 TEA(12.78 g, 126.32 mmol, 17.58 mL, 3.00 당량), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(3.44 g, 4.21 mmol, 0.10 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(10.78 g, 84.21 mmol, 12.22 mL, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 → 10/1)에 의해 정제하여 1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(12 g, 33.6 mmol, 79.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [5068] MS (ESI) *m/z*: 357.1 [M+H]⁺.
- [5069] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.33 (s, 12H).
- [5070] 단계 E. *tert*-부틸 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜리네이트의 제조 절차
- [5071] 디옥산(50 mL) 및 H₂O(15 mL) 중 1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (4.10 g, 11.49 mmol, 1.30 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-브로모피콜리네이트(5.00 g, 8.84 mmol, 1.00 당량), Ad2nBup-Pd-G3(643.94 mg, 884.20 μmol, 0.10 당량), K₂CO₃(3.67 g, 26.53 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(120 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(150 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 → 1/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜리네이트(6.00 g, 6.6 mmol, 74.9% 수율, 79% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [5072] MS (ESI) *m/z*: 715.1 [M+H]⁺.
- [5073] 단계 F. 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜린산의 제조 절차
- [5074] DCM(100 mL) 중 *tert*-부틸 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜리네이트(12.00 g, 16.79 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA(123.20 g, 1.08 mol, 80 mL, 64.37 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mL)으로 희석시키고, 물(800 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(500 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 25℃에서 12시간 동안 MeCN(100 mL)으로 트리투레이션하여 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜린산(11 g, 16.70 mmol, 99.47% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.
- [5075] MS (ESI) *m/z*: 659.1 [M+H]⁺.
- [5076] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.96 - 12.77 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.67 - 1.62 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 9H).
- [5077] 단계 G. 메틸 2-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜린아미도)아세테이트의 제조 절차
- [5078] DMF(10 mL) 중 3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피콜린산(940.00 mg, 1.43 mmol, 1.00 당량)의 용액에 HATU(651.02 mg,

1.71 mmol, 1.20 당량), DIEA(553.22 mg, 4.28 mmol, 745.58 μ L, 3.00 당량) 및 메틸 2-아미노아세테이트 (214.97 mg, 1.71 mmol, 1.20 당량, HCl)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(80 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 50 mL(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 60 mL(60 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 메틸 2-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)아세테이트(900 mg, 1.1 mmol, 82.1% 수율, 95% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5079] MS (ESI) m/z : 730.1 [M+H]⁺.

[5080] 단계 H. 2-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)아세트산의 제조 절차

[5081] THF(10 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 메틸 2-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)아세테이트(900.00 mg, 1.23 mmol, 1.00 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(155.23 mg, 3.70 mmol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 pH = 5로 산성화시키고, DCM(50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 25℃에서 30분 동안 석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1(10 mL)로 트리투레이션하여 2-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)아세트산(500.3 mg, 698.8 μ mol, 56.6% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[5082] MS (ESI) m/z : 716.2 [M+H]⁺.

[5083] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.67 - 12.39 (m, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.68 - 1.63 (m, 3H), 1.59 - 1.52 (m, 9H)

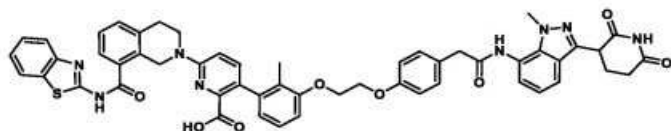
[5084] 단계 I. 2-(5-(1-((1*R*,3*S*)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

[5085] DMF(0.6 mL) 중 2-(3-(1-(아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피롤린아미도)아세트산(60 mg, 83.82 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(21.65 mg, 83.82 μ mol, 1 당량), HATU(31.87 mg, 83.82 μ mol, 1 당량) 및 DIPEA(32.50 mg, 251.45 μ mol, 43.80 μ L, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 2-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]아세트산(60 mg, 83.82 μ mol, 1 당량)을 25℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 2-(5-(1-((1*R*,3*S*)-아다만탄-1-일메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-((2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)카르바모일)피리딘-2-일)-*N*-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(13.9 mg, 12.8 μ mol, 15.3% 수율, 97.5% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5086] MS (ESI) m/z : 965.5 [M+H]⁺.

[5087] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 4H), 7.36 - 7.42 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.84 (m, 2H), 2.44 - 2.52 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 10H).

[5088] 실시예 129. 화합물 118의 제조



[5089]

[5090] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]페녹시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5091] 단계 A. 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-메틸벤젠의 제조 절차

[5092] CH₃CN(20 mL) 중 3-브로모-2-메틸페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량), 1,2-디브로모에탄(10.00 g, 53.23 mmol, 4.02 mL, 5.00 당량) 및 K₂CO₃(4.41 g, 31.94 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 30 mL로 희석시키고, EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-메틸벤젠(1.8 g, 6.1 mmol, 57.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5093] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)

[5094] 단계 B. 메틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)페닐)아세테이트의 제조 절차

[5095] CH₃CN(3 mL) 중 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-메틸벤젠(200 mg, 680.31 μmol, 1 당량), 메틸 2-(4-하이드록시페닐)아세테이트(135.66 mg, 816.37 μmol, 1.2 당량) 및 K₂CO₃(282.07 mg, 2.04 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1)에 의해 정제하여 메틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)페닐)아세테이트(150 mg, 395.5 μmol, 58.1% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5096] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 3H), 4.36 - 4.33 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)

[5097] 단계 C. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)페녹시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

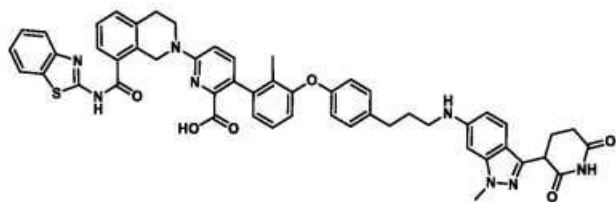
[5098] tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(218.05 mg, 355.97 μmol, 0.9 당량), 메틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)페닐)아세테이트(150 mg, 395.52 μmol, 1 당량), KF(1.5 M, 791.05 μL) 및 Ad₂nBup-Pd-G₃(28.80 mg, 39.55 μmol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 1,4-디옥산(4 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고, EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL × 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1.5: 1)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)페녹시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(220 mg, 280.2 μmol, 70.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5099] MS (ESI) m/z: 785.4 [M+H]⁺

[5100] 단계 D. 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에톡시)페닐)아세트산의 제조 절차

- [5101] THF(1.6 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)페녹시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(220 mg, 280.28 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(35.29 mg, 840.85 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고, EtOAc(30 mL×3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL×3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에톡시)페닐)아세트산(380 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.
- [5102] MS (ESI) *m/z*: 771.6 [M+H]⁺
- [5103] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]페녹시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [5104] DMF(3 mL) 중 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]에톡시]페닐]아세트산(180 mg, 233.50 μ mol, 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(60.31 mg, 233.50 μ mol, 1 당량), DIEA(90.53 mg, 700.50 μ mol, 122.01 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(106.54 mg, 280.20 μ mol, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL×3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL×3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]페녹시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [5105] MS (ESI) *m/z*: 1011.3 [M+H]⁺.
- [5106] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]페녹시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [5107] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]페녹시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 197.79 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[4-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]페녹시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(25.65 mg, 26.6 μ mol, 13.4% 수율, 99.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [5108] MS (ESI) *m/z*: 956.2 [M+H]⁺
- [5109] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.88 - 12.80 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.24 (m, 5H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 5H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)

[5110] 실시예 130. 화합물 123의 제조



[5111]

[5112] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]페리딘-2-카르복실산

[5113] 단계 A. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로파노에이트의 제조 절차

[5114] NMP(50 mL) 중 에틸 3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트(5 g, 25.74 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모-2-메틸-벤젠 (12.87 g, 51.49 mmol, 2 당량), Cs₂CO₃(10.07 g, 30.89 mmol, 1.2 당량) 및 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(1.19 g, 6.44 mmol, 1.33 mL, 0.25 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지한 다음, CuI(2.45 g, 12.87 mmol, 0.5 당량)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 물 30 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로파노에이트(7.6 g, 20.9 mmol, 81.2% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[5115] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 3H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[5116] 단계 B. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로판-1-올의 제조 절차

[5117] THF(70 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로파노에이트(7.6 g, 20.92 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 LiAlH₄(794.01 mg, 20.92 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(150 mL)에 서서히 붓고, pH를 pH = 4-5로 산성화시키고, EtOAc(60 mL × 3)로 추출하고, 염수(30 mL × 2)로 세척하고, 소듐 설페이트에 의해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로판-1-올(6 g, 18.6 mmol, 89.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

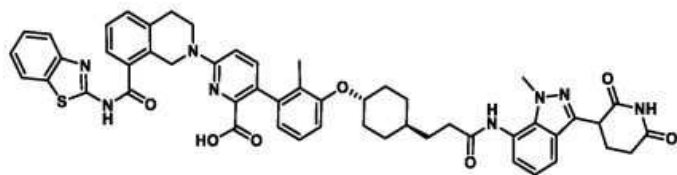
[5118] ¹H NMR (HNMR, 400 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 3H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 2H)

[5119] 단계 C. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로파날의 제조 절차

[5120] DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(2.37 g, 18.68 mmol, 1.64 mL, 2 당량)의 용액에 -70℃에서 DCM(5 mL) 중 DMSO(2.92 g, 37.36 mmol, 2.92 mL, 4 당량)의 혼합물을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 그리고 DCM(5 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로판-1-올(3 g, 9.34 mmol, 1 당량)을 10분 동안 교반하고, 혼합물에 20분 동안 첨가하였다. TEA(5.67 g, 56.04 mmol, 7.80 mL, 6 당량)를 혼합물에 첨가하고, -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물 60 mL의 느린 첨가에 의해 켄칭한 다음, DCM 90 mL(30 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 40 mL(20 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로파날(2.6 g, 8.1 mmol, 87.21% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

- [5121] ^1H NMR (HNMR, 400 MHz, CDCl_3) δ = 9.84 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)
- [5122] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)페녹시]페닐] 피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [5123] 1,4-디옥산(1 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]프로파날(100 mg, 313.29 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(153.52 mg, 250.63 μmol , 0.8 당량), Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (45.63 mg, 62.66 μmol , 0.2 당량), K_2CO_3 (1.5 M, 313.29 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)페녹시]페닐] 피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 107.3 μmol , 11.4% 수율, 77.7% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [5124] MS (ESI) m/z : 725.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [5125] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [5126] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)페녹시]페닐] 피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 137.96 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35.63 mg, 137.96 μmol , 1 당량), HCOOH (6.63 mg, 137.96 μmol , 1 당량) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (43.86 mg, 206.94 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [5127] MS (ESI) m/z : 969.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [5128] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [5129] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(120 mg, 124.08 μmol , 1 당량), TFA(42.44 mg, 372.23 μmol , 27.56 μL , 3 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 44시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(29.69 mg, 22.8 μmol , 18.4% 수율, 69.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [5130] MS (ESI) m/z : 911.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [5131] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.86 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 7.15 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (s, 3H)

[5132] 실시예 131. 화합물 124a의 제조



[5133]

[5134] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5135] 단계 A. 에틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르복실레이트의 제조 절차

[5136] THF(100 mL) 중 에틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(10 g, 58.06 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(11.95 g, 63.87 mmol, 1.1 당량) 및 PPh_3 (24.37 g, 92.90 mmol, 1.6 당량)의 용액에 0℃에서 DIAD(18.79 g, 92.90 mmol, 18.06 mL, 1.6 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(3.6 g, 10.55 mmol, 18.17% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5137] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 5H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[5138] 단계 B. [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올의 제조 절차

[5139] THF(15 mL) 중 에틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(3.6 g, 10.55 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃ 하에 LiAlH_4 (480.49 mg, 12.66 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1 g)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올(2.96 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[5140] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.08(m, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H).

[5141] 단계 C. 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르보알데하이드의 제조 절차

[5142] DCM(10 mL) 중 DMSO(3.09 g, 39.57 mmol, 3.09 mL, 4 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 $(\text{COCl})_2$ (2.51 g, 19.79 mmol, 1.73 mL, 2 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(10 mL) 중 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올(2.96 g, 9.89 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(6.01 g, 59.36 mmol, 8.26 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, DCM(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O 5 mL $\times$ 3로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르보알데하이드(3 g, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[5143] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.62 - 9.59 (m, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.38 (m, 4H).

[5144] 단계 D. 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트의 제조 절차

[5145] THF(3 mL) 중 NaH(56.52 mg, 1.41 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)의 용액에 0℃에서 에틸 2-디에톡시포스포릴아세

테이트(301.75 mg, 1.35 mmol, 267.04 μ L, 2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르보알데하이드(200 mg, 672.98 μ mol, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H_2O (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(140 mg, 362.1 μ mol, 53.8% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[5146] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 5H).

[5147] 단계 E. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트의 제조 절차

[5148] EtOH(15 mL) 중 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(1.6 g, 4.36 mmol, 1 당량)와 PtO_2 (98.92 mg, 435.64 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H_2 (15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트(1.4 g, 3.7 mmol, 87.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5149] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.21 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H).

[5150] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5151] 디옥산(2.5 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트(200 mg, 541.58 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(546.40 mg, 758.21 μ mol, 85% 순도, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(78.88 mg, 108.32 μ mol, 0.2 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 541.58 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(440 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[5152] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 1.00 (s, 9H).

[5153] 단계 G. 3-(((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산의 제조 절차

[5154] THF(1.2 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(440 mg, 567.77 μ mol, 1 당량), $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (71.47 mg, 1.70 mmol, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H_2O (2 mL)에 재용해시킨 다음, 1 M HCl을 첨가하여 pH를 2로 조정하였다. 잔류물을

여과하고, 건조시켜 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(380 mg, 508.7 μ mol, 89.6% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다.

[5155] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5156] DMF(0.5 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산 (150 mg, 200.83 μ mol, 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(57.06 mg, 220.91 μ mol, 1.1 당량), HATU(76.36 mg, 200.83 μ mol, 1 당량) 및 DIPEA(77.86 mg, 602.48 μ mol, 104.94 μ L, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(1 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(1 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(1 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

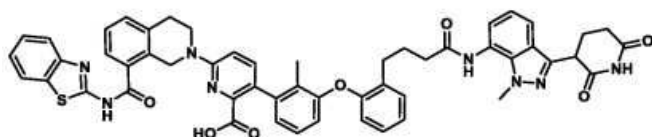
[5157] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5158] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(130 mg, 131.69 μ mol, 1 당량)를 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(47.2 mg, 50.2 μ mol, 38.1% 수율, 99.03% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5159] MS (ESI) m/z : 931.7 [M+H]⁺.

[5160] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.30 (m, 6H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 8.8, 13.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 2H).

[5161] 실시예 132. 화합물 128의 제조



[5162]

[5163] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5164] 단계 A. 에틸 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트의 제조 절차

[5165] NMP(20 mL) 중 에틸 4-(2-하이드록시페닐)부타노에이트(1.8 g, 8.64 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모-2-메틸벤젠(4.32 g, 17.29 mmol, 2 당량), 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(398.19 mg, 2.16 mmol, 444.90 μ L, 0.25 당량), CuI(823.06 mg, 4.32 mmol, 0.5 당량) 및 Cs₂CO₃(3.38 g, 10.37 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜(3 g, 조 물질) 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 1% 에틸 아세테이트/석유

에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트(1.9 g, 5.0 mmol, 63.3% 수율)를 검은 녹색 오일로서 얻었다.

[5166] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.74 - 6.66 (m, 2H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 5H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[5167] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-에톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5168] 에틸 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트(190.93 mg, 506.09 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(310 mg, 506.09 μmol , 1 당량), K_2CO_3 (209.83 mg, 1.52 mmol, 3 당량) 및 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (36.86 mg, 50.61 μmol , 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 120분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc 25 mL $\times$ 3로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-에톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(250 mg, 319.31 μmol , 63.09% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[5169] MS (ESI) m/z : 783.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5170] 단계 C. 4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산의 제조 절차

[5171] THF(2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-에톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(250 mg, 319.31 μmol , 1 당량) 및 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40.20 mg, 957.92 μmol , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(150 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[5172] MS (ESI) m/z : 755.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5173] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5174] DMF(1.2 mL) 중 4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(90 mg, 119.22 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(33.87 mg, 131.14 μmol , 1.1 당량), DIEA(46.23 mg, 357.67 μmol , 62.30 μL , 3 당량) 및 HATU(54.40 mg, 143.07 μmol , 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 100.5 μmol , 84.3% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5175] MS (ESI) m/z : 995.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

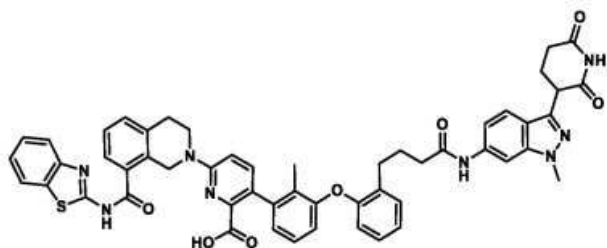
[5176] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5177] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 100.49 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(24.52 mg, 25.9 μ mol, 25.8% 수율, 99.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5178] MS (ESI) m/z : 939.4 [M+H]⁺

[5179] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.86 - 12.68 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.27 (m, 7H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 5H).

[5180] 실시예 133. 화합물 129의 제조



[5181]

[5182] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5183] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5184] DMF(1.4 mL) 중 4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(100 mg, 105.98 μ mol, 80% 순도, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(38.32 mg, 148.37 μ mol, 1.4 당량), DIEA(41.09 mg, 317.93 μ mol, 55.38 μ L, 3 당량) 및 HATU(48.35 mg, 127.17 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(25 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물은 갈색 오일로서 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)였다.

[5185] MS (ESI) m/z : 995.4 [M+H]⁺.

[5186] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

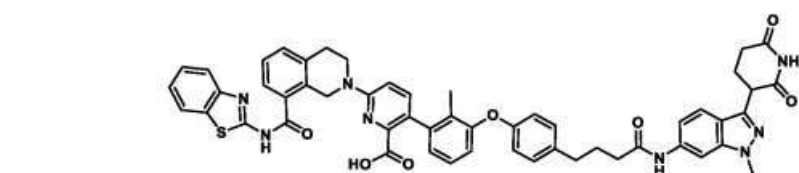
[5187] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 100.49 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성

물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(20.0 mg, 20.4 μ mol, 20.3% 수율, 95.7% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5188] MS (ESI) m/z : 939.5 [M+H]⁺

[5189] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.85 - 12.58 (m, 2H), 10.84 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.33 - 2.14 (m, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 4H)

[5190] 실시예 134. 화합물 132의 제조



[5192] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5193] 단계 A. 메틸 4-(4-하이드록시페닐)부타노에이트의 제조 절차

[5194] MeOH(25 mL) 중 4-(4-하이드록시페닐)부탄산(2 g, 11.10 mmol, 1 당량)의 용액에 H₂SO₄(23.55 g, 240.13 mmol, 12.8 mL, 21.64 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-하이드록시페닐)부타노에이트(1.7 g, 7.8 mmol, 70.9% 수율, 90% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[5195] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.78 - 6.75 (m, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 3H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (dt, J = 1.6, 6.0 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H).

[5196] 단계 B. 메틸 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트의 제조 절차

[5197] NMP(20 mL) 중 메틸 4-(4-하이드록시페닐)부타노에이트(500 mg, 2.57 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모-2-메틸벤젠(1.93 g, 7.72 mmol, 3 당량), CuI(245.14 mg, 1.29 mmol, 0.5 당량), Cs₂CO₃(1.01 g, 3.09 mmol, 1.2 당량) 및 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(118.60 mg, 643.58 μ mol, 132.51 μ L, 0.25 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20 mL × 4)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트(900 mg, 2.2 mmol, 86.6% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

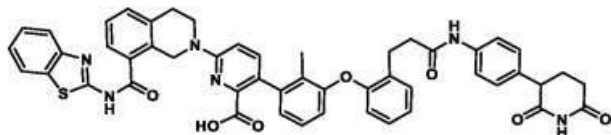
[5198] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 5H), 1.95 (q, J = 7.6 Hz, 2H).

[5199] 단계 C. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(4-메톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

- [5200] 1,4-디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(850 mg, 1.39 mmol, 1 당량) 및 메틸 4-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)부타노에이트(672.08 mg, 1.67 mmol, 90% 순도, 1.2 당량)의 혼합물에 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3(\text{cataCXium® A Pd G}_3)$ (101.06 mg, 138.77 μmol , 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 2.78 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 디클로로메탄/메탄올의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-메톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(520 mg, 635.7 μmol , 45.8% 수율, 94% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [5201] MS (ESI) m/z : 769.9 [M+H]⁺.
- [5202] 단계 D. 4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산의 제조 절차
- [5203] THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-메톡시-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(520 mg, 635.70 μmol , 94% 순도, 1 당량)의 용액에 25℃에서 LiOH·H₂O(80.03 mg, 1.91 mmol, 3 당량) 및 H₂O(1.25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(500 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.
- [5204] MS (ESI) m/z : 755.5 [M+H]⁺.
- [5205] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5206] DMF(1 mL) 중 4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)부탄산(100 mg, 132.47 μmol , 1 당량), HATU(55.41 mg, 145.72 μmol , 1.1 당량) 및 DIEA(51.36 mg, 397.41 μmol , 69.22 μL , 3 당량)의 혼합물에 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(34.21 mg, 132.47 μmol , 1 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 mL)로 처리하고, 여과하고, CH₂Cl₂(10 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(103 mg, 83.8 μmol , 63.3% 수율, 81% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [5207] MS (ESI) m/z : 995.5 [M+H]⁺.
- [5208] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [5209] CH₂Cl₂(1.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 100.49 μmol , 1 당량)를 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-4-옥소부틸)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(28.7 mg, 29.9 μmol , 29.7% 수율, 97.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [5210] MS (ESI) m/z : 939.7 [M+H]⁺.

[5211] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 5H)

[5212] 실시예 135. 화합물 134의 제조



[5213]

[5214] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5215] 단계 A. 에틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트의 제조 절차

[5216] NMP(20 mL) 중 에틸 3-(2-하이드록시페닐)프로파노에이트(2 g, 10.30 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모-2-메틸벤젠(5.15 g, 20.59 mmol, 2 당량), CuI(980.56 mg, 5.15 mmol, 0.5 당량), Cs_2CO_3 (4.03 g, 12.36 mmol, 1.2 당량) 및 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(474.38 mg, 2.57 mmol, 530.04 μL , 0.25 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 120°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석시키고, EtOAc(100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaHCO_3 용액(100 mL $\times$ 3)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트(1.7 g, 조 물질)를 녹색 오일로서 얻었다.

[5217] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.75 - 6.63 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 3H).

[5218] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-에톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5219] 디옥산(5.5 mL) 중 에틸 3-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트(400 mg, 1.10 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(674.53 mg, 1.10 mmol, 1 당량), 디-*tert*-부틸(사이클로헥틸)포스판;디클로로팔라듐;철(71.77 mg, 110.12 μmol , 0.1 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 2.20 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 80°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, 용매(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-에톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(520 mg, 517.8 μmol , 47.0% 수율, 76.5% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5220] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 3H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H)

[5221] 단계 C. 3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)프로판산의 제조 절차

[5222] THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-

(3-에톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(520 mg, 517.89 μmol , 76.58% 순도, 1 당량)의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 M, 2.5 mL, 4.83 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하고, HCl(1 M)로 pH = 6으로 처리하고, 여과하여 3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)프로판산(380 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[5223] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.87 - 9.80 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)

[5224] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5225] DMF(1 mL) 중 3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)프로판산(90 mg, 121.48 μmol , 1 당량)의 용액에 HATU(69.29 mg, 182.22 μmol , 1.5 당량), DIEA(47.10 mg, 364.44 μmol , 63.48 μL , 3 당량) 및 3-(4-아미노페닐)피페리딘-2,6-디온(37.21 mg, 182.22 μmol , 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (5 mL)에 첨가하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[5226] MS (ESI) m/z : 927.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

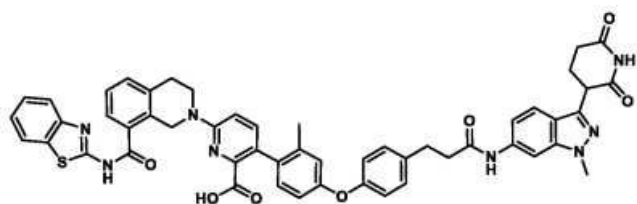
[5227] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5228] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 107.87 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 62.61 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(23.9 mg, 26.7 μmol , 24.8% 수율, 97.58% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5229] MS (ESI) m/z : 871.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[5230] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.91 - 12.82 (m, 1H), 12.80 - 12.58 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.94 - 9.89 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.20 - 7.11 (m, 4H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 4H), 3.01 - 2.95 (m, 4H), 2.70 - 2.69 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)

[5231] 실시예 136. 화합물 139의 제조



[5232]

[5233] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5234] 단계 A. 메틸 3-(4-(4-브로모-3-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트의 제조 절차

- [5235] DCM(20 mL) 중 (4-브로모-3-메틸페닐)보론산(2.00 g, 9.31 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 메틸 3-(4-하이드록시페닐)프로파노에이트(2.01 g, 11.17 mmol, 1.2 당량), TEA(941.94 mg, 9.31 mmol, 1.30 mL, 1 당량), 4A MS(20 mg, 465.44 μ mol) 및 Cu(OAc)₂(1.69 g, 9.31 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 O₂로 퍼지하고, O₂(15 Psi) 하에 25℃에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 메틸 3-(4-(4-브로모-3-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트(360 mg, 1.0 mmol, 11.0% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [5236] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)
- [5237] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-메톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5238] 메틸 3-(4-(4-브로모-3-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트(330 mg, 944.97 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(578.84 mg, 944.97 μ mol, 1 당량), KF(1.5 M, 1.89 mL, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(137.64 mg, 188.99 μ mol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(3.3 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-메톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(328 mg, 427.9 μ mol, 45.2% 수율, 98.5% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [5239] MS (ESI) m/z : 755.5[M+H]⁺
- [5240] 단계 C. 3-(4-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)페닐)프로판산의 제조 절차
- [5241] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-메톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(298 mg, 394.76 μ mol, 1 당량), LiOH.H₂O(82.83 mg, 1.97 mmol, 5 당량) 및 H₂O(1 mL)의 혼합물에 THF(3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(4 mL)로 처리하였다. pH를 희석된 HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 잔류물을 얻었다. 3-(4-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)페닐)프로판산(278 mg, 339.2 μ mol, 85.9% 수율, 90.4% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [5242] MS (ESI) m/z : 741.4[M+H]⁺
- [5243] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5244] 피리딘(2 mL) 중 3-(4-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)페닐)프로판산 (119 mg, 160.62 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(49.78 mg, 192.75 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물에 EDCI(46.19 mg, 240.93 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)에 첨가하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(180 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[5245] MS (ESI) m/z : 982.5[M+H]⁺.

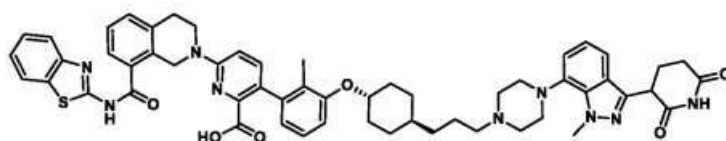
[5246] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5247] CH₂Cl₂(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(160 mg, 163.08 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(2.05 g, 18.01 mmol, 1.33 mL, 110.43 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(76.1 mg, 80.0 μmol, 49.1% 수율, 97.4% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[5248] MS (ESI) m/z : 925.5[M+H]⁺.

[5249] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.02 - 12.46 (m, 2H), 10.90 - 10.84 (m, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 4H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H)

[5250] 실시예 137. 화합물 147a의 제조



[5251]

[5252] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s, 4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5253] 단계 A. 3-(((1r, 4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올의 제조 절차

[5254] THF(5 mL) 중 에틸 3-(((1r, 4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(300 mg, 812.36 μmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 LiAlH₄(37.00 mg, 974.84 μmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O 0.5 mL, 15% NaOH 0.5 mL, H₂O 1.5 mL의 첨가에 의해 켄칭한 다음, EtOAc 3 mL(1 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(((1r, 4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(277 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[5255] 단계 B. 3-(((1r, 4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올의 제조 절차

[5256] DCM(2 mL) 중 DMSO(264.53 mg, 3.39 mmol, 264.53 μL, 4 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 (COCl)₂(214.88 mg, 1.69 mmol, 148.19 μL, 2 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 3-(((1r, 4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(277 mg, 846.43 μmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(513.90 mg, 5.08 mmol, 706.88 μL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, DCM(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(5 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-(((1r, 4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로

헥실)프로파날(220 mg, 676.42 μmol , 79.91% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[5257] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3 옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5258] 디옥산(5 mL) 중 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날(220 mg, 676.42 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(497.21 mg, 811.71 μmol , 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(98.52 mg, 135.28 μmol , 0.2 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 676.42 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3 옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(280 mg, 383.08 μmol , 56.63% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5259] MS (ESI) m/z : 731.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5260] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.86 - 12.82 (m, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 3H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.36 (s, 2H), 1.33 (s, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.16 (s, 9H).

[5261] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5262] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3 옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(80 mg, 109.45 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(43.00 mg, 131.34 μmol , 1.2 당량) 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (69.59 mg, 328.36 μmol , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 95.9 μmol , 87.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5263] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

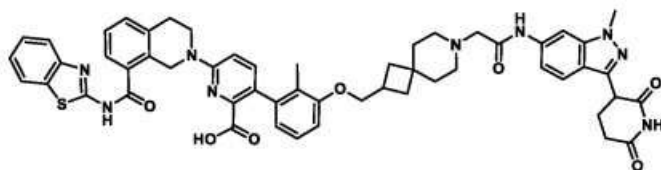
[5264] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 76.75 μmol , 1 당량)의 용액에. 혼합물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(45.5 mg, 44.3 μmol , 57.7% 수율, 95.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5265] MS (ESI) m/z : 986.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5266] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.91 - 12.83 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 7H), 7.08 - 7.03 (m, 3H), 6.95 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.25 (s,

3H), 3.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.36 - 2.32 (m, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 6H), 1.17 - 1.06 (m, 3H).

[5267] 실시예 138. 화합물 156의 제조



[5268]

[5269] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5270] 단계 A. *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조 절차

[5271] 톨루엔(10 mL) 중 *tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1 g, 3.92 mmol, 1.2 당량), 3-브로모-2-메틸페놀(610.38 mg, 3.26 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴)아세토니트릴(1.18 g, 4.90 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1.34 g, 3.16 mmol, 96.76% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5272] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

[5273] 단계 B. 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난의 제조 절차

[5274] HCl / 디옥산(15 mL) 중 *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1.34 g, 3.16 mmol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 다른 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난(1.32 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[5275] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.0 - 8.75(m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.02 - 2.93(m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 4H)

[5276] 단계 C. 에틸 2-(2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아세테이트의 제조 절차

[5277] CH_3CN (15 mL) 중 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난(1.5 g, 4.63 mmol, 1.0 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(772.54 mg, 4.63 mmol, 511.62 μ L, 1.0 당량), KI(383.96 mg, 2.31 mmol, 0.5 당량) 및 K_2CO_3 (1.92 g, 13.88 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 18% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-(2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아세테이트(1.8 g, 4.4 mmol, 94.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5278] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

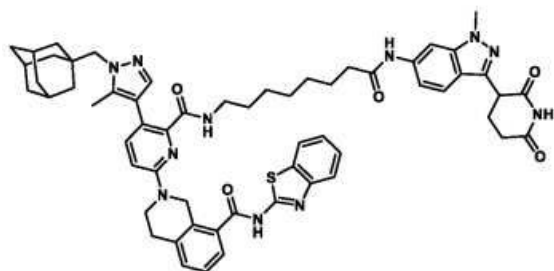
- [5279] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5280] 디옥산(7.5 mL) 중 에틸 2-(2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아세테이트(750 mg, 1.83 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.34 g, 2.19 mmol, 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(133.11 mg, 182.77 μ mol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 1.83 mL, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(48% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(2.5 g, 3.0 mmol, 83.8% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [5281] MS (ESI) m/z : 816.4 [M+H] $^+$.
- [5282] 단계 E. 2-(2-((3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아세트산의 제조 절차
- [5283] H_2O (7 mL) 및 THF(14 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(1.9 g, 2.33 mmol, 1.0 당량) 및 $LiOH \cdot H_2O$ (488.50 mg, 11.64 mmol, 5 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석시키고, 혼합한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼합한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 3으로 조정하고, 잔류물을 DCM / MeOH(20:1)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켜 2-(2-((3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아세트산(2.1 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [5284] MS (ESI) m/z : 788.3 [M+H] $^+$.
- [5285] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5286] 피리딘(0.5 mL) 중 2-(2-((3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아세트산(80 mg, 101.53 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(31.47 mg, 121.83 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(29.19 mg, 152.29 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 유기상을 분리하고, 에틸 아세테이트(1 mL $\times$ 3)로 추출하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 얻었다.
- [5287] MS (ESI) m/z : 1028.7 [M+H] $^+$.
- [5288] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [5289] DCM(1 mL) 및 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 173.59 당량) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 77.80 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하

이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(34.54 mg, 35.14 μ mol, 45.16% 수율, 98.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5290] MS (ESI) m/z : 972.7 [M+H]⁺.

[5291] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 5.6, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 7H), 3.10 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 5H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.60 (s, 2H).

[5292] 실시예 139. 화합물 157의 제조



[5293]

[5294] 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-8-옥소옥틸)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드

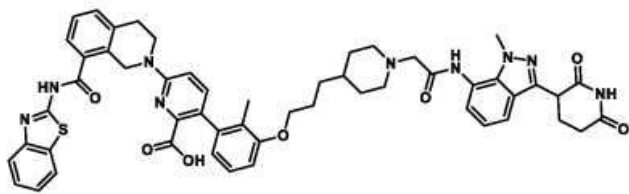
[5295] 단계 A. 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-8-옥소옥틸)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

[5296] DMF(1.4 mL) 중 8-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]옥탄산(110 mg, 137.50 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(42.61 mg, 165.00 μ mol, 1.2 당량) 및 HATU(62.74 mg, 165.00 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, 25°C에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 혼합물에 DIPEA(53.31 mg, 412.49 μ mol, 71.85 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(25 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 2-(5-(1-(((3r,5r,7r)-아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-((8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-8-옥소옥틸)카르바모일)피리딘-2-일)-N-(벤조[d]티아졸-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복사미드(139.8 mg, 128.6 μ mol, 93.5% 수율, 95.7% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5297] MS (ESI) m/z : 520.9 [M+H]⁺

[5298] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 7.05 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.33 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 3H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 4H), 1.74 - 1.69 (m, 4H), 1.65 (s, 4H), 1.62 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.57 (m, 6H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 4H)

[5299] 실시예 140. 화합물 158의 제조



[5300]

[5301] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5302] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5303] CH₃CN (20 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량), K₂CO₃(4.43 g, 32.08 mmol, 3 당량) 및 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(3.27 g, 10.69 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 4.3 mmol, 40.8% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5304] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

[5305] 단계 B. 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘의 제조 절차

[5306] HCl/EtOAc(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 4.37 mmol, 1 당량)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(1.5 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[5307] MS (ESI) m/z: 313.9 [M+3]⁺.

[5308] 단계 C. 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[5309] CH₃CN(15 mL) 중 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(1 g, 3.20 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(534.84 mg, 3.20 mmol, 354.20 μL, 1 당량) 및 K₂CO₃(885.24 mg, 6.41 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(0.5 g, 1.2 mmol, 39.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5310] MS (ESI) m/z: 399.9 [M+3]⁺.

[5311] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[5312] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5313] 1,4-디옥산(5 mL) 중 에틸 2-(4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(500 mg, 1.26 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(768.89 mg, 1.26 mmol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(91.41 mg, 125.52 μmol, 0.1 당량) 및

K_3PO_4 (1.5 M, 2.51 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(800 mg, 696.5 μ mol, 55.4% 수율, 70% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5314] MS (ESI) m/z : 804.5 [M+H]⁺.

[5315] 단계 E. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[5316] THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(342.86 mg, 298.51 μ mol, 70% 순도, 1 당량)의 용액에 LiOH(1 M, 895.52 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH 5로 조정하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(150 mg, 193.3 μ mol, 64.7% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[5317] MS (ESI) m/z : 776.6 [M+H]⁺.

[5318] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5319] DMF(1 mL) 중 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(70 mg, 90.21 μ mol, 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(23.30 mg, 90.21 μ mol, 1 당량), HATU(37.73 mg, 99.23 μ mol, 1.1 당량) 및 TEA(27.39 mg, 270.64 μ mol, 37.67 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 물(2 mL)에 붓고, 여과하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 59.0 μ mol, 65.4% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[5320] MA (ESI) m/z : 508.9 [M/2+H]⁺.

[5321] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

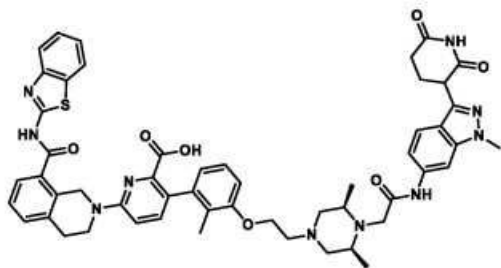
[5322] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 59.04 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(29.1 mg, 29.4 μ mol, 49.8% 수율, 96.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5323] MS (ESI) m/z : 960.6 [M+1]⁺.

[5324] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.15 - 12.41 (m, 1H), 10.94 - 10.81 (m, 1H), 9.92 - 9.73 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.20 (m, 7H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.38 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03 - 3.85 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 5H), 1.46

- 1.26 (m, 6H)

[5325] 실시예 141. 화합물 159a의 제조



[5326]

[5327] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((3R,5S)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[5328] 단계 A. 에틸 2-[(2R, 6S)-4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트의 제조 절차

[5329] DMF(10 mL) 중 (3R,5S)-1-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-3,5-디메틸-피페라진(2.7 g, 8.25 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(3.44 g, 20.63 mmol, 2.28 mL, 2.5 당량) 및 Et₃N(3.34 g, 33.00 mmol, 4.59 mL, 4 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄: 메탄올 =1/0 → 5/1)에 의해 정제하였다. 화합물 에틸 2-[(2R, 6S)-4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(1.2 g, 2.9 mmol, 35.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5330] MS (ESI) *m/z*: 414.9 [M+H]⁺.

[5331] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[5332] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5333] 1,4-디옥산(8 mL) 중 에틸 2-[(2R, 6S)-4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(1.2 g, 2.90 mmol, 1 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.96 g, 3.19 mmol, 1.1 당량)의 용액에 KF(1.5 M, 5.81 mL, 3 당량) 및 *ditert*-부틸(사이클로펜틸)포스판;디클로로팔라듐;철(189.21 mg, 290.31 μmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(2 g, 2.4 mmol, 84.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5334] MS (ESI) *m/z*: 819.3 [M+H]⁺.

[5335] 단계 C. 2-((2R,6S)-4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산의 제조 절차

[5336] THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(3S,5R)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트

트(2 g, 2.44 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(1 M, 7.33 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거한 다음, HCl(1 M)로 산성화시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 2-[(2S,6R)-4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시] 에틸]-2,6-디메틸피페라진-1-일]아세트산(1.9 g, 2.4 mmol, 98.3% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[5337] MS (ESI) *m/z*: 791.5 [M+H]⁺

[5338] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*,5*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5339] DMF(2 mL) 중 2-((2*R*,6*S*)-4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(160 mg, 202.28 μmol, 1.00 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(62.69 mg, 242.74 μmol, 1.20 당량) 및 DIPEA(78.43 mg, 606.85 μmol, 105.70 μL, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지고, 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, 혼합물에 HATU(92.30 mg, 242.74 μmol, 1.20 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고, DCM(30 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*,5*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(280 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 얻었다.

[5340] MS (ESI) *m/z*: 1031.6[M+H]⁺

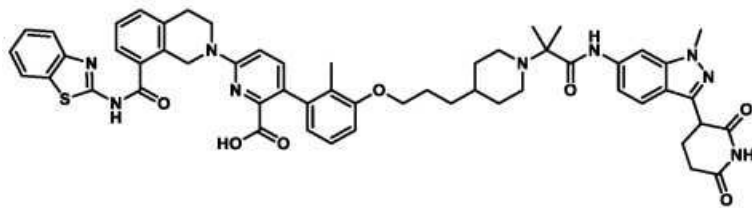
[5341] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*,5*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5342] DCM(1.4 mL) 및 TFA(1.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*,5*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(280 mg, 271.52 μmol, 1.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-((3*R*,5*S*)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(81.8 mg, 78.0 μmol, 28.7% 수율, 92.4% 순도)을 분홍색 고체로서 얻었다.

[5343] MS (ESI) *m/z*: 957.7 [M+H]⁺

[5344] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.02 - 12.70 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.21 - 2.77 (m, 9H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.07 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.02 (s, 6H)

[5345] 실시예 142. 화합물 166의 제조



[5346]

[5347] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5348] 단계 A. 메틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]-2-메틸-프로파노에이트의 제조 절차

[5349] CH₃CN(2 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(500 mg, 1.60 mmol, 1 당량) 및 메틸 2-브로모-2-메틸-프로파노에이트(347.86 mg, 1.92 mmol, 248.47 μ L, 1.2 당량)의 용액에 K₂CO₃(663.95 mg, 4.80 mmol, 3 당량) 및 KI(132.91 mg, 800.65 μ mol, 0.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트= 0/1 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 메틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]-2-메틸-프로파노에이트(340 mg, 824.5 μ mol, 51.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5350] MS (ESI) m/z : 412.2 [M+H]⁺

[5351] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-메톡시-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5352] 디옥산(2 mL) 중 메틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]-2-메틸-프로파노에이트(340 mg, 824.52 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(505.06 mg, 824.52 μ mol, 1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(60.05 mg, 82.45 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 549.68 μ L, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-메톡시-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(370 mg, 452.3 μ mol, 54.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5353] MS (ESI) m/z : 818.7 [M+H]⁺

[5354] ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.11 - 10.17 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 9H), 1.15 (s, 9H).

[5355] 단계 C. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐]-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]-2-메틸-프로판산의 제조 절차

[5356] H₂O(1 mL), MeOH(1 mL) 및 THF(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-메톡시-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(370 mg, 452.30 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(189.80 mg, 4.52 mmol, 10 당량)를 첨가

하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. pH를 1 M HCl로 6으로 조정하였다. 혼합물을 DCM(2 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 화합물 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]-2-메틸-프로판산 (166 mg, 206.4 μmol, 45.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5357] MS (ESI) m/z : 804.7 [M+H]⁺

[5358] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5359] DMF(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]-2-메틸-프로판산(100 mg, 124.38 μmol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(48.19 mg, 186.57 μmol, 1.5 당량)의 용액에 HATU(118.23 mg, 310.94 μmol, 2.5 당량) 및 DIEA(48.22 mg, 373.13 μmol, 64.99 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 물(2 mL)에 의해 켄칭하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 47.8 μmol, 38.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5360] MS (ESI) m/z : 1044.9 [M+H]⁺

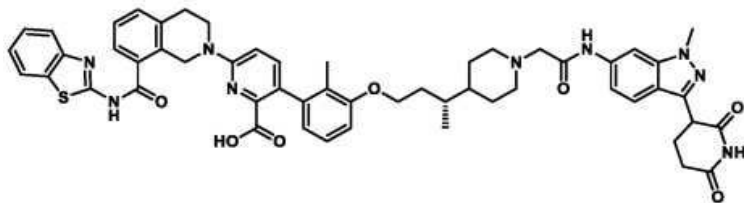
[5361] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5362] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 47.88 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-1,1-디메틸-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(27.5 mg, 27.8 μmol, 58.1% 수율, 99.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5363] MS (ESI) m/z : 988.8[M+H]⁺

[5364] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.49 - 11.83 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.18 - 3.17 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).

[5365] 실시예 143. 화합물 167a의 제조



[5366]

[5367] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘]-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5368] 단계 A. *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-1-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5369] THF(100 mL) 중 NaH(2.51 g, 62.69 mmol, 60% 순도, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 에틸 2-디에톡스포스포릴아세테이트(11.24 g, 50.15 mmol, 9.95 mL, 1.2 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 *tert*-부틸 4-아세틸피페리딘-1-카르복실레이트(9.5 g, 41.80 mmol, 1 당량)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 용액을 적가하였다. 그 후에, 혼합물을 H₂O(100 mL)로 희석시키고, EtOAc(200 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(300 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 → 10/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-1-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트(5.7 g, 15.4 mmol, 36.9% 수율, 80.6% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5370] MS (ESI) *m/z*: 198.0 [M-100+H]⁺

[5371] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 5.68 - 5.60 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[5372] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-에톡시-1-메틸-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5373] EtOH(60 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(E)-3-에톡시-1-메틸-3-옥소-프로프-1-에닐]피페리딘-1-카르복실레이트(5.7 g, 19.17 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 PtO₂(870.47 mg, 3.83 mmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-1-메틸-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(5.7 g, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[5374] MS (ESI) *m/z*: 200.2 [M-100+H]⁺

[5375] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.36 (dd, *J* = 5.2, 14.8 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

[5376] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-1-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5377] THF(60 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-1-메틸-3-옥소-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(5.7 g, 19.04 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 LiAlH₄(722.57 mg, 19.04 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 Na₂SO₄ · 10H₂O(2 g)의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과하여 여과물을 얻었다. 여과물을 에틸 아세테이트(100 mL×3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(100 mL×2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제

하여 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-1-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(4.2 g, 15.6 mmol, 81.7% 수율, 95.6% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[5378] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.28 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 2H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[5379] 단계 D. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5380] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-1-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 7.77 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(1.45 g, 7.77 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(1.45 g, 7.77 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세트오니트릴(2.25 g, 9.33 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 120°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCOOH와 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 5.8 mmol, 75.0% 수율, 99.5% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[5381] MS (ESI) m/z : 328.3 [M-100+3] $^+$ (^{80}Br).

[5382] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 4H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 10H), 1.16 - 1.00 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[5383] 단계 E. *tert*-부틸 4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5384] 화합물 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 5.86 mmol, 1 당량)를 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(0.9 g, 2.0 mmol, 35.2% 수율, 97.7% 순도)를 갈색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(0.7 g, 1.4 mmol, 25.0% 수율, 89.3% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[5385] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 4H), 2.77 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[5386] 단계 F. 4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘의 제조 절차

[5387] *tert*-부틸 4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(0.9 g, 2.11 mmol, 1 당량)와 HCl/ 디옥산(4 M, 527.69 μL , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 얻었다. 조 생성물을 25°C에서 10분 동안 EtOAc 5 mL로 트리투레이션하여 4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(620 mg, 1.6 mmol, 78.9% 수율, 97.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5388] MS (ESI) m/z : 326.0 [M+H] $^+$

[5389] SFC 방법 세부사항: 컬럼: Chiralpak IH-3 50 $\times$ 4.6 mm I.D., 3 μm ; 이동상: 헥산에 대한 A상(0.05%IPAm) 및 IPA에 대한 B상(0.05%IPAm); 구배 용리: 1 0% A 중 B; 유속: 1 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35°C;

[5390] 단계 G. 에틸 2-[4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[5391] MeCN(7 mL) 중 4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(620 mg, 1.71 mmol, 1 당량, HCl) 및 에틸 2-브로모아세테이트(256.90 mg, 1.54 mmol, 170.13 μL , 0.9 당량)의 용액에 K_2CO_3 (708.71 mg, 5.13 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 여과물을 얻고, 이를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 메탄올/ 디클로로메탄의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[(1R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리

딜]아세테이트(530 mg, 1.2 mmol, 74.5% 수율, 99.1% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5392] MS (ESI) m/z : 414.0 $[M+3]^+$ (^{80}Br).

[5393] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 4H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[5394] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5395] 에틸 2-[4-[(1*R*)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(400 mg, 970.03 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(594.19 mg, 970.03 μmol , 1 당량), KF(169.07 mg, 2.91 mmol, 68.17 μL , 3 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (70.64 mg, 97.00 μmol , 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(4 mL) 및 H_2O (0.4 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(470 mg, 529.1 μmol , 54.5% 수율, 92.1% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5396] MS (ESI) m/z : 818.8 $[M+H]^+$

[5397] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 4H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 4H), 1.03 - 0.97 (m, 9H), 0.86 (d, J = 5.6 Hz, 3H)

[5398] 단계 I. 2-[4-[(1*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[5399] THF(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(470 mg, 574.55 μmol , 1 당량)의 용액에 LiOH(1 M, 1.72 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하고, HCl(1 M)로 pH = 6으로 첨가하고, 여과하여 2-[4-[(1*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(370 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[5400] MS (ESI) m/z : 713.2 $[M+H]^+$

[5401] 단계 J. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5402] DMF(1 mL) 중 2-[4-[(1*R*)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 126.59 μmol , 1 당량) 및 HATU(72.20 mg, 189.88 μmol , 1.5 당량)의 용액에 DIEA(49.08 mg, 379.76 μmol , 66.15 μL , 3 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.23 mg, 151.90 μmol , 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (5 mL)에 첨가하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리]

리딘]-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 조 물질)를 분홍색 고체로서 얻었다.

[5403] MS (ESI) m/z : 1030.7 $[M+H]^+$

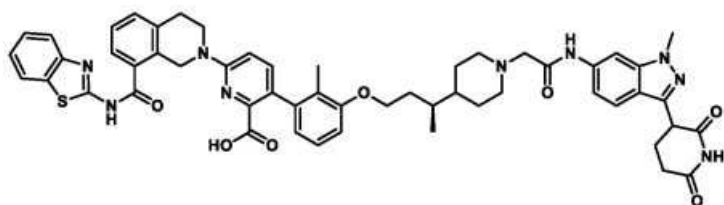
[5404] 단계 K. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5405] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 106.77 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 63.25 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(34.3 mg, 33.6 μ mol, 31.5% 수율, 95.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5406] MS (ESI) m/z : 974.5 $[M+H]^+$

[5407] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.16 - 11.97 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[5408] 실시예 144. 화합물 167b의 제조



[5409]

[5410] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5411] 단계 A. 4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘의 제조 절차

[5412] *tert*-부틸 4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 1.64 mmol, 1 당량)와 HCl/EtOAc(4 M, 7.00 mL, 17.06 당량)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 25°C에서 10분 동안 EtOAc(3 mL)로 트리투레이션하여 4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(550 mg, 1.5 mmol, 91.4% 수율, 98.9% 순도, HCl)을 황색 고체로서 얻었다.

[5413] MS (ESI) m/z : 327.8 $[M+3]^+$ (^{80}Br).

[5414] 단계 B. 에틸 2-[4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딘]아세테이트의 제조 절차

[5415] CH₃CN(6 mL) 중 4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(550 mg, 1.52 mmol, 1 당량, HCl) 및 에틸 2-브로모아세테이트(227.90 mg, 1.36 mmol, 150.93 μ L, 0.9 당량)의 용액에 K₂CO₃(628.67 mg, 4.55 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 여과물을

얻고, 이를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 메탄올 / 디클로로메탄의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(480 mg, 1.2 mmol, 76.3% 수율, 99.5% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5416] MS (ESI) m/z : 414.0 [M+3]⁺ (⁸⁰Br).

[5417] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[5418] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5419] 에틸 2-[4-[(1S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(400 mg, 970.03 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(594.19 mg, 970.03 μ mol, 1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(70.64 mg, 97.00 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(169.07 mg, 2.91 mmol, 68.17 μ L, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(4 mL) 및 H₂O(0.4 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(530 mg, 595.7 μ mol, 61.4% 수율, 91.9% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5420] MS (ESI) m/z : 818.7 [M+H]⁺

[5421] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.85 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 1.14 (m, 4H), 1.03 - 0.98 (m, 9H), 0.88 - 0.82 (m, 3H)

[5422] 단계 D. 2-[4-[(1S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[5423] THF(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(530 mg, 647.90 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH(1 M, 1.94 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하고, HCl(1 M)로 pH = 6으로 처리하고, 여과하여 2-[4-[(1S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(500 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[5424] MS (ESI) m/z : 790.3 [M+H]⁺

[5425] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5426] DMF(1.5 mL) 중 2-[4-[(1S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(150 mg, 189.88 μ mol, 1 당량) 및 HATU(86.64 mg, 227.85 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(73.62 mg, 569.64 μ mol, 99.22 μ L, 3 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(68.66 mg, 265.83 μ mol, 1.4 당량)을 첨가하

였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5 mL)에 첨가하고, 여과하여 필터 케이크를 얻고, 이를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 95.0 μmol, 50.1% 수율, 97.9% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5427] MS (ESI) *m/z*: 1030.6 [M+H]⁺

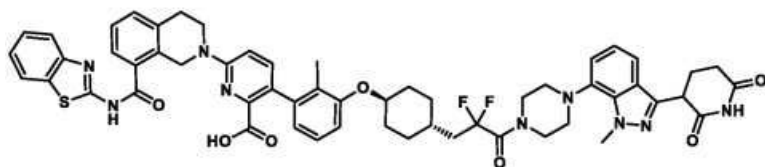
[5428] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5429] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.06 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 69.57 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*S*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(33.4 mg, 31.4 μmol, 32.4% 수율, 96.1% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[5430] MS (ESI) *m/z*: 974.5 [M+H]⁺

[5431] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.01 - 12.69 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.11 - 2.92 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.90 (s, 5H), 1.78 - 1.21 (m, 8H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

[5432] 실시예 145. 화합물 171a의 제조



[5433]

[5434] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[5435] 단계 A. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로판산의 제조 절차

[5436] THF(6 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로파노에이트(800 mg, 1.97 mmol, 1 당량), LiOH·H₂O(248.51 mg, 5.92 mmol, 3 당량)의 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)로 희석시키고, 혼합한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼합한 액체의 pH를 1 N HCl(0.5 mL)로 3으로 조정하고, 잔류물을 DCM(10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 다른 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로판산(800 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[5437] 단계 B. 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로파노일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[5438] DMF(1 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2,2-디플루오로-프로판산(100 mg, 265.10 μmol, 1

당량), HATU(251.99 mg, 662.74 μmol , 2.5 당량) 및 DIEA(102.79 mg, 795.29 μmol , 138.53 μL , 3 당량)의 혼합물을 40℃에서 0.25시간 동안 교반하였다. 그 후에, 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(104.15 mg, 318.12 μmol , 1.2 당량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 15.75시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (4 mL $\times$ 3)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(8 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 70% 에틸 아세테이트 / 석유의 용리제)에 의해 정제하여 3-(7-(4-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로파노일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(125 mg, 182.1 μmol , 68.7% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5439] MS (ESI) m/z : 686.2 [M+H]⁺.

[5440] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5441] 디옥산(1.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 3-(7-(4-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2,2-디플루오로프로파노일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(125 mg, 182.06 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(133.82 mg, 218.47 μmol , 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(26.52 mg, 36.41 μmol , 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 182.06 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 70% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(170 mg, 155.6 μmol , 85.5% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5442] MS (ESI) m/z : 1092.4 [M+H]⁺.

[5443] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

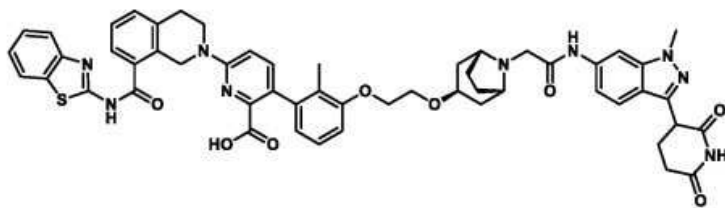
[5444] DCM(0.8 mL) 및 TFA(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(170 mg, 155.64 μmol , 1 당량)의 용액을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(34.9 mg, 32.4 μmol , 20.8% 수율, 96.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5445] MS (ESI) m/z : 1036.3 [M+H]⁺.

[5446] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.25 - 12.24 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 4H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 5H), 1.92 - 1.85 (m, 5H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H)

[5447] ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -95.763 ppm.

[5448] 실시예 146. 화합물 174a의 제조



[5449]

[5450] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5451] 단계 A. *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)-8-아자비사이클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트의 제조 절차

[5452] DCM(30 mL) 중 (1R, 3r, 5S)-*tert*-부틸 3-하이드록시-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(2.0 g, 8.80 mmol, 1.0 당량), 로툼 (II) 아세테이트 dimer (194.45 mg, 439.95 μ mol, 0.05 당량), 에틸 2-디아조아세테이트(1.71 g, 14.96 mmol, 1.57 mL, 1.7 당량)의 혼합물을 N_2 하에 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 부가적인 에틸 2-디아조아세테이트(1.51 g, 13.20 mmol, 1.38 mL, 1.5 당량)로 처리하였다. 혼합물을 N_2 하에 20℃에서 또 다른 2시간 동안 교반하고, 혼합물에 에틸 2-디아조아세테이트(501.99 mg, 4.40 mmol, 460.54 μ L, 0.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 여과하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)-8-아자비사이클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트(2.46 g, 7.85 mmol, 89.18% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5453] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.12 - 4.06 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 5H), 1.39 (s, 8H), 1.24 - 1.14 (m, 5H)

[5454] 단계 B. *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-(2-하이드록시에톡시)-8-아자비사이클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조 절차

[5455] THF(8 mL) 중 *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)-8-아자비사이클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트(800 mg, 2.55 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N_2 로 퍼지하고, 0℃에서 $LiAlH_4$ (96.89 mg, 2.55 mmol, 1.0 당량)를 나누어서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 로 켄칭하고, 20℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(8 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-(2-하이드록시에톡시)-8-아자비사이클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(553 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[5456] 단계 C. *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조 절차

[5457] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-(2-하이드록시에톡시)-8-아자비사이클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(1.40 g, 5.16 mmol, 1.0 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(1.93 g, 10.32 mmol, 2.0 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴) 아세트니트릴(1.87 g, 7.74 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(1.80 g, 3.9 mmol, 76.2% 수율, 96.2% 순도)를 담황색 오일로서 얻었다.

[5458] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 6H), 1.39 (s, 9H)

- [5459] 단계 D. 에틸 2-[(1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세테이트의 제조 절차
- [5460] *tert*-부틸 (1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (1.80 g, 4.09 mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCl/EtOAc(15 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 에톡시]-8-아자비사이클로 [3.2.1] 옥탄(1.19 g, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 얻었다.
- [5461] MS (ESI) m/z : 342.0 [M+H]⁺.
- [5462] 단계 E. 에틸 2-[(1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세테이트의 제조 절차
- [5463] CH₃CN(20 mL) 중 (1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 에톡시]-8-아자비사이클로 [3.2.1] 옥탄(1.19 g, 3.16 mmol, 1.0 당량 HCl) 및 에틸 2-브로모아세테이트(474.78 mg, 2.84 mmol, 314.43 μ L, 0.9 당량)의 용액에 K₂CO₃(2.18 g, 15.79 mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10℃에서 H₂O(30 mL) 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (25 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(25 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(30% ~ 60% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[(1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세테이트(912 mg, 2.1 mmol, 67.0% 수율, 98.9% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.
- [5464] MS (ESI) m/z : 428.0 [M+H]⁺.
- [5465] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(1R, 5S)-8-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [5466] 에틸 2-[(1R, 5S)-3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세테이트(250 mg, 606.33 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(408.54 mg, 666.96 μ mol, 1.1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(44.16 mg, 60.63 μ mol, 0.1 당량) 및 K₃PO₄(386.11 mg, 1.82 mmol, 3.0 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 H₂O(1 mL) 및 디옥산 (10 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 여과하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/메탄올의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(1R, 5S)-8-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(212.5 mg, 201.7 μ mol, 33.2% 수율, 77.6% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [5467] MS (ESI) m/z : 832.5 [M+H]⁺.
- [5468] 단계 G. 2-[(1R, 5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세트산의 제조 절차
- [5469] MeOH(10 mL) 및 H₂O(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[(1R, 5S)-8-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.4 g, 1.68 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH $\cdot$ H₂O(353.05 mg, 8.41 mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 처리하고, 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 2-[(1R, 5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세트산(767 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[5470] MS (ESI) m/z : 804.2 [M+H]⁺.

[5471] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5472] 피리딘(2 mL) 중 2-[(1R, 5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세트산(120 mg, 149.26 μ mol, 1.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(46.26 mg, 179.11 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(42.92 mg, 223.89 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 물(5 mL)로 트리튬레이션하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(137 mg, 112.9 μ mol, 75.6% 수율, 86.4% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다.

[5473] MS (ESI) m/z : 1044.9 [M+H]⁺

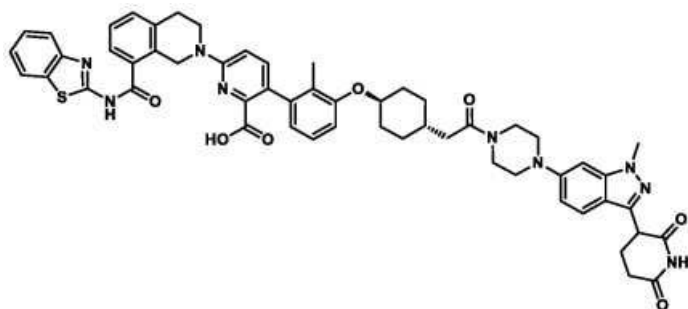
[5474] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[5475] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(137 mg, 131.20 μ mol, 1.0 당량)의 용액에서 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤린산(32.8 mg, 32.2 μ mol, 24.5% 수율, 96.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5476] MS (ESI) m/z : 988.6 [M+H]⁺

[5477] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.86 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 5H), 3.69 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (d, J = 14.0 Hz, 4H).

[5478] 실시예 147. 화합물 176a의 제조



[5479]

[5480] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페

닐)피콜린산

[5481] **단계 A. 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실) 아세테이트의 제조 절차**

[5482] MeOH(20 mL) 중 2-(4-하이드록시사이클로헥실) 아세트산(2 g, 12.64 mmol, 1.0 당량)의 용액에 H₂SO₄(124.00 mg, 1.26 mmol, 67.39 μ L, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하여 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실) 아세테이트(2 g, 11.6 mmol, 91.8% 수율)를 백색 오일로서 얻었다.

[5483] **단계 B. 메틸 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실) 아세테이트의 제조 절차**

[5484] 톨루엔(20 mL) 중 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실) 아세테이트(2 g, 11.61 mmol, 1.0 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ 5-포스포닐리덴) 아세토니트릴(4.20 g, 17.42 mmol, 1.5 당량) 및 3-브로모-2-메틸페놀(2.61 g, 13.94 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실) 아세테이트(3.8 g, 10.9 mmol, 94.0% 수율, 98.0% 순도)를 백색 오일로서 얻었다.

[5485] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 5H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.51 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 1.44 - 1.32 (m, 2H)

[5486] **단계 C. 메틸 2-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실) 아세테이트의 제조 절차**

[5487] 메틸 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실) 아세테이트 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 메틸 2-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실) 아세테이트(200 mg, 586.10 μ mol, 11.11% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5488] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (tt, J = 4.4, 10.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 2H)

[5489] **단계 D. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차**

[5490] 디옥산(2 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피콜리네이트(195.82 mg, 319.69 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 Ad2nBuP Pd G₃(23.28 mg, 31.97 μ mol, 0.1 당량), KF(1.5 M, 639.38 μ L, 3.0 당량) 및 메틸 2-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실) 아세테이트(120 mg, 351.66 μ mol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 267.7 μ mol, 83.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5491] MS (ESI) m/z : 747.8 [M+H]⁺.

[5492] **단계 E. 2-((1r,4r)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트산의 제조 절차**

[5493] THF(2 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((1r,4r)-4-(2-메톡시-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(190 mg, 254.38 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(32.02 mg, 763.14 μ mol, 3.0 당량) 및 H₂O(0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산으로 pH = 5 내지 6으로 산성화시키고, 여과하고, 감압 하

에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트산(150 mg, 204.67 μ mol, 80.46% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[5494] MS (ESI) m/z : 733.4 [M+H]⁺.

[5495] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5496] DMF(1 mL) 중 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트산(40 mg, 54.58 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 HATU(62.26 mg, 163.74 μ mol, 3.0 당량), DIEA(10.58 mg, 81.87 μ mol, 14.26 μ L, 1.5 당량) 및 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(19.65 mg, 60.04 μ mol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 0 / 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(55 mg, 52.8 μ mol, 96.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5497] MS (ESI) m/z : 1043.5 [M+H]⁺.

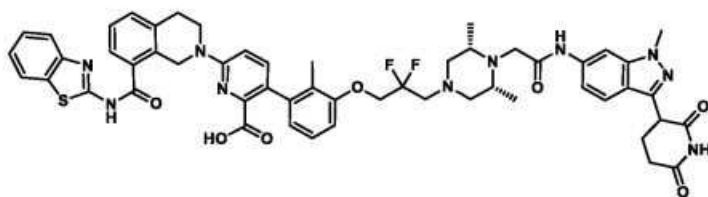
[5498] 단계 G. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5499] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 67.16 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(7.66 mg, 67.16 μ mol, 4.97 μ L, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(25.0 mg, 24.8 μ mol, 36.9% 수율, 97.7% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5500] MS (ESI) m/z : 986.4 [M+H]⁺.

[5501] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.92 - 12.81 (m, 1H), 12.76 - 12.31 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 4H), 2.16 (dd, *J* = 5.6, 12.7 Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H)

[5502] 실시예 148. 화합물 177a의 제조



[5503]

[5504] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[[3-

(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5505] 단계 A. 3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디플루오로-프로판-1-올의 제조 절차

[5506] THF(120 mL) 중 2, 2-디플루오로프로판-1,3-디올(12.0 g, 107.07 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 NaH(4.71 g, 117.78 mmol, 60% 순도, 1.1 당량)를 나누어서 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. *tert*-부틸-클로로-디페닐-실란(32.37 g, 117.78 mmol, 30.25 mL, 1.1 당량)을 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 하에 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 NH₄Cl(200 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(300 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디플루오로-프로판-1-올(42.0 g, 조 물질)을 무색 오일로서 수득하였다.

[5507] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 7.50 - 7.38 (m, 6H), 4.00 - 3.86 (m, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.08 (s, 9H).

[5508] 단계 B. [3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2, 2-디플루오로-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란의 제조 절차

[5509] 톨루엔(200 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(10.0 g, 53.47 mmol, 1.0 당량), 3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디플루오로-프로판-1-올(22.49 g, 64.16 mmol, 1.2 당량), 2-(트리부틸-λ5-포스파닐리덴)아세토니트릴(15.49 g, 64.16 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 [3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2, 2-디플루오로-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(19.0 g, 36.5 mmol, 68.4% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[5510] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.44 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

[5511] 단계 C. 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2, 2-디플루오로-프로판-1-올의 제조 절차

[5512] THF(150 mL) 중 [3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(19.0 g, 36.57 mmol, 1.0 당량) 및 TBAF(1 M, 73.15 mL, 2.0 당량)의 혼합물, 그 후에 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 H₂O(200 mL) 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200 mL × 1)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(200 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 12% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2, 2-디플루오로-프로판-1-올(7.2 g, 25.6 mmol, 70.0% 수율)을 밝은 황색 오일로서 얻었다.

[5513] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 5.67 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.79 (dt, J = 6.0, 13.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

[5514] 단계 D. 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2, 2-디플루오로-프로판알의 제조 절차

[5515] DCM(100 mL) 중 (COCl)₂(4.52 g, 35.58 mmol, 3.11 mL, 2.0 당량)의 용액에 -70℃에서 DCM(20 mL) 중 DMSO(5.56 g, 71.15 mmol, 5.56 mL, 4.0 당량)를 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반하였다. DCM(20 mL) 중 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로판-1-올(5.0 g, 17.79 mmol, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. DCM(10 mL) 중 TEA(10.80 g, 106.73 mmol, 14.85 mL, 6.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 H₂O(100 mL) 첨가에 의해 켄칭한 다음, DCM(200 mL)으로 희석시키고, DCM(100 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과

하고, 감압 하에 농축시켜 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2, 2-디플루오로-프로파날(5.0 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[5516] 단계 E. 에틸 2-[(2R,6S)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트의 제조 절차

[5517] DCM(150 mL) 중 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로파날(5.0 g, 17.92 mmol, 조 생성물 순도, 1.0 당량), 에틸 2-[(2R,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-일]아세테이트(5.09 g, 21.50 mmol, 1.2 당량, HCl), 4A MS(2.0 g)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(15.19 g, 71.66 mmol, 4.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 물(200 mL) 첨가에 의해 켄칭한 다음, DCM(100 mL)으로 희석시키고, DCM 200 mL(200 mL × 1)로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[(2R,6S)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(0.9 g, 1.8 mmol, 10.3% 수율, 95% 순도)를 밝은 갈색 오일로서 얻었다.

[5518] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

[5519] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R,5S)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5520] 에틸 2-[(2R,6S)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세테이트(900 mg, 1.94 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.25 g, 2.04 mmol, 1.05 당량), K_3PO_4 (1.24 g, 5.83 mmol, 3.0 당량) 및 Ad_2nBuP Pd G_3 (282.91 mg, 388.47 μmol , 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(8 mL) 및 H_2O (0.5 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R,5S)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.1 g, 1.2 mmol, 63.3% 수율, 97.1% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5521] MS (ESI) m/z : 869.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5522] 단계 G. 2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산의 제조 절차

[5523] H_2O (1 mL) 및 MeOH(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.0 g, 1.15 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH· H_2O (241.44 mg, 5.75 mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (5 mL)로 희석시키고, 시트르산으로 pH=4로 조정하고, DCM(100 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(870 mg, 1.0 mmol, 89.9% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[5524] MS (ESI) m/z : 841.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5525] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5526] DMF(2 mL) 중
2-[(2*R*,6*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(130 mg, 154.58 μ mol, 1.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(51.90 mg, 200.96 μ mol, 1.3 당량)의 용액에 HATU(88.17 mg, 231.87 μ mol, 1.5 eq) 및 DIEA(99.89 mg, 772.91 μ mol, 134.62 μ L, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5.0 mL)에 첨가하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(166 mg, 153.5 μ mol, 99.3% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[5527] MS (ESI) m/z : 1081.7 [M+H]⁺.

[5528] 단계 I. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

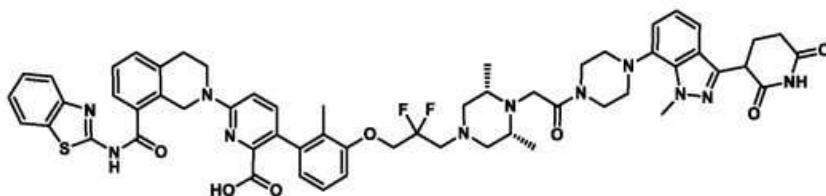
[5529] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(166 mg, 153.53 μ mol, 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(53.6 mg, 48.9 μ mol, 31.8% 수율, 93.5% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5530] MS (ESI) m/z : 513.4 [M/2+H]⁺.

[5531] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.94 - 12.12 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 - 4.32 (m, 3H), 3.92 - 3.90 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.83 - 2.71 (m, 4H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)

[5532] ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 106.40

[5533] 실시예 149. 화합물 179a의 제조



[5534]

[5535] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5536] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-

[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5537] DMF(2 mL) 중 2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(120 mg, 142.69 μmol , 1.0 당량) 및 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(51.39 mg, 156.96 μmol , 1.1 당량)의 용액에 HATU(81.38 mg, 214.04 μmol , 1.5 당량) 및 DIEA(92.21 mg, 713.46 μmol , 124.27 μL , 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5.0 ml)에 첨가하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(145 mg, 126.0 μmol , 88.3% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[5538] MS (ESI) m/z : 1150.7 [M+H]⁺.

[5539] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

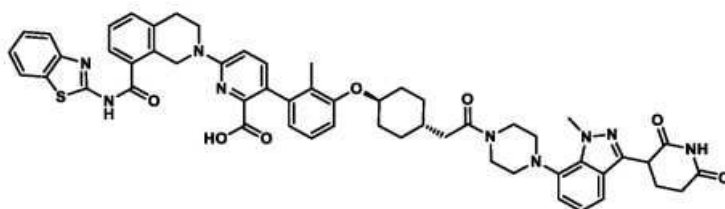
[5540] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(145 mg, 126.05 μmol , 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(49.2 mg, 43.4 μmol , 34.4% 수율, 96.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5541] MS (ESI) m/z : 548.0 [M/2+H]⁺.

[5542] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 6H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.86 (t, J = 13.6 Hz, 4H), 2.75 - 2.57 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 2.16 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 0.92 (d, J = 4.8 Hz, 6H).

[5543] ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 106.40.

[5544] 실시예 150. 화합물 182a의 제조



[5545]

[5546] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[5547] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클

로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5548] 피리딘(1 mL) 중 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로핵실)아세트산(30 mg, 40.93 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 EDCI(10.20 mg, 53.21 μ mol, 1.3 당량) 및 3-(1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(13.40 mg, 40.93 μ mol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 0 / 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30 mg, 28.8 μ mol, 70.3% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5549] MS (ESI) m/z : 1042.5 [M+H]⁺.

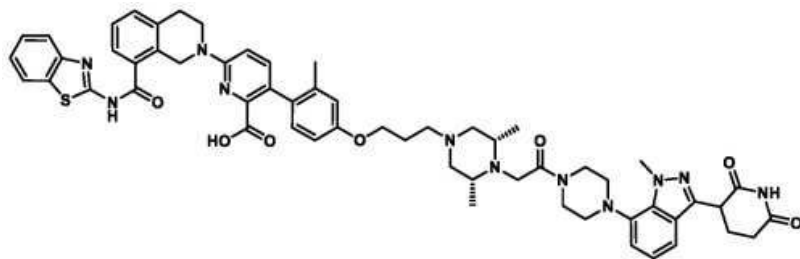
[5550] 단계 B. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5551] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(50 mg, 47.97 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(5.47 mg, 47.97 μ mol, 3.55 μ L, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(16.7 mg, 15.8 μ mol, 33.0% 수율, 93.5% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5552] MS (ESI) m/z : 986.5 [M+H]⁺.

[5553] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.10 - 12.26 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8.4, 14.8 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.20 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 4H), 3.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 6H), 2.32 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 2H)

[5554] 실시예 151. 화합물 183a의 제조



[5555]

[5556] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5557] 단계 A. (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5558] CH₃CN(100 mL) 중 메틸 2-브로모아세테이트(9.35 g, 56.00 mmol, 6.19 mL, 1.5 당량), (3*R*, 5*S*)-*tert*-부틸

3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(8 g, 37.33 mmol, 1 당량) 및 K₂CO₃(15.48 g, 111.99 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(120 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(120 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(10 g, 33.2 mmol, 89.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5559] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

[5560] 단계 B. 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[5561] DCM(80 mL) 중 (3*R*,5*S*)-*tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(10 g, 33.29 mmol, 1 당량) 및 HCl/1,4-디옥산(4 M, 83.22 mL, 10 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(12.25 g, 조 물질, HCl)를 황색 고체로서 얻었다.

[5562] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 4.44 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[5563] 단계 C. 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠의 제조 절차

[5564] CH₃CN(30 mL) 중 4-브로모-3-메틸페놀(3 g, 16.04 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모프로판(16.19 g, 80.20 mmol, 8.18 mL, 5 당량) 및 K₂CO₃(6.65 g, 48.12 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(2.5 g, 8.1 mmol, 50.6% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[5565] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H)

[5566] 단계 D. 에틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[5567] DMF(40 mL) 중 1-브로모-4-(3-브로모프로폭시)-2-메틸벤젠(2.34 g, 7.60 mmol, 1.2 당량), 메틸 2-((2*R*,6*S*)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(1.5 g, 6.34 mmol, 1 당량, HCl) 및 DIEA(4.09 g, 31.68 mmol, 5.52 mL, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고, DCM(100 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL × 6)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% DCM / MeOH의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 에틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(1.3 g, 3.0 mmol, 48.0% 수율)를 주황색 오일로서 얻었다.

[5568] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

[5569] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[5570] 에틸 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세테이트(400 mg, 935.95

μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(687.97 mg, 1.12 mmol, 1.2 당량), Ad2nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G3)(68.16 mg, 93.59 μmol , 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 1.87 mL, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 1,4-디옥산(11 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCOOH와 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(410 mg, 477.4 μmol , 51.0% 수율, 97.0% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5571] MS (ESI) m/z : 833.4 [M+H]⁺

[5572] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.12 - 12.55 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.66 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

[5573] 단계 F. 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산의 제조 절차

[5574] THF(4 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((3*R*,5*S*)-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(400 mg, 480.17 μmol , 1 당량)와 LiOH·H₂O(100.75 mg, 2.40 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지고, N₂ 분위기 하에 40℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(400 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[5575] MS (ESI) m/z : 805.7 [M+H]⁺

[5576] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5577] DMF(1 mL) 중 2-((2*R*,6*S*)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2,6-디메틸피페라진-1-일)아세트산(80 mg, 99.38 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.04 mg, 119.26 μmol , 1.2 당량)의 용액에 DIEA(51.38 mg, 397.52 μmol , 69.24 μL , 4 당량) 및 HATU(56.68 mg, 149.07 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 물(2 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 물에서 침전시켜 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(180 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[5578] MS (ESI) m/z : 1114.9[M+H]⁺

[5579] 단계 H. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

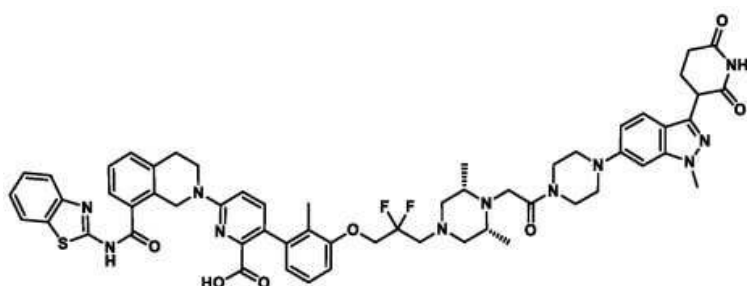
[5580] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(180 mg, 161.53 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(18.42 mg, 161.53 μmol , 11.96 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다.

반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(3*S*,5*R*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산을 백색 고체로서 얻었다.

[5581] MS (ESI) m/z : 1058.8 [M+H]⁺.

[5582] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.22 - 12.27 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.8, 10.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 8H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.84 (m, 7H), 1.02 (s, 6H).

[5583] 실시예 152. 화합물 185a의 제조



[5584]

[5585] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5586] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5587] DMF(3 mL) 중 2-[(2*R*, 6*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(100 mg, 118.91 μ mol, 1.0 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(58.39 mg, 178.36 μ mol, 1.5 당량)의 용액에 HATU(54.26 mg, 142.69 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(46.10 mg, 356.73 μ mol, 62.14 μ L, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 물(5 mL)로 트리투레이션하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(135 mg, 117.4 μ mol, 98.7% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[5588] MS (ESI) m/z : 1150.6 [M+H]⁺.

[5589] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5590] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(135 mg, 117.36 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3*R*,5*S*)-4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에

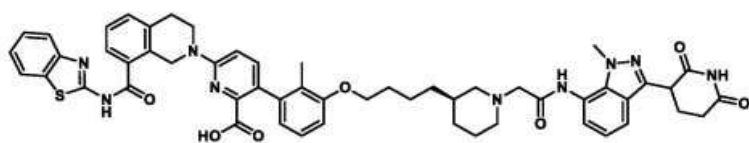
틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(68.0 mg, 59.6 μ mol, 50.8% 수율, 95.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5591] MS (ESI) m/z : 1094.4 [M+H]⁺.

[5592] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.90 - 12.43 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.302 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.04 - 6.85 (m, 4H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 5H), 3.68 - 3.50 (m, 6H), 3.22 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 6H), 2.37 - 2.10 (m, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.17 - 0.78 (m, 6H)

[5593] ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 106.40.

[5594] 실시예 153. 화합물 186a의 제조



[5595]

[5596] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5597] 단계 A. *tert*-부틸 (3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5598] 톨루엔(30 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-(4-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 5.05 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(755.79 mg, 4.04 mmol, 0.8 당량) 및 2-(트리부틸-λ5-포스파닐리덴)아세토니트릴(1.46 g, 6.06 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 그 후에, 잔류물을 SFC에 의해 추가로 분리하여 *tert*-부틸 (3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 2.5 mmol, 50.7% 수율, 99.3% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5599] MS (ESI) m/z : 328.0 [M-100+H]⁺.

[5600] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 1H).

[5601] 단계 B. (3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘의 제조 절차

[5602] DCM(2.5 mL) 및 HCl/디옥산(12 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 938.12 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(349 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[5603] MS (ESI) m/z : 328.1 [M+H]⁺.

[5604] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.83 - 1.52 (m, 7H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 1H).

[5605] 단계 C. 에틸 2-[(3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

- [5606] DMF(10 mL) 중 (3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘(349 mg, 1.07 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(142.91 mg, 855.73 μ mol, 94.64 μ L, 0.8 당량) 및 K_2CO_3 (443.50 mg, 3.21 mmol, 3 당량)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC(0.1% $HCOOH$ 와 함께)에 의해 정제하여 에틸 2-[(3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(374 mg, 896.9 μ mol, 83.8% 수율, 98.9% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.
- [5607] MS (ESI) m/z : 414.0 $[M+H]^+$.
- [5608] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.14 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.43 (td, J = 7.6, 14.8 Hz, 2H), 1.33 - 1.09 (m, 6H), 0.84 - 0.95 (m, 1H).
- [5609] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [5610] 에틸 2-[(3R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(421 mg, 1.02 mmol, 1.05 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(596.69 mg, 974.12 μ mol, 1 당량), Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (70.94 mg, 97.41 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 1.95 mL, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 1,4-디옥산(10 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(511 mg, 593.5 μ mol, 60.9% 수율, 95.0% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.
- [5611] MS (ESI) m/z : 818.4 $[M+H]^+$.
- [5612] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.01 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).
- [5613] 단계 E. 2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [5614] THF(2 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(112 mg, 136.91 μ mol, 1 당량) 및 $LiOH \cdot H_2O$ (17.24 mg, 410.74 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 감압 하에 농축시켜 2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(105 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.
- [5615] MS (ESI) m/z : 790.4 $[M+H]^+$.
- [5616] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [5617] DMF(4 mL) 중 2-[(3R)-3-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-

2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]부틸]-1-피페리딜]아세트산(95 mg, 120.26 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(37.27 mg, 144.31 μmol , 1.2 당량), HATU(54.87 mg, 144.31 μmol , 1.2 당량) 및 DIEA(46.63 mg, 360.78 μmol , 62.84 μL , 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 조 물질)를 보라색 오일로서 얻었다.

[5618] MS (ESI) m/z : 1030.7 [M+H]⁺.

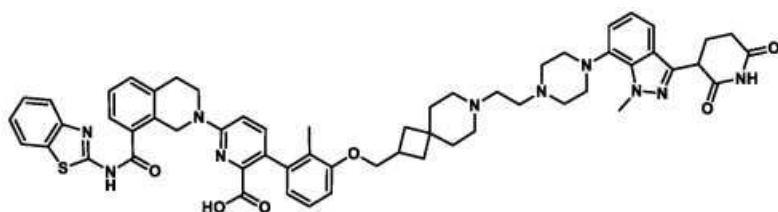
[5619] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5620] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.06 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(27.9 mg, 27.4 μmol , 28.2% 수율, 95.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5621] MS (ESI) m/z : 974.6 [M+H]⁺.

[5622] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 5H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80 - 4.00 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.77 - 1.40 (m, 9H), 1.32 - 1.20 (m, 2H).

[5623] 실시예 154. 화합물 188의 제조



[5624]

[5625] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5626] 단계 A. *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조 절차

[5627] 톨루엔(10 mL) 중 *tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1 g, 3.92 mmol, 1.2 당량), 3-브로모-2-메틸페놀(610.38 mg, 3.26 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴)아세트오닐트릴(1.18 g, 4.90 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1.3 g, 3.1 mmol, 96.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[5628] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 3.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

[5629] 단계 B. 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난의 제조 절차

[5630] HCl / 디옥산(15 mL) 중 *tert*-부틸 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (1.34 g, 3.16 mmol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 다른 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난(1.32 g, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[5631] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.0 - 8.75(m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.02 - 2.93(m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 4H)

[5632] 단계 C. 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-(2,2-디에톡시에틸)-7-아자스피로[3.5]노난의 제조 절차

[5633] CH₃CN(10 mL) 중 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난(1.22 g, 3.38 mmol, 1 당량, HCl), 2-브로모-1,1-디에톡시-에탄(666.52 mg, 3.38 mmol, 508.80 μ L, 1 당량), K₂CO₃ (2.34 g, 16.91 mmol, 5 당량) 및 KI(280.72 mg, 1.69 mmol, 0.5 당량)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-(2,2-디에톡시에틸)-7-아자스피로[3.5]노난(1.3 g, 2.9 mmol, 87.2% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5634] MS (ESI) m/z : 442.4[M+H]⁺.

[5635] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-에톡시-2-메톡시에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5636] 디옥산(4 mL) 중 2-((3-브로모-2-메틸페녹시)메틸)-7-(2,2-디에톡시에틸)-7-아자스피로[3.5]노난 (400 mg, 908.24 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(723.24 mg, 1.18 mmol, 1.3 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(132.29 mg, 181.65 μ mol, 0.2 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 1.98 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(50% ~ 60% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-에톡시-2-메톡시에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(595 mg, 703.2 μ mol, 77.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5637] MS (ESI) m/z : 846.7[M+H]⁺.

[5638] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[[7-(2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5639] HCOOH(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-에톡시-2-메톡시에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(245 mg, 289.57 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 다른 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((7-(2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)페닐)피콜린산(200 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[5640] MS (ESI) m/z : 716.6[M+H]⁺.

[5641] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-

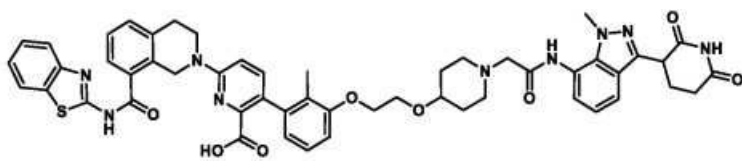
(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5642] DCM(1 mL) 및 이소프로판올(1 mL) 중 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.44 mg, 83.82 μmol , 1.2 당량), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (44.41 mg, 209.54 μmol , 3.0 당량) 및 NMM(7.06 mg, 69.85 μmol , 7.68 μL , 1.0 당량)의 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물에 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[[7-(2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(50 mg, 69.85 μmol , 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[7-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(22.3 mg, 21.6 μmol , 15.5% 수율, 99.5% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5643] MS (ESI) m/z : 1027.4[M+H]⁺

[5644] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 4H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.93 - 2.77 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.41 - 2.26 (m, 6H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 5H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)

[5645] 실시예 155. 화합물 194의 제조



[5646]

[5647] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5648] 단계 A. *tert*-부틸 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5649] 톨루엔(20 mL) 중 3-브로모-2-메틸페놀(655.68 mg, 3.51 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 4-(2-하이드록시에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(860 mg, 3.51 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스파릴리덴)아세토니트릴(1.02 g, 4.21 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 23% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 1.7 mmol, 49.5% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5650] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[5651] 단계 B. 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘의 제조 절차

[5652] *tert*-부틸 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 1.93 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 965.41 μL , 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘(800 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[5653] 단계 C. 에틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[5654] CH₃CN(4 mL) 중 4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘(400 mg, 1.14 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에

K₂CO₃(472.95 mg, 3.42 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(190.49 mg, 1.14 mmol, 126.15 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 70% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘-1-일)아세테이트(420 mg, 944.28 μ mol, 82.7% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5655] MS (ESI) m/z : 402.0 [M+H]⁺.

[5656] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.93 - 2.59 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[5657] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5658] 디옥산(6 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(679.40 mg, 998.24 μ mol, 90% 순도, 1.2 당량) 및 에틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘-1-일)아세테이트(370 mg, 831.86 μ mol, 90% 순도, 1 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 1.66 mL, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃) (60.58 mg, 83.19 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 65% 디클로로메탄/메탄올의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600 mg, 669.9 μ mol, 80.5% 수율, 90% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5659] MS (ESI) m/z : 806.5 [(M-56)/2+375.6]⁺.

[5660] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.47 - 9.88 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 4.90 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.09 (m, 4H), 3.84 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H).

[5661] 단계 E. 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에톡시]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[5662] THF(6 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600 mg, 699.77 μ mol, 94% 순도, 1 당량)의 용액에 25℃에서 LiOH·H₂O(88.09 mg, 2.10 mmol, 3 당량) 및 H₂O(1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과 후, 필터 케이크를 에틸 아세테이트에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에톡시]-1-피페리딜]아세트산(800 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[5663] MS (ESI) m/z : 778.4 [M+H]⁺.

[5664] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인돌-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5665] 피리딘(2 mL) 중 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-

tert-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에톡시]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 128.55 μmol , 1 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(33.20 mg, 128.55 μmol , 1 당량)의 용액에 EDCI(36.96 mg, 192.82 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 98.2 μmol , 76.4% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[5666] MS (ESI) m/z : 1018.7[M+H]⁺

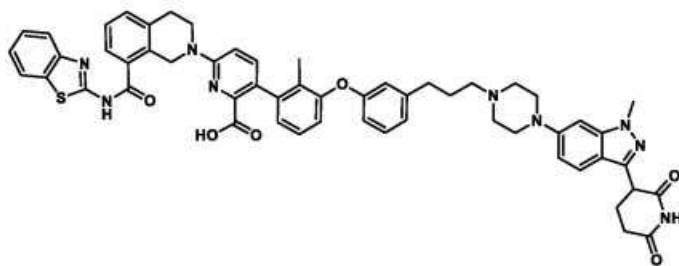
[5667] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5668] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 98.21 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(641.67 mg, 5.63 mmol, 416.67 μL , 57.30 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(41.4 mg, 43.0 μmol , 43.8% 수율, 97.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5669] MS (ESI) m/z : 962.6 [M+H]⁺.

[5670] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.03 - 12.38 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 5H), 3.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 5H), 1.67 - 1.56 (m, 2H).

[5671] 실시예 156. 화합물 195의 제조



[5672]

[5673] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5674] 단계 A. 에틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트의 제조 절차

[5675] NMP(10 mL) 중 에틸 3-(3-하이드록시페닐)프로파노에이트(1 g, 5.15 mmol, 1 당량), 1,3-디브로모-2-메틸벤젠(2.57 g, 10.30 mmol, 2 당량), 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온(237.19 mg, 1.29 mmol, 265.02 μL , 0.25 당량) 및 Cs₂CO₃(2.52 g, 7.72 mmol, 1.5 당량)의 혼합물에 CuI(490.28 mg, 2.57 mmol, 0.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaHCO₃(10 mL × 2)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 12% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트

(650 mg, 1.7 mmol, 34.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5676] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[5677] 단계 B. 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판-1-올의 제조 절차

[5678] THF(7 mL) 중 에틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판노에이트(650 mg, 1.79 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 LiAlH_4 (54.33 mg, 1.43 mmol, 0.8 당량)를 서서히 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na_2SO_4 (2 g)에 의해 켄칭하였다. 용액을 얼음물(15 mL)에 서서히 붓고, pH를 1 M HCl로 4 내지 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(15 mL $\times$ 3)로 추출하고, 염수(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, 소듐 설페이트에 의해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판-1-올(556 mg, 1.5 mmol, 84.2% 수율, 87.1% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[5679] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 2H)

[5680] 단계 C. 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판알의 제조 절차

[5681] DCM(8 mL) 중 $(\text{COCl})_2$ (439.41 mg, 3.46 mmol, 303.04 μL , 2 당량)의 혼합물을 -78℃에서 DMSO(540.98 mg, 6.92 mmol, 540.98 μL , 4 당량)로 충전시키고, 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 DCM(4 mL) 중 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판-1-올(556 mg, 1.73 mmol, 1 당량)로 충전시키고, -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 TEA(1.05 g, 10.39 mmol, 1.45 mL, 6 당량)로 충전시키고, 25℃까지 가온시키고, N_2 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaCl(10 mL $\times$ 2)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판알(293 mg, 728.8 μmol , 42.1% 수율, 79.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5682] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.69 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

[5683] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(3-옥소프로필)페녹시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5684] 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로판알(210 mg, 525.67 μmol , 79.9% 순도, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(354.20 mg, 578.24 μmol , 1.1 당량), K_2CO_3 (217.95 mg, 1.58 mmol, 1.13 mL, 3 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (76.57 mg, 105.13 μmol , 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(2.4 mL) 및 H_2O (0.8 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)과 에틸 아세테이트(8 mL $\times$ 3) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl(5 mL $\times$ 3)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 26% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(3-옥소프로필)페녹시)페닐)피콜리네이트(120 mg, 132.7 μmol , 25.2% 수율, 80.2% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5685] MS (ESI) m/z : 725.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5686] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5687] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(3-옥소프로필)페녹시)페닐)피콜리네이트(70 mg, 96.57 μ mol, 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(31.62 mg, 96.57 μ mol, 1 당량)의 용액에 AcOH(5.80 mg, 96.57 μ mol, 5.52 μ L, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH(OAc)₃(61.40 mg, 289.71 μ mol, 3 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 조 물질)를 녹색 오일로서 얻었다.

[5688] MS (ESI) *m/z*: 519.1 [M/2+H]⁺.

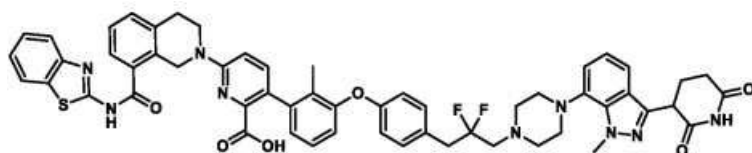
[5689] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5690] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 77.20 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(20.4 mg, 20.5 μ mol, 26.5% 수율, 98.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5691] MS (ESI) *m/z*: 980.9 [M+H]⁺.

[5692] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.16 - 12.60 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.02 - 6.81 (m, 7H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.91 (s, 4H), 2.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 6H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 6H).

[5693] 실시예 157. 화합물 201의 제조



[5694]

[5695] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5696] 단계 A. 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로판-1-올의 제조 절차

[5697] THF(10 mL) 중 에틸 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로판오에이트(1 g, 2.50 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(95.07 mg, 2.50 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(1.8 mL), 15% NaOH(1.8 mL) 및 H₂O 5.4 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로판-1-올(530 mg, 1.1 mmol, 47.3% 수율, 80% 순도)을 무색 오일로서 얻었다.

[5698] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz,

¹H), 6.93 - 6.87 (m, 3H), 5.61 - 5.57 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

[5699] ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -105.73.

[5700] 단계 B. 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트의 제조 절차

[5701] DCM(5 mL) 중 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로판-1-올(100 mg, 279.96 μ mol, 1 당량), Na₂SO₄(71.58 mg, 503.93 μ mol, 51.13 μ L, 1.8 당량) 및 피리딘(33.22 mg, 419.95 μ mol, 33.90 μ L, 1.5 당량)의 용액에 트리플루오로메탄설포닐 트리플루오로메탄설포네이트(118.48 mg, 419.95 μ mol, 69.29 μ L, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 1 N 시트르산(2 mL) 및 1 N NaHCO₃(2 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트(130 mg, 조 물질)를 무색 오일로서 수득하였다.

[5702] 단계 C. 3-[7-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]-2,2-디플루오로-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[5703] CH₃CN(1.5 mL) 중 [3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]-2,2-디플루오로-프로필] 트리플루오로메탄설포네이트(120 mg, 245.27 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(64.24 mg, 196.22 μ mol, 0.8 당량), K₂CO₃(84.75 mg, 613.18 μ mol, 2.5 당량) 및 KI(20.36 mg, 122.64 μ mol, 0.5 당량)의 혼합물을 50°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-[7-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]-2,2-디플루오로-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(40 mg, 60.0 μ mol, 24.4% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[5704] MS (ESI) *m/z*: 668.3 [M+H]⁺.

[5705] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5706] 디옥산(0.4 mL) 중 3-[7-[4-[3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)페닐]-2,2-디플루오로-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(40.00 mg, 60.01 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(51.46 mg, 84.01 μ mol, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(¹);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(8.74 mg, 12.00 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 60.01 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 55.9 μ mol, 93.2% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[5707] MS (ESI) *m/z*: 1072.6 [M+H]⁺.

[5708] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5709] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 55.96 μ mol, 1 당량)를 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-

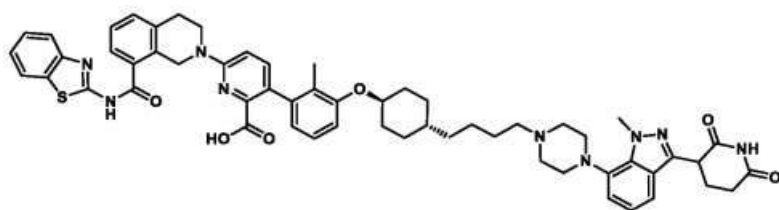
(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(29.9 mg, 28.2 μ mol, 50.4% 수율, 95.9% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[5710] MS (ESI) m/z : 1016.9 $[M+H]^+$.

[5711] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.97 - 12.50 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.96 - 6.79 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.15 - 2.85 (m, 8H), 2.80 - 2.60 (m, 6H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 1.89 (s, 3H).

[5712] F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = -96.31

[5713] 실시예 158. 화합물 204a의 제조



[5714]

[5715] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[5716] 단계 A. 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-메틸벤젠의 제조 절차

[5717] THF(30 mL) 중 3-벤질옥시프로필(트리페닐)포스포늄;브로마이드(5.56 g, 11.31 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 1시간 동안 LiHMDS(1 M, 12.25 mL, 1.3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드(2.8 g, 9.42 mmol, 1 당량)를 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C 에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 NH_4Cl (100 mL) 첨가에 의해 퀀칭하고, H_2O (80 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(80 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(100 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=30/1 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-메틸벤젠(3 g, 6.9 mmol, 74.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5718] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.21 - 7.12 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.06 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.33 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 2H)

[5719] 단계 B. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올의 제조 절차

[5720] EtOAc(20 mL) 중 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-메틸벤젠(2.6 g, 6.06 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 PtO_2 (1.37 g, 6.06 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2 로 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에 40°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(1 g, 2.9 mmol, 48.3% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

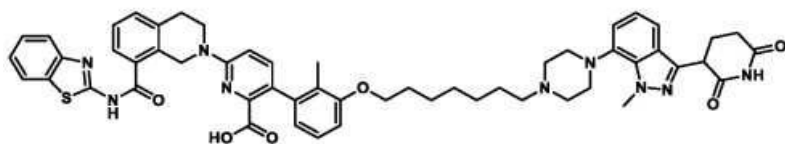
- [5721] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.51 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 1.23 - 1.14 (m, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 2H)
- [5722] 단계 C. 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차
- [5723] DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(371.92 mg, 2.93 mmol, 256.50 μL , 2 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 DCM(5 mL) 중 DMSO(457.86 mg, 5.86 mmol, 457.86 μL , 4 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이후, DCM(5 mL) 중 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(500 mg, 1.47 mmol, 1 당량)을 -70°C 에서 적가하였다. 용액을 -70°C 에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(889.50 mg, 8.79 mmol, 1.22 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(80 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 $\rightarrow$ 15/1)에 의해 정제하여 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(400 mg, 1.1 mmol, 80.4% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [5724] 단계 D. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5725] 디옥산(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(400 mg, 653.01 μmol , 1 당량), 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(243.70 mg, 718.31 μmol , 1.1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐 (1+); 비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(47.56 mg, 65.30 μmol , 0.1 당량) 및 K_2CO_3 (270.75 mg, 1.96 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 100°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 $\rightarrow$ 2/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(120 mg, 161.0 μmol , 24.6% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [5726] MS (ESI) m/z : 745.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [5727] 단계 E. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5728] DCM(1 mL) 중 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.74 mg, 161.09 μmol , 1.2 당량)의 용액에 0°C 에서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85.35 mg, 402.72 μmol , 3 당량), AcOH(16.12 mg, 268.48 μmol , 15.35 μL , 2 당량) 및 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 134.24 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 113.6 μmol , 84.6% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [5729] MS (ESI) m/z : 1056.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [5730] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [5731] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥

실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 113.60 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 118.89 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(52.3 mg, 48.2 μmol , 42.4% 수율, 96.4% 순도, FA)을 황색 고체로서 얻었다.

[5732] MS (ESI) m/z : 1000.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5733] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.01 - 12.71 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 3H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 8H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

[5734] 실시예 159. 화합물 206의 제조



[5735]

[5736] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]헵톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5737] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5738] 디옥산(100 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(5 g, 9.99 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd2(dba)3(915.01 mg, 999.23 μmol , 0.1 당량), RuPhos(932.56 mg, 2.00 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃(9.77 g, 29.98 mmol, 3 당량)를 첨가한 다음, *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(5.58 g, 29.98 mmol, 3 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 그 후에, H₂O 100 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트 300 mL(100 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O 300 mL(100 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 $\rightarrow$ 4/1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-카르복실레이트(5.6 g, 8.6 mmol, 86.9% 수율, 94% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[5739] MS (ESI) m/z : 606.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5740] 단계 B. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일] 피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5741] EtOH(50 mL) 및 THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-카르복실레이트(5.6 g, 9.25 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 AcOH(555.17 mg, 9.25 mmol, 528.73 μL , 1 당량), Pd(OH)₂(5 g, 7.12 mmol, 20% 순도, 0.77 당량) 및 Pd/C(5 g, 4.63 mmol, 10% 순도, 0.5 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 Psi) 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-카르복실레이트(1.3 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[5742] MS (ESI) m/z : 428.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5743] 단계 C. 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2, 6-디온의 제조 절차

[5744] *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 2.34 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 584.80 μ L, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2, 6-디온(500 mg, 조 물질, HCl)을 회색 고체로서 수득하였다.

[5745] 단계 D. 7-(3-브로모-2-메틸-페녹시)헵타날의 제조 절차

[5746] DCM(10 mL) 중 DMSO(830.02 mg, 10.62 mmol, 830.02 μ L, 4 당량)의 용액에 -70℃에서 1시간 동안 (COCl)₂(674.22 mg, 5.31 mmol, 464.98 μ L, 2 당량)를 첨가하고, 첨가 후에, 7-(3-브로모-2-메틸-페녹시)헵탄-1-올(800 mg, 2.66 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, Et₃N(1.61 g, 15.94 mmol, 2.22 mL, 6 당량)을 -70℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물 용액을 H₂O 10 mL로 희석시키고, DCM 30 mL(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O 30 mL(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하였다. 화합물 7-(3-브로모-2-메틸-페녹시)헵타날(640 mg, 1.9 mmol, 72.4% 수율, 90% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[5747] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(7-옥소헵톡시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5748] 디옥산(5 mL) 중 7-(3-브로모-2-메틸-페녹시)헵타날(203.52 mg, 680.22 μ mol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(141.02 mg, 1.02 mmol, 1.5 당량), 디-*tert*-부틸(사이클로헵틸) 포스판;디클로로팔라듐;철(88.67 mg, 136.04 μ mol, 0.2 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(500 mg, 816.27 μ mol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(7-옥소헵톡시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(250 mg, 329.1 μ mol, 48.3% 수율, 92.8% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5749] MS (ESI) m/z : 705.4 [M+H]⁺

[5750] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]헵톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5751] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-(7-옥소헵톡시)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 141.87 μ mol, 1 당량)의 용액에 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(55.73 mg, 170.24 μ mol, 1.2 당량) 및 NMM(43.05 mg, 425.61 μ mol, 46.79 μ L, 3 당량)을 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH₃CN(26.75 mg, 425.61 μ mol, 3 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]헵톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[5752] MS (ESI) m/z : 1016.8 [M+H]⁺

[5753] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]헵톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

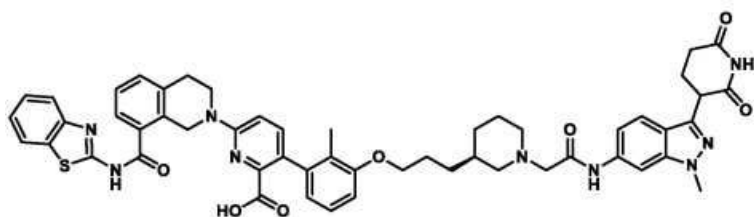
[5754] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]헵톡시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실

레이트(80 mg, 78.72 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(8.98 mg, 78.72 μmol , 5.83 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 DMF(1.5 mL)로 희석시켰다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[7-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]헵톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(22.8 mg, 21.0 μmol , 26.7% 수율, 92.7% 순도, FA)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[5755] MS (ESI) m/z : 960.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5756] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 7H), 2.67 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 4H), 1.40 - 1.33 (m, 4H)

[5757] 실시예 160. 화합물 207b의 제조



[5758]

[5759] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5760] 단계 A. (S)-tert-부틸 3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5761] DCM(50 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 23.22 mmol, 1 당량) 및 DMP(10.84 g, 25.55 mmol, 7.91 mL, 1.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 소듐 비카르보네이트 용액(70 mL)로 희석시키고, DCM(70 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(70 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(4 g, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[5762] 단계 B. (R,E)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥스포프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5763] THF(100 mL) 중 (S)-tert-부틸 3-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(4.00 g, 18.76 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 NaH(0.99 g, 24.75 mmol, 60% 순도, 1.32 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반하였다. 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(8.41 g, 37.51 mmol, 7.44 mL, 2 당량)를 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(150 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, EtOAc(200 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 18% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (R,E)-tert-부틸 3-(3-에톡시-3-옥스포프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(3.1 g, 11.0 mmol, 59.1% 수율, 99.1% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[5764] MS (ESI) m/z : 184.1 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$

[5765] ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ = 6.84 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 2.88 - 2.57 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[5766] 단계 C. (R)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5767] EtOH(30 mL) 중 (R,E)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(3.16 g, 11.15 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 하에 PtO₂(253.13 mg, 1.11 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.1 g, 7.6 mmol, 68.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5768] ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ = 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.37 (m, 1H), 2.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 1H)

[5769] 단계 D. (R)-*tert*-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5770] THF(20 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 3.50 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 LiAlH₄(106.40 mg, 2.80 mmol, 0.8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 소듐 카르보네이트 용액(0.3 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, EtOAc(20 mL)로 희석시켰다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제) 및 분취-HPLC에 의해 정제하여 (R)-*tert*-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(370 mg, 1.4 mmol, 42.2% 수율, 97.4% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[5771] ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ = 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).

[5772] SFC 컬럼: Chiralpak IC-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm; 이동상: CO₂에 대한 A상 및 MeOH(0.05%DEA)에 대한 B상; 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 컬럼 온도: 35℃; 배압: 100 Bar.

[5773] 단계 E. (R)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5774] 톨루엔(10 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 3-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(320 mg, 1.32 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(270.55 mg, 1.45 mmol, 1.1 당량) 및 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리텐)아세토니트릴(380.86 mg, 1.58 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고, EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCOOH와 함께)에 의해 정제하여 (R)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 727.5 μmol, 55.3% 수율, 100% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5775] MS (ESI) m/z: 313.8 [M-100+H]⁺

[5776] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.62 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35 - 1.04 (m, 6H).

[5777] 단계 F. (R)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘의 제조 절차

[5778] HCl/디옥산(5 mL) 및 DCM(5 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(270 mg, 654.77 μmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (R)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(260 mg, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 얻었다.

[5779] MS (ESI) m/z: 311.9 [M+H]⁺

- [5780] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.26 - 1.02 (m, 2H)
- [5781] 단계 G. (R)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차
- [5782] CH₃CN (4 mL) 및 DMF(5 mL) 중 (R)-3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘(250 mg, 716.94 μmol , 1 당량, HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(143.68 mg, 860.33 μmol , 95.15 μL , 1.2 당량) 및 K₂CO₃(495.43 mg, 3.58 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCOOH와 함께)에 의해 정제하여 (R)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(130 mg, 283.1 μmol , 39.4% 수율, 96.9% 순도, FA)를 황색 오일로서 얻었다.
- [5783] MS (ESI) m/z : 398.0 [M+H]⁺
- [5784] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.13 (s, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 1H)
- [5785] 단계 H. (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [5786] (R)-에틸 2-(3-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(120 mg, 301.26 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(221.44 mg, 361.51 μmol , 1.2 당량), KF(1.5 M, 602.51 μL , 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃) (21.94 mg, 30.13 μmol , 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(3 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 233.3 μmol , 77.4% 수율, 93.8% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.
- [5787] MS (ESI) m/z : 804.8 [M+H]⁺
- [5788] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.99 - 12.72 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.18 - 1.15 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)
- [5789] 단계 I. (R)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차
- [5790] THF(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(190 mg, 236.32 μmol , 1 당량) 및 LiOH·H₂O (49.58 mg, 1.18 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(100 mg,

128.8 μmol , 54.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5791] MS (ESI) m/z : 776.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[5792] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.24 - 12.50 (m, 1H), 8.73 - 8.37 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.29 (m, 4H), 7.20 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.83 (m, 2H), 6.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.27 - 4.82 (m, 4H), 4.11 - 3.94 (m, 6H), 3.91 - 3.83 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 4H), 1.81 - 1.76 (m, 4H), 1.07 (s, 9H).

[5793] 단계 J. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5794] DMF(1.2 mL) 중 (*R*)-2-(3-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(90 mg, 115.99 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(32.95 mg, 127.59 μmol , 1.1 당량) 및 DIEA(44.97 mg, 347.97 μmol , 60.61 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, 25°C에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(52.92 mg, 139.19 μmol , 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 6)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 조 물질)를 분홍색 오일로서 얻었다.

[5795] MS (ESI) m/z : 508.9 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

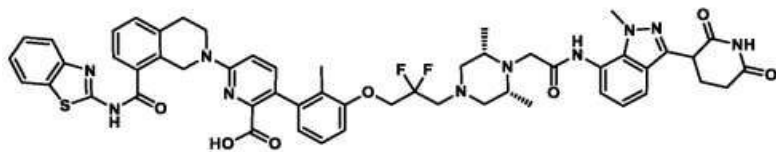
[5796] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5797] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 98.40 μmol , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(19.0 mg, 19.8 μmol , 20.1% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5798] MS (ESI) m/z : 960.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[5799] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.11 - 12.36 (m, 1H), 10.92 - 10.84 (m, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H).

[5800] 실시예 161. 화합물 209a의 제조



[5801]

[5802] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5803] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5804] 피리딘(1.0 mL) 중 2-[(2R,6S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2,2-디플루오로-프로필]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]아세트산(100 mg, 118.91 μmol , 1.0 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(46.07 mg, 178.36 μmol , 1.5 당량) 및 EDCI(34.19 mg, 178.36 μmol , 1.5 당량)의 용액을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)에 의해 켄칭하고, 여과하였다. 필터 케이크를 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(135 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[5805] MS (ESI) m/z : 1082.8 [M+H]⁺.

[5806] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

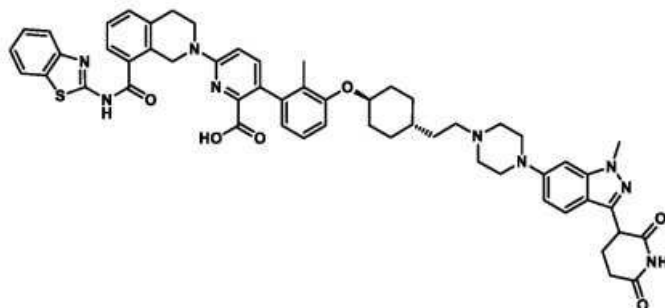
[5807] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 120.23 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 DCM을 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R,5S)-4-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(61.9 mg, 58.1 μmol , 48.3% 수율, 96.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5808] MS (ESI) m/z : 513.0 [M/2+H]⁺.

[5809] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.75 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[5810] ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 106.40.

[5811] 실시예 162. 화합물 211a의 제조



[5812]

[5813] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5814] 단계 A. 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산 카르복실레이트의 제조 절차

[5815] Tol. (500 mL) 중 메틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(16 g, 101.14 mmol, 1.0 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(20.81 g, 111.26 mmol, 1.1 당량)의 용액에 2-(트리부틸-λ5-포스파닐리덴)아세토니트릴(29.29 g, 121.37 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산 카르복실레이트(125 g, 조 물질)를 검은색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[5816] 단계 B. [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올의 제조 절차

[5817] THF(300 mL) 중 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산 카르복실레이트(28 g, 34.23 mmol, 40% 순도, 1.0 당량)의 혼합물에 0℃에서 LAH(1.36 g, 35.94 mmol, 1.05 당량)를 서서히 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2.5 g Na₂SO₄·10 H₂O에 의해 켄칭하였다. 용액을 얼음물(250 mL)에 서서히 붓고, pH를 1 M HCl로 pH 4-5로 조정하고, EtOAc 600 mL(200 mL×3)로 추출하고, 염수 300 mL (150 mL×2)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 18% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올(10 g, 32.3 mmol, 47.2% 수율, 96.7% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[5818] 단계 C. 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산 카르브알데하이드의 제조 절차

[5819] DCM(200 mL) 중 DMSO(5.22 g, 66.84 mmol, 5.22 mL, 4 당량)의 용액에 -78℃에서 (COCl)₂(4.24 g, 33.42 mmol, 2.93 mL, 2 당량)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 그리고 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올(5 g, 16.71 mmol, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. TEA(10.15 g, 100.27 mmol, 13.96 mL, 6.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(200 mL)로 희석시키고, DCM 60 mL (30 mL × 2)로 추출하였다. [Na₂SO₄]로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산 카르브알데하이드(17 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[5820] 단계 D. 1-브로모-3-[4-[(E)-2-메톡시비닐]사이클로헥속시]-2-메틸-벤젠의 제조 절차

[5821] THF(10 mL) 중 메톡시메틸 (트리페닐)포스포늄; 브로마이드(1.69 g, 4.37 mmol, 1.30 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하였다. 혼합물에 0℃에서 LiHMDS(1 M, 4.37 mL, 1.30 당량)를 서서히 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산 카르브알데하이드(1 g, 3.36 mmol, 1.00 당량)를 혼합물에 첨가하고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 13시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(50 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(40 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 90 mL(30 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 1-브로모-3-[4-[(E)-2-메톡시비닐]사이클로헥속시]-2-메틸-벤젠(0.6 g, 1.8 mmol, 54.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[5822] 단계 E. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트알데하이드의 제조 절차

[5823] THF(2 mL) 중 1-브로모-3-[4-[(*E*)-2-메톡시비닐]사이클로헥속시]-2-메틸-벤젠(0.6 g, 1.84 mmol, 1 당량), HCl(2 M, 2.77 mL, 3 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 30 mL(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트알데하이드(0.3 g, 889.7 μmol, 48.3% 수율, 92.3% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

[5824] 단계 F. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]에탄올의 제조 절차

[5825] THF(5 mL) 중 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트알데하이드(200.00 mg, 642.65 μmol, 1.00 당량), LiAlH₄(24.39 mg, 642.65 μmol, 1.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 5 mL의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 20 mL(10 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 SFC에 의해 추가로 분리하였다. 화합물 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]에탄올(60 mg, 191.5 μmol, 29.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[5826] ¹H NMR (400 MHz, CH₃OD) δ = 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 5H), 1.12 - 0.99 (m, 2H).

[5827] 단계 G. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트알데하이드의 제조 절차

[5828] DCM(3 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(50.91 mg, 401.07 μmol, 35.11 μL, 2 당량)의 용액에 -70℃에서 DMSO(62.67 mg, 802.13 μmol, 62.67 μL, 4 당량)의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 그리고 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]에탄올(62.81 mg, 200.53 μmol, 1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. TEA(121.75 mg, 1.20 mmol, 167.47 μL, 6 당량)를 혼합물에 첨가하고, -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석시키고, H₂O(30 mL × 2)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트알데하이드(50 mg, 160.66 μmol, 80.1% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[5829] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(2-옥소에틸)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5830] 디옥산(2 mL) 중 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트알데하이드 (50 mg, 160.66 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(108.25 mg, 176.73 μmol, 1.1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(11.70 mg, 16.07 μmol, 0.1 당량), KF(1.5 M, 321.32 μL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(2-옥소에틸)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 117.6 μmol, 73.2% 수율, 64.9% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[5831] MS (ESI) *m/z*: 717.5 [M+H]⁺.

[5832] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5833] DCM(2 mL) 중 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.40 mg, 83.70 μmol, 1 당량),

NaBH(OAc)₃(26.61 mg, 125.54 μ mol, 1.5 당량), AcOH(1.01 mg, 16.74 μ mol, 9.57e-1 μ L, 0.2 당량)의 혼합물에 0°C에서 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(2-옥소에틸)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 83.70 μ mol, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(65 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

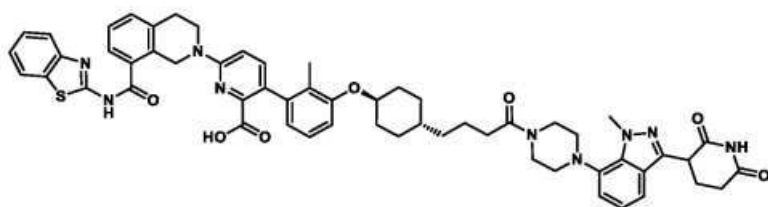
[5834] **단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차**

[5835] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(62 mg, 60.30 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(24.1 mg, 23.8 μ mol, 39.5% 수율, 95.9% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5836] **MS (ESI) m/z : 972.7 [M+H]⁺.**

[5837] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 12.76 - 12.28 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.37 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 4H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 3.04 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.62 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.38 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.17 (s, 2H)

[5838] **실시예 163. 화합물 214a의 제조**



[5839]

[5840] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[5841] **단계 A. 4-(((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산의 제조 절차**

[5842] *t*-BuOH(6 mL), THF(2 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 4-(((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄알(500 mg, 1.47 mmol, 1 당량), NaH₂PO₄(529.11 mg, 4.41 mmol, 3 당량), 소듐 클로라이드(398.85 mg, 4.41 mmol, 3 당량) 및 2-메틸부트-2-엔(618.55 mg, 8.82 mmol, 934.36 μ L, 6 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, DCM(80 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 $\rightarrow$ 8/1)에 의해 정제하여 4-(((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산(400 mg, 1.1 mmol, 76.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[5843] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.98 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 4.30 - 4.16 (m,

1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 4H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

[5844] 단계 B. 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산의 제조 절차

[5845] 디옥산(6 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(600 mg, 979.52 μ mol, 1 당량), 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산 (382.79 mg, 1.08 mmol, 1.1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(71.34 mg, 97.95 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(170.73 mg, 2.94 mmol, 68.84 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄 : 메탄올 = 20/1 → 10/1)에 의해 정제하여 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산(400 mg, 525.6 μ mol, 53.6% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[5846] MS (ESI) m/z : 761.8 [M+H]⁺.

[5847] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5848] 피리딘(1 mL) 중 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산(100 mg, 131.42 μ mol, 1 당량)의 용액에 EDCI(32.75 mg, 170.84 μ mol, 1.3 당량) 및 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(51.63 mg, 157.70 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.0 μ mol, 42.6% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[5849] MS (ESI) m/z : 1170.8 [M+H]⁺.

[5850] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

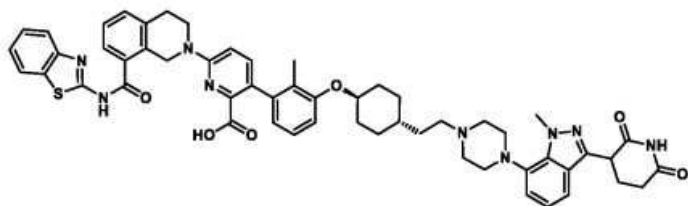
[5851] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.06 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 120.47 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(15.3 mg, 14.8 μ mol, 26.5% 수율, 97.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5852] MS (ESI) m/z : 1014.9 [M+H]⁺.

[5853] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (s, 1H), 12.72 - 12.45 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 4H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 2.05

(m, 2H), 2.00 - 1.99 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 4H), 1.12 - 1.02 (m, 2H)

[5854] 실시예 164. 화합물 215a의 제조



[5855]

[5856] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린 산

[5857] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5858] DCM(2 mL) 중 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.40 mg, 83.70 μmol , 1 당량), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (26.61 mg, 125.54 μmol , 1.5 당량) 및 AcOH(5.03 mg, 83.70 μmol , 4.79 μL , 0.1 당량)의 혼합물에 0°C에서 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(2-옥소에틸)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 83.70 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(62 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

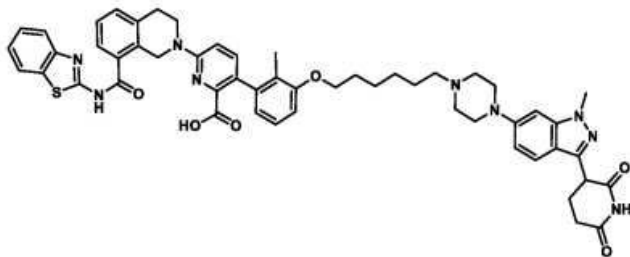
[5859] MS (ESI) m/z : 514.9 $[\text{M}+2\text{H}/2]^+$

[5860] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[5861] TFA(0.5 mL) 및 DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 58.35 μmol , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 25°C에서 25시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(23.2 mg, 22.7 μmol , 38.9% 수율, 95.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[5862] MS (ESI) m/z : 972.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[5863] 실시예 165. 화합물 222의 제조



[5864]

[5865] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5866] 단계 A. 메틸 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥사노에이트의 제조 절차

[5867] CH_3CN (20 mL) 중 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥산-1-올 (2 g, 10.69 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (4.43 g, 32.08 mmol, 3 당량) 및 메틸 6-브로모헥사노에이트 (2.46 g, 11.76 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 유기층으로 추출하고, 에틸 아세테이트 (30 mL $\times$ 2)로 세척하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0% ~ 2% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 메틸 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥사노에이트 (3 g, 9.5 mmol, 89.0% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5868] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H)

[5869] 단계 B. 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥산-1-올의 제조 절차

[5870] THF (15 mL) 중 메틸 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥사노에이트 (1.5 g, 4.76 mmol, 1 당량)의 용액에 0°C 에서 LiAlH_4 (180.60 mg, 4.76 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (0.2 mL), 15% NaOH (0.2 mL) 및 물 (0.6 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 조합된 혼합물을 Na_2SO_4 로 처리하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥산-1-올 (1.2 g, 4.1 mmol, 87.8% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. The 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥산-1-올 잔류물을 분취-HPLC에 의해 추가로 정제하여 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥산-1-올 (501.28 mg, 1.7 mmol, 66.2% 수율, 99.3% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[5871] MS (ESI) m/z : 288.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[5872] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 2H)

[5873] 단계 D. 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥사날의 제조 절차

[5874] DCM (2 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (1.06 g, 8.36 mmol, 731.51 μL , 2 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 DCM (2 mL) 중 DMSO (1.31 g, 16.71 mmol, 1.31 mL, 4 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, DCM (10 mL) 중 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥산-1-올 (1.2 g, 4.18 mmol, 1 당량)을 -70°C 에서 적가하였다. 용액을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA (2.54 g, 25.07 mmol, 3.49 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM 60 mL (30 mL $\times$ 2)으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥사날 (1.0 g, 3.5 mmol, 83.9% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5875] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.72 - 9.61 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H)

[5876] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((6-옥소헥실)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5877] 1,4-디옥산(8 mL) 중 6-(3-브로모-2-메틸페녹시)헥사날(446.94 mg, 1.57 mmol, 1.2 당량)의 용액에 KF(1.5 M, 2.61 mL, 3 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(95.11 mg, 130.60 μmol , 0.1 당량) 및 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(800 mg, 1.31 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM 60(30 mL $\times$ 2)으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((6-옥소헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(220 mg, 287.8 μmol , 22.0% 수율, 90.3% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5878] MS (ESI) m/z : 691.4 [M+H] $^+$

[5879] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5880] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((6-옥소헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(90 mg, 130.27 μmol , 1 당량)의 용액에 NMM(13.18 mg, 130.27 μmol , 14.32 μL , 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(46.91 mg, 143.30 μmol , 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH_3CN (24.56 mg, 390.82 μmol , 3 당량)을 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(125 mg, 124.7 μmol , 95.7% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[5881] MS (ESI) m/z : 1002.5 [M+H] $^+$

[5882] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

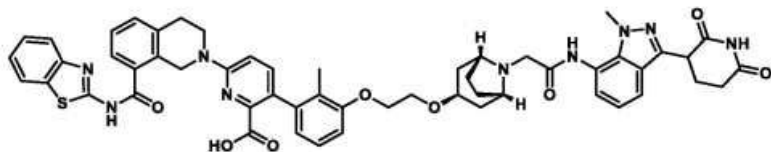
[5883] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(125 mg, 124.72 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.47 mmol, 1 mL, 114.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((6-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(37.0 mg, 38.0 μmol , 30.5% 수율, 97.1% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5884] MS (ESI) m/z : 947.1 [M+H] $^+$

[5885] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.02 - 12.73 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.58 - 9.35 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (d, J = 10.4 Hz, 6H), 3.18 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.35 -

2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H)

[5886] 실시예 166. 화합물 224b의 제조



[5887]

[5888] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 제조

[5889] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5890] DMF(2 mL) 중 2-[(1R,5S)-3-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]에톡시]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아세트산(170 mg, 211.45 μ mol, 1.0 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(60.07 mg, 232.60 μ mol, 1.1 당량)의 용액에 HATU(104.52 mg, 274.89 μ mol, 1.3 당량) 및 DIPEA(81.98 mg, 634.36 μ mol, 110.49 μ L, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5.0 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 H₂O(5.0 mL)로 트리투레이션하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 191.5 μ mol, 90.5% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[5891] MS (ESI) m/z : 1044.6 [M+H]⁺.

[5892] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5893] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[[[(1R,5S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]옥시]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 191.53 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 생성된 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(((1R,3r,5S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소-에틸)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘-2-카르복실레이트(31.4 mg, 29.1 μ mol, 15.1% 수율, 91.3% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5894] MS (ESI) m/z : 988.4 [M+H]⁺.

[5895] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.01 - 12.74 (m, 1H), 12.69 - 12.21 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 5H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 5H), 2.37 (s, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H).

[5896] 실시예 167. 화합물 225의 제조

[5897]

[5898]

6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5899]

단계 A. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5900]

DCM(0.5 mL) 및 이소프로판올(0.5 mL) 중 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.44 mg, 83.82 μ mol, 1.2 당량), NaBH(OAc)₃(44.41 mg, 209.54 μ mol, 3.0 당량), NMM(7.06 mg, 69.85 μ mol, 7.68 μ L, 1.0 당량)의 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 그 후에, 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[[7-(2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일]메톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(50 mg, 69.85 μ mol, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 이를 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((7-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(21.1 mg, 19.9 μ mol, 9.5% 수율, 96.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[5901]

MS (ESI) m/z : 1027.4 [M+H]⁺

[5902]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 6H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 4H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 7H), 3.21 - 3.17 (m, 6H), 3.02 - 3.0 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 8H), 2.38 - 2.24 (m, 4H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 5H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 2H)

[5903]

실시예 168. 화합물 227a의 제조

[5904]

[5905]

6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5906]

단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클

로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5907] 피리딘(1 mL) 중 4-((1r,4s)-4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)사이클로핵실)부탄산(100 mg, 131.42 μmol , 1 당량)의 용액에 EDCI(32.75 mg, 170.84 μmol , 1.3 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(51.63 mg, 157.70 μmol , 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 93.4 μmol , 71.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[5908] MS (ESI) m/z : 1170.8 [M+H]⁺.

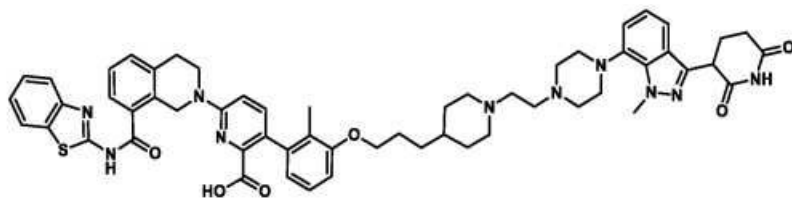
[5909] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5910] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 93.43 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 144.56 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)사이클로핵실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(28.6 mg, 27.2 μmol , 29.1% 수율, 96.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5911] MS (ESI) m/z : 1015.0 [M+H]⁺.

[5912] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (s, 1H), 12.69 - 12.43 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 4H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.18 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 6H), 1.11 - 1.01 (m, 2H)

[5913] 실시예 169. 화합물 230의 제조



[5914]

[5915] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5916] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[5917] CH₃CN(4 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(1 g, 5.35 mmol, 1 당량) 및 *tert*-부틸 4-(3-브로모프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1.64 g, 5.35 mmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(2.22 g, 16.04 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-

2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 5.3 mmol, 99.7% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5918] MS (ESI) m/z : 312.4 [M+H]⁺

[5919] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H)

[5920] 단계 B. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘의 제조 절차

[5921] HCl/EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 5.34 mmol, 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(1.6 g, 5.1 mmol, 96.0% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[5922] MS (ESI) m/z : 314.4 [M+H]⁺

[5923] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 2.4, 12.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 12H), 1.18 - 1.08 (m, 2H)

[5924] 단계 C. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘의 제조 절차

[5925] CH₃CN(5 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(1.5 g, 4.80 mmol, 1 당량) 및 2-브로모-1,1-디에톡시-에탄(946.71 mg, 4.80 mmol, 722.68 μ L, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(1.99 g, 14.41 mmol, 3 당량) 및 KI(797.46 mg, 4.80 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH=1/0 → 20/1)에 의해 정제하여 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘(1.7 g, 3.9 mmol, 82.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[5926] MS (ESI) m/z : 430.5 [M+H]⁺

[5927] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5928] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘(800 mg, 1.87 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.14 g, 1.87 mmol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(136.00 mg, 186.74 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 3.73 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 에틸 아세테이트/MeOH=1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(1.5 g, 1.7 mmol, 91.9% 수율, 95.5% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[5929] MS (ESI) m/z : 834.8 [M+H]⁺

[5930] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.2, 15.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.07 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 9H), 1.24 - 1.20 (m, 6H), 1.15 (s, 9H).

[5931] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(1-(2-옥

소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산의 제조 절차

[5932] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2,2-디에톡시에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 239.79 μmol , 1.0 당량)의 용액에 HCOOH(11.52 mg, 239.79 μmol , 2 mL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(1-(2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(100 mg, 조 물질)을 검은색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[5933] MS (ESI) m/z : 704.3 [M+H]⁺.

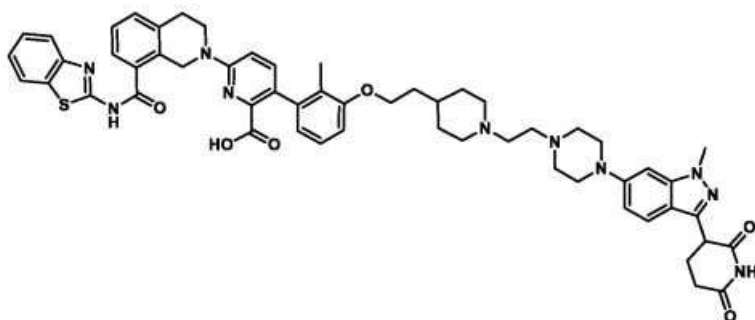
[5934] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5935] DCM(1 mL) 및 IPA(1 mL) 중 3-(1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(46.51 mg, 142.08 μmol , 1.0 당량) 및 NaBH(OAc)₃(90.34 mg, 426.23 μmol , 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(1-(2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(100 mg, 142.08 μmol , 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(19.3 mg, 16.8 μmol , 11.8% 수율, 88.2% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5936] MS (ESI) m/z : 1015.4 [M+H]⁺.

[5937] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 6H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.87 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 6H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 5H).

[5938] 실시예 170. 화합물 232의 제조



[5939]

[5940] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5941] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딘]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

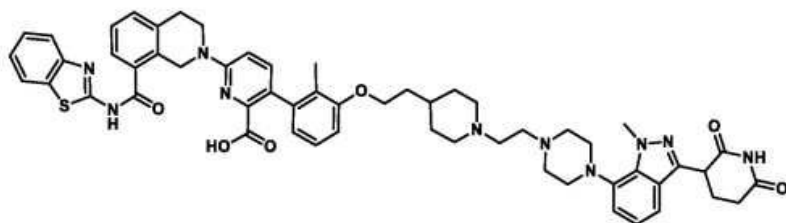
[5942] DCM(1.5 mL) 및 IPA(1.5 mL) 중 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(72.61 mg, 221.80 μmol , 0.9 당량) 및 NaBH(OAc)₃(156.69 mg, 739.32 μmol , 3.0 당량)의 용액에 0℃에서 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딘]에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(170 mg, 246.44 μmol , 1.0 당량)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안

교반하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM 및 IPA를 제거하고, DMF(3 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(19.3 mg, 17.4 μ mol, 7.0% 수율, 94.2% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5943] MS (ESI) m/z : 1001.5 [M+H]⁺

[5944] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 6H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.22 - 2.17 (m, 4H), 3.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 7H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 2H)

[5945] 실시예 171. 화합물 233의 제조



[5946]

[5947] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

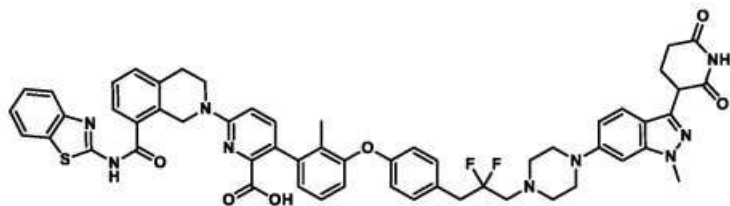
[5948] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5949] DCM(1.5 mL) 및 IPA(1.5 mL) 중 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(46.98 mg, 143.52 μ mol, 1.1 당량) 및 NaBH(OAc)₃(82.95 mg, 391.41 μ mol, 3 당량)의 용액에 0℃에서 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(90 mg, 130.47 μ mol, 1 당량)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM 및 IPA를 제거하고, DMF(2 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(12.5 mg, 11.8 μ mol, 9.0% 수율, 98.3% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5950] MS (ESI) m/z : 1001.7 [M+H]⁺

[5951] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 5H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 10H), 2.38 - 2.28 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 2H)

[5952] 실시예 172. 화합물 234의 제조



[5953]

[5954] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[5955] 단계 A. 3-(6-(4-(3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[5956] CH₃CN (1.5 mL) 중 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로필 트리플루오로메탄설포네이트(120 mg, 245.27 μmol, 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(64.24 mg, 196.22 μmol, 0.8 당량) 및 K₂CO₃(84.75 mg, 613.18 μmol, 2.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80 mg, 120.0 μmol, 48.9% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[5957] MS (ESI) *m/z*: 668.2 [M+H]⁺.

[5958] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[5959] 디옥산(0.1 mL) 중 3-(6-(4-(3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)-2,2-디플루오로프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80 mg, 120.02 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(102.92 mg, 168.03 μmol, 1.4 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(¹);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(17.48 mg, 24.00 μmol, 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 120.02 μL, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 102.5 μmol, 85.4% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[5960] MS (ESI) *m/z*: 1072.8 [M+H]⁺.

[5961] 단계 C. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[5962] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 102.59 μmol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2,2-디플루오로-프로필]페녹시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르

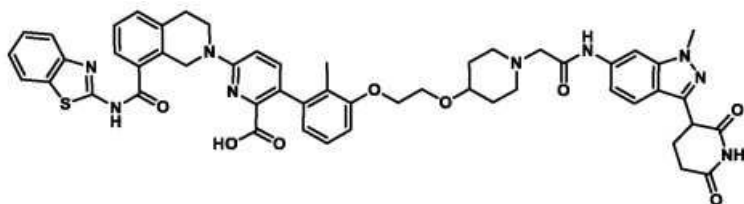
복실산(39.5 mg, 37.8 μmol , 36.9% 수율, 97.4% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[5963] MS (ESI) m/z : 1016.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5964] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.98 - 12.47 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 4H), 7.36 (td, J = 7.6, 11.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 6H), 5.00 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 6H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.77 - 2.54 (m, 8H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)

[5965] F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = -96.27

[5966] 실시예 173. 화합물 238의 제조



[5967]

[5968] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[5969] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[5970] 피리딘(1.1 mL) 중 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에톡시)피페리딘-1-일)아세트산(110 mg, 141.40 μmol , 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(43.82 mg, 169.68 μmol , 1.2 당량)의 혼합물에 EDCI(40.66 mg, 212.10 μmol , 1.5 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(3 mL)와 에틸 아세테이트(8 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 포화 NaCl 수용액(2 mL $\times$ 3)으로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(163 mg, 조 물질)를 붉은색 고체로서 얻었다.

[5971] MS (ESI) m/z : 1018.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5972] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘산의 제조 절차

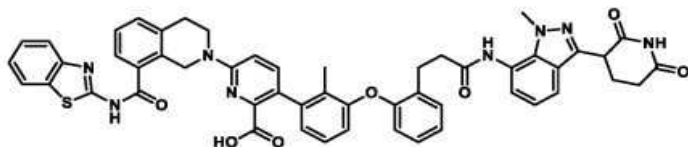
[5973] TFA(0.5 mL) 및 DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(150 mg, 147.32 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)옥시)에톡시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(54.21 mg, 55.5 μmol , 37.7% 수율, 98.5% 순도)을 분홍색 고체로서 얻었다.

[5974] MS (ESI) m/z : 963.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[5975] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.12 - 12.53 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 10.13 - 9.65 (m, 1H), 8.13 (s, 1H),

8.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, $J = 4.8, 9.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.79 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 3H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 5H), 1.74 - 1.54 (m, 2H)

[5976] 실시예 174. 화합물 243의 제조



[5977]

[5978] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산

[5979] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5980] DMF(1 mL) 중 3-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)프로판산(90 mg, 121.48 μ mol, 1 당량)의 용액에 HATU(78.52 mg, 206.52 μ mol, 1.7 당량), DIEA(47.10 mg, 364.44 μ mol, 63.48 μ L, 3 당량) 및 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(34.51 mg, 133.63 μ mol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O(5 mL)에 첨가하고, 여과하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(103 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[5981] MS (ESI) m/z : 981.9 [M+H]⁺

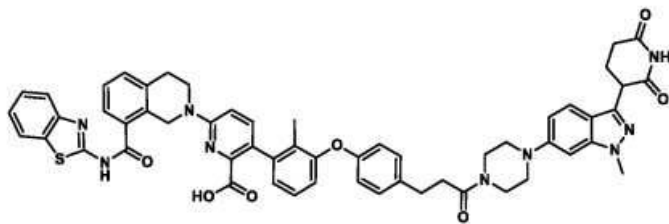
[5982] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5983] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(103 mg, 104.98 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 64.33 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하고, DMF(2 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(26.4 mg, 27.6 μ mol, 26.3% 수율, 96.7% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[5984] MS (ESI) m/z : 925.8 [M+H]⁺

[5985] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (s, 1H), 12.79 - 12.56 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 3H)

[5986] 실시예 175. 화합물 244의 제조



[5987]

[5988] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[5989] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-메톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5990] 디옥산(3 mL) 중 메틸 3-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)페닐)프로파노에이트(300 mg, 859.06 μ mol, 1 당량) 및 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(631.46 mg, 1.03 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3 (1.5 M, 859.06 μ L, 1.5 당량)의 혼합물에 Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3)(125.13 mg, 171.81 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (4 mL)와 에틸 아세테이트(4 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 수성 NaCl(1 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 29% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-메톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(377 mg, 464.4 μ mol, 54.0% 수율, 93% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[5991] MS (ESI) m/z : 755.4 [M+H]⁺.

[5992] 단계 B. 3-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)프로판산의 제조 절차

[5993] THF(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-메톡시-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(377 mg, 499.41 μ mol, 1 당량)와 LiOH· H_2O (1 M, 1.50 mL, 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H_2O (4 mL)로 희석시킨 다음, 혼합물의 pH를 1 M HCl로 3으로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 3-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)프로판산(333 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[5994] MS (ESI) m/z : 741.5 [M+H]⁺.

[5995] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[5996] DMF(1.5 mL) 중 3-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)페닐)프로판산(90 mg, 121.48 μ mol, 1 당량), HATU(69.29 mg, 182.22 μ mol, 1.5 당량) 및 DIEA(62.80 mg, 485.92 μ mol, 84.64 μ L, 4 당량)의 혼합물에 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2-온(47.72 mg, 145.78 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 CH_2Cl_2 (5 mL) 및 CH_3OH (5 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 백색 고체

로서 얻었다.

[5997] MS (ESI) m/z : 1050.7 $[M+H]^+$.

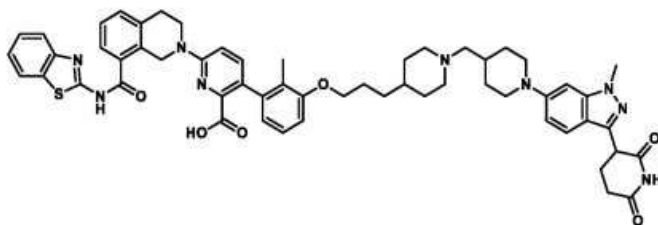
[5998] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[5999] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 95.22 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 67시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)페녹시)-2-메틸페닐)피콜린산(39.5 mg, 38.7 μ mol, 40.6% 수율, 97.2% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6000] MS (ESI) m/z : 994.6 $[M+H]^+$.

[6001] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.86 (s, 1H), 12.74 - 12.57 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (td, J = 7.6, 10.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (d, J = 17.6 Hz, 4H), 3.14 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.86 (s, 3H)

[6002] 실시예 176. 화합물 247의 제조



[6003]

[6004] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6005] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-(4-피페리딘]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6006] HCOOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2,2-디에톡시에틸)-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1 g, 1.20 mmol, 1.0 당량)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-(4-피페리딘]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산(1 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6007] MS (ESI) m/z : 662.5 $[M+H]^+$.

[6008] 단계 B. 3-[6-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6009] THF(5 mL) 및 EtOH(5 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-7-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸(800 mg, 1.38 mmol, 1.0 당량), Pd/C(500 mg, 138.24 μ mol, 10% 순도, 0.1 당량), Pd(OH)₂(500 mg, 3.56 mmol, 2.58 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂(50 Psi)로 퍼지하고, H₂(50 Psi) 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(30 mL)로 침지시켰다. 여과물을 감압 하에 농축

시켜 3-[6-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(380 mg, 677.1 μmol , 48.9% 수율, 71.3% 순도)을 갈색 고체로서 얻었다.

[6010] MS (ESI) m/z : 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6011] 단계 C. 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-4-카르보알데하이드의 제조 절차

[6012] HCOOH(1 mL) 중 3-[6-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딘]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(100 mg, 249.71 μmol , 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 농축시켜 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-4-카르보알데하이드(50 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 얻었다.

[6013] MS (ESI) m/z : 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

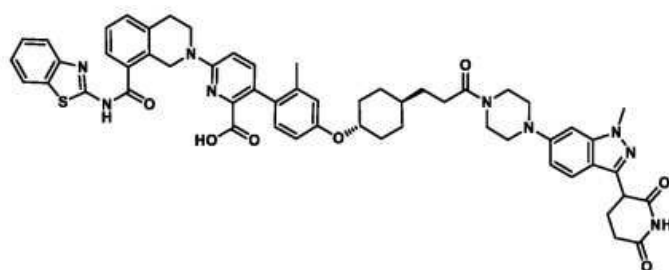
[6014] 단계 D. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6015] DCM(2 mL) 및 IPA(2 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-(4-피페리딘]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산 (100 mg, 151.10 μmol , 1.0 당량)의 용액에 25°C에서 16시간 동안 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-4-카르보알데하이드(64.26 mg, 181.32 μmol , 1.2 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 교반한 다음, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (96.07 mg, 453.30 μmol , 3.0 당량)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 이를 농축시켰다. 조 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딘]메틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(21.7 mg, 21.1 μmol , 14.0% 수율, 97.2% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[6016] MS (ESI) m/z : 500.9 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.

[6017] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 - 8.01 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 4H), 2.74 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.73 (m, 4H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 4H)

[6018] 실시예 177. 화합물 251a의 제조



[6019]

[6020] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐]피롤린산

[6021] 단계 A. (1r,4r)-메틸 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트의 제조 절차

[6022] 톨루엔(20 mL) 중 (1r,4r)-메틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(2.0 g, 12.64 mmol, 1.1 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세트니트릴(3.33 g, 13.79 mmol, 1.2 당량) 및 4-브로모-3-메틸페놀

(2.15 g, 11.49 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 =1/0)에 의해 정제하여 (1*r*,4*r*)-메틸 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(2.4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[6023] **단계 B. ((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올의 제조 절차**

[6024] THF(25 mL) 중 (1*r*,4*r*)-메틸 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(2.4 g, 7.33 mmol, 1 당량)의 용액에 LAH(278.38 mg, 7.33 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 0.3 mL, 15% NaOH 0.3 mL 및 H_2O 0.9 mL의 첨가에 의해 켄칭하고, 조합된 혼합물을 Na_2SO_4 와 혼합한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 ((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(1.3 g, 4.3 mmol, 59.2% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[6025] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

[6026] **단계 C. (1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드의 제조 절차**

[6027] DCM(20 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(1.10 g, 8.69 mmol, 760.68 μL , 2 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 DMSO(1.36 g, 17.38 mmol, 1.36 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 ((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(1.3 g, 4.34 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(2.64 g, 26.07 mmol, 3.63 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 DCM(30 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드(1.2 g, 4.04 mmol, 92.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[6028] **단계 D. (E)-에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트의 제조 절차**

[6029] THF(15 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(1.81 g, 8.08 mmol, 1.60 mL, 2.0 당량)의 용액에 NaH(339.15 mg, 8.48 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, (1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드(1.2 g, 4.04 mmol, 1 당량)를 혼합물에 첨가하고, 이를 N_2 하에 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 (E)-에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(1 g, 2.7 mmol, 67.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[6030] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ = 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[6031] **단계 E. 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트의 제조 절차**

[6032] EtOH(10 mL) 중 (E)-에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(1 g, 2.72 mmol, 1 당량)의 용액에 H_2 분위기(15 psi) 하에 PtO_2 (61.83 mg, 272.27 μmol , 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 필터 케이크를 얻었고, 이를 소량의 EtOH로 행구었다. 필터액을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(700 mg, 1.8 mmol, 65.2% 수율, 93.7% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

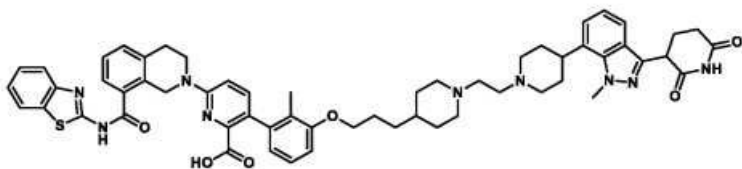
- [6033] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ = 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 5H), 2.02 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)
- [6034] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [6035] 디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(331.74 mg, 487.42 μmol , 90% 순도, 1.2 당량)의 용액에 에틸 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(150 mg, 406.18 μmol , 1.0 당량), KF(1.5 M, 812.36 μL , 3.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설폰에이트(29.58 mg, 40.62 μmol , 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(360 mg, 371.6 μmol , 91.4% 수율, 80% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [6036] MS (ESI) m/z : 775.5 [M+H]⁺
- [6037] 단계 G. 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산의 제조 절차
- [6038] THF(4 mL) 및 H₂O(1.3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-에톡시-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(360 mg, 371.63 μmol , 80% 순도, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(46.78 mg, 1.11 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하고, 잔류물에 H₂O(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물의 pH를 1 M HCl로 4로 조정하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(300 mg, 313.2 μmol , 84.3% 수율, 78% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6039] MS (ESI) m/z : 747.2 [M+H]⁺
- [6040] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [6041] 피리딘(1 mL) 중 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(100 mg, 133.88 μmol , 1.0 당량)의 용액에 EDCI(33.37 mg, 174.05 μmol , 1.3 당량) 및 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(58.46 mg, 160.66 μmol , 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=4/1 → 0/1, DCM : MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 85.2 μmol , 63.6% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [6042] MS (ESI) m/z : 1056.4 [M+H]⁺
- [6043] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[6044] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 85.20 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 158.51 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(20.34 mg, 18.6 μ mol, 21.8% 수율, 91.6% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[6045] MS (ESI) m/z : 1000.4 [M+H]⁺

[6046] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.86 (s, 1H), 12.70 - 12.48 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 4H), 1.15 - 1.04 (m, 2H)

[6047] 실시예 178. 화합물 256의 제조



[6048]

[6049] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6050] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딘]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6051] HCOOH(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2,6-디옥소에틸)-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 239.79 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딘]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산(200 mg, 조 물질)을 검은색 오일로서 얻었다.

[6052] MS (ESI) m/z : 772.2 [M+H]⁺

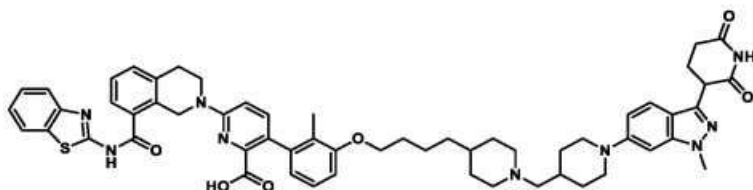
[6053] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6054] DCM(1 mL) 중 NaBH(OAc)₃ (73.74 mg, 347.92 μ mol, 3.0 당량) 및 3-[1-메틸-7-(4-피페리딘)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(37.85 mg, 115.97 μ mol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[3-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딘]프로폭시]페닐]피리딘-2-카르복실산(81.63 mg, 115.97 μ mol, 1.0 당량)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(17.1 mg, 18.8 μ mol, 16.2% 수율, 95.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6055] MS (ESI) m/z : 1014.6 [M+H]⁺

[6056] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 6H), 2.99 (s, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 3H), 2.71 – 2.62 (m, 4H), 2.44 (s, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 4H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 5H), 1.77 – 1.65 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.23 (s, 1H).

[6057] 실시예 179. 화합물 257의 제조



[6058]

[6059] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6060] 단계 A. *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6061] 톨루엔(8 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(650 mg, 3.48 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 4-(4-하이드록시부틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1.07 g, 4.17 mmol, 1.2 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세트니트릴(1.26 g, 5.21 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 농축시키고, 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 2.5 mmol, 74.2% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[6062] MS (ESI) m/z : 335.1 [M+H]⁺.

[6063] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 1.02 – 0.88 (m, 2H).

[6064] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6065] *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.17 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(718.30 mg, 1.17 mmol, 1.0 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(85.40 mg, 117.26 μ mol, 0.1 당량) 및 K₂CO₃(486.20 mg, 3.52 mmol, 3.0 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(6 mL) 및 H₂O(2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(33% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(700 mg, 841.2 μ mol, 71.7% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[6066] MS (ESI) m/z : 832.1 [M+H]⁺.

[6067] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.86 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.4, 14.1 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.03 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

1.99 (s, 4H), 1.87 (s, 2H), 1.37 - 1.36 (m, 9H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 5H), 1.07 (s, 8H), 1.00 (s, 9H).

[6068] 단계 C. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(4-피페리딜)부톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6069] HCOOH(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-(1-*tert*부톡시카르보닐-4-피페리딜)부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 156.24 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(4-피페리딜)부톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(81 mg, 119.8 μ mol, 76.7% 수율)을 갈색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6070] MS (ESI) m/z : 676.2 [M+H]⁺.

[6071] 단계 D. 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-4-카르브알데하이드의 제조 절차

[6072] HCOOH(1 mL) 중 3-[6-[4-(디메톡시메틸)-1-피페리딜]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(100 mg, 249.71 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 농축시켜 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(74 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6073] MS (ESI) m/z : 373.1 [M+H]⁺.

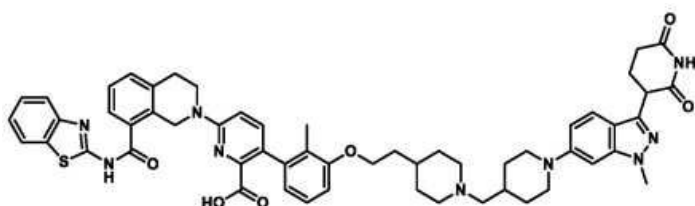
[6074] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6075] DCM(0.5 mL) 및 IPA(0.5 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(4-피페리딜)부톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산 (103.29 mg, 152.84 μ mol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 11시간 동안 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(65 mg, 183.41 μ mol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(97.18 mg, 458.52 μ mol, 3 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(37.1 mg, 35.7 μ mol, 23.3% 수율, 97.4% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[6076] MS (ESI) m/z : 507.9 [M/2+H]⁺.

[6077] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.24 (dd, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 5H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.69 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 6H)

[6078] 실시예 180. 화합물 258의 제조



[6079]

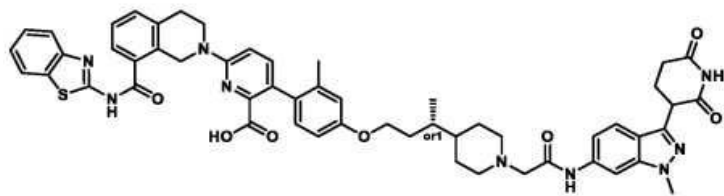
- [6080] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
- [6081] 단계 A. *tert*-부틸 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [6082] CH₃CN(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-(2-브로모에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 3.42 mmol, 1.0 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(704.07 mg, 3.76 mmol, 1.1 당량)의 용액에 K₂CO₃(1.42 g, 10.27 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 여과물을 얻고, 이를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 4% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 2.9 mmol, 86.9% 수율, 98.8% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.
- [6083] MS (ESI) *m/z*: 298.2 [M-100+H]⁺
- [6084] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.79 - 1.73 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.22 - 1.11 (m, 2H)
- [6085] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6086] *tert*-부틸 4-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.18 g, 2.96 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(1.81 g, 2.96 mmol, 1.0 당량), KF(516.31 mg, 8.89 mmol, 208.19 μL, 3.0 당량) 및 Ad₃nBuP Pd G₃(215.74 mg, 296.23 μmol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(10 mL) 및 H₂O(1 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.7 g, 2.0 mmol, 69.2% 수율, 96.9% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [6087] MS (ESI) *m/z*: 804.5 [M+H]⁺
- [6088] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.86 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.66 (s, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)
- [6089] 단계 C. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-(4-피페리딜)에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [6090] *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(1.7 g, 2.11 mmol, 1.0 당량) 및 HCl/ 디옥산(4 M, 17 mL, 32.2 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-(4-피페리딜)에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(1.5 g, 1.8 mmol, 88.5% 수율, 85.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6091] MS (ESI) *m/z*: 648.4 [M+H]⁺
- [6092] 단계 D. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [6093] DCM(5 mL) 및 IPA(0.5 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-

[2-메틸-3-[2-(4-피페리딜)에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산 (150 mg, 231.56 μmol , 1.0 당량) 및 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(82.06 mg, 231.56 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (147.23 mg, 694.68 μmol , 3.0 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었고, 이를 DMF(2 mL)로 희석시키고, 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(40 mg, 37.6 μmol , 16.2% 수율, 97.0% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[6094] MS (ESI) m/z : 986.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[6095] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.86 (m, 3H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.57 - 3.55 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 5H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 5H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 4H)

[6096] 실시예 181. 화합물 266b의 제조



[6097]

[6098] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6099] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피리딘-2-카르복실산]

[6100] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6101] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-1-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 8.55 mmol, 1.0 당량) 및 4-브로모-3-메틸-페놀(1.76 g, 9.40 mmol, 1.1 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세토니트릴(2.48 g, 10.26 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCOOH 와 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.7 g, 6.1 mmol, 72.1% 수율, 97.4% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[6102] MS (ESI) m/z : 448.2 $[\text{M}+23]^+$

[6103] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.15 - 0.97 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[6104] 단계 B. *tert*-부틸 4-[(1S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6105] 화합물 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.28

mmol, 1.0 당량)를 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[(1*R*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(430 mg, 1.00 mmol, 30.51% 수율, 99.32% 순도)를 갈색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 865.7 μ mol, 26.3% 수율, 97.1% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[6106] MS (ESI) m/z : 448.2 [M+23]⁺

[6107] 단계 C. 4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘의 제조 절차

[6108] *tert*-부틸 4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 891.21 μ mol, 1.0 당량)와 HCl/EtOAc(4 M, 4.5 mL, 20.2 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(320 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[6109] MS (ESI) m/z : 326.0 [M+H]⁺ (⁸⁰Br).

[6110] 단계 D. 에틸 2-[4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[6111] CH₃CN (3.5 mL) 중 4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(320 mg, 882.19 μ mol, 1.0 당량, HCl) 및 에틸 2-브로모아세테이트(132.59 mg, 793.97 μ mol, 87.81 μ L, 0.9 당량)의 용액에 K₂CO₃(365.77 mg, 2.65 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 오일을 얻었다. 오일을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 4/1 → 4/1)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(228 mg, 519.5 μ mol, 58.9% 수율, 93.9% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[6112] MS (ESI) m/z : 412.2 [M+H]⁺.

[6113] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 4H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

[6114] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3*S*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6115] 에틸 2-[4-[(1*S*)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(150 mg, 363.76 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(222.82 mg, 363.76 μ mol, 1.0 당량), KF(63.40 mg, 1.09 mmol, 25.56 μ L, 3 당량) 및 Ad₃nBuP Pd G₃(26.49 mg, 36.38 μ mol, 0.1 당량)를 마이크로 웨이브 튜브 내로 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1 → 1/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3*S*)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(160 mg, 180.6 μ mol, 49.6% 수율, 92.4% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6116] MS (ESI) m/z : 410.0 [M/2+H]⁺

[6117] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.85 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 5H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.31 - 1.22 (m, 3H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

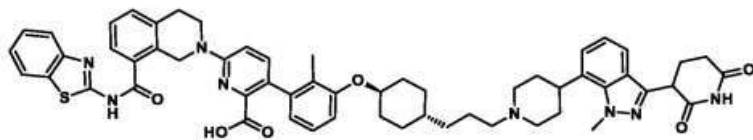
- [6118] 단계 F. 2-[4-[(1S)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [6119] THF(1.5 mL) 및 H₂O (0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(160 mg, 195.59 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(14.05 mg, 586.77 μ mol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 생성된 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, HCl(1 M)로 pH= 2가 될 때까지 처리하고, 여과하여 필터 케이크를 얻고, 이를 건조시켜 2-[4-[(1S)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(65 mg, 74.4 μ mol, 38.0% 수율, 90.5% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6120] MS (ESI) m/z : 790.5 [M+H]⁺
- [6121] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.96 - 12.76 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05-3.02(m, 2H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 9H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
- [6122] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6123] DMF(1 mL) 중 2-[4-[(1S)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(60 mg, 75.95 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 HATU(34.65 mg, 91.14 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(29.45 mg, 227.85 μ mol, 39.69 μ L, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 mL)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하여 필터 케이크를 얻고, 이를 건조시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(106 mg, 102.9 μ mol, 135.4% 수율)를 유백색 고체로서 얻었다.
- [6124] MS (ESI) m/z : 1030.5 [M+H]⁺
- [6125] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.85 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 4H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.43 (m, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
- [6126] 단계 H. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피롤린산]의 제조 절차
- [6127] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.06 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 12시간

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 생성된 잔류물을 DMF(1.5 mL)로 희석시키고, 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((3S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산](22.6 mg, 89.8% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[6128] MS (ESI) m/z : 974.5 $[M+H]^+$

[6129] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.04 - 12.67 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.99 - 9.75 (m, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 14.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 5H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[6130] 실시예 182. 화합물 270a의 제조



[6131]

[6132] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6133] 단계 A. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올의 제조 절차

[6134] THF(10 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트(600 mg, 1.62 mmol, 1 당량)의 용액에 0°C에서 $LiAlH_4$ (55.50 mg, 1.46 mmol, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (0.05 mL), 15% NaOH(0.05 mL) 및 H_2O (15 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(500 mg, 1.5 mmol, 94.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[6135] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.14 - 7.02 (m, 3H), 4.23 - 4.21 (m, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 3H), 3.34 - 3.35 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.41 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 1.03 - 0.99 (m, 2H).

[6136] 단계 B. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올의 제조 절차

[6137] DCM(30 mL) 중 $(COCl)_2$ (167.23 mg, 1.41 mmol, 101.97 μ L, 2 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -70°C에서 DCM(30 mL) 중 DMSO(219.65 mg, 2.81 mmol, 219.65 μ L, 4 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(30 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(230 mg, 702.81 μ mol, 1 당량)을 -70°C에서 첨가하였다. 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(426.70 mg, 4.22 mmol, 586.94 μ L, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 43% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(200 mg, 467.3 μ mol, 66.5% 수율, 76% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6138] 단계 C. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-

[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6139] 1,4-디옥산(15 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(414.34 mg, 676.42 μmol , 1.1 당량), 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)사이클로헥실]프로판알(200 mg, 614.93 μmol , 1 당량), KF(1.5 M, 614.93 μL , 1.5 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3(\text{cataCXium}^\circ\text{A Pd G}_3)$ (134.35 mg, 184.48 μmol , 0.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 37% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(300 mg, 410.4 μmol , 66.7% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[6140] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6141] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 68.41 μmol , 1 당량), 3-[1-메틸-7-(4-피페리딘)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(33.49 mg, 102.61 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 그 후에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29.00 mg, 136.82 μmol , 2 당량)를 혼합물에 첨가하고, 이를 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 57.6 μmol , 84.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[6142] MS (ESI) m/z : 1042.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

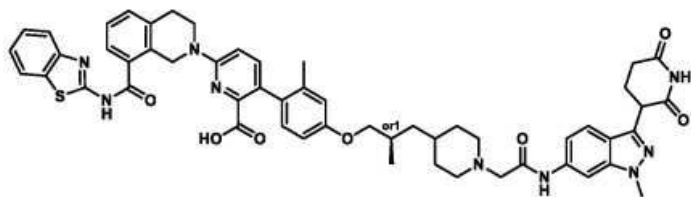
[6143] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[6144] DCM(0.2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50.00 mg, 48.02 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(5.47 mg, 48.02 μmol , 3.56 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(21.9 mg, 21.9 μmol , 45.6% 수율, 98.4% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6145] MS (ESI) m/z : 493.9 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

[6146] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.94 – 10.82 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (J = 7.2 Hz, 3H), 7.07 – 7.00 (m, 3H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.63 – 6.61 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 – 4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.03 – 3.01 (m, 4H), 2.68 – 2.60 (m, 3H), 2.37 – 2.34 (m, 4H), 2.22 – 2.14 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.82 – 1.78 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.30 – 1.19 (m, 4H), 1.10 – 1.02 (m, 2H).

[6147] 실시예 183. 화합물 271a의 제조



[6148]

[6149] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6150] [*rel*]-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6151] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6152] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 8.55 mmol, 1 당량), 4-브로모-3-메틸-페놀(1.92 g, 10.26 mmol, 1.2 당량)과 2-(트리부틸-λ5-포스파닐리덴)아세토니트릴(2.48 g, 10.26 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC(HCOOH와 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.6 g, 6.0 mmol, 70.8% 수율, 99.2% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6153] MS (ESI) *m/z*: 370.7 [M+H]⁺.

[6154] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.22 - 1.03 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[6155] 단계 B. *tert*-부틸 (R)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6156] 이전 단계에서 수득된 *tert*-부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트를 SFC에 의해 분해하여 *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.28 mmol, 40.58% 수율, 97.39% 순도)를 황색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 (R)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(0.9 g, 2.1 mmol, 37.2% 수율, 99.4% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6157] 단계 C. (R)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘의 제조 절차

[6158] *tert*-부틸 (R)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(900 mg, 2.11 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 527.69 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘(700 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[6159] MS (ESI) *m/z*: 326.7 [M+H]⁺.

[6160] 단계 D. 에틸 (R)-2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[6161] CH₃CN(4 mL) 중 에틸 2-브로모아세테이트(153.55 mg, 919.48 μmol, 101.69 μL, 1 당량) 및 (R)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘(300.00 mg, 919.48 μmol, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(381.23 mg, 2.76 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 (R)-2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

- [6162] MS (ESI) m/z : 412.0 [M+H]⁺.
- [6163] 단계 E. *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [6164] 디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(222.82 mg, 363.76 μ mol, 1 당량), 에틸 (R)-2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(150.00 mg, 363.76 μ mol, 1 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 727.52 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃) (26.49 mg, 36.38 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 38% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(170 mg, 182.3 μ mol, 50.1% 수율, 87.7% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.
- [6165] MS (ESI) m/z : 819.6 [M+H]⁺.
- [6166] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 7.00 - 6.84 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.18 - 2.95 (m, 4H), 2.13 - 1.99 (m, 5H), 1.55 - 1.43 (m, 4H), 1.34 - 1.24 (m, 5H), 1.19 (s, 9H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 3H).
- [6167] 단계 F. (R)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차
- [6168] THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(170.00 mg, 207.82 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(26.16 mg, 623.45 μ mol, 3 당량) 및 H₂O(0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 첨가 후, 필터 케이크를 에틸 아세테이트에 회석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류 화합물 (R)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세트산(160 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6169] MS (ESI) m/z : 790.4 [M+H]⁺.
- [6170] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [6171] 피리딘(2 mL) 중 (R)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세트산(160.00 mg, 202.54 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.31 mg, 202.54 μ mol, 1 당량)의 용액에 EDCI(58.24 mg, 303.81 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물(5 mL)로 세척하였다. 이후, 필터 케이크를 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(160 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[6172] MS (ESI) m/z : 1030.4 [M+H]⁺.

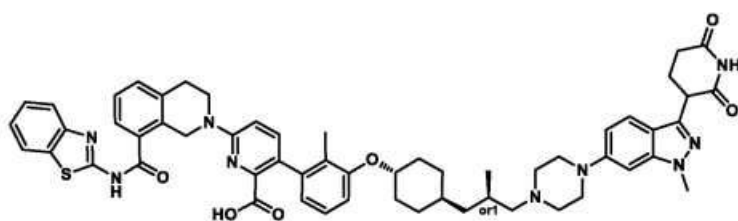
[6173] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산]의 제조 절차

[6174] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(160.00 mg, 155.30 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 86.97 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물(100 mg, 조 물질)을 갈색 오일로서 얻고, 이를 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산](74.6 mg, 70.3 μ mol, 68.5% 수율, 91.8% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[6175] MS (ESI) m/z : 974.4 [M+H]⁺

[6176] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.11 - 12.52 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.49 - 9.96 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.2, 4.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 5H), 3.88 - 3.65 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 5H), 1.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 3H).

[6177] 실시예 184. 화합물 282a의 제조



[6178]

[6179] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[6180] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산]

[6181] 단계 A. ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올의 제조 절차

[6182] THF(350 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카복실레이트(40 g, 48.90 mmol, 40% 순도, 1 당량)의 혼합물에 0°C에서 LiAlH₄(1.95 g, 51.34 mmol, 1.05 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na₂SO₄·10 H₂O(3 g)에 의해 침전하였다. 생성된 용액을 얼음물(300 mL)에 서서히 부었다. 생성된 혼합물의 pH를 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 EtOAc(300 mL × 3)로 추출하고, 염수(400 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 12% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에

의해 정제하여 ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(20.05 g, 67.0 mmol, 45.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[6183] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 5H)

[6184] 단계 B. (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드의 제조 절차

[6185] -78℃에서 DCM(80 mL) 중 (COCl)₂(8.48 g, 66.84 mmol, 5.85 mL, 2 당량)의 혼합물에 DMSO(10.45 g, 133.69 mmol, 10.45 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, DCM(200 mL) 중 ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(10 g, 33.42 mmol, 1 당량)로 처리하고, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 TEA(20.29 g, 200.53 mmol, 27.91 mL, 6 당량)로 처리하고, 25℃까지 가온시키고, 뒤이어 N₂ 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(150 mL)로 희석시키고, DCM(100 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(33.2 g, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[6186] MS (ESI) m/z : 296.9 [M+H]⁺.

[6187] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.61 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

[6188] 단계 C. (R)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로판-1-올의 제조 절차

[6189] THF(100 mL) 중 NaH(1.13 g, 28.27 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)의 혼합물을 N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물에 0℃에서 에틸 2-디에톡시포스포릴프로파노에이트(6.41 g, 26.92 mmol, 5.88 mL, 2 당량)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(4.00 g, 13.46 mmol, 1 당량)로 처리하고, 25℃까지 가온시키고, 뒤이어 N₂ 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (R)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로판-1-올(1.1 g, 2.88 mmol, 21.43% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[6190] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.18 - 7.00 (m, 3H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.21 (br t, J = 7.2 Hz, 3H)

[6191] 단계 D. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로파노에이트의 제조 절차

[6192] THF(15 mL) 중 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로프-2-에노에이트(1 g, 2.62 mmol, 1 당량)의 용액에 H₂ 분위기(15 psi) 하에 PtO₂(119.11 mg, 524.52 μmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 소량의 케이크를 얻었고, 이를 EtOH로 행구었다. 여과물을 수집하고, 이를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 0/1 → 80/1)에 의해 정제하여 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로파노에이트(950 mg, 2.48 mmol, 94.50% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[6193] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 2H)

[6194] 단계 E. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올의 제조 절차

[6195] THF(15 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로파노에이트(950 mg, 2.48 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(94.05 mg, 2.48 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(0.1 mL), 15% NaOH(0.1 mL) 및 H₂O(0.3 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 조합된 혼합물을 Na₂SO₄와 혼합한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올(280 mg, 814.4 μmol, 32.8% 수율, 99.2% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[6196] MS (ESI) *m/z*: 342.2 [M+H]⁺.

[6197] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 4H), 1.08 - 0.96 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

[6198] 단계 F. (2R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올의 제조 절차

[6199] 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올 잔류물을 분취-HPLC에 의해 분리하여 (*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로판-1-올 (100 mg, 293.01 μmol, 35.71% 수율) 및 (2*S*)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올(100 mg, 293.01 μmol, 35.71% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[6200] 단계 G. (*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로파날의 제조 절차

[6201] DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(74.38 mg, 586.03 μmol, 51.30 μL, 2 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 DMSO(91.57 mg, 1.17 mmol, 91.57 μL, 4 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 (2*R*)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올(100 mg, 293.01 μmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(177.90 mg, 1.76 mmol, 244.70 μL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60 mL)로 희석시키고, DCM(40 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로파날(90 mg, 265.28 μmol, 90.53% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[6202] 단계 H. 3-[6-[4-[(2*R*)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6203] DCM(1 mL) 중 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(84.92 mg, 259.38 μmol, 1.1 당량)의 용액에 0℃에서 NaBH(OAc)₃(149.93 mg, 707.41 μmol, 3 당량), AcOH(28.32 mg, 471.61 μmol, 26.97 μL, 2 당량) 및 (2*R*)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로파날(80 mg, 235.80 μmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석시키고, DCM(25 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 3-[6-[4-[(2*R*)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(65 mg, 99.90 μmol, 42.37% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[6204] MS (ESI) *m/z*: 650.4 [M+H]⁺.

[6205] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(2*R*)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-메틸-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6206] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀

린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 97.95 μmol , 1 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(7.13 mg, 9.80 μmol , 0.1 당량), 3-[6-[4-[(2R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(63.73 mg, 97.95 μmol , 1 당량) 및 KF(17.07 mg, 293.86 μmol , 6.88 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄 : 메탄올 = 50/1 $\rightarrow$ 20/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(2R)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-메틸-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 47.33 μmol , 48.32% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6207] MS (ESI) m/z : 1056.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

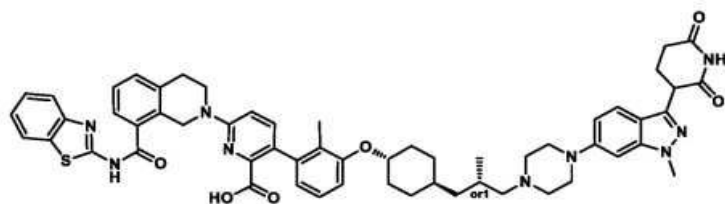
[6208] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[6209] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(2R)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-메틸-프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 47.33 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 142.67 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](15.2 mg, 14.9 μmol , 31.6% 수율, 98.6% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[6210] MS (ESI) m/z : 1000.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6211] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.91 - 12.80 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 4H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.23 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 8H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.27 (m, 5H), 1.10 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 3H)

[6212] 실시예 185. 화합물 282b의 제조



[6213]

[6214] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6215] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-

(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6216] 단계 A. (S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로파날의 제조 절차

[6217] DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(74.38 mg, 586.03 μ mol, 51.30 μ L, 2 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 DMSO(91.58 mg, 1.17 mmol, 91.58 μ L, 4 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 (2*S*)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올(100 mg, 293.01 μ mol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(177.90 mg, 1.76 mmol, 244.70 μ L, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이후에 물(30 mL)을 첨가하고, 반응물을 EtOAc(10 mL $\times$ 2)로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로파날(80 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[6218] 단계 B. 3-(6-(4-((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6219] DCM(2 mL) 중 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(90.08 mg, 247.59 μ mol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 NaBH(OAc)₃(131.19 mg, 618.98 μ mol, 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, (S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로파날(70 mg, 206.33 μ mol, 1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 이를 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=4/1 $\rightarrow$ DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-(6-(4-((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(70 mg, 107.59 μ mol, 52.14% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[6220] MS (ESI) m/z : 650.1 [M+H]⁺

[6221] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6222] 디옥산(1 mL) 중 3-(6-(4-((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(70 mg, 107.59 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(79.08 mg, 129.10 μ mol, 1.2 당량), H₂O(0.1 mL), KF(18.75 mg, 322.76 μ mol, 7.56 μ L, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(7.84 mg, 10.76 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.80 μ mol, 52.80% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6223] MS (ESI) m/z : 1056.7 [M+H]⁺

[6224] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

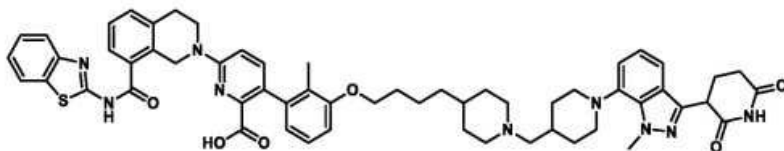
[6225] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)

사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐]피콜리네이트(60.00 mg, 56.80 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1.00 mL, 237.78 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐]피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐]피콜린산](19.87 mg, 18.78 μmol , 33.07% 수율, 98.90% 순도, FA)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6226] MS (ESI) m/z : 1000.3 [M+H]⁺

[6227] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 13.04 - 12.72 (m, 1H), 12.69 - 12.33 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 4H), 1.44 - 1.32 (m, 4H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[6228] 실시예 186. 화합물 285의 제조



[6230] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

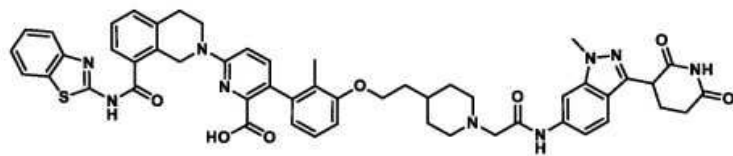
[6231] 단계 A. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6232] DCM(1 mL) 및 IPA(1 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(4-피페리딜]부톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(158.28 mg, 234.20 μmol , 1 당량)의 용액에 25℃에서 11시간 동안 1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피페리딘-4-카르복살데하이드(83 mg, 234.20 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(148.91 mg, 702.59 μmol , 3 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-4-피페리딜]메틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(27.7 mg, 26.2 μmol , 11.2% 수율, 96.0% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[6233] MS (ESI) m/z : 508.1 [M/2+H]⁺.

[6234] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 6H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 - 3.19 (m, 2H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.23 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 5H), 1.84 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 5H), 1.19 - 1.07 (m, 2H).

[6235] 실시예 187. 화합물 106의 제조



[6236]

[6237] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6238] 단계 A. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-6-니트로-인다졸의 제조 절차

[6239] 디옥산(45 mL) 및 H₂O(4.5 mL) 중 (2,6-디벤질옥시-3-피리딜)보론산(4.5 g, 13.43 mmol, 1 당량) 및 3-요오도-1-메틸-6-니트로-인다졸(4.48 g, 14.77 mmol, 1.1 당량)의 용액에 Na₂CO₃(4.27 g, 40.28 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(982.42 mg, 1.34 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 → 5/1)에 의해 정제하였다. 화합물 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-6-니트로-인다졸(3.8 g, 8.1 mmol, 60.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6240] MS (ESI) *m/z*: 467.1 [M+H]⁺.

[6241] 단계 B. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-아민의 제조 절차

[6242] EtOH(40 mL) 및 THF(40 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-6-니트로-인다졸(3.8 g, 8.15 mmol, 1 당량), Pd/C(900 mg, 10% 순도), Pd(OH)₂(900 mg, 20% 순도)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 퍼지하고, H₂(50 psi) 분위기 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 → 1/1)에 의해 정제하였다. 화합물 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-아민(1.7 g, 3.8 mmol, 47.8% 수율)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[6243] MS (ESI) *m/z*: 437.1 [M+H]⁺.

[6244] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 - 6.37 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

[6245] 단계 C. 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6246] THF(15 mL) 및 EtOH(15 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-아민(1.7 g, 3.89 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd/C(500 mg, 10% 순도), Pd(OH)₂(500 mg, 20% 순도) 및 아세트산(233.88 mg, 3.89 mmol, 222.74 μL, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 디클로로메탄: 메탄올=100/1 → 10/1)에 의해 정제하였다. 화합물 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(600 mg, 2.3 mmol, 59.6% 수율)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[6247] MS (ESI) *m/z*: 259.1 [M+H]⁺.

[6248] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H).

[6249] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페

닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6250] DMF(1 mL) 중 2-[4-[2-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]에틸]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 131.25 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40.68 mg, 157.50 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(50.89 mg, 393.74 μ mol, 68.58 μ L, 3 당량) 및 HATU(64.87 mg, 170.62 μ mol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 H₂O(10 mL)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 여과하였다. 잔류물을 DCM(10 mL)으로 용해시키고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[6251] MS (ESI) m/z : 501.8 [M+H]⁺/2

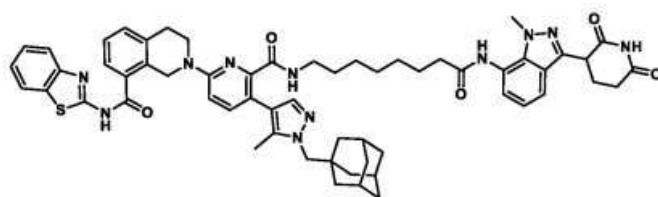
[6252] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6253] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(105.70 mg, 105.47 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 128.06 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(26 mg, 26.1 μ mol, 24.7% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6254] MS (ESI) m/z : 946.4 [M+H]⁺

[6255] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.85 (s, 1H), 9.96 - 9.68 (m, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.68 - 7.32 (m, 6H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 4H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.29 (m, 3H).

[6256] 실시예 188. 화합물 114의 제조



[6257]

[6258] 2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[8-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-8-옥소-옥틸]카르바모일]-2-피리딜]-N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사이드

[6259] 단계 A. 메틸 8-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]옥타노에이트의 제조 절차

[6260] DMF(16 mL) 중 3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르복실산 (1 g, 1.52 mmol, 1 당량), 메틸 8-아미노옥타노에이트(636.64 mg, 3.04 mmol, 2 당량, HCl) 및 HATU(692.58 mg, 1.82 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼

지하고, 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, DIEA(588.53 mg, 4.55 mmol, 793.17 μ L, 3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL $\times$ 4)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 $\rightarrow$ 1/1.5)에 의해 정제하였다. 화합물 메틸 8-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]옥타노에이트(710 mg, 846.0 μ mol, 55.7% 수율, 97% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6261] MS (ESI) m/z : 814.3 [M+H]⁺

[6262] 단계 B. 8-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]옥탄산의 제조 절차

[6263] THF(9.0 mL) 및 H₂O(3.0 mL) 중 메틸 8-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]옥타노에이트(710 mg, 872.19 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(109.80 mg, 2.62 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 25℃에서 1시간 동안 석유 에테르로 트리투레이션하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 8-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]옥탄산(500 mg, 593.7 μ mol, 68.1% 수율, 95% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6264] MS (ESI) m/z : 800.4 [M+H]⁺

[6265] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.01 - 11.96 (m, 1H), 8.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7=8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.02-2.98 (m, 4H), 2.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, J = 5.2 Hz, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 4H), 1.58 - 1.50 (m, 10H), 1.44 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 6H)

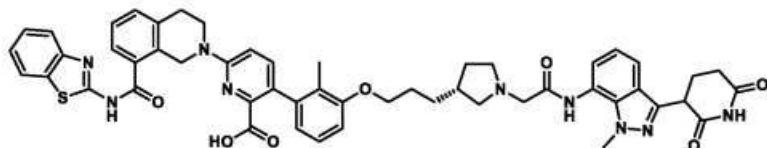
[6266] 단계 C. 2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[8-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-8-옥소-옥틸]카르바모일]-2-피리딘]-N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드의 제조 절차

[6267] DMF(0.5 mL) 중 8-[[3-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]피리딘-2-카르보닐]아미노]옥탄산 (40 mg, 50.00 μ mol, 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(15.50 mg, 60.00 μ mol, 1.2 당량) 및 DIPEA(26 mg, 201.17 μ mol, 35.04 μ L, 4.02 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(22.81 mg, 60.00 μ mol, 1.2 당량)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 2-[5-[1-(1-아다만틸메틸)-5-메틸-피라졸-4-일]-6-[[8-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-8-옥소-옥틸]카르바모일]-2-피리딘]-N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-8-카르복사미드(26.2 mg, 25.2 μ mol, 50.4% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[6268] MS (ESI) m/z : 1040.6 [M+H]⁺

[6269] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.97 - 12.69 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 4H), 2.69 - 2.64 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 4H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 4H), 1.56 (s, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.33 - 1.06 (m, 10H)

[6270] 실시예 189. 화합물 240a의 제조



[6271]

[6272] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6273] 단계 A. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6274] DMF(3 mL) 중 2-[(3R)-3-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시]카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]프로필]피롤리딘-1-일]아세트산(120 mg, 157.50 μ mol, 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(48.81 mg, 188.99 μ mol, 1.2 당량), DIPEA(61.06 mg, 472.49 μ mol, 82.30 μ L, 3 당량) 및 HATU(59.88 mg, 157.50 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 40°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3 mL)로 처리한 다음, 여과하여 잔류물을 얻고, 이를 감압 하에 건조시켰다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.

[6275] MS (ESI) m/z : 1002.7 [M+H]⁺

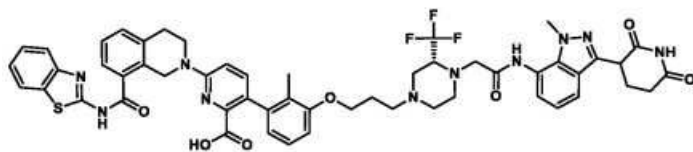
[6276] 단계 B. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6277] TFA(3 mL) 및 DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150.00 mg, 149.67 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하고, N₂ 분위기 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(3R)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-3-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(30.8 mg, 31.8 μ mol, 21.2% 수율, 97.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6278] MS (ESI) m/z : 946.4 [M+H]⁺

[6279] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.90 - 12.82 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.02 - 9.94 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.91 (m, 2H), 3.61 - 3.41 (m, 4H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.76 - 1.74 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H).

[6280] 실시예 190. 화합물 218a의 제조



[6281]

[6282] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[6283] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[6284] DMF(1 mL) 중 (R)-2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)아세트산(75 mg, 88.76 μmol , 1 당량), 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(27.51 mg, 106.52 μmol , 1.2 당량) 및 DIEA(34.42 mg, 266.29 μmol , 46.38 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, 25°C에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(40.50 mg, 106.52 μmol , 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL $\times$ 6)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(100 mg, 조 물질)를 갈색 고체로서 얻었다.

[6285] MS (ESI) m/z : 1085.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

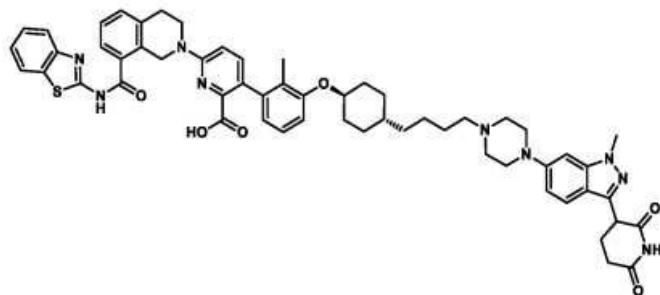
[6286] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산의 제조 절차

[6287] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(100 mg, 92.15 μmol , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하고, N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((3R)-4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(29.2 mg, 26.6 μmol , 28.9% 수율, 93.9% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[6288] MS (ESI) m/z : 1029.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[6289] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.03 - 12.32 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H).

[6290] 실시예 191. 화합물 161a의 제조



[6291]

[6292] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6293] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6294] DCM(1 mL) 중 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(4-옥소부틸)사이클로헥실]페닐]피리딘-2-카르복실산 (80 mg, 116.14 μmol , 1 당량), 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(38.02 mg, 116.14 μmol , 1 당량) 및 AcOH(6.97 mg, 116.14 μmol , 6.65 μL , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (73.84 mg, 348.42 μmol , 3 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6295] MS (ESI) m/z : 529.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

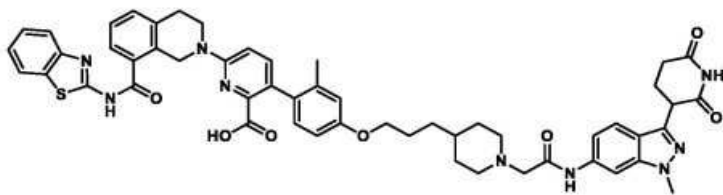
[6296] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[6297] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 94.67 μmol , 1 당량)의 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(27.8 mg, 26.0 μmol , 27.5% 수율, 93.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6298] MS (ESI) m/z : 1000.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6299] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 6H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 4H), 2.29 - 2.05 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.86 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.56 - 1.29 (m, 10H), 1.20 - 1.07 (m, 2H)

[6300] 실시예 192. 화합물 184의 제조



[6301]

[6302] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6303] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6304] CH₃CN(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-브로모프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(4.00 g, 13.06 mmol, 1 당량), 4-브로모-3-메틸페놀 (3.66 g, 19.59 mmol, 1.5 당량) 및 K₂CO₃ (5.42 g, 39.19 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(100 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(6.7 g, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[6305] MS (ESI) *m/z*: 312.2 [M+H-100]⁺.

[6306] 단계 B. 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘의 제조 절차

[6307] HCl/디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(6.7 g, 16.25 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 4% 디클로로메탄: 메탄올 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(2.5 g, 8.0 mmol, 49.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[6308] 단계 C. 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[6309] CH₃CN(60 mL) 중 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(2.5 g, 7.17 mmol, 1.0 당량, HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(1.20 g, 7.17 mmol, 792.91 μL, 1 당량), K₂CO₃(990.88 mg, 7.17 mmol, 1.0 당량) 및 KI(238.02 mg, 1.43 mmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 18% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]아세테이트(2.3 g, 5.7 mmol, 79.9% 수율, 99.3% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6310] MS (ESI) *m/z*: 398.2 [M+H]⁺.

[6311] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6312] 디옥산(20 mL) 중 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]아세테이트(2.3 g, 5.77 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2- 디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(3.18 g, 5.20 mmol, 0.9 당량), K₂CO₃(1.5 M, 11.55 mL, 3.0 당량) 및 Ad2nBuP Pd G3(841.01 mg, 1.15 mmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 59% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에

틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(3.2 g, 3.9 mmol, 68.9% 수율)를 황색 오일로
서 얻었다.

[6313] MS (ESI) m/z : 804.5 [M+H]⁺.

[6314] 단계 E. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부
톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[6315] THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-
[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(3.2 g, 3.98 mmol,
1.0 당량) 및 LiOH·H₂O(1 M, 11.94 mL, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼
합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다.
그 후에, HCl(1 M)을 잔류물에 첨가하여 pH를 4-5로 조정하였다. 백색 침전물이 형성되었고, 고체를 여과에 의
해 수집하고, 건조시켜
2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르
보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(2.6 g, 3.2 mmol, 82.7% 수율, 98.3% 순도)을 백
색 고체로서 얻었다.

[6316] MS (ESI) m/z : 776.5 [M+H]⁺.

[6317] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-
(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메
틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6318] 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르
보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(50 mg, 64 μmol, 1 당량)을 DCM(5 mL)에 용해시켰
다. 혼합물에 HATU(27 mg, 71 μmol, 1.1 당량), 뒤이어 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디
온(20 mg, 77 μmol, 1.2 당량) 및 DIEA(25 mg, 34 μL, 0.19 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물
을 25℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

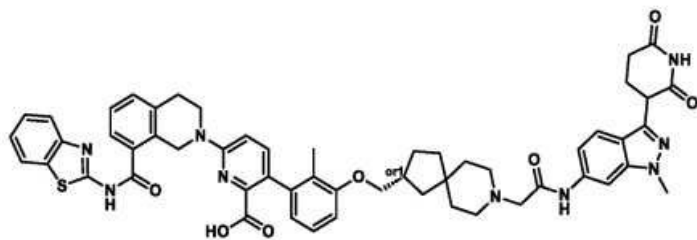
[6319] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-
(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-
2-카르복실산의 제조 절차

[6320] DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-
(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-
2-메틸페닐)피콜리네이트(65 mg, 64 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에
서 밤새 교반하였다. 그 후에, 용매를 제거하고, 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-
2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인
다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(32 mg, 33 μmol, 52%
수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[6321] MS (ESI) m/z : 960 [M+H]⁺.

[6322] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.45 - 12.85 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.79 (d,
J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz,
1H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz,
1H), 3.97 - 3.89 (m, 7H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.63 (m, 2H), 2.51 - 2.48 (m, 4H), 2.38 -
2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.76 - 1.73 (m, 4H), 1.39 (s, 5H)

[6323] 실시예 193. 화합물 262b의 제조



[6324]

[6325] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6326]

[rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6327]

단계 A. *tert*-부틸 3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차

[6328]

톨루엔(5 mL) 중 *tert*-부틸 3-(하이드록시메틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(1 g, 3.71 mmol, 1.2 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(578.60 mg, 3.09 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸-λ5-포스포닐리덴)아세토니트릴(1.49 g, 6.19 mmol, 2 당량)의 혼합물을 N₂ 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 톨루엔을 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(1.1 g, 2.3 mmol, 74.6% 수율, 92% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[6329]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 3H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)

[6330]

단계 B. *tert*-부틸 (3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차

[6331]

tert-부틸 3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 입체이성질체를 SFC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (3S)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(피크 1) (400 mg, 912.41 μmol, 36.36% 수율), *tert*-부틸 (3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(피크 2) (300 mg, 684.3 μmol, 27.2% 수율)를 백색 오일로서 수득하였다.

[6332]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 3H), 1.38 (s, 13H), 1.19 (dd, J = 9.6, 12.4 Hz, 1H)

[6333]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 13H), 1.19 (dd, J = 9.2, 12.8 Hz, 1H)

[6334]

단계 C. (3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸의 제조 절차

[6335]

HCl / 디옥산(1.5 mL) 및 DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(300 mg, 684.31 μmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸(260 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

- [6336] MS (ESI) m/z : 337.8 [M+H]⁺.
- [6337] 단계 D. 에틸 2-[(3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트의 제조 절차
- [6338] CH₃CN(2.6 mL) 중 (3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸 (260 mg, 693.81 μ mol, 1 당량 HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(104.28 mg, 624.43 μ mol, 69.06 μ L, 0.9 당량), KI(11.52 mg, 69.38 μ mol, 0.1 당량) 및 K₂CO₃(287.67 mg, 2.08 mmol, 3 당량)의 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 22% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[(3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트(220 mg, 508.0 μ mol, 73.2% 수율, 98% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.
- [6339] MS (ESI) m/z : 424.2 [M+H]⁺.
- [6340] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.58 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 2.49 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 7H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (dd, J = 9.6, 13.2 Hz, 1H)
- [6341] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3R)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5] 데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6342] 에틸 2-[(3R)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트(120 mg, 282.77 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(207.85 mg, 339.33 μ mol, 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(20.59 mg, 28.28 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(49.29 mg, 848.32 μ mol, 19.87 μ L, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 1,4-디옥산(2.3 mL) 및 H₂O(0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 13% 디클로로메탄 : 메탄올의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3R)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5] 데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(260 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.
- [6343] 단계 F. 2-[(3R)-3-[[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세트산의 제조 절차
- [6344] THF(3 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3R)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5] 데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(260 mg, 313.24 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(65.72 mg, 1.57 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(6 mL)로 처리하고, 이의 pH를 희석된 HCl(1 M)을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 2-[(3R)-3-[[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세트산(170 mg, 165.1 μ mol, 52.7% 수율, 77.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [6345] MS (ESI) m/z : 802.3 [M+H]⁺.
- [6346] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3R)-8-[2-[[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6347] DMF(1.7 mL) 중 2-[(3R)-3-[[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세트산(170 mg, 211.97 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(65.70 mg, 254.37 μ mol, 1.2 당량)의

용액에 HATU(120.90 mg, 317.96 μmol , 1.5 당량) 및 DIEA(82.19 mg, 635.92 μmol , 110.76 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[[(3*R*)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(170 mg, 117.4 μmol , 55.4% 수율, 72% 순도)를 분홍색 고체로서 얻었다.

[6348] MS (ESI) m/z : 521.9 [1/2M+H]⁺

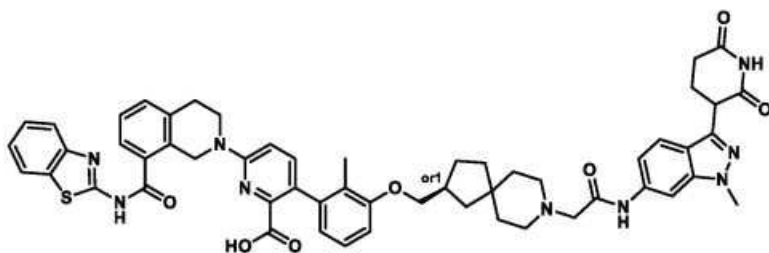
[6349] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산]의 제조 절차

[6350] TFA(1 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[[(3*R*)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(170.00 mg, 163.11 μmol , 1 당량)의 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산](36.2 mg, 34.4 μmol , 21.1% 수율, 93.9% 순도)을 유백색 고체로서 수득하였다.

[6351] MS (ESI) m/z : 986.4 [M+H]⁺.

[6352] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.87 - 9.80 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.6, 10.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.91 - 3.83 (m, 3H), 3.13 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 7H), 1.26 - 1.20 (m, 1H)

[6353] 실시예 194. 화합물 262a의 제조



[6354]

[6355] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[[(3*S*)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6356] [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*S*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산]

[6357] 단계 A. (3*S*)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸의 제조 절차

- [6358] HCl / 디옥산(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(400 mg, 912.41 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (3S)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸(320 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.
- [6359] MS (ESI) m/z : 338.0 [M+H]⁺.
- [6360] 단계 B. 에틸 2-[(3S)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트의 제조 절차
- [6361] CH₃CN(3.2 mL) 중 (3S)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸(320 mg, 853.92 μ mol, 1 당량 HCl.), 에틸 2-브로모아세테이트(128.34 mg, 768.53 μ mol, 85.00 μ L, 0.9 당량), KI(14.18 mg, 85.39 μ mol, 0.1 당량) 및 K₂CO₃(354.05 mg, 2.56 mmol, 3 당량)의 혼합물을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 22% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-[(3S)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트(230 mg, 536.6 μ mol, 62.8% 수율, 99% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [6362] MS (ESI) m/z : 426.2 [M+H]⁺.
- [6363] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.43 (d, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.72 (dd, *J* = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 7H), 1.20 - 1.14 (m, 4H)
- [6364] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3S)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6365] 에틸 2-[(3S)-3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트(230 mg, 541.98 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(398.38 mg, 650.37 μ mol, 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(39.47 mg, 54.20 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(94.46 mg, 1.63 mmol, 38.09 μ L, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 1,4-디옥산(2.3 mL) 및 H₂O(0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 13% 디클로로메탄 : 메탄올의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3S)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(480 mg, 414.6 μ mol, 76.5% 수율, 71.7% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.
- [6366] MS (ESI) m/z : 426.0 [M+H]⁺.
- [6367] 단계 D. 2-[(3S)-3-[[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세트산의 제조 절차
- [6368] THF(1 mL) 및 H₂O(0.3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3S)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200.00 mg, 240.95 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(50.56 mg, 1.20 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(6 mL)로 처리하였다. pH를 희석된 HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 2-[(3S)-3-[[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세트산(100 mg, 89.8 μ mol, 37.2% 수율, 72% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [6369] MS (ESI) m/z : 802.6 [M+H]⁺.
- [6370] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[[(3S)-

8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6371] DMF(1 mL) 중 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(38.65 mg, 149.63 μmol , 1.2 당량), 2-[[3(3S)-3-[[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세트산(100.00 mg, 124.69 μmol , 1 당량)의 용액에 HATU(71.12 mg, 187.04 μmol , 1.5 당량) 및 DIEA(48.35 mg, 374.08 μmol , 65.16 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[3-[[3(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(160 mg, 89.3 μmol , 71.6% 수율, 58.2% 순도)를 분홍색 고체로서 얻었다.

[6372] MS (ESI) m/z : 521.9 $[1/2M+H]^+$

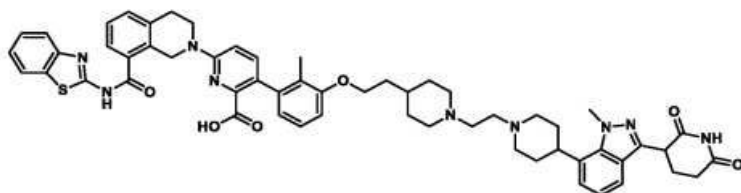
[6373] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[3-[[3(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산]의 제조 절차

[6374] TFA(1 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[3-[[3(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(160.00 mg, 153.51 μmol , 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[3-[[3(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피롤린산](20.9 mg, 20.5 μmol , 13.3% 수율, 96.8% 순도)을 유백색 고체로서 수득하였다.

[6375] MS (ESI) m/z : 493.9 $[1/2M+H]^+$.

[6376] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.17 (s, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 3H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 7H), 1.23 (t, J = 11.2 Hz, 1H)

[6377] 실시예 195. 화합물 249의 제조



[6378]

[6379] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[[3-[[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딜]에틸]-4-피페리딜]메톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6380] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

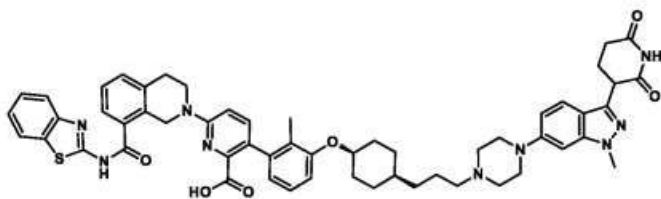
- [6381] 디옥산(30 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(3.0 g, 6.00 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2*H*-피리딘-1-카르복실레이트(1.85 g, 6.00 mmol, 1.0 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (436.63 mg, 599.54 μmol , 0.1 당량) 및 K_3PO_4 (3.82 g, 17.99 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (120 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(150 mL $\times$ 2)에 의해 추출하였다. 유기상을 염수(100 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플레쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(2, 6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3,6-디하이드로-2*H*-피리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 3.8 mmol, 63.6% 수율, 95.0% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.
- [6382] MS (ESI) m/z : 603.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [6383] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 8H), 7.09 (dd, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 7H), 3.63 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).
- [6384] 단계 B. *tert*-부틸 4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일] 피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [6385] THF(15 mL) 및 EtOH(15 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2, 6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-3,6-디하이드로-2*H*-피리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 3.98 mmol, 1.0 당량), Pd/C(2 g, 10% 순도, 1.0 당량), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2.0 g, 2.85 mmol, 20% 순도) 및 AcOH(717.37 mg, 11.95 mmol, 683.21 μL , 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H_2 (15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물 용액을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일] 피페리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 조 물질)를 보라색 고체로서 얻었다.
- [6386] MS (ESI) m/z : 427.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [6387] 단계 C. 3-[1-메틸-7-(4-피페리딜)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [6388] HCl/디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2, 6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일] 피페리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 3.75 mmol, 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-7-(4-피페리딜)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(1.1 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.
- [6389] 단계 D. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [6390] HCOOH (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-(2,2-디에톡시에틸)-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 73.17 μmol , 1.0 당량)의 용액을 85℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 HCOOH 를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 그 후에 혼합물을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(45 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [6391] MS (ESI) m/z : 708.4 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$
- [6392] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딜]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [6393] DCM(0.5 mL) 및 IPA(0.5 mL) 중 3-[1-메틸-7-(4-피페리딜)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(14.19 mg, 43.49 μ

mol, 1.0 당량) 및 NaBH(OAc)₃(27.65 mg, 130.47 μmol, 3.0 당량)의 용액을 0℃에서 교반하였다. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[2-[1-(2-옥소에틸)-4-피페리딜]에톡시]페닐]피리딘-2-카르복실산(30 mg, 43.49 μmol, 1.0 당량)을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 25℃까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM(0.5 mL)을 제거하였다. 잔류물을 H₂O(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL × 3)로 추출하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]-1-피페리딜]에틸]-4-피페리딜]에톡시]-2-메틸-페닐] 피리딘-2-카르복실산(7.3 mg, 7.2 μmol, 16.7% 수율, 99.2% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[6394] MS (ESI) *m/z*: 500.5 [M/2+H]⁺

[6395] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.92 - 10.86 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 6H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 5H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 5H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 2H)

[6396] 실시예 196. 화합물 148b의 제조



[6397]

[6398] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6399] 단계 A. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알의 제조 절차

[6400] DCM(5 mL) 중 DMSO(95.50 mg, 1.22 mmol, 95.50 μL, 4 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(1 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(77.57 mg, 611.14 μmol, 53.50 μL, 2 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, DCM(1 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(100 mg, 305.57 μmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(185.52 mg, 1.83 mmol, 255.19 μL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 H₂O(15 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알(100 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[6401] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6402] 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알(100 mg, 307.47 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(188.34 mg, 307.47 μmol, 1 당량), KF(53.59 mg, 922.40 μmol, 21.61 μL, 3 당량) 및 Ad2nBuP Pd G3(cataCXium® A Pd G3)(22.39 mg, 30.75 μmol, 0.1 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(1 mL) 및 H₂O (0.1 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 60분 동안

가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0% ~ 8% 디클로로메탄 / 메탄올 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 138.3 μmol , 44.9% 수율, 91.9% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6403] MS (ESI) m/z : 731.6[M+H]⁺.

[6404] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6405] DCM(1.1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 150.50 μmol , 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(60.23 mg, 165.55 μmol , 1.1 당량 HCl)의 용액에 AcOH(903.76 μg , 15.05 μmol , 0.861 μL , 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 15.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH(OAc)₃(95.69 mg, 451.49 μmol , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0% ~ 10% 디클로로메탄 / 메탄올의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 77.5 μmol , 51.5% 수율, 73.5% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[6406] MS (ESI) m/z : 521.9[1/2 M+H]⁺.

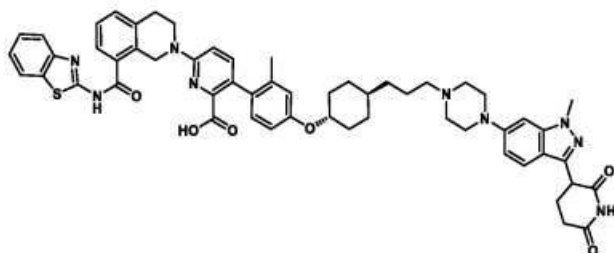
[6407] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[6408] TFA(0.6 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 105.54 μmol , 1 당량)의 용액에 DCM(0.6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(23.2 mg, 23.0 μmol , 21.8% 수율, 97.8% 순도)을 회색 고체로서 얻었다.

[6409] MS (ESI) m/z : 986.4 [M+H]⁺.

[6410] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.21 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 5H), 1.61 - 1.46 (m, 6H), 1.40 - 1.17 (m, 6H)

[6411] 실시예 197. 화합물 254a의 제조



[6412]

- [6413] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산
- [6414] **단계 A. (1r,4r)-메틸 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트의 제조 절차**
- [6415] 톨루엔(20 mL) 중 (1s,4s)-메틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(2.0 g, 12.64 mmol, 1.1 당량)의 용액에 2-(트리부틸-λ5-포스파닐리덴)아세트니트릴(3.33 g, 13.79 mmol, 1.2 당량) 및 4-브로모-3-메틸페놀(2.15 g, 11.49 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0)에 의해 정제하여 (1r,4r)-메틸 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(2.4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.
- [6416] **단계 B. ((1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올의 제조 절차**
- [6417] THF(25 mL) 중 (1r,4r)-메틸 4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(2.4 g, 7.33 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(278.38 mg, 7.33 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(0.3 mL), 15% NaOH(0.3 mL) 및 H₂O(0.9 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 조합된 혼합물을 Na₂SO₄와 혼합한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 화합물 ((1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(1.3 g, 4.3 mmol, 59.2% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [6418] ¹H NMR (400 MHz) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)
- [6419] **단계 C. (1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드의 제조 절차**
- [6420] DCM(20 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(1.10 g, 8.69 mmol, 760.68 μL, 2 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(2 mL) 중 DMSO(1.36 g, 17.38 mmol, 1.36 mL, 4 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 ((1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(1.3 g, 4.34 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(2.64 g, 26.07 mmol, 3.63 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성상을 DCM(30 mL × 2)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드(1.2 g, 4.0 mmol, 92.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [6421] **단계 D. (E)-에틸 3-((1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트의 제조 절차**
- [6422] THF(15 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(1.81 g, 8.08 mmol, 1.60 mL, 2.0 당량)의 용액에 NaH(339.15 mg, 8.48 mmol, 60% 순도, 2.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, (1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드(1.2 g, 4.04 mmol, 1 당량)를 혼합물에 첨가하고, N₂ 하에 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 물(10 mL × 3)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 → 10/1)에 의해 정제하여 (E)-에틸 3-((1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(1 g, 2.7 mmol, 67.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.
- [6423] ¹H NMR (400 MHz) δ = 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
- [6424] **단계 E. 에틸 3-((1r,4r)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트의 제조 절차**

[6425] EtOH(10 mL) 중 (*E*)-에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(1 g, 2.72 mmol, 1 당량)의 용액에 H₂ 분위기(15 psi) 하에 PtO₂(61.83 mg, 272.27 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 필터 케이크를 얻고, 이를 EtOH로 행구었다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 → 10/1)에 의해 정제하여 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(700 mg, 1.7 mmol, 65.2% 수율, 93.7% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[6426] ¹H NMR (400 MHz) δ = 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 5H), 2.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

[6427] 단계 F. 3-((1*r*,4*s*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올의 제조 절차

[6428] THF(10 mL) 중 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(500 mg, 1.35 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(51.38 mg, 1.35 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(0.1 mL), 15% NaOH(0.1 mL) 및 H₂O(0.3 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 조합된 혼합물을 Na₂SO₄와 혼합하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-((1*r*,4*s*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(400 mg, 1.2 mmol, 90.2% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[6429] ¹H NMR (400 MHz) δ = 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 2H)

[6430] 단계 G. 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날의 제조 절차

[6431] DCM(20 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(310.29 mg, 2.44 mmol, 213.99 μL, 2.0 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70°C에서 DCM(2 mL) 중 DMSO(381.99 mg, 4.89 mmol, 381.99 μL, 4.0 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 3-((1*r*,4*s*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(400 mg, 1.22 mmol, 1 당량)을 -70°C에서 적가하였다. 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(742.10 mg, 7.33 mmol, 1.02 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 DCM(30 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날(270 mg, 830.1 μmol, 67.9% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[6432] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6433] 디옥산(5 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-브로모-3-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날(270 mg, 830.16 μmol, 1.0 당량)의 용액에 KF(1.5 M, 1.66 mL, 3.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(508.51 mg, 830.16 μmol, 1.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(60.46 mg, 83.02 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(230 mg, 314.6 μmol, 37.9% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6434] MS (ESI) *m/z*: 731.5[M+H]⁺

[6435] 단계 I. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-

(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6436] DCM(0.5 mL) 중 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(59.73 mg, 164.18 μmol , 1.2 당량)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (86.99 mg, 410.45 μmol , 3.0 당량)를 첨가하였다. 그 후에, *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-4-(((1s,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 136.82 μmol , 1.0 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 115.1 μmol , 84.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6437] MS (ESI) m/z : 1042.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

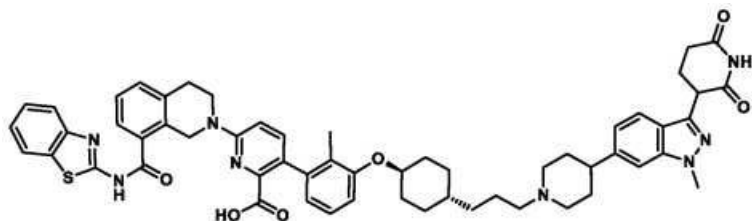
단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[6439] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 115.13 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 117.31 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(43.4 mg, 43.7 μmol , 37.9% 수율, 99.2% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6440] MS (ESI) m/z : 986.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[6441] ^1H NMR (400 MHz) δ = 12.92 - 12.82 (m, 1H), 12.67 - 12.46 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.55 - 9.43 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.62 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 4H), 3.09 - 3.01 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.72 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 5H), 1.16 - 1.04 (m, 2H)

실시예 198. 화합물 269a의 제조



[6443]

[6444] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

단계 A. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올의 제조 절차

[6446] THF(10 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판노에이트(600 mg, 1.62 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 LiAlH_4 (55.50 mg, 1.46 mmol, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (0.05 mL), 15% NaOH(0.05 mL) 및 H_2O (15 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸

아세트이트 30 mL(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(500 mg, 1.5 mmol, 94.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[6447] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.14 - 7.02 (m, 3H), 4.23 - 4.21 (m, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 3H), 3.34 - 3.35 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.41 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 1.03 - 0.99(m, 2H).

[6448] 단계 B. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알의 제조 절차

[6449] DCM(30 mL) 중 (COCl)₂(167.23 mg, 1.41 mmol, 101.97 μL, 2 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(30 mL) 중 DMSO(219.65 mg, 2.81 mmol, 219.65 μL, 4 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(30 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(230 mg, 702.81 μmol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(426.70 mg, 4.22 mmol, 586.94 μL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 43% 에틸 아세트이트/석유 에테르 구배의 용리제)에 의해 정제하여 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알(200 mg, 467.3 μmol, 66.5% 수율, 76% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6450] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6451] 1,4-디옥산(15 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(414.34 mg, 676.42 μmol, 1.1 당량), 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알 (200 mg, 614.93 μmol, 1 당량), KF(1.5 M, 614.93 μL, 1.5 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(134.35 mg, 184.48 μmol, 0.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 37% 에틸 아세트이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(300 mg, 410.4 μmol, 66.7% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[6452] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6453] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 68.41 μmol, 1 당량) 및 3-[1-메틸-6-(4-피페리딘)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(33.49 mg, 102.61 μmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH(OAc)₃(29.00 mg, 136.82 μmol, 2 당량)를 혼합물에 첨가하고, 이를 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 57.6 μmol, 84.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6454] MS (ESI) *m/z*: 986.4 [M+H-56]⁺

[6455] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

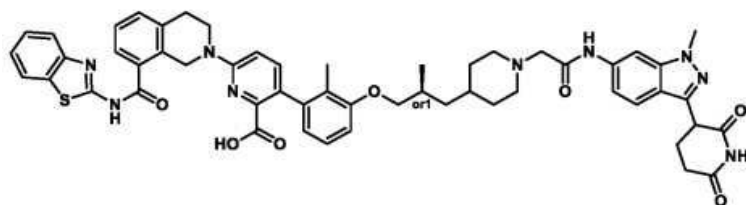
[6456] DCM(0.2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딘]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페

닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 48.02 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(769.98 mg, 6.75 mmol, 499.99 μL , 140.64 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(16.6 mg, 16.2 μmol , 33.7% 수율, 95.9% 순도)을 갈색 고체로서 얻었다.

[6457] MS (ESI) m/z : 986.4 [M+H-56]⁺

[6458] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.91 - 10.74 (m, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 3.91 - 3.89 (m, 5H), 3.22 - 3.20 (m, 4H), 3.02 - 3.00 (m, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 4H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.09 - 2.07 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.82 - 1.80 (m, 2H), 1.49 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.27 - 1.16 (m, 4H), 1.10 - 1.03 (m, 2H).

[6459] 실시예 199. 화합물 263b의 제조



[6460]

[6461] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6462] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6463] 단계 A. 에틸 2-[4-[(2S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딘]아세테이트의 제조 절차

[6464] 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딘]아세테이트(1 g, 2.43 mmol, 1.00 당량)의 입체이성질체를 SFC에 의해 분리하여 에틸 2-[4-[(2S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딘]아세테이트(0.3 g, 727.5 μmol , 30.0% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[6465] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딘]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

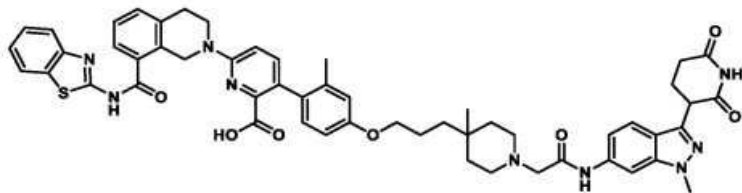
[6466] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 에틸 2-[4-[(2S)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딘]아세테이트(150.00 mg, 363.76 μmol , 1.00 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(222.82 mg, 363.76 μmol , 1.00 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(26.49 mg, 36.38 μmol , 0.10 당량) 및 K₃PO₄(231.64 mg, 1.09 mmol, 3.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딘]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 171.1 μmol , 47.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6467] MS (ESI) m/z : 409.9 [M/2+H]⁺.

- [6468] 단계 C. 2-[4-[(2S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [6469] THF(2 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 171.14 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(21.55 mg, 513.43 μ mol, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 2-[4-[(2S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 126.5 μ mol, 73.9% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6470] MS (ESI) m/z 790.4 [M+H]⁺.
- [6471] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6472] DMF(1 mL) 중 2-[4-[(2S)-3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]-2-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(80 mg, 101.27 μ mol, 1.00 당량) 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(28.77 mg, 111.40 μ mol, 1.10 당량)의 용액에 HATU(46.21 mg, 121.52 μ mol, 1.20 당량) 및 TEA(30.74 mg, 303.81 μ mol, 42.29 μ L, 3.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 용액을 물(2 mL)에 붓고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 77.6 μ mol, 76.6% 수율)를 분홍색 고체로서 얻었다.
- [6473] MS (ESI) m/z : 516.0 [M/2+H]⁺.
- [6474] 단계 E. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차
- [6475] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 77.65 μ mol, 1.00 당량)의 용액에 TFA(616.00 mg, 5.40 mmol, 400.00 μ L, 69.57 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2S)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-2-메틸-프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산](18.8 mg, 17.8 μ mol, 22.9% 수율, 96.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6476] MS (ESI) m/z : 488.0 [M/2+H]⁺.
- [6477] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 9.90 - 9.75 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.32

- 1.13 (m, 4H), 1.03 - 0.98 (m, 3H)

실시예 200. 화합물 264의 제조



6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

단계 A. tert-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

톨루엔(3 mL) 및 4-브로모-3-메틸-페놀(218.01 mg, 1.17 mmol, 1.2 당량) 중 tert-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 971.37 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세트니트릴(351.67 mg, 1.46 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 $\rightarrow$ 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 703.5 μ mol, 72.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

단계 B. 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘의 제조 절차

HCl/디옥산(3 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 703.59 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘(180 mg, 551.6 μ mol, 78.4% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

단계 C. 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

CH_3CN (2 mL) 중 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-피페리딘(180 mg, 551.69 μ mol, 1.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(92.13 mg, 551.69 μ mol, 61.01 μ L, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (228.74 mg, 1.66 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세테이트(190 mg, 460.7 μ mol, 83.5% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

MS (ESI) m/z : 412.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 7H), 1.20 - 1.16 (m, 3H), 0.86 (s, 3H).

단계 D. tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세테이트(190 mg, 460.76 μ mol, 1.0 당량), tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(338.69 mg, 552.92 μ mol, 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(33.56 mg, 46.08 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 921.53 μ L, 3.0 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(3 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-

2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(230 mg, 281.1 μmol , 61.0% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6491] MS (ESI) m/z : 818.4 [M+H]⁺

[6492] 단계 E. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[6493] THF(1 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(230 mg, 281.16 μmol , 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(67.34 mg, 2.81 mmol, 10.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl(1 M)로 pH = 약 3 내지 4로 조정하고, DCM(2 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세트산(200 mg, 253.1 μmol , 90.0% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[6494] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6495] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-4-메틸-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 126.59 μmol , 1.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.23 mg, 151.90 μmol , 1.2 당량)의 용액에 EDCI(36.40 mg, 189.88 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.0 μmol , 76.6% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6496] MS (ESI) m/z : 516.0 [M/2+H]⁺

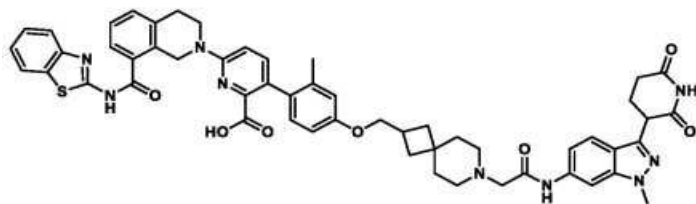
[6497] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[6498] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 97.06 μmol , 1.0 당량)의 용액에. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(37.8 mg, 37.4 μmol , 38.6% 수율, 96.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6499] MS (ESI) m/z : 974.4 [M+H]⁺

[6500] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.86 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 – 6.66 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 7H), 3.17 – 3.15 (m, 2H), 3.05 – 3.00 (m, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 6H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.44 – 1.35 (m, 4H), 0.92 (s, 3H).

[6501] 실시예 201. 화합물 265의 제조



[6502]

[6503] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6504] 단계 A. *tert*-부틸 2-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조 절차

[6505] 톨루엔(12 mL) 중 *tert*-부틸 2-(하이드록시메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(600 mg, 2.35 mmol, 1 당량), 4-브로모-3-메틸-페놀 (571.31 mg, 3.06 mmol, 1.3 당량) 및 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴)아세트니트릴(850.66 mg, 3.53 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(25 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(693 mg, 1.6 mmol, 69.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[6506] 단계 B. 2-[(4-브로모-3-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난의 제조 절차

[6507] HCl/디옥산(6 mL) 및 DCM(6 mL) 중 *tert*-부틸 2-((4-브로모-3-메틸페녹시)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(693 mg, 1.63 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-[(4-브로모-3-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난(1.54 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[6508] ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.42 - 9.36 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H)

[6509] 단계 C. 에틸 2-[2-[(4-브로모-3-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세테이트의 제조 절차

[6510] DMF(23 mL) 중 2-[(4-브로모-3-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난(1.54 g, 4.27 mmol, 1 당량, HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(712.97 mg, 4.27 mmol, 472.17 μL, 1 당량) 및 K₂CO₃(1.77 g, 12.81 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1)에 의해 정제하여 에틸 2-[2-[(4-브로모-3-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세테이트(252 mg, 614.1 μmol, 14.3% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[6511] MS (ESI) m/z: 410.2 [M+H]⁺

[6512] ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.35 - 3.10 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.36 - 1.34 (m, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[6513] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((7-

(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6514] 에틸 2-[2-[(4-브로모-3-메틸-페녹시)메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]아세테이트(100 mg, 243.70 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(149.28 mg, 243.70 μ mol, 1 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (cataCXium® A Pd G_3) (17.75 mg, 24.37 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 487.40 μ L, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(1 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-((7-(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(147 mg, 180.1 μ mol, 73.9% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[6515] **MS (ESI) m/z :** 816.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[6516] **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.76 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 1H), 1.32 - 1.29 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.09 (s, 2H)

[6517] **단계 E.** 2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일] 아세트산의 제조 절차

[6518] THF(1.5 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-((7-(2-에톡시-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(147 mg, 180.14 μ mol, 1 당량) 및 LiOH· H_2O (37.80 mg, 900.72 μ mol, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 이 잔류물에 HCl(1 M, 1 mL)을 황색 고체가 침전되고 여과에 의해 수집될 때 pH = 약 3 내지 4가 될 때까지 서서히 적가하였다. 황색 고체를 DCM(10 mL)에 용해시키고, 감압 하에 농축시켜 2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일] 아세트산(101 mg, 조 물질)을 얻었다.

[6519] **^1H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 13.18 - 12.53 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.856 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.92 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 9H)

[6520] **단계 F.** *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6521] DMF(1 mL) 중 2-[2-[[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일] 아세트산(101 mg, 128.18 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.73 mg, 153.81 μ mol, 1.2 당량) 및 DIEA(49.70 mg, 384.54 μ mol, 66.98 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 5분 후, HATU(73.11 mg, 192.27 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(2 mL)을 적가하고, 분홍색 고체를 침전시키고, 여과에

의해 수집하였다. 분홍색 고체를 DCM(10 mL)에 용해시키고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(116 mg, 조물질)를 얻었다.

[6522] MS (ESI) m/z : 1028.6 [M+H]⁺

[6523] ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.90 - 12.79 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.53 - 10.18 (m, 1H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.87- 3.84 (m, 2H), 3.05- 3.02 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)

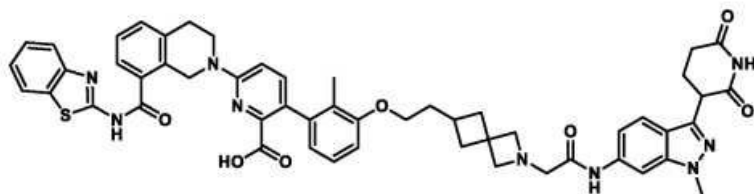
[6524] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[6525] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(116 mg, 112.82 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3 회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((7-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-일)메톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(31.3 mg, 32.2 μ mol, 28.5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[6526] MS (ESI) m/z : 487.1 [M/2+H]⁺

[6527] ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ = 10.87 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 8.024 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 8H), 3.01 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 4H)

[6528] 실시예 202. 화합물 277의 제조



[6529]

[6530] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6531] 단계 A. *tert*-부틸 6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6532] DMF(1 mL) 중 2-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아세트산(500 mg, 1.96 mmol, 1 당량)

및 Cs_2CO_3 (765.71 mg, 2.35 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 MeI(333.57 mg, 2.35 mmol, 146.30 μL , 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(5 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 36% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(400 mg, 1.4 mmol, 75.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[6533] MS (ESI) m/z : 214.2 [M+H]⁺.

[6534] 단계 B. *tert*-부틸 6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6535] THF(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(400 mg, 1.49 mmol, 1 당량), LiAlH_4 (67.63 mg, 1.78 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (0.135 mL), 15% NaOH(0.405 mL) 및 H_2O (0.135 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 그 후에, 생성된 혼합물을 물(3 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% DCM / MeOH의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(350 mg, 1.4 mmol, 97.6% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[6536] MS (ESI) m/z : 186.3 [M+H]⁺.

[6537] 단계 C. *tert*-부틸 6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6538] 톨루엔(15 mL) 중 *tert*-부틸 6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(350 mg, 1.45 mmol, 1 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀 (325.51 mg, 1.74 mmol, 1.2 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴)아세트니트릴(700.08 mg, 2.90 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 18% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(300 mg, 731.0 μmol , 50.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[6539] MS (ESI) m/z : 354.9 [M+H]⁺.

[6540] 단계 D. 6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄의 제조 절차

[6541] TFA(1 mL) 및 DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(200 mg, 487.40 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 68% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄(250 mg, 조물질)을 백색 오일로서 얻었다.

[6542] MS (ESI) m/z : 310.0 [M+H]⁺.

[6543] 단계 E. 에틸 2-(6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아세테이트의 제조 절차

[6544] DCM(4 mL) 중 6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄(250 mg, 805.86 μmol , 1 당량)과 에틸 2-옥소아세테이트(98.72 mg, 967.03 μmol , 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 그 후에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (170.79 mg, 805.86 μmol , 1 당량)를 혼합물에 첨가하고, 이를 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 67% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 2-(6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아세테이트(250 mg, 630.8 μmol , 78.2% 수율)를 백색 오일로서 얻었다.

[6545] MS (ESI) m/z : 396.2 [M+H]⁺.

[6546] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6547] 디옥산(3 mL) 중 에틸 2-(6-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아세테이트(210 mg, 529.88 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복실레이트(421.95 mg, 688.84 μmol , 1.3 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설폰레이트(38.59 mg, 52.99 μmol , 0.1 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 529.88 μL , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 N₂ 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 65% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 249.3 μmol , 47.0% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[6548] MS (ESI) m/z : 802.3 [M+H]⁺.

[6549] 단계 G. 2-(6-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아세트산의 제조 절차

[6550] THF(2 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 249.38 μmol , 1 당량)와 LiOH·H₂O(52.32 mg, 1.25 mmol, 5 당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 혼탁한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼탁한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 3으로 조정하고, 잔류물을 DCM / MeOH(20:1)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2-(6-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아세트산(196 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6551] MS (ESI) m/z : 774.3 [M+H]⁺.

[6552] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6553] 피리딘(1 mL) 중 2-(6-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아세트산(176 mg, 227.41 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(70.48 mg, 272.89 μmol , 1.2 당량) 및 EDCI(65.39 mg, 341.11 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 mL × 3)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(8 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 147.9 μmol , 65.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[6554] MS (ESI) m/z : 1014.3 [M+H]⁺.

[6555] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

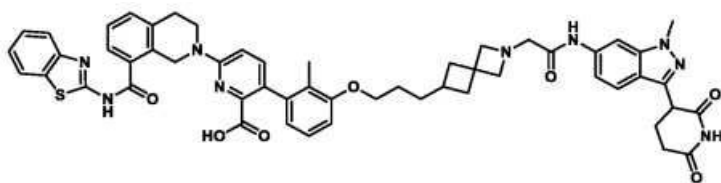
[6556] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-

일)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 147.90 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(2-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(11.8 mg, 12.3 μ mol, 8.3% 수율, 99.6% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[6557] MS (ESI) m/z : 958.3 [M+H]⁺.

[6558] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 6H), 3.23 - 3.21 (m, 4H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 4H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 4H)

[6559] 실시예 203. 화합물 286의 제조



[6560]

[6561] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일)-3-[3-[3-[2-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6562] 단계 A. *tert*-부틸 6-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6563] THF(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-포르밀-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(300 mg, 1.33 mmol, 1 당량)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 -78℃에서 0.5시간 동안 LiHMDS(1 M, 1.60 mL, 1.2 당량)를 교반한 다음, THF(0.5 mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(358.25 mg, 1.60 mmol, 317.04 μ L, 1.2 당량)를 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(1 mL)로 희석시키고, (1 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(3 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(230 mg, 778.6 μ mol, 58.4% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[6564] MS (ESI) m/z : 240.1 [M-56+H]⁺.

[6565] 단계 B. *tert*-부틸 6-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6566] MeOH(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(230 mg, 778.68 μ mol, 1 당량), Pd/C(50 mg, 80% 순도)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(300 mg, 조 물질)를 무색 오일로서 얻었다.

[6567] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 - 3.66 (m, 4H), 2.22 - 2.14 (m, 4H), 2.03 (d, J = 7.6, 15.4 Hz, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

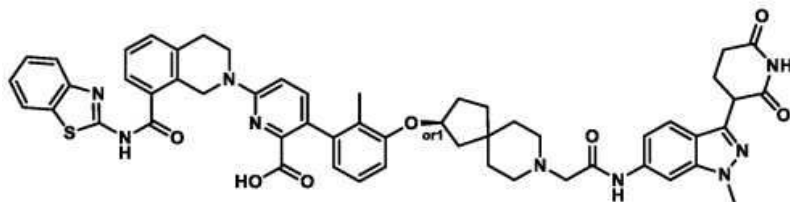
[6568] 단계 C. *tert*-부틸 6-(3-하이드록시프로필)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조 절차

- [6569] THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(300 mg, 1.01 mmol, 1 당량)의 혼합물에 LiAlH_4 (32.54 mg, 857.46 μmol , 0.85 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, N_2 분위기 하에 0℃에서 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1 g)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 그 후에, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(3-하이드록시프로필)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(210 mg, 822.3 μmol , 81.5% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [6570] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.33 - 1.28 (m, 4H)
- [6571] 단계 D. *tert*-부틸 6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6572] 톨루엔(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(3-하이드록시프로필)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(210.00 mg, 822.3 μmol , 1.2 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(128.18 mg, 685.33 μmol , 1 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세트니트릴(248.11 mg, 1.03 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(290 mg, 683.3 μmol , 99.7% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [6573] MS (ESI) m/z : 446.0[M+23] $^{+}$
- [6574] 단계 E. 6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄의 제조 절차
- [6575] TFA(0.5 mL) 및 DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(290 mg, 683.36 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄(200 mg, 616.8 μmol , 90.2% 수율, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.
- [6576] MS (ESI) m/z : 325.0[M+H] $^{+}$ (^{80}Br)
- [6577] 단계 F. 에틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]아세테이트의 제조 절차
- [6578] DCM(2 mL) 중 6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄 (180 mg, 555.12 μmol , 1 당량) 및 에틸 2-옥소아세테이트(136.01 mg, 666.14 μmol , 50% 순도, 1.2 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (352.96 mg, 1.67 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]아세테이트(200 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.
- [6579] MS (ESI) m/z : 411.0[M+H] $^{+}$ (^{80}Br)
- [6580] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6581] 에틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]아세테이트(35 mg, 85.29 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(73.76 mg, 102.35 μmol , 1.2 당량), KF(14.87 mg, 255.88 μmol , 5.99 μL , 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(12.42 mg, 17.06 μmol , 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(0.3 mL) 및 H_2O (0.03 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 53.8 μmol , 63.1% 수율, 87.9% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

- [6582] MS (ESI) m/z : 816.3[M+H]⁺.
- [6583] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 3H), 1.29 - 1.24 (m, 6H), 1.14 (s, 9H), 0.93 - 0.79 (m, 2H), 0.07 (s, 6H)
- [6584] 단계 H. 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]아세트산의 제조 절차
- [6585] THF(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 61.27 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(12.86 mg, 306.37 μ mol, 5 당량) 및 H₂O(0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(6 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물의 pH를 희석된 HCl(1 M)을 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]아세트산(25 mg, 30.6 μ mol, 50.0% 수율, 96.7% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6586] MS (ESI) m/z : 788.6 [M+H]⁺.
- [6587] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6588] 피리딘(0.3 mL) 중 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]아세트산(20 mg, 25.38 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(7.87 mg, 30.46 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(5.84 mg, 30.46 μ mol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석시키고, 여과하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(20 mg, 17.0 μ mol, 67.1% 수율, 87.6% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.
- [6589] MS (ESI) m/z : 514.9[1/2M+H]⁺.
- [6590] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [6591] TFA(0.2 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(20 mg, 19.45 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[2-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(7.9 mg, 7.7 μ mol, 39.5% 수율, 94.4% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6592] MS (ESI) m/z : 486.8 [M/2+H]⁺.
- [6593] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.95 - 10.80 (m, 1H), 9.89 - 9.77 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.17

(dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.82 (dd, $J = 4.0, 8.4$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.31 (dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 4H), 3.00 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H)

[6594] 실시예 204. 화합물 268a의 제조



[6595]

[6596] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[[(3S)-8-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6597] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘]

[6598] 단계 A. *tert*-부틸 3-하이드록시-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차

[6599] EtOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 3-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(1 g, 3.95 mmol, 1 당량)의 용액에 0°C에서 NaBH₄(179.20 mg, 4.74 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 NH₄Cl(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(1 mL)로 희석시키고, 3 mL(1 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(3 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 3-하이드록시-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(1 g, 조 물질)를 백색 오일로서 수득하였다.

[6600] 단계 B. *tert*-부틸 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차

[6601] 톨루엔(10 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀 (610.38 mg, 3.26 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 3-하이드록시-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(1 g, 3.92 mmol, 1.2 당량) 및 2-(트리부틸-λ⁵-포스파닐리덴)아세트니트릴(1.18 g, 4.89 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(600 mg, 1.3 mmol, 39.9% 수율, 92% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6602] MS (ESI) m/z : 367.9[M-56+H]⁺.

[6603] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

[6604] 단계 C. *tert*-부틸 (S)-2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조 절차

[6605] *tert*-부틸 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R*)-2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(200 mg, 471.29 μ mol, 33.33% 수율) 및 *tert*-부틸 (*S*)-2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(220 mg, 518.4 μ mol, 36.7% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[6606] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.81 -

1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 4H), 1.38 (s, 10H)

[6607] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 4H), 1.38 (s, 10H)

[6608] 단계 D. (S)-2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸의 제조 절차

[6609] HCl / 디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (200 mg, 471.29 μmol , 1 당량)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 (S)-2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸(150 mg, 조 물질)을 무색 오일로서 수득하였다.

[6610] MS (ESI) m/z : 324.1[M+H]⁺

[6611] 단계 E. 에틸 (S)-2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트의 제조 절차

[6612] CH₃CN(2 mL) 중 (S)-2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸 (140 mg, 431.76 μmol , 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(72.10 mg, 431.76 μmol , 47.75 μL , 1 당량), K₂CO₃ (179.01 mg, 1.30 mmol, 3 당량) 및 KI(35.84 mg, 215.88 μmol , 0.5 당량)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 (S)-2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트(110 mg, 268.0 μmol , 62.0% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[6613] MS (ESI) m/z : 410.0[M+H]⁺ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 5H), 1.45 - 1.43 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[6614] 단계 F. *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6615] 디옥산(2 mL) 중 에틸 (S)-2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트(100 mg, 243.70 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(179.13 mg, 292.44 μmol , 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(35.50 mg, 48.74 μmol , 0.2 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 487.40 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브에서 N₂ 분위기 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 52% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(152 mg, 186.2 μmol , 76.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[6616] MS (ESI) m/z : 816.3 [M+H]⁺

[6617] 단계 G. (S)-2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산의 제조 절차

[6618] THF(2 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(142 mg, 174.02 μmol , 1 당량) 및 LiOH·H₂O(36.51 mg, 870.08 μmol , 5 당량)의 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 혼탁한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼탁한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 3으로 조정하고, 잔류물을 DCM / MeOH(20:1)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고,

농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 (S)-2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(140 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6619] MS (ESI) m/z : 788.3 [M+H]⁺

[6620] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6621] 피리딘(1 mL) 중 (S)-2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(100 mg, 126.91 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.33 mg, 152.29 μ mol, 1.2 당량) 및 EDCI(36.49 mg, 190.36 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O mL(10 mL $\times$ 3)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 24 mL(8 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 97.2 μ mol, 76.6% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6622] MS (ESI) m/z : 1028.4[M+H]⁺.

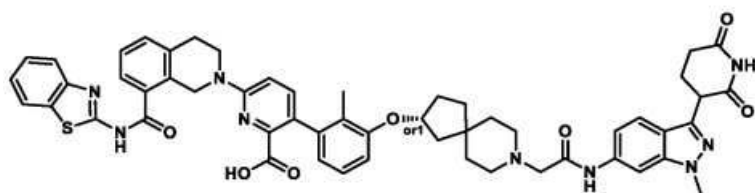
[6623] 단계 I. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[[(3S)-8-[2-[[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[6624] TFA(0.8 mL) 및 DCM(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 87.53 μ mol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제 하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[[[(3S)-8-[2-[[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2S)-8-(2-(((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](24.2 mg, 24.1 μ mol, 27.5% 수율, 96.0% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6625] MS (ESI) m/z : 972.3[M+H]⁺

[6626] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.95 - 10.82 (m, 1H), 9.89 - 9.79 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.13 (s, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)

[6627] 실시예 205. 화합물 268b의 제조



[6628]

[6629] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일-카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6630] [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일-카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6631] 단계 A. (3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸의 제조 절차

[6632] HCl / 디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트(200 mg, 471.29 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 (3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸(150 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하였다.

[6633] MS (ESI) m/z : 325.9 [M+H]⁺

[6634] 단계 B. 에틸 (R)-2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트의 제조 절차

[6635] CH₃CN (2 mL) 중 (3R)-3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸 (150 mg, 462.60 μ mol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(77.25 mg, 462.60 μ mol, 51.16 μ L, 1 당량), K₂CO₃ (191.80 mg, 1.39 mmol, 3 당량) 및 KI(38.40 mg, 231.30 μ mol, 0.5 당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 그 후에, 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 (R)-2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트(150 mg, 365.5 μ mol, 79.0% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[6636] MS (ESI) m/z : 411.9 [M+H]⁺

[6637] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 2.8, 6.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 4H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 4H), 1.47 - 1.42 (m, 2H), 1.19 - 1.15 (m, 3H)

[6638] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일-카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6639] 디옥산(1.5 mL) 중 에틸 (R)-2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세테이트(150 mg, 365.55 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일-카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(268.70 mg, 438.66 μ mol, 1.2 당량), K₂CO₃ (1.5 M, 731.09 μ L, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄 설포네이트(53.24 mg, 73.11 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 52% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일-카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3R)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200

mg, 242.6 μmol , 66.3% 수율, 99% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6640] MS (ESI) m/z : 816.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6641] 단계 D. (R)-2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산의 제조 절차

[6642] THF(2 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(3*R*)-8-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-3-일]옥시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 171.57 μmol , 1 당량), LiOH·H₂O(36.00 mg, 857.83 μmol , 5 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 혼합한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼합한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 3으로 조정하고, 잔류물을 DCM / MeOH(20:1)로 추출하고, 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 (R)-2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(200 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6643] MS (ESI) m/z : 788.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6644] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*h*)-일)-3-(3-(((2*r*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6645] 피리딘(1.2 mL) 중 (R)-2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(120 mg, 152.29 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(47.20 mg, 182.75 μmol , 1.2 당량) 및 EDCI(43.79 mg, 228.44 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*h*)-일)-3-(3-(((2*r*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하였다.

[6646] MS (ESI) m/z : 1028.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6647] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일-카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

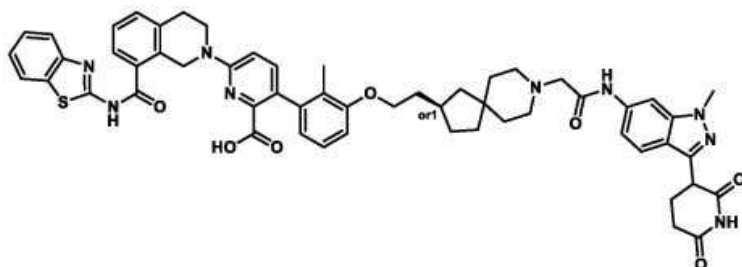
[6648] DCM(0.8 mL) 및 TFA(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*h*)-일)-3-(3-(((2*r*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 87.53 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일-카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((2*R*)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]을 백색 고체로서 얻었다.

[6649] MS (ESI) m/z : 972.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6650] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.90 - 10.84 (m, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (td, *J* = 8.0, 10.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.94 (*J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.64 - 6.60

(m, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 2H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.32 (dd, $J = 5.2, 10.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 5H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.65 - 1.47 (m, 4H)

[6651] 실시예 206. 화합물 272b의 제조



[6652]

[6653] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1h-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6654] [*rel*]-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6655] 단계 A. *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐) 피콜리네이트의 제조 절차

[6656] 디옥산(0.5 mL) 중 에틸 (R)-2-(2-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일) 아세테이트 (97.81 mg, 159.67 μ mol, 1.4 당량), 에틸 2-[(3R)-3-[2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸]-8-아자스피로[4.5] 데칸-8-일]아세테이트(50 mg, 114.05 μ mol, 1equiv.), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(16.61 mg, 22.81 μ mol, 0.2 당량) 및 K_2CO_3 (1.5 M, 114.05 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/헥산 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐) 피콜리네이트 (95 mg, 112.5 μ mol, 98.6% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[6657] MS (ESI) m/z : 844.4 $[M+H]^+$

[6658] 단계 B. (r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산의 제조 절차

[6659] THF(3 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(8-(2-에톡시-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(95 mg, 112.55 μ mol, 1 당량) 및 $LiOH \cdot H_2O$ (14.17 mg, 337.65 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 25°C에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, pH를 3으로 조정한 다음, 트리투레이션하고, 여과하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 (r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(80 mg, 98.0 μ mol, 87.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[6660] MS (ESI) m/z : 816.4 $[M+H]^+$

[6661] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6662] 피리딘(1 mL) 중 (r)-2-(2-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트산(80.00 mg, 98.04 μmol , 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(30.38 mg, 117.64 μmol , 1.2 당량) 및 EDCI(28.19 mg, 147.06 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 75.7 μmol , 77.2% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[6663] MS (ESI) m/z : 1056.4[M+H]⁺

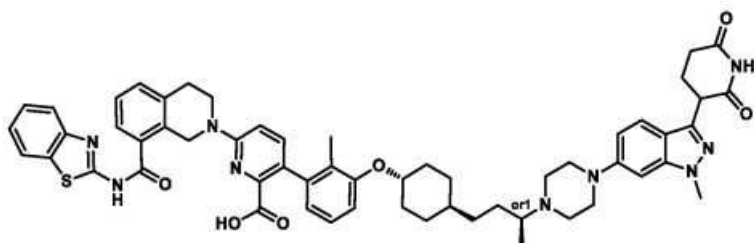
[6664] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(2-((2r)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1h-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[6665] DCM(0.8 mL) 및 TFA(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 75.74 μmol , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(2-((2r)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1h-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(2-((2R)-8-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-2-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산] (22.69 mg, 22.5 μmol , 29.7% 수율, 99.1% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6666] MS (ESI) m/z : 1000.4 [M+H]⁺.

[6667] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.91 - 12.81 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.89 - 9.75 (m, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 7H), 3.30 - 3.28 (m, 4H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 7H), 1.42 - 1.42 (m, 1H), 1.64 - 1.42 (m, 5H), 1.35 - 1.19 (m, 1H), 1.19 - 1.18 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 1H)

[6668] 실시예 207. 화합물 281a의 제조



[6669]

[6670] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6671] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1h)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피

콜린산]

[6672] 단계 A. ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올의 제조 절차

[6673] THF(350 mL) 중 메틸 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(40 g, 48.90 mmol, 40% 순도, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 LAH(1.95 g, 51.34 mmol, 1.05 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na₂SO₄·10 H₂O(3 g)에 의해 켄칭하였다. 용액을 얼음물(300 mL)에 서서히 붓고, pH를 1 M HCl로 pH 4-5로 조정하고, EtOAc 900 mL(300 mL×3)로 추출하고, 염수(400 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 12% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(20.5 g, 67.0 mmol, 45.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[6674] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 5H)

[6675] 단계 B. (1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드의 제조 절차

[6676] -78℃에서 DCM(80 mL) 중 (COCl)₂(8.48 g, 66.84 mmol, 5.85 mL, 2 당량)의 혼합물에 DMSO(10.45 g, 133.69 mmol, 10.45 mL, 4 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 용액에 DCM(200 mL) 중 ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(10 g, 33.42 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물에 TEA(20.29 g, 200.53 mmol, 27.91 mL, 6 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, N₂ 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(150 mL)로 희석시키고, DCM 300 mL(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaCl(200 mL)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(33.2 g, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[6677] MS (ESI) *m/z*: 296.9 [M+H]⁺.

[6678] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.61 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H)

[6679] 단계 C. 에틸 (E)-3-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트의 제조 절차

[6680] THF(200 mL) 중 NaH(4.95 g, 123.83 mmol, 60% 순도, 1.6 당량)의 혼합물을 N₂로 3회 퍼지하고, 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(24.29 g, 108.35 mmol, 21.50 mL, 1.4 당량)를 0℃에서 서서히 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 용액에 0℃에서 (1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(23 g, 77.39 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, N₂ 분위기 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(150 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM 300 mL(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 200 mL(100 mL × 2)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 13% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 에틸 (E)-3-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(11.3 g, 30.7 mmol, 39.7% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[6681] 단계 D. 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트의 제조 절차

[6682] EtOH(200 mL) 중 에틸 (E)-3-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(11 g, 29.95 mmol, 1 당량)와 PtO₂(3.40 g, 14.98 mmol, 0.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂ 분위기 하에 20℃에서 23시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOH(50 mL)에 의해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(9.1 g, 20.1 mmol, 67.3% 수율, 81.8% 순도)를 희색 오일로서 얻었다.

[6683] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H)

[6684] 단계 E. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산의 제조 절차

[6685] THF(30 mL) 중 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(3 g, 8.12 mmol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(1 M, 8.12 mL, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H₂O(20 mL)로 희석시킨 다음, 혼합물의 pH를 1 M HCl로 3으로 조정하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(2.5 g, 6.8 mmol, 83.6% 수율, 92.4% 순도)을 무색 오일로서 얻었다.

[6686] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.27 - 11.77 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.75 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.25 (td, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

[6687] 단계 F. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-N-메톡시-N-메틸프로판아미드의 제조 절차

[6688] THF(24 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산 (2.4 g, 7.03 mmol, 1 당량) 및 N,O-디메틸하이드록실아민 (1.29 g, 21.10 mmol, 3 당량)의 혼합물에 HATU(8.02 g, 21.10 mmol, 3 당량) 및 TEA(2.14 g, 21.10 mmol, 2.94 mL, 3 당량)를 첨가하고, 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 26% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-N-메톡시-N-메틸프로판아미드(2.5 g, 6.4 mmol, 91.8% 수율, 99.2% 순도)를 무색 오일로서 얻었다.

[6689] MS (ESI) m/z : 384.0 [M+H]⁺

[6690] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.22 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 2H)

[6691] 단계 G. 4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부탄-2-온의 제조 절차

[6692] THF(23 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-N-메톡시-N-메틸프로판아미드(2.3 g, 5.98 mmol, 1 당량)의 용액에 -78℃에서 브로모(메틸)마그네슘(3 M, 3.99 mL, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(25 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM 90 mL(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(60 mL (30 mL × 2))로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부탄-2-온(2.05 g, 조 물질)을 무색 오일로서 얻었다.

[6693] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 2H)

[6694] 단계 H. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올의 제조 절차

[6695] THF(20 mL) 중 4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부탄-2-온(1.97 g, 5.81 mmol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 LAH(220.50 mg, 5.81 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 3 g Na₂SO₄·10 H₂O에 의해 켄칭하였다. 용액을 얼음물(50 mL)에 서서히 붓고, pH를 1 M HCl로 pH 4-5로 조정하고, EtOAc 150 mL(50 mL × 3)로 추출하고, 염수 80 mL로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올 (1.7 g, 조 물질)을

무색 오일로서 얻었다.

[6696] 단계 I. (R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올의 제조 절차.

[6697] 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올을 분취-HPLC에 의해 정제하여 (S)-4-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올 및 (R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올을 얻었다.

[6698] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 6H), 1.21 - 1.16 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 5H)

[6699] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 4.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.53 (td, J = 5.5, 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 6H), 1.19 - 1.15 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 5H)

[6700] 단계 J. (R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조 절차

[6701] DCM(5 mL) 중 (R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올(360 mg, 1.05 mmol, 1 당량), TEA(320.22 mg, 3.16 mmol, 440.46 μL , 3 당량) 및 DMAP(19.33 mg, 158.23 μmol , 0.15 당량)의 혼합물에 0°C에서 TsCl(301.65 mg, 1.58 mmol, 1.5 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 17% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 (R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일 4-메틸벤젠설포네이트(488 mg, 984.9 μmol , 93.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6702] 단계 K. 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6703] ACN(4 mL) 중 (R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일 4-메틸벤젠설포네이트(200 mg, 403.66 μmol , 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (167.36 mg, 1.21 mmol, 3 당량), KI(67.01 mg, 403.66 μmol , 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(161.55 mg, 444.02 μmol , 1.1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 10/1 $\rightarrow$ 0/1)에 의해 정제하여 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(120 mg, 184.4 μmol , 45.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[6704] MS (ESI) m/z : 682.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6705] 단계 L. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6706] 디옥산(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(100 mg, 163.25 μmol , 1 당량), 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(106.22 mg, 163.25 μmol , 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(11.89 mg, 16.33 μmol , 0.1 당량) 및 KF(28.46 mg, 489.76 μmol , 11.47 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄 : 메탄올 = 100/1 $\rightarrow$ 30/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 104.1 μmol , 63.7% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6707] MS (ESI) m/z : 1056.5 [M+H]⁺.

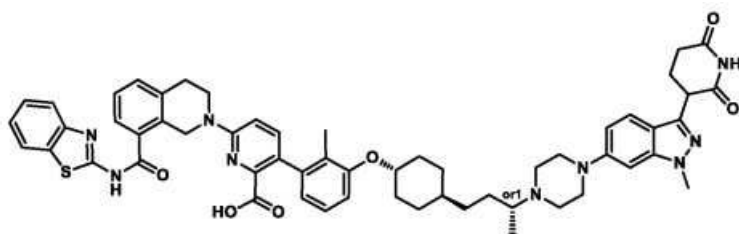
[6708] 단계 M. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[6709] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100.09 mg, 94.76 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 142.54 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](16.5 mg, 15.1 μ mol, 16.0% 수율, 95.6% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[6710] MS (ESI) m/z : 1000.4 [M+H]⁺.

[6711] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.20 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 5H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 4H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[6712] 실시예 208. 화합물 281b의 제조



[6713]

[6714] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6715] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6716] 단계 A. [(1S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-1-메틸-프로필] 4-메틸벤젠설포네이트의 제조 절차

[6717] DCM(3 mL) 중 (2S)-4-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]부탄-2-올 (300 mg, 879.04 μ mol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(184.34 mg, 966.94 μ mol, 1.1 당량), TEA(444.75 mg, 4.40 mmol, 611.76 μ L, 5 당량) 및 DMAP(10.74 mg, 87.90 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물

[(1S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-1-메틸-프로필] 4-메틸벤젠설포네이트(167 mg, 322.2 μ mol, 36.6% 수율, 95.6% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[6718] MS (ESI) m/z : 517.1 [M + Na]⁺.

[6719] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 3H), 1.00 - 0.87 (m, 2H)

[6720] 단계 B. 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6721] CH₃CN(1 mL) 중 [(1S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-1-메틸-프로필] 4-메틸벤젠설포네이트(80 mg, 161.46 μ mol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(63.43 mg, 193.76 μ mol, 1.2 당량), K₂CO₃(66.95 mg, 484.39 μ mol, 3 당량) 및 KI(26.80 mg, 161.46 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(36 mg, 51.8 μ mol, 32.1% 수율, 93.7% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[6722] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6723] *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(37.28 mg, 60.86 μ mol, 1.1 당량), 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(36 mg, 55.33 μ mol, 1 당량), KF(9.64 mg, 165.99 μ mol, 3.89 μ L, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(8.06 mg, 11.07 μ mol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(69 mg, 29.4 μ mol, 53.1% 수율, 45% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6724] MS (ESI) m/z : 1156.4 [M+H]⁺.

[6725] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

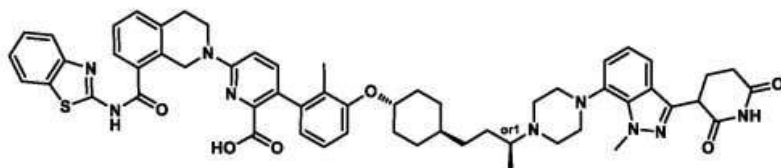
[6726] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-((4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(69 mg, 29.42 μ mol, 45% 순도, 1 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-

3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](13.0 mg, 12.2 μ mol, 41.5% 수율, 93.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[6727] MS (ESI) m/z : 1000.4 $[M+H]^+$.

[6728] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.95 - 12.39 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 4H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 5H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.00 (m, 14H)

[6729] 실시예 209. 화합물 283a의 제조



[6730]

[6731] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6732] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6733] 단계 A. 3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6734] CH_3CN (4 mL) 중 [(1R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-1-메틸-프로필] 4-메틸벤젠설포네이트(200 mg, 403.66 μ mol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (167.36 mg, 1.21 mmol, 3 당량), KI(67.01 mg, 403.66 μ mol, 1 당량) 및 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(161.55 mg, 444.03 μ mol, 1.1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 10/1 $\rightarrow$ 0/1)에 의해 정제하여 3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(120 mg, 184.4 μ mol, 45.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[6735] MS (ESI) m/z : 650.3 $[M+H]^+$.

[6736] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카복실레이트의 제조 절차

[6737] 디옥산(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(110 mg, 179.58 μ mol, 1 당량), 3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(116.84 mg, 179.58 μ mol, 1 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(13.08 mg, 17.96 μ mol, 0.1 당량) 및 KF(31.30 mg, 538.74 μ mol, 12.62 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄 : 메탄올 = 100/1 $\rightarrow$ 30/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3S)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피

페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 94.6 μmol , 52.7% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6738] MS (ESI) m/z : 1056.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

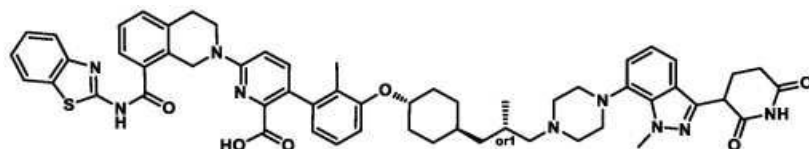
[6739] 단계 C. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[6740] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-((3S)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥실]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 94.67 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 142.67 당량)를 첨가하고, 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](58.3 mg, 55.0 μmol , 58.1% 수율, 98.7% 순도)을 유백색 고체로서 얻었다.

[6741] MS (ESI) m/z : 1000.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6742] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.05 - 12.61 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 3H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.36 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 1.07 (s, 3H)

[6743] 실시예 210. 화합물 284a의 제조



[6744]

[6745] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6746] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6747] 단계 A. (S)-3-(((1r,4S)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로판알의 제조 절차

[6748] DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(74.38 mg, 586.03 μmol , 51.30 μL , 2 당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 -70°C에서 DCM(2 mL) 중 DMSO(91.58 mg, 1.17 mmol, 91.58 μL , 4 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 (2S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올(100 mg, 293.01 μmol , 1 당량)을 -70°C에서 적가하였다. 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(177.90 mg, 1.76 mmol, 244.70 μL , 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, 물(30 mL)을 첨가하고, EtOAc 20 mL(10 mL $\times$ 2)로 추출하고, 무수

소듐 셀레이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로파날(80 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[6749] 단계 B. 3-(7-(4-((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6750] DCM(1 mL) 중 3-(1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(102.95 mg, 282.96 μ mol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 NaBH(OAc)₃(149.93 mg, 707.41 μ mol, 3 당량), 그 후에 (S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로파날(80 mg, 235.80 μ mol, 1 당량)을 혼합물에 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 4/1 → DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-(7-(4-((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40 mg, 61.4 μ mol, 26.0% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[6751] MS (ESI) m/z : 650.2 [M+H]⁺.

[6752] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6753] 디옥산(1 mL) 중 3-(7-(4-((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40 mg, 61.48 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(45.19 mg, 73.77 μ mol, 1.2 당량), KF(10.71 mg, 184.43 μ mol, 4.32 μ L, 3 당량), H₂O(0.1 mL) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(4.48 mg, 6.15 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30 mg, 28.4 μ mol, 46.2% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[6754] MS (ESI) m/z : 1056.4 [M+H]⁺.

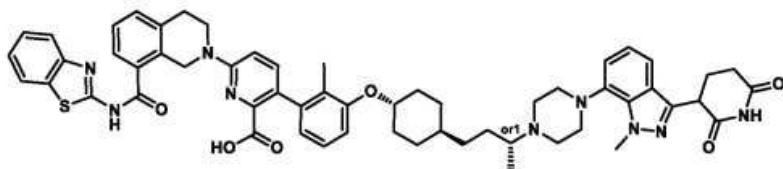
[6755] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)*-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[6756] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30 mg, 28.40 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(770.00 mg, 6.75 mmol, 0.5 mL, 237.78 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하고 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)*-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](15.4 mg, 14.4 μ mol, 50.7% 수율, 97.6% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[6757] MS (ESI) m/z : 1000.5 [M+H]⁺.

[6758] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 8H), 2.21 - 2.04 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 3H), 1.49 - 1.24 (m, 5H), 1.14 - 1.07 (m, 1H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)

[6759] 실시예 211. 화합물 283b의 제조



[6760]

[6761] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6762] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[6763] 단계 A. 3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시) 사이클로헥실]-1-메틸-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2, 6-디온의 제조 절차

[6764] CH_3CN (1 mL) 중 [(1S)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-1-메틸-프로필]4-메틸벤젠설포네이트(80 mg, 161.46 μmol , 1 당량)의 용액에 25°C에서 3-(1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(63.43 mg, 193.75 μmol , 1.2 당량), K_2CO_3 (66.95 mg, 484.38 μmol , 3 당량) 및 KI(26.80 mg, 161.46 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-1-메틸-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(68 mg, 101.1 μmol , 62.6% 수율, 96.8% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[6765] MS (ESI) m/z : 650.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6766] 단계 B. *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6767] *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(70.42 mg, 114.96 μmol , 1.1 당량), 3-[7-[4-[(1R)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-1-메틸-프로필]피페라진-1-일]-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(68 mg, 104.51 μmol , 1 당량), KF(18.22 mg, 313.53 μmol , 7.35 μL , 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐 (1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(15.22 mg, 20.90 μmol , 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(2 mL) 및 H_2O (0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100°C에서 60분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 53.9 μmol , 51.6% 수율, 57% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6768] MS (ESI) m/z : 1056.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

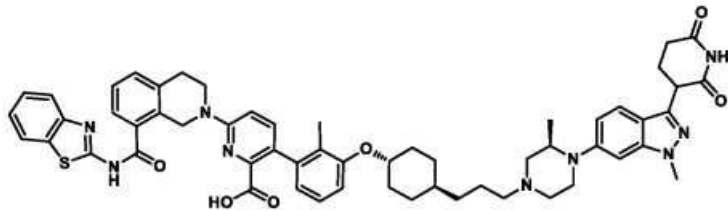
[6769] 단계 C. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[6770] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[(3R)-3-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피페라진-1-일]부틸]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 53.96 μ mol, 57% 순도, 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](17.5 mg, 15.9 μ mol, 29.5% 수율, 90.7% 순도)을 유백색 고체로서 수득하였다.

[6771] MS (ESI) m/z : 1000.4 $[M+H]^+$.

[6772] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 8.4, 15.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 5H), 2.44 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.65 - 0.86 (m, 15H)

[6773] 실시예 212. 화합물 278a의 제조



[6774]

[6775] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6776] 단계 A. 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르복실레이트의 제조 절차

[6777] 톨루엔(500 mL) 중 메틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(16 g, 101.14 mmol, 1.0 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(20.81 g, 111.26 mmol, 1.1 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리덴)아세트니트릴(29.29 g, 121.37 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 화합물 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(125 g, 조 물질)를 검은색 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6778] 단계 B. [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올의 제조 절차

[6779] THF(300 mL) 중 메틸 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르복실레이트(28 g, 34.23 mmol, 40% 순도, 1.0 당량)의 혼합물에 0°C에서 LAH(1.36 g, 35.94 mmol, 1.05 당량)를 서서히 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2.5 g $Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$ 에 의해 켄칭하였다. 용액을 얼음물(250 mL)에 서서히 붓고, pH를 1 M HCl로 pH 4-5로 조정하고, EtOAc 600 mL(200 mL $\times$ 3)로 추출하고, 염수 300 mL(150 mL $\times$ 2)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 18% 에틸 아세테이트/헥산 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올(10 g, 32.3 mmol, 47.2% 수율, 96.7% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[6780] 단계 C. 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드의 제조 절차

[6781] DCM(200 mL) 중 DMSO(5.22 g, 66.84 mmol, 5.22 mL, 4 당량)의 용액에 -78°C 에서 $(\text{COCl})_2$ (4.24 g, 33.42 mmol, 2.93 mL, 2 당량)과 DCM의 혼합물을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, [4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]메탄올(5 g, 16.71 mmol, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. TEA(10.15 g, 100.27 mmol, 13.96 mL, 6.0 당량)를 혼합물에 첨가한 다음, -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (200 mL)로 희석시키고, DCM 60 mL($30\text{ mL} \times 2$)로 추출하였다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드(17 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6782] 단계 D. 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트의 제조 절차

[6783] THF(200 mL) 중 4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥산카르브알데하이드 (17 g, 57.20 mmol, 1.0 당량), 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(17.95 g, 80.08 mmol, 15.89 mL, 1.4 당량) 및 NaH(3.66 g, 91.52 mmol, 60% 순도, 1.6 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 NH_4Cl (50 mL) 첨가에 의해 퀀칭한 다음, NH_4Cl (50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 300 mL($100\text{ mL} \times 3$)로 추출하였다. 그 후에, 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(8 g, 21.78 mmol, 38.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[6784] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 6.8, 15.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 1.2, 15.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.82 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[6785] 단계 E. 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트의 제조 절차

[6786] EtOH(100 mL) 중 에틸 (E)-3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로프-2-에노에이트(8 g, 21.78 mmol, 1 당량) 및 PtO_2 (4.95 g, 21.78 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H_2 분위기 하에 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 화합물 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트(8 g, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[6787] 단계 F. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올의 제조 절차

[6788] THF(100 mL) 중 에틸 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파노에이트(8 g, 21.66 mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 0°C 에서 LAH(986.65 mg, 26.00 mmol, 1.2 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 0°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2.0 g $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{ H}_2\text{O}$ 에 의해 퀀칭하였다. 용액을 얼음물(80 mL)에 서서히 붓고, pH를 1 M HCl로 pH 4 내지 5로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc 180 mL($60\text{ mL} \times 3$)로 추출하고, 염수 100 mL($50\text{ mL} \times 2$)로 세척하고, 소듐 설페이트에 의해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(5 g, 조 물질)을 무색 오일로서 얻었다.

[6789] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 4.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (m, J = 4.4, 10.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 7.2, 14.7 Hz, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.22 - 1.18 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H)

[6790] 단계 G. 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로파날의 제조 절차

[6791] DCM(40 mL) 중 DMSO(2.39 g, 30.56 mmol, 2.39 mL, 4.0 당량)의 용액에 -78°C 에서 $(\text{COCl})_2$ (1.94 g, 15.28 mmol, 1.34 mL, 2.0 당량)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판-1-올(2.5 g, 7.64 mmol, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. TEA(4.64 g, 45.84 mmol, 6.38 mL, 6.0 당량)를 혼합물에 첨가한 다음, -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물

을 H₂O(30) mL로 희석시키고, DCM 30 mL(15 mL × 2)으로 추출하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 화합물 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알(2.5 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6792] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.67 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.45 (m, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 2H)

[6793] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6794] 디옥산(5 mL) 중 3-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]프로판알 (500 mg, 1.54 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(847.51 mg, 1.38 mmol, 0.9 당량), K₂CO₃(318.70 mg, 2.31 mmol, 1.5 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃) (75 mg, 102.98 μmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(700 mg, 957.7 μmol, 31.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6795] MS (ESI) *m/z*: 731.4 [M+H]⁺

[6796] 단계 I. *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6797] 2-메틸-2-부탄올(20 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.5 g, 3.00 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 (3*R*)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.20 g, 6.00 mmol, 2.0 당량), 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2*H*-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로피리딘;디클로로팔라듐(291.61 mg, 299.77 μmol, 0.1 당량) 및 Cs₂CO₃(2.93 g, 8.99 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(580 mg, 935.8 μmol, 31.2% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[6798] MS (ESI) *m/z*: 620.4 [M+H]⁺

[6799] 단계 J. *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6800] EtOH(5 mL) 및 THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(580 mg, 935.86 μmol, 1.0 당량), Pd/C(200 mg, 10% 순도, 1.0 당량), Pd(OH)₂(200 mg, 1.42 mmol, 1.52 당량) 및 AcOH(168.60 mg, 2.81 mmol, 160.57 μL, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, THF(30 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(480 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[6801] MS (ESI) *m/z*: 442.3 [M+H]⁺

[6802] 단계 K. 3-[1-메틸-6-[(3*S*)-3-메틸-4-피페리딜]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6803] HCl/EtOAc(7 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카

르복실레이트(480 mg, 858.85 μmol , 79% 순도, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 화합물 3-[1-메틸-6-[(3S)-3-메틸-4-피페리딘]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(470 mg, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[6804] MS (ESI) m/z : 342.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[6805] 단계 L. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6806] DCM(3 mL) 중 3-[1-메틸-6-[(3S)-3-메틸-4-피페리딘]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(100 mg, 293.76 μmol , 1 당량)의 용액에 25°C에서 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150.30 mg, 205.63 μmol , 0.7 당량) 및 아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 11시간 동안 교반하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (186.78 mg, 881.27 μmol , 3.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 87% 에틸 아세테이트/헥산 에테르의 용리제)에 의해 정제하였다. 화합물 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 132.5 μmol , 45.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[6807] MS (ESI) m/z : 529.1 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

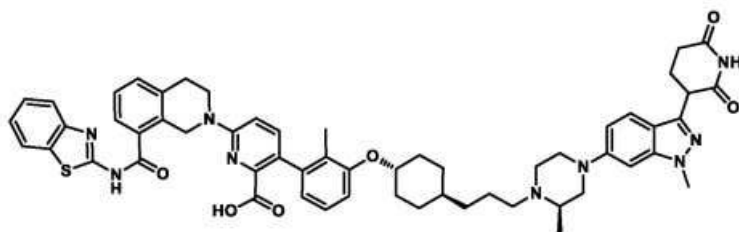
[6808] 단계 M. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[6809] DCM(1.5 mL) 및 TFA(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 132.54 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 화합물 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(20.2 mg, 19.0 μmol , 14.3% 수율, 94.2% 순도)을 갈색 고체로서 얻었다.

[6810] MS (ESI) m/z : 501.1 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$

[6811] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.86 (s, 1H), 10.90 - 10.84 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 4H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.73 - 3.49 (m, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 3H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.45 - 1.31 (m, 3H), 1.24 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H)

[6812] 실시예 213. 화합물 273a의 제조



[6813]

[6814] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6815] 단계 A. *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6816] 톨루엔(2 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.5 g, 3.00 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 (2R)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.80 g, 8.99 mmol, 3 당량), RuPhos(279.77 mg, 599.54 μ mol, 0.2 당량), Pd₂(dba)₃(274.50 mg, 299.77 μ mol, 0.1 당량) 및 Cs₂CO₃(2.93 g, 8.99 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(900 mg, 1.2 mmol, 42.6% 수율, 88% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[6817] MS (ESI) *m/z*: 620.5 [M+H]⁺.

[6818] 단계 B. *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6819] EtOH(10 mL) 및 THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.05 g, 1.69 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(300 mg, 1.69 mmol, 10% 순도, 1.00 당량), Pd(OH)₂(300 mg, 213.62 μ mol, 10% 순도, 1.26e-1 당량) 및 AcOH(101.74 mg, 1.69 mmol, 96.90 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF(50 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(630 mg, 조 물질)를 흑갈색 오일로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6820] 단계 C. 3-[1-메틸-6-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6821] 디옥산(8 mL) 중 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(630 mg, 1.43 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 8 mL, 22.43 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-6-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(400 mg, 조 물질)을 흑갈색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[6822] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[6823] DCM(2 mL) 중 3-[1-메틸-6-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(84.08 mg, 246.27 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 205.22 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(130.49 mg, 615.67 μ mol, 3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 16시간

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 메탄올/디클로로메탄의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(80 mg, 72.7 μ mol, 35.4% 수율, 96% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[6824] MS (ESI) m/z : 1056.5 $[M+H]^+$.

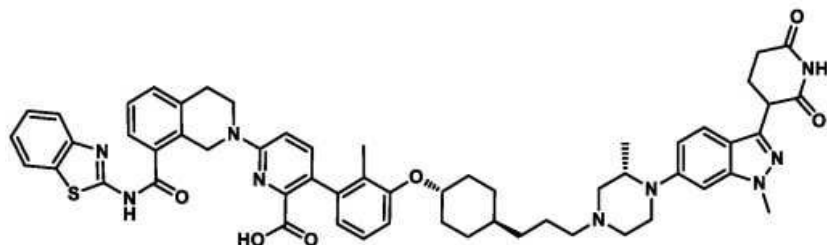
[6825] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

[6826] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(2*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 66.27 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 203.82 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(27.8 mg, 27.6 μ mol, 41.6% 수율, 99.1% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[6827] MS (ESI) m/z : 500.9 $[M/2+H]^+$.

[6828] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.65 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.33 - 2.31 (m, 3H), 2.10 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 10H), 1.13 - 1.05 (m, 5H)

[6829] 실시예 214. 화합물 278b의 제조



[6830]

[6831] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

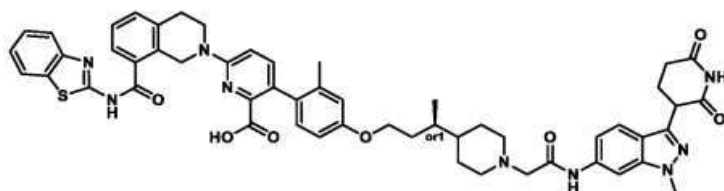
[6832] 단계 A. *tert*-부틸 (3*S*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6833] 2-메틸-2-부탄올(30 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸(1.2 g, 2.40 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 (3*S*)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.92 g, 9.59 mmol, 4.0 당량), Cs₂CO₃(2.34 g, 7.19 mmol, 3.0 당량) 및 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2*H*-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로 피리딘;디클로로팔라듐(200.00 mg, 205.60 μ mol, 0.085 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세이트/석유 에테르의 용리제)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*S*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 1.8 mmol, 76.8% 수율, 95.2% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

- [6834] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.30 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
- [6835] 단계 B. *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [6836] THF(5 mL) 및 EtOH(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 1.94 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(300 mg, 10% 순도), Pd(OH) $_2$ (300 mg, 2.14 mmol, 1.10 당량) 및 AcOH(11.63 mg, 193.63 μmol , 11.07 μL , 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF(50 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(930 mg, 1.90 mmol, 97.9% 수율, 90% 순도)를 흑갈색 고체로서 얻었다.
- [6837] 단계 C. 3-[1-메틸-6-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [6838] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트(927.88 mg, 2.10 mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 9.98 mL, 18.99 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응물을 여과하여 3-[1-메틸-6-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(600 mg, 1.4 mmol, 70.1% 수율, 92.8% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [6839] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6840] DCM(2 mL) 중 3-[1-메틸-6-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(270 mg, 714.54 μmol , 3.48 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(3-옥소프로필]사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 205.22 μmol , 1.0 당량) 및 NaBH(OAc) $_3$ (260.97 mg, 1.23 mmol, 6.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 15:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 55.2 μmol , 26.9% 수율, 97.3% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.
- [6841] MS (ESI) m/z : 529.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [6842] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차
- [6843] TFA(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[3-[(3S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메틸-피페라진-1-일]프로필]사이클로헥속시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(60 mg, 56.80 μmol , 1 당량)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)프로필]사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(16.5 mg, 14.9 μmol , 26.2% 수율, 89.0% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.
- [6844] MS (ESI) m/z : 500.8 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.
- [6845] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 5H), 3.02 (m, 3H), 2.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 4H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 6H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

[6846] 실시예 215. 화합물 266a의 제조



[6847]

[6848] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3R)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[6849] [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((3R)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐]피롤린산]

[6850] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6851] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시-1-메틸-프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 8.55 mmol, 1.0 당량) 및 4-브로모-3-메틸-페놀(1.76 g, 9.40 mmol, 1.1 당량)의 용액에 2-(트리부틸-λ5-포스파닐리텐)아세토니트릴(2.48 g, 10.26 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(2.7 g, 6.1 mmol, 72.1% 수율, 97.4% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[6852] MS (ESI) m/z : 448.2 [M+23]⁺

[6853] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.8$, 8.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.15 - 0.97 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

[6854] 단계 B. *tert*-부틸 4-[(1S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6855] 화합물 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.28 mmol, 1.0 당량)를 분취-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[(1R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(430 mg, 1.00 mmol, 30.51% 수율, 99.32% 순도)를 갈색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 4-[(1S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 865.7 μ mol, 26.3% 수율, 97.1% 순도)를 갈색 오일로서 얻었다.

[6856] MS (ESI) m/z : 448.2 [M+23]⁺

[6857] MS (ESI) m/z : 448.2 [M+23]⁺

[6858] 단계 C. 4-[(1S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘의 제조 절차

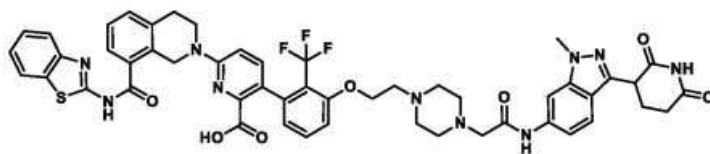
[6859] *tert*-부틸 4-[(1S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(430 mg, 1.01 mmol, 1.0 당량)와 HCl/EtOAc(4 M, 5 mL, 19.83 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[(1R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(380 mg, 조 물질)을 갈색 고체로서 얻었다.

- [6860] MS (ESI) m/z : 328.2 [M+H]⁺ (⁸⁰Br).
- [6861] 단계 D. 에틸 2-[4-[(1S)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차
- [6862] CH₃CN (4 mL) 중 DMF(0.5 mL) 중 4-[(1R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘(380 mg, 1.05 mmol, 1.0 당량, HCl) 및 에틸 2-브로모아세테이트(157.46 mg, 942.85 μmol, 104.28 μL, 0.9 당량)의 용액에 K₂CO₃(434.36 mg, 3.14 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하여 여과물을 얻고, 이를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트= 5/1 → 4/1)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[(1R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(370 mg, 892.1 μmol, 85.1% 수율, 99.4% 순도)를 황색 오일로 얻었다.
- [6863] MS (ESI) m/z : 414.2 [M+2H]⁺ (⁸⁰Br).
- [6864] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 4H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 4H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
- [6865] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6866] 에틸 2-[4-[(1R)-3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세테이트(150 mg, 363.76 μmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(222.82 mg, 363.76 μmol, 1.0 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(26.49 mg, 36.38 μmol, 0.1 당량) 및 KF(63.40 mg, 1.09 mmol, 25.56 μL, 3.0 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1 → 2/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(170 mg, 179.1 μmol, 49.2% 수율, 86.1% 순도)를 황색 오일로 얻었다.
- [6867] MS (ESI) m/z : 818.5 [M+H]⁺
- [6868] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.98 - 12.70 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 5H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.80 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 4H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 4H), 1.07 - 0.99 (m, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
- [6869] 단계 F. 2-[4-[(1R)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [6870] THF(1.5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3R)-3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(170 mg, 207.82 μmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(26.16 mg, 623.45 μmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하고, H₂O(5 mL)로 희석시키고, HCl(1 M)을 pH= 2까지 첨가하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[(1R)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(160 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

- [6871] MS (ESI) m/z : 790.5 [M+H]⁺
- [6872] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.15 - 12.50 (m, 1H), 8.08 - 7.96 (m, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 5H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
- [6873] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [6874] DMF(1.5 mL) 중 2-[4-[(1*R*)-3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]-1-메틸-프로필]-1-피페리딜]아세트산(160 mg, 202.54 μ mol, 1.0 당량) 및 HATU(92.41 mg, 243.04 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(78.53 mg, 607.61 μ mol, 105.83 μ L, 3.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(62.77 mg, 243.04 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 mL)에 첨가하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 조 물질)를 분홍색 고체로서 얻었다.
- [6875] MS (ESI) m/z : 1030.6 [M+H]⁺
- [6876] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.13 - 12.25 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 5H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 6H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.17 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
- [6877] 단계 H. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-((3*R*)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차
- [6878] DCM(0.7 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(140 mg, 135.89 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1.08 g, 9.45 mmol, 0.7 mL, 69.57 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DCM을 제거하였다. 혼합물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[(3*R*)-3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부톡시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산 [*rel*-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-((3*R*)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산](26.1 mg, 24.8 μ mol, 18.3% 수율, 92.5% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.
- [6879] MS (ESI) m/z : 974.5 [M+H]⁺
- [6880] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.99 - 12.74 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.10 - 7.94 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.02 -

3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 4H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.41 (m, 7H), 1.31 - 1.11 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

[6881] 실시예 216. 화합물 126의 제조



[6882]

[6883] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피롤린산

[6884] 단계 A. 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조 절차

[6885] 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페놀(601 mg, 1 당량 2.49 mmol), 1,2-디브로모에탄(4.68 g, 2.15 mL, 10 당량, 24.9 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(431 mg, 1.25 당량, 3.12 mmol)를 DMF(10 mL)에서 조합하고, 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 염수(25 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시키고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 조합되고 농축된 생성물 함유 분획은 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠(602 mg, 1.73 mmol, 69.4% 수율)을 제공하였다.

[6886] MS (ESI) m/z : 429.0 $[M+H_2Br]^+$.

[6887] 단계 B. 메틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트 하이드로클로라이드의 제조 절차

[6888] *tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.0 g, 1 당량, 3.9 mmol) 및 HCl(0.71 g, 4.8 mL, 4 molar, 5 당량, 19 mmol)(디옥산 중 용액으로서)을 DCM(20 mL)에서 조합하였다. 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 고체를 디에틸 에테르와 헥산의 혼합물에서 트리트레이션하고, 재농축시켜 메틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트 하이드로클로라이드(0.733 g, 3.77 mmol, 97% 수율)를 제공하였다.

[6889] MS (ESI) m/z : 159.1 $[M+H]^+$.

[6890] 단계 C. 메틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[6891] 메틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트 하이드로클로라이드(281 mg, 1 당량, 1.44 mmol), 1-브로모-3-(2-브로모에톡시)-2-(트리플루오로메틸)벤젠(602 mg, 1.2 당량, 1.73 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(598 mg, 3 당량, 4.33 mmol)를 DMF(8 mL)에서 조합하고, 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 염수(25 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시키고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 구배)에 의해 정제하였다. 조합되고 농축된 생성물 함유 분획은 메틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세테이트(398 mg, 936 μ mol, 64.9% 수율)를 제공하였다.

[6892] MS (ESI) m/z : 426.9 $[M+H]^+$.

[6893] 단계 D. 메틸 2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세테이트의 제조 절차

[6894] 메틸 2-(4-(2-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세테이트(398 mg, 1 당량, 936 μ mol), 비스(피나콜라토)디보론(404 mg, 1.7 당량, 1.59 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)$ (76.4 mg, 0.1 당량, 93.6 μ mol)를 1,4-디옥산(5 mL)에서 조합하였다. 포타슘 아세테이트(276 mg, 3 당량, 2.81 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 정

제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 메틸 2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세테이트(328 mg, 694 μ mol, 74.2% 수율)를 얻었다.

[6895] MS (ESI) m/z : 473.2 [M+H]⁺.

[6896] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6897] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-브로모피콜리네이트(327 mg, 1.0 당량, 579 μ mol) 및 메틸 2-(4-(2-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세테이트(328 mg, 1.2 당량, 694 μ mol)를 1,4-디옥산(4.0 mL)에서 조합하였다. 포타슘 포스페이트 삼염기성(tribasic)(369 mg, 1.16 mL, 1.5 molar, 3 당량, 1.74 mmol)과 cataCXium® Pd G3(21.1 mg, 0.05 당량, 28.9 μ mol)의 수용액을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 가열 하에 100°C에서 45분 동안 교반한 다음, 주위 온도까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트(82 mg, 99 μ mol, 17% 수율)를 얻었다.

[6898] MS (ESI) m/z : 831.3 [M+H]⁺.

[6899] 단계 F. 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세트산의 제조 절차

[6900] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트를 THF(12 mL), 메탄올 (3 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 리튬 하이드록사이드(24 mg, 10 당량, 0.99 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응물의 pH를 1 N HCl 수용액으로 약 9 내지 10으로 조정하고, 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께 ACN/물)에 의해 정제하였다. 조합된 생성물 함유 분획을 밤새 동결건조시켜 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세트산(50 mg, 61 μ mol, 62% 수율)을 얻었다.

[6901] MS (ESI) m/z : 817.1 [M+H]⁺.

[6902] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6903] 2-(4-(2-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세트산(50 mg, 1 당량, 61 μ mol)을 DMF(5 mL)와 DIEA(40 mg, 53 μ L, 5 당량, 0.31 mmol)의 혼합물에 용해시켰다. HATU(28 mg, 1.2. 당량, 73 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 수 분 동안 교반하였다. 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(16 mg, 1 당량, 61 μ mol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(125 mL) 및 염수(30 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트(65 mg, 61 μ mol, 추정된 정량적 수율)를 얻었다.

[6904] MS (ESI) m/z : 1057.0 [M+H]⁺.

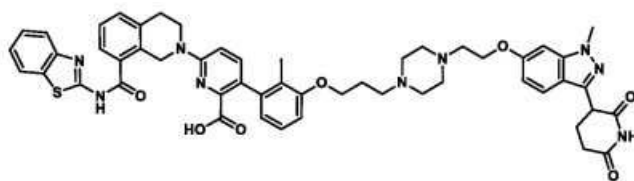
[6905] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메

틸)페닐)피콜린산의 제조 절차

[6906] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트(65 mg, 1 당량, 61 μ mol)를 DCM(10 mL)과 트리플루오로아세트산(3.5 g, 2.4 mL, 500 당량, 31 mmol)의 혼합물에 용해시켰다. 반응물을 주위 온도에서 약 60시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 밤새 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산(2개 단계에 대해 40 mg, 40 μ mol, 65% 수율)을 얻었다. ^1H NMR은 구조와 일관되었다.

[6907] **MS (ESI) m/z :** 501.2 $[\text{M}+2\text{H}/2]^+$

[6908] **실시예 217. 화합물 136의 제조**



[6909]

[6910] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6911] **단계 A. (3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로폭시)(*tert*-부틸)디메틸실란의 제조 절차**

[6912] 3-브로모-2-메틸페놀(2.00 g, 1 당량, 10.7 mmol), (3-브로모프로폭시)(*tert*-부틸)디메틸실란(3.39 g, 1.25 당량, 13.4 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(2.22 g, 1.50 당량, 16.0 mmol)를 DMF에서 조합하고, 50°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 염수(25 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시키고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 조합되고 농축된 생성물 함유 분획은 (3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로폭시)(*tert*-부틸)디메틸실란(3.49 g, 9.71 mmol, 90.8% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR은 구조와 일관되었다.

[6913] **단계 B. *tert*-부틸디메틸(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로폭시)실란의 제조 절차**

[6914] (3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로폭시)(*tert*-부틸)디메틸실란(1.00 g, 1 당량, 2.78 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(1.20 g, 1.7 당량, 4.73 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (227 mg, 0.1 당량, 278 μ mol)를 1,4-디옥산(15 mL)에서 조합하였다. 포타슘 아세테이트(819 mg, 3 당량, 8.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시키고, 감압 하에 건조시켜 *tert*-부틸디메틸(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로폭시)실란(0.862 g, 2.12 mmol, 76.2% 수율)을 얻었다. ^1H NMR은 구조와 일관되었다.

[6915] **MS (ESI) m/z :** 407.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[6916] **단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차**

[6917] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-브로모피콜리네이트(662 mg, 1 당량, 1.17 mmol) 및 *tert*-부틸디메틸(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로폭시)실란(571 mg, 1.2 당량, 1.40 mmol)을 1,4-디옥산(8.0 mL)에서 조합하였다. 포타슘 포스페이트(745 mg, 2.34 mL, 1.5 molar, 3 당량, 3.51 mmol) 및 cataCXium® Pd G3(42.6 mg, 0.05 당량, 58.5 μ mol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 100°C에서 40분 동안 교반한 다음, 주위 온도까지

밤새 냉각시켰다. 그 후에, 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시키고, 감압 하에 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(530 mg, 693 μ mol, 59.2% 수율)를 얻었다.

[6918] MS (ESI) m/z : 765.3 [M+H]⁺.

[6919] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6920] TBAF(217 mg, 831 μ L, 1.0 molar, 1.2 당량, 831 μ mol)를 1 N 용액으로서 THF(10.0 mL)에 용해된 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(530 mg, 1 당량, 693 μ mol)를 THF에서 조합하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 부가적인 부분의 TBAF(217 mg, 831 μ L, 1.0 molar, 1.2 당량, 831 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔(헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시키고, 디에틸 에테르와 헥산의 혼합물로 트리투레이션하고, 재농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(322 mg, 495 μ mol, 71.4% 수율)를 얻었다.

[6921] MS (ESI) m/z : 651.2 [M+H]⁺.

[6922] 단계 E. *tert*-부틸 4-(2-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6923] *tert*-부틸 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카르복실레이트(920.5 mg, 2 당량, 3.997 mmol) 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(1000 mg, 1 당량, 1.998 mmol)을 디옥산(15 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 tBuBrettPhos Pd G3(85.38 mg, 0.05 당량, 99.92 μ mol)를 첨가하고, 뒤이어 포타슘 *tert*-부톡사이드(269.1 mg, 2.398 mL, THF 중 1.0 molar, 1.2 당량, 2.398 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 반응물을 주위 온도에서 약 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 125 mL 에틸 아세테이트, 25 mL 물 및 25 mL 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 부가적인 50 mL 염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH 중 10%의 7 N NH₃ 용액을 함유하는 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 농축된 생성물 함유 분획은 *tert*-부틸 4-(2-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트(821 mg, 1.26 mmol, 63.2% 수율)를 제공하였다.

[6924] MS (ESI) m/z : 650.3 [M+H]⁺.

[6925] 단계 F. *tert*-부틸 4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6926] *tert*-부틸 4-(2-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트(821 mg, 1 당량, 1.26 mmol)를 에틸 아세테이트(10 mL)에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐(672 mg, 10 중량%, 0.25 당량, 316 μ mol)을 첨가하고, 반응물을 진공 하에 탈기시킨 다음, H₂ 분위기 하에 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응물을 사전습식 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 오일로 농축시키고, 에틸 아세테이트에 재용해시켰다. 탄소 상 팔라듐(672 mg, 10 중량%, 0.25 eq, 316 μ mol)을 첨가하고, 반응물을 다시 탈기시키고, 수소 분위기 하에 주위 온도에서 약 60분 동안 교반하였다. 반응물을 사전습식 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 오일로 농축시켜 *tert*-부틸 4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트(596 mg, 1.26 mmol, 추정된 정량적 수율)를 제공하였다.

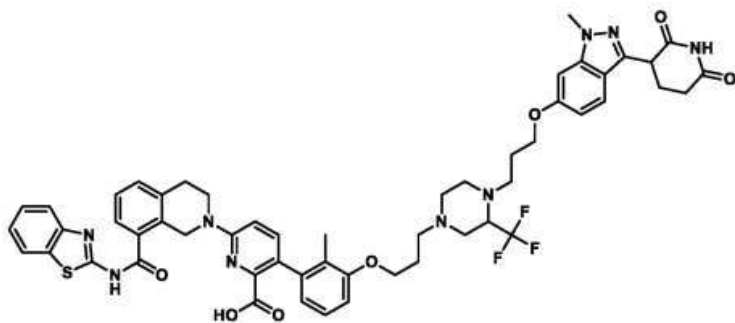
[6927] MS (ESI) m/z : 472.3 [M+H]⁺.

[6928] 단계 G. 3-(1-메틸-6-(2-(피페라진-1-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드의 제

조 절차

- [6929] *tert*-부틸 4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (594 mg, 1 당량, 914 μ mol)를 DCM(50 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 4 N HCl(667 mg, 4.57 mL, 4.0 molar, 20 당량, 18.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 디에틸 에테르와 hexan의 혼합물에서 트리투레이션하였다. 재농축된 물질은 3-(1-메틸-6-(2-(피페라진-1-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(306 mg, 750 μ mol, 82.1% 수율)를 제공하였다.
- [6930] MS (ESI) m/z : 372.3 [M+H]⁺.
- [6931] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [6932] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-하이드록시프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(322 mg, 1 당량, 495 μ mol)를 DCM(10 mL)에 용해시켰다. 티오닐 클로라이드 (118 mg, 72.2 μ L, 2 당량, 990 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 부가적인 DCM 및 소듐 비카르보네이트의 포화 수용액으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 hexan/에틸 아세테이트와 함께 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 농축시키고, 디에틸 에테르와 hexan의 혼합물로 트리투레이션하고, 재농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(163 mg, 244 μ mol, 49.2% 수율)를 얻었다.
- [6933] MS (ESI) m/z : 669.1 [M+H]⁺.
- [6934] 단계 I. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [6935] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(75 mg, 1 당량, 0.11 mmol) 및 3-(1-메틸-6-(2-(피페라진-1-일)에톡시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(62 mg, 1.5 당량, 0.17 mmol)를 DMF(0.5 mL)에 용해시켰다. DIEA(72 mg, 98 μ L, 5 당량, 0.56 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 부가적인 양의 DIEA(72 mg, 98 μ L, 5 당량, 0.56 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60°C에서 다시 밤새 교반하였다. 반응물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께 ACN/물)에 의해 정제하였다. 농축된 생성물 함유 분획은 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 0.11 mmol, 추정된 정량적 수율)를 제공하였다.
- [6936] MS (ESI) m/z : 1004.2 [M+H]⁺.
- [6937] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [6938] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 1 당량, 110 μ mol)를 디옥산(2.00 g, 13.7 mL, 4.0 molar, 500 당량, 54.8 mmol) 중 DCM(30 mL)과 HCl의 혼합물에 용해시켰다. 반응물을 농축 건조시키고, 잔류물을 DMSO에 재용해시켰다. 물질을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께 ACN/물)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 밤새 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(2개 단계에 걸쳐 10.2 mg, 10.4 μ mol, 9.46% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR은 구조와 일관되었다.
- [6939] MS (ESI) m/z : 948.2 [M+H]⁺.

[6940] 실시예 218. 화합물 165의 제조



[6941] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[6942] 단계 A. *tert*-부틸 4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6943] *tert*-부틸 3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 1 당량, 1.97 mmol), 알릴 브로마이드(1.19 g, 851 μ L, 5 당량, 9.83 mmol) 및 DIEA(2.54 g, 3.43 mL, 10 당량, 19.7 mmol)를 아세트니트릴(8 mL)에서 조합하고, 60°C에서 밤새 가열하였다. 원래 사용된 양의 1/2 양의 브로마이드 및 DIEA를 첨가하고, 60°C에서 부가적인 밤 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 염수(25 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시키고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 조합되고 농축된 생성물 함유 분획은 *tert*-부틸 4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(533 mg, 1.81 mmol, 92.1% 수율)를 제공하였다.

[6944] MS (ESI) m/z : 948.2 [M+H]⁺.

[6945] 단계 B. *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[6946] *tert*-부틸 4-알릴-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 1 당량, 1.36 mmol)와 9-보라비사이클로[3.3.1]노난(199 mg, 3.26 mL, 0.5 molar, 1.2 당량, 1.63 mmol)을 THF(10 mL)에서 조합하고, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 물(10 mL)을 반응물에 첨가하고, 뒤이어 소듐 퍼보레이트 테트라하이드레이트(627 mg, 3 당량, 4.08 mmol)를 첨가하고, 2상(biphasic) 혼합물을 주위 온도에서 수 시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(125 mL), 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트 / 헵탄)에 의해 정제하였다. 조합되고 농축된 생성물 함유 분획은 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(371 mg, 1.19 mmol, 87.4% 수율)를 제공하였다.

[6947] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.82 – 3.52 (m, 2H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.05 (d, J = 65.8 Hz, 1H), 2.85 – 2.60 (m, 4H), 1.57 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[6948] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

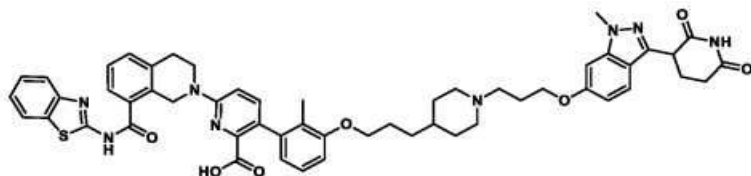
[6949] *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(370 mg, 2 당량, 1.43 mmol) 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(358 mg, 1 당량, 716 μ mol)을 디옥산(10 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 tBuBrettPhos Pd G3(30.6 mg, 0.05 당량, 35.8 μ mol), 뒤이어 포타슘 *tert*-부톡사이드(96.4 mg, 859 μ L, 1.0 molar, 1.2 당량, 859 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 부가적인 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하였다. 조합된 생성물 함유 분획을 진공 하에 주말 동안 건조시켜 *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(524 mg, 추정된 정량적 수율)를 제공하였다.

- [6951] MS (ESI) m/z : 338.8 [M+2H/2]⁺.
- [6952] 단계 D. *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [6953] *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(433 mg, 1 당량, 639 μ mol)를 EtOAc(15 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 Pd/C(340 mg, 10 중량%, 0.5 당량, 319 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 비우고, 수소 별론(3X)으로 다시 채웠다. 혼합물을 수소 별론 하에 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 행구었다. 물질을 감압 하에 농축 건조시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(120 mg, 217 μ mol, 33.9% 수율)를 제공하였다.
- [6954] MS (ESI) m/z : 554.3 [M+H]⁺.
- [6955] 단계 E. 3-(1-메틸-6-(3-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드의 제조 절차
- [6956] *tert*-부틸 4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(120 mg, 1 당량, 217 μ mol)를 DCM(10 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 디옥산 중 HCl(158 mg, 1.08 mL, 4.0 molar, 20 당량, 4.34 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 고체로 농축시키고, 이를 디에틸 에테르/헥산으로 트리튬레이션하고, 재농축시키고, 진공 하에 밤새 건조시켜 3-(1-메틸-6-(3-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(136 mg, 추정된 정량적 수율)를 제공하였다.
- [6957] MS (ESI) m/z : 454.1 [M+H]⁺.
- [6958] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [6959] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 1.0 당량, 149 μ mol) 및 3-(1-메틸-6-(3-(2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(68 mg, 1.0 당량, 0.15 mmol)를 NMP(1.0 mL)에 용해시켰다. DIEA(97 mg, 0.13 mL, 5 당량, 0.75 mmol) 및 소듐 요오다이드(22 mg, 1 당량, 0.15 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께 ACN/물)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 동결건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(16 mg, 15 μ mol, 9.8% 수율)를 제공하였다.
- [6960] MS (ESI) m/z : 544.0 [M+2H/2]⁺.
- [6961] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차
- [6962] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(16 mg, 1 당량, 15 μ mol)를 DCM(5.0 mL)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산(1.7 g, 1.1 mL, 1000 당량, 15 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시키고, 생성된 잔류물을 역상 HPLC(ACN/물, 0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)

피콜린산(16.8 mg, 14.7 μ mol, 100% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR은 구조와 일관되었다.

[6963] MS (ESI) m/z : 1030.4 [M+H]⁺.

[6964] 실시예 219. 화합물 172의 제조



[6965]

[6966] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6967] 단계 A. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸의 제조 절차

[6968] 3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-1-올(100 mg, 2 당량, 525 μ mol) 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(131 mg, 1 당량, 263 μ mol)을 디옥산(4 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 tBuBrettPhos Pd G3(11.2 mg, 0.05 당량, 13.1 μ mol), 뒤이어 포타슘 *tert*-부톡사이드(35.4 mg, 315 μ L, THF 중 1.0 M, 1.2 당량, 315 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석시켰다. 층을 분리하고, 추출된 수성층을 부가적인 에틸 아세테이트로 세척하였다. 조합된 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸(160 mg, 추정된 정량적 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z : 610.4 [M+H]⁺.

[6969] 단계 B. 3-(6-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6970] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸(30 mg, 1 당량, 49 μ mol)을 에틸 아세테이트(10 mL)에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐(52 mg, 10 중량%, 1 당량, 49 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 비우고, 수소(벌룬)로 다시 채웠다. 이 과정을 2회 반복하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 농축시켜 3-(6-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(21 mg, 추정된 정량적 수율)을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 432.3 [M+H]⁺.

[6971] 단계 C. 3-(6-(3-하이드록시프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6972] 3-(6-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(363 mg, 1 당량, 841 μ mol)을 THF(10 mL)에 용해시켰다. TBAF(264 mg, 1.01 mL, THF 중 1.0 M, 1.2 당량, 1.01 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시키고, 역상 HPLC(ACN/물, 0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 함유 분획을 조합하고, 감압 하에 농축시켜 3-(6-(3-하이드록시프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(115 mg, 0.36 mmol, 43.1% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z : 318.0 [M+H]⁺.

[6973] 단계 D. 3-(6-(3-클로로프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6974] 3-(6-(3-하이드록시프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(143 mg, 1 당량, 451 μ mol)을 DCM(10 mL)에 용해시켰다. 티오닐 클로라이드(107 mg, 65.8 μ L, 2 당량, 901 μ mol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 부가적인 등가량의 티오닐 클로라이드를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 부가적인 DCM 및 소듐 비카르보네이트의 포화 수용액으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 3-(6-(3-클로로프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(143 mg, 451 μ mol, 39.7% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z : 336.1 [M+H]⁺.

[6975] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-

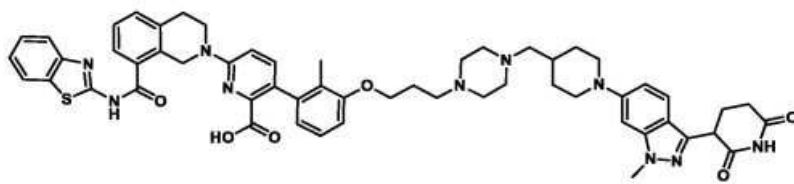
(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6976] 3-(6-(3-클로로프로폭시)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(30 mg, 1 당량, 89 μ mol) 및 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(64 mg, 1 당량, 89 μ mol)를 NMP(1 mL)에 용해시켰다. DIEA(58 mg, 78 μ L, 5 당량, 0.45 mmol) 및 소듐 요오다이드(13 mg, 1 당량, 89 μ mol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께 ACN/물)에 의해 정제하였다. 조합되고 농축된 생성물 함유 분획은 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(91 mg, 추정된 정량적 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z : 1017.5 [M+H]⁺.

[6977] **단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차**

[6978] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 1 당량, 88 μ mol)를 DCM(20 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 염산의 4.0 M 용액(0.16 g, 1.1 mL, 4.0 molar, 50 당량, 4.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축 건조시키고, ACN과 물의 혼합물에 재용해시키고, 물질을 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(10.6 mg, 10.7 μ mol, 12% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 17.5, 8.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 2H), 4.03 – 3.86 (m, 7H), 3.22 (s, 2H), 2.94 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.26 (d, J = 55.2 Hz, 4H), 1.83 (d, J = 58.1 Hz, 10H), 1.57 (s, 1H), 1.54 – 1.29 (m, 5H), 1.24 (d, J = 4.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 961.4 [M+H]⁺.

[6979] **실시예 220. 화합물 189의 제조**



[6980]

[6981] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6982] **단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차**

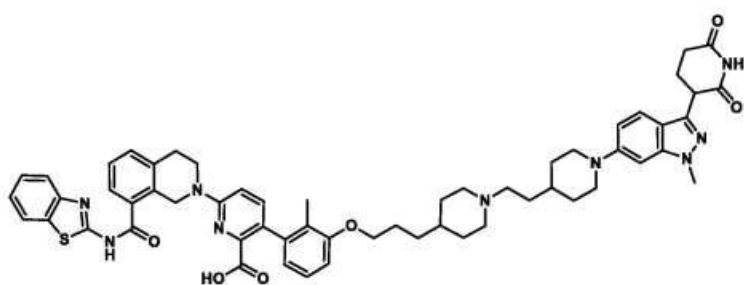
[6983] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(83 mg, 1 당량, 0.12 mmol)를 NMP(1 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 3-(1-메틸-6-(4-(피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(57 mg, 1 당량, 0.12 mmol) 및 소듐 요오다이드(19 mg, 1 당량, 0.12 mmol), 뒤이어 DIEA(80 mg, 0.11 mL, 5 당량, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께 ACN/물)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 조합하고, 동결건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(40 mg, 0.038 mmol, 31%

수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z : 529.5 [M+2H/2]⁺.

[6984] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[6985] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(40 mg, 1 당량, 38 μ mol)를 DCM(2.4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 0.6 mL TFA를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2일 밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 ACN/물에 재현탁시키고, 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산 디트리플루오로아세테이트(51 mg, 41 μ mol, 정량적 수율)를 제공하였다. ¹H NMR은 구조와 일관되었다. MS (ESI) m/z : 1000.7 [M+H]⁺.

[6986] 실시예 221. 화합물 192의 제조



[6987]

[6988] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[6989] 단계 A. 6-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페리딘-1-일)-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸의 제조 절차

[6990] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(1.0 g, 1 당량, 2.0 mmol)을 1,4-디옥산(15 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 4-(2-(벤질옥시)에틸)피페리딘 하이드로클로라이드(0.61 g, 1.2 당량, 2.4 mmol), 뒤이어 (2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(RuPhos Pd G3, 0.17 g, 0.1 eq, 0.20 mmol) 및 소듐 2-메틸프로판-2-올레이트(0.58 g, 3.0 mL, 2.0 M in THF, 3 당량, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂로 퍼지하고, 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 감압 하에 농축시켜 6-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페리딘-1-일)-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸(0.65 g, 1.0 mmol, 51% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z : 661.5 [M+Na]⁺.

[6991] 단계 B. 3-(6-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[6992] 6-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페리딘-1-일)-3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸(650 mg, 1 당량, 1.02 mmol)을 에틸 아세테이트(15 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 Pd/C(541 mg, 10 중량%, 0.5 당량, 509 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 비우고, H₂(3X)로 다시 채웠다. 그 후에, 혼합물을 H₂ 분위기(벌룬 압력) 하에 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시킨 다음, 생성된 조 물질을 역상 HPLC(ACN/물, 0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(101 mg, 273 μ mol, 26.8%)을 제공하였다. ¹H NMR은 구조와 일관되었다. MS (ESI) m/z : 371.3 [M+H]⁺.

[6993] 단계 C. 2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세트알데하이드의 제조 절차

[6994] 3-(6-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40 mg, 1 당량, 0.11 mmol)을 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 데쓰-마틴 퍼요오디난(50 mg, 37 μ L, 1.1 당량, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 몇 방울의 메탄올을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이를 감압 하에 농축시켜 2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세트알데하이드(40 mg, 추정된 정량적 수율)를 조 물질로서 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 369.3 [M+H]⁺.

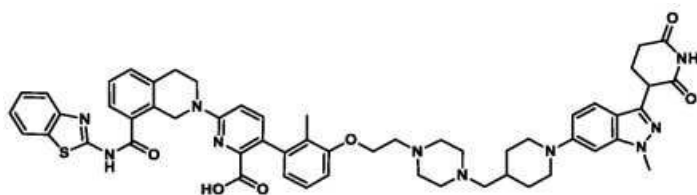
[6995] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[6996] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량, 84 μ mol) 및 2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세트알데하이드(40 mg, 1.3 당량, 0.11 mmol)를 에탄올(8 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(26 mg, 5 당량, 0.42 mmol), 뒤이어 아세트산(15 mg, 14 μ L, 3 당량, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시킨 다음, 잔류물을 역상 HPLC(ACN/물, 0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(51 mg, 48 μ mol, 57% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z : 536.0 [M+2H/2]⁺.

[6997] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[6998] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30 mg, 1 당량, 28 μ mol)를 DCM(2.4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 0.6 mL TFA에 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 주위 온도에서 2일 밤 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC(ACN/물, 0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 감압 하에 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(24 mg, 24 μ mol, 84% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR은 구조와 일관되었다. MS (ESI) m/z : 1014.8 [M+H]⁺.

[6999] 실시예 222. 화합물 198의 제조



[7000] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7001] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

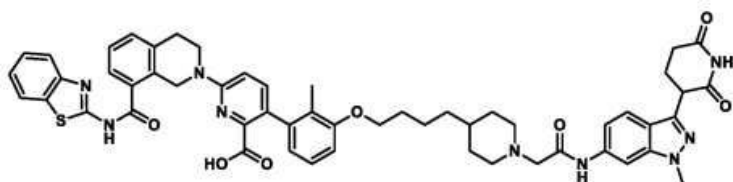
[7002] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-클로로에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 1 당량, 153 μ mol), 3-(1-메틸-6-(4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(70.4 mg, 1 당량, 153 μ mol) 및 소듐 요오다이드(27.5 mg, 1.2 당량, 183 μ mol)를 조합하였다. 이 혼합물에 DIEA(98.6 mg, 133 μ L, 5 당량, 763 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하고, 냉각시킨 다음, 역상 HPLC(ACN/물, 0.1% 포름산과 함께)에 의해 바로 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-

(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(33 mg, 32 μ mol, 21% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z : 522.5 [M+2H/2]⁺.

[7004] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7005] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(33 mg, 1 당량, 32 μ mol)를 DCM(2.4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 0.6 mL TFA에 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 주위 온도에서 2일 밤 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, ACN/물에 재현탁시키고, 밤새 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산 디플루오로아세트레이트(40 mg, 33 μ mol, 정량적 수율)를 제공하였다. ¹H NMR은 구조와 일관되었다. MS (ESI) m/z : 987.6 [M+H]⁺.

[7006] 실시예 223. 화합물 203의 제조



[7007]

[7008] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

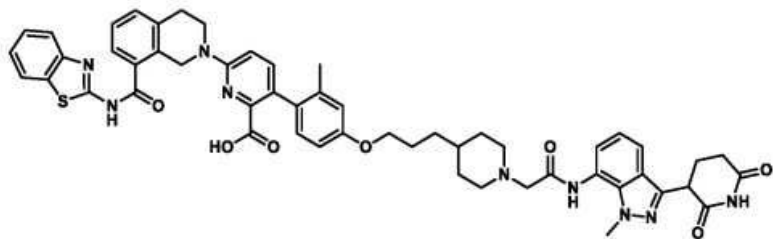
[7009] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7010] DCM(5 mL) 중 2-(4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)부틸)피페리딘-1-일)아세트산(60 mg, 1 당량, 76 μ mol)의 용액에 HATU(32 mg, 1.1 당량, 84 μ mol), 뒤이어 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(22 mg, 1.1 당량, 84 μ mol) 및 디이소프로필에틸아민(29 mg, 40 μ L, 3 당량, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 그 후에, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 용액을 여과하고, 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 1029.6 [M+H]⁺.

[7011] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7012] DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(78 mg, 76 μ mol, 1 당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 용액을 농축시키고, DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(30 mg, 31 μ mol, 41% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 974 [M+H]⁺. ¹H NMR은 구조와 일관된다.

[7013] 실시예 224. 화합물 236의 제조



[7014]

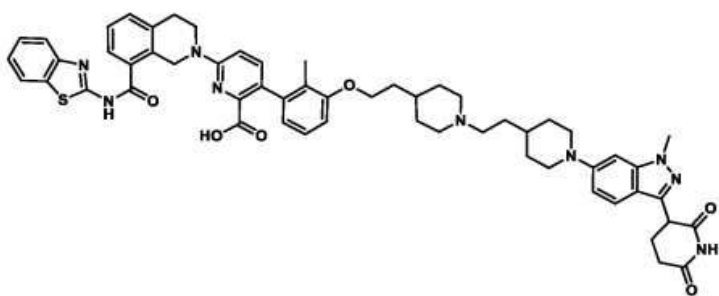
[7015] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7016] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차[7017] 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(37 mg, 1 당량, 48 μ mol), 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(15 mg, 1.2 당량, 57 μ mol), *N,N,N',N'*-테트라메틸클로로포름아미디늄-헥사플루오로포스페이트(16 mg, 1.2 당량, 57 μ mol) 및 1-메틸이미다졸(14 mg, 13 μ L, 3.5 당량, 0.17 mmol)의 혼합물을 MeCN(5 mL)에 현탁시키고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물에 재현탁시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 1016.6 [M+H]⁺.

[7018] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7019] DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(49 mg, 48 μ mol, 1 당량)의 용액에 1 mL 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 물질을 DMSO에 재현탁시키고, 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(21 mg, 22 μ mol, 46%)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 960.5 [M+H]⁺. ¹H NMR은 구조와 일관된다.

[7020] 실시예 225. 화합물 223의 제조



[7021]

[7022] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

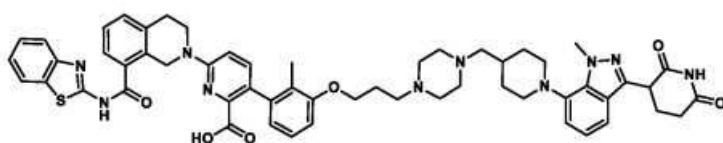
[7023] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7024] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(2-(피페리딘-4-일)에톡시)페닐)피콜리네이트(77 mg, 1 당량, 0.11 mmol)의 용액에 2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세트알데하이드(41 mg, 1 당량, 0.11 mmol), 뒤이어 소듐 시아노보로하이드라이드(35 mg, 32 μ L, 5 당량, 0.55 mmol) 및 아세트산(20 mg, 19 μ L, 3 당량, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 14시간 후, 반응 용액을 농축시키고, DMSO에 재현탁시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(40 mg, 38 μ mol, 34% 수율)를 유백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 529.0 [M+H]⁺.

[7025] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7026] DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(10 mg, 1 당량, 9.5 μ mol)의 용액에 트리플루오로아세트산(1.1 mg, 0.73 μ L, 1 당량, 9.5 μ mol)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 용액을 농축시키고, DMSO에 재현탁시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(6 mg, 6 μ mol, 60% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z : 501.3 [2M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 35.0, 14.7, 7.8 Hz, 7H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (d, J = 12.4 Hz, 5H), 3.68 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.81 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 2.64 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.83 (d, J = 5.1 Hz, 5H), 1.69 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.33 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H).

[7027] 실시예 226. 화합물 221의 제조



[7028] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7030] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

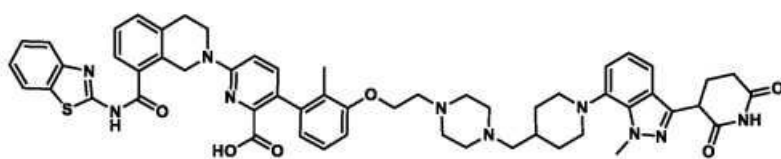
[7031] NMP(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(3-클로로프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 1 당량, 149 μ mol)의 용액에 3-(1-메틸-7-(4-(피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(63.4 mg, 1 당량, 149 μ mol), 뒤이어 소듐 요오다이드(26.9 mg, 1.2 당량, 179 μ mol) 및 디이소프로필에틸아민(96.6 mg, 130 μ L, 5 당량, 747 μ mol)을 첨가하고, 반응 용액을 60°C에서 교반하였다. 48시간 후, 반응 용액을 농축시키고, DMSO에 재현탁시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(45 mg, 43 μ mol, 28% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z :

529.5 [2M+H]⁺.

[7032] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차.

[7033] DCM(2.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(45 mg, 1 당량, 43 μmol)의 용액에 0.6 mL TFA를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 40시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 물/아세트니트릴에 재현탁시키고, 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산 트리플루오로아세테이트(55 mg, 45 μmol, 110%)를 유백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 501.5 [M+H]⁺;

[7034] 실시예 227. 화합물 228의 제조



[7035]

[7036] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

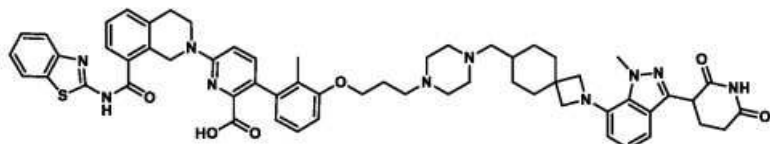
[7037] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7038] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-클로로에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 1 당량, 153 μmol)를 NMP(1 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 3-(1-메틸-7-(4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(64.8 mg, 1 당량, 153 μmol), 뒤이어 소듐 요오다이드(27.5 mg, 1.2 당량, 183 μmol) 및 DIEA(98.6 mg, 133 μL, 5 당량, 763 μmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 질소로 퍼지하고, 60°C에서 가열하였다. 48시간 후, 반응 용액을 농축시키고, DMSO에 재현탁시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(41 mg, 39 μmol, 26% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 522.5 [2M+H]⁺.

[7039] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7040] DCM(2.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(41 mg, 1 당량, 39 μmol)의 용액에 0.6 mL TFA를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 40시간 후, 반응 용액을 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(2-(4-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에톡시)-2-메틸페닐)피콜린산, 트리플루오로아세트(46 mg, 38 μmol, 96% 수율)를 담갈색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 987.6 [M+H]⁺. ¹H NMR은 구조와 일관된다.

[7041] 실시예 228. 화합물 260의 제조



[7042]
[7043] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7044] 단계 A. (2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메탄올의 제조 절차

[7045] DCM(87.0 mL) 중 *tert*-부틸 7-(하이드록시메틸)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(8.70 g, 34.07 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 디옥산 중 4 M 염산(43.5 mL)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 조 고체를 석유 에테르로 트리투레이션하여 (2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메탄올(6.07 g, 34.07 mmol)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.62-3.54 (m, 4H), 3.18 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 3H), 0.89-0.75 (m, 2H).

[7046] 단계 B. (2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메탄올의 제조 절차

[7047] 1,4-디옥산(100 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1H-인다졸(5.0 g, 9.99 mmol) 및 (2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메탄올(3.10 g, 19.98 mmol)의 교반된 용액에 세슘 카르보네이트(9.76 g, 29.97 mmol)를 첨가하고, 용액을 20분 동안 아르곤으로 탈기시켰다. Pd-PEPPSI-IHeptCl(0.49 g, 0.49 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 (2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메탄올(4.05 g, 71 mmol, 71%)을 담황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 575.70 [M+H]⁺; ¹H NMR; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7.84 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 10H), 7.15 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.00 Hz, 4H), 4.39 (t, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 20.00 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 13.20 Hz, 2H), 1.67 (d, *J* = 10.80 Hz, 2H), 1.52-1.35 (m, 3H), 1.00 (q, *J* = 11.60 Hz, 2H).

[7048] 단계 C. (2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸 메탄설포네이트의 제조 절차

[7049] DCM(40 mL) 중 (2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메탄올(4.0 g, 6.95 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(2.9 mL, 20.87 mmol), 뒤이어 메탄설포닐 클로라이드(0.64 mL, 8.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 용액을 포화 수성 소듐 비카르보네이트(20 mL)로 희석시키고, 디클로로메탄(2 × 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸 메탄설포네이트(4.31 g, 95% 수율)를 담황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[7050] MS (ESI) *m/z*: 653.6 [M+H]⁺.

[7051] 단계 D. *tert*-부틸 4-((2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7052] DMSO(43.0 mL) 중 (2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸 메탄설포네이트(4.30 g, 6.58 mmol) 및 *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(4.90 g, 26.34 mmol)의 수용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.44 mL, 19.76 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 용액을 실온까지 냉각시키고, 냉각수로 희석시켜 생성물을 용액으로부터 침전시

켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 30% - 40% EtOAc)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-((2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트(2.84 g, 3.81 mmol, 58%) 산출물을 유백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 743.8 [M+H]⁺; ¹H NMR; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7.84 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.41-7.26 (m, 8H), 7.15 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 6.00 Hz, 4H), 4.25 (s, 3H), 3.58 (d, J = 19.60 Hz, 4H), 3.32-3.30 (m, 3H), 2.27-2.26 (m, 4H), 2.09 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 11.20 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 2.80 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.00-0.21 (m, 2H).

[7053] 단계 E. *tert*-부틸 4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7054] THF(75.0 mL) 중 *tert*-부틸 4-((2-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트(2.50 g, 3.36 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 하이드록사이드(2.50 g, 100% w/w)를 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 분위기(60 psi) 하에 실온에서 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 THF(60 mL)로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 200 mL의 THF: DCM(1:1)으로 세척하였다. 조합된 유기 용액을 농축시켜 *tert*-부틸 4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.85 g, 3.26 mmol, 97% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 565.4 [M+H]⁺.

[7055] 단계 F. 3-(1-메틸-7-(7-(피페라진-1-일메틸)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세트산염의 제조 절차

[7056] DCM(18 mL) 중 *tert*-부틸 4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.80 g, 3.18 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산(18.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 생성된 조 물질을 디에틸 에테르로 트리티레이션하여 3-(1-메틸-7-(7-(피페라진-1-일메틸)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세트산염(2.75 g)를 유백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 465.5 [M+H]⁺; ¹H NMR; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 10.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.71-3.56 (br, 4H), 3.41-2.81 (br, 10H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.99 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.51 (t, J = 12.80 Hz, 2H), 1.36-1.06 (m, 2H).

[7057] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

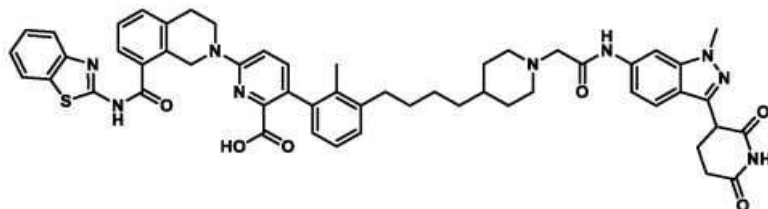
[7058] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 90 μmol, 1 당량), 3-(1-메틸-7-(7-(피페라진-1-일메틸)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(46 mg, 99 μmol, 1.1 당량) 및 소듐 요오다이드(16 mg, 0.11 mmol, 1.2 당량)를 NMP(2 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 디이소프로필에틸아민(58 mg, 78 μL, 0.45 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 질소로 퍼지하고, 60°C에서 가열하였다. 72시간 후, 부가적인 디이소프로필에틸아민(58 mg, 78 μL, 0.45 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 교반한 다음, 조 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(19 mg, 17 μmol, 19% 수율)를 유백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 549.6 [M+2H/2]⁺.

[7059] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7060] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((2-(3-

(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(19 mg, 1 당량, 17 μ mol)를 1,2-디클로로메탄 (2.4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 0.6 mL 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 48시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 물질을 물/아세트니트릴에 재현탁시키고, 동결건조시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(4-((2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)메틸)피페라진-1-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(22 mg, 17 μ mol)을 유백색 고체로 얻었다. MS (ESI) m/z : 1041.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR은 구조와 일관된다.

[7061] 실시예 229. 화합물 292의 제조.



[7062]

[7063] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[7064] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7065] DCM(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(5.0 g, 20.55 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0°C에서 DMP(10.46 g, 24.66 mmol, 7.64 mL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 25°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(30 mL $\times$ 2)로 세척하였다. 여과 물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 17% ~ 35% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(5.5 g, 19.67 mmol, 95.7% 수율)를 담황색 오일로서 얻었다.

[7066] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.67 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.30 (m, 1H), 1.00 - 0.88 (m, 2H).

[7067] 단계 B. *tert*-부틸 4-부트-3-인일피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7068] MeOH(100 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(5.0 g, 20.72 mmol, 1.0 당량), 1-디아조-1-디메톡시포스포릴-프로판-2-온(4.78 g, 24.86 mmol, 1.2 당량) 및 K_2CO_3 (7.16 g, 51.80 mmol, 2.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-부트-3-인일피페리딘-1-카르복실레이트(4.38 g, 18.4 mmol, 89.0% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[7069] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 11H), 0.94 (m, 2H).

[7070] 단계 C. *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부트-3-인일]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7071] DMF(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-부트-3-인일피페리딘-1-카르복실레이트(600 mg, 2.53 mmol, 1.0 당량), 1-브로모-3-요오도-2-메틸-벤젠(900.79 mg, 3.03 mmol, 1.2 당량), TEA(1.28 g, 12.64 mmol, 1.76 mL, 5.0 당량), CuI(96.29 mg, 505.61 μ mol, 0.2 당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (177.44 mg, 252.81 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 퍼지하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부트-

3-인일]피페리딘-1-카르복실레이트(950 mg, 2.34 mmol, 92.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7072] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 - 0.95 (m, 2H), -0.09 (s, 3H).

[7073] 단계 D. *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7074] EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(950 mg, 2.34 mmol, 1 당량) 및 Rh/Al₂O₃(300 mg, 2.92 mmol, 1.25 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 그리고 H₂로 3회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(40 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 1.71 mmol, 72.6% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[7075] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 11H), 1.10 - 0.92 (m, 2H).

[7076] 단계 E. 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페리딘의 제조 절차

[7077] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 1.71 mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 HCl/디옥산 및 DCM을 제거한 다음, 감압 하에 농축시켜 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페리딘(590 mg, 1.70 mmol, 99.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7078] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 7H).

[7079] 단계 F. 에틸 2-[4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[7080] MeCN(5 mL) 중 4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]피페리딘(300 mg, 865.22 μmol , 1.0 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(130.04 mg, 778.70 μmol , 86.18 μL , 0.90 당량), TEA(262.65 mg, 2.60 mmol, 361.28 μL , 3.0 당량) 및 KI(28.73 mg, 173.04 μmol , 0.2 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(280 mg, 706.4 μmol , 81.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7081] MS (ESI) m/z : 396.2 [M+H]⁺.

[7082] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7083] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 에틸 2-[4-[4-(3-브로모-2-메틸-페닐)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(280 mg, 706.43 μmol , 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(519.26 mg, 847.71 μmol , 1.2 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(102.89 mg, 141.29 μmol , 0.2 당량) 및 K₂CO₃(146.45 mg, 1.06 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중 30% - 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(270 mg, 267.63 μmol , 37.9% 수율)를 황색 고체로서

얻었다.

[7084] MS (ESI) m/z : 802.6 [M+H]⁺

[7085] 단계 H. 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[7086] THF(2 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(270 mg, 336.64 μ mol, 1.0 당량) 및 LiOH·H₂O(42.38 mg, 1.01 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이후, H₂O(5 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물의 pH를 희석된 HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 6으로 조정하였다. 혼합물을 여과하여 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]부틸]-1-피페리딜]아세트산(240 mg, 216.44 μ mol, 64.2% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7087] MS (ESI) m/z : 775.0 [M+H]⁺

[7088] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7089] 피리딘(2 mL) 중 2-[4-[4-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페닐]부틸]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 129.20 μ mol, 1.0 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(45.70 mg, 155.04 μ mol, 1.2 당량, HCl) 및 EDCI(37.15 mg, 193.80 μ mol, 1.5 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석시키고, DCM(40 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 65.68 μ mol, 50.8% 수율)를 붉은색 오일로서 얻었다.

[7090] MS (ESI) m/z : 1014.6 [M+H]⁺.

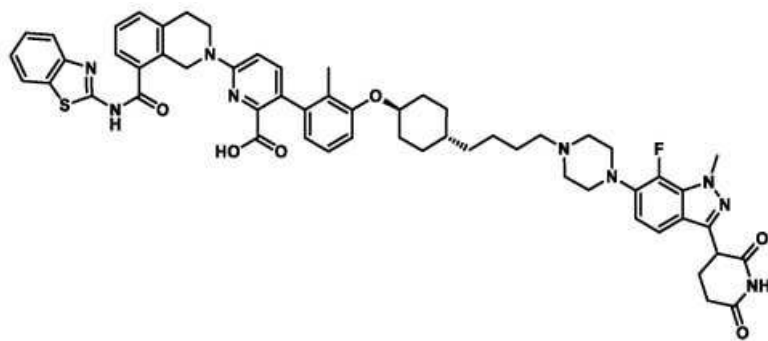
[7091] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[7092] *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 69.02 μ mol, 1.0 당량) 및 DCM(1.5 mL) 및 TFA(0.5 mL)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었고, 이를 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(28.14 mg, 28.91 μ mol, 41.9% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7093] MS (ESI) m/z : 958.5 [M+H]⁺.

[7094] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.01 - 12.75 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 6H), 2.54 (s, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 - 1.24 (m, 7H).

[7095] 실시예 230: 화합물 293a의 제조



[7096]

[7097] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[7098] 단계 A. (E)-4-브로모-2,3-디플루오로벤즈알데하이드 O-메틸 옥심의 제조 절차

[7099] DME(150 mL) 중 O-메틸하이드록실아민(6.24 g, 74.66 mmol, 1.1 당량, HCl)의 용액에 K₂CO₃(28.14 g, 203.62 mmol, 3.0 당량) 및 4-브로모-2,3-디플루오로-벤즈알데하이드(15.0 g, 67.87 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (E)-4-브로모-2,3-디플루오로벤즈알데하이드 O-메틸 옥심(52 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[7100] 단계 B. 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸의 제조 절차

[7101] DME(260 mL) 중 (E)-4-브로모-2,3-디플루오로벤즈알데하이드 O-메틸 옥심(26 g, 103.98 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂H₄·H₂O(19.42 g, 380.17 mmol, 18.82 mL, 98% 순도, 3.66 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, H₂O에 첨가하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20℃에서 10분 동안 석유 에테르로 트리튬레이션하여 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸(44.0 g, 193.70 mmol, 93.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7102] MS (ESI) *m/z*: 215.2 [M + H]⁺

[7103] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.8, 8.5 Hz, 1H)

[7104] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -125.15 (s, 1F)

[7105] 단계 C. 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1H-인다졸의 제조 절차

[7106] DMF(400 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸(44 g, 204.63 mmol, 1.0 당량)의 용액에 KOH(22.96 g, 409.26 mmol, 2.0 당량) 및 I₂(83.10 g, 327.41 mmol, 65.95 mL, 1.6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 포화 Na₂SO₃ 용액(20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, H₂O로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20℃에서 10분 동안 H₂O로 트리튬레이션하여 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1H-인다졸(49.0 g, 134.96 mmol, 65.9% 수율)을 담갈색 고체로서 얻었다.

[7107] MS (ESI) *m/z*: 341.0 [M+H]⁺

[7108] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H)

[7109] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -124.27 (s, 1F)

[7110] 단계 D. 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1-메틸-인다졸의 제조 절차

[7111] DMF(500 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1*H*-인다졸(49.0 g, 143.73 mmol, 1.0 당량)의 용액에 K₂CO₃(59.59 g, 431.19 mmol, 3.0 당량) 및 MeI(40.80 g, 287.46 mmol, 17.90 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl 용액(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, H₂O로 희석시키고, EtOAc(1000 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 200/1 → 100/1)에 의해 정제하여 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1-메틸-인다졸(29.3 g, 81.75 mmol, 56.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7112] MS (ESI) m/z : 357.0 [M+H]⁺

[7113] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H)

[7114] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -126.90 (s, 1F)

[7115] 단계 E. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[7116] THF(300 mL) 및 H₂O(30 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1-메틸-인다졸(29.3 g, 82.55 mmol, 1.0 당량), 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(37.89 g, 90.80 mmol, 1.1 당량), Cs₂CO₃(80.69 g, 247.64 mmol, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(3.37 g, 4.13 mmol, 0.05 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 200/1 → 50/1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸(30.35 g, 53.95 mmol, 65.3% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다.

[7117] MS (ESI) m/z : 520.2 [M+H]⁺

[7118] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 6H), 6.99 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 3H)

[7119] ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ = -128.97 (s, 1F)

[7120] 단계 F. *tert*-부틸 4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7121] 톨루엔(6 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸(500 mg, 964.55 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(359.30 mg, 1.93 mmol, 2 당량), RuPhos(90.02 mg, 192.91 μ mol, 0.2 당량), Pd₂(dba)₃(88.33 mg, 96.46 μ mol, 0.1 당량) 및 Cs₂CO₃(942.81 mg, 2.89 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트(420 mg, 637.49 μ mol, 66.0% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7122] MS (ESI) m/z : 624.3 [M+H]⁺

[7123] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, EC11342-39-P1B1) δ = 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 9H), 6.84 (dd, J = 7.6, 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.49 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.08 - 2.97 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[7124] 단계 G. *tert*-부틸 4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레

이트의 제조 절차

[7125] EtOH(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 641.32 μ mol, 1 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(90.06 mg, 641.32 μ mol, 1 당량) 및 Pd(OH)₂(90.06 mg, 641.32 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 그 후에, 혼합물을 H₂(15 psi) 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트(180 mg, 402.92 μ mol, 62.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7126] MS (ESI) m/z : 446.2 [M+H]⁺

[7127] 단계 H. 3-(7-플루오로-1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7128] HCl/디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-카르복실레이트(190 mg, 426.50 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(7-플루오로-1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(150 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[7129] MS (ESI) m/z : 346.0 [M+H]⁺.

[7130] 단계 I. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7131] DCM(1 mL) 중 용액 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(90 mg, 120.82 μ mol, 1 당량) 및 3-(7-플루오로-1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(55.36 mg, 144.98 μ mol, 1.2 당량, HCl)의 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH(OAc)₃(76.82 mg, 362.45 μ mol, 3 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 87.50 μ mol, 72.4% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7132] MS (ESI) m/z : 1075.5 [M+H]⁺.

[7133] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

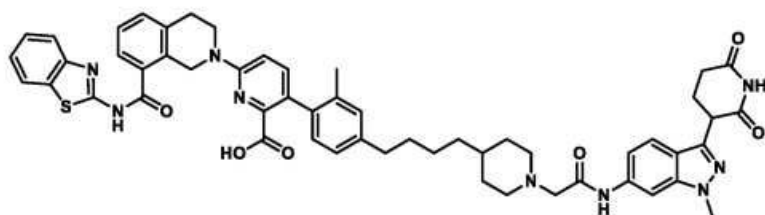
[7134] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 83.77 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(46.43 mg, 44.11 μ mol, 52.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7135] MS (ESI) m/z : 1018.6 [M+H]⁺.

[7136] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 7H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.2, 14.4 Hz, 3H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.06 (s,

3H), 3.91 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.09 (s, 4H), 3.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 1.11 - 0.99 (m, 2H).

[7137] 실시예 231. 화합물 294의 제조



[7138]

[7139] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[7140] 단계 A. *tert*-부틸 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부트-3-인일]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7141] DMF(20 mL) 중 1-브로모-4-요오도-2-메틸-벤젠 (1.05 g, 3.54 mmol, 1.2 당량), *tert*-부틸 4-부트-3-인일피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 2.95 mmol, 1.0 당량), TEA(1.49 g, 14.75 mmol, 2.05 mL, 5.0 당량), CuI(112.34 mg, 589.88 μ mol, 0.2 당량) 및 디클로로팔라듐트리페닐포스판(207.02 mg, 294.94 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(80 mL)와 물(50 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부트-3-인일]피페리딘-1-카르복실레이트(880 mg, 2.01 mmol, 68.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7142] MS (ESI) m/z : 350.0 [M+H]⁺.

[7143] 단계 B. *tert*-부틸 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7144] EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부트-3-인일]피페리딘-1-카르복실레이트(880 mg, 2.17 mmol, 1.0 당량) 및 Rh/Al₂O₃(300.85 mg, 2.92 mmol, 1.35 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(40 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7145] MS (ESI) m/z : 354.2 [M+56+H]⁺.

[7146] 단계 C. 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]피페리딘의 제조 절차

[7147] HCl/디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 1.95 mmol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]피페리딘(660 mg, 조 물질, HCl)을 백색 고체로서 얻었다.

[7148] MS (ESI) m/z : 310.2 [M+H]⁺.

[7149] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.40 (dd, $J = 6.0, 7.2$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 5H)

[7150] 단계 D. 에틸 2-[4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]-1-피페리딘]아세테이트의 제조 절차

[7151] MeCN(5 mL) 중 4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]피페리딘(300 mg, 865.22 μ mol, 1.0 당량, HCl) 및 에틸 2-브로모아세테이트(130.04 mg, 778.70 μ mol, 86.18 μ L, 0.9 당량)의 용액에 TEA(262.65 mg, 2.60 mmol,

361.28 μL , 3.0 당량) 및 KI(143.63 mg, 865.22 μmol , 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(280 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[7152] MS (ESI) m/z : 398.2 [M+H]⁺

[7153] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7154] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 에틸 2-[4-[4-(4-브로모-3-메틸-페닐)부틸]-1-피페리딜]아세테이트(280 mg, 706.43 μmol , 1.0 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(519.26 mg, 847.71 μmol , 1.2 당량)의 용액에 K₂CO₃(292.90 mg, 2.12 mmol, 3.0 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(102.89 mg, 141.29 μmol , 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(20 mL)과 물(10 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 39% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(320 mg, 279.2 μmol , 39.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7155] MS (ESI) m/z : 802.6 [M+H]⁺

[7156] 단계 F. 2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페닐]부틸]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[7157] THF(5 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(320 mg, 398.99 μmol , 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(83.71 mg, 1.99 mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산으로 pH = 3 내지 4로 산성화시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페닐]부틸]-1-피페리딜]아세트산(300 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[7158] MS (ESI) m/z : 774.6 [M+H]⁺

[7159] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7160] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[4-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페닐]부틸]-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 129.20 μmol , 1.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(33.37 mg, 129.20 μmol , 1.0 당량)의 용액에 EDCI(37.15 mg, 193.80 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 66.9 μmol , 51.8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7161] MS (ESI) m/z : 1014.4 [M+H]⁺

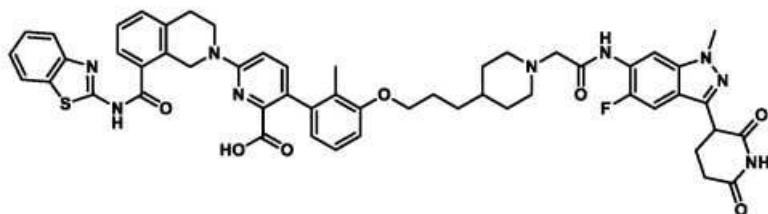
[7162] 단계 H. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[7163] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 69.02 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(7.87 mg, 69.02 μ mol, 5.13 μ L, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[4-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]부틸]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(25.45 mg, 26.3 μ mol, 38.1% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7164] MS (ESI) m/z : 958.6 [M+H]⁺

[7165] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.03 - 9.65 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 5H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 5H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.91 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 3H), 1.40 - 1.16 (m, 8H)

[7166] 실시예 232. 화합물 295의 제조



[7167]

[7168] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[7169] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7170] 톨루엔(10 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀 (600 mg, 3.21 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(936.76 mg, 3.85 mmol, 1.2 당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리텐)아세트니트릴(1.55 g, 6.42 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 11% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 2.91 mmol, 90.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7171] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.04 - 0.89 (m, 2H).

[7172] 단계 B. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘의 제조 절차

[7173] DCM(9 mL)과 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 2.91 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(1.45 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[7174] 단계 C. 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[7175] MeCN(10 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]피페리딘(1.3 g, 2.44 mmol, 1 당량, TFA), 에틸 2-브로모아세테이트(366.70 mg, 2.20 mmol, 243.01 μ L, 0.9 당량) 및 K₂CO₃ (1.01 g, 7.32 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]아세테이트

(700 mg, 1.76 mmol, 72.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7176] MS (ESI) m/z : 400.0 [M+H]⁺

[7177] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7178] 디옥산(4 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-1-피페리딜]아세테이트(180 mg, 451.88 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(332.16 mg, 542.26 μ mol, 1.2 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(98.73 mg, 135.56 μ mol, 0.3 당량) 및 KF(39.38 mg, 677.82 μ mol, 15.88 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0 ~ 24% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 248.7 μ mol, 55.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7179] MS (ESI) m/z : 804.7 [M+H]⁺

[7180] 단계 E. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[7181] THF(2 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 248.75 μ mol, 1 당량) 및 리튬 하이드록사이드 하이드레이트(31.32 mg, 746.26 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 생성된 잔류물을 H₂O로 희석시키고, DCM / MeOH(10:1)(3 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(3 mL × 3)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(150 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[7182] MS (ESI) m/z : 776.6 [M+H]⁺

[7183] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7184] 피리딘(3 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(80 mg, 103.10 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(28.48 mg, 103.10 μ mol, 1 당량) 및 EDCI(59.29 mg, 309.30 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기에 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 38% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 96.69 μ mol, 93.7% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7185] MS (ESI) m/z : 1034.4 [M+H]⁺

[7186] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

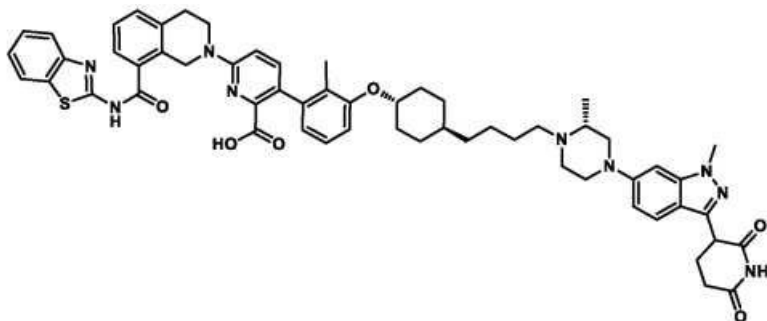
[7187] TFA(1 mL)와 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-

일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 96.69 μmol , 1 당량)의 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(17.10 mg, 16.78 μmol , 17.3% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다.

[7188] MS (ESI) m/z : 978.8 [M+H]⁺

[7189] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 12.69 - 12.41 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.52 - 7.28 (m, 6H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.86 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 4H), 2.34 - 2.30 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H).

[7190] 실시예 233. 화합물 297a의 제조



[7191]

[7192] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7193] 단계 A. 메틸 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7194] 톨루엔(100 mL) 중 메틸 (1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카르복실레이트(10.0 g, 63.21 mmol, 1.0 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(14.19 g, 75.86 mmol, 1.2 당량) 및 2-(트리부틸- λ 5-포스파닐리텐)아세토니트릴(21.36 g, 88.50 mmol, 1.4 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 125℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 메틸 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(76 g, 139.36 mmol, 조 물질)를 담황색 오일로서 얻었다.

[7195] 단계 B. ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올의 제조 절차

[7196] THF(200 mL) 중 메틸 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(25.0 g, 45.84 mmol, 60% 순도, 1.0 당량)의 혼합물에 N₂ 하에 0℃에서 10분 동안 LiAlH₄(1.91 g, 50.43 mmol, 1.1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물 용액을 Na₂SO₄ · 10H₂O(50 g)에 의해 켄칭하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 → 5/1)에 의해 정제하여 ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(34.0 g, 113.20 mmol, 82.3% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[7197] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 2H)

[7198] 단계 C. (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드의 제조 절차

[7199] DCM(80 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(9.33 g, 73.52 mmol, 6.44 mL, 2.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 -70℃에서 30 분 동안 DCM(40 mL) 중 DMSO(11.49 g, 147.04 mmol, 11.49 mL, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(40 mL) 중 ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)메탄올(11 g, 36.76 mmol, 1.0 당량)을 N₂ 하에 -70℃에서 30분 동안 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(40 mL) 중 TEA(22.32 g, 220.56 mmol, 30.70 mL, 6.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O의 첨가에 의해 쉼질하고, 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(400 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(33.0 g, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[7200] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.60 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 4H)

[7201] 단계 D. 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-메틸벤젠의 제조 절차

[7202] THF(150 mL) 중 3-벤질옥시프로필(트리페닐)포스포늄;브로마이드(24.80 g, 50.47 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 N₂ 하에 -70℃에서 THF(150 mL) 중 LiHMDS(1 M, 63.09 mL, 1.5 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -50℃에서 3시간 동안 교반한 다음, (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(12.5 g, 42.06 mmol, 1.0 당량)로 처리하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl(1000 mL)에 의해 쉼질하고, EtOAc(1000 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(500 mL × 2)로 세척한 다음, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-메틸벤젠(24.0 g, 50.11 mmol, 59.5% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[7203] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.23 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H).

[7204] 단계 E. 4-(((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올)의 제조 절차

[7205] 에틸 아세테이트(50 mL) 중 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-메틸벤젠(16.0 g, 37.26 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 PtO₂(5.08 g, 22.36 mmol, 0.6 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 Psi) 하에 45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 4-(((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(3.6 g, 9.15 mmol, 24.5% 수율)을 담갈색 오일로서 얻었다.

[7206] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.331 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.16 (m, 9H), 1.07 - 0.97 (m, 2H)

[7207] 단계 F. 4-(((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올)의 제조 절차

[7208] DCM(80 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(2.60 g, 20.51 mmol, 1.80 mL, 2.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 -70℃에서 30 분 동안 DCM(40 mL) 중 DMSO(3.21 g, 41.02 mmol, 3.21 mL, 4.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(40 mL) 중 4-(((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(3.5 g, 10.26 mmol, 1.0 당량)을 N₂ 하에 -70℃에서 30분 동안 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 하에 -70℃

에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(40 mL) 중 TEA(6.23 g, 61.53 mmol, 8.56 mL, 6.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(400 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(300 mL × 1)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(400 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(3.4 g, 8.58 mmol, 83.7% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7209] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.66 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.26 (m, 3H), 1.07 - 0.98 (m, 2H)

[7210] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7211] 디옥산(10 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(3.3 g, 8.33 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(5.10 g, 8.33 mmol, 1.0 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(910.09 mg, 1.25 mmol, 0.15 당량) 및 K₂CO₃ (3.45 g, 24.99 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(300 mL)의 첨가에 의해 희석시키고, 에틸 아세테이트(500 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(250 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(2.1 g, 2.62 mmol, 31.4% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7212] MS (ESI) *m/z*: 745.1 [M+H]⁺.

[7213] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7214] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(150 mg, 201.36 μmol, 1 당량)의 용액에 3-[1-메틸-6-[(3*R*)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(75.62 mg, 221.49 μmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(128.03 mg, 604.08 μmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(180 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7215] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

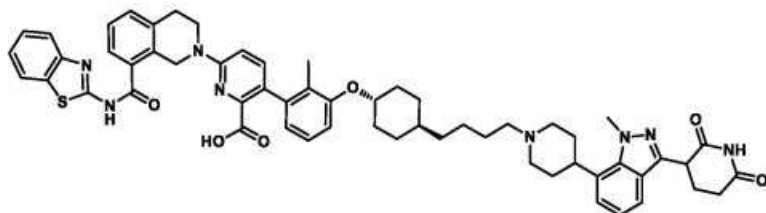
[7216] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(180 mg, 75.68 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(3.07 g, 26.92 mmol, 2 mL, 355.78 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(27.57 mg, 26.64 μmol, 35.2%

수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7217] MS (ESI) m/z : 1014.6 $[M+H]^+$.

[7218] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 5H), 3.53 - 3.51 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.13 (m, 5H), 2.08 - 2.06 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.79 - 1.77 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 9H), 1.09 - 1.03 (m, 5H)

[7219] 실시예 234. 화합물 298a의 제조



[7220]

[7221] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7222] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7223] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(150 mg, 201.36 μmol , 1.0 당량)의 용액에 AcOH(12.09 mg, 201.36 μmol , 11.53 μL , 1.0 당량) 및 3-(1-메틸-7-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(72.29 mg, 221.49 μmol , 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (128.03 mg, 604.08 μmol , 3.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (50 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 94.76 μmol , 47.0% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

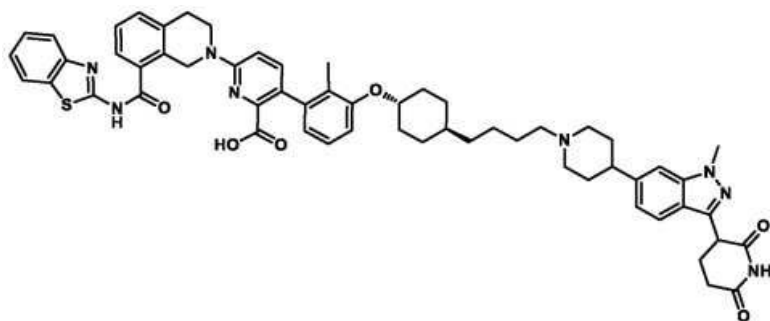
[7224] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7225] TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 94.76 μmol , 1.0 당량)의 용액에 DCM(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(31.22 mg, 29.96 μmol , 31.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7226] MS (ESI) m/z : 1000.0 $[M+H]^+$.

[7227] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.2, 9.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 1.2, 9.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 4H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.88 (s, 5H), 1.80 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.20 (m, 8H), 1.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H)

[7228] 실시예 235. 화합물 299a의 제조



[7229]

[7230] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[7231] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[7232] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피롤리네이트(100 mg, 134.24 μmol , 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.58 mg, 161.09 μmol , 1.2 당량)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85.35 mg, 402.72 μmol , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(155 mg, 108.77 μmol , 81.0% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7233] MS (ESI) m/z : 528.8 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.

[7234] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산의 제조 절차

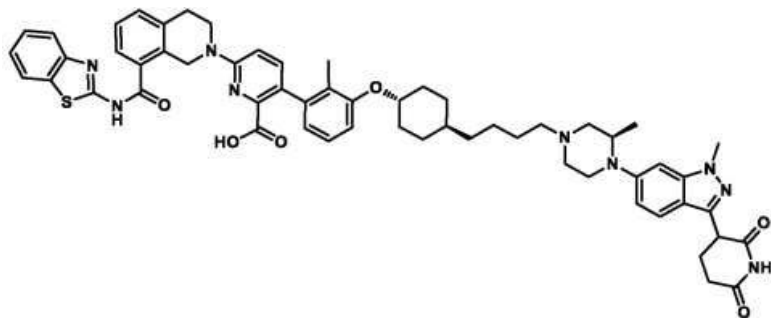
[7235] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(150 mg, 142.14 μmol , 1 당량)의 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산(35.5 mg, 34.0 μmol , 23.9% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7236] MS (ESI) m/z : 999.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7237] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.04 - 12.76 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m,

3H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 16.8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (dd, $J = 5.2, 10.0$ Hz, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 4H), 2.67 (dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 4H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 2H)

[7238] 실시예 236. 화합물 300a의 제조



[7239]

[7240] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7241] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7242] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 134.24 μ mol, 1 당량) 및 3-[1-메틸-6-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(45.83 mg, 134.24 μ mol, 1 당량)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (227.61 mg, 1.07 mmol, 8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 12:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(55 mg, 49.84 μ mol, 37.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7243] MS (ESI) m/z : 1071.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

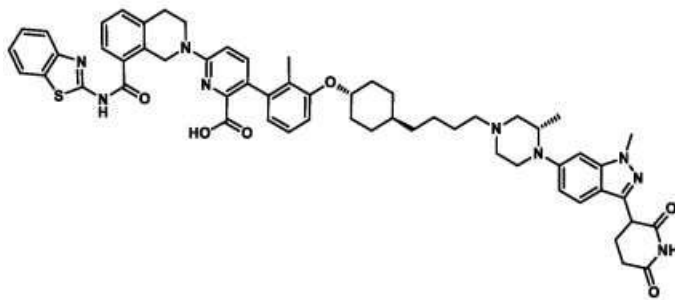
[7244] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7245] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(55 mg, 51.39 μ mol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(19.08 mg, 18.36 μ mol, 35.72% 수율, 97.58% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[7246] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 3H), 2.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.76

(m, 2H), 1.49 - 1.22 (m, 11H), 1.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 5H)

[7247] 실시예 237: 화합물 300b의 제조



[7248]

[7249] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7250] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7251] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(109.10 mg, 146.45 μ mol, 1 당량) 및 3-[1-메틸-6-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(50 mg, 146.45 μ mol, 1 당량)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (186.24 mg, 878.72 μ mol, 6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 53.34 μ mol, 36.4% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

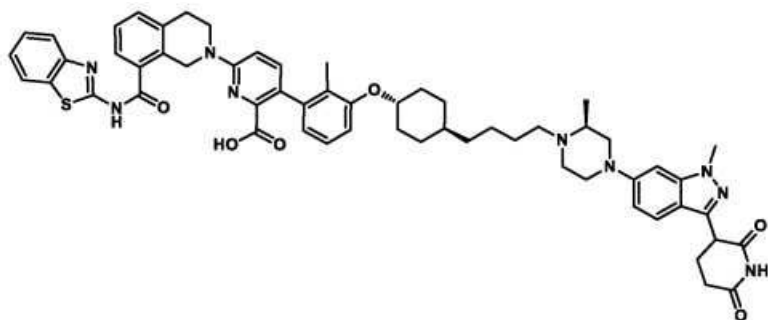
[7252] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7253] DCM(2 mL) 및 TFA(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.06 μ mol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(37.55 mg, 36.92 μ mol, 65.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7254] MS (ESI) m/z : 1014.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7255] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 5H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 5H), 2.18 - 2.03 (m, 5H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.22 (m, 7H), 1.10 - 0.98 (m, 5H)

[7256] 실시예 238. 화합물 297b의 제조



[7257]

[7258] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7259] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7260] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 134.24 μ mol, 1.0 당량) 및 3-[1-메틸-6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(60.87 mg, 161.09 μ mol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (142.25 mg, 671.20 μ mol, 5.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석시키고, DCM(40 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(115 mg, 107.4 μ mol, 80.0% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

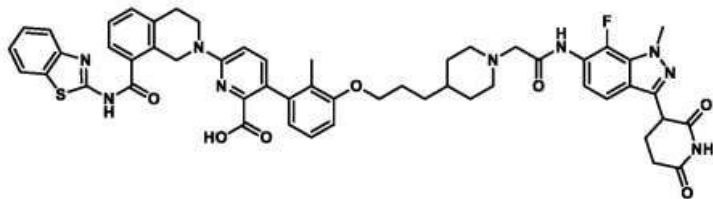
[7261] MS (ESI) m/z : 536.1 $[\text{M}/2 + \text{H}]^+$.

[7262] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7263] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(115.00 mg, 107.44 μ mol, 1.0 당량), DCM(1.5 mL) 및 TFA(0.5 mL)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 TFA 및 DCM을 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(18.53 mg, 17.26 μ mol, 16.0% 수율)을 유백색 고체로서 수득하였다.

[7264] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 3H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.56 - 3.48 (m, 3H), 3.08 - 2.96 (m, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.18 (m, 11H), 1.08 (m, 3H).

[7265] 실시예 239. 화합물 302의 제조



[7266]

[7267] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[7268] 단계 A. (E)-4-브로모-2,3-디플루오로벤즈알데하이드 O-메틸 옥심의 제조 절차

[7269] DME(150 mL) 중 O-메틸하이드록시아민(6.24 g, 74.66 mmol, 1.1 당량, HCl)의 용액에 K_2CO_3 (28.14 g, 203.62 mmol, 3.0 당량) 및 4-브로모-2,3-디플루오로-벤즈알데하이드(15.0 g, 67.87 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (E)-4-브로모-2,3-디플루오로벤즈알데하이드 O-메틸 옥심(52 g, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[7270] 단계 B. 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸의 제조 절차

[7271] DME(260 mL) 중 (E)-4-브로모-2,3-디플루오로벤즈알데하이드 O-메틸 옥심(26 g, 103.98 mmol, 1.0 당량)의 용액에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (19.42 g, 380.17 mmol, 18.82 mL, 98% 순도, 3.66 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, H_2O 에 첨가하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20℃에서 10분 동안 석유 에테르로 트리튬레이션하여 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸(44.0 g, 193.70 mmol, 93.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7272] MS (ESI) m/z : 215.2 $[M + H]^+$

[7273] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.22 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.8, 8.5 Hz, 1H)

[7274] ^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ = -125.15 (s, 1F)

[7275] 단계 C. 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1H-인다졸의 제조 절차

[7276] DMF(400 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-1H-인다졸(44 g, 204.63 mmol, 1.0 당량)의 용액에 KOH(22.96 g, 409.26 mmol, 2.0 당량) 및 I_2 (83.10 g, 327.41 mmol, 65.95 mL, 1.6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 포화 Na_2SO_3 용액(20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, H_2O 로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20℃에서 10분 동안 H_2O 로 트리튬레이션하여 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1H-인다졸(49.0 g, 134.96 mmol, 65.9% 수율)을 담갈색 고체로서 얻었다.

[7277] MS (ESI) m/z : 341.0 $[M+H]^+$

[7278] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H)

[7279] ^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ = -124.27 (s, 1F)

[7280] 단계 D. 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1-메틸-인다졸의 제조 절차

[7281] DMF(500 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1H-인다졸(49.0 g, 143.73 mmol, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (59.59 g, 431.19 mmol, 3.0 당량) 및 MeI(40.80 g, 287.46 mmol, 17.90 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다.

혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl 용액(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, H₂O로 희석시키고, EtOAc(1000 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(3000 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 200/1 → 100/1)에 의해 정제하여 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1-메틸-인다졸(29.3 g, 81.75 mmol, 56.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7282] MS (ESI) m/z : 357.0 [M+H]⁺

[7283] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 3H)

[7284] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -126.90 (s, 1F)

[7285] 단계 E. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-7-플루오로-1-메틸-~~1H~~-인다졸의 제조 절차

[7286] THF(300 mL) 및 H₂O(30 mL) 중 6-브로모-7-플루오로-3-요오도-1-메틸-인다졸(29.3 g, 82.55 mmol, 1.0 당량), 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(37.89 g, 90.80 mmol, 1.1 당량), Cs₂CO₃(80.69 g, 247.64 mmol, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(3.37 g, 4.13 mmol, 0.05 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 200/1 → 50/1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-7-플루오로-1-메틸-~~1H~~-인다졸(30.35 g, 53.95 mmol, 65.3% 수율)을 담황색 고체로서 얻었다.

[7287] MS (ESI) m/z : 520.2 [M+H]⁺

[7288] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 6H), 6.99 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 3H)

[7289] ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ = -128.97 (s, 1F)

[7290] 단계 F. *N*-벤질-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-아민의 제조 절차

[7291] 2-메틸부탄-2-올(30 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-7-플루오로-1-메틸-~~1H~~-인다졸(5 g, 9.65 mmol, 1.0 당량), 페닐메탄아민(1.55 g, 14.47 mmol, 1.58 mL, 1.5 당량), Cs₂CO₃(9.43 g, 28.94 mmol, 3.0 당량) 및 tBuBrettPhos Pd G₃(412.07 mg, 482.28 μ mol, 0.05 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *N*-벤질-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-아민(8.5 g, 15.46 mmol, 80.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7292] MS (ESI) m/z : 545.5 [M+H]⁺

[7293] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 9H), 7.26 - 7.16 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.39 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 3H)

[7294] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -162.61 (s, 1F)

[7295] 단계 G. 3-(6-아미노-7-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7296] THF(40 mL) 중 *N*-벤질-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-아민(2.0 g, 3.67 mmol, 1.0

당량)의 용액에 N₂ 하에 Pd/C(1.00 g, 939.67 μmol, 10% 순도, 0.256 당량) 및 Pd(OH)₂(1.00 g, 1.42 mmol, 20% 순도, 0.388 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.05% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 3-(6-아미노-7-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(1336.60 mg, 4.39 mmol, 87.8% 수율)을 회색 고체로서 얻었다.

[7297] MS (ESI) m/z : 277.2 [M+H]⁺

[7298] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H)

[7299] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -163.31 (s, 1F)

[7300] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7301] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(118 mg, 152.07 μmol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-7-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(50.41 mg, 182.49 μmol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(43.73 mg, 228.11 μmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 물에 적가한 다음, 여과하고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(137 mg, 132.4 μmol, 87.1% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[7302] MS (ESI) m/z : 518.2 [M/2+H]⁺.

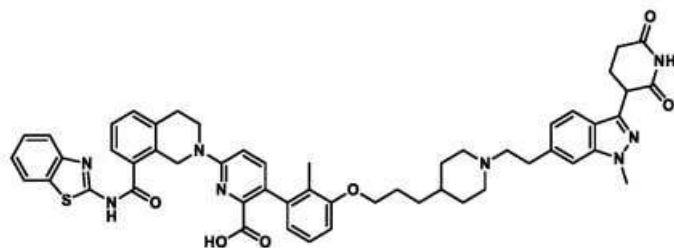
[7303] 단계 I. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[7304] TFA(1 mL) 및 DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(137 mg, 132.47 μmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(38.1 mg, 38.95 μmol, 29.4% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다.

[7305] MS (ESI) m/z : 978.7 [M+H]⁺.

[7306] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.88 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.79 - 9.62 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 7H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 5H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.28 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 3H).

[7307] 실시예 240. 화합물 303의 제조



[7308]

[7309] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7310] 단계 A. (E)-3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(2-에톡시비닐)-1-메틸-1H-인다졸의 제조 절차

[7311] MeCN(30 ml) 및 H₂O(10 ml) 중 3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(3 g, 6.00 mmol, 1 당량), (E)-2-(2-에톡시비닐)-4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란(1.42 g, 7.19 mmol, 1.2 당량), K₃PO₄(3.18 g, 14.99 mmol, 2.5 당량), Pd(OAc)₂(67.30 mg, 299.77 μmol, 0.05 당량) 및 디사이클로헥실-[2-(2, 6-디메톡시페닐)페닐]포스판(2.46 g, 6.00 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 (E)-3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(2-에톡시비닐)-1-메틸-1H-인다졸(2.8 g, 5.70 mmol, 95.0% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7312] MS (ESI) *m/z*: 492.3 [M+H]⁺.

[7313] 단계 B. 2-(3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아세트알데하이드의 제조 절차

[7314] HCOOH(30 mL) 중 (E)-3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(2-에톡시비닐)-1-메틸-1H-인다졸(2.8 g, 5.70 mmol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아세트알데하이드(2.5 g, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다.

[7315] MS (ESI) *m/z*: 464.2 [M+H]⁺.

[7316] 단계 C. 3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(2, 2-디메톡시에틸)-1-메틸-1H-인다졸의 제조 절차

[7317] MeOH(10 ml)와 톨루엔(20 ml) 중 2-(3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아세트알데하이드(2.5 g, 5.39 mmol, 1 당량)와 TsOH(92.88 mg, 539.34 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(2, 2-디메톡시에틸)-1-메틸-1H-인다졸(460 mg, 902.6 μmol, 16.7% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7318] MS (ESI) *m/z*: 510.4 [M+H]⁺.

[7319] 단계 D. 3-(6-(2, 2-디메톡시에틸)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2, 6-디온의 제조 절차

[7320] THF(8 ml) 중 3-(2, 6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(2, 2-디메톡시에틸)-1-메틸-1H-인다졸(460.00 mg, 902.68 μmol, 1 당량), Pd/C(960.63 mg, 902.68 μmol, 10% 순도, 1 당량) 및 Pd(OH)₂(1.27 g, 902.68 μmol, 10% 순도, 1 당량)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-(6-(2, 2-디메톡시에틸)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2, 6-디온(330 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다.

[7321] MS (ESI) *m/z*: 332.2 [M+H]⁺.

[7322] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.25 (s, 6H), 2.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.16 (m, 2H)

[7323] 단계 E. 2-(3-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아세트알데하이드의 제조 절차

[7324] HCOOH(2 ml) 중 3-(6-(2, 2-디메톡시에틸)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2, 6-디온(100 mg, 301.78 μmol , 1 당량)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(3-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아세트알데하이드(70 mg, 조 물질)를 녹색 고체로서 얻었다.

[7325] MS (ESI) m/z : 286.2 [M+H] $^+$.

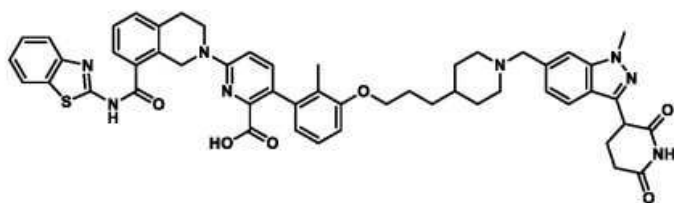
[7326] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7327] DCM(4 ml) 중 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(150 mg, 226.65 μmol , 1 당량), 2-(3-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아세트알데하이드(71.13 mg, 249.32 μmol , 1.1 당량) 및 4A MS(30 mg)의 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이후, NaBH(OAc) $_3$ (96.07 mg, 453.30 μmol , 2 당량)를 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(29.55 mg, 28.42 μmol , 12.54% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7328] MS (ESI) m/z : 931.6 [M+H] $^+$.

[7329] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 7H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 6.0, 11.6 Hz, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.46 - 1.25 (m, 4H), 1.24 - 1.03 (m, 3H)

[7330] 실시예 241. 화합물 304의 제조



[7331]

[7332] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7333] 단계 A. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-비닐-1*H*-인다졸의 제조 절차

[7334] 디옥산(27.3 mL) 및 H $_2$ O(2.7 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸(5 g, 9.99 mmol, 1 당량), 트리플루오로(비닐)-14-보란 포타슘 염(1.34 g, 9.99 mmol, 1 당량), Pd(dppf)Cl $_2$ (219.34 mg, 299.77 μmol , 0.03 당량) 및 K $_3$ PO $_4$ (3.18 g, 14.99 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N $_2$ 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N $_2$ 분위기 하에 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제

하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-비닐-1*H*-인다졸(4.4 g, 9.83 mmol, 98.39% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7335] MS (ESI) m/z : 448.2 [M+H]⁺

[7336] 단계 B. 1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)에탄-1,2-디올의 제조 절차

[7337] 아세톤(35 mL) 및 H₂O(3.5 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-비닐-1*H*-인다졸(1.90 g, 4.25 mmol, 1 당량), K₂OsO₄·2H₂O(156.43 mg, 424.56 μmol, 0.1 당량) 및 NMO(1.49 g, 12.74 mmol, 1.34 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 66% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)에탄-1,2-디올(2.2 g, 4.57 mmol, 53.81% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7338] MS (ESI) m/z : 482.3 [M+H]⁺

[7339] 단계 C. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-카르브알데하이드의 제조 절차

[7340] 아세톤(20 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)에탄-1,2-디올(2.2 g, 4.57 mmol, 1 당량) 및 NaIO₄(1.95 g, 9.14 mmol, 506.32 μL, 2 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 Na₂SO₃(20 mL)에 의해 키티싱하고, DCM(30 mL, 10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-카르브알데하이드(2 g, 4.45 mmol, 97.39% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7341] MS (ESI) m/z : 450.2 [M+H]⁺

[7342] 단계 D. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[7343] 톨루엔(15 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-카르브알데하이드(700 mg, 1.56 mmol, 1 당량), 에틸렌 글리콜(483.30 mg, 7.79 mmol, 434.24 μL, 5 당량) 및 TsOH(26.82 mg, 155.73 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(500 mg, 1.01 mmol, 65.05% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7344] MS (ESI) m/z : 494.2 [M+H]⁺.

[7345] 단계 E. 3-(6-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7346] THF(15 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(500 mg, 1.01 mmol, 1 당량), Pd/C(600 mg, 563.80 μmol, 10% 순도, 0.557 당량) 및 Pd(OH)₂(600 mg, 427.23 μmol, 10% 순도, 0.422 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 66% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(6-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(260 mg, 816.31 μmol, 80.58% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7347] MS (ESI) m/z : 316.1 [M+H]⁺.

[7348] 단계 F. 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-카르브알데하이드의 제조 절차

[7349] HCOOH(3 mL) 중 3-(6-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 317.13 μmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-카르브알데하이드(100 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7350] MS (ESI) m/z : 272.0 $[M+H]^+$.

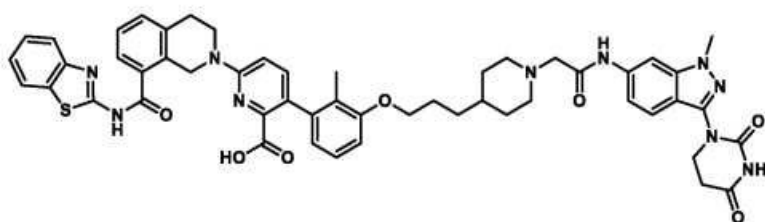
[7351] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7352] 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-카르브알데하이드(100 mg, 368.64 μmol , 1 당량), 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(243.97 mg, 368.64 μmol , 1 당량) 및 DCM(3 mL)을 함유하는 혼합물의 pH를 DIEA(0.5 mL)로 약 6으로 조정하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, NaBH(OAc)₃(234.39 mg, 1.11 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(25.22 mg, 26.94 μmol , 7.31% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7353] MS (ESI) m/z : 917.8 $[M+H]^+$.

[7354] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.99 - 12.77 (m, 1H), 10.94 - 10.85 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (td, J = 7.6, 11.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 4H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 4H), 1.52 - 1.20 (m, 6H)

[7355] 실시예 242. 화합물 317의 제조



[7356]

[7357] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7358] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7359] 피리딘(3 mL) 중 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(100 mg, 128.87 μmol , 1 당량)의 용액에 EDCI(32.12 mg, 167.54 μmol , 1.3 당량) 및 1-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(43.4 mg, 167.54 μmol , 1.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 뒤이어 DCM(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하였다. 수성층을 DCM(15 mL $\times$ 2)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 125.34 μmol , 97.26% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7360] MS (ESI) m/z : 1017.7 $[M+H]^+$

[7361] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-

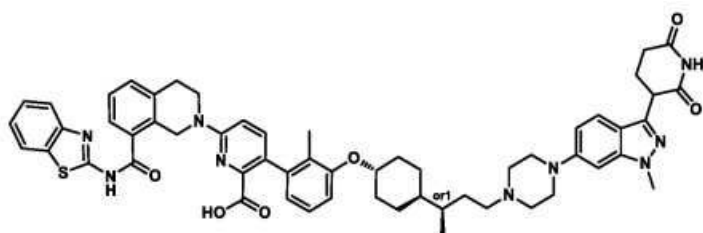
디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7362] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 147.46 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(3.07 g, 26.93 mmol, 2 mL, 182.59 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(54.02 mg, 56.94 μ mol, 38.61% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7363] MS (ESI) m/z : 961.6 [M+H]⁺

[7364] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.07 - 12.69 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.22 - 9.76 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 7H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 5H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H)

[7365] 실시예 243. 화합물 310a의 제조



[7366]

[7367] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7368] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7369] 단계 A. 메틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7370] 톨루엔(50 mL) 중 메틸 (1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카르복실레이트(5 g, 31.61 mmol, 1 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(7.09 g, 37.93 mmol, 1.2 당량)의 용액에 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세트니트릴(9.15 g, 37.93 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 메틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(4 g, 12.22 mmol, 19.34% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7371] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 4H)

[7372] 단계 B. (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실산의 제조 절차

[7373] THF(100 mL) 및 H₂O(10 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(3.95 g,

12.07 mmol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(1.52 g, 36.21 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물의 pH를 희석된 1 M HCl에 점진적으로 첨가함으로써 약 3으로 조정하였다. 반응 혼합물을 DCM(20 mL)과 H₂O(5 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실산(3.6 g, 10.84 mmol, 44.92% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7374] MS (ESI) *m/z*: 314.1 [M+H]⁺.

[7375] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 4H)

[7376] 단계 C. (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)-N-메톡시-N-메틸사이클로헥산-1-카르복사미드의 제조 절차

[7377] DCM(5 mL) 중 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르복실산(3.4 g, 10.86 mmol, 1 당량) 및 N-메톡시메탄아민(3.18 g, 32.57 mmol, 3 당량 HCl)의 용액에 HATU(6.19 g, 16.28 mmol, 1.5 당량) 및 TEA(5.49 g, 54.28 mmol, 7.56 mL, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)-N-메톡시-N-메틸사이클로헥산-1-카르복사미드(3.3 g, 8.69 mmol, 80.04% 수율, 93.8% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[7378] MS (ESI) *m/z*: 356.1 [M+H]⁺.

[7379] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (dd, *J* = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H)

[7380] 단계 D. 1-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-온의 제조 절차

[7381] THF(30 mL) 중 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)-N-메톡시-N-메틸사이클로헥산-1-카르복사미드(3.1 g, 8.70 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 혼합물에 MeMgBr(3 M, 5.80 mL, 2 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃까지 서서히 가온시키고, N₂ 분위기 하에 15.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, DCM(50 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-온(2.7 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7382] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 4H)

[7383] 단계 E. 에틸 (E)-3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부트-2-에노에이트의 제조 절차

[7384] THF(9 mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(2.16 g, 9.64 mmol, 1.91 mL, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 혼합물에 LiHMDS(1 M, 12.05 mL, 1.5 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 THF(20 mL) 중 1-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-온(2.5 g, 8.03 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -25℃까지 서서히 가온시키고, N₂ 분위기 하에 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(10 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 (E)-3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부트-2-에노에이트(1.7 g, 4.27 mmol, 53.11% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

- [7385] MS (ESI) m/z : 383.1 $[M+H]^+$.
- [7386] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.43 (t, J = 10.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
- [7387] 단계 F. 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타노에이트의 제조 절차
- [7388] EtOH(30 mL) 중 에틸 (E)-3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부트-2-에노에이트(1.7 g, 4.46 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 PtO_2 (126.55 mg, 445.84 μmol , 80% 순도, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2 로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15psi) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타노에이트(1.7 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.
- [7389] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (dd, J = 5.2, 14.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.26 - 1.06 (m, 6H), 0.89 - 0.80 (m, 3H)
- [7390] 단계 G. 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올의 제조 절차
- [7391] THF(17 mL) 중 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타노에이트(1.7 g, 4.43 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH_4 (168.33 mg, 4.43 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (100 mg)로 켄칭하고, 20℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, DCM(50 mL)으로 세척하였다. 그 후에, 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(600 mg, 1.64 mmol, 36.91% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7392] 단계 H. (R)-3-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올의 제조 절차
- [7393] 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(480 mg, 1.41 mmol, 1 당량)을 SFC에 의해 분리하여 (R)-3-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(90 mg, 240.24 μmol , 17.08% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [7394] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
- [7395] 단계 I. (R)-3-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차
- [7396] DCM(2 mL) 중 (R)-3-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(90 mg, 263.71 μmol , 1 당량)의 용액에 DMP(111.85 mg, 263.71 μmol , 81.70 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 6:1)에 의해 정제하여 (R)-3-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(50 mg, 130.87 μmol , 49.63% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7397] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.67 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 4H), 2.08 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.69 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.24 - 1.11 (m, 6H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
- [7398] 단계 J. 3-(6-(4-((R)-3-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [7399] 25℃에서 DCM(1 mL) 중 (R)-3-((1r,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(40 mg, 117.90 μmol , 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(42.46 mg, 129.69 μmol , 1.1 당량)의

용액을 25℃에서 15.5시간 동안 교반하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (74.96 mg, 353.70 μmol , 3 당량)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM : MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-(6-(4-((R)-3-((1R,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40 mg, 60.86 μmol , 51.62% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7400] MS (ESI) m/z : 652.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7401] 단계 K. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7402] 디옥산(2 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 3-(6-(4-((R)-3-((1R,4R)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40 mg, 61.48 μmol , 1 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복실레이트(45.19 mg, 73.77 μmol , 1.2 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(4.48 mg, 6.15 μmol , 0.1 당량) 및 KF(10.71 mg, 184.43 μmol , 4.32 μL , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 디클로로메탄 : 메탄올)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(35 mg, 29.06 μmol , 47.27% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7403] MS (ESI) m/z : 529.2 $[\text{1/2M}+\text{H}]^+$.

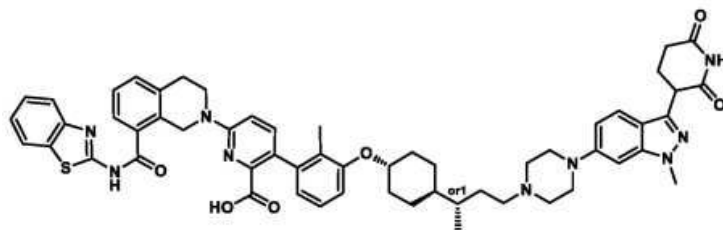
[7404] 단계 L. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7405] DCM(0.5 mL) 및 TFA(0.2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(35 mg, 33.13 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1R,4r)-4-((2R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1R,4r)-4-((2R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](20.05 mg, 19.22 μmol , 58.02% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7406] MS (ESI) m/z : 501.0 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.

[7407] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.97 - 12.74 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 4H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.92 (s, 5H), 3.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 3H), 1.31 - 1.18 (m, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[7408] 실시예 244. 화합물 310b의 제조



[7409]

[7410] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7411] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7412] 단계 A. (S)-3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차

[7413] DCM(1 mL) 중 (S)-3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(110 mg, 322.31 μmol , 1 당량)의 용액에 0°C에서 DMP(150.38 mg, 354.55 μmol , 109.84 μL , 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유에테르 : 에틸 아세테이트 = 6:1)에 의해 정제하여 (S)-3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(80 mg, 211.73 μmol , 65.69% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7414] 단계 B. 3-(6-(4-((S)-3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7415] DCM(1 mL) 중 (S)-3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(70 mg, 206.33 μmol , 1.0 당량)의 용액에 25°C에서 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(97.59 mg, 268.23 μmol , 1.3 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (174.92 mg, 825.31 μmol , 4.0 당량)를 25°C에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 3-(6-(4-((S)-3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 153.69 μmol , 74.49% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7416] MS (ESI) m/z : 650.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7417] 단계 C. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7418] 디옥산(1 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 중 tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(101.68 mg, 165.99 μmol , 1.2 당량), 3-(6-(4-((S)-3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(90 mg, 138.32 μmol , 1.0 당량), KF(24.11 mg, 414.97 μmol , 9.72 μL , 3.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(20.15 mg, 27.66 μmol , 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% DCM / MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 96.33 μmol , 69.64% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7419] MS (ESI) m/z : 1057.7 $[M+H]^+$.

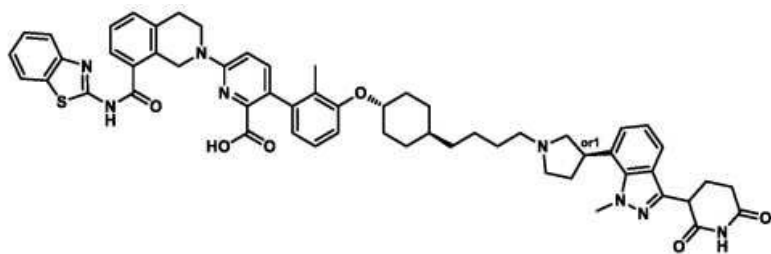
[7420] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7421] TFA(0.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 104.14 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부탄-2-일)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](24.29 mg, 22.70 μ mol, 21.80% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[7422] MS (ESI) m/z : 501.1 $[M/2+H]^+$.

[7423] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 5H), 3.22 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 2.42 - 2.23 (m, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.14 (m, 8H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[7424] 실시예 245. 화합물 321a의 제조



[7425]

[7426] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7427] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7428] 단계 A. 4-((1r, 4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차

[7429] DCM(20 mL) 중 DMSO(274.73 mg, 3.52 mmol, 274.73 μ L, 4 당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 -70℃에서 DCM(20 mL) 중 $(COCl)_2$ (223.15 mg, 1.76 mmol, 153.89 μ L, 2 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(20 mL) 중 4-((1r, 4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(300 mg, 879.04 μ mol, 1 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(533.69 mg, 5.27 mmol, 734.10 μ L, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-((1r, 4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(200 mg, 조 물질)을

백색 고체로서 얻었다.

[7430] 단계 B. 3-(7-((*R*)-1-(4-((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7431] DCM(2 mL) 중 4-((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(150 mg, 442.13 μmol , 1 당량) 및 3-(1-메틸-7-((*R*)-피롤리딘-3-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(165.73 mg, 530.56 μmol , 1.2 당량), NaOAc(36.27 mg, 442.13 μmol , 1 당량)의 용액에 NaBH(OAc)₃(281.12 mg, 1.33 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM : MeOH =10:1)에 의해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(7-((*R*)-1-(4-((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80 mg, 125.86 μmol , 28.47% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7432] MS (ESI) m/z : 635.4 [M+H]⁺.

[7433] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7434] 디옥산(3 mL) 중 3-(7-((*R*)-1-(4-((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80.00 mg, 125.86 μmol , 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(92.51 mg, 151.03 μmol , 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+); 비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(9.17 mg, 12.59 μmol , 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 251.72 μL , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 메탄올 : 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(98 mg, 94.11 μmol , 74.78% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7435] MS (ESI) m/z : 521.7 [M/2+H]⁺.

[7436] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

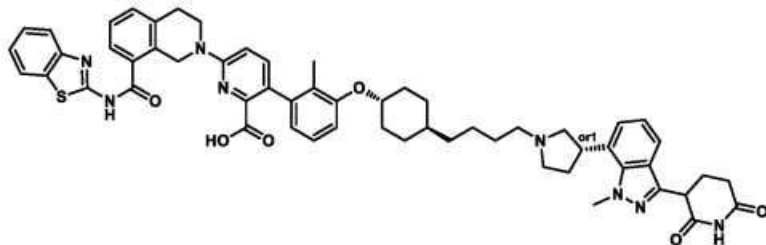
[7437] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90.00 mg, 86.43 μmol , 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](43.68 mg, 42.41 μmol , 49.07% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다.

[7438] MS (ESI) m/z : 985.8 [M+H]⁺.

[7439] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.86 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.36 (td, J = 7.6, 11.5 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.8, 16.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J

= 7.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 5H), 3.91 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.14 (m, 8H), 1.10 - 1.00 (m, 2H)

[7440] 실시예 246. 화합물 321b의 제조



[7441]

[7442] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린 산

[7443] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(4-((3*S**)-3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린 산]

[7444] 단계 A. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차

[7445] DCM(50 mL) 중 DMSO(457.88 mg, 5.86 mmol, 457.88 μ L, 4.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 용액에 옥살릴 디클로라이드(371.91 mg, 2.93 mmol, 256.49 μ L, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(100 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(500 mg, 1.47 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -70°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. TEA(889.49 mg, 8.79 mmol, 1.22 mL, 6.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -70°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(200 mg, 560.03 μ mol, 38.23% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[7446] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.66 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.23 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H)

[7447] 단계 B. 3-(7-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7448] DCM(2 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(100 mg, 294.75 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 3-[1-메틸-7-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(110.49 mg, 353.70 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃(187.41 mg, 884.26 μ mol, 3.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 이를 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, DCM(5 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 감압 하에 농축시켜 3-(7-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(200 mg, 289.48 μ mol, 98.21% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[7449] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.88 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.16 - 7.00 (m,

4H), 4.35 (dd, $J = 5.6, 9.2$ Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.78 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.17 (m, 10H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

[7450] MS (ESI) m/z : 635.5 [M+H]⁺.

[7451] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7452] 디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(106.00 mg, 173.06 μ mol, 1.1 당량), 3-(7-((S)-1-(4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 157.32 μ mol, 1.0 당량) 및 KF(1.5 M, 314.65 μ L, 3.0 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1⁺);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(22.91 mg, 31.46 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 100℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0 ~ 10% DCM / MeOH 구배)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다.

[7453] MS (ESI) m/z : 521.7 [M+H]⁺.

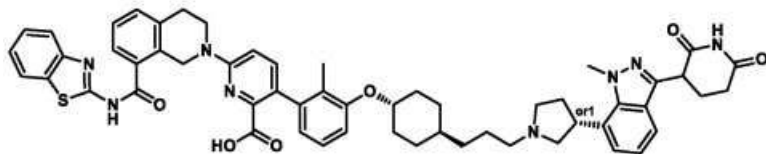
[7454] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7455] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90.00 mg, 86.43 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](39.67 mg, 39.86 μ mol, 46.12% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7456] MS (ESI) m/z : 985.8 [M+H]⁺.

[7457] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 5H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 5H), 1.29 - 1.21 (m, 3H), 1.17 - 0.97 (m, 3H)

[7458] 실시예 247. 화합물 320a의 제조



[7459]

[7460] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7461] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7462] 단계 A. *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7463] THF(25 mL) 및 EtOH(25 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.30 g, 7.28 mmol, 1 당량), Pd(OH)₂ (1 g, 7.12 mmol, 0.978 당량), AcOH(437.14 mg, 7.28 mmol, 416.72 μ L, 1 당량) 및 Pd/C(1 g, 10% 순도, 1.00 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.7 g, 6.55 mmol, 89.92% 수율)를 회색 검으로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 357.3 [M+H]⁺

[7464] 단계 B. 3-[1-메틸-7-[(3R)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7465] DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.7 g, 6.55 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1.64 mL, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20℃에서 10 분 동안 MeCN으로 트리투레이션하고, 여과하여 3-[1-메틸-7-[(3R)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(2.79 g, 조 물질, HCl)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 313.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 7.8, 11.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.37 (m, 3H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H).

[7466] 단계 C. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날의 제조 절차

[7467] DCM(10 mL) 중 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(800 mg, 2.44 mmol, 1.0 당량)과 DMP(2.07 g, 4.89 mmol, 1.51 mL, 2.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, 0℃에서 N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0 ~ 56% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날(600 mg, 1.84 mmol, 75.46% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7468] 단계 D. 3-(7-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7469] DCM(2 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날 (100 mg, 307.47 μ mol, 1.0 당량), 3-[1-메틸-7-[(3R)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(105.65 mg, 338.21 μ mol, 1.1 당량), NaOAc(37.83 mg, 461.20 μ mol, 1.5 당량) 및 NaBH(OAc)₃(325.82 mg, 1.54 mmol, 5.0 당량)의 용액을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 8% MeOH /

DCM)에 의해 정제하여 3-(7-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(70 mg, 112.61 μ mol, 36.63% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7470] MS (ESI) m/z : 621.2 [M+H]⁺

[7471] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7472] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 3-(7-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(70 mg, 112.61 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(82.78 mg, 135.13 μ mol, 1.2 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(16.40 mg, 22.52 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(19.63 mg, 337.83 μ mol, 7.91 μ L, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 58.41 μ mol, 51.87% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7473] MS (ESI) m/z : 514.2 [1/2M+H]⁺

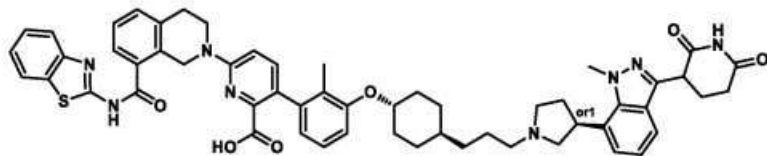
[7474] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7475] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 58.41 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(3-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](15.57 mg, 15.54 μ mol, 26.60% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7476] MS (ESI) m/z : 971.5 [M+H]⁺

[7477] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.42 - 11.72 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.91 - 3.89 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.19 (m, 6H), 1.12 - 0.99 (m, 2H).

[7478] 실시예 248. 화합물 320b의 제조



[7479]

[7480]

6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4R)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7481]

[6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4R)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7482]

단계 A. *tert*-부틸 3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7483]

MeCN(100 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(20 g, 39.97 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 3-브로모피롤리딘-1-카르복실레이트(10.00 g, 39.97 mmol, 1.0 당량), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆)₃(448.42 mg, 399.69 μmol, 0.01 당량), NiCl₂·dtbbpy(795.38 mg, 2.00 mmol, 0.05 당량), 퀴누클리딘(444.40 mg, 4.00 mmol, 0.1 당량) 및 TMP(11.29 g, 79.94 mmol, 13.57 mL, 2.0 당량)의 혼합물을 3회 탈기시켰다. 그 후에, 반응 바이얼을 파라핀으로 밀봉하고, 1개의 블루 LED로부터 2 cm 멀리 배치하고, 25℃에서 14시간 동안 조사(irradiate)하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(8.73 g, 13.48 mmol, 33.73% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 591.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.13 (m, 12H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

[7484]

단계 B. *tert*-부틸 (3*R*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7485]

tert-부틸 3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(9.59 g, 16.23 mmol, 1 당량)의 입체이성질체를 분취-HPLC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 7.55 mmol, 46.51% 수율)를 갈색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.3 g, 7.08 mmol, 43.63% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.20 (m, 12H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.43 (s, 9H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.16 (m, 12H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 9H)

[7486]

단계 C. *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7487]

THF(25 mL) 및 EtOH(25 mL) 중 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 7.62 mmol, 1 당량) 및 Pd(OH)₂(937.50 mg, 6.68 mmol, 0.876 당량), Pd/C(937.50 mg, 880.94 μmol, 10% 순도, 0.116 당량) 및 AcOH(457.47 mg, 7.62 mmol, 436.10 μL, 1 당량)의 용액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-

1-카르복실레이트(3 g, 7.27 mmol, 95.47% 수율)를 황색 검으로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 357.3 [M+H]⁺

[7488] 단계 D. 3-[1-메틸-7-[(3S)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7489] DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-7-일]피롤리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 7.27 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 17.14 mL, 9.43 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20℃에서 10분 동안 MeCN(10 mL)으로 트리투레이션한 다음, 여과하여 3-[1-메틸-7-[(3S)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(2.23 g, 6.72 mmol, 92.44% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 313.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 7.6, 11.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.58 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H).

[7490] 단계 E. 3-(7-((S)-1-(3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7491] DCM(4 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판알 (100.00 mg, 307.47 μ mol, 1 당량), 3-(1-메틸-7-((S)-피롤리딘-3-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(115.25 mg, 368.96 μ mol, 1.2 당량) 및 NaBH(OAc)₃(195.49 mg, 922.40 μ mol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-(7-((S)-1-(3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(135 mg, 193.29 μ mol, 62.87% 수율)을 백색 오일로서 얻었다.

[7492] MS (ESI) m/z : 623.4 [M+H]⁺

[7493] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7494] 디옥산(5 mL) 중 3-(7-((S)-1-(3-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(135 mg, 217.18 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(172.94 mg, 282.33 μ mol, 1.3 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(31.63 mg, 43.44 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 434.36 μ L, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 9% 에틸 아세테이트 / 메탄올)에 의해 정제하여 화합물 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 146.02 μ mol, 67.23% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[7495] MS (ESI) m/z : 514.7 [M/2+H]⁺

[7496] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

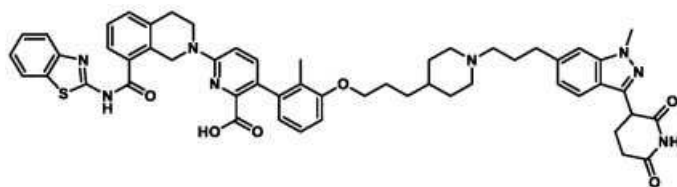
[7497] TFA(1.5 mL) 및 DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(140 mg, 136.28 μ mol, 1 당량)의 혼합물을

탈기시키고, N₂로 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4R)-4-(3-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4R)-4-(3-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산](78.67 mg, 79.21 μmol, 58.13% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7498] MS (ESI) m/z : 486.5 [M/2+H]⁺.

[7499] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.14 - 12.29 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 15.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 3.91 (r t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.01 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 5H), 1.14 - 1.01 (m, 2H)

[7500] 실시예 249: 화합물 305의 제조



[7501]

[7502] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산

[7503] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7504] 톨루엔(30 mL) 중 3-브로모-2-메틸페놀(2 g, 10.69 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필) 피페리딘-1-카르복실레이트(3.12 g, 12.83 mmol, 1.2 당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리덴) 아세토니트릴(5.16 g, 21.39 mmol, 2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(4.31 g, 10.45 mmol, 97.74% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7505] MS (ESI) m/z : 357.9 [M+H]⁺.

[7506] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[7507] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.21 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤리네이트(891.28 mg, 1.46 mmol, 1.2 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium ® A Pd G₃)(264.92 mg, 363.76 μmol, 0.3 당량) 및 KF(105.67 mg, 1.82 mmol, 42.61 μL, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 17% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(800 mg, 977.96 μmol, 80.65% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7508] MS (ESI) m/z : 818.9 [M+H]⁺.

- [7509] 단계 C. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산의 제조 절차
- [7510] TFA(4 mL) 및 DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(800 mg, 977.96 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(460 mg, 902.68 μ mol, 16.74% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7511] MS (ESI) m/z : 662.6 [M+H]⁺.
- [7512] 단계 D. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로프-1-인-1-일)-1H-인다졸의 제조 절차
- [7513] DIEA(20 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(3 g, 6.00 mmol, 1 당량), 2-(프로프-2-인-1-일옥시)테트라하이드로-2H-피란 (840.43 mg, 6.00 mmol, 842.96 μ L, 1 당량), CuI(228.36 mg, 1.20 mmol, 0.2 당량), Pd(PPh₃)₄ (692.80 mg, 599.54 μ mol, 0.1 당량) 및 DMF(20 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 13% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로프-1-인-1-일)-1H-인다졸(1.2 g, 2.14 mmol, 35.76% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7514] MS (ESI) m/z : 560.3 [M+H]⁺.
- [7515] 단계 E. 3-(1-메틸-6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [7516] THF(4 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로프-1-인-1-일)-1H-인다졸(800 mg, 1.43 mmol, 1 당량), Pd/C(450 mg, 1.43 mmol, 10% 순도, 1 당량) 및 Pd(OH)₂(450 mg, 1.43 mmol, 30% 순도, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1)에 의해 정제하여 3-(1-메틸-6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(300 mg, 778.30 μ mol, 54.45% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [7517] MS (ESI) m/z : 386.3 [M+H]⁺.
- [7518] 단계 F. 3-(6-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [7519] MeOH(4 mL) 중 3-(1-메틸-6-(3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(300 mg, 778.30 μ mol, 1 당량)의 혼합물에 0℃에서 HCl(12 M, 12.97 μ L, 0.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(6-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(340 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7520] MS (ESI) m/z : 302.0 [M+H]⁺.
- [7521] 단계 G. 3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)프로파날의 제조 절차
- [7522] DCM(4 mL) 중 3-(6-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(220 mg, 730.07 μ mol, 1 당량) 및 DMP(464.48 mg, 1.10 mmol, 339.29 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)프로파날(240 mg, 577.30 μ mol, 79.07% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7523] MS (ESI) m/z : 300.1 $[M+H]^+$.

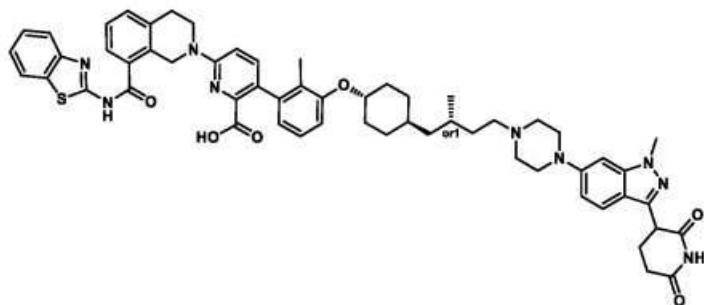
[7524] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7525] DCM(6 mL) 중 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(241.20 mg, 364.46 μmol , 1.0 당량), 3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)프로판올(120 mg, 400.90 μmol , 1.1 당량) 및 4A MS(30 mg)의 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (154.49 mg, 728.92 μmol , 2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-(3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(89.66 mg, 89.27 μmol , 24.49% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7526] MS (ESI) m/z : 945.6 $[M+H]^+$.

[7527] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.88 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.89 (s, 5H), 1.73 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 1.48 - 1.30 (m, 4H), 1.25 - 1.14 (m, 2H)

[7528] 실시예 250. 화합물 307a의 제조



[7529]

[7530] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7531] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((2S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7532] 단계 A. 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세테이트의 제조 절차

[7533] MeOH(100 mL) 중 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세트산(10.0 g, 63.21 mmol, 1 당량)의 용액에 H_2SO_4 (18.60 g, 189.64 mmol, 10.11 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석시키고, DCM(150 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(10.0 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7534] 단계 B. 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세테이트의 제조 절차

- [7535] 톨루엔(100 mL) 중 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(10 g, 58.06 mmol, 1.0 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀 (21.72 g, 116.13 mmol, 2.0 당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세토니트릴(16.82 g, 69.68 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0% ~ 4% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세테이트(14.5 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.
- [7536] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.46 - 1.22 (m, 3H)
- [7537] 단계 C. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트산의 제조 절차
- [7538] THF(100 mL) 및 H₂O(30 mL) 중 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세테이트(14.00 g, 41.03 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(5.16 g, 123.08 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF(100 mL)를 제거하였다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석시키고, 이의 pH를 HCl(1 M)로 4로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 → 10/1)에 의해 정제하여 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트산(7.75 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7539] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.03 (s, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 3H)
- [7540] 단계 D. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-*N*-메톡시-*N*-메틸-아세트아미드의 제조 절차
- [7541] DCM(80 mL) 중 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세트산(7.75 g, 23.68 mmol, 1.0 당량)의 용액에 HATU(10.81 g, 28.42 mmol, 1.2 당량), DIEA(15.31 g, 118.42 mmol, 20.63 mL, 5 당량) 및 *N*-메톡시메탄아민(6.93 g, 71.05 mmol, 3.0 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-*N*-메톡시-*N*-메틸-아세트아미드(7.0 g, 18.38 mmol, 77.61% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [7542] MS (ESI) *m/z*: 369.9 [M+H]⁺
- [7543] 단계 E. 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-*N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드의 제조 절차
- [7544] 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]-*N*-메톡시-*N*-메틸-아세트아미드 (7.0 g, 18.90 mmol, 1.0 당량)의 입체이성질체를 분취-HPLC에 의해 분리하여 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-*N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드(1.6 g, 4.23 mmol, 22.38% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.
- [7545] MS (ESI) *m/z*: 370.2 [M+H]⁺
- [7546] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.20 - 1.05 (m, 2H)
- [7547] 단계 F. 1-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-2-온의 제조 절차
- [7548] THF(16 mL) 중 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-*N*-메톡시-*N*-메틸아세트아미드(1.6 g, 4.32 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 MeMgBr(3 M, 2.88 mL, 2 당량)을 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl 용액 20 mL에 적가하고,

EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-2-온(1.4 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7549] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 3H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

[7550] 단계 G. 에틸 (E)-4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부트-2-에노에이트의 제조 절차

[7551] THF(15 mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(1.16 g, 5.17 mmol, 1.02 mL, 1.2 당량)의 용액을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 -70℃에서 LiHMDS(1 M, 6.46 mL, 1.5 당량)로 적가하여 처리하고, -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 1-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-2-온(1.4 g, 4.30 mmol, 1.0 당량)을 -70℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 20℃까지 가온시키고, N₂ 분위기 하에 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl 용액(20 mL)에 적가한 다음, EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 (E)-4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부트-2-에노에이트(450 mg, 1.11 mmol, 25.86% 수율)를 담황색 오일로서 얻었다.

[7552] MS (ESI) *m/z*: 395.1 [M+H]⁺

[7553] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 5.76 - 5.59 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 6H), 1.86 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 - 0.99 (m, 2H)

[7554] 단계 H. 에틸 4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타노에이트의 제조 절차

[7555] EtOH(15 mL) 중 에틸 (E)-4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부트-2-에노에이트(630 mg, 1.59 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 PtO₂(72.37 mg, 318.72 μmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 여과물을 얻고, 이를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% NH₃ · H₂O와 함께)에 의해 정제하여 에틸 4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타노에이트(440 mg, 1.01 mmol, 63.18% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7556] MS (ESI) *m/z*: 397.3 [M+H]⁺

[7557] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 3H), 1.22 - 1.08 (m, 5H), 1.02 - 0.95 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

[7558] 단계 I. 4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올의 제조 절차

[7559] THF(5 mL) 중 에틸 4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타노에이트(440 mg, 1.11 mmol, 1.0 당량)의 용액을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, LiAlH₄(42.03 mg, 1.11 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 0℃에서 Na₂SO₄ · 10 H₂O(2 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 여과물을 얻었다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1)에 의해 정제하여 4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올(300 mg, 806.85 μmol, 72.86% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다.

- [7560] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 4H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
- [7561] 단계 J. (S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올의 제조 절차
- [7562] 4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올의 이성질체(300 mg, 844.34 μmol , 1 당량)를 분취-HPLC에 의해 분리하여 (S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올(150 mg, 408.03 μmol , 48.33% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다.
- [7563] 단계 K. (S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타날의 제조 절차
- [7564] DCM(2 mL) 중 $(\text{COCl})_2$ (48.58 mg, 382.77 μmol , 33.51 μL , 2.0 당량)의 용액을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 -70°C 에서 DMSO(59.81 mg, 765.53 μmol , 59.81 μL , 4.0 당량)로 적가하여 처리한 다음, 혼합물을 -70°C 에서 3시간 동안 교반하였다. DCM(0.5 mL) 중 (S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올(68 mg, 191.38 μmol , 1.0 당량)을 -70°C 에서 적가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, TEA(116.20 mg, 1.15 mmol, 159.83 μL , 6.0 당량)를 -70°C 에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 20°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석시키고, H_2O (10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 염수(20 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타날(55 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7565] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.66 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 1.05 - 0.94 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
- [7566] 단계 L. 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [7567] DCM(2 mL) 중 (S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타날(110 mg, 311.36 μmol , 1.0 당량) 및 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(124.61 mg, 342.49 μmol , 1.1 당량, HCl)의 용액을 20°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (197.97 mg, 934.07 μmol , 3.0 당량)로 처리하였다. 이후, 혼합물을 20°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 4% 메탄올 / 디클로로메탄)에 의해 정제하여 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(128 mg, 180.06 μmol , 57.83% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7568] MS (ESI) m/z : 666.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [7569] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.40 - 3.11 (m, 6H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 4H), 2.05 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 4H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 1.12 - 0.93 (m, 3H), 0.88 (d, J = 5.6 Hz, 3H)
- [7570] 단계 M. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(((1s,4r)-4-((2S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [7571] 디옥산(3 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(128 mg, 192.58 μmol , 1.0 당량), *tert*-부틸 6-

[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(129.76 mg, 211.83 μmol , 1.1 당량), KF(33.56 mg, 577.73 μmol , 13.53 μL , 3.0 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (14.02 mg, 19.26 μmol , 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7572] MS (ESI) m/z : 1071.1 [M+H]⁺

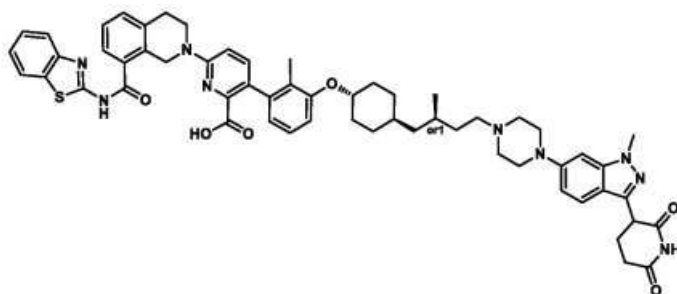
[7573] 단계 N. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7574] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 84.08 μmol , 1 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](35.31 mg, 33.77 μmol , 40.16% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7575] MS (ESI) m/z : 1015.3 [M+H]⁺

[7576] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.23 - 12.06 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 - 4.13 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 5H), 3.23 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.13 (m, 6H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.87 (d, J = 5.6 Hz, 3H)

[7577] 실시예 251. 화합물 307b의 제조



[7578] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7580] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-

(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7581] 단계 A. (R)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타날의 제조 절차

[7582] DCM(2 mL) 중 (COCl)₂(85.73 mg, 675.47 μmol, 59.13 μL, 2 당량)의 용액을 -78℃까지 냉각시키고, DMSO(105.55 mg, 1.35 mmol, 105.55 μL, 4 당량)를 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78℃ 내지 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, (R)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올(120 mg, 337.73 μmol, 1 당량)을 적가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78℃ 내지 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TEA(205.05 mg, 2.03 mmol, 282.05 μL, 6 당량)를 -78℃에서 혼합물에 적가하고, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(10 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타날(110 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다.

[7583] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.66 (s, 1H), 7.17 - 6.78 (m, 3H), 4.29 - 4.12 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.24 - 0.97 (m, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[7584] 단계 B. 3-(6-(4-((R)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7585] DCM(2 mL) 중 (R)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부타날(110 mg, 311.36 μmol, 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(122.32 mg, 373.63 μmol, 1.2 당량)의 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 NaBH(OAc)₃(197.97 mg, 934.07 μmol, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 H₂O(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(5 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(6-(4-((R)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(200 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7586] MS (ESI) *m/z*: 664.2 [M+H]⁺.

[7587] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7588] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 3-(6-(4-((*r*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(180 mg, 270.81 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(199.06 mg, 324.97 μmol, 1.2 당량), Ad₂nBup-Pd-G₃(cataCXium® A Pd G₃)(19.72 mg, 27.08 μmol, 0.1 당량) 및 KF(47.20 mg, 812.43 μmol, 60.18 μL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(170 mg, 150.89 μmol, 55.72% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7589] MS (ESI) *m/z*: 1070.6 [M+H]⁺.

[7590] 단계 D. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-

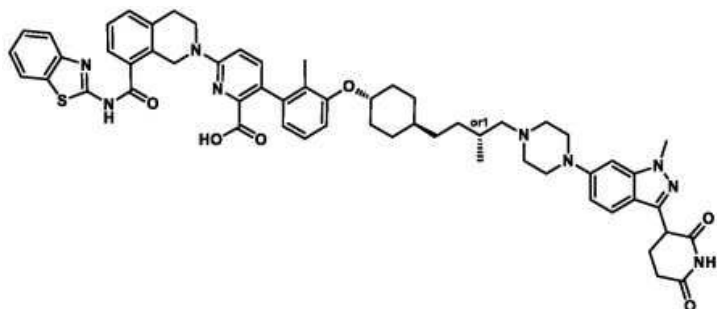
4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7591] TFA(1 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(170 mg, 158.83 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-2-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](48.43 mg, 47.06 μ mol, 29.63% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7592] MS (ESI) m/z : 1014.5 [M+H]⁺.

[7593] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.99 - 12.73 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.82 - 2.57 (m, 6H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.25 (m, 5H), 1.25 - 0.94 (m, 5H), 0.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

[7594] 실시예 252. 화합물 308a의 제조



[7595]

[7596] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7597] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7598] 단계 A. 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-올의 제조 절차

[7599] 0℃에서 THF(150 mL) 중 메틸 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세테이트(14.5 g, 42.49 mmol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(1.94 g, 50.99 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 소듐 카르보네이트 용액(6.0 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, EtOAc(80 mL)로 희석시켰다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 및 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-올(7.5 g, 23.58 mmol, 55.49% 수율)을 보라색 오일로서 얻었다.

[7600] MS (ESI) m/z : 314.2 [M+H]⁺

- [7601] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 2.28 - 2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 2H)
- [7602] 단계 B. 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-올의 제조 절차
- [7603] 2-(4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-올의 입체이성질체를 SFC에 의해 분리하여 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-올(700 mg, 2.23 mmol, 23.33% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.
- [7604] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.51 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 5H), 1.40 - 1.35 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H)
- [7605] 단계 C. 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트알데하이드의 제조 절차
- [7606] DCM(3 mL) 중 $(\text{COCl})_2$ (405.22 mg, 3.19 mmol, 279.46 μL , 2 당량)의 용액에 -70°C 에서 2분 동안 DMSO(498.89 mg, 6.39 mmol, 498.89 μL , 4 당량)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, DCM(3 mL) 중 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)에탄-1-올(500.00 mg, 1.60 mmol, 1 당량)을 -70°C 에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, TEA(969.15 mg, 9.58 mmol, 1.33 mL, 6 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(25 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트알데하이드(370 mg, 1.19 mmol, 74.48% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [7607] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.69 - 9.64 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 2H)
- [7608] 단계 D. 에틸 (E)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부트-2-에노에이트의 제조 절차
- [7609] 에틸 2-(디에톡시포스포릴)프로파노에이트(424.82 mg, 1.78 mmol, 388.32 μL , 1.5 당량)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 -10°C 에서 3시간 동안 THF(5 mL) 중 NaH(104.62 mg, 2.62 mmol, 60% 순도, 2.2 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트알데하이드(370 mg, 1.19 mmol, 1 당량)를 N_2 분위기 하에 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 물(30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 (E)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부트-2-에노에이트(200 mg, 505.91 μmol , 42.55% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.
- [7610] MS (ESI) m/z : 396.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [7611] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.76 (m, 3H), 1.72 (s, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 2H)
- [7612] 단계 E. 에틸 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타노에이트의 제조 절차
- [7613] EtOH(10 mL) 중 에틸 (E)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부트-2-에노에이트(200 mg, 505.91 μmol , 1 당량)와 PtO_2 (57.44 mg, 50.59 μmol , 20% 순도, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 25°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압

하에 농축시켜 에틸 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타노에이트(170 mg, 408.72 μ mol, 80.79% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[7614] MS (ESI) m/z : 397.2 [M+H]⁺

[7615] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 3H), 2.03 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 2H), 1.16 (s, 4H), 1.05 (d, J = 2.0 Hz, 4H)

[7616] 단계 F. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올의 제조 절차

[7617] 0℃에서 THF(5 mL) 중 에틸 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타노에이트(170 mg, 427.84 μ mol, 1 당량)의 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 15분 후, LiAlH₄(32.47 mg, 855.68 μ mol, 2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 소듐 카르보네이트 용액(0.15 mL)의 첨가에 의해 퀀칭한 다음, EtOAc 20 mL로 희석시켰다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3:1) 및 분취-HPLC에 의해 정제하여 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올(100 mg, 280.58 μ mol, 65.58% 수율, 99.693% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[7618] MS (ESI) m/z : 356.4 [M+H]⁺

[7619] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.86 (td, J = 10.0, 2.8 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 4H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[7620] 단계 G. (R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올의 제조 절차

[7621] 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올의 입체이성질체를 SFC에 의해 분리하여 (R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올(40 mg, 112.58 μ mol, 40.00% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[7622] 단계 H. (R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타날의 제조 절차

[7623] DCM(1 mL) 중 (R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올 (40 mg, 112.58 μ mol, 1 당량)의 용액에 데쓰-마틴 퍼요오디난(95.50 mg, 225.16 μ mol, 69.76 μ L, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타날(45 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7624] 단계 I. 3-(6-(4-((R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7625] DCM(2 mL) 중 (R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타날(45 mg, 127.37 μ mol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(41.70 mg, 127.37 μ mol, 1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 NaBH(OAc)₃(80.99 mg, 382.12 μ mol, 3 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-(6-(4-((R)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(60 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다.

[7626] MS (ESI) m/z : 664.5 [M+H]⁺.

[7627] 단계 J. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-

(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7628] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(41 mg, 61.68 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복실레이트(37.78 mg, 61.68 μ mol, 1 당량), KF(10.75 mg, 185.05 μ mol, 4.34 μ L, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(4.49 mg, 6.17 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.06 μ mol, 90.88% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7629] MS (ESI) *m/z*: 536.3 [M+H]⁺.

[7630] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 5H), 3.21 (s, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)

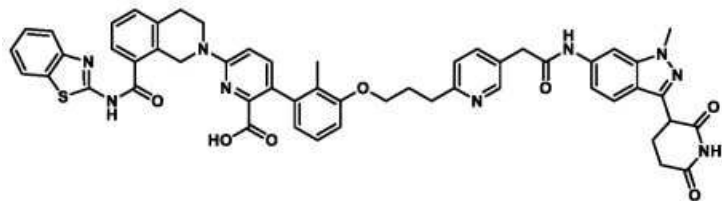
[7631] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7632] DCM(3 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(55 mg, 51.39 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](20.39 mg, 19.74 μ mol, 80.10% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7633] MS (ESI) *m/z*: 1014.6 [M+H]⁺.

[7634] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.21 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 3H), 2.22 - 2.01 (m, 7H), 1.87 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.66 (dt, *J* = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 4H), 1.27 - 1.17 (m, 3H), 1.14 - 0.95 (m, 4H), 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[7635] 실시예 253. 화합물 309의 제조



[7636]

[7637] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[7638] 단계 A. 1-브로모-2-메틸-3-프로프-2-인옥시-벤젠의 제조 절차

[7639] THF(30 mL) 중 3-브로모-2-메틸-페놀(4 g, 21.39 mmol, 1 당량), 3-브로모프로프-1-인(3.82 g, 25.66 mmol, 2.77 mL, 1.2 당량), K_2CO_3 (8.87 g, 64.16 mmol, 3 당량) 및 KI(355.02 mg, 2.14 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 3% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-브로모-2-메틸-3-프로프-2-인옥시-벤젠(4.12 g, 18.30 mmol, 85.59% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[7640] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)

[7641] 단계 B. 메틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로프-1-인일]-3-피리딜]아세테이트의 제조 절차

[7642] MeCN(10 mL) 중 1-브로모-2-메틸-3-프로프-2-인옥시-벤젠(1.82 g, 8.08 mmol, 1.5 당량), 메틸 2-(6-클로로-3-피리딜)아세테이트(1 g, 5.39 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (2.23 g, 16.16 mmol, 3 당량), 아세토니트릴;디클로로팔라듐(27.95 mg, 107.75 μ mol, 0.02 당량) 및 XPhos(154.11 mg, 323.26 μ mol, 0.06 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 메틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로프-1-인일]-3-피리딜]아세테이트(180 mg, 480.99 μ mol, 8.93% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[7643] MS (ESI) m/z : 375.7 [M+H]⁺

[7644] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 4.96 - 4.91 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)

[7645] 단계 C. 메틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3-피리딜]아세테이트의 제조 절차

[7646] EtOAc(10 mL) 중 메틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로프-1-인일]-3-피리딜]아세테이트(160 mg, 427.55 μ mol, 1 당량) 및 Rh/ Al_2O_3 (88.00 mg, 42.75 μ mol, 5% 순도, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 5% DCM/MeOH)에 의해 정제하여 메틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3-피리딜]아세테이트(65 mg, 171.84 μ mol, 40.19% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[7647] MS (ESI) m/z : 379.9 [M+H]⁺

[7648] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.46 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H)

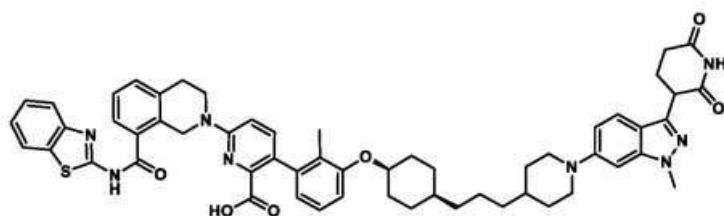
- [7649] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [7650] *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(116.60 mg, 190.35 μmol , 1.2 당량), 메틸 2-[6-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-3-피리딜]아세테이트(60 mg, 158.62 μmol , 1 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (11.55 mg, 15.86 μmol , 0.1 당량) 및 KF(1.5 M, 317.24 μL , 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(1 mL)에 흡수시키고, 튜브를 밀봉하였다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 하에 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM : MeOH = 15:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 63.78 μmol , 40.21% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.
- [7651] MS (ESI) m/z : 784.7 [M+H]⁺
- [7652] 단계 E. 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-3-피리딜]아세트산의 제조 절차
- [7653] THF(2 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-(2-메톡시-2-옥소-에틸)-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(50 mg, 63.78 μmol , 1 당량) 및 LiOH· H_2O (8.03 mg, 191.34 μmol , 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(25 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-3-피리딜]아세트산(50 mg, 조 물질)을 갈색 고체로서 얻었다.
- [7654] MS (ESI) m/z : 770.7 [M+H]⁺
- [7655] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [7656] 피리딘(2 mL) 중 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(25.16 mg, 97.41 μmol , 1.5 당량), 2-[6-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-3-피리딜]아세트산(50 mg, 64.94 μmol , 1 당량) 및 EDCI(18.67 mg, 97.41 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 조 물질)를 녹색-검은색 오일로서 얻었다.
- [7657] MS (ESI) m/z : 1010.4 [M+H]⁺
- [7658] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [7659] DCM(2 mL) 및 TFA(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-피리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(70 mg, 69.30 μmol , 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼

지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[5-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-피리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(16.1 mg, 15.81 μmol, 22.82% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7660] MS (ESI) m/z : 954.6 [M+H]⁺

[7661] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.90 - 12.40 (m, 1H), 10.91 - 10.82 (m, 1H), 10.44 - 10.38 (m, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.24 (s, 2H)

[7662] 실시예 254. 화합물 311a의 제조



[7663]

[7664] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*s*)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐) 피코린산

[7665] 단계 A. 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세테이트의 제조 절차

[7666] MeOH(100 mL) 중 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세트산(10 g, 63.21 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 H₂SO₄(12.40 g, 126.43 mmol, 6.74 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃(300 mL)로 켄칭하고, EtOAc(50 mL × 6)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 염 용액(100 mL × 1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(13.5 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7667] 단계 B. 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세테이트의 제조 절차

[7668] 톨루엔(120 mL) 중 메틸 2-(4-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(12 g, 69.68 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀 (15.64 g, 83.61 mmol, 1.2 당량) 및 2-(트리부틸-λ5-포스포닐리덴)아세트니트릴(25.23 g, 104.52 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세테이트(20 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7669] 단계 C. 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]에탄올의 제조 절차

[7670] THF(10 mL) 중 메틸 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]아세테이트(20 g, 58.61 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 LiAlH₄(2.67 g, 70.33 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 소듐 설페이트 데카하이드레이트(10 g)에 의해 켄칭하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 2-[4-(3-브로모-2-메틸-페녹시)사이클로헥실]에탄올(7 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7671] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.55 -

4.04 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.57 - 1.53 (m, 3H), 1.47 - 1.34 (m, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 1H).

[7672] 단계 D. 2-((1s,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트알데하이드의 제조 절차

[7673] DCM(20 mL) 중 DMSO(6.98 g, 89.39 mmol, 6.98 mL, 4 당량)의 용액에 DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(5.67 g, 44.70 mmol, 3.91 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(5 mL) 중 2-[4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실]에탄올(7 g, 22.35 mmol, 1 당량)을 -70℃에서 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. TEA(13.57 g, 134.09 mmol, 18.66 mL, 6 당량)를 -70℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 mL H₂O에 의해 켄칭하고, DCM 150 mL(50 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화된 염 용액(20 mL × 1)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 2-((1s,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트알데하이드(4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7674] ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ = 9.79 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 2H).

[7675] 단계 E. tert-부틸 4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7676] THF(10 mL) 중 (1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)메틸-트리페닐-포스포늄;요오다이드 (453.04 mg, 771.18 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 0℃에서 LDA(2 M, 963.97 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. THF(5 mL) 중 2-((1s,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아세트알데하이드(200 mg, 642.65 μ mol, 1 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl(30 mL)로 희석시키고, EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 수성 NaCl(30 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(270 mg, 460.52 μ mol, 35.83% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7677] MS (ESI) m/z : 436.3 [M-56+H]⁺

[7678] 단계 F. tert-부틸 4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7679] EtOH(10 mL) 중 tert-부틸 4-((E)-3-((1s,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(270 mg, 548.24 μ mol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 PtO₂(99.59 mg, 438.59 μ mol, 0.8 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 중간 N₂ 분위기 하에 규조(diatom) 층을 통해 여과하여 tert-부틸 4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7680] MS (ESI) m/z : 438.3 [M+H-56]⁺

[7681] 단계 G. 4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘의 제조 절차

[7682] HCl/디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 505.56 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)

피페리딘(220 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7683] MS (ESI) m/z : 394.3 [M+H]⁺

[7684] 단계 H. 3-(6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7685] HCl(12 M, 1.61 mL, 5 당량) 및 H₂O (5 mL) 중 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(1 g, 3.87 mmol, 1 당량)의 용액을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, H₂O(5 mL) 중 NaNO₂(280.51 mg, 4.07 mmol, 1.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. H₂O(10 mL) 중 KI(1.29 g, 7.74 mmol, 2 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(60 mL)로 켄칭하고, EtOAc(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(400 mg, 975.20 μmol, 25.19% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[7686] MS (ESI) m/z : 370.1 [M+H]⁺

[7687] 단계 I. 3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7688] 디옥산(4 mL) 중 3-(6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(101.09 mg, 273.84 μmol, 1.2 당량), 4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘-1-카복실레이트(90 mg, 228.20 μmol, 1 당량), Cs₂CO₃(223.06 mg, 684.61 μmol, 3 당량) 및 1,3-비스[2,6-비스(1-프로필부틸)페닐]-4,5-디클로로-2H-이미다졸-1-이움-2-이드;3-클로로피리딘;디클로로팔라듐(44.40 mg, 45.64 μmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 N₂ 분위기 하에 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)로 켄칭하고, EtOAc(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(20 mg, 27.06 μmol, 11.86% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7689] MS (ESI) m/z : 635.4 [M+H]⁺

[7690] 단계 J. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7691] 디옥산(3 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 3-(6-(4-(3-((1s,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(20 mg, 31.46 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복실레이트(23.13 mg, 37.76 μmol, 1.2 당량), KF(3.66 mg, 62.93 μmol, 1.47 μL, 2 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(2.29 mg, 3.15 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 0 : 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(15 mg, 10.08 μmol, 32.05% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7692] MS (ESI) m/z : 1041.6 [M+H]⁺

[7693] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)

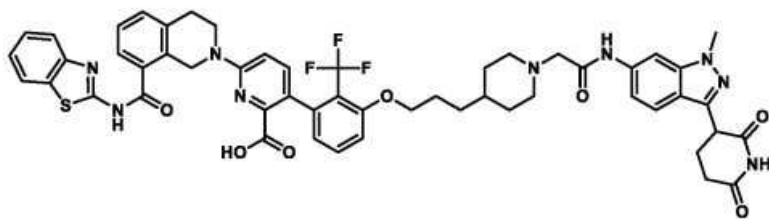
피콜린산의 제조 절차

[7694] DCM(2 mL) 및 TFA(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(15 mg, 14.41 μ mol, 1 당량)의 용액을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4s)-4-(3-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐) 피콜린산(12.54 mg, 11.97 μ mol, 83.09% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7695] MS (ESI) m/z : 985.8 [M+H]⁺

[7696] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.91 - 12.82 (m, 1H), 12.67 - 12.44 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 5H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 4H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 5H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 4H), 1.34 - 1.23 (m, 12H)

[7697] 실시예 255. 화합물 313의 제조



[7698]

[7699] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딘]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실산

[7700] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7701] MeCN(6 mL) 중 1-브로모-3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠(500 mg, 2.06 mmol, 1 당량)의 용액에 *t*-BuOK (692.68 mg, 6.17 mmol, 3 당량) 및 *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(500.71 mg, 2.06 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(857 mg, 1.82 mmol, 88.66% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7702] MS (ESI) m/z : 412.2 [M+H]⁺.

[7703] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37 - 1.30 (m, 3H), 1.01 - 0.88 (m, 2H).

[7704] 단계 B. 4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]피페리딘의 제조 절차

[7705] HCl/디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]피페리딘-1-카르복실레이트(857 mg, 1.84 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]피페리딘(730 mg, 1.80 mmol, 97.9% 수율)을 황색 고체로서

얻었다.

[7706] MS (ESI) m/z : 366.2 [M+H]⁺.

[7707] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.34 - 8.36 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 4H).

[7708] 단계 C. 에틸 2-[4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[7709] MeCN(8 mL) 중 4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]피페리딘(730 mg, 1.81 mmol, 1 당량, HC 1)의 용액에 K₂CO₃(751.65 mg, 5.44 mmol, 3 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(272.48 mg, 1.63 mmol, 180.57 μ L, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세테이트(650 mg, 1.42 mmol, 78.07% 수율, 98.48% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[7710] MS (ESI) m/z : 452.2 [M+H]⁺.

[7711] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.11 (dd, J = 3.6, 12.0 Hz, 2H).

[7712] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7713] 에틸 2-[4-[3-[3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세테이트(200 mg, 442.18 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(297.94 mg, 486.40 μ mol, 1.1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(64.41 mg, 88.44 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(1.5 M, 884.36 μ L, 3 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(5 mL)에 흡수시키고, 튜브를 밀봉하였다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 디클로로메탄 : 메탄올)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(310 mg, 275.54 μ mol, 62.31% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[7714] MS (ESI) m/z : 430.0 [M/2+H]⁺.

[7715] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 6H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 3H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.36 - 1.33 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 12H).

[7716] 단계 E. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[7717] THF(6 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(310 mg, 361.31 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(75.81 mg, 1.81 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, HCl(1 M)로 희석시켰다. 반응 혼합물의 pH를 2 내지 3으로 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고, 건조시켰다. 고체를 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH

= 8:1)에 의해 정제하여 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(140 mg, 145.71 μ mol, 40.33% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7718] MS (ESI) m/z : 830.6 [M+H]⁺.

[7719] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[7720] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-(트리플루오로메틸)페녹시]프로필]-1-피페리딜]아세트산(75 mg, 90.37 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(70.02 mg, 271.11 μ mol, 3 당량)의 용액을 40 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 EDCI(25.99 mg, 135.55 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석시키고, DCM(5 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(45 mg, 40.67 μ mol, 45.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7721] MS (ESI) m/z : 1070.4 [M+H]⁺.

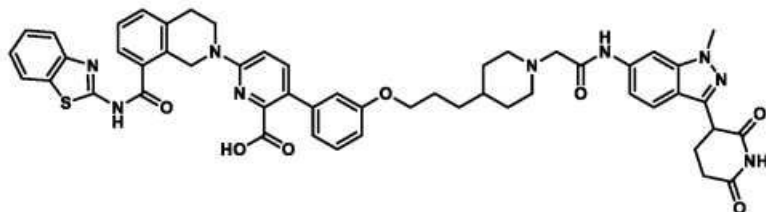
[7722] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[7723] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실레이트(40 mg, 37.38 μ mol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]프로폭시]-2-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-2-카르복실산(31.12 mg, 30.06 μ mol, 80.4% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7724] MS (ESI) m/z : 1015.4 [M/2+H]⁺.

[7725] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 5H), 3.12 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 4H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H)

[7726] 실시예 256. 화합물 314의 제조



[7727]

[7728] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피롤리딘산

[7729] 단계 A. *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7730] 톨루엔(6 mL) 중 3-브로모페놀(500 mg, 2.89 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(703.27 mg, 2.89 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세트니트릴(837.03 mg, 3.47 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(850 mg, 2.13 mmol, 73.8% 수율)를 백색 오일로서 얻었다.

[7731] MS (ESI) *m/z*: 342.1 [M+H]⁺.

[7732] 단계 B. 4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘의 제조 절차

[7733] TFA(4 mL) 및 DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(850 mg, 2.13 mmol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘(630 mg, 2.11 mmol, 99.0% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7734] MS (ESI) *m/z*: 298.1 [M+H]⁺.

[7735] 단계 C. 에틸 2-(4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[7736] MeCN(8 mL) 중 4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘(630 mg, 2.11 mmol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(352.80 mg, 2.11 mmol, 233.80 μL, 1 당량) 및 K₂CO₃(1.46 g, 10.56 mmol, 5 당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-(4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(720 mg, 1.87 mmol, 88.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7737] MS (ESI) *m/z*: 384.1 [M+H]⁺.

[7738] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸) 피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7739] 디옥산(2 mL) 중 에틸 2-(4-(3-(3-브로모페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(150 mg, 390.31 μmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피콜리네이트(286.90 mg, 468.38 μmol, 1.2 당량), K₂CO₃(1.5 M, 390.31 μL, 1.5 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+); 비스(1-아다만틸)-부틸-포스판; 메탄설포네이트(56.85 mg, 78.06 μmol, 0.2 당량)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸) 피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(200 mg, 253.17 μmol, 64.6% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7740] MS (ESI) *m/z*: 790.6 [M+H]⁺.

[7741] 단계 E. 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[7742] THF(4 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸) 피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(200 mg, 253.17 μmol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(53.12 mg, 1.27 mmol, 5 당량)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 농축시켜 혼탁한 액체를 제공하였다. 그 후에, 혼탁한 액체의 pH를 HCl(1 M, 5 mL)로 약 3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 건조시키고, DCM / MeOH(10 : 1)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(180 mg, 236.24 μmol, 93.31% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7743] MS (ESI) m/z : 762.6 $[M+H]^+$.

[7744] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7745] 피리딘(1 mL) 중 2-(4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(100 mg, 131.25 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40.68 mg, 157.50 μ mol, 1.2 당량) 및 EDCI(32.71 mg, 170.62 μ mol, 1.3 당량)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(80 mg, 79.83 μ mol, 60.82% 수율)를 검은색 고체로서 얻었다.

[7746] MS (ESI) m/z : 1002.7 $[M+H]^+$.

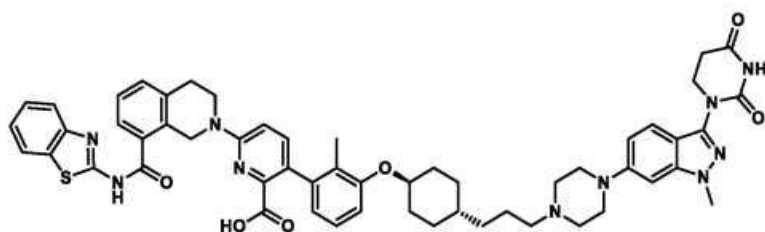
[7747] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산의 제조 절차

[7748] TFA(0.6 mL) 및 DCM(0.6 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(80 mg, 79.83 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜린산(30.38 mg, 31.68 μ mol, 39.69% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7749] MS (ESI) m/z : 946.6 $[M+H]^+$.

[7750] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.07 - 12.74 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 2H)

[7751] 실시예 258. 화합물 316a의 제조



[7752]

[7753] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2*H*)-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7754] 단계 A. 에틸 (E)-3-((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트의 제조 절차

[7755] THF(300 mL) 중 NaH(2.22 g, 55.52 mmol, 60% 순도, 1.5 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0℃에서 에틸 2-디에톡시포

스포틸아세테이트(11.62 g, 51.82 mmol, 10.28 mL, 1.4 당량)를 적가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(11 g, 37.01 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 수성 NH₄Cl(250 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(250 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(250 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 화합물 에틸 (E)-3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(24 g, 65.35 mmol, 88.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7756] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.90 - 5.72 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.51 - 1.25 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[7757] 단계 B. 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트의 제조 절차

[7758] EtOH(200 mL) 중 에틸 (E)-3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(12 g, 32.67 mmol, 1.0 당량)와 PtO₂(2.97 g, 13.07 mmol, 0.4 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(24 g, 64.99 mmol, 99.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7759] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 2H).

[7760] 단계 C. 3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올의 제조 절차

[7761] THF(150 mL) 중 에틸 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(12 g, 32.49 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiAlH₄(1.23 g, 32.49 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0℃에서 Na₂SO₄ · 10H₂O(20 g)의 첨가에 의해 킨칭하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(20.8 g, 63.56 mmol, 97.8% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7762] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.20 (m, 7.2 Hz, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 2H)

[7763] 단계 D. 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날의 제조 절차

[7764] DCM(1 mL) 중 3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(50 mg, 152.79 μmol, 1.0 당량)과 DMP(77.76 mg, 183.34 μmol, 56.80 μL, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, DCM(20 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날(30 mg, 92.24 μmol, 60.3% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[7765] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.67 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 3H), 1.10 - 0.98 (m, 2H).

[7766] 단계 E. 1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다

졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 제조 절차

[7767] DCM(6 mL) 중 3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판알 (200 mg, 614.93 μmol , 1.0 당량), 1-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(288.46 mg, 737.92 μmol , 1.2 당량) 및 KOAc(60.35 mg, 614.93 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (390.99 mg, 1.84 mmol, 3.0 당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(120 mg, 166.28 μmol , 27.04% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7768] MS (ESI) m/z : 637.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7769] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7770] 디옥산(4 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중 1-(6-(4-(3-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(120 mg, 188.20 μmol , 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(172.92 mg, 282.30 μmol , 1.5 당량), $\text{Ad}2\text{nBuP}$ Pd G_3 (13.71 mg, 18.82 μmol , 0.1 당량) 및 KF(32.80 mg, 564.61 μmol , 13.23 μL , 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 N_2 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, DCM(50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 99.80 μmol , 53.03% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7771] MS (ESI) m/z : 1043.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

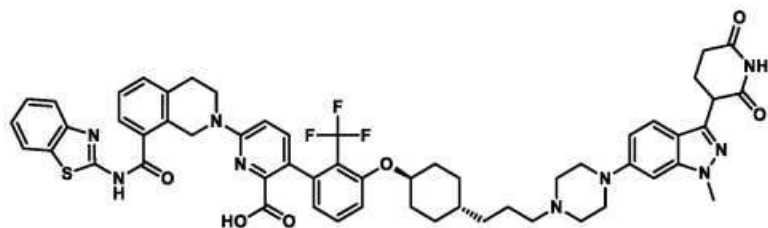
[7772] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7773] DCM(1 mL) 및 TFA(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 105.44 μmol , 1.0 당량)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(71.61 mg, 65.81 μmol , 62.42% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7774] MS (ESI) m/z : 987.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7775] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.99 - 12.75 (m, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 4H), 6.62 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 7H), 3.03 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 7H), 2.10 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (m, J = 10.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 2H)

[7776] 실시예 259. 화합물 328a의 제조



[7777]

[7778] 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H* 인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산

[7779] 단계 A. 에틸 (*E*)-3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트의 제조 절차

[7780] THF(20 mL) 중 (1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드 (368.69 mg, 1.64 mmol, 326.28 μ L, 1.5 당량)의 용액에 -10°C에서 LiHMDS(1 M, 2.19 mL, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, (1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(385 mg, 1.10 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 NH₄Cl(20 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 4% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 (*E*)-3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(430 mg, 918.70 μ mol, 83.52% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[7781] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 6.4, 16.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[7782] 단계 B. 에틸 3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트의 제조 절차

[7783] EtOH(4 mL) 중 에틸 (*E*)-3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(430 mg, 1.02 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 PtO₂(23.18 mg, 102.08 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 중간 N₂ 분위기 하에 구조 층을 통해 여과하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0-6% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(300 mg, 637.90 μ mol, 62.49% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7784] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.28 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 2H).

[7785] 단계 C. 3-(((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올의 제조 절차

[7786] THF(10 mL) 중 에틸 3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(150 mg, 354.39 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiAlH₄(13.45 mg, 354.39 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na₂SO₄(3 mL)로 킨칭하였다. 유기상을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(50 mg, 131.16 μ mol, 37.01% 수

을)을 황색 오일로서 얻었다.

[7787] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.04 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 4H), 1.23 - 1.16 (m, 3H), 1.09 - 0.98 (m, 2H).

[7788] 단계 D. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로판알의 제조 절차

[7789] DCM(5 mL) 중 (COCl)₂(33.29 mg, 262.31 μ mol, 22.96 μ L, 2 당량)의 용액을 -78℃까지 냉각시키고, DMSO(40.99 mg, 524.62 μ mol, 40.99 μ L, 4 당량)를 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(50 mg, 131.16 μ mol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. TEA(79.63 mg, 786.93 μ mol, 109.53 μ L, 6 당량)를 -70℃에서 혼합물에 적가하고, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로판알(50 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7790] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.67 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 2.45 (t, J = 1.6, 7.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 2H).

[7791] 단계 E. 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7792] DCM(3 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로판알 (60 mg, 158.22 μ mol, 1 당량) 및 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(69.08 mg, 189.87 μ mol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 NaOAc(12.98 mg, 158.22 μ mol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 이 혼합물에 NaBH(OAc)₃(167.67 mg, 791.12 μ mol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃ 내지 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 H₂O(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(5 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 7% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(110 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7793] MS (ESI) m/z : 690.2 [M+H]⁺.

[7794] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7795] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(110 mg, 159.28 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(117.08 mg, 191.14 μ mol, 1.2 당량), KF(27.76 mg, 477.85 μ mol, 11.19 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(23.20 mg, 31.86 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트(110

mg, 89.36 μmol , 56.10% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7796] MS (ESI) m/z : 1096.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

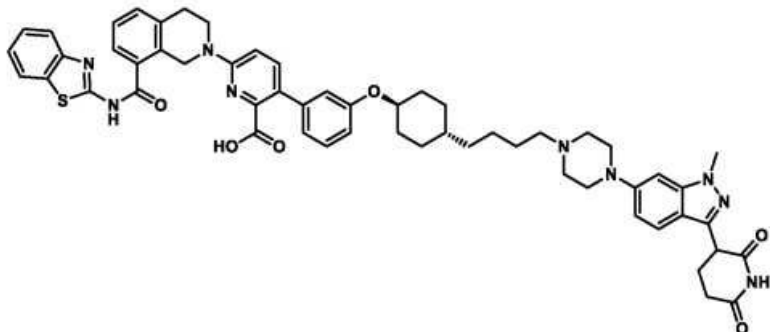
[7797] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산의 제조 절차

[7798] TFA(1 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트(110 mg, 100.34 μmol , 1 당량)의 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산(31.76 mg, 28.28 μmol , 28.19% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7799] MS (ESI) m/z : 1040.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7800] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.15 - 12.42 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 7H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 2H), 4.43 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (s, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 6H), 2.42 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.08 (q, J = 12.0 Hz, 2H).

[7801] 실시예 260. 화합물 329a의 제조



[7802]

[7803] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산

[7804] 단계 A. 메틸 (1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7805] 톨루엔(25 mL) 중 3-브로모페놀 (2.5 g, 14.45 mmol, 1.0 당량)의 용액에 25°C에서 메틸 4-하이드록시사이클로헥산카르복실레이트(2.29 g, 14.45 mmol, 1.0 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스파닐리덴)아세트니트릴(4.19 g, 17.34 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 120°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 메틸 (1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(6 g, 13.39 mmol, 46.34% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[7806] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ = 7.16 - 7.06 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.17 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H)

[7807] 단계 B. ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)메탄올의 제조 절차

[7808] THF(30 mL) 중 메틸 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(3 g, 6.71 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 LiAlH₄(305.36 mg, 8.05 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₄ · 10 H₂O(1 g)로 켄칭하고, 20℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(100 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)메탄올(1.68 g, 5.68 mmol, 84.78% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7809] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 2H)

[7810] 단계 C. (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드의 제조 절차

[7811] DCM(20 mL) 중 DMSO(1.84 g, 23.56 mmol, 1.84 mL, 4.0 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(1.50 g, 11.78 mmol, 1.03 mL, 2.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, DCM(5 mL) 중 ((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)메탄올(1.68 g, 5.89 mmol, 1.0 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(3.58 g, 35.35 mmol, 4.92 mL, 6.0 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(20 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(1.7 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7812] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.60 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 4H), 1.48 - 1.36 (m, 4H)

[7813] 단계 D. 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모벤젠의 제조 절차

[7814] THF(15 mL) 중 3-벤질옥시프로필 (트리페닐) 포스포늄;브로마이드(3.10 g, 6.30 mmol, 1.05 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 용액에 LiHMDS(1 M, 7.20 mL, 1.2 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 2시간 동안 교반하였다. (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(1.7 g, 6.00 mmol, 1.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 교반을 N₂ 하에 25℃에서 14시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 수성 NH₄Cl(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모벤젠(1.98 g, 4.77 mmol, 79.40% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[7815] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ = 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (dd, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 2H)

[7816] 단계 E. 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(벤질옥시)부틸)사이클로헥실)옥시)-3-브로모벤젠의 제조 절차

[7817] EtOH(20 mL) 중 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모벤젠 (1.68 g, 4.04 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 PtO₂(183.69 mg, 808.93 μmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(벤질옥시)부틸)사이클로헥실)옥시)-3-브로모벤젠(1.32

g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7818] **단계 F. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올의 제조 절차**

[7819] DCM(15 mL) 중 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(벤질옥시)부틸)사이클로헥실)옥시)-3-브로모벤젠 (1.32 g, 3.16 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 하에 0℃에서 TMSI(1.90 g, 9.49 mmol, 1.29 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(20 mL × 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(20 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(930 mg, 2.50 mmol, 78.98% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7820] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 4H), 1.21 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)

[7821] **단계 G. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차**

[7822] DCM(4 mL) 중 DMSO(381.99 mg, 4.89 mmol, 381.99 μL, 4.0 당량)의 용액을 N₂ 분위기 하에 -70℃에서 DCM(0.5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (310.29 mg, 2.44 mmol, 213.99 μL, 2.0 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후, DCM(0.5 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(400.00 mg, 1.22 mmol, 1.0 당량)을 -70℃에서 적가하였다. 용액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(742.10 mg, 7.33 mmol, 1.02 mL, 6.0 당량)를 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(10 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부타날(500 mg, 조 물질)을 무색 오일로서 얻었다.

[7823] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 2H)

[7824] **단계 H. 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차**

[7825] DCM(5 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부타날(250 mg, 628.77 μmol, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일) 피페리딘-2, 6-디온(251.65 mg, 691.64 μmol, 1.1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃(399.78 mg, 1.89 mmol, 3 당량)를 25℃에서 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM : MeOH = 20 : 1)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(237 mg, 323.88 μmol, 51.51% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7826] MS (ESI) *m/z*: 636.3 [M+H]⁺.

[7827] **단계 I. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차**

[7828] 디옥산(3 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(237.00 mg, 372.28 μmol, 1.0 당량), tert-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-

2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(250.84 mg, 409.51 μmol , 1.1 당량), KF(64.88 mg, 1.12 mmol, 26.16 μL , 3.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐) 페닐]팔라듐 (1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(54.22 mg, 74.46 μmol , 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0 ~ 6% DCM / MeOH)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(300 mg, 245.80 μmol , 66.03% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7829] MS (ESI) m/z : 1042.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

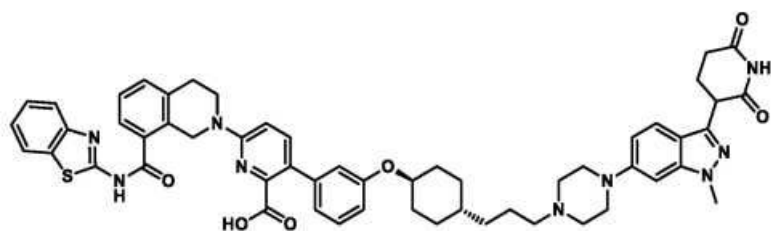
[7830] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산의 제조 절차

[7831] DCM(1.5 mL) 및 TFA(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(300 mg, 287.83 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산(58.65 mg, 56.03 μmol , 19.47% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7832] MS (ESI) m/z : 986.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[7833] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.2, 16.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.24 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 7H), 2.42 (s, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.06 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.36 - 1.17 (m, 8H), 1.09 - 0.97 (m, 2H)

[7834] 실시예 261. 화합물 330a의 제조



[7835]

[7836] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산

[7837] 단계 A. 에틸 (E)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트의 제조 절차

[7838] THF(5 mL) 중 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(1.19 g, 5.30 mmol, 1.05 mL, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 이 혼합물에 LiHMDS(1 M, 6.89 mL, 1.3 당량)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 -78°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, THF(15 mL) 중 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(1.5 g, 5.30 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -40°C 까지 서서히 가온시키고, N_2 분위기 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (15 mL)의 첨가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(15 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0

~ 15% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(850 mg, 2.41 mmol, 45.42% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7839] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 6.8, 16.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[7840] **단계 B. 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트의 제조 절차**

[7841] EtOH(5 mL) 중 에틸 (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)아크릴레이트(750 mg, 2.12 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 PtO_2 (48.21 mg, 212.31 μmol , 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2 로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 psi) 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(750 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[7842] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.28 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 3H), 1.12 - 1.02 (m, 2H)

[7843] **단계 C. 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올의 제조 절차**

[7844] THF(8 mL) 중 에틸 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(750 mg, 2.11 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiAlH_4 (80.13 mg, 2.11 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (200 mg)로 켄칭하고, 20°C까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 여과하고, DCM(250 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(700 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7845] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 4.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.37 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 0.99 (m, 2H)

[7846] **단계 D. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로파날의 제조 절차**

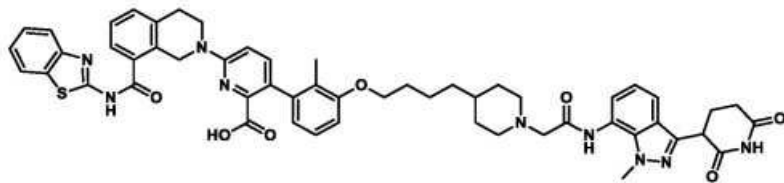
[7847] DCM(10 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(567.30 mg, 4.47 mmol, 391.24 μL , 2.0 당량)의 용액을 N_2 분위기 하에 -78°C에서 DCM(5 mL) 중 DMSO(698.45 mg, 8.94 mmol, 698.45 μL , 4.0 당량)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 90분 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(700 mg, 2.23 mmol, 1.0 당량)을 -78°C에서 적가하였다. 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(1.36 g, 13.41 mmol, 1.87 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 H_2O (5 mL)로 켄칭하고, DCM(5 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로파날(600 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7848] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.68 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.16 (m, 4H), 1.12 - 0.99 (m, 2H)

[7849] **단계 E. 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차**

- [7850] DCM(3 mL) 중 3-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(210.39 mg, 642.65 μmol , 1.0 당량) 및 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로판알 (200 mg, 642.65 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (408.61 mg, 1.93 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(190 mg, 248.60 μmol , 38.68% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7851] MS (ESI) m/z : 622.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [7852] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [7853] 디옥산(3 mL)과 H_2O (0.3 mL) 중 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모페녹시)사이클로헥실)프로필)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(190 mg, 305.17 μmol , 1.0 당량)과 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카복실레이트(224.32 mg, 366.21 μmol , 1.2 당량)의 용액에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1^+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(22.22 mg, 30.52 μmol , 0.1 당량) 및 KF(53.19 mg, 915.52 μmol , 21.45 μL , 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 6% 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(210 mg, 180.72 μmol , 59.22% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [7854] MS (ESI) m/z : 515.1 $[\text{M}/2+\text{H}]^+$.
- [7855] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산의 제조 절차
- [7856] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(210 mg, 204.23 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜린산(86.61 mg, 85.10 μmol , 41.67% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.
- [7857] MS (ESI) m/z : 972.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [7858] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.36 - 12.34 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 5H), 3.26 - 2.24 (m, 2H), 3.02 - 3.01 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 5H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 2H), 1.79 - 1.77 (m, 2H), 1.53 - 1.51 (m, 2H), 1.39 - 1.13 (m, 6H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

[7859] 실시예 262. 화합물 213의 제조



[7860]

[7861] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7862] 단계 A. 메틸 2-(4-(4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)부틸)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[7863] 1,4-디옥산(15 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-카복실레이트(2.2 g, 1 당량, 5.3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.0 g, 1.5 당량, 8.0 mmol), 포타슘 아세테이트(1.6 g, 3 당량, 16 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ adduct (0.22 g, 0.05 당량, 0.26 mmol)의 용액을 질소로 퍼지하고, 85°C까지 가열하였다. 16시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 생성된 조 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0% - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 2-(4-(4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)부틸)피페리딘-1-일)아세테이트(2.6 g, 5.7 mmol)를 무색 오일로서 얻었다.

[7864] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7865] 1,4-디옥산(7.5 mL) 및 K₃PO₄(1.5 M, 2.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-브로모피콜리네이트(500 mg, 1 당량, 884 μmol), 메틸 2-(4-(4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)부틸)피페리딘-1-일)아세테이트(512 mg, 1.3 당량, 1.15 mmol) 및 CataCXium PD G3(64.4 mg, 0.1 당량, 88.4 μmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 100°C에서 가열하였다. 40분 후, 반응 용기를 마이크로웨이브로부터 제거하고, 종래의 가열에 의해 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 반응 용액을 여과하고, 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[7866] 단계 C. 2-(4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)부틸)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[7867] 메탄올 (5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(711 mg, 884 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH 수용액(1 M, 1 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 60°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 용액을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)부틸)피페리딘-1-일)아세트산(2개 단계에 걸쳐 278 mg, 352 μmol, 40% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 791.2 [M+H]⁺.

[7868] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7869] MeCN(5 mL) 중 2-(4-(4-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)부틸)피페리딘-1-일)아세트산(60 mg, 1 당량, 76 μmol), 3-(7-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(24 mg, 1.2 당량, 91 μmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸클로로포름아미디늄-헥사플루오로포스페이트 (26 mg, 1.2 당량, 91 μmol) 및 1-메틸이미다졸(22 mg, 21 μL, 3.5 당량, 0.27 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 용액을 여과하고, 농축시켜 조 물질 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

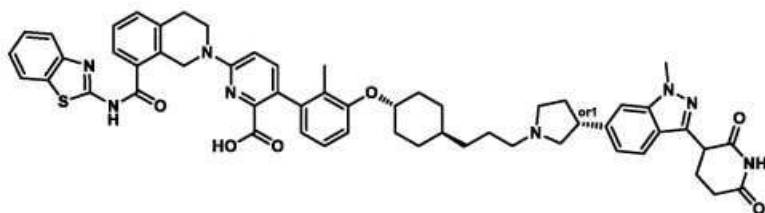
[7870] MS (ESI) m/z : 516.0 $[M+H]^+$.

[7871] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[7872] DCM(4 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(78 mg, 76 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 용액을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DMSO에 재현탁시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(4-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)부톡시)-2-메틸페닐)피콜린산(17 mg, 17 μ mol, 23% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다.

[7873] MS (ESI) m/z : 974 $[M+H]^+$. ^1H NMR은 구조와 일관된다.

[7874] 실시예 263. 화합물 331a의 제조



[7875]

[7876] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7877] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(3-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7878] 단계 A. *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7879] EtOH(20 mL) 및 THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.2 g, 7.11 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(2.10 g, 1.97 mmol, 10% 순도, 0.278 당량), Pd(OH)₂(2.10 g, 14.95 mmol, 2.10 당량) 및 AcOH(426.96 mg, 7.11 mmol, 407.02 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(200 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(3.05 g, 조 물질)를 갈색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[7880] 단계 B. 3-[1-메틸-6-[(3R)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7881] 디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(3.0 g, 7.27 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 21.05 mL, 11.58 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-6-[(3R)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(1345.01 mg, 7.26 mmol, 99.80% 수율, HCl)을 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 313.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 9.88 - 9.57 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.17

(dd, $J = 5.2, 13.6$ Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).

[7882] 단계 C. 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날의 제조 절차

[7883] DCM(10 mL) 중 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-올(500 mg, 1.53 mmol, 1.0 당량)과 DMP(972.04 mg, 2.29 mmol, 710.04 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 35°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, DCM(20 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날(530 mg, 1.63 mmol, 53.33% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7884] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.68 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 3H), 1.04 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H).

[7885] 단계 D. 3-(6-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7886] DCM(2 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파날(100 mg, 307.47 μ mol, 1.0 당량), 3-(1-메틸-6-((*R*)-피롤리딘-3-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(115.25 mg, 368.96 μ mol, 1.2 당량) 및 NaOAc(25.22 mg, 307.47 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 NaBH(OAc)₃(325.82 mg, 1.54 mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(6-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(200 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7887] MS (ESI) m/z : 621.4 [M+H]⁺.

[7888] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[7889] 디옥산(6 mL) 및 H₂O(0.6 mL) 중 3-(6-((*R*)-1-(3-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(200 mg, 248.71 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤리네이트(182.82 mg, 298.45 μ mol, 1.2 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(36.23 mg, 49.74 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(72.25 mg, 1.24 mmol, 29.13 μ L, 5.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하였다. 이렇게 해서 수득된 생성물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(120 mg, 93.24 μ mol, 37.49% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7890] MS (ESI) m/z : 1027.6 [M+H]⁺.

[7891] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리산]의 제조 절차

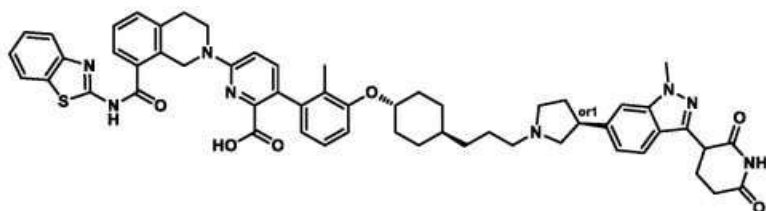
[7892] TFA(1.5 mL) 및 DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-

2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 116.81 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 35℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](65.65 mg, 65.30 μ mol, 55.90% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7893] MS (ESI) m/z : 971.7 [M+H]⁺.

[7894] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.96 - 12.77 (m, 1H), 12.67 - 12.45 (m, 1H), 10.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.42 - 1.23 (m, 6H), 1.17 - 1.01 (m, 3H).

[7895] 실시예 264. 화합물 331b의 제조



[7896] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7898] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(3-((3*S**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7899] 단계 A. *tert*-부틸 3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7900] DME(2 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(15 g, 29.98 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 3-브로모피롤리딘-1-카르복실레이트(9.75 g, 38.97 mmol, 1.3 당량), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆)₃(336.31 mg, 299.77 μ mol, 0.01 당량), NiCl₂.dtbpy(178.96 mg, 449.65 μ mol, 0.015 당량), TTMS(7.45 g, 29.98 mmol, 9.25 mL, 1 당량) 및 Na₂CO₃(6.35 g, 59.95 mmol, 2 당량)의 용액을 밀봉하고, 질소 하에 배치하였다. 반응물을 교반하고, 10 W 푸른색 LED 램프(3 cm 이격)로 조사하고, 이때 물을 냉각시켜 반응 온도를 25℃에서 14시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, H₂O(500 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 35% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(10.5 g, 17.06 mmol, 56.92% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 591.3 [M+H]⁺.

[7901] 단계 B. *tert*-부틸 (3*R*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7902] *tert*-부틸 3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 이성질체를 SFC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트

(3.5 g, 5.75 mmol, 32.33% 수율)를 황색 오일 그리고 *tert*-부틸 (3*R*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(4.2 g, 6.97 mmol, 39.20% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 591.3 [M+H]⁺. MS (ESI) m/z : 591.3 [M+H]⁺.

[7903] 단계 C. *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7904] EtOH(20 mL) 및 THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 5.93 mmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(2 g, 1.88 mmol, 10% 순도, 0.317 당량), Pd(OH)₂(2 g, 14.24 mmol, 2.40 당량) 및 AcOH(355.81 mg, 5.93 mmol, 339.19 μ L, 1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(200 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.7 g, 조 물질)를 갈색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[7905] 단계 D. 3-[1-메틸-6-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7906] 디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3*S*)-3-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(2.65 g, 6.42 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 20.78 mL, 12.94 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-6-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(1287.35 mg, 6.30 mmol, 98.13% 수율, 2HCl)을 분홍색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 313.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 9.84 - 9.64 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H).

[7907] 단계 E. 3-(6-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7908] DCM(5 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판올 (100 mg, 307.47 μ mol, 1.0 당량) 및 3-[1-메틸-6-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(105.65 mg, 338.21 μ mol, 1.1 당량)의 용액에 25℃에서 1시간 동안 NaOAc(50.45 mg, 614.93 μ mol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 그 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(325.82 mg, 1.54 mmol, 5.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 이를 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(15 mL)과 물(8 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(6-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(130 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다.

[7909] MS (ESI) m/z : 621.2 [M+H]⁺.

[7910] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[7911] 디옥산(6 mL) 및 H₂O(0.6 mL) 중 3-(6-((*S*)-1-(3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로필)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(130 mg, 209.14 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(140.92 mg, 230.05 μ mol, 1.1 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(30.46 mg, 41.83 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(60.75 mg, 1.05 mmol, 24.50 μ L, 5.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 12:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(100 mg, 70.09 μ

mol, 33.51% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7912] MS (ESI) m/z : 514.5 $[M/2+H]^+$.

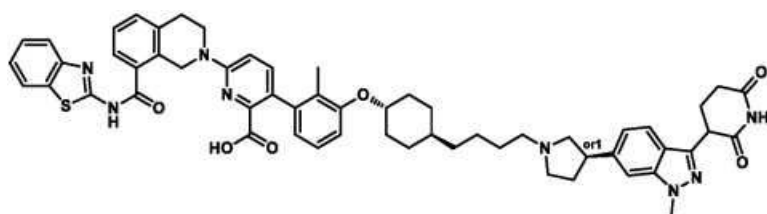
[7913] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산]의 제조 절차

[7914] TFA(3 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(100 mg, 97.34 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산](37.80 mg, 37.28 μ mol, 38.30% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7915] MS (ESI) m/z : 971.7 $[M+H]^+$.

[7916] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.37 (dd, J = 8.0, 10.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 8.8, 13.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 4H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

[7917] 실시예 265. 화합물 332a의 제조



[7918]

[7919] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[7920] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산]

[7921] 단계 A. 3-(6-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7922] DCM(1 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(100 mg, 294.75 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 NaOAc(36.27 mg, 442.13 μ mol, 1.5 당량) 및 3-(1-메틸-6-((*R*)-피롤리딘-3-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(113.10 mg, 324.23 μ mol, 1.1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH(OAc)₃(312.35 mg, 1.47 mmol, 5.0 당량)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100 mL) 및 물(100 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하였다. 유기층을

조합하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(6-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(150 mg, 235.99 μ mol, 80.06% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[7923] MS (ESI) m/z : 635.4 [M+H]⁺

[7924] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[7925] 디옥산(2 mL) 중 3-(6-((*R*)-1-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(150 mg, 235.99 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(187.92 mg, 306.78 μ mol, 1.3 당량), KF(68.55 mg, 1.18 mmol, 27.64 μ L, 5 당량), H₂O(0.2 mL) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(34.37 mg, 47.20 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 15:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 76.83 μ mol, 32.56% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7926] MS (ESI) m/z : 1041.7 [M+H]⁺

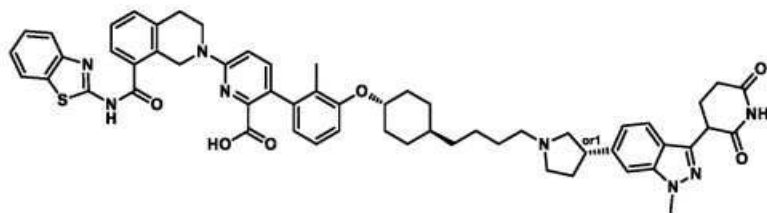
[7927] 단계 C. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7928] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 76.83 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(4.61 g, 40.39 mmol, 3 mL, 525.68 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](47.78 mg, 47.56 μ mol, 61.91% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7929] MS (ESI) m/z : 985.7 [M+H]⁺

[7930] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.08 - 12.48 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.79 - 1.77 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 4H), 1.25 - 1.23 (m, 4H), 1.12 - 1.00 (m, 2H)

[7931] 실시예 266. 화합물 332b의 제조



[7932]

[7933] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산

[7934]

[6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(4-((3*S**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산]

[7935]

단계 A. 3-(6-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[7936]

DCM(2 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(100 mg, 294.75 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 3-(1-메틸-6-((*S*)-피롤리딘-3-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(101.28 mg, 324.23 μ mol, 1.1 당량), NaOAc(36.27 mg, 442.13 μ mol, 1.5 당량) 및 NaBH(OAc)₃(312.35 mg, 1.47 mmol, 5.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 H₂O(20 mL)로 희석시키고, DCM(30 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 DCM(20 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(6-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(150 mg, 235.99 μ mol, 80.06% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7937]

MS (ESI) m/z : 635.4 [M+H]⁺.

[7938]

단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[7939]

디옥산(2 mL) 중 3-(6-((*S*)-1-(4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부틸)피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(150 mg, 235.99 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤리네이트(173.46 mg, 283.18 μ mol, 1.2 당량), KF(27.42 mg, 471.97 μ mol, 11.06 μ L, 2.0 당량), [(2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(¹);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(34.37 mg, 47.20 μ mol, 0.2 당량) 및 H₂O(1 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 0 / 1 $\rightarrow$ DCM / MeOH = 15 / 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(100 mg, 96.03 μ mol, 40.69% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[7940]

MS (ESI) m/z : 1041.7 [M+H]⁺

[7941]

단계 C. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-(4-((3*S**)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-

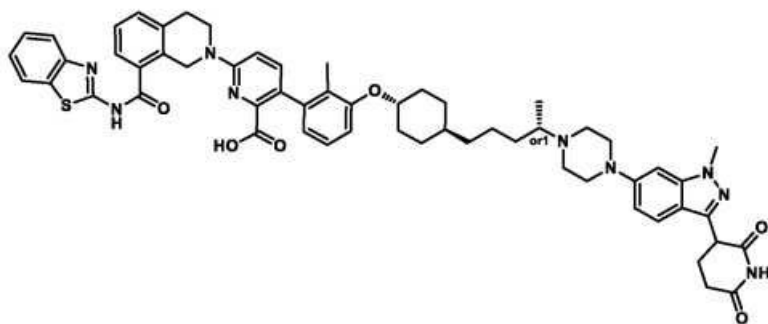
2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7942] TFA(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 96.03 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 DCM(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피롤리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](34.50 mg, 32.95 μ mol, 34.31% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[7943] MS (ESI) m/z : 985.7 [M+H]⁺.

[7944] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.04 - 3.02 (m, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 3H), 1.80 - 1.78 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 4H), 1.26 - 1.24 (m, 4H), 1.12 - 1.02 (m, 2H).

[7945] 실시예 267. 화합물 333a의 제조



[7946]

[7947] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[7948] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[7949] 단계 A. 5-(((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-올의 제조 절차

[7950] THF(25 mL) 중 4-(((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(2.5 g, 7.37 mmol, 1.0 당량)의 용액에 -70℃에서 MeMgBr(3 M, 4.91 mL, 2.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성NH₄Cl(200 mL)로 퀀칭하고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(100 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 13% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 5-(((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-올(2.0 g, 5.07 mmol, 68.75% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다.

[7951] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 7H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.0

Hz, 5H)

[7952] 단계 B. 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-온의 제조 절차

[7953] DCM(20 mL) 중 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-올 (2.3 g, 6.47 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 DMP(5.49 g, 12.95 mmol, 4.01 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 13% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-온(2.0 g, 5.66 mmol, 87.45% 수율)을 백색 오일로서 얻었다.

[7954] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 5H), 1.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (td, *J* = 7.2, 15.1 Hz, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H)

[7955] 단계 C. tert-부틸 4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7956] DCM(10 mL) 중 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-온(500 mg, 1.42 mmol, 1.0 당량)과 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(289.95 mg, 1.56 mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. NaBH(OAc)₃(1.50 g, 7.08 mmol, 5.0 당량)를 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(0.5 g, 926.38 μmol, 65.46% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[7957] 단계 D. tert-부틸 4-((S)-5-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7958] tert-부틸 4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(1.0 g, 1.91 mmol, 1.0 당량)의 입체이성질체를 SFC에 의해 분리하여 tert-부틸 4-((S)-5-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(490 mg, 935.93 μmol, 49.00% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7959] 단계 E. 1-((S)-5-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진의 제조 절차

[7960] HCl/디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 4-((S)-5-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 1.15 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 1-((S)-5-((1*s*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진(400 mg, 925.78 μmol, 80.78% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다.

[7961] MS (ESI) *m/z*: 423.3 [M+H]⁺

[7962] 단계 F. [3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]보론산의 제조 절차

[7963] THF(5 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(2.0 g, 4.00 mmol, 1.0 당량)과 트리아소프로필 보레이트(2.26 g, 11.99 mmol, 2.76 mL, 3.0 당량)의 용액에 *n*-BuLi(2.5 M, 3.20 mL, 2.0 당량)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl(100 mL)로 희석시키고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 2% 디클로로메탄: 메탄올)에 의해 정제하여 [3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]보론산(1.9 g, 3.47 mmol, 86.84% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

- [7964] MS (ESI) m/z : 466.3 [M+H]⁺
- [7965] 단계 G. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((S)-5-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸의 제조 절차
- [7966] DCE(10 mL) 중 1-((S)-5-((1s, 4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진(50 mg, 118.08 μ mol, 1.0 당량), [3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]보론산(65.93 mg, 141.70 μ mol, 1.2 당량), Cu(OAc)₂(4.29 mg, 23.62 μ mol, 0.2 당량), TEA(35.85 mg, 354.25 μ mol, 49.31 μ L, 3 당량) 및 4A MS(1 g, 118.08 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, O₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 O₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20 : 1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((S)-5-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸(100 mg, 58.13 μ mol, 12.31% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7967] MS (ESI) m/z : 842.7 [M+H]⁺
- [7968] 단계 H. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1H-인다졸의 제조 절차
- [7969] DMSO(10 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((S)-5-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸(100 mg, 118.64 μ mol, 1.0 당량), B₂pin₂(60.25 mg, 237.28 μ mol, 2.0 당량), KOAc(34.93 mg, 355.91 μ mol, 3.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(8.68 mg, 11.86 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(50 mL)로 희석시키고, EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20 : 1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1H-인다졸(70 mg, 39.33 μ mol, 33.15% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7970] MS (ESI) m/z : 890.8 [M+H]⁺
- [7971] 단계 I. 3-(1-메틸-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [7972] THF(5 mL) 및 EtOH(5 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-((S)-5-((1r,4R)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1H-인다졸(70 mg, 78.65 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(8.37 mg, 7.87 μ mol, 10% 순도, 0.1 당량) 및 Pd(OH)₂(5.52 mg, 7.87 μ mol, 20% 순도, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80 mg, 50.58 μ mol, 64.31% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [7973] MS (ESI) m/z : 712.7 [M+H]⁺
- [7974] 단계 J. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [7975] 디옥산(10 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 3-(1-메틸-6-(4-((S)-5-((1r,4r)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(80 mg, 112.40 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-

일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트(76.27 mg, 134.88 μmol , 1.2 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(8.19 mg, 11.24 μmol , 0.1 당량) 및 KF(19.59 mg, 337.20 μmol , 7.90 μL , 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM: MeOH = 20 : 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30 mg, 19.62 μmol , 17.46% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[7976] MS (ESI) m/z : 1070.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

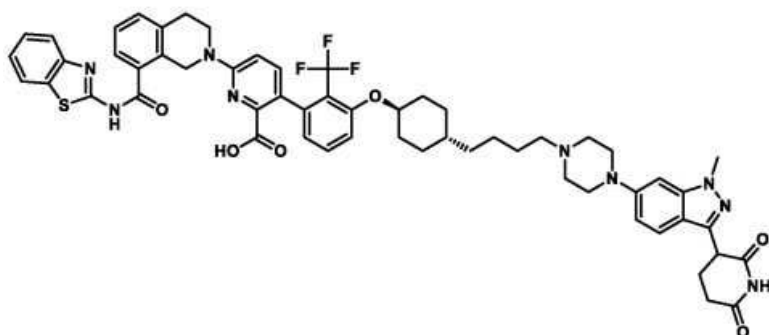
[7977] 단계 K. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((4*S**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[7978] TFA(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30 mg, 28.03 μmol , 1.0 당량)의 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((4*S**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](14.11 mg, 13.56 μmol , 48.39% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[7979] MS (ESI) m/z : 1014.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[7980] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.84 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 6H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 3H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 5H), 3.19 (s, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 6H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 4H), 1.28 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[7981] 실시예 268. 화합물 319a의 제조



[7982]

[7983] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산

[7984] 단계 A. 메틸 (1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조 절차

[7985] 톨루엔(40 mL) 중 메틸 (1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카르복실레이트(1.58 g, 9.96 mmol, 1.2 당량), 3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페놀(2 g, 8.30 mmol, 1.0 당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세트니트릴(2.60 g, 10.79 mmol, 1.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 100 / 1)에 의해 정제하여 메틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(2 g, 2.62 mmol, 31.61% 수율, 50% 순도)를 황색 오일로서 얻었다.

[7986] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 4H).

[7987] 단계 B. ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)메탄올의 제조 절차

[7988] THF(40 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르복실레이트(2 g, 2.62 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 혼합물에 LiAlH₄(2.5 M, 1.05 mL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 수성 Na₂SO₄(0.4 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 19% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)메탄올(450 mg, 1.15 mmol, 43.71% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[7989] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 2H).

[7990] 단계 C. (1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드의 제조 절차

[7991] DCM(40 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(323.45 mg, 2.55 mmol, 223.07 μL, 2.0 당량)의 용액을 -78°C까지 냉각시키고, DMSO(398.22 mg, 5.10 mmol, 398.22 μL, 4.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, ((1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)메탄올(450 mg, 1.27 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. TEA(773.59 mg, 7.64 mmol, 1.06 mL, 6 당량)를 -78°C에서 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25°C까지 가온시키고, N₂ 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 물(40 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 (1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(400 mg, 1.03 mmol, 80.46% 수율)를 붉은색 오일로서 얻었다.

[7992] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.61 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.55 - 1.40 (m, 4H).

[7993] 단계 D. 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조 절차

[7994] THF(30 mL) 중 (3-(벤질옥시)프로필)트리페닐포스폰늄 브로마이드(1.12 g, 2.28 mmol, 2.0 당량)의 용액에 0°C에서 LiHMDS(1 M, 3.42 mL, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이후, (1r,4r)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥산-1-카르브알데하이드(400 mg, 1.14 mmol, 1.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 수성 NH₄Cl(30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 3% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로

헥실)옥시)-3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠(470 mg, 875.12 μmol , 76.77% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[7995] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 7H), 5.52 - 5.18 (m, 2H), 4.55 - 4.36 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 3H), 2.03 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 2H).

[7996] 단계 E. 1-(((1s,4r)-4-(4-(벤질옥시)부틸)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠의 제조 절차

[7997] EtOAc(5 mL) 중 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(벤질옥시)부트-1-엔-1-일)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠(470 mg, 972.36 μmol , 1.0 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Rh/ Al_2O_3 (235.00 mg, 2.28 mmol, 2.35 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 중간 N_2 분위기 하에 구조 층을 통해 여과하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(((1s,4r)-4-(4-(벤질옥시)부틸)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠(460 mg, 조 물질)을 무색 오일로서 얻었다.

[7998] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 7H), 4.44 (s, 3H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 2.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 4H), 1.24 - 1.14 (m, 3H), 1.10 - 0.94 (m, 2H).

[7999] 단계 F. 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올의 제조 절차

[8000] DCM(10 mL) 중 1-(((1s,4r)-4-(4-(벤질옥시)부틸)사이클로헥실)옥시)-3-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤젠 (460 mg, 947.72 μmol , 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 TMSI(568.90 mg, 2.84 mmol, 387.00 μL , 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 채칭하고 디클로로메탄(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 화합물 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(220 mg, 500.94 μmol , 52.86% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[8001] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 4.44 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 2H).

[8002] 단계 G. 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차

[8003] -78℃까지 냉각된 DCM(30 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(141.30 mg, 1.11 mmol, 97.45 μL , 2.0 당량)의 용액에 DMSO(173.95 mg, 2.23 mmol, 173.95 μL , 4.0 당량)를 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(220 mg, 556.60 μmol , 1.0 당량)을 적가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. TEA(337.94 mg, 3.34 mmol, 464.84 μL , 6.0 당량)를 -78℃에서 혼합물에 적가하고, 혼합물을 25℃까지 가온시키고, N_2 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5 mL)로 채칭하고 디클로로메탄(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 12% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부타날(190 mg, 386.53 μmol , 69.45% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[8004] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.66 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 2.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.24 (m, 3H), 1.22 - 1.13 (m, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 2H).

[8005] 단계 H. 3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-

메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8006] DCM(10 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부타날(190 mg, 483.17 μ mol, 1.0 당량), 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(193.38 mg, 531.48 μ mol, 1.1 당량, HCl) 및 NaOAc(39.64 mg, 483.17 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, NaBH(OAc)₃(512.02 mg, 2.42 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고 디클로로메탄(10 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10 mL $\times$ 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(240 mg, 조 물질)을 백색 오일로서 얻었다.

[8007] MS (ESI) m/z : 706.1 [M+H]⁺.

[8008] 단계 I. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8009] 디옥산(4 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(240 mg, 340.61 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(250.37 mg, 408.73 μ mol, 1.2 당량), KF(59.36 mg, 1.02 mmol, 23.94 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(49.61 mg, 68.12 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 20% 디클로로메탄 / 메탄올)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트(300 mg, 221.56 μ mol, 65.05% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[8010] MS (ESI) m/z : 1110.5 [M+H]⁺.

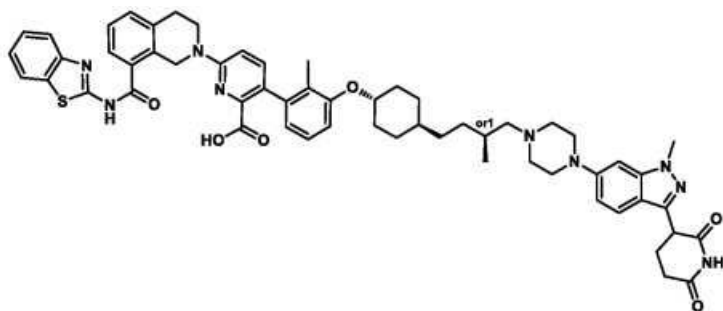
[8011] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산의 제조 절차

[8012] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜리네이트(300 mg, 270.20 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(3.07 g, 26.92 mmol, 2 mL, 99.65 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐)피콜린산(30.62 mg, 28.20 μ mol, 10.44% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.

[8013] MS (ESI) m/z : 1054.5 [M+H]⁺.

[8014] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.27 - 12.29 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 7H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 - 4.87 (m, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.43 (s, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 3H).

[8015] 실시예 269. 화합물 308b의 제조



[8016]

[8017] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8018] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[8019] 단계 A. (S)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타날의 제조 절차

[8020] DCM(5 mL) 중 (S)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올(120 mg, 337.73 μ mol, 1.0 당량) 및 (1,1-디아세톡시-3-옥소-1,2-벤즈요도숙-1-일) 아세테이트(286.49 mg, 675.47 μ mol, 209.27 μ L, 2.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL $\times$ 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타날(90 mg, 254.75 μ mol, 75.43% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[8021] 단계 B. 3-(6-(4-((S)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8022] DCM(3 mL) 중 (S)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부타날(90 mg, 254.75 μ mol, 1.0 당량), 3-(1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(100.08 mg, 305.70 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 15시간 후, NaBH(OAc)₃(161.97 mg, 764.24 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, EtOAc(25 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(15 mL) $\times$ 3로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% - 10% DCM / MeOH)에 의해 정제하여 3-(6-(4-((S)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(60 mg, 90.27 μ mol, 35.44% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

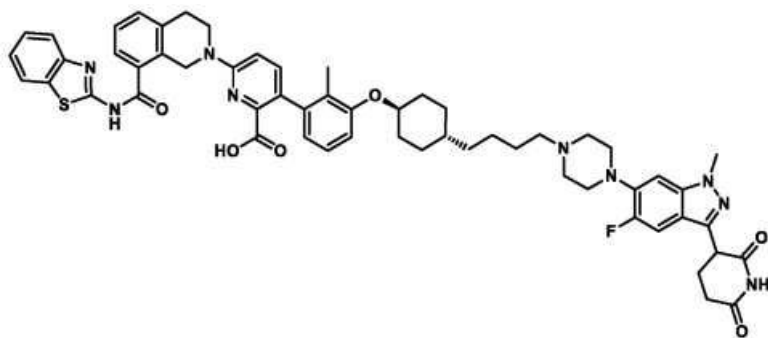
[8023] MS (ESI) m/z : 666.2 [M+H]⁺

[8024] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.21 (s, 4H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 4H), 1.13 - 0.98 (m, 4H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H)

[8025] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

- [8026] 디옥산(2 mL) 중
3-(6-(4-((S)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인
다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(82.94 mg, 135.40 μ mol, 1.5 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바
모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(60
mg, 90.27 μ mol, 1.0 당량), KF(1.5 M, 180.54 μ L, 3.0 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(6.57
mg, 9.03 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서
2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, DCM(25 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유
기층을 염수(15 mL × 3)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물
을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일
카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)
-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 79.95
 μ mol, 88.57% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.
- [8027] MS (ESI) m/z : 1070.8 [M+H]⁺
- [8028] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-
4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-
2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-
(((1*R*,4*r*)-4-((3*S**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부
틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차
- [8029] DCM(1 mL) 및 TFA(0.3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-
2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)
-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 84.08 μ mol, 1.0 당량)의 용액을
탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을
감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모
일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-
1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-
2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-
3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](27.48 mg,
26.56 μ mol, 31.59% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [8030] MS (ESI) m/z : 1014.4 [M+H]⁺
- [8031] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.91 - 12.58 (m, 1H), 10.90 - 10.78 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),
8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.39 -
7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 4.97 (s,
2H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.22 - 3.20 (m, 4H), 3.03 - 3.01 (m, 2H),
2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.90 - 1.85 (m,
3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 2H),
1.29 - 1.13 (m, 4H), 1.13 - 0.96 (m, 4H), 0.91 - 0.85 (m, 3H)

[8032] 실시예 270. 화합물 296a의 제조



[8033]

[8034] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[8035] 단계 A. 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날의 제조 절차

[8036] DCM(20 mL) 중 DMSO(457.88 mg, 5.86 mmol, 457.88 μ L, 4 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 -78°C 에서 DCM(2 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(371.91 mg, 2.93 mmol, 256.49 μ L, 2 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 90분 동안 교반하였다. 이후, DCM(2 mL) 중 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올(500 mg, 1.47 mmol, 1 당량)을 -78°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(889.49 mg, 8.79 mmol, 1.22 mL, 6 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 25°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 H_2O (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, DCM(5 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 5% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(400 mg, 1.02 mmol, 69.29% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[8037] MS (ESI) m/z : 340.1 $[M+H]^+$

[8038] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.77 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.85 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.6, 15.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H)

[8039] 단계 B. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[8040] 4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부타날(400 mg, 1.18 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(866.64 mg, 1.41 mmol, 1.2 당량), KF(205.49 mg, 3.54 mmol, 82.86 μ L, 3 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+)비스(1-아다만틸)-부틸-포스판 메탄설포네이트(171.73 mg, 235.80 μ mol, 0.2 당량)를 마이크로웨이브 튜브 내로 디옥산(1 mL) 및 H_2O (0.1 mL)에 흡수시켰다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브 반응기에서 100°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피롤리네이트(430 mg, 499.30 μ mol, 42.35% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[8041] MS (ESI) m/z : 745.7 $[M+H]^+$

[8042] 단계 C. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8043] 톨루엔(20 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸(850 mg, 1.64 mmol, 1 당

량) 및 *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(916.21 mg, 4.92 mmol, 3 당량)의 용액에 Pd₂(dba)₃(150.15 mg, 163.97 μmol, 0.1 당량), Cs₂CO₃(1.60 g, 4.92 mmol, 3 당량) 및 RuPhos(153.03 mg, 327.95 μmol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(700 mg, 1.11 mmol, 67.42% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[8044] MS (ESI) *m/z*: 624.5 [M+H]⁺.

[8045] 단계 D. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8046] THF(3 mL) 및 EtOH(3 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 961.98 μmol, 1 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd(OH)₂(202.64 mg, 144.30 μmol, 10% 순도, 0.15 당량), Pd/C(200 mg, 144.30 μmol, 10% 순도, 0.15 당량) 및 AcOH(173.31 mg, 2.89 mmol, 165.21 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(400 mg, 858.39 μmol, 89.23% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[8047] MS (ESI) *m/z*: 446.1 [M+H]⁺.

[8048] 단계 E. 3-(5-플루오로-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8049] HCl/디옥산(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(380 mg, 853.00 μmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어 3-(5-플루오로-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(300 mg, 762.66 μmol, 89.41% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[8050] MS (ESI) *m/z*: 345.9 [M+H]⁺.

[8051] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8052] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 134.24 μmol, 1 당량) 및 3-(5-플루오로-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(46.36 mg, 134.24 μmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 15.5시간 동안 교반하였다. 이 용액에 NaBH(OAc)₃(85.35 mg, 402.72 μmol, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 61.16 μmol, 45.56% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[8053] MS (ESI) *m/z*: 538.0 [M/2+H]⁺.

[8054] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

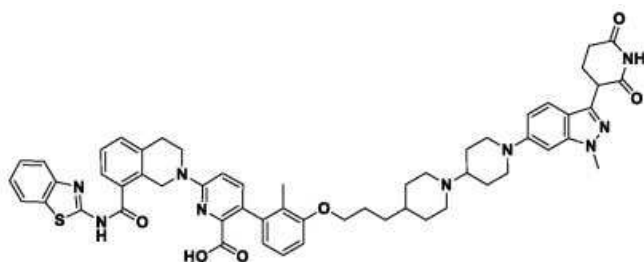
[8055] DCM(1.5 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(90 mg, 83.77 μmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(3-

(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(26.86 mg, 25.88 μmol , 30.89% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[8056] MS (ESI) m/z : 1018.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8057] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.8, 13.6 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.55 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 3H), 2.13 (dd, J = 5.6, 13.6 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.19 (m, 10H), 1.13 - 0.98 (m, 2H)

[8058] 실시예 271. 화합물 306의 제조



[8059]

[8060] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8061] 단계 A. 8-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸의 제조

[8062] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(500 mg, 1 당량, 999 μmol) 및 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(172 mg, 153 μL , 1.2 당량, 1.20 mmol)을 1,4-디옥산(10 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 (2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-다이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(83.6 mg, 0.1 당량, 99.9 μmol), 뒤이어 소듐 2-메틸프로판-2-올레이트(288 mg, 1.50 mL, 2.0 molar, 3 당량, 3.00 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 N_2 로 퍼지하고, 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 그 후에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 8-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(452 mg, 803 μmol , 80.4%)을 주황색 오일로서 제공하였다.

[8063] MS (ESI) m/z : 563.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[8064] 단계 B. 3-(1-메틸-6-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[8065] 8-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(450 mg, 1 당량, 800 μmol)을 에틸 아세테이트(10 mL) 및 DMF(1 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 Pd/C(426 mg, 10 중량%, 0.5 당량, 400 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 분위기 하에 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 행구었다(3회). 그 후에, 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-6-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(225 mg, 585 μmol , 73.2%)을 유백색 고체로서 얻었다.

[8066] MS (ESI) m/z : 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[8067] 단계 C. 3-(1-메틸-6-(4-옥소피페리딘-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

- [8068] 3-(1-메틸-6-(1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(180 mg, 1 당량, 468 μmol)을 물(2 mL) 및 포름산(21.6 mg, 17.7 μL , 1 당량, 468 μmol)에 용해시켰다. 반응물을 60°C 내지 80°C에서 8시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 농축시켜 3-(1-메틸-6-(4-옥소피페리딘-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(155 mg, 455 μmol , 97.3%)을 갈색 고체로서 제공하였다.
- [8069] MS (ESI) m/z : 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [8070] 단계 D. 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀의 제조
- [8071] 3-브로모-2-메틸페놀(2 g, 1 당량, 0.01 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(4 g, 1.5 당량, 0.02 mol), 포타슘 아세테이트(3 g, 3 당량, 0.03 mol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물(0.4 g, 0.05 당량, 0.5 mmol)을 1,4-디옥산(20 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 N_2 로 퍼지하고, 85°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 증발 건조시켰다. 그 후에, 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0% - 10% MeOH)에 의해 정제하여 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(3.2 g, 14 mmol, 100%)을 담황색 고체로서 얻었다.
- [8072] MS (ESI) m/z : 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [8073] 단계 E. *tert*-부틸 4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조
- [8074] 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀(300 mg, 1 당량, 1.28 mmol)을 아세트니트릴(5 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 *tert*-부틸 4-(3-브로모프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(471 mg, 1.2 당량, 1.54 mmol), 뒤이어 K_2CO_3 (531 mg, 3 당량, 3.84 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 N_2 로 퍼지하고, 70°C에서 밤새 가열하였다. 완료 후, 혼합물을 그 후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 아세트니트릴로 행구었다. 그 후에, 여과물을 증발 건조시켰다. 그 후에, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(620 mg, 1.35 mmol, 105%)를 무색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.
- [8075] 단계 F. 4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘, HCl의 제조
- [8076] *tert*-부틸 4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(620 mg, 1 당량, 1.35 mmol)를 디옥산 중 HCl(4 M, 4 mL)에 용해시켰다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘, HCl(531 mg, 1.34 mmol, 99.4%)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 361.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [8077] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트의 제조
- [8078] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-브로모피콜리네이트(300 mg, 1 당량, 531 μmol)를 1,4-디옥산(3 mL) 및 1.5 M K_3PO_4 (1 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 4-(3-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)프로필)피페리딘, HCl(252 mg, 1.2 당량, 637 μmol), 뒤이어 메실레이트[(디(1-아다만틸)-*n*-부틸포스핀)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (38.6 mg, 0.1 당량, 53.1 μmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 100°C에서 40분 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 그 후에, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 그 후에, 조 생성물을 역상-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(103 mg, 143 μmol , 27.0%)를 백색 고체로서 얻었다.
- [8079] MS (ESI) m/z : 718.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[8080] 단계 H. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조

[8081] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(75 mg, 1 당량, 0.10 mmol) 및 3-(1-메틸-6-(4-옥소피페리딘-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(53 mg, 1.5 당량, 0.16 mmol)을 DCM(10 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(66 mg, 3 당량, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂로 퍼지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 역상-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(17 mg, 16 μmol, 16%)를 백색 고체로서 얻었다.

[8082] MS (ESI) *m/z*: 521.9 [M+2H]²⁺

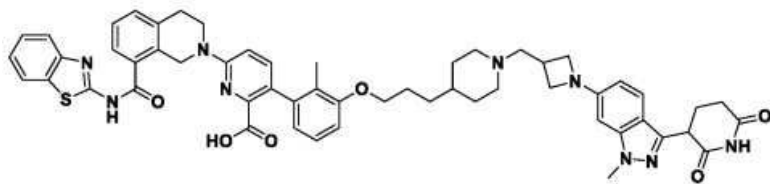
[8083] 단계 I. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산, 트리플루오로아세트산의 제조

[8084] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(17 mg, 1 당량, 16 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 2 mL TFA를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산, 트리플루오로아세트산(18 mg, 16 μmol, 100%)을 백색 고체로서 얻었다.

[8085] MS (ESI) *m/z*: 986.5 [M+H]⁺;

[8086] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.24 (m, 6H), 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 – 6.78 (m, 4H), 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.84 (m, 4H), 2.72 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.70 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 1.32 (dd, J = 23.5, 10.4 Hz, 4H).

[8087] 실시예 272. 화합물 312의 제조



[8088]

[8089] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1'-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8090] 단계 A. (1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메탄올의 제조

[8091] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(2.0 g, 1 당량, 4.0 mmol) 및 아제티딘-3-일메탄올, HCl(0.59 g, 1.2 당량, 4.8 mmol)을 1,4-디옥산(20 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 (2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(0.33 g, 0.1 당량, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 퍼지하였다. 그 후에, 2-메틸프로판-2-올레이트 포타슘(0.54 g, 4.8 mL, 1.0 M, 1.2 당량, 4.8 mmol)을 적가하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂ 하에 40°C에서 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 행구었다(3

회). 여과물을 증발 건조시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중 0% - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메탄올(260 mg, 513 μ mol, 13%)을 유백색 고체로서 제공하였다.

[8092] MS (ESI) m/z : 507.3 [M+H]⁺

[8093] 단계 B. 3-(6-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[8094] 1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메탄올(260 mg, 1 당량, 513 μ mol)을 에틸 아세테이트(5 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 Pd(OH)₂(90.1 mg, 20 중량%, 0.25 당량, 128 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 벌룬 하에 50°C에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 그 후에, 여과물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 3-(6-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(15 mg, 46 μ mol, 8.9%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[8095] MS (ESI) m/z : 329.2 [M+H]⁺

[8096] 단계 C. 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-카르브알데하이드의 제조

[8097] 3-(6-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(30 mg, 1 당량, 91 μ mol)을 DCM(2 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 데쓰-마틴 퍼요오디난(43 mg, 31 μ L, 1.1 당량, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 추가 정제 없이 하기 단계로 진행시켰다.

[8098] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조

[8099] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(3-(피페리딘-4-일)프로폭시)페닐)피콜리네이트(15 mg, 1 당량, 21 μ mol)를 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-카르브알데하이드(8 mg, 1.2 당량, 25 μ mol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(22 mg, 5 당량, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 퍼지하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(4.7 mg, 4.6 μ mol, 22%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[8100] MS (ESI) m/z : 514.9 [M+2H]²⁺

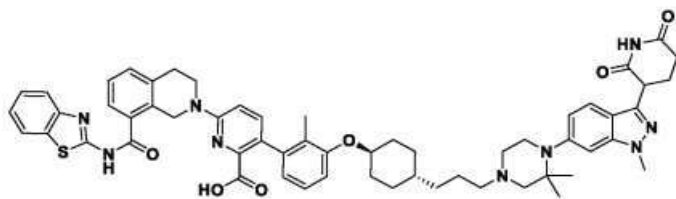
[8101] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산, 트리플루오로아세트산의 제조

[8102] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(4.7 mg, 1 당량, 4.6 μ mol)를 DCM(2 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-(1-((1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산, 트리플루오로아세트산(4.9 mg, 4.5 μ mol, 99%)을 유백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 486.9 [M+2H]²⁺;

[8103] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 10.76 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 17.4, 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 7H), 7.17 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H),

2.96 (s, 2H), 2.85 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.08 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.50 (s, 1H), 1.34 (s, 4H).

[8104] 실시예 273. 화합물 318a의 제조



[8105]

[8106] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[8107] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[8108] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-(옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피롤리네이트(30 mg, 1 당량, 41 μ mol) 및 3-(6-(2,2-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(18 mg, 1.1 당량, 45 μ mol)을 DCM(2 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(26 mg, 18 μ L, 3 당량, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트를 밝은 갈색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[8109] MS (ESI) m/z : 535.9 [M+2H]²⁺.

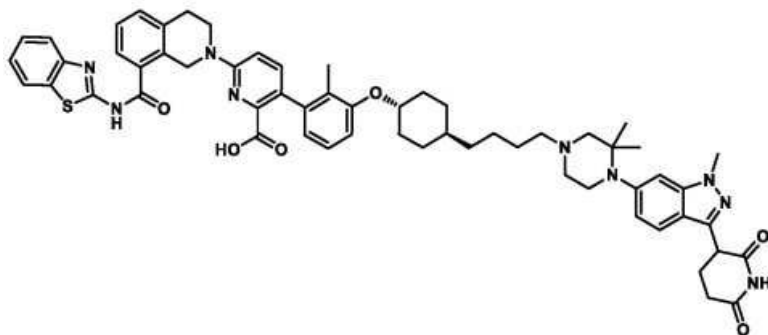
[8110] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산의 제조 절차

[8111] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(44 mg, 1 당량, 41 μ mol)를 DCM(3 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 1 mL TFA(1.4 g, 0.95 mL, 300 당량, 12 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 역상-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(21 mg, 21 μ mol, 50%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[8112] MS (ESI) m/z : 1014.5 [M+H]⁺;

[8113] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 9.4, 7.3 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 – 6.80 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 5H), 3.07 (s, 2H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (td, J = 10.7, 4.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.24 (s, 5H), 2.10 (dd, J = 13.3, 5.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.00 (s, 7H).

[8114] 실시예 274. 화합물 322a의 제조



[8115]

[8116] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[8117] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[8118] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피롤리네이트(60 mg, 1 당량, 81 μmol) 및 3-(6-(2,2-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.1 당량, 89 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(51 mg, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM과 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[8119] MS (ESI) m/z : 542.9 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

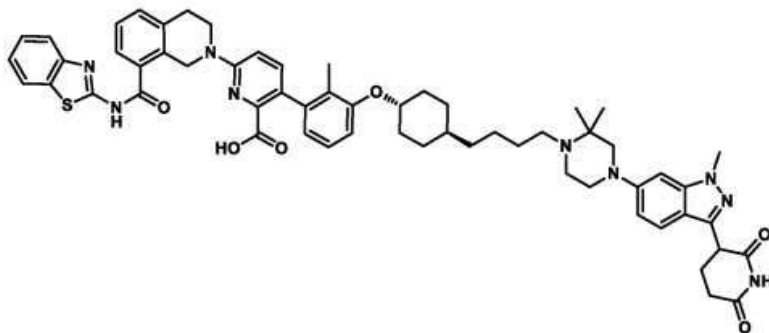
[8120] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산의 제조 절차

[8121] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리네이트(88 mg, 1 당량, 81 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, 역상-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(41 mg, 40 μmol , 49%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[8122] MS (ESI) m/z : 1028.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[8123] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.21 (m, 5H), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 9.6, 5.0$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 23.4$ Hz, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 13.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.73 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.28 (s, 5H), 1.21 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 2H).

[8124] 실시예 275. 화합물 323a의 제조



[8125]

[8126] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8127] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8128] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량, 81 μmol) 및 3-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(31 mg, 1.1 당량, 89 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(51 mg, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 DCM과 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[8129] MS (ESI) m/z : 542.9 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

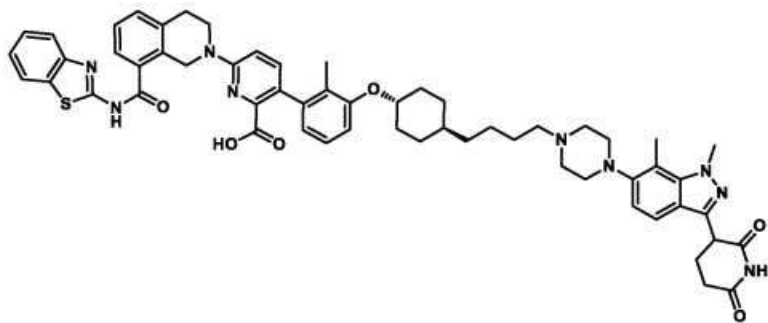
[8130] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8131] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(88 mg, 1 당량, 81 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, 역상-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(34 mg, 33 μmol , 41%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[8132] MS (ESI) m/z : 1028.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[8133] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 3H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 0H), 2.09 (dd, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 2.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.17 (s, 2H), 0.99 (s, 6H).

[8134] 실시예 276. 화합물 324a의 제조



[8135]

[8136] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8137] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8138] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량, 81 μmol) 및 3-(1,7-디메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(33 mg, 1.1 당량, 89 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(51 mg, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[8139] MS (ESI) m/z : 535.9 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

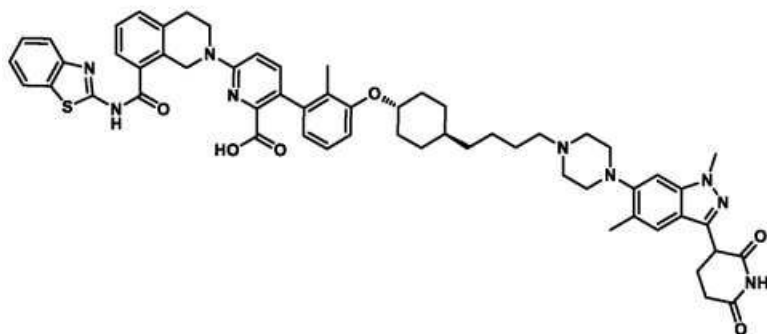
[8140] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8141] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량, 81 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, 역상-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(49 mg, 48 μmol , 60%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[8142] MS (ESI) m/z : 1014.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[8143] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 3H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.61 – 2.43 (m, 5H), 2.33 – 2.17 (m, 3H), 2.04 (dt, J = 27.1, 5.2 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.25 (s, 4H), 1.17 (s, 2H), 0.98 (q, J = 11.9 Hz, 2H).

[8144] 실시예 277. 화합물 325a의 제조



[8145]

[8146] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8147] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8148] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량, 81 μ mol) 및 3-(1,5-디메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(33 mg, 1.1 당량, 89 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(51 mg, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 DCM과 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

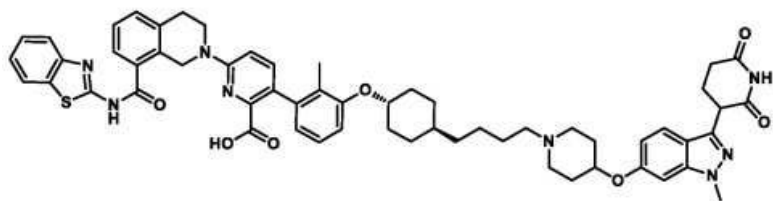
[8149] MS (ESI) m/z : 535.9 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[8150] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8151] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량, 81 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, 역상-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(54 mg, 53 μ mol, 66%)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 1014.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[8152] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 4H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 14.8, 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 2H), 2.50 (s, 4H), 2.35 – 2.20 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.27 (s, 5H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 12.1 Hz, 1H).

[8153] 실시예 278. 화합물 326a의 제조



[8154]

[8155] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[8156] 단계 A. 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸의 제조 절차

[8157] DMF(200 mL) 중 6-브로모-3-요오도-1H-인다졸(30 g, 92.90 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 NaH(7.43 g, 185.80 mmol, 60% 순도, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 교반 후, MeI(26.37 g, 185.80 mmol, 11.57 mL, 2 당량)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 용액을 0℃까지 냉각시킨 다음, 포화 NH₄Cl 용액(300 mL)을 적가하였다. 용액을 에틸 아세테이트(500 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(15.3 g, 45.41 mmol, 48.88% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 336.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)

[8158] 단계 B. 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸의 제조 절차

[8159] THF(100 mL) 중 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(14.8 g, 43.92 mmol, 1 당량), 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(18.33 g, 43.92 mmol, 1 당량), Pd(dppf)Cl₂(3.21 g, 4.39 mmol, 0.1 당량), Cs₂CO₃(42.93 g, 131.77 mmol, 3 당량) 및 H₂O(10 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(150 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 → 20/1)에 의해 정제하여 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(14 g, 27.98 mmol, 63.70% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 8H), 7.10 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H)

[8160] 단계 C. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-올의 제조 절차

[8161] THF(100 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(13 g, 25.98 mmol, 1 당량), H₂O(936.07 mg, 51.96 mmol, 936.07 μ L, 2 당량), NaOtBu(7.49 g, 77.94 mmol, 3 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐;ditert-부틸-[3,6-디메톡시-2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판(22.20 g, 25.98 mmol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 → 1/1)에 의해 정제하여 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-올(11 g, 16.77 mmol, 64.55% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.65 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 8H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.52 (m, 2H), 5.43 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 3.91 (s, 3H)

[8162] 단계 D. tert-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8163] 톨루엔(100 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-올(5.5 g, 12.57 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(5.06 g, 25.14 mmol, 2 당량) 및 2-(트리부틸- λ^5 -포스포닐리덴)아세토 니트릴(3.34 g, 13.83 mmol, 1.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 → 2/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시피페리딘-1-카르복실레이트(16 g, 조 물질)를 황색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 8H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 4H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

[8164] 단계 E. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8165] THF(100 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시피페리딘-1-카르복실레이트 (16 g, 25.78 mmol, 1 당량), Pd/C(3 g, 25.78 mmol, 10% 순도, 1 당량), AcOH(1.55 g, 25.78 mmol, 1.48 mL, 1 당량), Pd(OH)₂(3 g, 2.14 mmol, 10% 순도, 0.0829 당량) 및 EtOH(100 mL)의 혼합물을 탈기시키고, H₂(50 Psi)로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 Psi) 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% TFA와 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시피페리딘-1-카르복실레이트(3.8 g, 8.59 mmol, 33.32% 수율)를 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.30 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

[8166] 단계 F. 3-[1-메틸-6-(4-피페리딜옥시)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8167] HCl/디옥산(30 mL) DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]옥시피페리딘-1-카르복실레이트(3.8 g, 8.59 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과 하여 필터 케이크를 얻었다. 필터 케이크를 25℃에서 10분 동안 MeCN으로 트리튬레이션하여 3-[1-메틸-6-(4-피페리딜옥시)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(2.20 g, 5.82 mmol, 67.74% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 343.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 4H), 4.88 - 4.73 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H).

[8168] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8169] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량, 81 μ mol) 및 3-[1-메틸-6-(4-피페리딜옥시)인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온, HCl(34 mg, 1.1 당량, 89 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(51 mg, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 DCM과 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[8170] MS (ESI) *m/z*: 536.4 [M+2H]²⁺.

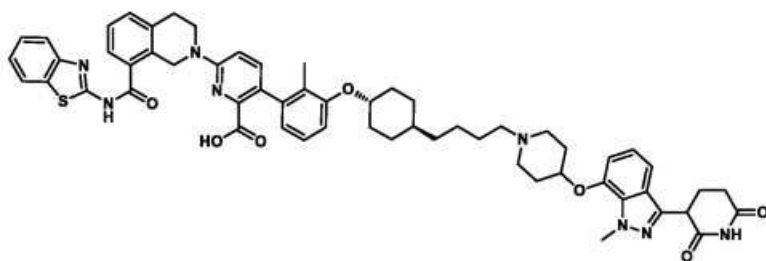
[8171] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-

((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8172] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량, 81 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, 역상-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(46 mg, 45 μ mol, 56%)을 백색 고체로서 제공하였다. **MS (ESI) m/z :** 1015.5 $[M+H]^+$;

[8173] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 2H), 6.67 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.60 – 2.43 (m, 2H), 2.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.09 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H), 2.00 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (s, 8H), 1.16 (s, 1H), 0.97 (q, J = 12.3 Hz, 2H).

[8174] **실시예 279. 화합물 327a의 제조**



[8175]

[8176] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8177] **단계 A. 7-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸의 제조 절차**

[8178] THF(50 mL) 중 7-브로모-3-요오도-1H-인다졸(20 g, 61.93 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0°C에서 1시간 동안 *t*-BuOK(13.90 g, 123.87 mmol, 2.0 당량)을 첨가하였다. 그 후에, CH₃I(26.37 g, 185.80 mmol, 11.57 mL, 3.0 당량)를 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 7-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(15 g, 42.29 mmol, 54.63% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. **MS (ESI) m/z :** 336.6 $[M+H]^+$

[8179] **단계 B. 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸의 제조 절차**

[8180] THF(200 mL) 및 H₂O(40 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(17.34 g, 41.55 mmol, 1.0 당량), 7-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(14 g, 41.55 mmol, 1.0 당량), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(6.79 g, 8.31 mmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃(40.61 g, 124.65 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 85°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(15.1 g, 28.06 mmol, 63.04% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. **MS (ESI) m/z :** 502.3 $[M+H]^+$

[8181] **단계 C. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-7-올의 제조 절차**

- [8182] THF(300 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸(15 g, 29.98 mmol, 1.0 당량)의 용액에 NaOt-Bu(8.64 g, 89.93 mmol, 3.0 당량), [(2-디-*tert*-부틸포스포노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(2.56 g, 3.00 mmol, 0.1 당량) 및 H₂O(1.08 g, 59.95 mmol, 1.08 mL, 2.0 당량)를 첨가하고, 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 1 / 0 → 4 / 1)에 의해 정제하여 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-7-올(5.6 g, 11.52 mmol, 38.43% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 438.6 [M+H]⁺
- [8183] 단계 D. *tert*-부틸 4-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [8184] 톨루엔(100 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-인다졸-7-올(2.8 g, 6.40 mmol, 1.0 당량)의 용액에 2-(트리부틸- λ^5 -포스포닐리덴) 아세트니트릴(3.09 g, 12.80 mmol, 2.0 당량) 및 *tert*-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(1.55 g, 7.68 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 20 / 1 → 5 / 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 6.52 mmol, 50.97% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 621.6 [M+H]⁺
- [8185] 단계 E. *tert*-부틸 4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [8186] EtOH(50 mL) 및 THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-((3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 7.25 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 AcOH(870.66 mg, 14.50 mmol, 829.20 μ L, 2.0 당량), Pd(OH)₂(3 g, 4.27 mmol, 20% 순도, 0.589 당량) 및 Pd/C(3 g, 3.62 mmol, 10% 순도, 0.5 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 Psi) 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(2.58 g, 5.71 mmol, 78.81% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 443.0 [M+H]⁺
- [8187] 단계 F. 3-(1-메틸-7-(피페리딘-4-일옥시)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl의 제조 절차
- [8188] DCM(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(2.58 g, 5.82 mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 1.46 mL, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-7-(피페리딘-4-일옥시)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(1.01 g, 2.49 mmol, 42.74% 수율)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 343.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.87 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 5.2, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.13 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 2H)
- [8189] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [8190] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-((1*s*,4*r*)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량, 81 μ mol) 및 3-(1-메틸-7-(피페리딘-4-일옥시)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(34 mg, 1.1 당량, 89 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 이 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(51 mg, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 DCM과 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소

퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

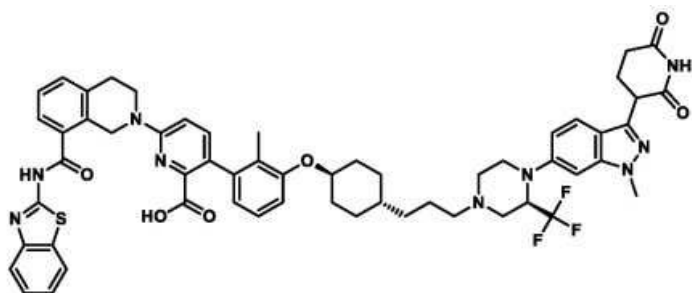
[8191] MS (ESI) m/z : 536.3 $[M+2H]^{2+}$.

[8192] 단계 H. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8193] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량, 81 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, 역상-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(16 mg, 16 μ mol, 19%)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 1015.4 $[M+H]^+$;

[8194] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 – 6.78 (m, 4H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.23 (s, 7H), 1.16 (s, 1H), 0.98 (q, J = 11.8 Hz, 2H).

[8195] 실시예 280. 화합물 301a의 제조



[8196]

[8197] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8198] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[8199] DCM(2.00 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥스포프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 1 당량, 137 μ mol) 및 3-(1-메틸-6-((R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(59.5 mg, 1.1 당량, 150 μ mol)의 용액에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(87.0 mg, 3 당량, 410 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(75 mL), 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(122 mg, 110 μ mol, 80% 수율)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

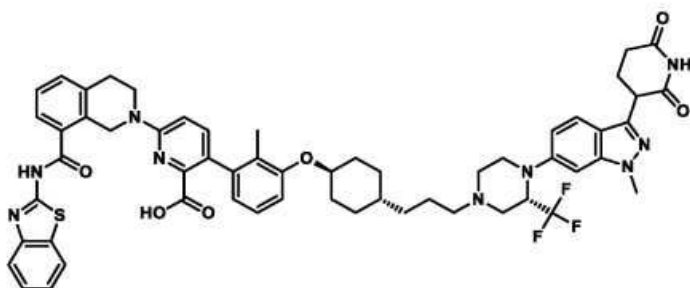
[8200] MS (ESI) m/z : 1110.6 $[M+H]^+$.

[8201] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8202] DCM(10.00 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(122 mg, 1 당량, 110 μ mol)의 용액에 트리플루오로아세트산(5 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 용액을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((3R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(64 mg, 61 μ mol, 55% 수율)을 제공하였다.

[8203] MS (ESI) m/z : 1054.4 $[M+H]^+$

[8204] 실시예 281. 화합물 301b의 제조



[8205]

[8206] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8207] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[8208] DCM(2.00 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(50 mg, 1 당량, 68 μ mol) 및 3-(1-메틸-6-((S)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(30 mg, 1.1 당량, 75 μ mol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(43 mg, 3 당량, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 DCM(75 mL) 및 물(10 mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(84 mg)를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[8209] MS (ESI): m/z 1110.6 $[M+H]^+$.

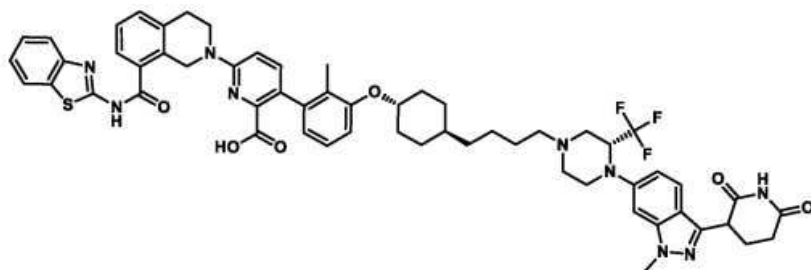
[8210] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8211] DCM(10.00 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((3S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(84 mg, 1 당량, 76 μ mol)의 용액에 트리플루오로아세트산(4.3 g, 2.9 mL, 500 당량, 38 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴

놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-((3*S*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(20 mg, 19 μ mol, 25% 수율)을 제공하였다.

[8212] MS (ESI): m/z 1054.6 [M+H]⁺

[8213] 실시예 282. 화합물 339a의 제조



[8214]

[8215] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8216] 단계 A. *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8217] 톨루엔(25 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.97 g, 3.93 mmol, 2.0 당량), *tert*-부틸 (3*R*)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 1.97 mmol, 1.0 당량), Pd₂(dba)₃(180.08 mg, 196.66 μ mol, 0.1 당량), NaOtBu(377.99 mg, 3.93 mmol, 2.0 당량) 및 tritert-부틸포스판 (795.74 mg, 393.32 μ mol, 923.14 μ L, 10% 순도, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.4 g, 1.91 mmol, 97.21% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 674.3 [M+H]⁺.

[8218] 단계 B. *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8219] THF(10 mL) 및 EtOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.4 g, 2.08 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(653.33 mg, 613.92 μ mol, 10% 순도, 0.295 당량) 및 Pd(OH)₂(653.33 mg, 4.65 mmol, 2.24 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF(100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.3 g, 조 물질)를 갈색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 496.3 [M+H]⁺.

[8220] 단계 C. 3-[1-메틸-6-[(2*R*)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8221] HCl/디옥산(20 mL) 중 *tert*-부틸 (3*R*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.3 g, 2.62 mmol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-6-[(2*R*)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(900 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 396.1 [M+H]⁺.

[8222] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진

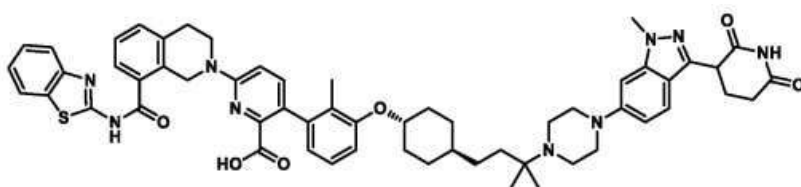
-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8223] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[2-메틸-3-[4-(4-옥소부틸)사이클로헥속시]페닐]피리딘-2-카복실레이트(200 mg, 268.48 μ mol, 1.0 당량) 및 3-[1-메틸-6-[(2*R*)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(159.23 mg, 402.72 μ mol, 1.5 당량)의 용액에 NaBH(OAc)₃(170.70 mg, 805.44 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(300 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 1124.6 [M+H]⁺.

[8224] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8225] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(300 mg, 266.83 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(4.60 g, 40.39 mmol, 3.00 mL, 151.36 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-((3*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(118.19 mg, 109.27 μ mol, 40.95% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z*: 1068.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.86 (s, 1H), 12.64 - 12.52 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 6.88 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 3H), 2.44 - 2.21 (m, 4H), 2.20 - 1.98 (m, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.20 (m, 9H), 1.05 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H)

[8226] 실시예 283. 화합물 340a의 제조



[8227]

[8228] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8229] 단계 A. 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-온의 제조 절차

[8230] 피리딘(10 mL) 중 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(800 mg, 2.34 mmol, 1.0 당량), 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸(1.42 g, 2.81 mmol, 1.2 당량), EDCI(674.14 mg, 3.52 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 70% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-온(2.7 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다. MS

(ESI) m/z : 828.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 10H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.74 (m, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.50 - 1.26 (m, 6H), 1.22 - 1.13 (m, 4H), 1.11 - 0.98 (m, 2H)

[8231] 단계 B. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8232] THF(30 mL) 중 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-온(2.7 g, 3.26 mmol, 1.0 당량) 및 ZrCl₄(835.05 mg, 3.58 mmol, 298.23 μ L, 1.1 당량)의 용액을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, MeMgBr(3 M, 7.60 mL, 7.0 당량)을 적가하고, 혼합물을 25℃까지 가온시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(50 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% DCM / MeOH)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(1.3 g, 1.54 mmol, 47.34% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 844.4 [M+H]⁺.

[8233] 단계 C. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8234] 디옥산(15 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(1.2 g, 1.42 mmol, 1.0 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(1.08 g, 4.27 mmol, 3.0 당량), KOAc(209.58 mg, 2.14 mmol, 1.5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(312.51 mg, 427.10 μ mol, 0.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(1.6 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 890.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 8H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.74 (m, 2H), 5.47 - 5.40 (m, 4H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.72 - 2.56 (m, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 4H), 1.30 - 1.28 (m, 8H), 1.17 - 1.15 (m, 11H), 1.08 - 1.06 (m, 4H)

[8235] 단계 D. 3-(1-메틸-6-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8236] EtOH(10 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(800 mg, 898.91 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 Pd/C(400 mg, 375.87 μ mol, 10% 순도, 0.418 당량) 및 Pd(OH)₂(400 mg, 569.66 μ mol, 20% 순도, 0.634 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-6-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(300 mg, 421.50 μ mol, 46.89% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 712.5 [M+H]⁺.

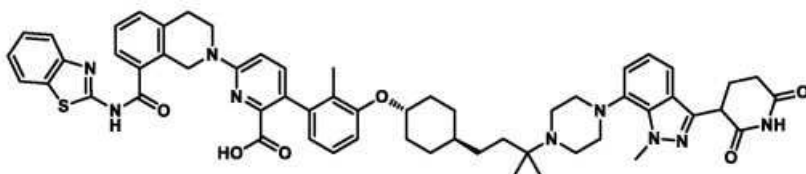
[8237] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8238] 디옥산(0.5 mL) 중 3-(1-메틸-6-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(271.87 mg, 381.98 μ mol, 1.2 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트(180 mg, 318.31 μ mol, 1 당량), KF(1.5 M, 636.63 μ L, 3.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(¹)비스(1-아다만틸)-부틸-포스판 메탄설포네이트(46.36 mg, 63.66 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 석유 에테르 / 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(110 mg, 102.77 μ mol, 32.29% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1070.6 [M+H]⁺.

[8239] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8240] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(100 mg, 93.43 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(28.38 mg, 27.07 μ mol, 28.98% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1014.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.06 - 12.47 (m, 2H), 10.97 - 10.73 (m, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 3H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 5H), 3.31 - 3.29 (m, 7H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.49 - 1.22 (m, 8H), 1.12 - 1.01 (m, 6H)

[8241] 실시예 284. 화합물 341a의 제조



[8242]

[8243] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8244] 단계 A. 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산의 제조 절차

[8245] THF(30 mL) 및 H₂O(10 mL) 중 에틸 3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로파노에이트(3 g, 8.12 mmol, 1.0 당량) 및 LiOH·H₂O(1.70 g, 40.62 mmol, 5.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 혼합한 액체로서 농축시켰다. 그 후에, 혼합한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 pH 약 3으로 조정하였다. 생성된 용액을 DCM / MeOH(20:1)로 추출하고, 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켜 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(3 g, 조 물질)을 황색 오일로서 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8246] 단계 B. 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-(((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-온의 제조 절차

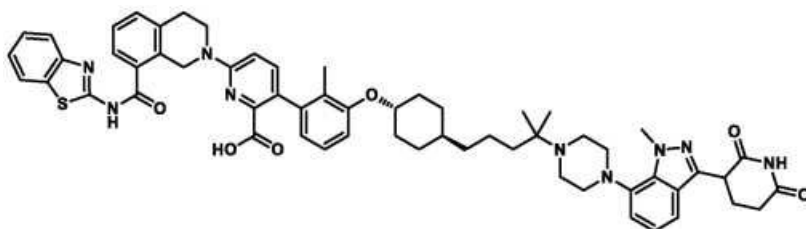
- [8247] 피리딘(5 mL) 중 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판산(1.60 g, 4.68 mmol, 1.1 당량), 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸(2.15 g, 4.25 mmol, 1.0 당량), EDCI(1.22 g, 6.38 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-온(1.8 g, 2.17 mmol, 51.07% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 830.4 [M+H]⁺.
- [8248] 단계 C. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(4-((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차
- [8249] THF(20 mL) 중 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-((1*r*, 4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)프로판-1-온(1.8 g, 2.17 mmol, 1.0 당량) 및 ZrCl₄(556.70 mg, 2.39 mmol, 198.82 μL, 1.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -10℃에서 1시간 동안 교반하고, 뒤이어 MeMgBr(3 M, 5.07 mL, 7 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 150 mL(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% DCM / MeOH)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(4-((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(1.2 g, 1.42 mmol, 65.55% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 844.4 [M+H]⁺.
- [8250] 단계 D. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 제조 절차
- [8251] 디옥산(12 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(4-((1*r*, 4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(1.2 g, 1.42 mmol, 1.0 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(1.08 g, 4.27 mmol, 3.0 당량), KOAc(209.58 mg, 2.14 mmol, 1.5 당량), Pd(dppf)Cl₂(312.51 mg, 427.10 μmol, 0.3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 10% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(1.6 g, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 890.8 [M+H]⁺.
- [8252] 단계 E. 3-(1-메틸-7-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차
- [8253] EtOH(10 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(800 mg, 898.91 μmol, 1 당량), Pd/C(400 mg, 375.87 μmol, 10% 순도, 0.418 당량) 및 Pd(OH)₂(400 mg, 569.66 μmol, 20% 순도, 0.634 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-7-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(350 mg, 491.75 μmol, 54.71% 수율)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 712.5 [M+H]⁺.
- [8254] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차
- [8255] 디옥산(2 mL) 중 3-(1-메틸-7-(4-(2-메틸-4-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-

일)페녹시)사이클로헥실)부탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(151.04 mg, 212.21 μ mol, 1.2 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-브로모-피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 176.84 μ mol, 1.0 당량), KF(1.5 M, 353.68 μ L, 3.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(⁺) 비스(1-아다만틸)-부틸-포스판 메탄설포네이트(25.76 mg, 35.37 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(65 mg, 60.73 μ mol, 34.34% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1070.6 [M+H]⁺.

[8256] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8257] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.06 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*, 4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-3-메틸부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(24.74 mg, 23.73 μ mol, 42.34% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1014.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.98 - 12.77 (m, 1H), 12.69 - 12.33 (m, 1H), 10.95 - 10.81 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 6H), 7.10 - 6.90 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 6H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.41 - 1.23 (m, 8H), 1.16 - 0.97 (m, 6H)

[8258] 실시예 285. 화합물 342a의 제조



[8259] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-메틸페닐)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8261] 단계 A. 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-온의 제조 절차

[8262] DMF(10 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산 (380 mg, 1.07 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(488.04 mg, 1.28 mmol, 1.2 당량) 및 TEA(324.70 mg, 3.21 mmol, 446.63 μ L, 3 당량)를 첨가하였다. 이후, 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(648.97 mg, 1.28 mmol, 1.2 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O 20 mL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 10 mL의 물로 세척하고, DCM(30 mL)에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클

로헥실)부탄-1-온(900 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 844.4 [M+H]⁺.

[8263] 단계 B. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8264] THF(20 mL) 중 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-온(600 mg, 711.86 μ mol, 1 당량) 및 ZrCl₄(199.07 mg, 854.23 μ mol, 71.10 μ L, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, MeMgBr(2.5 M, 1.99 mL, 7 당량)을 -10℃에서 적가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -10℃에서 15분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(40 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(160 mg, 179.24 μ mol, 25.18% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 858.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 9H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 4.32 (s, 3H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 8H), 1.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 1.07 - 0.99 (m, 8H).

[8265] 단계 C. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8266] 디옥산(3 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(160 mg, 186.71 μ mol, 1 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(71.12 mg, 280.07 μ mol, 1.5 당량), KOAc(91.62 mg, 933.57 μ mol, 5 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(27.32 mg, 37.34 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0~60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(150 mg, 152.66 μ mol, 81.76% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 904.6 [M+H]⁺.

[8267] 단계 D. 3-(1-메틸-7-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8268] EtOH(4 mL) 및 THF(4 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(150 mg, 152.66 μ mol, 1 당량), Pd/C(90 mg, 84.57 μ mol, 10% 순도, 0.554 당량) 및 Pd(OH)₂(90 mg, 128.17 μ mol, 20% 순도, 0.84 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, THF(50 mL), DCM(50 mL) 및 MeOH(20 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 3-(1-메틸-7-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(110 mg, 137.92 μ mol, 90.35% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 726.5 [M+H]⁺.

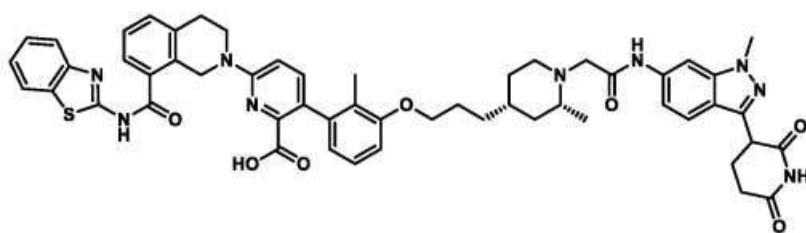
[8269] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*s*,4*r*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8270] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 3-(1-메틸-7-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(110 mg, 151.56 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-브로모피콜리네이트(102.85 mg, 181.88 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물에 KF(26.42 mg, 454.69 μ mol, 10.65 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(22.08 mg, 30.31 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(83 mg, 62.00 μ mol, 40.91% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1084.7 [M+H]⁺.

[8271] 단계 F. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8272] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(83 mg, 76.54 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.46 mmol, 1 mL, 175.88 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(39.52 mg, 37.37 μ mol, 48.83% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1028.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.17 - 12.27 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 6H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 17.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.6, 10.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 6H), 2.43 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.65 - 0.80 (m, 20H).

[8273] 실시예 286. 화합물 343a의 제조



[8274]

[8275] 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8276] 단계 A. (2*R*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘의 제조 절차

[8277] HCl / 디옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 703.59 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2*R*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘(230 mg, 624.69 μ mol, 88.79% 수율, HCl)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 326.1 [M+H]⁺.

[8278] 단계 B. 에틸 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[8279] DMF(5 mL) 중 (2*R*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘(230 mg, 704.94 μ mol, 1.0 당

량), 에틸 2-브로모아세테이트(117.72 mg, 704.94 μmol , 78.02 μL , 1.0 당량) 및 K_2CO_3 (292.28 mg, 2.11 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 40°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)과 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(15 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 414.2 [M+H]⁺.

[8280] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8281] 디옥산(5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 에틸 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 727.52 μmol , 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리네이트(490.20 mg, 800.27 μmol , 1.1 당량), $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (105.97 mg, 145.50 μmol , 0.2 당량) 및 KF(126.80 mg, 2.18 mmol, 51.13 μL , 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL $\times$ 3)와 H_2O (5 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(8 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 58% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(412 mg, 453.84 μmol , 62.38% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.8 [M+H]⁺.

[8282] 단계 D. 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[8283] THF(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(410 mg, 501.20 μmol , 1.0 당량) LiOH. H_2O (84.13 mg, 2.00 mmol, 4 당량)의 혼합물을 25°C에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(10 mL $\times$ 3)과 H_2O (10 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(20 mL $\times$ 2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산(398 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 790.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.80 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.53 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.23 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[8284] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

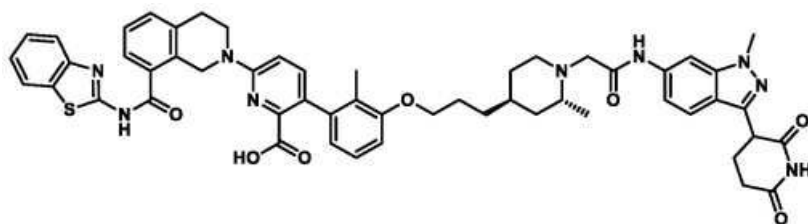
[8285] 피리딘(2 mL) 중 2-((2*R*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산(200 mg, 253.17 μmol , 1.0 당량) 및 EDCI(72.80 mg, 379.76 μmol , 1.5 당량)의 혼합물에 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(78.47 mg, 303.81 μmol , 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*R*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(22

0 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.7 [M+H]⁺

[8286] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8287] TFA(3 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(220 mg, 213.54 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(3-((2R,4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(84.23 mg, 84.58 μ mol, 39.61% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 974.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.93 - 12.76 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.21 - 0.93 (m, 4H).

[8288] 실시예 287. 화합물 343b의 제조



[8289]

[8290] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2R,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[8291] 단계 A. *tert*-부틸 (2R,4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8292] THF(40 mL) 중 3-벤질옥시프로필(트리페닐)포스포늄 브로마이드(10.14 g, 20.63 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 N₂ 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 LiHMDS(1 M, 28.13 mL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 이 혼합물에 N₂ 분위기 하에 0℃에서 *tert*-부틸 (2R)-2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트(4.0 g, 18.76 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(90 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 → 50/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2R,4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(3.6 g, 7.92 mmol, 42.23% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 246.4 [M+H]⁺.

[8293] 단계 B. *tert*-부틸 (2R)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8294] EtOH(50 mL) 중 *tert*-부틸 (2R,4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(3.6 g, 10.42 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(1.11 g, 1.04 mmol, 10% 순도, 0.1 당량) 및 Pd(OH)₂(1.10 g, 1.56 mmol, 20% 순도, 0.15 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2R)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 9.33 mmol, 89.49% 수율)를 황색 오일로서 얻

었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4.37 - 4.31 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 12H), 1.30 - 1.16 (m, 4H), 1.12 - 1.05 (m, 3H)

[8295] 단계 C. *tert*-부틸 (2*R*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8296] 톨루엔(25 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 9.33 mmol, 1.0 당량)의 용액에 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세트니트릴(3.38 g, 13.99 mmol, 1.5 당량) 및 3-브로모-2-메틸-페놀(2.09 g, 11.19 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 → 10/1) 및 역상 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2*R*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.7 g, 3.93 mmol, 42.11% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 326.0 [M+H]⁺. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

[8297] 단계 D. *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8298] *tert*-부틸 (2*R*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 입체이성질체를 분취-HPLC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OD(250 mm × 30 mm, 10 μm); 이동상: [CO₂-i-PrOH(0.1% NH₃H₂O)]; B%: 20%, 등용매 용리 모드)에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.35 mmol, 58.82% 수율)를 황색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 703.59 μmol, 17.65% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[8299] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.49 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 1H).

[8300] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.13 - 1.07 (m, 5H).

[8301] 단계 E. (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘의 제조 절차

[8302] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(400.00 mg, 938.12 μmol, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 4 mL, 17.06 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(300 mg, 919.48 μmol, 98.01% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 326.1 [M+H]⁺.

[8303] 단계 F. 에틸 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[8304] 아세톤(3 mL) 중 (2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(280.00 mg, 858.18 μmol, 1.0 당량)의 용액에 TEA(260.52 mg, 2.57 mmol, 358.34 μL, 3.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(143.32 mg, 858.18 μmol, 94.97 μL, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1 → 1/1)에 의해 정제하여 에틸 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(260 mg, 624.21 μmol, 72.74% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 412.3 [M+H]⁺. $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[8305] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8306] 디옥산(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 에틸 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(130.00 mg, 315.26 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 KF(54.95 mg, 945.78 μ mol, 22.16 μ L, 3.0 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(22.96 mg, 31.53 μ mol, 0.1 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(212.42 mg, 346.78 μ mol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 $\rightarrow$ 1/1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(250 mg, 287.27 μ mol, 91.12% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.7 [M+H]⁺.

[8307] 단계 H. 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[8308] THF(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240.00 mg, 293.39 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(36.93 mg, 880.16 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 pH = 5로 산성화시키고, DCM(30 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(30 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(220 mg, 278.49 μ mol, 94.92% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 790.4 [M+H]⁺.

[8309] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

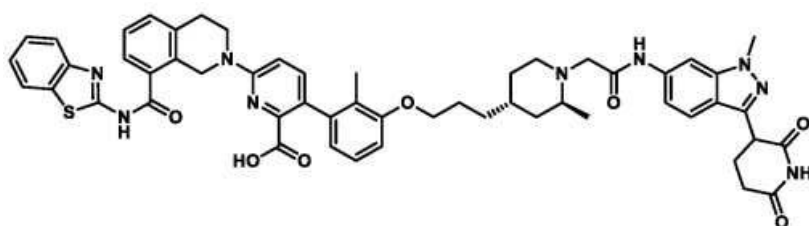
[8310] 피리딘(2 mL) 중 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(200 mg, 253.17 μ mol, 1 당량)의 용액에 EDCI(72.80 mg, 379.76 μ mol, 1.5 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(71.93 mg, 278.49 μ mol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(300 mL)로 희석시키고, DCM(100 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL $\times$ 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 194.13 μ mol, 76.68% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.6 [M+H]⁺.

[8311] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[8312] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 194.13 μ mol, 76.68% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.6 [M+H]⁺.

로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 194.13 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(3.07 g, 26.92 mmol, 2 mL, 138.69 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(37.85 mg, 36.17 μmol , 18.63% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 974.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.00 - 12.54 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.01 - 9.89 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 5H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 - 2.52 (m, 7H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (s, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 5.2 Hz, 3H)

[8313] 실시예 288. 화합물 343c의 제조



[8314]

[8315] 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리딘

[8316] 단계 A. (2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘의 제조 절차

[8317] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(320.00 mg, 750.49 μmol , 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(4 M, 187.62 μL , 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘(200 mg, 612.99 μmol , 81.68% 수율)을 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 326.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8318] 단계 B. 에틸 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[8319] DMF(2 mL) 중 (2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘(150.00 mg, 459.74 μmol , 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (190.62 mg, 1.38 mmol, 3.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(76.78 mg, 459.74 μmol , 50.88 μL , 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 DCM(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트(150 mg, 363.76 μmol , 79.12% 수율)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 413.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8320] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피롤리네이트의 제조 절차

[8321] 디옥산(2 mL) 중 에틸 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트(150.00 mg, 363.76 μmol , 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피롤리네이트(245.10 mg, 400.14 μmol , 1.1 당량), KF(63.40 mg, 1.09 mmol, 25.56 μL , 3.0 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+) 비스(1-아다만틸)-부틸-포스판 메탄설포네이트(26.49 mg, 36.38 μmol , 0.1 당량) 및 H_2O (0.5 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3

회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (100 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 8 / 1 $\rightarrow$ 2 / 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(290 mg, 319.06 μmol , 87.71% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.4 $[M+H]^+$.

[8322] 단계 D. 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[8323] THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(290.00 mg, 354.51 μmol , 1.0 당량)의 용액에 LiOH $\cdot$ H_2O (44.63 mg, 1.06 mmol, 3.0 당량) 및 H_2O (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H_2O (100 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 DCM(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산(260 mg, 329.12 μmol , 92.84% 수율)을 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 790.5 $[M+H]^+$.

[8324] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

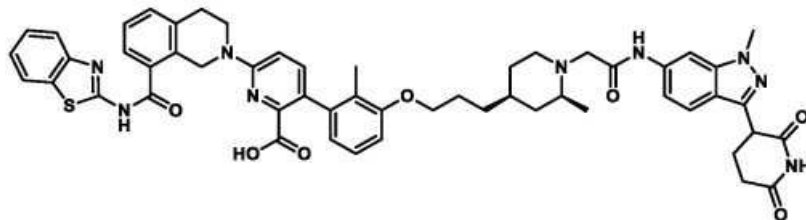
[8325] 피리딘(2 mL) 중 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(3-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산(150 mg, 189.88 μmol , 1.0 당량)의 용액에 EDCI(47.32 mg, 246.84 μmol , 1.3 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(58.85 mg, 227.85 μmol , 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 H_2O (60 mL)로 희석시키고, DCM(50 mL $\times$ 2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 DCM(30 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 145.60 μmol , 76.68% 수율)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 1030.8 $[M+H]^+$.

[8326] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8327] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 145.60 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(61.41 mg, 57.56 μmol , 39.53% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 974.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.95 – 12.79 (m, 1H), 12.73 – 12.45 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 12.8 Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.37 (td, J = 7.6, 11.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 –

7.08 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.34 (dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.94 – 3.90 (m, 5H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 8H), 2.18 (dd, $J = 5.6, 13.2$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.81 – 1.65 (m, 5H), 1.52 – 1.35 (m, 4H), 1.26 – 1.02 (m, 3H)

[8328] 실시예 289. 화합물 343d의 제조



[8329]

[8330] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[8331] 단계 A. *tert*-부틸 (2S,4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8332] THF(100 mL) 중 3-벤질옥시프로필(트리페닐)포스포늄브로마이드(11.06 g, 22.51 mmol, 1.2 당량)의 용액에 0℃에서 LiHMDS(1 M, 37.51 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 용액에 THF(20 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트(4 g, 18.76 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH_4Cl (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 3% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S,4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.44 g, 4.08 mmol, 21.78% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 246.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8333] 단계 B. *tert*-부틸 (2S)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8334] MeOH(20 mL) 중 *tert*-부틸 (2S,4E)-4-(3-벤질옥시프로필리덴)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.44 g, 4.17 mmol, 1 당량), Pd/C(887.16 mg, 833.64 μmol , 10% 순도, 0.2 당량) 및 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (585.36 mg, 833.64 μmol , 20% 순도, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH(150 mL)으로 세척하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 필터 케이크를 MeOH에 침지시키고, 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2S)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 4.40 - 4.26$ (m, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 1H), 3.37 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.91 – 2.63 (m, 1H), 1.67 – 1.42 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 1.20 – 1.03 (m, 6H), 0.95 – 0.78 (m, 1H)

[8335] 단계 C. *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8336] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 3.89 mmol, 1 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(872.06 mg, 4.66 mmol, 1.2 당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세트니트릴(1.41 g, 5.83 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 2% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 및 SFC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 3.15 mmol, 81.09% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 362.2 $[\text{M}-100+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.18 - 7.13$ (m, 1H), 7.12 -

7.06 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 3H), 1.01 - 0.63 (m, 1H)

[8337] 단계 D. *tert*-부틸 (2*S*,4*S*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8338] 입체이성질체 혼합물로서의 *tert*-부틸 (2*S*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트를 SFC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (2*S*,4*S*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(320 mg, 750.49 μ mol, 43.84% 수율)를 황색 오일로서 그리고 *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(170 mg, 398.70 μ mol, 23.29% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.06$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 3H), 3.65 (dd, $J = 7.2, 14.0$ Hz, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 - 1.06 (m, 5H)

[8339] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.07$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.77 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.35 - 1.17 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

[8340] 단계 E. (2*S*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘의 제조 절차

[8341] HCl/디옥산(3 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*,4*S*)-4-(3-(3-브로모-2-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(190 mg, 445.61 μ mol, 1 당량)의 용액을 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2*S*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(145 mg, 444.42 μ mol, 99.73% 수율)을 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 362.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8342] 단계 F. 에틸 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

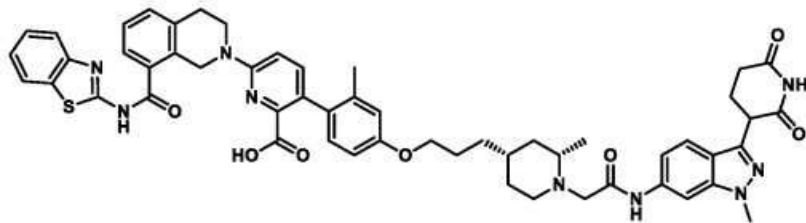
[8343] DMF(2 mL) 중 (2*S*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(145 mg, 444.42 μ mol, 1 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(74.22 mg, 444.42 μ mol, 49.18 μ L, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (184.27 mg, 1.33 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)와 물(10 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(190 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 412.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8344] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8345] 디옥산(5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 에틸 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(150 mg, 363.76 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(267.38 mg, 436.51 μ mol, 1.2 당량), KF(63.40 mg, 1.09 mmol, 25.56 μ L, 3.0 당량) 및 Ad2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3)(52.98 mg, 72.75 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)와 물(20 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(260 mg, 295.59 μ mol, 81.26% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [8346] 단계 H. 2-[(2S,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [8347] THF(3 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 158.92 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(20.01 mg, 476.75 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산으로 pH= 3 내지 4로 조정하고, DCM(20 mL)과 물(15 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[(2S,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 790.4 [M+H]⁺.
- [8348] 단계 I. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [8349] 피리딘(1 mL) 중 2-[(2S,4S)-4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(100 mg, 126.59 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(39.23 mg, 151.90 μ mol, 1.2 당량)의 용액에 EDCI(36.40 mg, 189.88 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30 mL)과 물(20 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(100 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 516.1 [M/2+H]⁺.
- [8350] 단계 J. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차
- [8351] TFA(3 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(130 mg, 126.18 μ mol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(40.67 mg, 37.77 μ mol, 29.93% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 487.9 [M/2+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.96 - 12.51 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.89 - 9.71 (m, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.60 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H)

[8352] 실시예 290. 화합물 344a의 제조



[8353]

[8354] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[8355] 단계 A. (2*S*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘의 제조 절차

[8356] HCl/디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(230 mg, 539.42 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (2*S*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(55 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 327.8 [M+H]⁺

[8357] 단계 B. 에틸 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[8358] 아세톤(5 mL) 중 (2*S*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(230 mg, 704.94 μ mol, 1.0 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(123.61 mg, 740.18 μ mol, 81.92 μ L, 1.05 당량) 및 TEA(214.00 mg, 2.11 mmol, 294.36 μ L, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 30℃에서 10시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(230 mg, 557.77 μ mol, 79.12% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 412.2 [M+H]⁺

[8359] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8360] 디옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(392.16 mg, 640.22 μ mol, 1.2 당량), 에틸 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(250 mg, 606.27 μ mol, 1 당량), Ad2nBuP Pd G3(77.71 mg, 106.70 μ mol, 0.2 당량) 및 K₂CO₃(1.5 M, 1.07 mL, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 55% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(360 mg, 440.08 μ mol, 82.49% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.7 [M+H]⁺.

[8361] 단계 D. 2-[(2*S*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[8362] H₂O(1.5 mL) 및 THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*S*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(360 mg, 440.08 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(55.40 mg, 1.32 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여

과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[(2S,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(350 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. **MS (ESI) m/z :** 790.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.03 - 12.67 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.02 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.89 - 3.79 (m, 4H), 3.60 (dd, J = 2.8, 4.0, 6.4 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.85 - 1.62 (m, 9H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

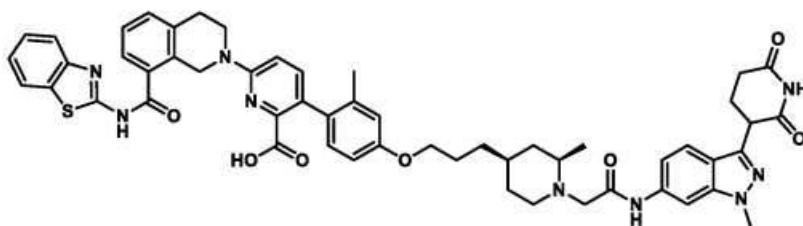
[8363] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8364] 피리딘(2 mL) 중 2-[(2S,4S)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(60 mg, 78.54 μ mol, 1.0 당량), EDCI(22.58 mg, 117.81 μ mol, 1.5 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(24.34 mg, 94.25 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(30 mg, 29.87 μ mol, 38.04% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. **MS (ESI) m/z :** 1030.6 [M+H]⁺.

[8365] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[8366] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((2S,4S)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 116.48 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2S,4S)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(46.66 mg, 47.44 μ mol, 40.73% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. **MS (ESI) m/z :** 974.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.02 - 12.29 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.89 - 9.73 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 14.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 7H), 3.10 - 2.89 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 3H), 2.35 (dt, J = 4.8, 9.2 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.49 - 1.17 (m, 5H), 1.11 - 0.99 (m, 4H)

[8367] 실시예 291. 화합물 344b의 제조



[8368]

- [8369] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산
- [8370] 단계 A. (2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘의 제조 절차
- [8371] DCM(5 mL) 및 HCl/디옥산(5 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(300.00 mg, 703.59 μ mol, 1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(229 mg, 701.87 μ mol, 99.76% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 328.0 [M+H]⁺
- [8372] 단계 B. 에틸 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차
- [8373] DMF(3 mL) 중 (2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(229.00 mg, 701.87 μ mol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(105.49 mg, 631.68 μ mol, 69.91 μ L, 0.9 당량), K₂CO₃(291.01 mg, 2.11 mmol, 3 당량) 및 KI(11.65 mg, 70.19 μ mol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(280 mg, 679.02 μ mol, 96.74% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 412.2 [M+H]⁺
- [8374] 단계 C. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [8375] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 에틸 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(190.00 mg, 460.76 μ mol, 1 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(338.69 mg, 552.92 μ mol, 1.2 당량), Ad₂nBuP Pd G₃(67.11 mg, 92.15 μ mol, 0.2 당량) 및 KF(40.15 mg, 691.14 μ mol, 16.19 μ L, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(310 mg, 378.96 μ mol, 82.25% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 818.4 [M+H]⁺
- [8376] 단계 D. 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [8377] THF(4 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(310.00 mg, 378.96 μ mol, 1 당량) 및 LiOH·H₂O(79.51 mg, 1.89 mmol, 5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, DCM(4 mL × 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O (4 mL × 3)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(260 mg, 329.12 μ mol, 86.85% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 790.3 [M+H]⁺
- [8378] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프

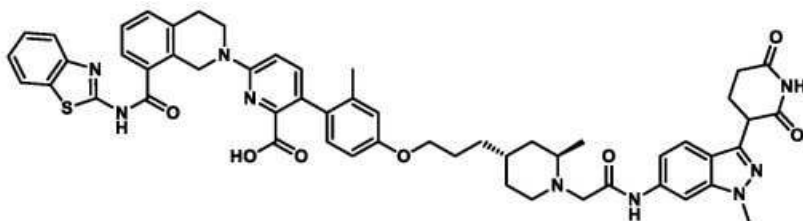
로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8379] 피리딘(3 mL) 중 2-[(2*R*,4*R*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(260.00 mg, 329.12 μ mol, 1 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(93.50 mg, 362.03 μ mol, 1.1 당량) 및 EDCI(75.71 mg, 394.95 μ mol, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 60% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(300 mg, 291.19 μ mol, 88.48% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1031.2 [M+H]⁺.

[8380] 단계 F. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[8381] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg, 145.60 μ mol, 1 당량) 및 TFA(767.50 mg, 6.73 mmol, 0.5 mL, 46.23 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 40℃에서 140분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*R*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(32 mg, 25.95 μ mol, 17.82% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 974.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.19 - 12.33 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 5H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 2H), 1.36 - 1.34 (m, 2H), 1.09 - 1.00 (m, 5H).

[8382] 실시예 292. 화합물 344c의 제조



[8383]

[8384] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[8385] 단계 A. *tert*-부틸 (2*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8386] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 4.27 mmol, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 4-브로모-3-메틸-페놀(879.33 mg, 4.70 mmol, 1.1 당량) 및 2-(트리부틸포스파닐리덴)아세트니트릴(1.55 g, 6.41 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지한 다음, N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시

켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC(0.1% 포름산과 함께)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.9 g, 4.18 mmol, 48.95% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 448.2 [M+Na]⁺.

[8387] 단계 B. *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8388] *tert*-부틸 (2*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트의 입체이성질체를 SFC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(310 mg, 727.04 μ mol, 16.32% 수율) 및 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(1.15 g, 2.70 mmol, 60.53% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.83 - 1.63 (m, 4H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 11H), 1.19 - 1.04 (m, 5H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.66 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77 - 1.58 (m, 4H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.80 (m, 1H).

[8389] 단계 C. (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘의 제조 절차

[8390] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(500.00 mg, 1.17 mmol, 1.0 당량)의 용액에 25°C에서 HCl/디옥산(4 M, 2.50 mL, 8.53 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(460 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 326.1 [M+H]⁺.

[8391] 단계 D. 에틸 2-[(2*R*, 4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[8392] 아세톤(4 mL) 중 (2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-피페리딘(450.00 mg, 1.24 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 25°C에서 에틸 2-브로모아세테이트(207.18 mg, 1.24 mmol, 137.30 μ L, 1.0 당량) 및 TEA(251.07 mg, 2.48 mmol, 345.35 μ L, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(300 mg, 727.52 μ mol, 58.64% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 412.1 [M+H]⁺.

[8393] 단계 E. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8394] 디옥산(3 mL) 및 H₂O(0.3 mL) 중 에틸 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세테이트(290.00 mg, 703.27 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1, 3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3, 4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘-2-카르복실레이트(473.86 mg, 773.60 μ mol, 1.1 당량), KF(122.58 mg, 2.11 mmol, 49.43 μ L, 3.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+)(비스(1-아다만틸)-부틸-포스판메탄설포네이트(102.43 mg, 140.65 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 6% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(400 mg, 327.62 μ mol, 46.58% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.5 [M+H]⁺.

[8395] 단계 F. 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-

***tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차**

[8396] THF(4 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(390 mg, 319.43 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 LiOH·H₂O(40.21 mg, 958.28 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(30 mL)로 처리하고, 이의 pH를 희석된 HCl을 점진적으로 첨가함으로써 약 5로 조정하였다. 혼합물을 DCM/MeOH(10/1)(20 mL × 5)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL × 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(250 mg, 233.23 μ mol, 73.02% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 790.5 [M+H]⁺.

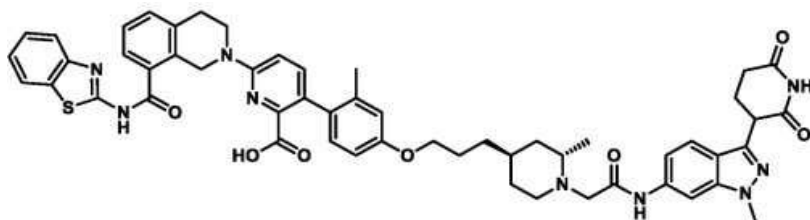
[8397] 단계 G. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8398] 피리딘(3 mL) 중 2-[(2*R*,4*S*)-4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-2-메틸-1-피페리딜]아세트산(250.00 mg, 316.46 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 25℃에서 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일) 피페리딘-2,6-디온(98.08 mg, 379.76 μ mol, 1.2 당량) 및 EDCI(78.87 mg, 411.40 μ mol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, 여과하였다. 유기층을 농축시켜 갈색 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 MeOH(30 mL)에 현탁시키고, 15℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 내에서 건조시켜 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(235 mg, 164.23 μ mol, 51.90% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1030.6 [M+H]⁺.

[8399] 단계 H. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[8400] DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(225 mg, 218.40 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[(2*R*,4*S*)-1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-2-메틸-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(49.42 mg, 48.00 μ mol, 21.98% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 974.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.03 - 12.23 (m, 2H), 10.88 (s, 1H), 10.09 - 9.67 (m, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 7H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 - 1.53 (m, 7H), 1.46 - 1.27 (m, 4H), 1.13 - 1.00 (m, 3H).

[8401] 실시예 293. 화합물 344d의 제조



[8402]

[8403] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-((2S,4R)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8404] 단계 A. *tert*-부틸 (S,E)-4-(3-(벤질옥시)프로필리덴)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8405] THF(50 mL) 중 3-벤질옥시프로필(트리페닐)포스포늄브로마이드(17.28 g, 35.17 mmol, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 LiHMDS(1 M, 46.89 mL, 2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 1시간 동안 교반한 다음, THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 23.44 mmol, 1.0 당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 NH₄Cl 50 mL의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 6% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S,E)-4-(3-(벤질옥시)프로필리덴)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(3.4 g, 9.84 mmol, 41.98% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.43 - 7.22 (m, 5H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.37 - 4.19 (m, 1H), 4.05 - 3.77 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.44 - 1.74 (m, 6H), 1.45 - 1.36 (m, 9H), 1.09 - 1.07 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 2H)

[8406] 단계 B. *tert*-부틸 (2S)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8407] EtOH(34 mL) 중 *tert*-부틸 (S,E)-4-(3-(벤질옥시)프로필리덴)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(3.4 g, 9.84 mmol, 1.0 당량), Pd / C(1.5 g, 1.41 mmol, 10% 순도, 0.143 당량) 및 Pd(OH)₂(1.5 g, 2.14 mmol, 20% 순도, 0.217 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2S)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 4.42 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 2.90 - 2.64 (m, 1H), 1.70 - 1.47 (m, 3H), 1.43 - 1.37 (m, 13H), 1.30 - 1.11 (m, 4H), 1.10 - 1.04 (m, 3H).

[8408] 단계 C. *tert*-부틸 (2S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8409] 톨루엔(23 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-4-(3-하이드록시프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(2.3 g, 8.94 mmol, 1.1 당량), 4-브로모-3-메틸-페놀(1.52 g, 8.12 mmol, 1.0 당량), 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세토니트릴(2.94 g, 12.19 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 3% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(1.95 g, 4.37 mmol, 53.79% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[8410] 단계 D. *tert*-부틸 (2R,4S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (2S,4R)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8411] *tert*-부틸 (2S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 입체이성질체를 분취-HPLC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); 이동상: [CO₂ - I - PrOH (0.1% NH₃H₂O)]; B%:

15%, 등용매 용리 모드 및 컬럼: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); 이동상: [CO₂ - CAN / I - PrOH(0.1% NH₃H₂O)]; B%: 20%, 등용매 용리 모드)에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (2*S*,4*S*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(293 mg, 687.17 μmol, 15.42% 수율) 및 *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(650 mg, 1.52 mmol, 34.21% 수율)를 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 327.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 4H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 11H), 1.16 - 1.09 (m, 5H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.37(m, 9H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 1H)

[8412] 단계 E. (2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘의 제조 절차

[8413] HCl/디옥산(4 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트(360.00 mg, 844.30 μmol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘(300 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 327.8 [M+H]⁺.

[8414] 단계 F. 에틸 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[8415] 아세톤(3 mL) 중 (2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘(270.00 mg, 744.35 μmol, 1.0 당량, HCl), 에틸 2-브로모아세테이트(124.31 mg, 744.35 μmol, 82.38 μL, 1.0 당량) 및 TEA(150.64 mg, 1.49 mmol, 207.21 μL, 2.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 100% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 에틸 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 727.52 μmol, 97.74% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 414.0 [M+H]⁺.

[8416] 단계 G. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8417] 디옥산(4 mL) 중 에틸 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 727.52 μmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(534.77 mg, 873.02 μmol, 1.2 당량), KF(1.5 M, 1.46 mL, 3.0 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(¹)비스(1-아다만틸)-부틸-포스판 메탄설포네이트(52.98 mg, 72.75 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 70% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 818.7 [M+H]⁺.

[8418] 단계 H. 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[8419] H₂O(2 mL) 및 THF(6 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(600.00 mg, 733.47 μmol, 1.0 당량), LiOH·H₂O(92.34 mg, 2.20 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(5 mL)로 희석시키고, 혼탁한 액체로 농축시켰다. 그 후에, 혼탁한 액체의 pH를 1 N HCl(5 mL)로 pH = 3으로 조정하였다. 용액을 DCM/MeOH(20:1)로 추출하고, 조합된 유기층을 여과하고, 농축시켜 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-

2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산(550 mg, 696.22 μmol , 94.92% 수율)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 790.7 [M+H]⁺.

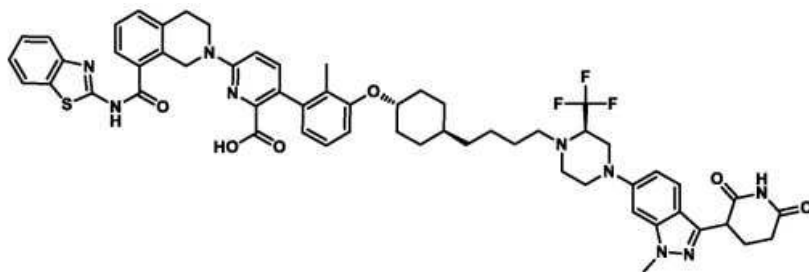
[8420] 단계 I. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8421] 피리딘(2 mL) 중 2-((2*S*,4*R*)-4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)-2-메틸피페리딘-1-일)아세트산(200.00 mg, 253.17 μmol , 1.0 당량), 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(78.47 mg, 303.81 μmol , 1.2 당량) 및 EDCI(72.80 mg, 379.76 μmol , 1.5 당량)의 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(5 mL $\times$ 3)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 1030.5 [M+H]⁺.

[8422] 단계 J. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8423] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(200.00 mg, 194.13 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-(3-((2*S*,4*R*)-1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-메틸피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(98.90 mg, 98.35 μmol , 50.66% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z : 974.5[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.02 - 12.76 (m, 1H), 12.73 - 12.39 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.99 - 9.24 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 13.6 Hz, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 7H), 3.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.60 (m, 6H), 1.53 - 1.20 (m, 6H).

[8424] 실시예 294. 화합물 346a의 제조



[8425]

[8426] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-(4-((2*R*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8427] 단계 A. *tert*-부틸 (2*R*)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8428] 톨루엔(10 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(650 mg, 1.30 mmol, 1.0 당량), *tert*-

부틸 (2R)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(495.40 mg, 1.95 mmol, 1.5 당량), Pd₂(dba)₃(118.95 mg, 129.90 μmol, 0.1 당량), RuPhos(121.23 mg, 259.80 μmol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃(1.27 g, 3.90 mmol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0~23% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(700 mg, 997.44 μmol, 76.79% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 674.3 [M+H]⁺.

[8429] 단계 B. *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8430] THF(10 mL) 및 EtOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(700 mg, 1.04 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(350 mg, 328.89 μmol, 10% 순도, 0.317 당량) 및 Pd(OH)₂(350 mg, 2.49 mmol, 2.40 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF(100 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 496.4 [M+H]⁺.

[8431] 단계 C. 3-[1-메틸-6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8432] HCl/디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 1.21 mmol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(400 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 396.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.37 - 3.14 (m, 5H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (*J* = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.6, 13.6 Hz, 1H)

[8433] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

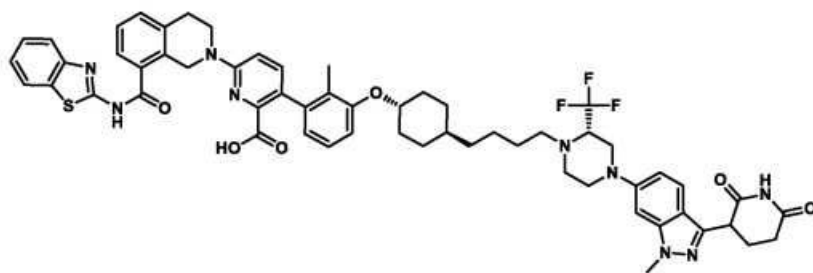
[8434] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 134.24 μmol, 1.0 당량) 및 3-[1-메틸-6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(63.69 mg, 161.09 μmol, 1.2 당량)의 용액에 NaBH(OAc)₃(85.35 mg, 402.72 μmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄 : 메탄올 = 15 : 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 44.20 μmol, 32.93% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1124.5 [M+H]⁺.

[8435] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8436] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(70 mg, 62.26 μmol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(3.07 g, 26.92 mmol, 2 mL, 432.45 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반

응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(24.17 mg, 22.36 μ mol, 35.91% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1068.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.91 - 12.83 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.64 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 9H), 1.11 - 1.02 (m, 2H)

[8437] 실시예 295. 화합물 346b의 제조



[8438]

[8439] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8440] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8441] 톨루엔(20 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.3 g, 2.60 mmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(990.81 mg, 3.90 mmol, 1.5 당량), Pd₂(dba)₃(237.90 mg, 259.80 μ mol, 0.1 당량), RuPhos(242.47 mg, 519.60 μ mol, 0.2 당량) 및 Cs₂CO₃(2.54 g, 7.79 mmol, 3 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 압력 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 24% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(1.1 g, 1.55 mmol, 59.70% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 674.3 [M+H]⁺.

[8442] 단계 B. *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8443] *tert*-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트 혼합물의 입체이성질체를 SFC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(390 mg, 578.87 μ mol, 35.45% 수율)를 백색 고체로서 그리고 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(290 mg, 430.44 μ mol, 26.36% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[8444] 단계 C. *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8445] THF(5 mL) 및 EtOH(5 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플

루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(290 mg, 430.44 μmol , 1 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C(150 mg, 140.95 μmol , 10% 순도, 0.327 당량) 및 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (150 mg, 1.07 mmol, 2.48 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2 (15 Psi) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, THF(50 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 *tert*-부틸 (2*S*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(260 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 496.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8446] 단계 D. 3-[1-메틸-6-[(3*S*)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8447] HCl/디옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트(260.00 mg, 524.73 μmol , 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 3-[1-메틸-6-[(3*S*)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(170 mg, 조 물질)을 밝은 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.18 (m, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H)

[8448] 단계 E. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

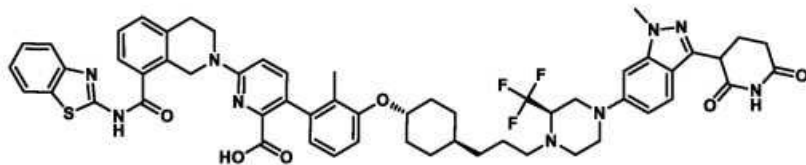
[8449] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(2-메틸-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 134.24 μmol , 1.0 당량) 및 3-[1-메틸-6-[(3*S*)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(58.38 mg, 147.66 μmol , 1.1 당량)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85.35 mg, 402.72 μmol , 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(20 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 조 물질)를 밝은 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 1125.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[8450] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8451] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(150 mg, 133.41 μmol , 1.0 당량)의 용액에 TFA(9.21 g, 80.77 mmol, 6 mL, 605.43 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(56.36 mg, 51.33 μmol , 38.47% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1068.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.91 - 12.81 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 18.4 Hz, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.63 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.15 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 3H),

1.78 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.13 (m, 9H), 1.09 - 1.01 (m, 2H)

[8452] 실시예 296. 화합물 347a의 제조



[8453]

[8454] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

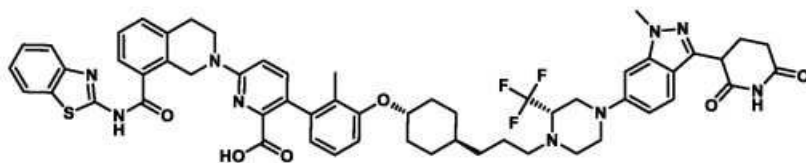
[8455] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8456] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(40 mg, 54.73 μ mol, 1 당량)의 용액에 3-[1-메틸-6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(25.97 mg, 65.67 μ mol, 1.2 당량) 및 NaBH(OAc)₃(57.99 mg, 273.63 μ mol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 15:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(40 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1110.6[M+H]⁺.

[8457] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8458] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(40 mg, 36.03 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(16.26 mg, 15.13 μ mol, 41.99% 수율)을 유백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1054.5[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.85 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 4H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 5H), 2.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.29 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 3H), 1.12 - 1.01 (m, 2H).

[8459] 실시예 297. 화합물 347b의 제조



[8460]

[8461] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

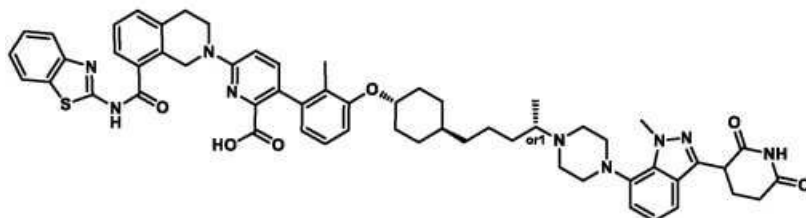
[8462] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8463] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(100 mg, 136.82 μ mol, 1.0 당량) 및 3-(1-메틸-6-((S)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(64.99 mg, 150.50 μ mol, 1.1 당량, HCl)의 용액에 NaBH(OAc)₃(86.99 mg, 410.45 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH= 15:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(74 mg, 66.65 μ mol, 48.71% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 555.9 [M/2+H]⁺.

[8464] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8465] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(74 mg, 66.65 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-((2S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(27.59 mg, 26.17 μ mol, 39.27% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1054.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.05 - 12.69 (m, 1H), 10.90 - 10.83 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 6H), 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 6H), 1.15 - 1.00 (m, 2H).

[8466] 실시예 298. 화합물 349a의 제조



[8467]

[8468] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-((4S)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8469] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-((4S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피

콜린산]

[8470] 단계 A. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-((S)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8471] 디옥산(2 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-((S)-5-((1*r*,4*R*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(200 mg, 237.28 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(17.36 mg, 23.73 μ mol, 0.1 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(180.76 mg, 711.83 μ mol, 3.0 당량) 및 KOAc(69.86 mg, 711.83 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 H₂O(50 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 100 mL(50 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 에틸 아세테이트 30 mL로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 3 / 1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-((S)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(170 mg, 181.47 μ mol, 76.48% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 890.5 [M+H]⁺.

[8472] 단계 B. 3-(1-메틸-7-(4-((S)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8473] THF(2 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-((S)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(170 mg, 191.02 μ mol, 1.0 당량), Pd/C(40.66 mg, 38.20 μ mol, 10% 순도, 0.2 당량), EtOH(2 mL) 및 Pd(OH)₂(26.83 mg, 38.20 μ mol, 20% 순도, 0.2 당량)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 여과하고, THF(50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-7-(4-((S)-5-((1*r*,4*r*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(140 mg, 169.16 μ mol, 88.56% 수율)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z : 712.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 5H), 3.93 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 5H), 1.17 (s, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 12H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

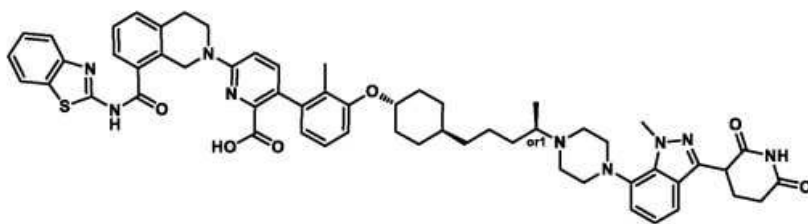
[8474] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8475] 디옥산(2 mL) 중 3-(1-메틸-7-(4-((S)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(140 mg, 196.70 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-브로모피콜리네이트(133.48 mg, 236.04 μ mol, 1.2 당량), KF(34.29 mg, 590.10 μ mol, 13.82 μ L, 3.0 당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+)-비스(1-아다만틸)-부틸-포스판메탄설포네이트(28.65 mg, 39.34 μ mol, 0.2 당량) 및 H₂O(0.2 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 H₂O(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 100 mL(50 mL $\times$ 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 30 mL로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20 : 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(80 mg, 66.52 μ mol, 33.82% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1070.6 [M+H]⁺.

[8476] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((4*S**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산]의 제조 절차

[8477] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산(80 mg, 74.74 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((4*S*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((4*S**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산](29.37 mg, 28.38 μ mol, 37.97% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1014.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.96 - 12.77 (m, 1H), 12.73 - 12.41 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 7.10 - 6.91 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 5H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.22 - 2.01 (m, 4H), 1.93 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 3H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.44 - 1.20 (m, 10H), 1.13 - 1.05 (m, 3H).

[8478] 실시예 299. 화합물 349b의 제조



[8479]

[8480] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[8481] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((4*R**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산]

[8482] 단계 A. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸의 제조 절차

[8483] 톨루엔(100 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(2.5 g, 5.00 mmol, 1.0 당량), 피페라진(1.29 g, 14.99 mmol, 3.0 당량), Pd₂(dba)₃(457.51 mg, 499.61 μ mol, 0.1 당량), NaOtBu(960.26 mg, 9.99 mmol, 2.0 당량) 및 tritert-부틸포스판(2.02 g, 999.23 μ mol, 2.35 mL, 10% 순도, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(10% ~ 30% MeOH /DCM)에 의해 정제하여 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸(1.5 g, 2.88 mmol, 57.64% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 506.4 [M+H]⁺.

[8484] 단계 B. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8485] DCM(30 mL) 중 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-온(1.5 g, 4.25 mmol, 1.0 당량)의

용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.60 g, 16.98 mmol, 4.0 당량) 및 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-7-피페라진-1-일-인다졸 (2.15 g, 4.25 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 H_2O (100 mL)로 희석시키고, DCM (50 mL $\times$ 3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 DCM (50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0% ~ 28% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸 (800 mg, 892.16 μmol , 21.01% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 844.3 [M+H]⁺.

[8486] 단계 C. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8487] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 입체이성질체 (800 mg, 892.16 μmol , 1.0 당량)를 SFC에 의해 분리하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸 (450 mg, 533.87 μmol , 56.25% 수율)을 황색 고체로서 그리고 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸 (300 mg, 336.34 μmol , 35.44% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[8488] 단계 D. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8489] 디옥산 (3 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸 (300 mg, 355.91 μmol , 1.0 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (271.14 mg, 1.07 mmol, 3.0 당량), KOAc (104.79 mg, 1.07 mmol, 3.0 당량) 및 Pd(dppf) Cl_2 (52.08 mg, 71.18 μmol , 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액에 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (30 mL $\times$ 2)로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC (SiO_2 , 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸 (300 mg, 323.17 μmol , 90.80% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 890.8 [M+H]⁺.

[8490] 단계 E. 3-(1-메틸-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8491] THF (3 mL) 및 EtOH (3 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸 (300 mg, 337.09 μmol , 1.0 당량)의 혼합물에 Pd/C (100 mg, 93.97 μmol , 10% 순도) 및 Pd(OH) $_2$ (100 mg, 142.41 μmol , 20% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (15 Psi) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 필터 케이크를 소량의 EtOH와 함께 얻었다. 수집된 여과물을 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온 (250 mg, 333.69 μmol , 98.99% 수율)을 분홍색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 10.88 (s, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.20 - 2.98 (m, 2H), 2.83 - 2.55 (m, 8H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 4H), 1.29 (s, 12H), 1.27 - 1.18 (m, 5H), 1.03 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[8492] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로

헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8493]

디옥산(4 mL) 중 3-(1-메틸-7-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(143.01 mg, 252.90 μ mol, 1.2 당량), KF(36.73 mg, 632.25 μ mol, 14.81 μ L, 3.0 당량) 및 H₂O(0.4 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 혼합물에 [2-(2-아미노페닐)페닐]팔라듐(1+);비스(1-아다만틸)-부틸-포스판;메탄설포네이트(30.70 mg, 42.15 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(100 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수(30 mL $\times$ 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 98.66 μ mol, 46.81% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 536.2 [1/2M+H]⁺.

[8494]

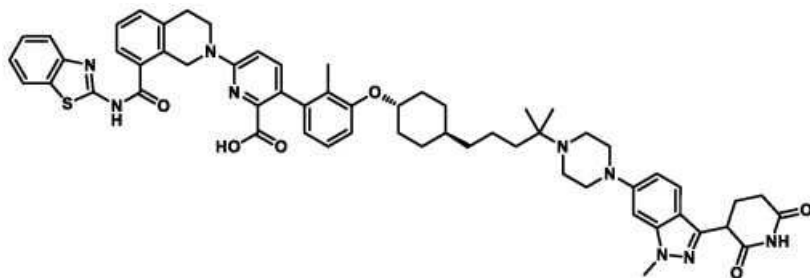
단계 G. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[8495]

TFA(2 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(120 mg, 112.11 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R**)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](39.51 mg, 37.88 μ mol, 33.78% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1014.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.90 - 12.81 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.73 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.17 (m, 10H), 1.11 - 1.00 (m, 4H).

[8496]

실시예 300. 화합물 350a의 제조



[8497]

[8498]

6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8499]

단계 A. 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산의 제조 절차

[8500]

THF(6 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄알(670 mg, 1.97 mmol, 1.0 당량)의 용

액에 *t*-BuOH(10 mL) 및 H₂O(3 mL), NaH₂PO₄(710.81 mg, 5.92 mmol, 3.0 당량), 2-메틸부트-2-엔(831.01 mg, 11.85 mmol, 1.26 mL, 6.0 당량) 및 NaClO₂(535.83 mg, 5.92 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 O₂(15 Psi) 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 6% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산(560 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ = 11.97 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 5H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 2H)

[8501] 단계 B. 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-온의 제조 절차

[8502] DMF(6 mL) 중 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄산(560 mg, 1.58 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(719.22 mg, 1.89 mmol, 1.2 당량), TEA(478.51 mg, 4.73 mmol, 658.20 μ L, 3.0 당량) 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(916.53 mg, 1.81 mmol, 1.15 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(20 mL)에 붓고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-온(1.07 g, 1.19 mmol, 75.54% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 844.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 8H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 2H)

[8503] 단계 C. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8504] THF(10 mL) 중 1-(4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-온(500 mg, 593.22 μ mol, 1.0 당량) 및 ZrCl₄(165.89 mg, 711.86 μ mol, 59.25 μ L, 1.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 용액에 MeMgBr(2.5 M, 1.66 mL, 7.0 당량)을 -10℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 -10℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(40 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트 120 mL(40 mL $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 50 mL로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(60 mg, 65.29 μ mol, 11.01% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 858.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Mhz, DMSO-*d*₆) δ = 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.23 (m, 8H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 1H), 1.00 (s, 6H)

[8505] 단계 D. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8506] 디옥산(1 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(60 mg, 70.02 μ mol, 1.0 당량), 4,4,4',4',5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(26.67 mg, 105.03 μ mol, 1.5 당량), KOAc(34.36 mg, 350.09 μ mol,

5.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(10.25 mg, 14.00 μmol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 에틸 아세테이트: 메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(50 mg, 46.24 μmol, 66.05% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 904.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 6H), 1.28 (s, 11H), 1.23 (s, 1H), 1.20 - 1.16 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 6H)

[8507] 단계 E. 3-(1-메틸-6-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8508] EtOH(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(50 mg, 55.31 μmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 Pd/C(25.31 mg, 23.78 μmol, 10% 순도, 0.43 당량) 및 Pd(OH)₂(25.24 mg, 35.95 μmol, 20% 순도, 0.65 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 에틸 아세테이트: 메탄올 = 20:1)에 의해 정제하여 3-(1-메틸-6-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35 mg, 41.26 μmol, 74.60% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 726.4 [M+H]⁺

[8509] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

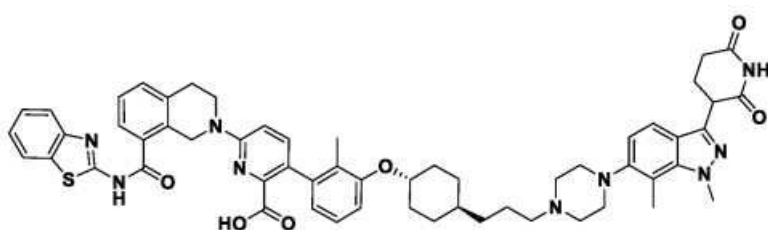
[8510] 디옥산(1 mL) 및 H₂O(0.1 mL) 중 3-(1-메틸-6-(4-(2-메틸-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(35 mg, 48.22 μmol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-브로모피콜리네이트(30.00 mg, 53.05 μmol, 1.1 당량) 및 KF(8.41 mg, 144.67 μmol, 3.39 μL, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 이 용액에 Ad₂nBuP Pd G₃(7.02 mg, 9.64 μmol, 0.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(20 mg, 15.21 μmol, 31.54% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 1084.8 [M+H]⁺

[8511] 단계 G. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8512] DCM(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-메틸펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(20 mg, 18.44 μmol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(767.50 mg, 6.73 mmol, 0.5 mL, 364.95 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 DCM(2 mL)으로 희석시키고, 트리에틸아민으로 pH = 7로 조정하였다. 이러한 생성된 용

액을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)-4-메틸페닐)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(17.26 mg, 16.50 μ mol, 89.45% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. **MS (ESI) m/z :** 1028.5 $[M+H]^+$. **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.91 - 12.49 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 6H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 7H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 6H)

[8513] 실시예 301. 화합물 334a의 제조



[8514]

[8515] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8516] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

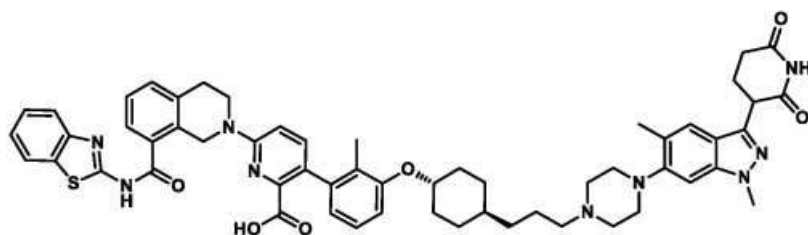
[8517] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량, 82 μ mol) 및 3-(1,7-디메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(34 mg, 1.1 당량, 90 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(52 mg, 3 당량, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. **MS (ESI) m/z :** 528.9 $[M+2H]^{2+}$.

[8518] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8519] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량, 82 μ mol)를 DCM(4 mL) 및 TFA(1 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,7-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(47 mg, 47 μ mol, 57%)을 백색 고체로서 얻었다. **MS (ESI) m/z :** 1000.4 $[M+H]^+$; **^1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.29 (ddd, J = 10.4, 8.8, 7.4 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 3H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (t,

$J = 6.0$ Hz, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.66 – 2.45 (m, 2H), 2.22 (td, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.00 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H).

[8520] 실시예 302. 화합물 335a의 제조



[8521]

[8522] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

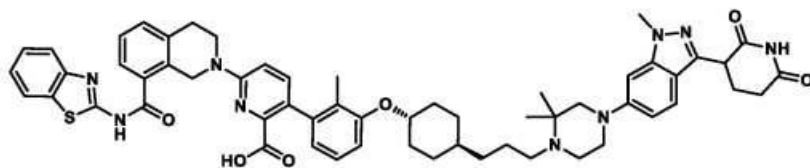
[8523] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8524] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 82 μ mol) 및 3-(1,5-디메틸-6-(피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(34 mg, 1.1 당량, 90 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(52 mg, 3 당량, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 528.8 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[8525] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8526] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량 82 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,5-디메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(51 mg, 51 μ mol, 62%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1000.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 1.3$ Hz, OH), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 15.0, 8.5$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.16 (ddd, $J = 28.0, 10.0, 5.6$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 3.9$ Hz, 5H), 2.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.99 (dt, $J = 20.5, 10.1$ Hz, 2H).

[8527] 실시예 303. 화합물 336a의 제조



[8528]

[8529] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8530]

단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8531]

tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 82 μmol) 및 3-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.1 당량 90 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(52 mg, 3 당량, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 535.9 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[8532]

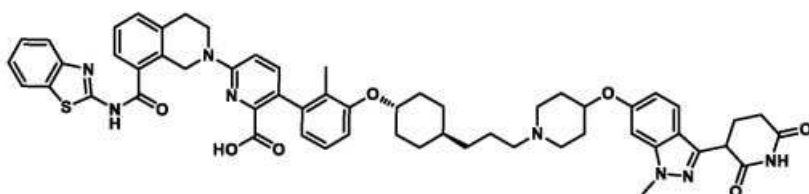
단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8533]

tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(88 mg, 1 당량 82 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(20 mg, 20 μmol , 24%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1014.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.79 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 15.7, 8.6 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.85 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 8H), 1.17 (s, 5H), 1.00 (d, J = 11.4 Hz, 7H).

[8534]

실시예 304. 화합물 337a의 제조



[8535]

[8536] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

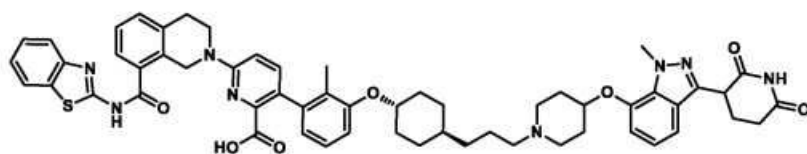
[8537] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8538] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 82 μ mol) 및 3-(1-메틸-6-(피페리딘-4-일옥시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(34 mg, 1.1 당량 90 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(52 mg, 3 당량, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z: 529.3 [M+2H]²⁺.

[8539] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8540] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량 82 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(40 mg, 40 μ mol, 49%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z: 1001.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.61 – 2.43 (m, 3H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 5H), 1.45 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.7 Hz, 0H), 1.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.99 (q, J = 12.1 Hz, 2H).

[8541] 실시예 305. 화합물 338a의 제조



[8542] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8544] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

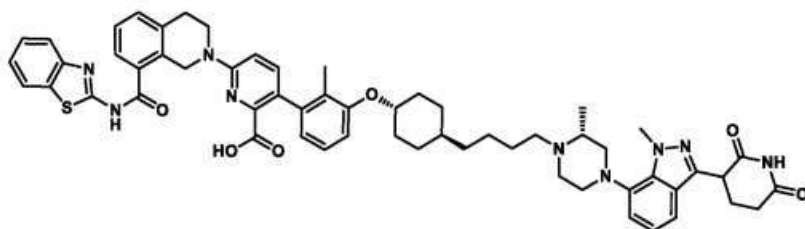
[8545] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1r,4r)-4-(3-옥소프로필)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 82 μ mol) 및 3-(1-메틸-7-(피페리딘-

4-일옥시)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(34 mg, 1.1 당량 90 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(52 mg, 3 당량, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 529.3 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[8546] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8547] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량 82 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(10 mg, 10 μmol , 12%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 501.4 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 – 6.79 (m, 4H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.16 (s, 2H), 1.00 (d, J = 12.1 Hz, 2H).

[8548] 실시예 306. 화합물 345a의 제조



[8549]

[8550] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

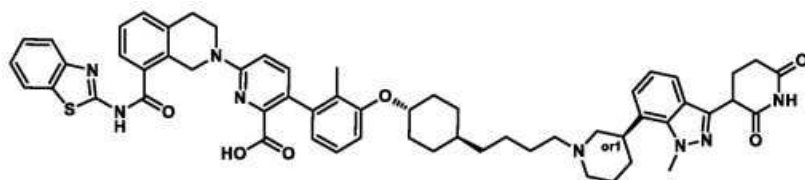
[8551] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8552] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 81 μmol) 및 3-(1-메틸-7-((R)-3-메틸피페라진-1-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(37 mg, 1.2 당량 97 μmol)을 DCM(4 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(51 mg, 36 μL , 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다.

[8553] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8554] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(87 mg, 1 당량 81 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-2-메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(38 mg, 37 μ mol, 46%)을 제공하였다. MS (ESI) m/z : 507.9 $[M+2H]^{2+}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (dt, J = 10.0, 7.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.10 (dd, J = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 2.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (s, 4H), 1.19 (s, 4H), 1.06 – 0.95 (m, 5H).

[8555] 실시예 307. 화합물 351a의 제조



[8556]

[8557] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8558] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[8559] 단계 A. *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8560] 1,4-디옥산(750 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-7-브로모-1-메틸-1H-인다졸(100 g, 199 mmol, 1.00 당량), 화합물 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(119 g, 599 mmol, 3.00 당량), ^{t} BuONa(57.6 g, 599 mmol, 3.00 당량), RuPhos(27.9 g, 59.9 mmol, 0.30 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하였다. 이 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (27.4 g, 29.9 mmol, 0.15 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1.00 L)에 붓고, 에틸 아세테이트(1.00 L $\times$ 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 8:1 $\rightarrow$ 1:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(200 g, 323 mmol, 80.7% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[8561] MS (ESI) m/z = 619.4 $[M+H]^+$

[8562] 단계 B. *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8563] 디글리콜(550 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(55.0 g, 88.9 mmol, 1.00 당량)의 용액에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (41.8 g, 711 mmol, 40.6 mL, 85.0% 순

도, 8.00 당량) 및 KOH(29.9 g, 533 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.50 M HCl(1.20 L)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(1.60 L × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(1.20 L × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1 : 0 → 2:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(48.0 g, 78.6 mmol, 44.3% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 605.6 (M+H)⁺

[8564] 단계 C. *tert*-부틸 (R)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (S)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8565] *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 입체이성질체(56.5 g, 93.4 mmol)를 SFC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (R)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(27.4 g, 45.31 mmol, 48.5% 수율) 및 *tert*-부틸 (S)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(26.3 g, 43.4 mmol, 46.5% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 605.8 [M+H]⁺. MS (ESI) m/z = 605.8 [M+H]⁺

[8566] 단계 D. *tert*-부틸 (3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8567] Ar 하에 EtOH(130 mL), THF(130 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(13.0 g, 21.5 mmol, 1.00 당량) 및 Pd/C(6.50 g, 6.11 mmol, 10.0% 순도), Pd(OH)₂(6.50 g, 9.26 mmol, 20.0% 순도)의 용액에. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 psi) 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(9.00 g, 9.25 mmol, 100% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 427.2 [M+H]⁺

[8568] 단계 E. 3-(1-메틸-7-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8569] HCl/디옥산(80.0 mL) 중 *tert*-부틸 (3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(8.00 g, 18.7 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-7-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(8.49 g, 25.6 mmol, 51.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 327.3 [M+H]⁺. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.78 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 9.43 (br s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 4.9, 9.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.05 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.15 (br dd, *J* = 5.5, 13.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 (br d, *J* = 14.5 Hz, 2H)

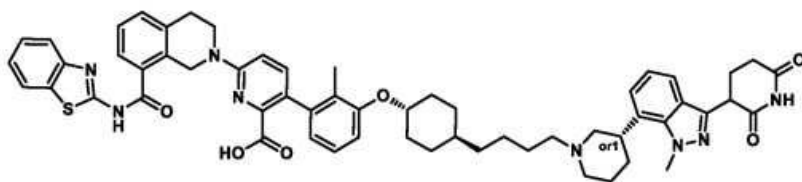
[8570] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8571] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 81 μmol) 및 3-(1-메틸-7-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.2 당량 97 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(51 mg, 36 μL, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 528.5 [M+2H]²⁺.

[8572] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[8573] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(85 mg, 1 당량 81 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 2 mL TFA에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](38 mg, 38 μ mol, 47%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 500.4 $[M+2H]^{2+}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 18.8, 7.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 11.1, 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.11 (s, 1H), 3.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.95 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 – 2.45 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 0H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 12.2 Hz, 2H).

[8574] 실시예 308. 화합물 351b의 제조



[8575]

[8576] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8577] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[8578] 단계 A. *tert*-부틸 (3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8579] Ar 하에 EtOH(230 mL), THF(230 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(23.0 g, 38.0 mmol, 1.00 당량) 및 Pd/C(11.5 g, 12.2 mmol, 10.0% 순도), Pd(OH)₂(11.5 g, 18.5 mmol, 20.0% 순도)의 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 psi) 하에 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척한 다음, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(18.0 g, 48.4 mmol, 100% 수율)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 427.2 $[M+H]^+$

[8580] 단계 B. 3-(1-메틸-7-((S)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8581] HCl/디옥산(150 mL) 중 *tert*-부틸 (3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트(15.0 g, 35.1 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여

과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-7-((S)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(8.49 g, 25.9 mmol, 61.9% 수율, HCl)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z = 327.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.76 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 9.41 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 4.9, 9.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 3.14 (q, J = 11.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.34 (ttd, J = 4.7, 9.3, 13.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H).

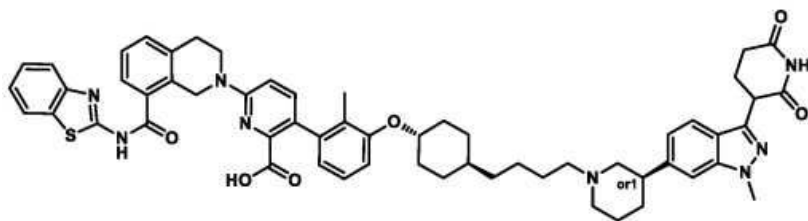
[8582] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8583] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 81 μ mol) 및 rel-3-(1-메틸-7-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.2 당량 97 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(51 mg, 36 μ L, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 528.5 $[M+2H]^{2+}$.

[8584] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[8585] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(85 mg, 1 당량 81 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 2 mL TFA에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-7-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](42 mg, 42 μ mol, 52%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 500.4 $[M+2H]^{2+}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 19.7, 7.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.17 (m, 7H), 7.00 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.28 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 4.01 (s, 1H), 3.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.45 (m, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 1.69 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.24 (dd, J = 21.7, 9.4 Hz, 1H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 0.98 (t, J = 12.3 Hz, 2H).

[8586] 실시예 309. 화합물 352a의 제조



[8587]

[8588] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8589] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[8590] 단계 A. *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8591] 1,4-디옥산(500 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(50.0 g, 99.9 mmol, 1.00 당량), 화합물 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(59.7 g, 299 mmol, 3.00 당량), ^tBuONa(28.8 g, 299 mmol, 3.00 당량) 및 RuPhos(13.9 g, 29.9 mmol, 0.30 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, Pd₂(dba)₃(13.7 g, 14.9 mmol, 0.15 당량)를 첨가하고, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1.00 L)에 붓고, 에틸 아세테이트(1.00 L × 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 8 : 1 → 1 : 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(100 g, 146 mmol, 48.9% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z* = 619.6 [M+H]⁺. MS (ESI) *m/z* = 619.6 [M+H]⁺

[8592] 단계 B. *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8593] 디글리콜(350 mL) 중 *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(35.0 g, 56.5 mmol, 1.00 당량)의 용액에 N₂H₄·H₂O(26.6 g, 452 mmol, 25.8 mL, 85.0% 순도, 8.00 당량) 및 KOH(19.0 g, 339 mmol, 6.00 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.50 M HCl(500 mL)의 첨가에 의해 쉼튼한 다음, 에틸 아세테이트(500 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(250 mL × 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 5 : 1 → 1 : 1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(31.0 g, 51.1 mmol, 37.2% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z* = 605.7 [M+H]⁺

[8594] 단계 C. *tert*-부틸 (R)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (S)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8595] *tert*-부틸 3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 입체이성질체(31.0 g, 51.1 mmol)를 SFC에 의해 분리하여 *tert*-부틸 (R)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(13.0 g, 21.50 mmol, 41.9% 수율) 및 *tert*-부틸 (S)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(13.0 g, 21.50 mmol, 41.9% 수율)를 맑은 황색 고체로서 얻었다.

[8596] 단계 D. *tert*-부틸 (3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트의

제조 절차

[8597] Ar 하에 EtOH(130 mL), THF(130 mL) 중 *tert*-부틸 (R)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(13.0 g, 21.5 mmol, 1.00 당량) 및 Pd/C(6.50 g, 6.11 mmol, 10.0% 순도), Pd(OH)₂(6.50 g, 9.26 mmol, 20.0% 순도)의 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 psi) 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 (3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6.20 g, 14.4 mmol, 67.2% 수율, 99.4% 순도)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z* = 427.3 [M+H]⁺

[8598] 단계 E. 3-(1-메틸-6-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8599] HCl/디옥산(50.0 mL) 중 화합물 *tert*-부틸 (3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 11.7 mmol, 1.00 eq)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-6-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(4.62 g, 14.1 mmol, 100% 수율, 98.0% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z* = 327.3 [M+H]⁺. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 - 10.77 (m, 1H), 9.68 - 9.32 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 - 3.05 (m, 4H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 4H)

[8600] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

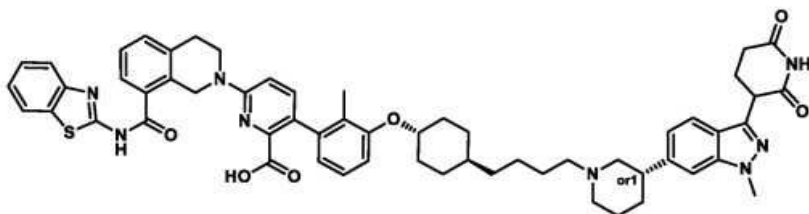
[8601] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 81 μmol) 및 3-(1-메틸-6-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.2 당량 97 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(51 mg, 36 μL, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) *m/z*: 528.4 [M+2H]²⁺.

[8602] 단계 G. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[8603] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(85 mg, 1 당량 81 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 2 mL TFA에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산 [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-(4-((3R*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산](43 mg, 43 μmol, 53%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 500.4 [M+2H]²⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 2H), 7.38 (dt, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 4H), 7.29 (dt, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.27 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H),

4.10 (tt, $J = 10.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.09 (dq, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 26.8$ Hz, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 1.14 (s, 2H), 0.96 (q, $J = 11.9$ Hz, 2H).

[8604] 실시예 310. 화합물 352b의 제조



[8605]

[8606] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8607] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[8608] 단계 A. *tert*-부틸 (3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8609] Ar 하에 EtOH(130 mL) 및 THF(130 mL) 중 화합물 *tert*-부틸 (S)-3-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(13.0 g, 21.5 mmol, 1.00 당량), Pd/C(6.50 g, 6.11 mmol, 10.0% 순도) 및 Pd(OH)₂(6.50 g, 9.26 mmol, 20.0% 순도)의 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(50 psi) 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 *tert*-부틸 (3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6.13 g, 14.3 mmol, 66.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) $m/z = 427.2$ [M+H]⁺

[8610] 단계 B. 3-(1-메틸-6-((S)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8611] HCl/디옥산(50.0 mL) 중 화합물 *tert*-부틸 (3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 11.7 mmol, 1.00 eq)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸-6-((S)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(6.57 g, 20.0 mmol, 100% 수율, HCl)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.60 – 9.17 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 5.0, 9.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (br d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.89 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 3H), 1.80 (br dd, $J = 9.0, 14.8$ Hz, 1H). MS (ESI) $m/z = 327.1$ [M+H]⁺.

[8612] 단계 C. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

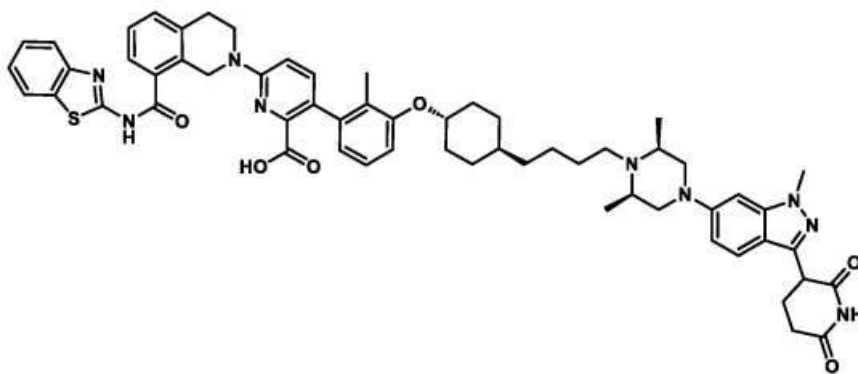
[8613] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 81 μ mol) 및 3-(1-메틸-6-((R)-피페리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.2 당량 97 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(51 mg, 36 μ L, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척

하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) *m/z*: 528.5 [M+2H]²⁺.

[8614] 단계 D. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(85 mg, 1 당량 81 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(35 mg, 35 μmol, 43%)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 500.4 [M+2H]²⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 14.6, 8.5, 2.7 Hz, 4H), 7.29 (dt, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.73 – 1.49 (m, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 0.96 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H).

[8615] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(85 mg, 1 당량 81 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1R,4r)-4-(4-((3S*)-3-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(35 mg, 35 μmol, 43%)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 500.4 [M+2H]²⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 14.6, 8.5, 2.7 Hz, 4H), 7.29 (dt, *J* = 10.6, 7.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 3.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.73 – 1.49 (m, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 0.96 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H).

[8616] 실시예 311. 화합물 354a의 제조



[8617]

[8618] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트

[8619] 단계 A. *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[8620] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(1.0 g, 1 당량 2.0 mmol)을 1,4-디옥산(10 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 *tert*-부틸 (2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(0.51 g, 1.2 당량 2.4 mmol), 뒤이어 (2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(0.17 g, 0.1 당량 0.20 mmol) 및 소듐 *tert*-부톡사이드(0.58 g, 3.0 mL, 2 molar, 3 당량 6.0 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂로 퍼지한 다음, 100°C에서 약 2시간 동안 가열하였다. 혼

합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3회). 유기층을 조합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 그 후에, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0% - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8621] 단계 B. *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[8622] *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.3 g, 1 당량 2.0 mmol)를 에틸 아세테이트(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 Pd(OH)₂(0.35 g, 20 중량%, 0.25 당량 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 하에 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 행구었다(3회). 그 후에, 여과물을 증발 건조시켰다. 그 후에, 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(0.56 g, 1.2 mmol, 61%)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z: 456.4 [M+H]⁺.

[8623] 단계 C. 3-(6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl의 제조

[8624] *tert*-부틸 (2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(0.56 g, 1 당량 1.2 mmol)를 디옥산(4 mL) 중 4 M HCl에 현탁시켰다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-(6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(0.49 g, 1.3 mmol, 100%)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z: 356.2 [M+H]⁺.

[8625] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조

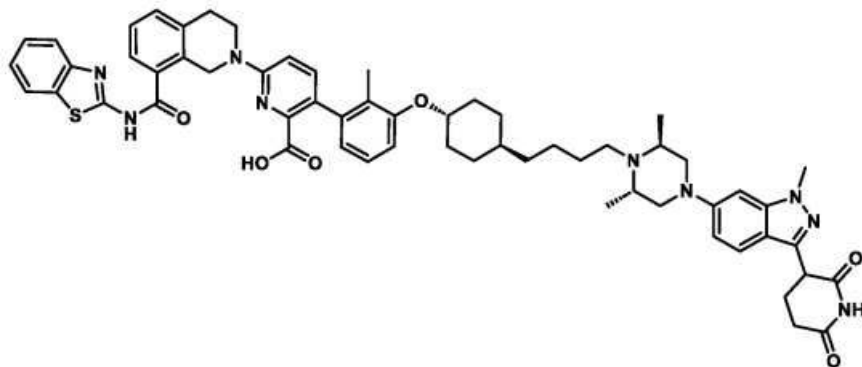
[8626] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 81 μmol) 및 3-(6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.1 당량 89 μmol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(51 mg, 36 μL, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z: 543.0 [M+2H]²⁺.

[8627] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조

[8628] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(88 mg, 1 당량 81 μmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 1 mL TFA에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-((2S,6R)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(9 mg, 9 μmol, 10%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z: 514.9 [M+2H]²⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 17.1, 8.6 Hz, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.09 (dd, J = 13.0, 5.9

Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.17 (s, 5H), 1.01 (s, 6H).

[8629] 실시예 312. 화합물 354b의 제조



[8630]

[8631] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피롤리딘산

[8632] 단계 A. *tert*-부틸 (2S,6S)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[8633] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1H-인다졸(1.0 g, 1 당량 2.0 mmol)을 1,4-디옥산(10 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 *tert*-부틸 (2S,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(0.51 g, 1.2 당량 2.4 mmol), 뒤이어 (2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(0.17 g, 0.1 당량 0.20 mmol) 및 소듐 *tert*-부톡사이드(0.58 g, 3.0 mL, 2 molar, 3 당량 6.0 mmol)를 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 N₂로 퍼지한 다음, 100℃에서 약 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3회). 유기층을 조합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 그 후에, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0% - 100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S,6S)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[8634] 단계 B. *tert*-부틸 (2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[8635] *tert*-부틸 (2S,6S)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.3 g, 1 당량 2.0 mmol)를 에틸 아세테이트(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 Pd(OH)₂(0.35 g, 20 중량%, 0.25 당량 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 하에 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 행구었다(3회). 그 후에, 여과물을 증발 건조시켰다. 그 후에, 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(415 mg, 911 μmol, 46%)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z: 456.3 [M+H]⁺.

[8636] 단계 C. 3-(6-((3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl의 제조

[8637] *tert*-부틸 (2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(415 mg, 1 당량 911 μmol)를 디옥산(4 mL) 중 4 M HCl에 용해시켰다. 그 후에, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-(6-((3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(275 mg, 702 μmol, 77.0%)을 유백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z: 356.2 [M+H]⁺.

[8638] 단계 D. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)

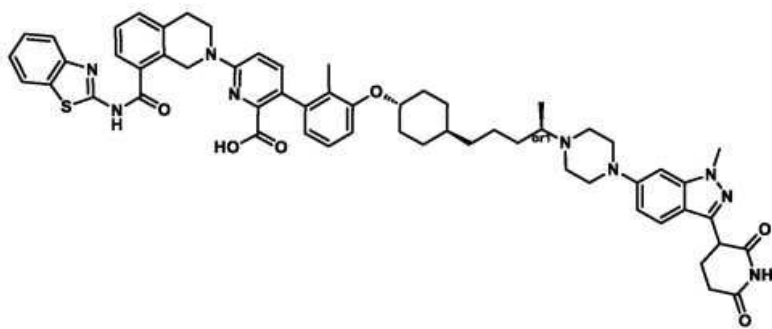
부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조

[8639] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(2-메틸-3-(((1s,4r)-4-(4-옥소부틸)사이클로헥실)옥시)페닐)피콜리네이트(60 mg, 1 당량 81 μ mol) 및 3-(6-((3S,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온, HCl(35 mg, 1.1 당량 89 μ mol)을 DCM(5 mL)에 현탁시켰다. 혼합물에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(51 mg, 36 μ L, 3 당량, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) *m/z*: 542.9 [M+2H]²⁺.

[8640] 단계 E. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조

[8641] *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(88 mg, 1 당량 81 μ mol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1r,4r)-4-(4-((2S,6S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-2,6-디메틸피페라진-1-일)부틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(28 mg, 27 μ mol, 34%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 514.9 [M+2H]²⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.24 (m, 5H), 7.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.92 – 6.77 (m, 4H), 6.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 9H), 2.54 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.72 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (s, 5H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 5H), 0.99 (q, *J* = 15.0 Hz, 2H).

[8642] 실시예 313. 화합물 333b의 제조



[8643]

[8644] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1s,4r)-4-((4R)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8645] [6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(3-(((1S,4r)-4-((4R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산]

[8646] 단계 A. 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸의 제조 절차

[8647] 톨루엔(80 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(2.5 g, 5.00 mmol, 1.0 당량), 피페라진(1.29 g, 14.99 mmol, 3.0 당량), Pd₂(dba)₃(457.51 mg, 499.61 μ mol, 0.1 당량), NaOtBu(960.26 mg, 9.99

mmol, 2.0 당량) 및 tritert부틸포스판(2.02 g, 999.23 μ mol, 2.35 mL, 10% 순도, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(10% ~ 20% MeOH /DCM)에 의해 정제하여 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸(2.4 g, 4.67 mmol, 93.44% 수율)을 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 506.4 [M+H]⁺.

[8648] 단계 B. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8649] DCM(15 mL) 중 5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-온(1.5 g, 4.25 mmol, 1.0 당량), 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딘)-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸(2.15 g, 4.25 mmol, 1.0 당량)의 용액을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NaBH(OAc)₃(2.70 g, 12.74 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 35℃에서 11시간 동안 교반하였다. DCM(300 mL) 및 물(300 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 DCM(50 mL × 2)으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(1.8 g, 2.06 mmol, 48.60% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 844.6 [M+H]⁺.

[8650] 단계 C. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8651] 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-(5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸의 입체이성질체(1.0 g, 949.11 μ mol, 1.0 당량)를 SFC에 의해 분리하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((*S*)-5-((1*r*,4*r*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(150 mg, 163.01 μ mol, 12.90% 수율) 및 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(240 mg, 276.17 μ mol, 22.85% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 844.3 [M+H]⁺. MS (ESI) m/z : 844.3 [M+H]⁺.

[8652] 단계 D. 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸의 제조 절차

[8653] 디옥산(4 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1-메틸-1*H*-인다졸(240 mg, 284.73 μ mol, 1.0 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(216.91 mg, 854.19 μ mol, 3.0 당량) 및 KOAc(83.83 mg, 854.19 μ mol, 3.0 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, Pd(dppf)Cl₂(41.67 mg, 56.95 μ mol, 0.2 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(100 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(30 mL × 2)로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(90 mg, 93.04 μ mol, 32.68% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 890.4 [M+H]⁺.

[8654] 단계 E. 3-(1-메틸-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 제조 절차

[8655] THF(2 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸(90 mg, 101.13 μ mol, 1.0 당량)의 혼합물에 H₂ 분위기(15 Psi) 하에 Pd/C(30.00 mg, 28.19 μ mol, 10% 순도) 및 Pd(OH)₂(30.00 mg, 42.72 μ mol, 20% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 필터 케이크를 소량의 EtOH와 함께 얻었다. 여과물을 감압 하에 농축

시켜 3-(1-메틸-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(85 mg, 83.60 μ mol, 82.67% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 712.4 [M+H]⁺

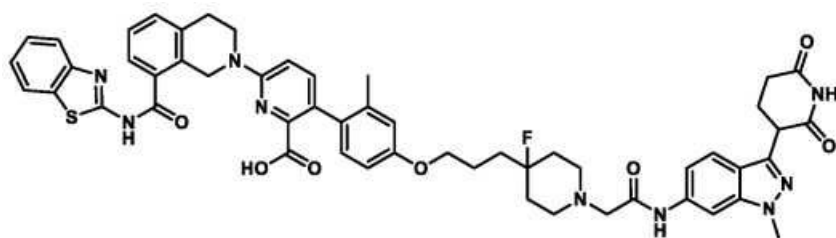
[8656] 단계 F. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8657] 디옥산(2 mL) 중 3-(1-메틸-6-(4-((*R*)-5-((1*r*,4*s*)-4-(2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)사이클로헥실)펜탄-2-일)피페라진-1-일)-1*H*-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(85 mg, 83.60 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-브로모피콜리네이트(56.73 mg, 100.32 μ mol, 1.2 당량), KF(14.57 mg, 250.79 μ mol, 5.88 μ L, 3.0 당량) 및 H₂O(0.2 mL)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 그 후에, Ad₂nBuP Pd G₃(12.18 mg, 16.72 μ mol, 0.2 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 52.13 μ mol, 62.36% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1070.5 [M+H]⁺

[8658] 단계 G. 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8659] TFA(2 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(60 mg, 56.06 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[*d*]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((4*R*)-4-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)피페라진-1-일)펜틸)사이클로헥실)옥시)-2-메틸페닐)피콜린산(15.71 mg, 15.06 μ mol, 26.87% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1014.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.90 - 12.50 (m, 2H), 10.85 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 5H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.41 - 1.27 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.11 - 0.96 (m, 5H).

[8660] 실시예 314. 화합물 355의 제조



[8661]

[8662] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일)-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[8663] 단계 A. *tert*-부틸 4-플루오로-4-포르밀-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8664] DCM(30 mL) 중 옥살릴 디클로라이드(2.72 g, 21.43 mmol, 1.88 mL, 2.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 -78℃에서 DMSO(3.35 g, 42.87 mmol, 3.35 mL, 4.0 당량)를 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, DCM(30 mL) 중 *tert*-부틸 4-플루오로-4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 10.72 mmol, 1.0 당량)를 -78℃에서 적가하였다. 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, TEA(6.51 g, 64.30 mmol, 8.95 mL, 6.0 당량)를 용액에 첨가하였다. 용액을 N₂ 분위기 하에 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 DCM(100 mL)과 물(50 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(50 mL × 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-플루오로-4-포르밀-피페리딘-1-카르복실레이트(4.8 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 3.86 (s, 2H), 3.16 - 2.76 (m, 2H), 1.86 - 1.47 (m, 4H), 1.47 - 1.33 (m, 9H)

[8665] 단계 B. *tert*-부틸 4-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8666] THF(120 mL) 중 NaH(747.13 mg, 18.68 mmol, 60% 순도, 1.8 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(3.49 g, 15.57 mmol, 3.09 mL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 이 용액에 THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-플루오로-4-포르밀-피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 10.38 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 NH₄Cl(100 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 6% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 4.31 mmol, 20.78% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[8667] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.06 - 6.89 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 9H), 1.27 - 1.14 (m, 3H)

[8668] 단계 C. *tert*-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8669] EtOH(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(*E*)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.65 g, 2.16 mmol, 1.0 당량)의 용액에 Pd/C(459.08 mg, 431.39 μmol, 10% 순도, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOH(100 mL)에 의해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(1.25 g, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다.

[8670] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.07 - 2.80 (m, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 9H), 1.21 - 1.15 (m, 3H)

[8671] 단계 D. *tert*-부틸 4-플루오로-4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8672] THF(50 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.6 g, 1.98 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N₂ 분위기 하에 LiAlH₄(2.5 M, 949.34 μL, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 Na₂SO₄ · 10 H₂O (1 g) 첨가에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-플루오로-4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(0.92 g, 3.52 mmol, 89.00% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[8673] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.44 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.66 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 2.78 (m, 2H), 1.72 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 10H), 1.26 - 1.14 (m, 1H)

- [8674] 단계 E. *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차
- [8675] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-플루오로-4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(460 mg, 1.76 mmol, 1.0 당량), 4-브로모-3-메틸-페놀(362.14 mg, 1.94 mmol, 1.1 당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세토니트릴(637.25 mg, 2.64 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 125℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 1% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 1.63 mmol, 92.41% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.
- [8676] 단계 F. 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘의 제조 절차
- [8677] HCl/디옥산(5 mL) 및 디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 1.63 mmol, 1.0 당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘(530 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 332.0 [M+H]⁺.
- [8678] 단계 G. 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차
- [8679] DMF(5 mL) 중 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘(530 mg, 1.60 mmol, 1.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(536.05 mg, 3.21 mmol, 355.23 μ L, 2.0 당량)의 용액에 K₂CO₃(665.43 mg, 4.81 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 5.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세테이트(160 mg, 372.79 μ mol, 23.23% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 416.1 [M+H]⁺.
- [8680] 단계 H. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차
- [8681] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 에틸 2-[4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세테이트(160 mg, 384.32 μ mol, 1.0 당량), *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(258.95 mg, 422.75 μ mol, 1.1 당량), KF(66.98 mg, 1.15 mmol, 27.01 μ L, 3.0 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(55.98 mg, 76.86 μ mol, 0.2 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)와 물(20 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 0:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 268.61 μ mol, 69.89% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 822.4 [M+H]⁺.
- [8682] 단계 I. 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차
- [8683] THF(2.4 mL) 및 H₂O(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(240 mg, 291.97 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(36.76 mg, 875.92 μ mol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산으로 pH= 3 내지 4로 조정하고, DCM(30 mL)과 물(15 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세트산(230

mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 794.7 [M+H]⁺.

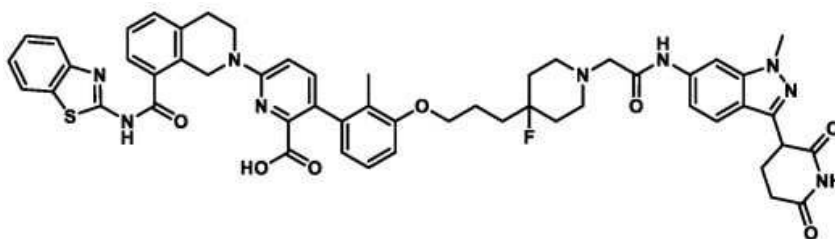
[8684] 단계 J. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8685] 피리딘(2 mL) 중 2-[4-[3-[4-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-3-메틸-페녹시]프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세트산(230 mg, 289.69 μ mol, 1.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(149.64 mg, 579.39 μ mol, 2.0 당량)의 용액에 EDCI(111.07 mg, 579.39 μ mol, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO₂, DCM : MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(230 mg, 206.83 μ mol, 71.39% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1034.4 [M+H]⁺.

[8686] 단계 K. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[8687] TFA(2 mL) 및 DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(230 mg, 222.39 μ mol, 1.0 당량)의 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[4-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(114.06 mg, 108.34 μ mol, 48.72% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 978.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.14 - 12.29 (m, 2H), 10.97 - 10.70 (m, 1H), 9.96 - 9.66 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 5H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (s, 5H), 1.76 - 1.70 (m, 2H)

[8688] 실시예 315. 화합물 357의 제조



[8689]

[8690] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산

[8691] 단계 A. *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조 절차

[8692] 톨루엔(20 mL) 중 *tert*-부틸 4-플루오로-4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(460 mg, 1.76 mmol, 1.0 당량), 3-브로모-2-메틸-페놀(362.14 mg, 1.94 mmol, 1.1 당량) 및 2-(트리부틸-포스파릴리덴)아세트나이트릴(637.25 mg, 2.64 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 125°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래

쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 1% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(670 mg, 1.56 mmol, 88.45% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 3H), 3.81 - 3.57 (m, 2H), 2.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 5H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.11 - 0.91 (m, 1H)

[8693] 단계 B. 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘의 제조 절차

[8694] 디옥산(3 mL) 중 *tert*-부틸 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(670 mg, 1.56 mmol, 1.0 당량)의 용액에 HCl/디옥산(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 제거하여 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘(530 mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 332.1 [M+H] $^+$.

[8695] 단계 C. 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세테이트의 제조 절차

[8696] DMF(5 mL) 중 4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-피페리딘(530 mg, 1.60 mmol, 1.0 당량) 및 에틸 2-브로모아세테이트(268.02 mg, 1.60 mmol, 177.62 μL , 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (665.43 mg, 4.81 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세테이트(620 mg, 조 물질)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 416.2 [M+H] $^+$.

[8697] 단계 D. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8698] 디옥산(3 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중 에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세테이트(570 mg, 1.37 mmol, 1.0 당량) 및 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-카르복실레이트(838.65 mg, 1.37 mmol, 1.0 당량)의 용액에 KF(238.63 mg, 4.11 mmol, 96.22 μL , 3.0 당량) 및 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G}_3$ (199.42 mg, 273.83 μmol , 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)와 물(20 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 45% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(530 mg, 638.32 μmol , 46.62% 수율)를 황색 오일로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 822.4 [M+H] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 5H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 14.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.88 (m, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 6H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 7H), 1.21 - 1.14 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)

[8699] 단계 E. 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세트산의 제조 절차

[8700] THF(2.1 mL) 및 H_2O (0.7 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-4-플루오로-4-피페리딜]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(200 mg, 243.31 μmol , 1.0 당량)의 용액에 LiOH· H_2O (30.63 mg, 729.93 μmol , 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시트르산으로 pH= 5 내지 6으로 조정하고, DCM(20 mL)과 물(15 mL) 사이에서 분할하였다. 유기상을 분리하고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딜]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-플루오로-1-피페리딜]아세트산(120 mg, 151.14 μmol , 62.12% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 794.4 [M+H] $^+$.

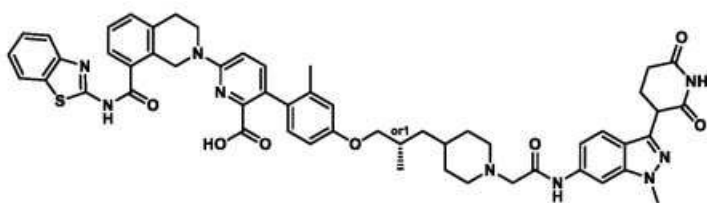
[8701] 단계 F. *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트의 제조 절차

[8702] 피리딘(1 mL) 중 2-[4-[3-[3-[6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-2-*tert*-부톡시카르보닐-3-피리딘]-2-메틸-페녹시]프로필]-4-플루오로-1-피페리딘]아세트산(120 mg, 151.14 μmol , 1.0 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(58.56 mg, 226.72 μmol , 1.5 당량)의 용액에 EDCI(57.95 mg, 302.29 μmol , 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취-TLC(SiO_2 , DCM : MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(110 mg, 104.23 μmol , 68.96% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1034.7 [M+H]⁺.

[8703] 단계 G. 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산의 제조 절차

[8704] TFA(1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 87.02 μmol , 1.0 당량)의 용액을 40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로-1*H*-이소퀴놀린-2-일]-3-[3-[3-[1-[2-[[3-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-메틸-인다졸-6-일]아미노]-2-옥소-에틸]-4-플루오로-4-피페리딘]프로폭시]-2-메틸-페닐]피리딘-2-카르복실산(36.35 mg, 34.56 μmol , 39.71% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 978.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.87 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 5H), 3.18 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.45 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 8H).

[8705] 실시예 316. 화합물 271b의 제조



[8706]

[8707] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산

[8708] [*rel*]-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-3-(4-((2*S*)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피롤린산]

[8709] 단계 A. (S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘의 제조 절차

[8710] *tert*-부틸 (S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.35 mmol, 1 당량)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 586.32 μL , 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘(800

mg, 조 물질)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 326.0 [M+H]⁺.

[8711] 단계 B. 에틸 (S)-2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세테이트의 제조 절차

[8712] MeCN(4 mL) 중 (S)-4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘(300 mg, 919.48 μ mol, 1 당량), 에틸 2-브로모아세테이트(153.55 mg, 919.48 μ mol, 101.69 μ L, 1 당량)의 용액에 K₂CO₃(381.23 mg, 2.76 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 에틸 (S)-2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(300 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 412.0 [M+H]⁺.

[8713] 단계 C. tert-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8714] 디옥산(3 mL) 중 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(222.82 mg, 363.76 μ mol, 1 당량), 에틸 (S)-2-(4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세테이트(150 mg, 363.76 μ mol, 1 당량)의 혼합물에 KF(1.5 M, 727.52 μ L, 3 당량) 및 Ad₂nBuP Pd G₃(cataCXium® A Pd G₃)(26.49 mg, 36.38 μ mol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0% ~ 38% 에틸 아세테이트/석유 에테르)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(180 mg, 184.53 μ mol, 50.73% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 7.02 - 6.83 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.66 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 4H), 2.17 - 1.99 (m, 5H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.33 - 1.22 (m, 5H), 1.19 (s, 9H), 1.11 (s, 2H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

[8715] 단계 D. (S)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세트산의 제조 절차

[8716] THF(2 mL) 중 tert-부틸 (S)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(180 mg, 220.04 μ mol, 1 당량)의 용액에 LiOH·H₂O(27.70 mg, 660.12 μ mol, 3 당량) 및 H₂O(0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 수성상을 1 M HCl로 pH = 4 내지 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세트산(170 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 790.7 [M+H]⁺.

[8717] 단계 E. tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

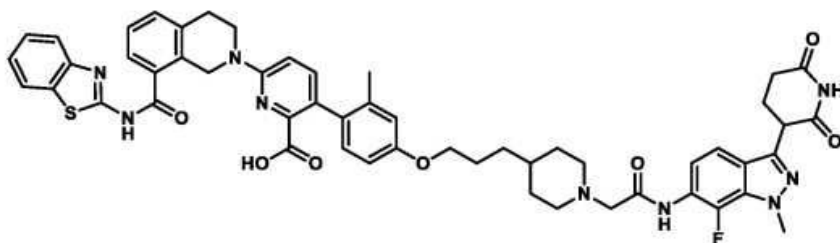
[8718] 피리딘(2 mL) 중 (S)-2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-일)아세트산(160 mg, 202.54 μ mol, 1 당량) 및 3-(6-아미노-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(52.31 mg, 202.54 μ mol, 1 당량)의 용액에 EDCI(58.24 mg, 303.81 μ mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)의 첨가에 의해 침전하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물(5 mL)로 세척하였다. 그 후에, 필터 케이크를 DCM(10 mL)에 희석시켰다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(170 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 818.4 [M+H]⁺.

2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(160 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 1030.4 [M+H]⁺.

[8719] 단계 F. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산]의 제조 절차

[8720] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(160 mg, 155.30 μ mol, 1 당량)의 용액에 TFA(1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 86.97 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 분취-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산 [rel-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-((2S)-3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산](61.56 mg, 59.84 μ mol, 58.29% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 974.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.28 - 12.39 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.66 - 10.20 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 5H), 3.87 - 3.66 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.51 (m, 5H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.08 (m, 5H), 1.05 - 0.93 (m, 3H).

[8721] 실시예 317. 화합물 356의 제조



[8722]

[8723] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산

[8724] 단계 A. *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트의 제조 절차

[8725] 2-(4-(3-(4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-3-메틸페녹시)프로필)피페리딘-1-일)아세트산(94 mg, 1 당량 0.12 mmol)을 DCM(5 mL) 및 DMF(1 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 HATU(51 mg, 1.1 당량 0.13 mmol), 뒤이어 3-(6-아미노-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온(40 mg, 1.2 당량 0.15 mmol) 및 DIEA(39 mg, 53 μ L, 2.5 당량 0.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 *tert*-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트를 제공하고, 이를 추가 정제 없이 이후로 진행시켰다. MS (ESI) m/z : 517.8 [M+2H]²⁺.

[8726] 단계 B. 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-

디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산의 제조 절차

[8727]

tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜리네이트(0.12 g, 1 당량, 0.12 mmol)를 DCM(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, RP-HPLC에 의해 정제하여 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(4-(3-(1-(2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)프로폭시)-2-메틸페닐)피콜린산(24 mg, 25 μ mol, 20%)을 백색 고체로서 얻었다. **MS (ESI)** m/z : 978.5 $[M+H]^+$. **^1H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 6.86 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (dt, J = 15.3, 6.1 Hz, 4H), 3.09 (s, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.45 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.66 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.22 (s, 3H).

[8728] 하기 실시예를 위의 실시예 1 내지 317에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.

실시예 번호	화합물 번호	LCMS (ESI)	¹ H NMR
318	353a	m/z = 985.7 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 13.22 - 12.21 (m, 2H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 5H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 4H), 1.37 - 1.33 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 6H).
319	353b	m/z = 985.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 13.04 - 12.23 (m, 2H), 10.87 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 14.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 8H), 1.23 (s, 4H), 1.12 - 0.99 (m, 3H).
320	186b	m/z = 974.6 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 13.27 - 12.12 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (td, J = 7.6, 11.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.62 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 0.94 - 0.79 (m, 1H).
321	210b	m/z = 960.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 13.02 - 12.70 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.19 - 9.78 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.74 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 2H).

[8729]

실시예 번호	화합물 번호	LCMS (ESI)	¹ H NMR
322	218b	m/z = 1029.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 13.03 - 12.32 (m, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 5H).
323	275b	m/z = 1000.5 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 12.85 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 4H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.33 (s, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.38 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.31 - 1.20 (m, 3H), 1.14 - 1.05 (m, 2H).
324	311b	m/z = 493.7 [M/2+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 12.90 - 12.84 (m, 1H), 12.78 - 12.40 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.99 - 6.79 (m, 3H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 5H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.78 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.46 - 1.20 (m, 16H).
325	339b	m/z = 1067.4 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.78 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 9.6, 7.5 Hz, 2H), 7.04 - 6.80 (m, 5H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 3H), 4.19 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 3.34 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 2.26 (dp, J = 20.3, 6.9 Hz, 4H), 2.09 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.98 (q, J = 11.9 Hz, 2H).

[8730]

실시예 P1

[8731]

입체이성질체 혼합물의 분해능

[8732]

입체이성질체의 혼합물을 표 P1에 기재된 방법을 사용하여 해결하였다.

[8733]

[8734] [표 P1]

출발 물질	분리 방법	체류 시간	최종 생성물
<i>tert</i> -부틸 3-[(3-브로모-2-메틸-페녹시)메틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트	컬럼: Chiralcel OD-3(50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 MeOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.372 분	262b (실시에 193)
		R _T = 1.451 분	262a (실시에 194)
에틸 2-[4-[3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-2-메틸-프로필]-1-피페리딘]아세테이트	컬럼: Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 MeOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 0.957 분	263a (실시에 70)
		R _T = 1.151 분	263b (실시에 199)
<i>tert</i> -부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)-1-메틸-프로필]피페리딘-1-카르복실레이트	컬럼: Chiralpak AD-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 MeOH); 구배 용리: CO ₂ 중 MeOH(0.05% 디에틸아민) 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.431 분	266a (실시에 215)
		R _T = 1.601 분	266b (실시에 181)
<i>tert</i> -부틸 3-(3-브로모-2-메틸-페녹시)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트	컬럼: Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 MeOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.149 분	268a (실시에 204)
		R _T = 1.342 분	268b (실시에 205)
에틸 2-[3-[2-(3-브로모-2-메틸-페녹시)에틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]아세테이트	컬럼: Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 EtOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.204 분	272a (실시에 72)
		R _T = 1.374 분	272b (실시에 206)
<i>tert</i> -부틸 4-[3-(4-브로모-3-메틸-페녹시)부틸]피페리딘-1-카르복실레이트	컬럼: Daicel ChiralPak AY-H (250 mm × 30 mm, 5 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 EtOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 0.831 분	276a (실시에 77)
		R _T = 1.029 분	276b (실시에 78)
<i>tert</i> -부틸 4-(3-(4-브로모-3-메틸페녹시)-2-메틸프로필)피페리딘-1-카르복실레이트	컬럼: Chiralpak IC-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 iPrOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.794 분	271a (실시에 183)
		R _T = 1.434 분	271b (실시에 316)

[8735]

4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-2-올	컬럼: Chiralpak IG-3 (50 × 3.0 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 MeOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 30°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.377 분	281a (실시예 207)
		R _T = 1.179 분	283a (실시예 209) 281b (실시예 208) 283b (실시예 211)
3-[4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실]-2-메틸-프로판-1-올	컬럼: Daicel ChiralPak AD (250 mm×30 mm, 10μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 MeOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.657 분	282a (실시예 184)
		R _T = 1.474 분	284a (실시예 210) 282b (실시예 185) 284b (실시예 113)
에틸 2-(1-(2-(3-브로모-2-메틸페녹시)에틸)-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아세테이트	컬럼: Chiralcel OJ - 3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 iPrOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.186 분	289a (실시예 116)
		R _T = 1.338 분	289b (실시예 81)
4-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-3-메틸부탄-1-올	컬럼: Chiralpak AD-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 EtOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.293 분	307a (실시예 250)
		R _T = 1.342 분	307b (실시예 251)
4-((1r,4s)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-메틸부탄-1-올	컬럼: Chiralpak AD-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 MeOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.886 분	308a (실시예 252)
		R _T = 1.748 분	308b (실시예 269)
3-((1r,4r)-4-(3-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥실)부탄-1-올	컬럼: Chiralpak IF-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(헥산(0.05% iPrOH)) 및 B 상(0.05% iPrOH 와 함께 EtOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 254 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.522 분	310a (실시예 243)
		R _T = 1.695 분	310b (실시예 244)
<i>tert</i> -부틸 3-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]피롤리딘-1-	컬럼: Chiralpak AD-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 EtOH); 등용매 용리: 40% A 중 B; 유속: 3	R _T = 1.202 분	331a (실시예 263)
			332a (실시예 265)

[8736]

카르복실레이트	mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.539 분	331b (실시예 264) 332b (실시예 266)
<i>tert</i> -부틸 3-[3-(2,6- 디벤질옥시-3-피리딘)-1- 메틸-인다졸-7- 일]피롤리딘-1- 카르복실레이트	컬럼: Chiralpak AD-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 iPrOH); 등용매 용리: 40% A 중 B; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.195 분 R _T = 1.556 분	320a (실시예 247) 321a (실시예 245) 320b (실시예 248) 321b (실시예 246)
<i>tert</i> -부틸 4-(5-((1 <i>r</i> ,4 <i>s</i>)-4-(3- 브로모-2- 메틸페녹시)사이클로헥실) 펜탄-2-일)피페라진-1- 카르복실레이트	컬럼: Daicel ChiralPak IG (250 mm×50 mm,10μm);이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(CO ₂ - MeOH/MeCN); 등용매 용리 B%: 40%; 파장: 220 nm; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 0.752 분 R _T = 1.201 분	333a (실시예 267)
3-(2,6- 비스(벤질옥시)피리딘-3- 일)-6-(4-(5-((1 <i>r</i> ,4 <i>s</i>)-4-(3- 브로모-2- 메틸페녹시)사이클로헥실) 펜탄-2-일)피페라진-1-일)- 1-메틸-1 <i>H</i> -인다졸	컬럼: Daicel ChiralPak IG (250 mm×50 mm,10 μm);이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(CO ₂ - ACN/iPrOH, 0.1% NH ₃ ·H ₂ O 와 함께); 등용매 용리 B%: 60%; 파장: 220 nm; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.827 분 R _T = 2.066 분	333b (실시예 313)
3-(2,6- 비스(벤질옥시)피리딘-3- 일)-7-(4-(5-((1 <i>r</i> ,4 <i>s</i>)-4-(3- 브로모-2-메틸페녹시) 사이클로헥실)펜탄-2- 일)피페라진-1-일)-1-메틸- 1 <i>H</i> -인다졸	컬럼: Chiralpak IG-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(EtOH+MeCN, 0.05% 디에틸아민과 함께); 등용매 용리: 60% B in A; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.220 분 R _T = 2.101 분	349a (실시예 298) 349b (실시예 299)
<i>tert</i> -부틸 3-(3-(2,6- 비스(벤질옥시)피리딘-3- 일)-1-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-7- 일)피페리딘-1- 카르복실레이트	컬럼: Chiralcel OJ-3 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(0.05% 디에틸아민과 함께 EtOH); 구배 용리: A 중 B 5% → 40%; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 1.669 분 R _T = 2.029 분	351a (실시예 307) 351b (실시예 308)
<i>tert</i> -부틸 3-(3-(2,6- 비스(벤질옥시)피리딘-3- 일)-1-메틸-1 <i>H</i> -인다졸-6- 일)피페리딘-1- 카르복실레이트	컬럼: (S,S)Whelk-O1 (50 × 4.6 mm, 내경: 3 μm); 이동상: A 상(CO ₂) 및 B 상(iPrOH+MeCN, 0.05% 디에틸아민과 함께); 등용매 용리: 40% A 중 B; 유속: 3 mL/분; 검출기: PDA; 파장: 220 nm; 컬럼 온도: 35°C; 배압: 100 bar	R _T = 0.822 분 R _T = 0.953 분	352a (실시예 309) 352b (실시예 310)

[8737]

[8738]

실시예 B1

[8739]

HiBiT 기초 분해 검정법

[8740]

N-말단 HiBiT 코딩 서열과 융합된 인간 BCL-X_L 단백질 코딩 오픈 리딩 프레임을 통합 DNA 기술(IDT: integrated DNA technologies)로부터 합성하였다. 다음, N-HiBiT-BCL-X_L 서열을 Vectorbuilder로부터 구매된 렌티바이러스 플라스미드인 pLV-UBC-PGK-Puro 내로 클로닝하여 pLV-UBC-N-HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro를 생성하였다. 렌티바이러스 입자를 pLV-UBC-N-HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro 플라스미드와 렌티바이러스 패키징 플라스미드 믹스(Collecta)의 공동형질주입에 의해 Lenti-X™ 293T 세포(Clontech)로부터 생성하였다. HT-1080 [HT1080](ATCC CCL-121) 세포를 렌티바이러스로 감염시키고, 렌티바이러스 벡터가 안정하게 통합된 HT1080 세포를 1 μg/mL 퓨로마이신(Thermofisher)과의 인큐베이션에 의해 확립하였다.

[8741]

N-말단 HiBiT 태깅된 BCL-X_L을 발현하는 HT1080 세포를 다양한 농도의 화합물로 사전스팟된 384웰 플레이트 내로 분배하였다. 3,000개 세포를 40 μL의 RPMI 1640 배지 내에서 각각의 웰에 시딩하였다. 5% CO₂와 함께 37 °C에서 6시간의 인큐베이션 후, 30 μL의 NANO-GLO® HiBiT Lytic 검출 시스템 작업 용액(Promega)을 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 발광을 PHERAstar FSX 플레이트 판독기

(BMG) 상에서 판독하였다. 각각의 지시된 농도에서의 BCL-X_L 분해를 DMSO 대조군을 이용하여 정규화하였다. BCL-X_L 분해 곡선을 4-모수 로지스틱 모델을 사용하여 플롯화하였다. 후크 효과를 나타내는 화합물에 대해, 후크 곡선의 바닥점(즉, Y_{min}의 지점)을 바닥 평탄부로서 사용하여 곡선 맞춤(curve fitting)을 수행하여 EC₅₀을 계산하였다. 특정한 화합물에 대한 Y_{min} 및 EC₅₀ 값을 표 B1에 나타낸다.

[8742]

[표 B1]

화합물 번호	Y _{min} (24 시간)	EC ₅₀ (24 시간)	Y _{min} (6 시간)	EC ₅₀
101	B	+++	B	+++
102			B	+++
103	A	+++	A	+++
104	A	+++	B	+++
105	B	++	B	+++
106	A	+++	A	+++
107	C	+	C	+
108			B	+++
109			B	+++
110			B	+++
111			B	+++
112			B	+++
113			B	++
114			A	+++
115			B	+++
116a	A	+++	A	+++
117a	B	+++	B	+++
118	B	+	B	++
119	A	+++	A	+++
120	B	+++	B	+++
121	A	+++	A	+++
122	B	+++	B	+++
123			C	++
124a	C	+++	C	+
125a	C	+	C	+
126			B	++
127	A	+++	B	+++
128	C	+++	C	+
129	C	+++	C	+
130	A	+++	A	+++
131a	A	+++	A	+++
132	B	++	C	+
133	A	+++	A	+++
134	B	+++	B	++
135			B	+++
136	B	+++	B	++
137	A	+++	B	+++
138a	B	+++	B	+
138b	B	+++		
139	B	++	B	++
140	A	+++	A	+++
141	A	+++	B	+++
142	A	+++	A	+++
143	A	+++	A	+++
144	A	+++	A	+++
145	A	+++	B	+++
146a	A	+++	A	++
146b	B	++		
147a	A	+++	B	+++

[8743]

화합물 번호	Y _{min} (24 시간)	EC ₅₀ (24 시간)	Y _{min} (6 시간)	EC ₅₀
147b	B	+++		
148a	A	+++	B	+++
148b	A	+++		
149	A	+++	B	+++
150	B	+++	B	++
151	A	+++	B	++
152	A	+++	B	+++
153	A	+++	A	+++
154a	A	+++	A	+++
155	A	+++	B	+++
156	A	+++	A	+++
157			B	+++
158	B	++	C	+++
159a			B	+++
160a	A	+++		
160b	A	+++		
161a	A	+++		
162a	A	+++	B	+++
162b	B	+++	C	++
163	A	+++		
164a	A	+++		
164b	A	+++		
165	B	++		
166	B	++		
167a	A	+++		
167b	B	+++		
168a	B	+++		
169a	B	+++	B	++
169b	B	+++	C	+++
170	B	++		
171a	B	++		
172	A	+++	C	++
173a	B	+++		
173b	B	++		
174a	A	+++		
174b	B	+++	C	++
175	B	+++		
176a	B	+++		
177a	B	++		
178	B	+++		
179a	A	+++		
180a	B	+++		
180b	B	+++		
181	A	+++		
182a	B	+++		
183a	A	+++	B	+++
184	A	+++	A	+++
185a	A	+++		
186a	B	+++		
186b	C	+		
187a	B	+++	B	++

[8744]

화합물 번호	Y _{min} (24 시간)	EC ₅₀ (24 시간)	Y _{min} (6 시간)	EC ₅₀
187b	A	+++	B	+++
188	A	+++		
189	A	+++		
191	B	+++		
192	A	+++		
193a	B	++		
193b	B	++		
194	B	++	B	++
195	B	+++	C	+++
196	B	++		
197a	B	++		
197b	B	++		
198	A	+++		
201	A	+	B	+
202a	A	+++		
202b	A	+++		
203	A	+++	B	+++
204a	B	+++		
205	A	+++	B	+++
206	B	+++	C	+
207a	A	+++		
207b	A	+++	B	+++
208	A	+++		
209a	B	++		
210a	B	+++		
210b	C	+++	C	+
211a	B	+++		
212a	B	+++		
213	A	++	C	+
214a	B	+++		
215a	C	+++		
216a	B	+++		
216b	B	+++		
217	B	+++	B	+++
218a	B	++	C	+
218b	C	++	C	+
219a	A	+++		
219b	A	+++	B	+++
220	A	+++		
221	A	+++		
222	A	+++	B	+++
223	A	+++		
224a	B	+++	C	+
224b	B	+++		
225	A	+++		
226	B	++	C	+++
227a	A	+++		
228	B	+++		
229	B	+++		
230	A	+++		
231a	B	+++		

[8745]

화합물 번호	Y _{min} (24 시간)	EC ₅₀ (24 시간)	Y _{min} (6 시간)	EC ₅₀
231b	B	+++		
232	A	+++		
233	A	+++		
234	B	+++	C	++
235	A	+++		
236	B	+++	B	+++
237			A	+++
238	B	+++	B	+++
239a	B	+++		
240a	B	+++		
240b	B	+++		
241	B	+++		
242	C	+++	C	+
243	B	+++	C	++
244	B	+++	C	+
245a	B	+++		
245b	B	+++		
246a	B	+++		
246b	B	+++		
247	A	+++		
248	A	+++		
249	A	+++		
250a	A	+++		
251a	A	+++		
252a	A	+++		
253a	B	++		
254a	A	+++		
255	A	+++		
256	A	+++		
257	A	+++		
258	A	+++		
259a	A	+++		
260	A	+++		
261	A	+++		
262a	A	+++		
262b	A	+++		
263a	B	+++		
263b	A	+++		
264	A	+++		
265	A	+++		
266a	A	+++		
266b	A	+++		
267	A	+++		
268a	A	+++		
268b	A	+++		
269a	A	+++		
270a	A	+++		
271a	A	+++		
271b	C	+++		
272a	A	+++		
272b	A	+++		

[8746]

화합물 번호	Y _{min} (24 시간)	EC ₅₀ (24 시간)	Y _{min} (6 시간)	EC ₅₀
273a	A	+++		
273b	A	+++		
274a	A	+++		
274b	A	+++		
275a	A	+++		
275b	C	+++		
276a	A	+++		
276b	A	+++		
277	A	+++		
278a	A	+++		
278b	A	+++		
279	A	+++		
280	B	+++		
281a	A	+++		
281b	A	+++		
282a	A	+++		
282b	A	+++		
283a	A	+++		
283b	A	+++		
284a	A	+++		
284b	A	+++		
285	A	+++		
286	A	+++		
287	A	+++		
288	A	+++		
289a	A	+++		
289b	A	+++		
290	A	+++		
291	A	+++		
292	A	+++		
293a	A	+++		
294	A	+++		
295	B	++		
296a	A	+++		
297a	A	+++		
297b	A	+++		
298a	A	+++		
299a	A	+++		
300a	A	+++		
300b	A	+++		
301a	A	+++		
301b	B	+++		
302	B	+++		
303	A	+++		
304	B	+++		
305	A	+++		
306	A	+++		
307a	A	+++		
307b	A	+++		
308a	A	+++		
308b	A	+++		

[8747]

화합물 번호	Y _{min} (24 시간)	EC ₅₀ (24 시간)	Y _{min} (6 시간)	EC ₅₀
309	B	++		
310a	A	+++		
310b	A	+++		
311a	B	+++		
311b	B	+++		
312	A	+++		
313	A	+++		
314	B	+++		
316a	A	+++		
317	B	+++		
318a	A	+++		
319a	A	+++		
320a	A	+++		
320b	A	+++		
321a	A	+++		
321b	A	+++		
322a	A	+++		
323a	A	+++		
324a	A	+++		
325a	A	+++		
326a	A	+++		
327a	A	+++		
328a	A	+++		
329a	A	+++		
330a	A	+++		
331a	A	+++		
331b	A	+++		
332a	A	+++		
332b	A	+++		
333a	A	+++		
333b	A	+++		
334a	A	+++		
335a	A	+++		
336a	A	+++		
337a	A	+++		
338a	A	+++		
339a	B	+++		
340a	A	+++		
341a	A	+++		
342a	A	+++		
343a	A	+++		
343b	A	+++		
343c	A	+++		
343d	A	+++		
344a	A	+++		
344b	A	+++		
344c	A	+++		
344d	A	+++		
345a	A	+++		
346a	A	+++		
346b	A	+++		

화합물 번호	Y _{min} (24 시간)	EC ₅₀ (24 시간)	Y _{min} (6 시간)	EC ₅₀
347a	A	+++		
347b	A	+++		
349a	A	+++		
349b	A	+++		
350a	A	+++		
351a	A	+++		
351b	A	+++		
352a	A	+++		
352b	A	+++		

주석:

(1) "A": Y_{min} < 50%; "B": 50% ≤ Y_{min} < 70%; "C": Y_{min} ≥ 70%

(2) "+++": EC₅₀ < 100 nM; "++": 100 nM ≤ EC₅₀ < 1000 nM; "+": 1000 nM ≤ EC₅₀ < 10,000 nM

실시예 B2

웨스턴 블로팅 기초 분해 검정법

[8755] 인간 암세포주에서의 BCL-X_L 분해를 전형적인 웨스턴 블로팅 방법을 사용할 뿐만 아니라 ProteinSimple로부터의 자동화된 "Jess" 기기를 이용하여 측정한다. 세포를 6웰 플레이트에서 최대 2 mL의 성장 배지(RPMI + 10% FBS)에서 웰당 0.5 내지 1백만개 세포로 시딩한다. 플레이트를 다양한 농도의 화합물로 최대 5일 동안 처리하였다. 세포를 Halt 프로테아제 & 포스파타제 저해제 각테일(#78441, Thermo Fisher)과 함께 RIPA 완충제(#9806S, Cell Signaling Technology)를 사용하여 수합하고 용해시킨다. 각각의 샘플의 단백질 농도를 Pierce™ BCA 단백질 검정법 키트(#23225, Thermo Fisher)를 사용하여 정량화한다. Jess 기기의 경우, Jess Separation Module SM-W004를 사용하여 제조업체에 의해 제공된 표준 프로토콜을 따른다. 전형적인 웨스턴 블로팅의 경우, 샘플을 4-20% Criterion TGX 젤(#5671094, BioRad) 상에서 분리하고, Trans-Blot Turbo Transfer 시스템(#1704157, BioRad)을 사용하여 PVDF 막으로 옮겼다. BCL-X_L의 화학발광 검출을 BCL-X_L 항체(#2764, Cell Signaling Technology)를 제조업체의 설명서에 따라 사용하여 수행한다.

[8756] **실시예 B3**

[8757] MOLT-4 증식 검정법

[8758] MOLT-4(ATCC CRL-1582) 세포를 검은 384웰 플레이트에서 50 μL RPMI 1640 배지 내 웰당 4,000개 세포로 시딩한다. 플레이트를 다양한 농도의 화합물로 사전스팟(pre-spot)하였다. 37°C에서 5% CO₂와 함께 3일의 인큐베이션 후, 세포를 CELLTITERGLO® 세포 생존력 검정법 키트(Promega)를 제조업체의 설명서에 따라 이용하여 평가한다. 각각의 농도에서의 상대 세포 증식을 DMSO 대조군에 대해 정규화한다.

[8759] **실시예 B4**

[8760] 세포주 증식 검정법

[8761] 인간 암세포주를 384웰 플레이트에서 50 μL 성장 배지(세포주 공급원에 의해 권고된 배양 조건에 따라) 내 웰당 1,000 내지 4,000개 세포로 시딩한다. 플레이트를 D300e Digital Dispenser(Tecan)를 사용하여 다양한 농도의 화합물로 처리한 다음, 37°C에서 5% CO₂와 함께 3일 내지 7일 동안 인큐베이션한다. 상대 세포 생존력을 CELLTITERGLO® 세포 생존력 검정법(#G9243, Promega)을 제조업체의 설명서에 따라 사용하거나 4시간 내지 12시간 간격으로 기록된 이미지와 함께 Incucyte SX5 Live-Cell 분석 기기(Sartorius)를 사용하여 평가한다.

[8762] **실시예 B5**

[8763] 아폽토시스 검정법

[8764] 인간 암세포주를 384웰 플레이트에서 50 μL 성장 배지(세포주 공급원에 의해 권고된 배양 조건에 따라) 내 웰당 1,000 내지 4,000개 세포로 시딩한다. 플레이트를 D300e Digital Dispenser(Tecan)를 사용하여 다양한 농도의 화합물로 처리한 다음, 37°C에서 5% CO₂와 함께 3일 내지 7일 동안 인큐베이션한다. 상대 카스파제-3/7 활성을 Caspase-Glo 3/7 검정법 시스템(#G8093, Promega)을 제조업체의 설명서에 따라 사용하거나 시딩 시점에 1:500 내지 1:1000 희석으로 배지에 첨가된 Green Incucyte Caspase-3/7 염료(#4440, Sartorius)와 함께 Incucyte SX5 Live-Cell 분석 기기(Sartorius)를 사용하여 평가하고 이미지를 4시간 내지 12시간 간격으로 기록한다. 상대적 아넥신 V 양성을, 시딩 시점에 1:200 희석으로 배지에 첨가된 Orange Incucyte Annexin V 염료(#4759, Sartorius)와 함께 Incucyte SX5 Live-Cell 분석 기기(Sartorius)를 사용하여 평가하고, 이미지를 4시간 내지 12시간 간격으로 기록한다.

[8765] **실시예 B6**

[8766] 혈소판 생존력 검정법

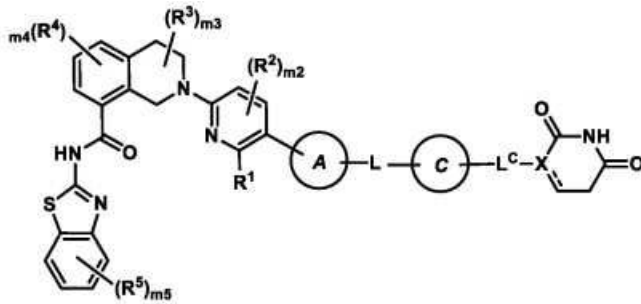
[8767] 인간 혈소판-풍부 혈장(PRP, SER-PRP-SDS)을 Zenbio로부터 취득한다. 소듐 시트레이트를 항응고제로서 사용한다. 임의의 오염성 혈액 세포를 제거하기 위해, 샘플을 실온에서 200 × g에서 20분 동안 50 mL 팔콘 튜브에서 회전시키고, 상층액을 새로운 튜브로 옮긴다. 100 마이크로리터 PRP를 다양한 농도의 화합물로 스팟된 96웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가한다. 플레이트를 37°C에서 5% CO₂와 함께 24시간 동안 인큐베이션하고, 혈소판 생존력을 CELLTITERGLO® 세포 생존력 검정법 키트(Promega)를 제조업체의 설명서에 따라 이용하여 판독한다. 각각의 농도에서의 상대 생존력을 DMSO 대조군에 대해 정규화한다.

[8768] **예시적인 실시형태**

[8769] P01 실시형태

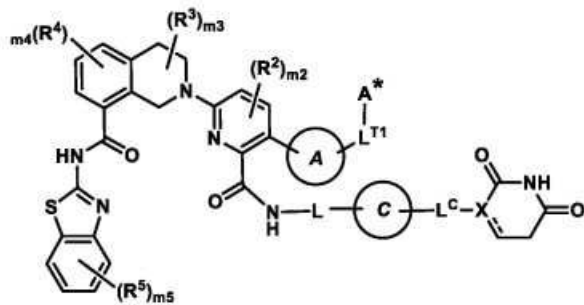
[8770] 실시형태 1. A 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[8771] [화학식 (I)]



[8772]

[8773] [화학식 (II)]



[8774]

[8775] 상기 식에서,

[8776] **고리 A**는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[8777] (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[8778] (b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

[8779] L^{T1} 은 옥소 및 R^c 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬렌 또는 결합이고, C_{1-3} 알킬렌의 하나의 CH_2 단위는 $-O-$ 또는 $-N(R^d)-$ 로 선택적으로 대체되고;

[8780] **A***는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[8781] (a) C_{3-15} 사이클로알킬 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

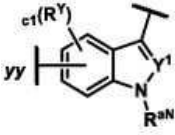
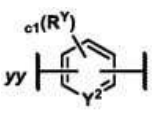
[8782] (b) C_{6-15} 아릴 또는 5 내지 15원 헤테로아릴로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[8783] (c) H;

[8784] R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[8785] (a) $C(O)OH$,

[8786] (b) $C(O)NR^dR^e$, 및

- [8787] (c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [8788] 각각의 R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [8789] $m2$ 는 0, 1 또는 2이고;
- [8790] $m3$ 및 $m4$ 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;
- [8791] $m5$ 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [8792] L 은 $-(L^A)_{n1}-$ 이며, 상기 식에서 L^A 및 $n1$ 은 (AA) 또는 (BB)에 따라 정의되고:
- [8793] (AA)
- [8794] $n1$ 은 3 내지 15의 정수이고;
- [8795] 각각의 L^A 는 L^{A1} , L^{A3} 및 L^{A4} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A4} 이고;
- [8796] (BB)
- [8797] $n1$ 은 0 내지 20의 정수이고;
- [8798] 각각의 L^A 는 L^{A1} 및 L^{A3} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [8799] 각각의 L^{A1} 은 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [8800] 각각의 L^{A3} 은 $-N(R^d)-$, $-N(R^b)-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$ 및 $C(=O)$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [8801] 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [8802] (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및
- [8803] (b) C_{6-15} 아릴렌 또는 5 내지 15원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;
- [8804] 단, L 은 임의의 N-O, N-N, $N-S(O)_0$ 또는 $O-S(O)_{0-2}$ 결합을 함유하지 않고;
- [8805] 각각의 R^f 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [8806]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [8807] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [8808] 각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [8809] R^{an} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [8810] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;

- [8811] $\mathcal{Y}$ 는 L에의 부착점을 나타내고;
- [8812] X는 CH, C 또는 N이고;
- [8813] $\equiv$ 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [8814] L^c 는 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^a-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{N}(\text{R}^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [8815] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [8816] (a) 할로;
- [8817] (b) 시아노;
- [8818] (c) $-\text{OH}$;
- [8819] (d) 옥소;
- [8820] (e) $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시;
- [8821] (f) $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시;
- [8822] (g) $-\text{NR}^d\text{R}^e$;
- [8823] (h) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬;
- [8824] (i) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬;
- [8825] (j) $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;
- [8826] (k) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 알킬;
- [8827] (l) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 할로알킬;
- [8828] (m) $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$;
- [8829] (n) $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬);
- [8830] (o) $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬);
- [8831] (p) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^f)_2$; 및
- [8832] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [8833] 각각의 R^b 는 $-(\text{L}^b)_b-\text{R}^{b1}$ 및 $-\text{R}^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [8834] 각각의 b는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [8835] 각각의 $-\text{L}^b$ 는 $-\text{O}-$; $-\text{N}(\text{H})-$; $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬)-; $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$; $\text{C}(=\text{O})$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [8836] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [8837] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-\text{OH}$; $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시; $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시; $-\text{NR}^d\text{R}^e$; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 알킬; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 할로알킬;

$C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)R^f$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[8838] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[8839] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

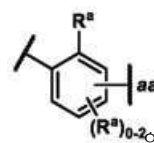
[8840] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[8841] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

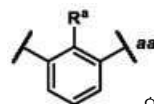
[8842] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물.

[8843] 실시형태 3. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물.

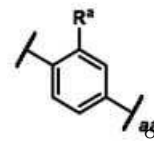
[8844] 실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌인, 화합물.



[8845] 실시형태 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 $(R^a)_{0-2}$ 이며, aa는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.



[8846] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 $(R^a)_{0-2}$ 이며, aa는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.



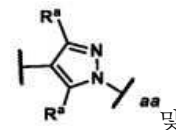
[8847] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 $(R^a)_{0-2}$ 이며, aa는 L 또는 L^{T1} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[8848] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5 내지 6원 헤테로아릴렌인, 화합물.

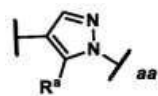
[8849] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 3 또는 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 1 내지 2개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5 내지 6원 헤테로아릴렌인, 화합물.

[8850] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 3 또는 8 내지 9 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 1 내지 2개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴렌인, 화합물.

[8851] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 3 또는 8 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 1 내지 2개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 피라졸릴렌인, 화합물.



[8852] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 3 또는 8 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 A**는



로 이루어진 군으로부터 선택되고, **aa**는 **L** 또는 **L^{T1}**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[8853] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 A**는 1 내지 6개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌인, 화합물.

[8854] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 A** 상에 존재하는 하나의 **R^a**는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬인, 화합물.

[8855] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 A** 상에 존재하는 하나의 **R^a**는 메틸 또는 CF₃인, 화합물.

[8856] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 2 또는 4 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, **R¹**은 C(O)OH인, 화합물.

[8857] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 2 또는 4 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, **R¹**은 C(O)NHR^e인, 화합물.

[8858] 실시형태 18. 실시형태 1 또는 3 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^{T1}**은 C₁₋₃ 알킬렌인, 화합물.

[8859] 실시형태 19. 실시형태 1, 3 내지 15 또는 18 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^{T1}**은 -CH₂-인, 화합물.

[8860] 실시형태 20. 실시형태 1, 3 내지 15 또는 18 내지 19 중 어느 한 실시형태에 있어서, **A***는 H인, 화합물.

[8861] 실시형태 21. 실시형태 1, 3 내지 15 또는 18 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, **A***는 C₃₋₁₅ 사이클로알킬 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴이며, 이들은 각각 **R^a** 및 **R^b**로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[8862] 실시형태 22. 실시형태 1, 3 내지 15 또는 18 내지 21 중 어느 한 실시형태에 있어서, **A***는 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 C₃₋₁₅ 사이클로알킬인, 화합물.

[8863] 실시형태 23. 실시형태 1, 3 내지 15 또는 18 내지 22 중 어느 한 실시형태에 있어서, **A***는 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환되는 아다만틸인, 화합물.

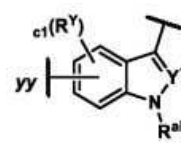
[8864] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, **m2**는 0인, 화합물.

[8865] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, **m3**은 0인, 화합물.

[8866] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, **m4**는 0인, 화합물.

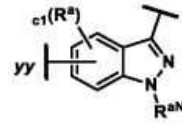
[8867] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 한 실시형태에 있어서, **m5**는 0인, 화합물.

[8868] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, **m2**는 0이고; **m3**은 0이고; **m4**는 0이고; **m5**는 0인, 화합물.



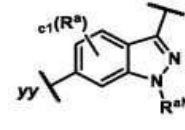
[8869] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 C**는 인, 화합물.

[8870] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는



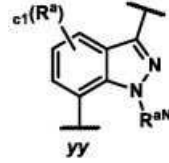
인, 화합물.

[8871] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는



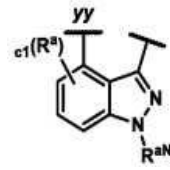
인, 화합물.

[8872] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는

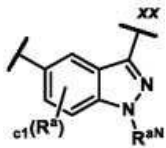


인, 화합물.

[8873] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는

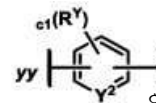


또는



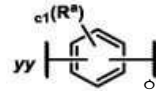
인, 화합물.

[8874] 실시형태 34. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는



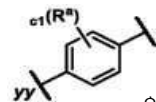
인, 화합물.

[8875] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 28 또는 34 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는



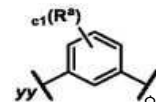
인, 화합물.

[8876] 실시형태 36. 실시형태 1 내지 28 또는 34 내지 35 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는
화합물.



인,

[8877] 실시형태 37. 실시형태 1 내지 28 또는 34 내지 35 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는
화합물.



인,

[8878] 실시형태 38. 실시형태 29 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서, c_1 은 0인, 화합물.

[8879] 실시형태 39. 실시형태 29 내지 33 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[8880] 실시형태 40. 실시형태 29 내지 33 또는 39 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aN} 은 메틸인, 화합물.

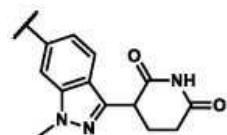
[8881] 실시형태 41. 실시형태 29 내지 40 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^C 는 결합 또는 $N(R^d)$ 인, 화합물.

[8882] 실시형태 42. 실시형태 29 내지 41 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^C 는 결합인, 화합물.

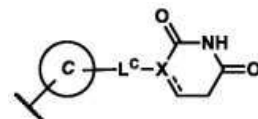
[8883] 실시형태 43. 실시형태 29 내지 41 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^c 는 -NH-인, 화합물.

[8884] 실시형태 44. 실시형태 29 내지 43 중 어느 한 실시형태에 있어서, X는 CH인, 화합물.

[8885] 실시형태 45. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서,

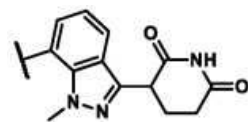


인, 화합물.

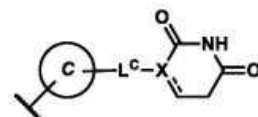


모이어티는

[8886] 실시형태 46. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서,

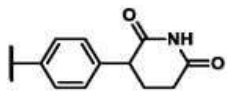


인, 화합물.

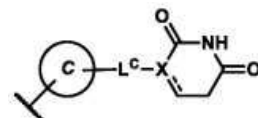


모이어티는

[8887] 실시형태 47. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서,

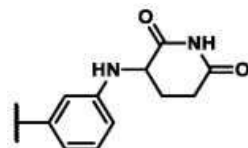


인, 화합물.

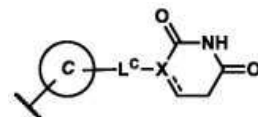


모이어티는

[8888] 실시형태 48. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서,



인, 화합물.



모이어티는

[8889] 실시형태 49. 실시형태 1 내지 48 중 어느 한 실시형태에 있어서, L 은 $-(L^A)_{n1}$ -이고; L^A 및 $n1$ 은 (AA)에 따라 정의되는, 화합물.

[8890] 실시형태 50. 실시형태 1 내지 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, $n1$ 은 3 내지 5의 정수인, 화합물.

[8891] 실시형태 51. 실시형태 1 내지 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, $n1$ 은 5 내지 9의 정수인, 화합물.

[8892] 실시형태 52. 실시형태 1 내지 49 또는 51 중 어느 한 실시형태에 있어서, $n1$ 은 6, 7 또는 8인, 화합물.

[8893] 실시형태 53. 실시형태 1 내지 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, $n1$ 은 9 내지 12의 정수인, 화합물.

[8894] 실시형태 54. 실시형태 1 내지 53 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 2 경우는 L^{A4} 인, 화합물.

[8895] 실시형태 55. 실시형태 1 내지 54 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 경우는 L^{A4} 인, 화합물.

[8896] 실시형태 56. 실시형태 1 내지 54 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 경우는 L^{A4} 인, 화합물.

- [8897] 실시형태 57. 실시형태 1 내지 56 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:
- [8898] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [8899] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.
- [8900] 실시형태 58. 실시형태 1 내지 57 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 인, 화합물.
- [8901] 실시형태 59. 실시형태 1 내지 58 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 인, 화합물.
- [8902] 실시형태 60. 실시형태 1 내지 59 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.
- [8903] 실시형태 61. 실시형태 1 내지 60 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 인, 화합물.
- [8904] 실시형태 62. 실시형태 1 내지 61 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 내지 5 경우는 L^{A1} 인, 화합물.
- [8905] 실시형태 63. 실시형태 1 내지 62 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [8906] 실시형태 64. 실시형태 1 내지 63 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [8907] 실시형태 65. 실시형태 1 내지 63 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [8908] 실시형태 66. 실시형태 1 내지 65 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.
- [8909] 실시형태 67. 실시형태 1 내지 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, L 은 $-(L^A)_{n1}-$ 이고, L^A 및 $n1$ 은 하기 (AA)에 따라 정의되는, 화합물:
- [8910] $n1$ 은 5 내지 9의 정수이고;
- [8911] L^A 의 1 내지 2 경우는 L^{A4} 이고;
- [8912] L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 이고;
- [8913] L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 임.
- [8914] 실시형태 68. 실시형태 1 내지 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, L 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:
- [8915] (i) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$;
- [8916] (ii) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-bb$;
- [8917] (iii) $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-bb$; 및
- [8918] (iv) $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-3}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$;

[8944] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[8945] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[8946] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[8947] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[8948] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[8949] 실시형태 77. 실시형태 76에 있어서, $a3$ 은 1인, 화합물.

[8950] 실시형태 78. 실시형태 76 또는 77에 있어서, L^{A3} 은 $-O-$ 인, 화합물.

[8951] 실시형태 79. 실시형태 76에 있어서, $a3$ 은 0인, 화합물.

[8952] 실시형태 80. 실시형태 76 내지 79 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1a + a1b$ 는 3 또는 4인, 화합물.

[8953] 실시형태 81. 실시형태 76 내지 79 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1a + a1b$ 는 2 또는 5인, 화합물.

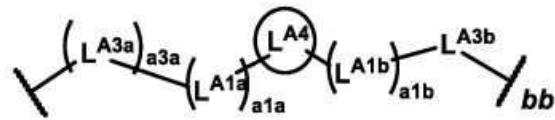
[8954] 실시형태 82. 실시형태 1 내지 49, 68 또는 73 중 어느 한 실시형태에 있어서, L 은:

[8955] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-bb$;

[8956] 단, L 은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[8957] 실시형태 83. 실시형태 73 또는 82에 있어서, L 은 화학식 (L-2)의 2가 기인, 화합물:

[8958] [화학식 (L-2)]



[8959]

[8960] 상기 식에서,

[8961] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[8962] L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[8963] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 7이고;

[8964] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[8965] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[8966] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[8967] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[8968] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[8969] 실시형태 84. 실시형태 83에 있어서, $a3a$ 는 1인, 화합물.

[8970] 실시형태 85. 실시형태 83 또는 84에 있어서, L^{A3a} 는 $-O-$ 인, 화합물.

[8971] 실시형태 86. 실시형태 83 내지 85 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3b} 는 $-N(H)-$ 또는 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 인, 화합물.

[8972] 실시형태 87. 실시형태 83 내지 85 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3b} 는 $-O-$ 인, 화합물.

[8973] 실시형태 88. 실시형태 83 내지 87 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1a + a1b$ 는 2, 3 또는 4인, 화합물.

[8974] 실시형태 89. 실시형태 83 내지 87 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1a + a1b$ 는 5 또는 6인, 화합물.

[8975] 실시형태 90. 실시형태 1 내지 49 또는 68 중 어느 한 실시형태에 있어서, L 은:

[8976] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-_{bb}$; 또는

[8977] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$;

[8978] 단, L 은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[8979] 실시형태 91. 실시형태 90에 있어서, L 은:

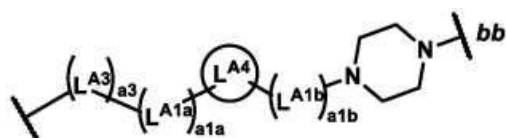
[8980] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$; 또는

[8981] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$ 이며;

[8982] 단, L 은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

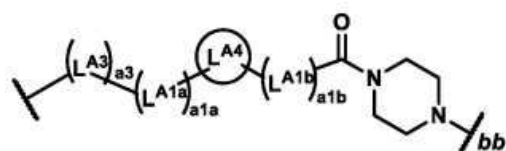
[8983] 실시형태 92. 실시형태 90 또는 91에 있어서, L 은 화학식 (L-3) 또는 (L-4)의 2가 기인, 화합물:

[8984] [화학식 (L-3)]



[8985]

[8986] [화학식 (L-4)]



[8987]

[8988] 상기 식에서,

[8989] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[8990] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[8991] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[8992] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

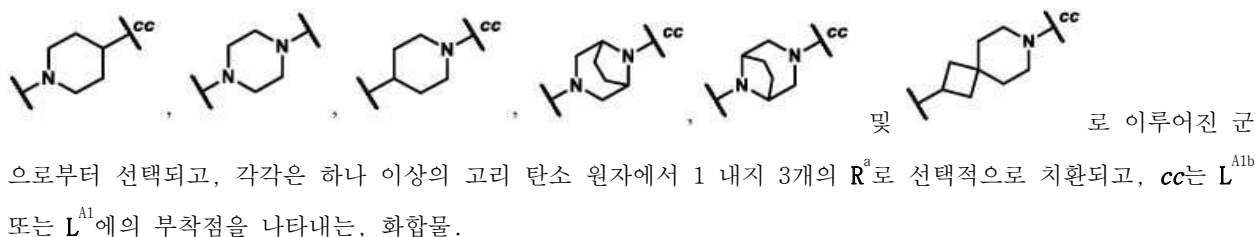
[8993] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[8994] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

- [8995] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [8996] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.
- [8997] 실시형태 93. 실시형태 92에 있어서, $a3$ 은 1인, 화합물.
- [8998] 실시형태 94. 실시형태 92 또는 93에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.
- [8999] 실시형태 95. 실시형태 92 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1a + a1b$ 는 3 또는 4인, 화합물.
- [9000] 실시형태 96. 실시형태 92 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1a + a1b$ 는 2인, 화합물.
- [9001] 실시형태 97. 실시형태 76 내지 81, 83 내지 89 또는 92 내지 96 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [9002] 실시형태 98. 실시형태 76 내지 81, 83 내지 89 또는 92 내지 96 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [9003] 실시형태 99. 실시형태 76 내지 81, 83 내지 89 또는 92 내지 96 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1b} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1a} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [9004] 실시형태 100. 실시형태 1 내지 49 또는 68 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:
- [9005] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-3}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$;
- [9006] 단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.
- [9007] 실시형태 101. 실시형태 1 내지 49, 68 또는 100 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:
- [9008] $-(L^{A3})_{0-1}-CH_2CH_2-O-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$;
- [9009] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.
- [9010] 실시형태 102. 실시형태 100 또는 101에 있어서, L은 화학식 (L-5)의 2가 기인, 화합물:
- [9011] [화학식 (L-5)]
- The chemical structure (L-5) is a linear polymer chain. It starts with a substituent (represented by a wavy line) connected to an oxygen atom. This oxygen is part of an ether linkage to a central group L^{A4} , which is enclosed in a circle. This central group is then connected to a chain of $(L^{A1})_{a1}$ units. The chain ends with a carbonyl group ($C=O$) and a nitrogen atom (NH) bonded to a substituent bb .
- [9012] 상기 식에서,
- [9013] $a1$ 은 0 내지 3의 정수이고;
- [9015] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [9016] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [9017] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [9018] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.
- [9019] 실시형태 103. 실시형태 102에 있어서, $a1$ 은 1인, 화합물.
- [9020] 실시형태 104. 실시형태 102 또는 103에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9021] 실시형태 105. 실시형태 73 내지 104 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌인, 화합물.

[9022] 실시형태 106. 실시형태 73 내지 105 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는



[9023] 실시형태 107. 실시형태 105 또는 106에 있어서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 F, 또는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9024] 실시형태 108. 실시형태 73 내지 104 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌인, 화합물.

[9025] 실시형태 109. 실시형태 73 내지 104 또는 108 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.

[9026] 실시형태 110. 실시형태 73 내지 104 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[9027] 실시형태 111. 실시형태 73 내지 104 또는 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는:

[9028] (a) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌;

[9029] (b) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌; 또는

[9030] (c) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

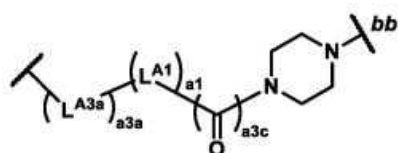
[9031] 실시형태 112. 실시형태 1 내지 49 또는 69 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:

[9032] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-9}-(L^{A3})_{0-1}$ -(피페라지닐렌)- bb 이며,

[9033] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9034] 실시형태 113. 실시형태 112에 있어서, L은 화학식 (L-6)의 2가 기인, 화합물:

[9035] [화학식 (L-6)]



[9036]

[9037] 상기 식에서,

[9038] L^{A3a} 는 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9039] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[9040] $a1$ 은 2 내지 11의 정수이고;

[9041] $a3c$ 는 0 또는 1이고;

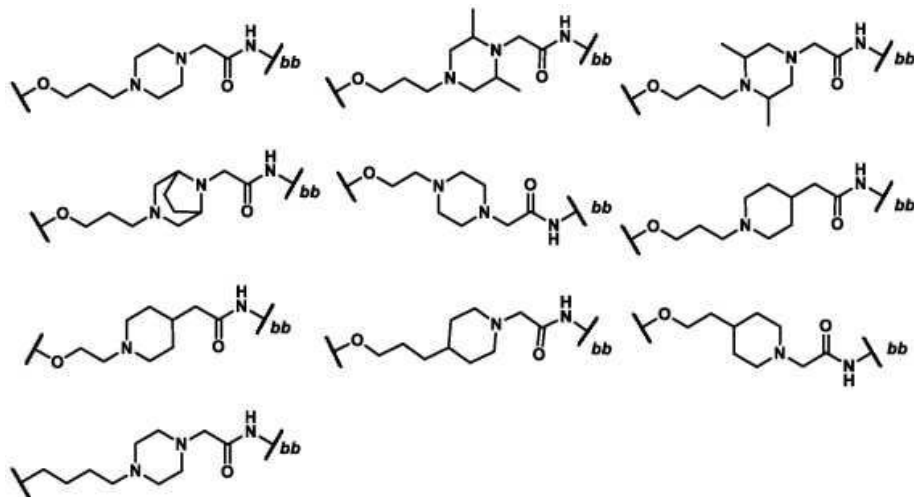
[9042] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9043] 실시형태 114. 실시형태 113에 있어서, a3a는 1인, 화합물.

[9044] 실시형태 115. 실시형태 113 또는 114에 있어서, L^{A3a}는 -O-인, 화합물.

[9045] 실시형태 116. 실시형태 112 내지 115 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

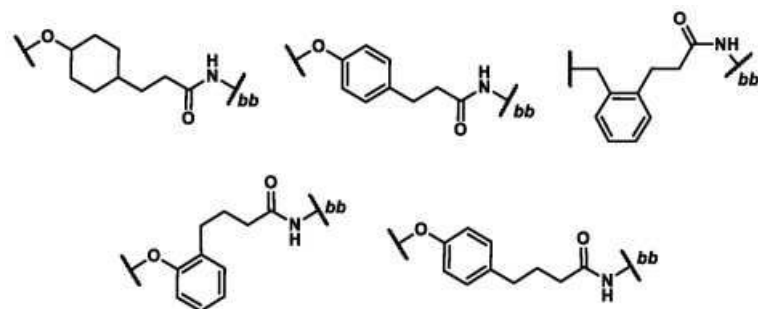
[9046] 실시형태 117. 실시형태 1 내지 49 또는 73 내지 76 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



[9047]

[9048] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9049] 실시형태 118. 실시형태 1 내지 49 또는 73 내지 76 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



[9050]

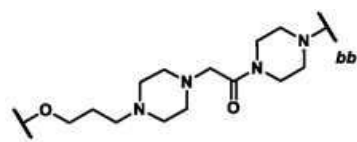
[9051] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9052] 실시형태 119. 실시형태 1 내지 49, 73 또는 82 내지 83 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은

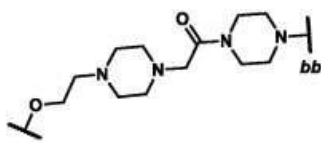
 또는  이고, bb는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9053] 실시형태 120. 실시형태 1 내지 49 또는 90 내지 92 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은





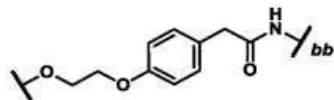
또는



이고, *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내는,

화합물.

[9054] 실시형태 121. 실시형태 1 내지 49 또는 100 내지 102 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은



이고, *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9055] 실시형태 122. 실시형태 1 내지 48 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 $-(L^A)_{n1}-$ 이고, L^A 및 $n1$ 은 (BB)에 따라 정의되는, 화합물.

[9056] 실시형태 123. 실시형태 122에 있어서, $n1$ 은 3 내지 5의 정수인, 화합물.

[9057] 실시형태 124. 실시형태 122에 있어서, $n1$ 은 5 내지 9의 정수인, 화합물.

[9058] 실시형태 125. 실시형태 122에 있어서, $n1$ 은 9 내지 15의 정수인, 화합물.

[9059] 실시형태 126. 실시형태 122 내지 125 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 인, 화합물.

[9060] 실시형태 127. 실시형태 122 내지 126 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 인, 화합물.

[9061] 실시형태 128. 실시형태 122 내지 127 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 내지 3 경우는 L^{A3} 인, 화합물.

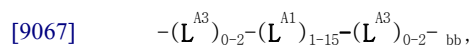
[9062] 실시형태 129. 실시형태 122 내지 128 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

[9063] 실시형태 130. 실시형태 122 내지 129 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9064] 실시형태 131. 실시형태 1, 3 내지 48 또는 122 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 및 $n1$ 은 (BB)에 따라 정의되고; $n1$ 은 3 내지 5의 정수인, 화합물.

[9065] 실시형태 132. 실시형태 1 내지 48 또는 122 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 및 $n1$ 은 (BB)에 따라 정의되고; $n1$ 은 9 내지 15의 정수인, 화합물.

[9066] 실시형태 133. 실시형태 1 내지 48 또는 122 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:



[9068] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9069] 실시형태 134. 실시형태 131 내지 133 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 2 또는 3개의 L^{A3} 을 함유하는, 화합물:

[9070] 실시형태 135. 실시형태 131 내지 134 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

[9071] 실시형태 136. 실시형태 131 내지 135 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9072] 실시형태 137. 실시형태 131 내지 136 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9073] 실시형태 138. 실시형태 131 내지 136 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9074] 실시형태 139. 실시형태 122 내지 138 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 R^L 은 $-F$, 및 1 내지 3개의 F 로 선택적으로 치환되는 $-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

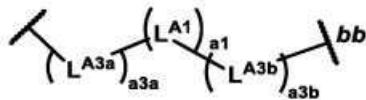
[9075] 실시형태 140. 실시형태 1 내지 48, 122 또는 133 중 어느 한 실시형태에 있어서, L 은:

[9076] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{1-15}-(L^{A3})_{1-2}-bb$,

[9077] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9078] 실시형태 141. 실시형태 140에 있어서, L 은 화학식 (L-7)의 2가 기인, 화합물:

[9079] [화학식 (L-7)]



[9080]

[9081] 상기 식에서,

[9082] L^{A3a} 는 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

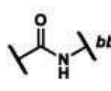
[9083] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[9084] $a1$ 은 1 내지 15의 정수이고;

[9085] 각각의 L^{A3b} 는 $C(=O)$, $-O-$, $N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9086] $a3b$ 는 1 또는 2이고;

[9087] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9088] 실시형태 142. 실시형태 141에 있어서, $-(L^{A3b})_{a3b}-$ 는 인, 화합물.

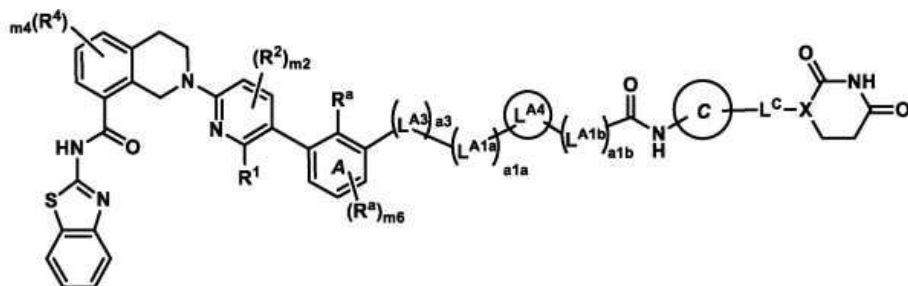
[9089] 실시형태 143. 실시형태 141에 있어서, $-(L^{A3b})_{a3b}-$ 는 $-N(H)-$ 또는 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 인, 화합물.

[9090] 실시형태 144. 실시형태 141 내지 143 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9091] 실시형태 145. 실시형태 141 내지 144 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9092] 실시형태 146. 실시형태 76에 있어서, 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9093] [화학식 (I-A)]



[9094]

[9095] 상기 식에서,

[9096] m_6 은 0 또는 1이고;

[9097] a_3 은 0 또는 1이고;

[9098] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9099] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

[9100] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

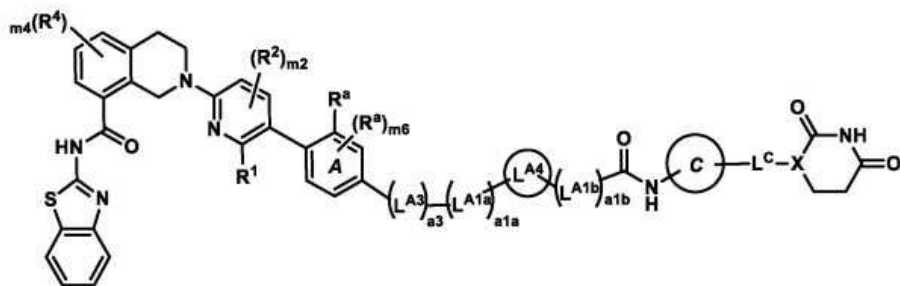
[9101] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9102] c) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[9103] d) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨.

[9104] 실시형태 147. 실시형태 76에 있어서, 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9105] [화학식 (I-B)]



[9106]

[9107] 상기 식에서,

[9108] m_6 은 0 또는 1이고;

[9109] a_3 은 0 또는 1이고;

[9110] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9111] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

[9112] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9113] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9114] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[9115] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

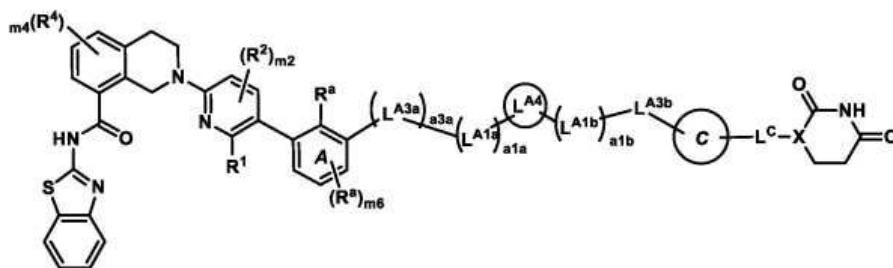
[9116] 실시형태 148. 실시형태 146 또는 147에 있어서, a3은 1인, 화합물.

[9117] 실시형태 149. 실시형태 146 내지 148 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.

[9118] 실시형태 150. 실시형태 146 또는 147에 있어서, a3은 0인, 화합물.

[9119] 실시형태 151. 실시형태 83에 있어서, 화학식 (I-C)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9120] [화학식 (I-C)]



[9121]

[9122] 상기 식에서,

[9123] m6은 0 또는 1이고;

[9124] a_3a 는 0 또는 1이고;

[9125] L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9126] $\mathbf{a1a}$ 및 $\mathbf{a1b}$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $\mathbf{a1a} + \mathbf{a1b}$ 는 2 내지 7이고;

[9127] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

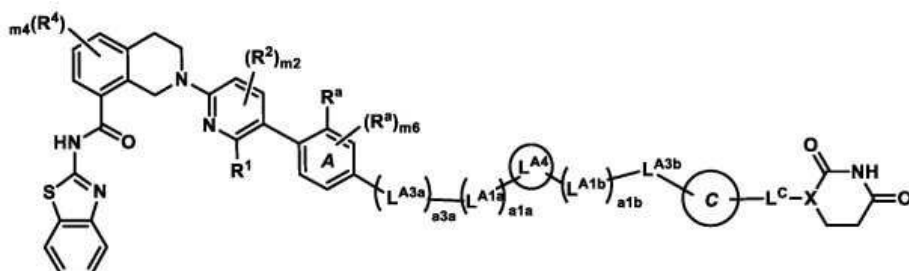
[9128] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨:

[9129] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[9130] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨.

[9131] 실시형태 152. 실시형태 83에 있어서, 화학식 (I-D)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 화합물:

[9132] [화학식 (I-D)]



[9133]

[9134] 상기 식에서,

[9135] m_6 은 0 또는 1이고;

- [9136] a_{3a} 는 0 또는 1이고;
- [9137] $L^{A_{3a}}$ 및 $L^{A_{3b}}$ 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9138] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 7이고;
- [9139] $L^{A_{1a}}$ 및 $L^{A_{1b}}$ 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9140] L^{A_4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨:
- [9141] a) C₉₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및
- [9142] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨.
- [9143] 실시형태 153. 실시형태 151 또는 152에 있어서, $L^{A_{3b}}$ 는 -N(H)- 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)-인, 화합물.
- [9144] 실시형태 154. 실시형태 151 내지 153 중 어느 한 실시형태에 있어서, a_{3a} 는 1인, 화합물.
- [9145] 실시형태 155. 실시형태 151 내지 154 중 어느 한 실시형태에 있어서, $L^{A_{3a}}$ 는 -O-인, 화합물.
- [9146] 실시형태 156. 실시형태 151 내지 153 중 어느 한 실시형태에 있어서, a_{3a} 는 0인, 화합물.
- [9147] 실시형태 157. 실시형태 146 내지 156 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 3인, 화합물.
- [9148] 실시형태 158. 실시형태 146 내지 156 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 4인, 화합물.
- [9149] 실시형태 159. 실시형태 146 내지 156 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 또는 5인, 화합물.
- [9150] 실시형태 160. 실시형태 146 내지 159 중 어느 한 실시형태에 있어서, $L^{A_{1a}}$ 및 $L^{A_{1b}}$ 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9151] 실시형태 161. 실시형태 146 내지 159 중 어느 한 실시형태에 있어서, $L^{A_{1a}}$ 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; $L^{A_{1a}}$ 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; $L^{A_{1b}}$ 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9152] 실시형태 162. 실시형태 146 내지 159 중 어느 한 실시형태에 있어서, $L^{A_{1b}}$ 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; $L^{A_{1b}}$ 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; $L^{A_{1a}}$ 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9153] 실시형태 163. 실시형태 146 내지 162 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A_4} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌인, 화합물.
- [9154] 실시형태 164. 실시형태 146 내지 163 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A_4} 는
- 로 이루어진 군
- 으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되고, cc는 $L^{A_{1b}}$ 에의 부착점을 나타내는, 화합물.
- [9155] 실시형태 165. 실시형태 163 또는 164에 있어서, L^{A_4} 상에 존재하는 각각의 R^a는 독립적으로 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬인, 화합물.
- [9156] 실시형태 166. 실시형태 146 내지 162 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A_4} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치

환되는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌인, 화합물.

[9157] 실시형태 167. 실시형태 146 내지 162 또는 166 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4}는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.

[9158] 실시형태 168. 실시형태 146 내지 162 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4}는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[9159] 실시형태 169. 실시형태 146 내지 162 또는 168 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4}는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

[9160] 실시형태 170. 실시형태 146 내지 162 또는 168 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4}는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌 또는 1,3-페닐렌인, 화합물.

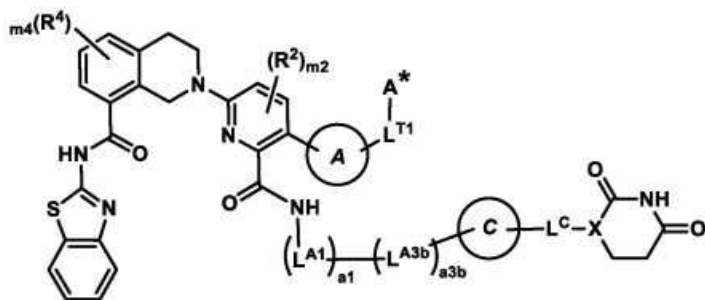
[9161] 실시형태 171. 실시형태 146 내지 170 중 어느 한 실시형태에 있어서, m6은 0인, 화합물.

[9162] 실시형태 172. 실시형태 146 내지 171 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A 상에 존재하는 R^a는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬인, 화합물.

[9163] 실시형태 173. 실시형태 146 내지 172 중 어느 한 실시형태에 있어서, R¹은 C(O)OH인, 화합물.

[9164] 실시형태 174. 실시형태 141에 있어서, a3a는 0이고; 화학식 (II-A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9165] [화학식 (II-A)]



[9166]

[9167] 상기 식에서,

[9168] 고리 A는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되고;

[9169] L^{T1}은 결합 또는 CH₂이고;

[9170] A^{*}는 H, 또는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 C3-15 사이클로알킬이고;

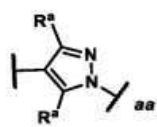
[9171] L^{A3b}는 C(=O), -O-, N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9172] a3b는 1 또는 2이고;

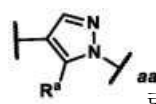
[9173] a1은 1 내지 15의 정수임.

[9174] 실시형태 175. 실시형태 174에 있어서, 고리 A는 1 내지 2개의 R^a로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴렌인, 화합물.

[9175] 실시형태 176. 실시형태 174 또는 175에 있어서, 고리 A는



및



로 이루어진 군으

로부터 선택되고, aa 는 L^{T1} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9176] 실시형태 177. 실시형태 174 내지 176 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{T1} 은 CH_2 인, 화합물.

[9177] 실시형태 178. 실시형태 174 내지 177 중 어느 한 실시형태에 있어서, A^* 는 H인, 화합물.

[9178] 실시형태 179. 실시형태 174 내지 177 중 어느 한 실시형태에 있어서, A^* 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-15} 사이클로알킬인, 화합물.

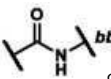
[9179] 실시형태 180. 실시형태 174 내지 177 또는 179 중 어느 한 실시형태에 있어서, A^* 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 아다만틸인, 화합물.

[9180] 실시형태 181. 실시형태 174 내지 180 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1$ 은 1 내지 3의 정수인, 화합물.

[9181] 실시형태 182. 실시형태 174 내지 180 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1$ 은 4 내지 6의 정수인, 화합물.

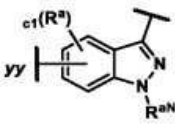
[9182] 실시형태 183. 실시형태 174 내지 180 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1$ 은 7 내지 9의 정수인, 화합물.

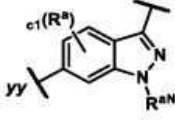
[9183] 실시형태 184. 실시형태 174 내지 180 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a1$ 은 10 내지 15의 정수인, 화합물.

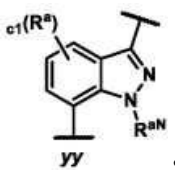
[9184] 실시형태 185. 실시형태 174 내지 184 중 어느 한 실시형태에 있어서, $-(L^{A3b})_{a3b}-$ 는  이고, bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9185] 실시형태 186. 실시형태 146 내지 185 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m2$ 는 0인, 화합물.

[9186] 실시형태 187. 실시형태 146 내지 186 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m4$ 는 0인, 화합물.

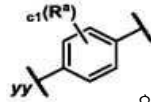
[9187] 실시형태 188. 실시형태 146 내지 187 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는  인, 화합물.

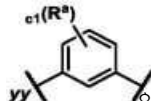
[9188] 실시형태 189. 실시형태 146 내지 188 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는  인, 화합물.

[9189] 실시형태 190. 실시형태 146 내지 188 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는  인, 화합물.

[9190] 실시형태 191. 실시형태 146 내지 190 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9191] 실시형태 192. 실시형태 146 내지 191 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aN} 은 메틸인, 화합물.

[9192] 실시형태 193. 실시형태 146 내지 187 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는  인, 화합물.

[9193] 실시형태 194. 실시형태 146 내지 187 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는  인, 화합물.

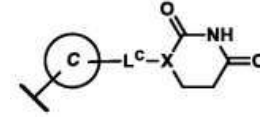
[9194] 실시형태 195. 실시형태 146 내지 194 중 어느 한 실시형태에 있어서, c1은 0인, 화합물.

[9195] 실시형태 196. 실시형태 146 내지 195 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^C는 결합인, 화합물.

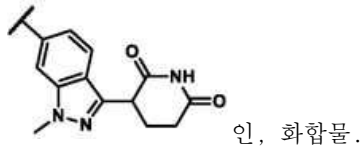
[9196] 실시형태 197. 실시형태 146 내지 195 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^C는 -NH-인, 화합물.

[9197] 실시형태 198. 실시형태 146 내지 197 중 어느 한 실시형태에 있어서, X는 CH인, 화합물.

[9198] 실시형태 199. 실시형태 146 내지 187 중 어느 한 실시형태에 있어서,

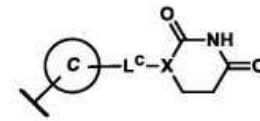


모이어티는

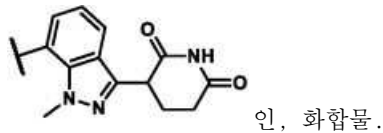


인, 화합물.

[9199] 실시형태 200. 실시형태 146 내지 187 중 어느 한 실시형태에 있어서,

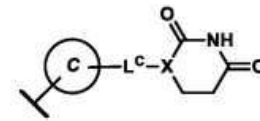


모이어티는

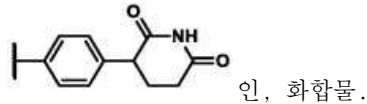


인, 화합물.

[9200] 실시형태 201. 실시형태 146 내지 187 중 어느 한 실시형태에 있어서,

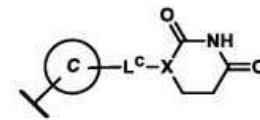


모이어티는

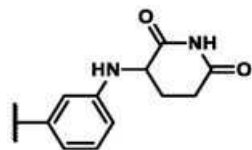


인, 화합물.

[9201] 실시형태 202. 실시형태 146 내지 187 중 어느 한 실시형태에 있어서,



모이어티는



인, 화합물.

[9202] 실시형태 203. 실시형태 1 내지 202 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표 C1에 도시된 바와 같은 화합물 번호 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 147, 147a, 148, 148a, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155 및 156 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[9203] 실시형태 204. 실시형태 1 내지 203 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[9204] 실시형태 205. 실시형태 1 내지 203 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 비공유 결합된 Bcl-xL 단백질.

[9205] 실시형태 206. Bcl-xL 단백질, 실시형태 1 내지 203 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로

허용 가능한 염 및 CRBN 단백질을 포함하는 삼원(ternary) 복합체.

[9206] 실시형태 207. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 실시형태 1 내지 203 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 204에 따른 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[9207] 실시형태 208. 포유류 세포에서 Bcl-xL 단백질의 분해를 유도하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 203 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포유류 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

[9208] 실시형태 209. 실시형태 208에 있어서, 접촉은 생체내에서 발생하는, 방법.

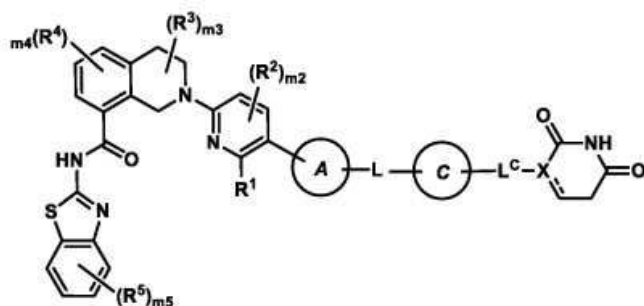
[9209] 실시형태 210. 실시형태 208에 있어서, 접촉은 시험관내에서 발생하는, 방법.

[9210] 실시형태 211. 실시형태 208 내지 210 중 어느 한 실시형태에 있어서, 포유류 세포는 포유류 암세포인, 방법.

[9211] P06 실시형태

[9212] 실시형태 1. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[9213] [화학식 (I)]



[9214]

상기 식에서,

[9215]

고리 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9216]

(c) C₃₋₁₅ 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

[9217]

(d) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

[9218]

R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9219]

(d) C(O)OH,

[9220]

(e) C(O)NR^dR^e, 및

[9221]

(f) C(O)OC₁₋₆ 알킬로서, 상기 식에서 C₁₋₆ 알킬은 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환됨;

[9222]

각각의 R², R³, R⁴ 및 R⁵는 할로, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₁₋₃ 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9223]

m₂는 0, 1 또는 2이고;

[9224]

m₃ 및 m₄는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

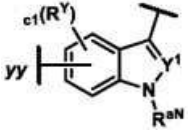
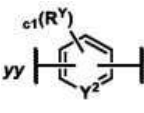
[9225]

m₅는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[9226]

L은 -(L^A)_{n1}-이며, 상기 식에서 L^A 및 n1은 (AA) 또는 (BB)에 따라 정의되고:

[9227]

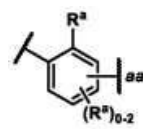
- [9228] (AA)
- [9229] n1은 3 내지 15의 정수이고;
- [9230] 각각의 L^A 는 L^{A1} , L^{A3} 및 L^{A4} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A4} 이고;
- [9231] (BB)
- [9232] n1은 0 내지 20의 정수이고;
- [9233] 각각의 L^A 는 L^{A1} 및 L^{A3} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9234] 각각의 L^{A1} 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^L-$ 및 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9235] 각각의 L^{A3} 은 $-\text{N}(\text{R}^d)-$, $-\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 및 $\text{C}(=\text{O})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9236] 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [9237] (c) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및
- [9238] (d) C_{6-15} 아릴렌 또는 5 내지 15원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;
- [9239] 단, L은 임의의 N-O, O-O, N-N, N-S(O)₀ 또는 O-S(O)₀₋₂ 결합을 함유하지 않고;
- [9240] 각각의 R^f 은 할로; 시아노; -OH; $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시; $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시; $-\text{NR}^d\text{R}^e$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$; $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬); $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬); $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^f)_2$; $-\text{R}^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9241] 고리 C는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [9242] c1은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [9243] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9244] R^{an} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [9245] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y 이고;
- [9246] yy는 L에의 부착점을 나타내고;
- [9247] X는 CH, C 또는 N이고;
- [9248]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [9249] L^c 는 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^a-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{N}(\text{R}^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [9250] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [9251] (a) 할로;

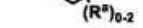
- [9252] (b) 시아노;
- [9253] (c) -OH;
- [9254] (d) 옥소;
- [9255] (e) -C₁₋₆ 알콕시;
- [9256] (f) -C₁₋₆ 할로알콕시;
- [9257] (g) -NR^dR^e;
- [9258] (h) C(=O)C₁₋₆ 알킬;
- [9259] (i) C(=O)C₁₋₆ 할로알킬;
- [9260] (j) C(=O)OH;
- [9261] (k) C(=O)OC₁₋₆ 알킬;
- [9262] (l) C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬;
- [9263] (m) C(=O)N(R^f)₂;
- [9264] (n) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬);
- [9265] (o) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬);
- [9266] (p) S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및
- [9267] (q) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c로 선택적으로 치환됨;
- [9268] 각각의 R^b는 -(L^b)_b-R^{b1} 및 -R^{b1}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [9269] 각각의 b는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [9270] 각각의 -L^b는 -O-; -N(H)-; -N(C₁₋₃ 알킬)-; -S(O)₀₋₂-; C(=O); 및 C₁₋₃ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9271] 각각의 R^{b1}은 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C₆₋₁₀ 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g로 선택적으로 치환되고;
- [9272] 각각의 R^c는 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OC₁₋₆ 알킬; C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OH; C(=O)NR^f)₂; S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); 및 S(O)₁₋₂N(R^f)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9273] 각각의 R^d 및 R^e는 H; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OC₁₋₆ 알킬; C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및 1 내지 3개의 R^h로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9274] 각각의 R^f는 H, 및 1 내지 3개의 R^h로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

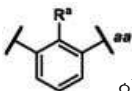
[9275] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

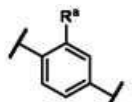
[9276] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

[9277] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 고리 A는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌인, 화합물.



[9278] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, 고리 A는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9279] 실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9280] 실시형태 5. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9281] 실시형태 6. 실시형태 1에 있어서, 고리 A는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 5 내지 6원 헤테로아릴렌인, 화합물.

[9282] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A 상에 존재하는 하나의 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9283] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^a 상에 존재하는 하나의 R^a 는 메틸 또는 CF_3 인, 화합물.

[9284] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^1 은 $C(O)OH$ 인, 화합물.

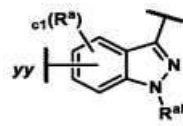
[9285] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 한 실시형태에 있어서, m2는 0인, 화합물.

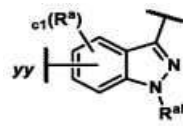
[9286] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, m3은 0인, 화합물.

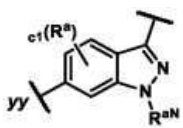
[9287] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, m4는 0인, 화합물.

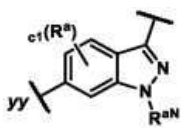
[9288] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 한 실시형태에 있어서, m5는 0인, 화합물.

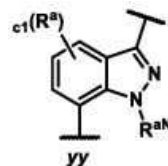
[9289] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 9 중 어느 한 실시형태에 있어서, m2는 0이고; m3은 0이고; m4는 0이고; m5는 0인, 화합물.



[9290] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.



[9291] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.



[9292] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 C**는 인, 화합물.

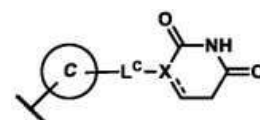
[9293] 실시형태 18. 실시형태 15 내지 17 중 어느 한 실시형태에 있어서, **c1**은 0인, 화합물.

[9294] 실시형태 19. 실시형태 15 내지 18 중 어느 한 실시형태에 있어서, **R^{an}**은 C₁₋₃ 알킬인, 화합물.

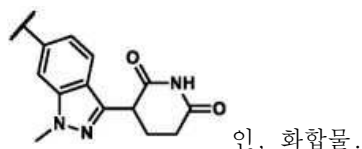
[9295] 실시형태 20. 실시형태 15 내지 19 중 어느 한 실시형태에 있어서, **R^{an}**은 메틸인, 화합물.

[9296] 실시형태 21. 실시형태 15 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^c**는 결합인, 화합물.

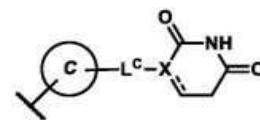
[9297] 실시형태 22. 실시형태 15 내지 21 중 어느 한 실시형태에 있어서, **X**는 CH인, 화합물.



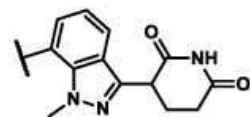
[9298] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.



[9299] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.

[9300] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L**은 $-(L^A)_{n1}-$ 이고; **L^A** 및 **n1**은 (AA)에 따라 정의되는, 화합물.

[9301] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 3 내지 5의 정수인, 화합물.

[9302] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 5 내지 9의 정수인, 화합물.

[9303] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 25 또는 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 6, 7 또는 8인, 화합물.

[9304] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 9 내지 12의 정수인, 화합물.

[9305] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^A**의 1 내지 2 경우는 **L^{A4}**인, 화합물.

[9306] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^A**의 1 경우는 **L^{A4}**인, 화합물.

[9307] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^A**의 2 경우는 **L^{A4}**인, 화합물.

[9308] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 32 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 **L^{A4}**는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:

[9309] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환됨; 및

- [9310] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.
- [9311] 실시형태 34. 실시형태 1 내지 33 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 인, 화합물.
- [9312] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 34 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 인, 화합물.
- [9313] 실시형태 36. 실시형태 1 내지 35 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 C(=O)이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 -O-; -N(H)-; 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.
- [9314] 실시형태 37. 실시형태 1 내지 36 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 인, 화합물.
- [9315] 실시형태 38. 실시형태 1 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 내지 5 경우는 L^{A1} 인, 화합물.
- [9316] 실시형태 39. 실시형태 1 내지 38 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9317] 실시형태 40. 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9318] 실시형태 41. 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 1 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9319] 실시형태 42. 실시형태 1 내지 41 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 R^L 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 -C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.
- [9320] 실시형태 43. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 -(L^A)_{n1}-이고, L^A 및 n1은 하기 (AA)에 따라 정의되는, 화합물:
- [9321] n1은 5 내지 9의 정수이고;
- [9322] L^A 의 1 내지 2 경우는 L^{A4} 이고;
- [9323] L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 이고;
- [9324] L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 임.
- [9325] 실시형태 44. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:
- [9326] (i) -(L^{A3})₀₋₂-(L^{A1})₀₋₅-L^{A4}-(L^{A1})₀₋₅-(L^{A3})₁₋₂-bb;
- [9327] (ii) -(L^{A3})₀₋₂-(L^{A1})₀₋₅-L^{A4}-(L^{A1})₀₋₅-L^{A4}-bb;
- [9328] (iii) -(L^{A3})₀₋₂-(L^{A1})₀₋₅-L^{A4}-(L^{A1})₀₋₅-L^{A3}-L^{A4}-bb; 및
- [9329] (iv) -(L^{A3})₀₋₁-(L^{A1})₂₋₃-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})₀₋₅-(L^{A3})₁₋₂-bb;
- [9330] 단, L은 1 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb는 고리 C에의 부착점을 나타냄.
- [9331] 실시형태 45. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:
- [9332] -(L^{A3})₀₋₂-(L^{A1})₂₋₉-(L^{A3})₀₋₁-L^{A4}-bb,

[9333] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9334] 실시형태 46. 실시형태 43 내지 45 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:

[9335] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[9336] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

[9337] 실시형태 47. 실시형태 43 내지 46 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9338] 실시형태 48. 실시형태 43 내지 47 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 $C(=O)$ 이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 $-O-$; $-N(H)-$; 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

[9339] 실시형태 49. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:

[9340] $-(L^{A3})_{0-2}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_{1-2}-bb$;

[9341] 단, L은 1 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9342] 실시형태 50. 실시형태 1 내지 25 또는 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:

[9343] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(L^{A3})_2-bb$;

[9344] 단, L은 1 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

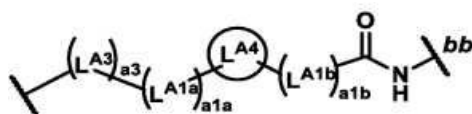
[9345] 실시형태 51. 실시형태 1 내지 25 또는 49 내지 50 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:

[9346] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-N(R^d)-bb$;

[9347] 단, L은 1 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9348] 실시형태 52. 실시형태 49 내지 51 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 화학식 (L-1)의 2가 기인, 화합물:

[9349] [화학식 (L-1)]



[9350]

[9351] 상기 식에서,

[9352] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[9353] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9354] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5이고;

[9355] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$, 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9356] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9357] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적

으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

실시형태 53. 실시형태 52에 있어서, a_3 은 1인, 화합물.

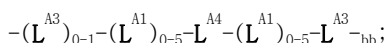
실시형태 54. 실시형태 52 또는 53에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.

실시형태 55. 실시형태 52에 있어서, a_3 은 0인, 화합물.

실시형태 56. 실시형태 52 내지 55 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 3 또는 4인, 화합물.

실시형태 57. 실시형태 52 내지 55 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 또는 5인, 화합물.

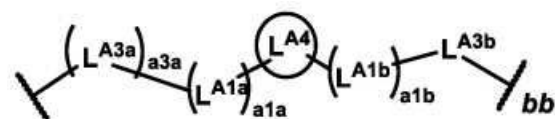
실시형태 58. 실시형태 1 내지 25 또는 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:



단, L은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

실시형태 59. 실시형태 49 또는 58에 있어서, L은 화학식 (L-2)의 2가 기인, 화합물:

[화학식 (L-2)]



상기 식에서,

a_{3a} 는 0 또는 1이고;

L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 7이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

실시형태 60. 실시형태 59에 있어서, a_{3a} 는 1인, 화합물.

실시형태 61. 실시형태 59 또는 60에 있어서, L^{A3a} 는 -O-인, 화합물.

실시형태 62. 실시형태 59 내지 61 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3b} 는 -N(H)- 또는 -N(C₁₋₃ 알킬)-인, 화합물.

실시형태 63. 실시형태 59 내지 61 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3b} 는 -O-인, 화합물.

실시형태 64. 실시형태 59 내지 63 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2, 3 또는 4인, 화합물.

[9385] 실시형태 65. 실시형태 59 내지 63 중 어느 한 실시형태에 있어서, **a1a** + **a1b**는 5 또는 6인, 화합물.

[9386] 실시형태 66. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L**은:

[9387] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-_{bb}$; 또는

[9388] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A3}-L^{A4}-_{bb}$;

[9389] 단, **L**은 2 내지 7개의 L^{A1} 을 함유하고; **bb**는 고리 **C**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9390] 실시형태 67. 실시형태 66에 있어서, **L**은:

[9391] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$;

[9392] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-(\text{피페리디닐렌})-_{bb}$; 또는

[9393] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{0-5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-5}-C(=O)-(\text{피페라지닐렌})-_{bb}$ 이며;

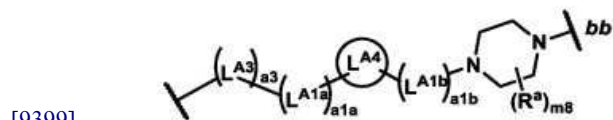
[9394] 단, **L**은 2 내지 5개의 L^{A1} 을 함유하고;

[9395] 피페라지닐렌 및 피페리디닐렌은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고;

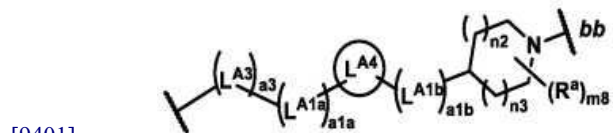
[9396] **bb**는 고리 **C**에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9397] 실시형태 68. 실시형태 66에 있어서, **L**은 화학식 (L-3), (L-3a), (L-3b), 또는 (L-4)의 2가 기인, 화합물:

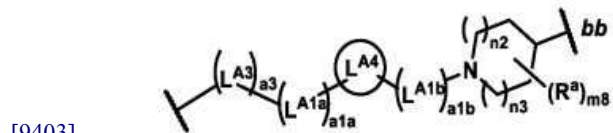
[9398] [화학식 (L-3)]



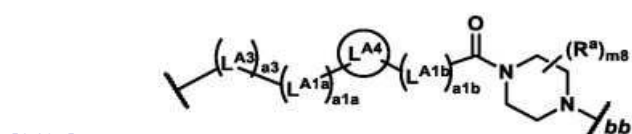
[9400] [화학식 (L-3a)]



[9402] [화학식 (L-3b)]



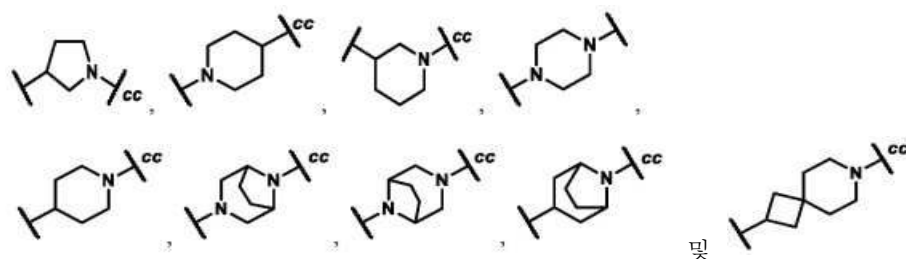
[9404] [화학식 (L-4)]



[9406] 상기 식에서,

[9407] **a3**은 0 또는 1이고;

- [9408] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [9409] **ala** 및 **alb**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **ala** + **alb**는 2 내지 5이고;
- [9410] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9411] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [9412] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및
- [9413] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;
- [9414] **n2** 및 **n3**는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [9415] **m8**은 0, 1 또는 2이고;
- [9416] L^{A4b} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클릴렌이고;
- [9417] **bb**는 고리 C에의 부착점을 나타냄.
- [9418] 실시형태 69. 실시형태 68에 있어서, **a3**은 1인, 화합물.
- [9419] 실시형태 70. 실시형태 68 또는 69에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.
- [9420] 실시형태 71. 실시형태 68 내지 70 중 어느 한 실시형태에 있어서, **ala** + **alb**는 3 또는 4인, 화합물.
- [9421] 실시형태 72. 실시형태 68 내지 70 중 어느 한 실시형태에 있어서, **ala** + **alb**는 2인, 화합물.
- [9422] 실시형태 73. 실시형태 52 내지 57, 59 내지 65 또는 68 내지 72 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9423] 실시형태 74. 실시형태 52 내지 57, 59 내지 65 또는 68 내지 72 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1b} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9424] 실시형태 75. 실시형태 52 내지 57, 59 내지 65 또는 68 내지 72 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1b} 의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1a} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [9425] 실시형태 76. 실시형태 49 내지 75 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌인, 화합물.
- [9426] 실시형태 77. 실시형태 49 내지 75 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 질소-함유 헤테로사이클릴렌인, 화합물.
- [9427] 실시형태 78. 실시형태 49 내지 77 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는



로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환되고, **cc**는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9428] 실시형태 79. 실시형태 77 또는 78에 있어서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 F, 또는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9429] 실시형태 80. 실시형태 49 내지 76 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌인, 화합물.

[9430] 실시형태 81. 실시형태 49 내지 76 또는 80 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.

[9431] 실시형태 82. 실시형태 49 내지 75 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[9432] 실시형태 83. 실시형태 49 내지 75 또는 82 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는:

[9433] (a) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌;

[9434] (b) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌; 또는

[9435] (c) 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

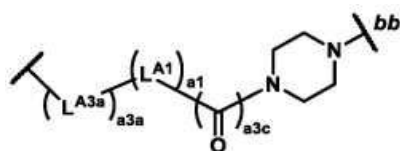
[9436] 실시형태 84. 실시형태 1 내지 25 또는 45 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은:

[9437] $-(L^{A3})_{0-1}-(L^{A1})_{2-9}-(L^{A3})_{0-1}-(\text{피페라지닐렌})-bb$ 이며,

[9438] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9439] 실시형태 85. 실시형태 84에 있어서, L은 화학식 (L-6)의 2가 기인, 화합물:

[9440] [화학식 (L-6)]



[9441]

[9442] 상기 식에서,

[9443] L^{A3a} 는 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9444] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[9445] $a1$ 은 2 내지 11의 정수이고;

[9446] $a3c$ 는 0 또는 1이고;

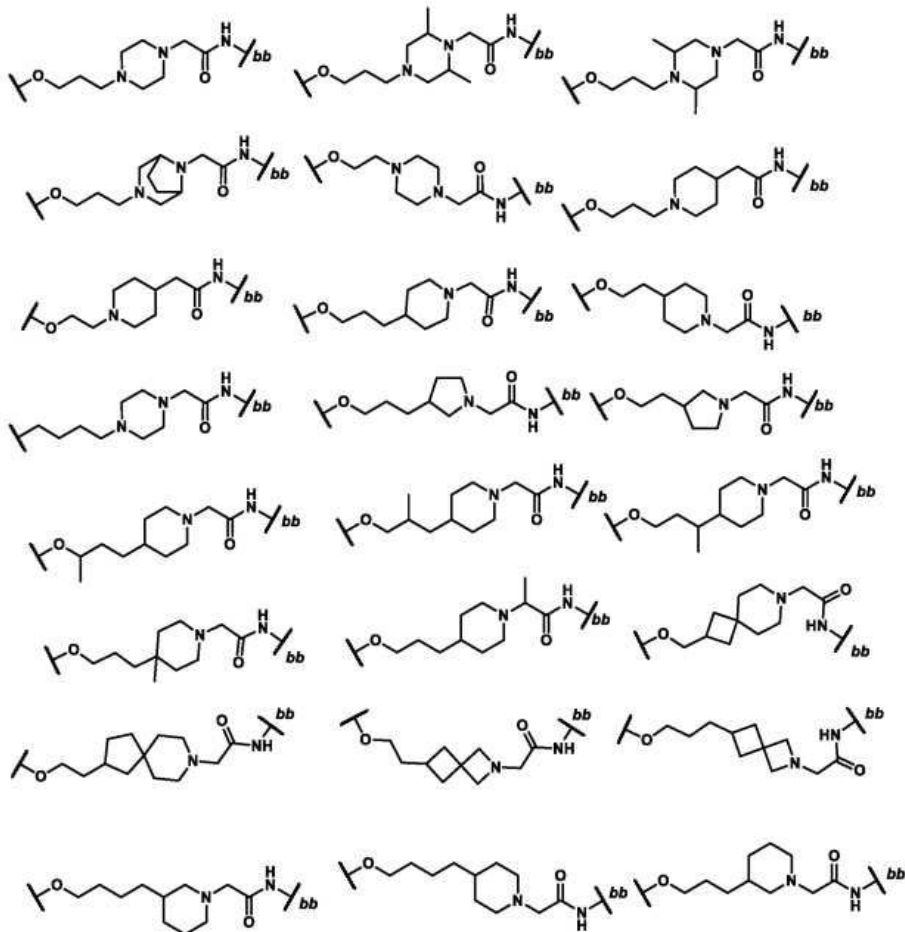
[9447] bb 는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9448] 실시형태 86. 실시형태 85에 있어서, $a3a$ 는 1인, 화합물.

[9449] 실시형태 87. 실시형태 85 또는 86에 있어서, L^{A3a} 는 $-O-$ 인, 화합물.

[9450] 실시형태 88. 실시형태 85 내지 87 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 1 경우는 $-\text{CHR}^L-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 인, 화합물.

[9451] 실시형태 89. 실시형태 1 내지 25 또는 49 내지 52 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



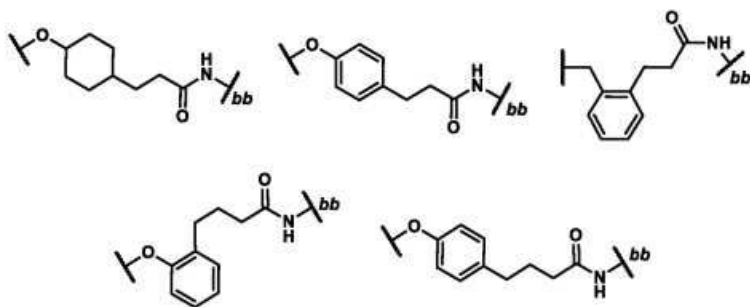
[9452]

[9453]

*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9454]

실시형태 90. 실시형태 1 내지 25 또는 49 내지 52 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



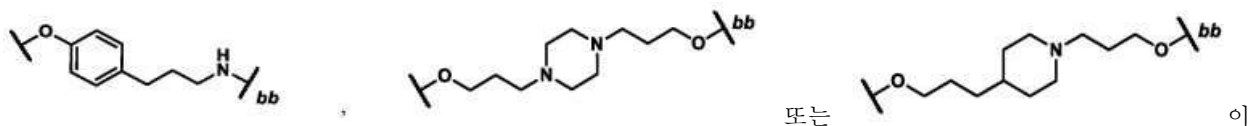
[9455]

[9456]

*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9457]

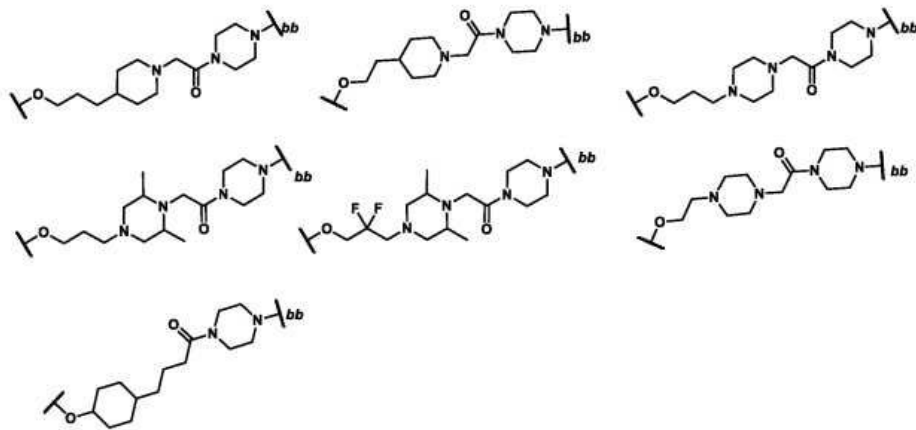
실시형태 91. 실시형태 1 내지 25, 49 또는 58 내지 59 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은



고, *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내는, 화합물.

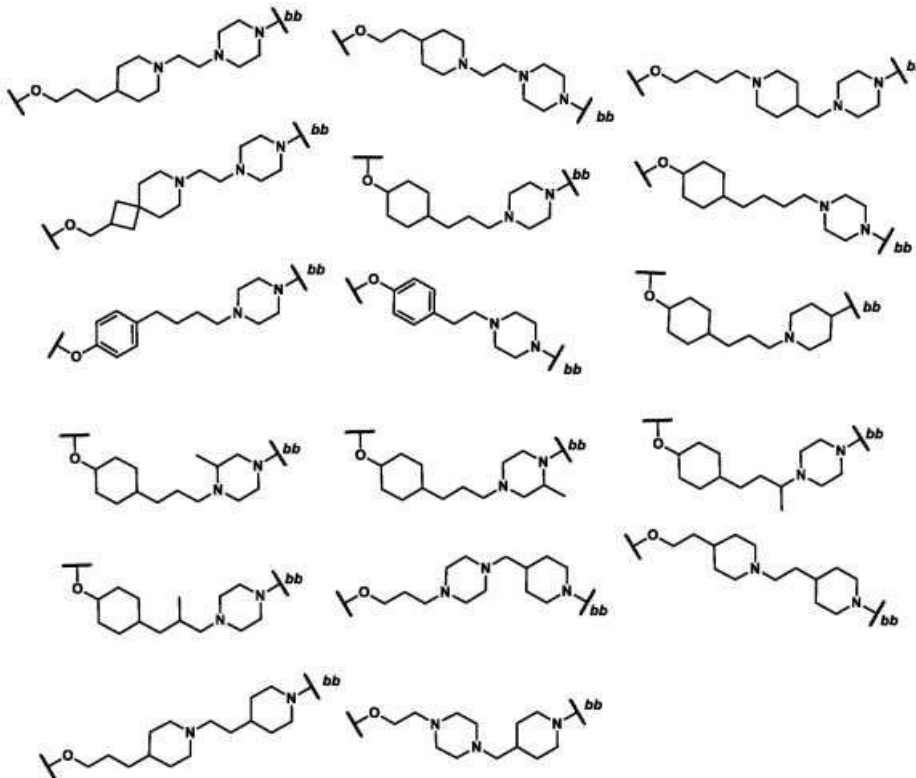
[9458]

실시형태 92. 실시형태 1 내지 25 또는 66 내지 68 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



[9460] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

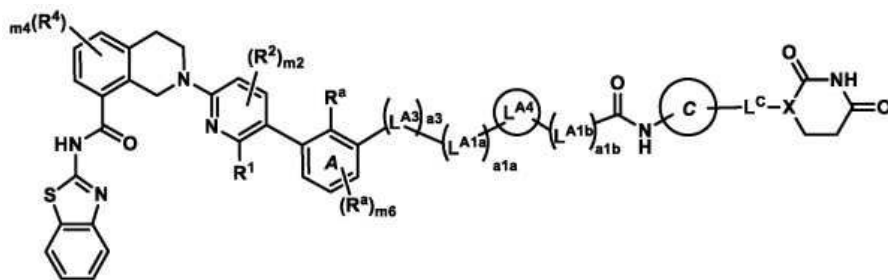
[9461] 실시형태 93. 실시형태 1 내지 25 또는 66 내지 68 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



[9463] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[9464] 실시형태 94. 실시형태 1 또는 52에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9465] [화학식 (I-A)]



[9466]

[9467] 상기 식에서,

[9468] m_6 은 0 또는 1이고;

[9469] a_3 은 0 또는 1이고;

[9470] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9471] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 1 내지 5이고;

[9472] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

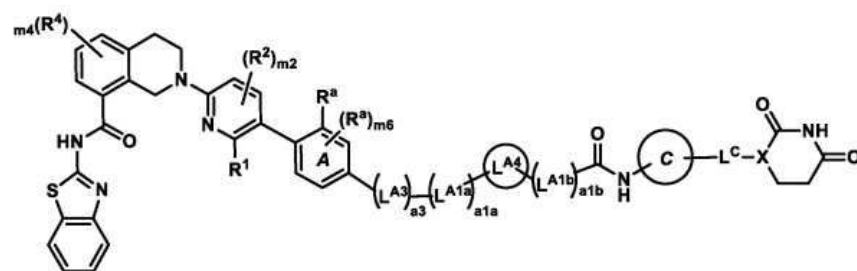
[9473] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨:

[9474] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[9475] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨.

[9476] 실시형태 95. 실시형태 1 또는 52에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 이의 약학적 염으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9477] [화학식 (I-B)]



[9478]

[9479] 상기 식에서,

[9480] m_6 은 0 또는 1이고;

[9481] a_3 은 0 또는 1이고;

[9482] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9483] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 1 내지 5이고;

[9484] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9485] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨:

[9486] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[9487] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

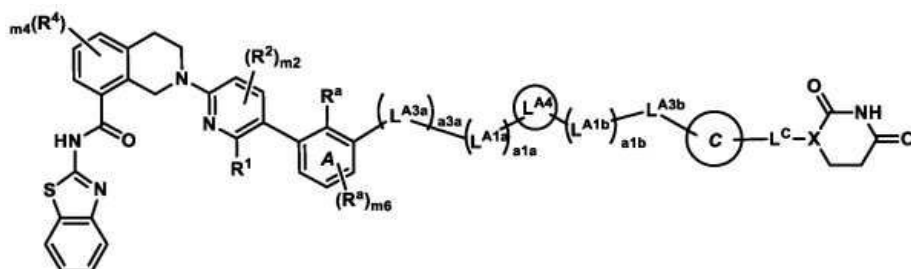
[9488] 실시형태 96. 실시형태 94 또는 95에 있어서, $a3$ 은 1인, 화합물.

[9489] 실시형태 97. 실시형태 94 내지 96 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.

[9490] 실시형태 98. 실시형태 94 또는 95에 있어서, $a3$ 은 0인, 화합물.

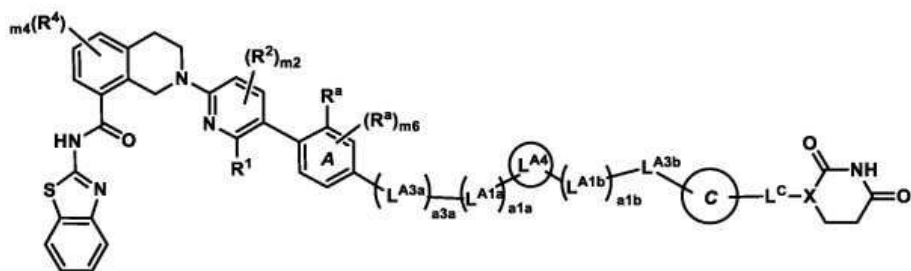
[9491] 실시형태 99. 실시형태 1 또는 59에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-C) 또는 (I-D)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9492] [화학식 (I-C)]



[9493]

[9494] [화학식 (I-D)]



[9495]

[9496] 상기 식에서,

[9497] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[9498] $a3a$ 는 0 또는 1이고;

[9499] L^{A3a} 및 L^{A3b} 는 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9500] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 7이고;

[9501] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$, 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9502] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨:

[9503] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[9504] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

[9505] 실시형태 100. 실시형태 99에 있어서, 화학식 (I-C)의 화합물인 화합물.

[9506] 실시형태 101. 실시형태 99 또는 100에 있어서, L^{A3b} 는 -N(H)- 또는 -N(C_{1-3} 알킬)-인, 화합물.

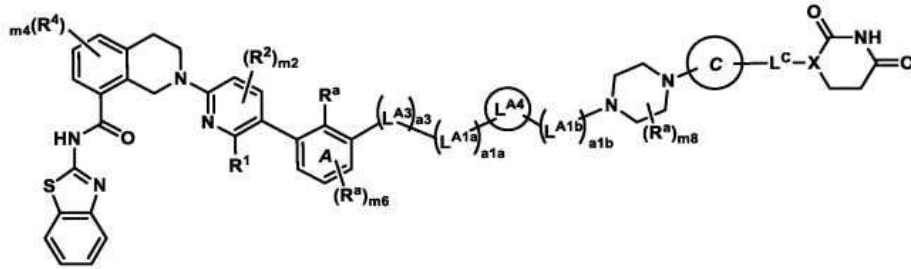
[9507] 실시형태 102. 실시형태 99 내지 101 중 어느 한 실시형태에 있어서, **a3a**는 1인, 화합물.

[9508] 실시형태 103. 실시형태 99 내지 102 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3a} 는 -O-, 화합물.

[9509] 실시형태 104. 실시형태 99 내지 101 중 어느 한 실시형태에 있어서, **a3a**는 0인, 화합물.

[9510] 실시형태 105. 실시형태 1 또는 68 중 어느 한 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9511] [화학식 (I-E)]



[9512]

[9513] 상기 식에서,

[9514] **m6**은 0 또는 1이고;

[9515] **a3**은 0 또는 1이고;

[9516] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9517] **a1a** 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a** + **a1b**는 2 내지 5이고;

[9518] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9519] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

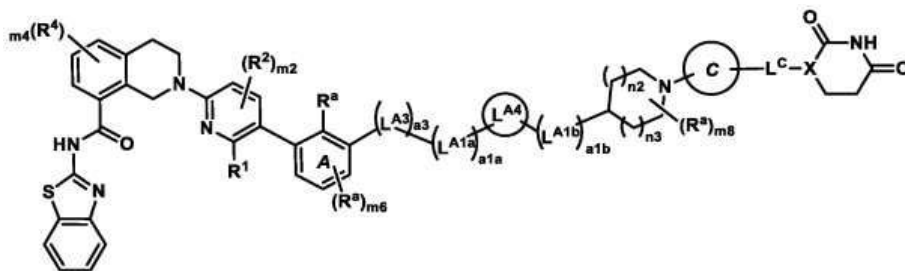
[9520] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환됨; 및

[9521] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환됨;

[9522] **m8**은 0, 1 또는 2임.

[9523] 실시형태 106. 실시형태 1 또는 68에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-Ea)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9524] [화학식 (I-Ea)]



[9525]

[9526] 상기 식에서,

[9527] **m6**은 0 또는 1이고;

[9528] **a3**은 0 또는 1이고;

[9529] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9530] **ala** 및 **alb**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **ala** + **alb**는 2 내지 5이고;

[9531] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9532] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9533] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환됨; 및

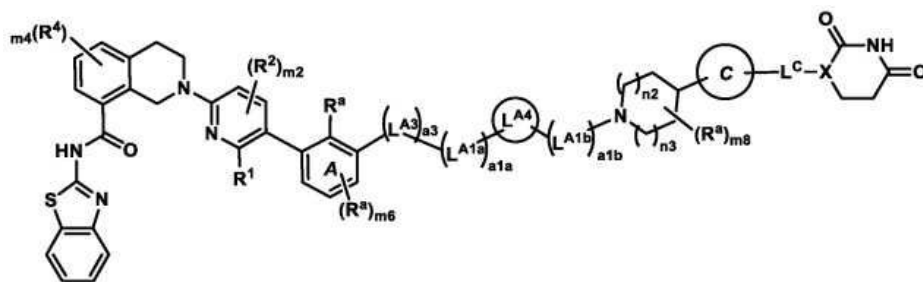
[9534] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환됨;

[9535] **n2** 및 **n3**는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[9536] **m8**은 0, 1 또는 2임.

[9537] 실시형태 107. 실시형태 1 또는 68에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-Eb)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9538] [화학식 (I-Eb)]



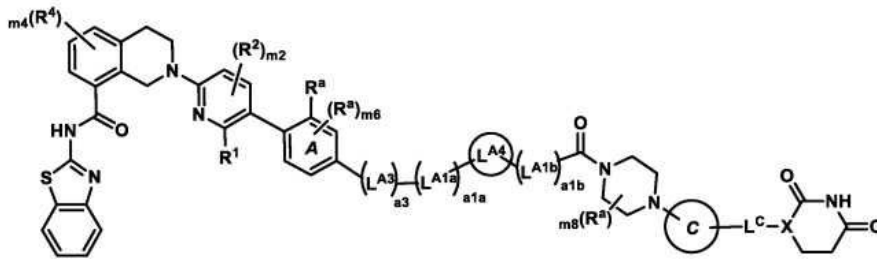
[9574] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[9575] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[9576] m8은 0, 1 또는 2임.

[9577] 실시형태 110. 실시형태 1 또는 68에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-H)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9578] [화학식 (I-H)]



[9579] 상기 식에서,
[9580] m6은 0 또는 1이고;

[9581] a3은 0 또는 1이고;

[9582] a3은 0 또는 1이고;

[9583] L^{A3}은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9584] a1a 및 a1b는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a1a + a1b는 2 내지 5이고;

[9585] L^{A1a} 및 L^{A1b}는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9586] L^{A4}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9587] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

[9588] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[9589] m8은 0, 1 또는 2임.

[9590] 실시형태 111. 실시형태 94 내지 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 3인, 화합물.

[9591] 실시형태 112. 실시형태 94 내지 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 4인, 화합물.

[9592] 실시형태 113. 실시형태 94 내지 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 2 또는 5인, 화합물.

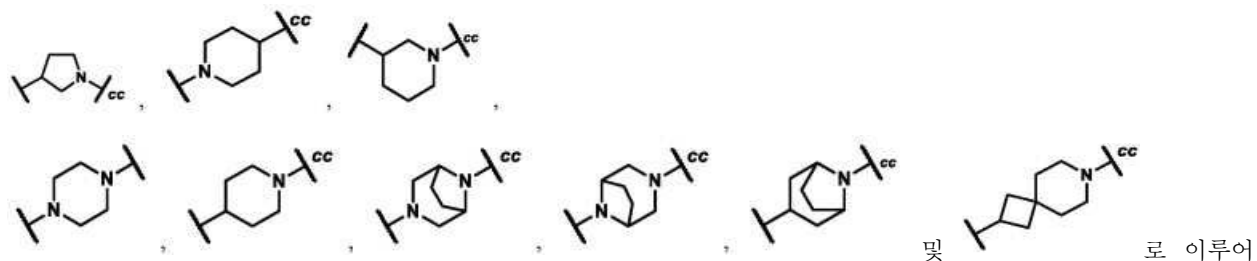
[9593] 실시형태 114. 실시형태 94 내지 113 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 및 L^{A1b}의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.

[9594] 실시형태 115. 실시형태 94 내지 113 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a}의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1a}의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1b}의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.

[9595] 실시형태 116. 실시형태 94 내지 113 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1b}의 각 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1b}의 나머지의 각 경우는 -CH₂-이고; L^{A1a}의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.

[9596] 실시형태 117. 실시형태 94 내지 116 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌인, 화합물.

[9597] 실시형태 118. 실시형태 94 내지 117 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는



진 군으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9598] 실시형태 119. 실시형태 94 내지 118 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9599] 실시형태 120. 실시형태 94 내지 116 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌인, 화합물.

[9600] 실시형태 121. 실시형태 94 내지 116 또는 120 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.

[9601] 실시형태 122. 실시형태 94 내지 116 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[9602] 실시형태 123. 실시형태 94 내지 116 또는 122 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

[9603] 실시형태 124. 실시형태 94 내지 116 또는 122 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌 또는 1,3-페닐렌인, 화합물.

[9604] 실시형태 125. 실시형태 94 내지 124 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m6$ 은 0인, 화합물.

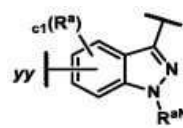
[9605] 실시형태 126. 실시형태 94 내지 125 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9606] 실시형태 127. 실시형태 94 내지 126 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^1 은 $C(=O)OH$ 인, 화합물.

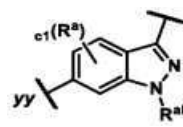
[9607] 실시형태 128. 실시형태 94 내지 127 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m2$ 는 0인, 화합물.

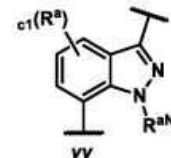
[9608] 실시형태 129. 실시형태 94 내지 128 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m4$ 는 0인, 화합물.

[9609] 실시형태 130. 실시형태 94 내지 129 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는



[9610] 실시형태 131. 실시형태 94 내지 130 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는





[9611] 실시형태 132. 실시형태 94 내지 130 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.

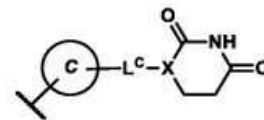
[9612] 실시형태 133. 실시형태 94 내지 132 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aH} 은 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9613] 실시형태 134. 실시형태 94 내지 133 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aH} 은 메틸인, 화합물.

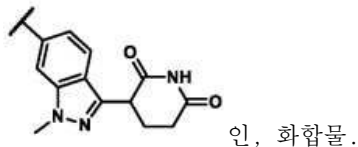
[9614] 실시형태 135. 실시형태 94 내지 134 중 어느 한 실시형태에 있어서, c1은 0인, 화합물.

[9615] 실시형태 136. 실시형태 94 내지 135 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^c 는 결합인, 화합물.

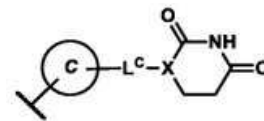
[9616] 실시형태 137. 실시형태 94 내지 136 중 어느 한 실시형태에 있어서, X는 CH인, 화합물.



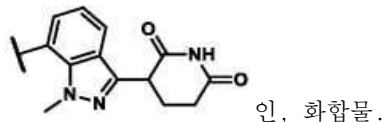
[9617] 실시형태 138. 실시형태 94 내지 129 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.



[9618] 실시형태 139. 실시형태 94 내지 129 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



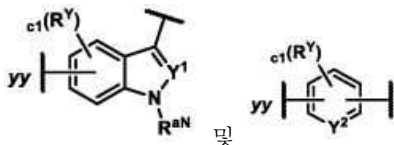
인, 화합물.

[9619] 실시형태 140. 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 138b, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155, 156, 157, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 161, 161a, 162, 162a, 162b, 163, 164, 164a, 164b, 165, 166, 167, 167a, 167b, 168, 168a, 169, 169a, 169b, 170, 171, 171a, 172, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 176, 176a, 177, 177a, 178, 179, 179a, 180, 180a, 180b, 181, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 193a, 193b, 194, 195, 196, 197, 197a, 197b, 198, 199, 200, 201, 202, 202a, 202b, 203, 204, 204a, 205, 206, 207, 207a, 207b, 208, 209, 209a, 210, 210a, 211, 211a, 212, 212a, 213, 214, 214a, 215, 215a, 216, 216a, 216b, 217, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 220, 221, 222, 223, 224, 224a, 224b, 225, 226, 227, 227a, 228, 229, 230, 231, 231a, 231b, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 239a, 240, 240a, 240b, 241, 242, 243, 244, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 247, 248, 249, 250, 250a, 251, 251a, 252, 252a, 253, 253a, 254, 254a, 255, 256, 257, 258, 259, 259a, 260, 261, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 264, 265, 266, 266a, 266b, 267, 268, 268a, 268b, 269, 269a, 270, 270a, 271, 271a, 271b, 272, 272a, 272b, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 276, 276a, 276b, 277, 278, 278a, 278b, 279, 280, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 285, 286, 287, 288, 289, 289a, 289b, 290, 291, 292, 293, 293a, 294, 295, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 298, 298a, 299, 299a, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 309, 310, 310a, 310b, 311, 311a, 312, 313, 314, 316, 316a, 317, 318, 318a, 319, 319a, 320, 320a, 320b, 321, 321a, 321b, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 326,

326a, 327, 327a, 328, 328a, 329, 329a, 330, 330a, 331, 331a, 331b, 332, 332a, 332b, 333, 333a, 334, 334a, 335, 335a, 336, 336a, 337, 337a, 338, 338a, 339, 339a, 340, 340a, 341, 341a, 342, 342a, 343, 343a, 343b, 343c, 343d, 344, 344a, 344b, 344c, 344d, 345, 345a, 346, 346a, 346b, 347, 347a, 347b, 349, 349a, 349b, 350, 350a, 351, 351a, 351b, 352, 352a 및 352b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 단, 화합물은 실시예 B1에 기재된 조건 하에 $Y_{\min} (6 \text{ h}) \geq 70\%$ 및/또는 $Y_{\min} (24 \text{ h}) \geq 70\%$ 를 나타내지 않는, 화합물.

- [9620] 실시형태 141. 실시형태 1 내지 140 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [9621] 실시형태 142. 실시형태 1 내지 140 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 과 비공유 결합된 BCL-X_L 단백질.
- [9622] 실시형태 143. BCL-X_L 단백질, 실시형태 1 내지 140 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 CRBN 단백질을 포함하는 삼원 복합체.
- [9623] 실시형태 144. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 실시형태 1 내지 140 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 141에 따른 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [9624] 실시형태 145. 실시형태 144에 있어서, 부가적인 치료법 또는 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [9625] 실시형태 146. 실시형태 145에 있어서, 부가적인 치료법 또는 치료제는 ALK 저해제, BCL-2 저해제, BCR-Ab1 저해제, BRAf 저해제, CDK2 저해제, CDK 4/6 저해제, CDK7 저해제, CDK9 저해제, EGFR 저해제, 항-EGFR 항체, ERK 저해제, FGFR1 저해제, FGFR2 저해제, FGFR3 저해제, FGFR4 저해제, HER2 저해제, JAK2 저해제, KRas 저해제, MEK 저해제, MET 저해제, PARP 저해제, LSD1 저해제, BET 저해제, 텔로머라제 저해제, TORC1/2 저해제, 화학치료법, 방사선치료법 또는 이들의 조합인, 방법.
- [9626] 실시형태 147. 실시형태 146에 있어서, 부가적인 치료법 또는 치료제는 JAK2 저해제인, 방법.
- [9627] 실시형태 148. 실시형태 147에 있어서, JAK2 저해제는 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 룩솔리티닙(예를 들어 룩솔리티닙 포스페이트) 또는 이들의 조합인, 방법.
- [9628] 실시형태 149. 실시형태 144 내지 148 중 어느 한 실시형태에 있어서, 암은 유방암, 결장직장암, 담관암, 결장 직장암, 위장관 기질 종양, 췌장암, 방광암, 신장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 두경부암, 혈액암, 폐암, 피부암 또는 이들의 조합인, 방법.
- [9629] 실시형태 150. 실시형태 149에 있어서, 혈액암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 여포성 림프종(FL), 작은 림프구성 림프종(SLL), 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 또는 이들의 조합인, 방법.
- [9630] 실시형태 151. 실시형태 150에 있어서, 혈액암은 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 또는 이들의 조합인, 방법.
- [9631] 실시형태 152. 실시형태 151에 있어서, 골수섬유증은 원발성 골수섬유증인, 방법.
- [9632] 실시형태 153. 실시형태 151에 있어서, 골수섬유증은 포스트-본태성(post-essential) 혈소판증가증 골수섬유증인, 방법.
- [9633] 실시형태 154. 실시형태 151에 있어서, 골수섬유증은 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증인, 방법.
- [9634] 실시형태 155. 실시형태 151 내지 154 중 어느 한 실시형태에 있어서, 혈액암은 JAK2 돌연변이(예를 들어 JAK2 V617F)를 갖는, 방법.
- [9635] 실시형태 156. 실시형태 150에 있어서, ALL은 T-ALL인, 방법.
- [9636] 실시형태 157. 실시형태 150에 있어서, AML은 M6-AML인, 방법.

- [9661] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [9662] 각각의 R^f 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



- [9663] 고리 C는 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [9664] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

- [9665] 각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

- [9666] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

- [9667] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;

- [9668] yy 는 L에의 부착점을 나타내고;

- [9669] X는 CH, C 또는 N이고;

- [9670] 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

- [9671] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;

- [9672] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

- [9673] (a) 할로;

- [9674] (b) 시아노;

- [9675] (c) -OH;

- [9676] (d) 옥소;

- [9677] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;

- [9678] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;

- [9679] (g) $-NR^dR^e$;

- [9680] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;

- [9681] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;

- [9682] (j) $C(=O)OH$;

- [9683] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;

- [9684] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;

- [9685] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;

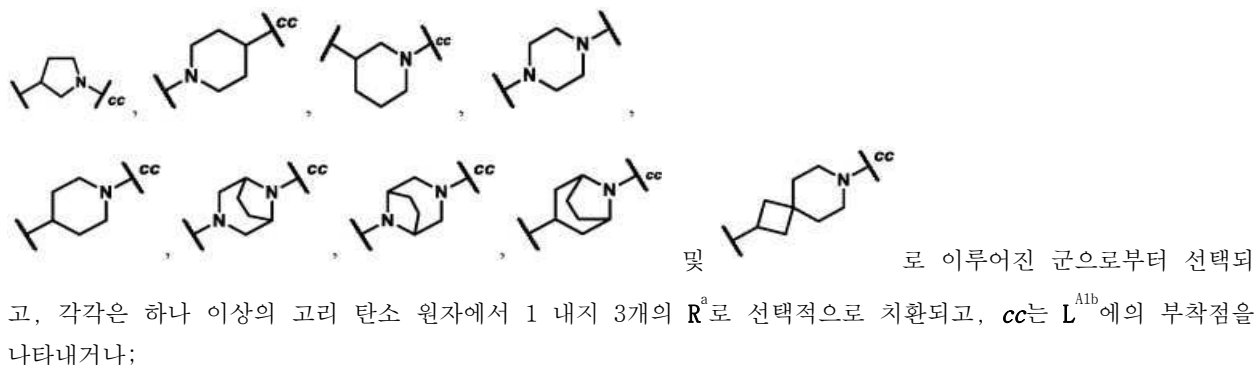
- [9686] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);

- [9687] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [9688] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [9689] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [9690] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [9691] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [9692] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9693] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [9694] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9695] 각각의 R^d 및 R^e 는 H ; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9696] 각각의 R^f 는 H , 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9697] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9698] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.
- [9699] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5인, 화합물.
- [9700] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, $a1a + a1b$ 는 3인, 화합물.
- [9701] 실시형태 4. 실시형태 1 또는 2에 있어서, $a1a + a1b$ 는 4인, 화합물.
- [9702] 실시형태 5. 실시형태 1 또는 2에 있어서, $a1a + a1b$ 는 2 또는 5인, 화합물.
- [9703] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a3$ 은 1인, 화합물.
- [9704] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 은 $-O-$ 인, 화합물.
- [9705] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 5 중 어느 한 실시형태에 있어서, $a3$ 은 0인, 화합물.
- [9706] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [9707] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

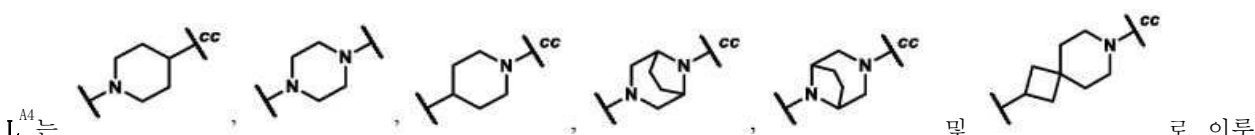
[9708] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1b} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1a} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[9709] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클렌인, 화합물.

[9710] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는



[9711] L^{A4} 는



로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[9712] 실시형태 14. 실시형태 12 또는 13에 있어서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9713] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌인, 화합물.

[9714] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 11 또는 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.

[9715] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[9716] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 11 또는 17 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

[9717] 실시형태 19. 실시형태 1 내지 11 또는 17 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌 또는 1,3-페닐렌인, 화합물.

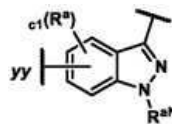
[9718] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m6$ 은 0인, 화합물.

[9719] 실시형태 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

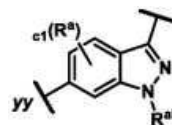
[9720] 실시형태 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^1 은 $C(O)OH$ 인, 화합물.

[9721] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m2$ 는 0인, 화합물.

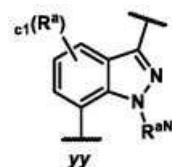
[9722] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, m_4 는 0인, 화합물.



[9723] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.



[9724] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.



[9725] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 25 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.

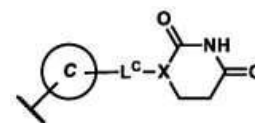
[9726] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aH} 은 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9727] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aH} 은 메틸인, 화합물.

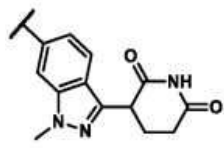
[9728] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, c_1 은 0인, 화합물.

[9729] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^C 는 결합인, 화합물.

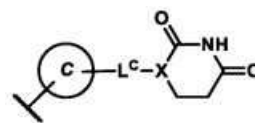
[9730] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 31 중 어느 한 실시형태에 있어서, X는 CH인, 화합물.



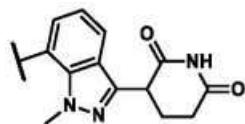
[9731] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.



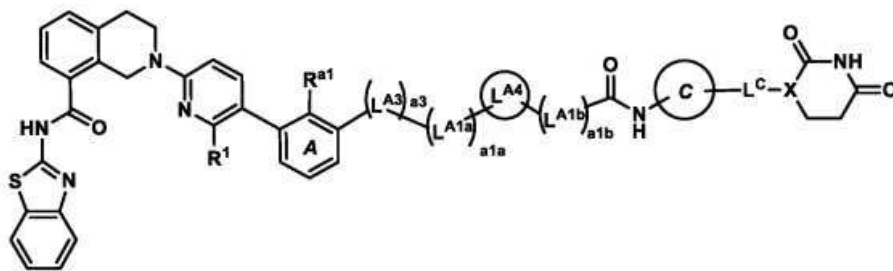
[9732] 실시형태 34. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.

[9733] 실시형태 35. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9734] [화학식 (I-A-1)]



[9735]

[9736] 상기 식에서,

[9737] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[9738] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[9739] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[9740] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9741] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5이고;

[9742] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$, 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

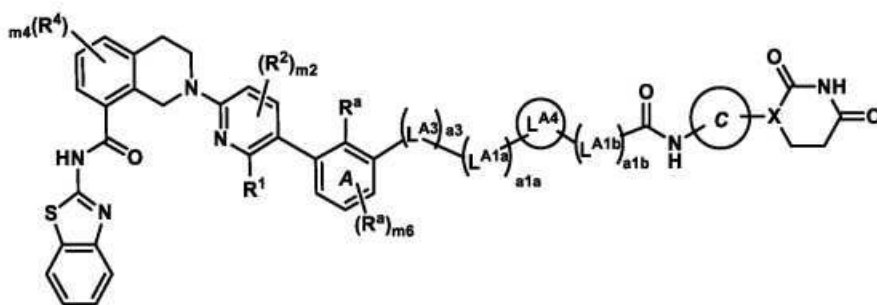
[9743] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨:

[9744] c) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[9745] d) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.

[9746] 실시형태 36. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (I-A)의 화합물은 화학식 (I-A-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9747] [화학식 (I-A-2)]



[9748]

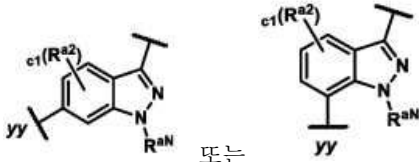
[9749] 상기 식에서,

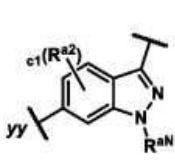
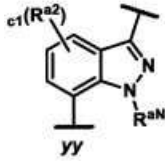
[9750] $m6$ 은 0 또는 1이고;

[9751] $a3$ 은 0 또는 1이고;

[9752] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9753] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 1 내지 5이고;

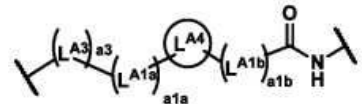


[9772] 고리 C는  또는  이며, **c1**은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 -F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬임.

[9773] 실시형태 38. 실시형태 36 또는 37에 있어서, R^1 은 $C(=O)OH$ 인, 화합물.

[9774] 실시형태 39. 실시형태 35 내지 38 중 어느 한 실시형태에 있어서, **c1**은 0인, 화합물.

[9775] 실시형태 40. 실시형태 35 내지 39 중 어느 한 실시형태에 있어서, **a1a** + **a1b**는 2 내지 5인, 화합물.

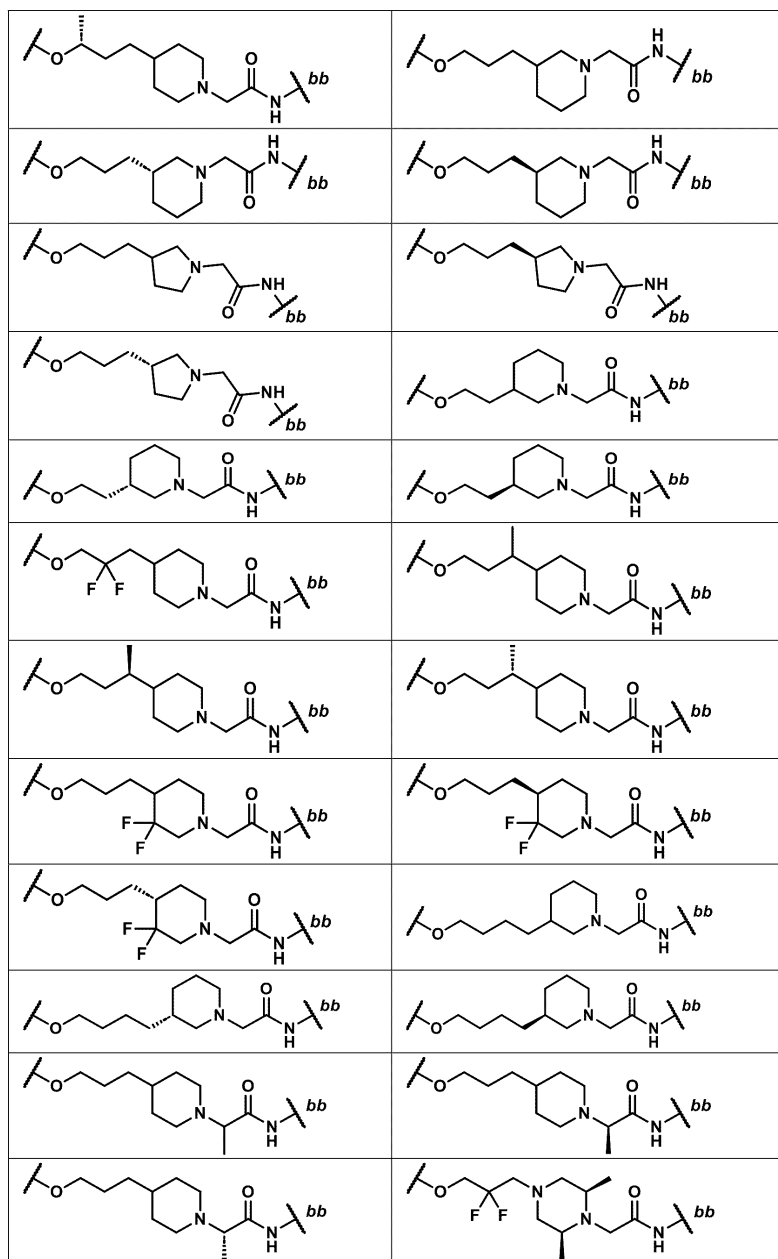


[9776] 실시형태 41. 실시형태 1 또는 35 내지 40 중 어느 한 실시형태에 있어서, 이어티는 표 (L-I-A)에 도시된 군으로부터 선택되는, 화합물:

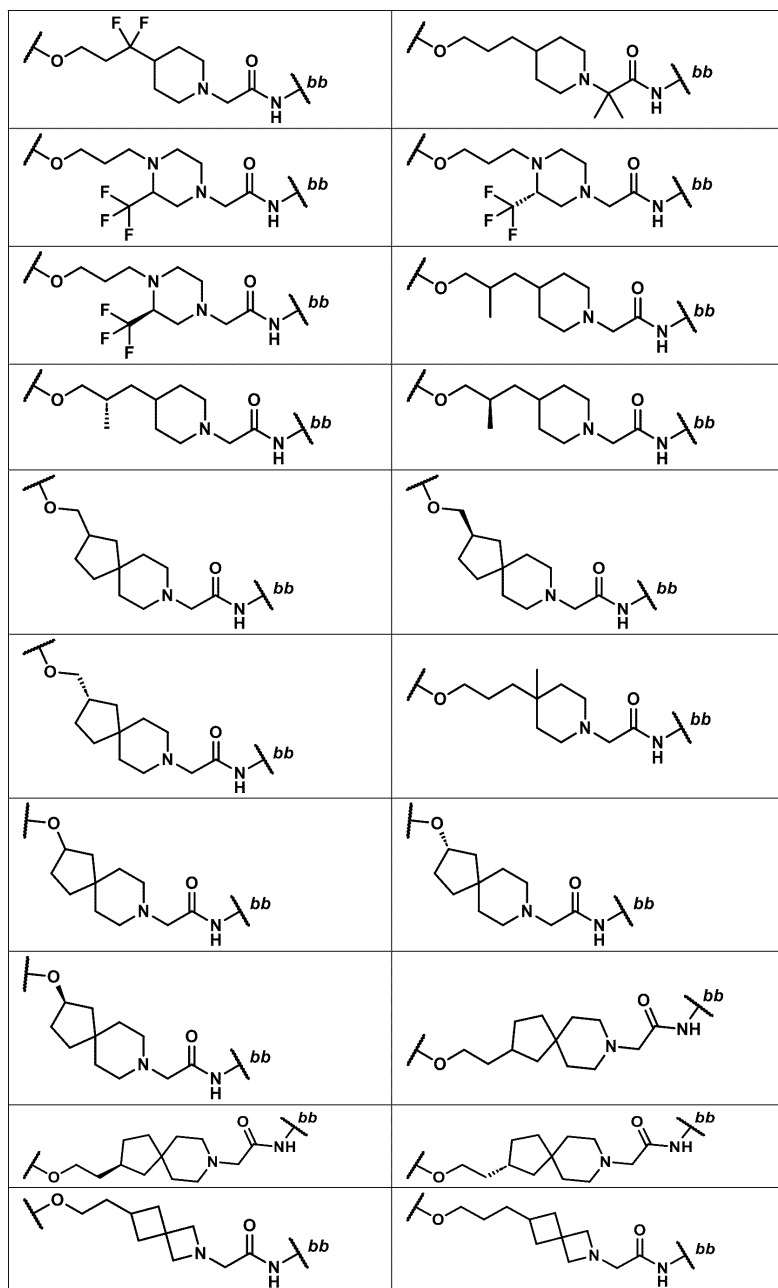
[9777]

[표 (L-I-A)]

[9778]

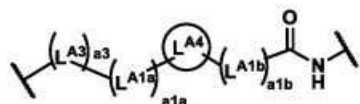


[9779]

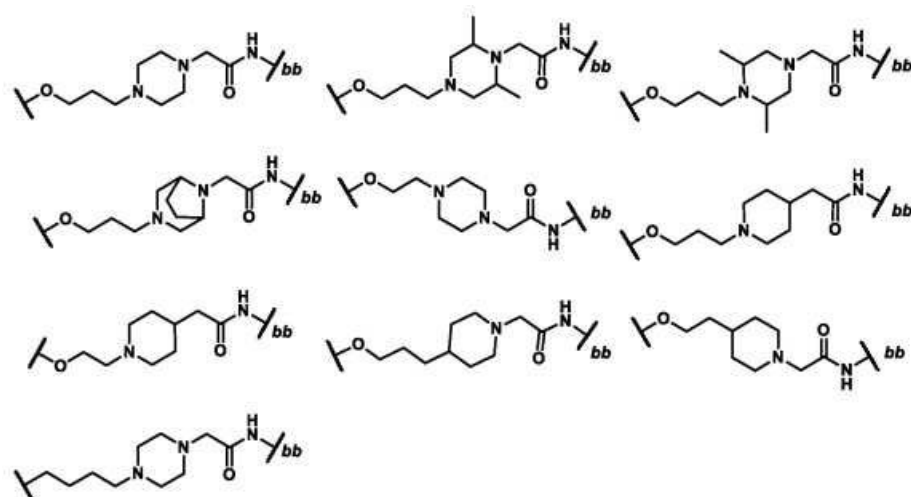


[9780]

*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내거나;



모이어티는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

실시형태 42. 실시형태 1 내지 41 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 116, 116a, 117, 117a, 120, 121, 122, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 134, 156, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 162, 162a, 162b, 164, 164a, 164b, 166,

167, 167a, 167b, 169, 169a, 169b, 170, 173, 173a, 173b, 177, 177a, 180, 180a, 180b, 181, 186, 186a, 186b, 187, 187a, 187b, 193, 193a, 193b, 196, 197, 197a, 197b, 202, 202a, 202b, 203, 207, 207a, 207b, 209, 209a, 210, 210a, 210b, 213, 216, 216a, 216b, 218, 218a, 218b, 219, 219a, 219b, 226, 229, 231, 231a, 231b, 240, 240a, 240b, 243, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 267, 268, 268a, 268b, 272, 272a, 272b, 277, 280, 286, 289, 289a, 289b, 292, 295, 302, 309, 313, 317, 343, 343a, 343b, 343c, 343d 및 357 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[9787] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 116, 116a, 117, 117a, 120, 121, 122, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 134, 156, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 162, 162a, 162b, 164, 164a, 164b, 166, 167, 167a, 167b, 169, 169a, 169b, 170, 173, 173a, 173b, 177, 177a, 180, 180a, 180b, 181, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 193, 193a, 193b, 196, 197, 197a, 197b, 202, 202a, 202b, 203, 207, 207a, 207b, 209, 209a, 210, 210a, 213, 216, 216a, 216b, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 226, 229, 231, 231a, 231b, 240, 240a, 240b, 243, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 267, 268, 268a, 268b, 272, 272a, 272b, 277, 280, 286, 289, 289a, 289b, 292, 295, 302, 309, 313, 317, 343, 343a, 343b, 343c 및 343d 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[9788] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 116, 116a, 117, 117a, 120, 121, 122, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 134, 156, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 162, 162a, 162b, 164, 164a, 164b, 166, 167, 167a, 167b, 169, 169a, 169b, 170, 173, 173a, 173b, 177, 177a, 180, 180a, 180b, 181, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 193, 193a, 193b, 196, 197, 197a, 197b, 202, 202a, 202b, 203, 207, 207a, 207b, 209, 209a, 210, 210a, 213, 216, 216a, 216b, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 226, 229, 231, 231a, 231b, 240, 240a, 240b, 243, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 267, 268, 268a, 268b, 272, 272a, 272b, 277, 280, 286, 289, 289a, 289b, 292, 295, 302, 309, 313 및 317 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[9789] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 116, 116a, 117, 117a, 120, 121, 122, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 134, 156, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 162, 162a, 162b, 164, 164a, 164b, 166, 167, 167a, 167b, 169, 169a, 169b, 170, 173, 173a, 173b, 177, 177a, 180, 180a, 180b, 181, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 193, 193a, 193b, 196, 197, 197a, 197b, 202, 202a, 202b, 203, 207, 207a, 207b, 209, 209a, 210, 210a, 213, 216, 216a, 216b, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 226, 229, 231, 231a, 231b, 240, 240a, 240b, 243, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 267, 268, 268a, 268b, 272, 272a, 272b, 277, 280, 286, 289, 289a 및 289b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[9790] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 116, 116a, 117, 117a, 120, 121, 122, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 134, 156, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 162, 162a, 162b, 164, 164a, 164b, 166, 167, 167a, 167b, 169, 169a, 169b, 170, 173, 173a, 173b, 177, 177a, 180, 180a, 180b, 181, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 193, 193a, 193b, 196, 197, 197a, 197b, 202, 202a, 202b, 203, 207, 207a, 207b, 209, 209a, 210, 210a, 213, 216, 216a, 216b, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 226, 229, 231, 231a, 231b, 240, 240a 및 240b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[9791] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 116, 116a, 117, 117a, 120, 121, 122, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 134 및 156 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

[9792] 실시형태 43. 실시형태 1 내지 42 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[9793] 실시형태 44. 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 42 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 43의 약학적 조성물.

[9794] 실시형태 45. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택

되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 42 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 43의 약학적 조성물.

[9795] 실시형태 46. 치료에 사용하기 위한 실시형태 45의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.

[9796] 실시형태 47. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 46의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.

[9797] 실시형태 48. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 42 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 43의 약학적 조성물로서, 방법은 치료적 유효량의 실시형태 1 내지 42 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 43의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학적 조성물.

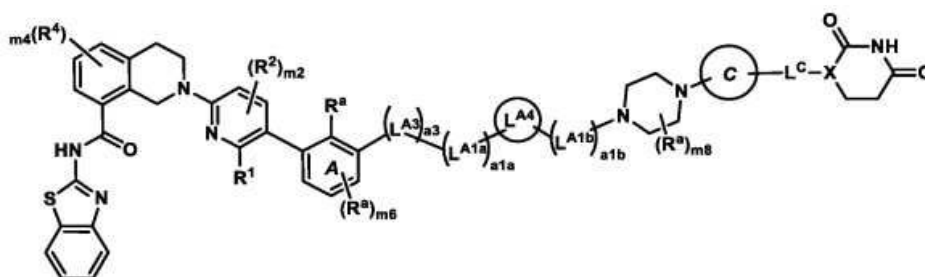
[9798] 실시형태 49. 실시형태 48에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

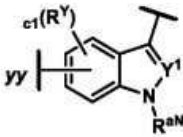
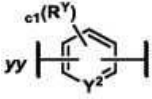
[9799] 실시형태 50. 실시형태 49에 있어서, 실시형태 1 내지 42 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 43의 약학적 조성물 및 부가적인 치료제 또는 치료법은 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[9800] 예시적인 화학식 (I-E) 실시형태

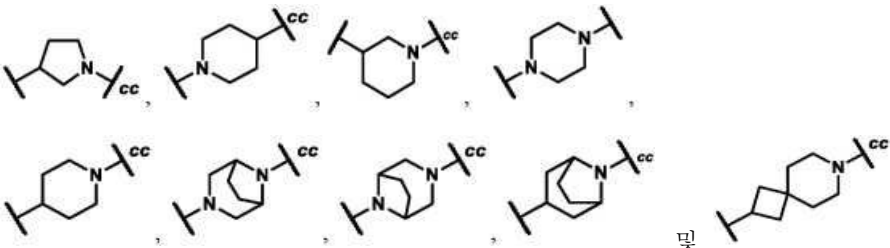
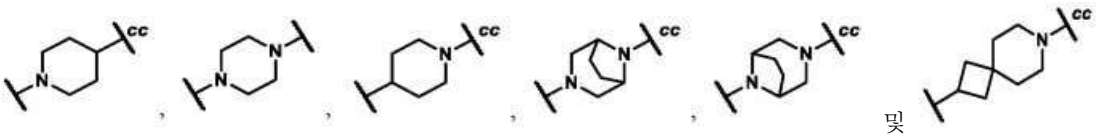
[9801] 실시형태 1. 화학식 (I-E)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[9802] [화학식 (I-E)]



- [9810] m_2 는 0, 1 또는 2이고;
- [9811] m_4 는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [9812] m_6 은 0 또는 1이고;
- [9813] a_3 은 0 또는 1이고;
- [9814] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [9815] a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;
- [9816] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L-, 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9817] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [9818] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및
- [9819] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;
- [9820] 각각의 R^L은 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); S(O)₁₋₂N(R^f)₂; -R^b; 및 1 내지 6개의 R^c로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9821] m_8 은 0, 1 또는 2이고;
- [9822] 고리 C는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [9823] c_1 은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [9824] 각각의 R^y는 R^a 및 R^b로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9825] R^{an}은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이고;
- [9826] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y이고;
- [9827] yy는 L에의 부착점을 나타내고;
- [9828] X는 CH, C 또는 N이고;
- [9829]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [9830] L^c는 결합, -CH₂-, -CHR^a-, -C(R^a)₂-, -N(R^d)- 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^c는 0 이외의 것이고;
- [9831] 각각의 R^a는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [9832] (a) 할로;
- [9833] (b) 시아노;
- [9834] (c) -OH;
- [9835] (d) 옥소;

- [9836] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [9837] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [9838] (g) $-NR^dR^e$;
- [9839] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [9840] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;
- [9841] (j) $C(=O)OH$;
- [9842] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [9843] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;
- [9844] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [9845] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [9846] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [9847] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [9848] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [9849] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [9850] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [9851] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9852] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [9853] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9854] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9855] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9856] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9857] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

- [9858] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, m8은 0인, 화합물.
- [9859] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, a3은 1인, 화합물.
- [9860] 실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 은 -O-인, 화합물.
- [9861] 실시형태 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 3인, 화합물.
- [9862] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 4 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 4인, 화합물.
- [9863] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 4 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 2 또는 5인, 화합물.
- [9864] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 인, 화합물.
- [9865] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 의 각 경우는 $-\text{CHR}^L-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 이고; L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 인, 화합물.
- [9866] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1b} 의 각 경우는 $-\text{CHR}^L-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 이고; L^{A1a} 의 각 경우는 $-\text{CH}_2-$ 인, 화합물.
- [9867] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌인, 화합물.
- [9868] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는
- 
- 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내거나;
- [9869] L^{A4} 는
- 
- 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.
- [9870] 실시형태 13. 실시형태 11 또는 12에 있어서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.
- [9871] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌인, 화합물.
- [9872] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 10 또는 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.
- [9873] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌

이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[9874] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 10 또는 16 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

[9875] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 10 또는 16 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌 또는 1,3-페닐렌인, 화합물.

[9876] 실시형태 19. 실시형태 1 내지 18 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m6$ 은 0인, 화합물.

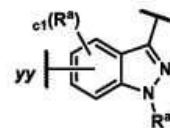
[9877] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 A** 상에 존재하는 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[9878] 실시형태 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^1 은 $C(O)OH$ 인, 화합물.

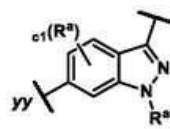
[9879] 실시형태 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m2$ 는 0인, 화합물.

[9880] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m4$ 는 0인, 화합물.

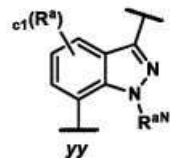
[9881] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 C**는



[9882] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 C**는



[9883] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 C**는



[9884] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aH} 은 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

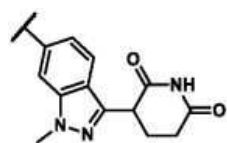
[9885] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aH} 은 메틸인, 화합물.

[9886] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, $c1$ 은 0인, 화합물.

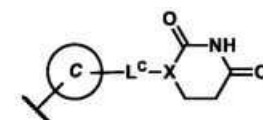
[9887] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^C 는 결합인, 화합물.

[9888] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, X 는 CH 인, 화합물.

[9889] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는

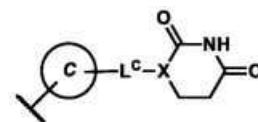


인, 화합물.

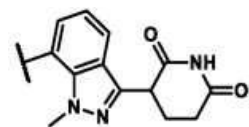


[9890]

실시형태 33. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서,



모이어티는



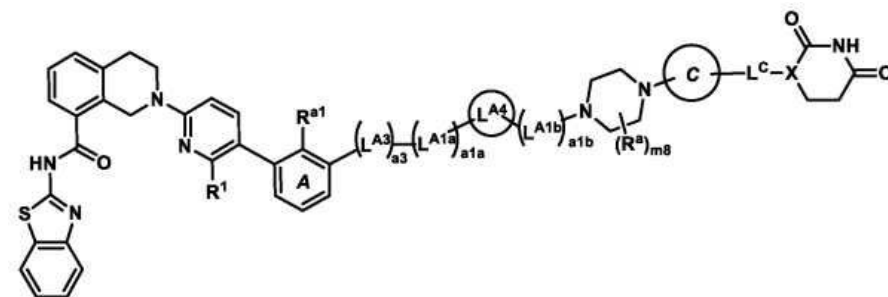
인, 화합물.

[9891]

실시형태 34. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (I-E-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9892]

[화학식 (I-E-1)]



[9893]

상기 식에서,

[9894]

R^1 은 $C(=O)OH$ 또는 $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

[9895]

R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[9896]

$a3$ 은 0 또는 1이고;

[9897]

L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9898]

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

[9899]

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9900]

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9901]

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

[9902]

b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

[9903]

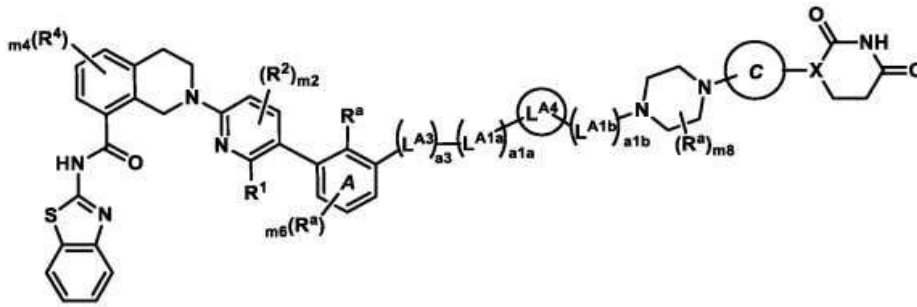
$m8$ 은 0, 1 또는 2임.

[9904]

실시형태 35. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (I-E-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[9905]

[9906] [화학식 (I-E-2)]



[9907]

[9908] 상기 식에서,

[9909] m6은 0 또는 1이고;

[9910] a3은 0 또는 1이고;

[9911] L^{A3}은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[9912] a1a 및 a1b는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, a1a + a1b는 2 내지 5이고;

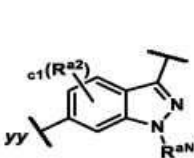
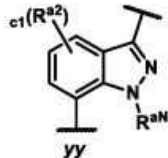
[9913] L^{A1a} 및 L^{A1b}는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[9914] L^{A4}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[9915] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및

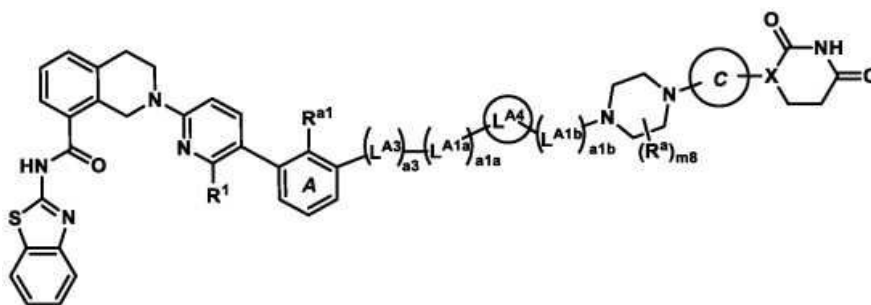
[9916] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;

[9917] m8은 0, 1 또는 2이고;

[9918] 고리 C는  또는  이며, c1은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN}은 C₁₋₃ 알킬임.

[9919] 실시형태 36. 실시형태 1 또는 34 내지 35에 있어서, 화학식 (I-E-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

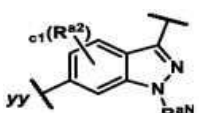
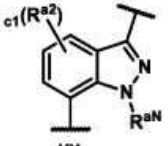
[9920] [화학식 (I-E-3)]



[9921]

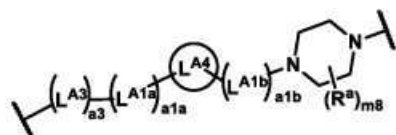
[9922] 상기 식에서,

- [9923] R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;
- [9924] R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;
- [9925] $a3$ 은 0 또는 1이고;
- [9926] L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [9927] $a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;
- [9928] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9929] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [9930] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [9931] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [9932] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;

- [9933] 고리 C는  또는  이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 $-F$), 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬임.

[9934] 실시형태 37. 실시형태 34 내지 36 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m8$ 은 0인, 화합물.

[9935] 실시형태 38. 실시형태 1 또는 34 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서,

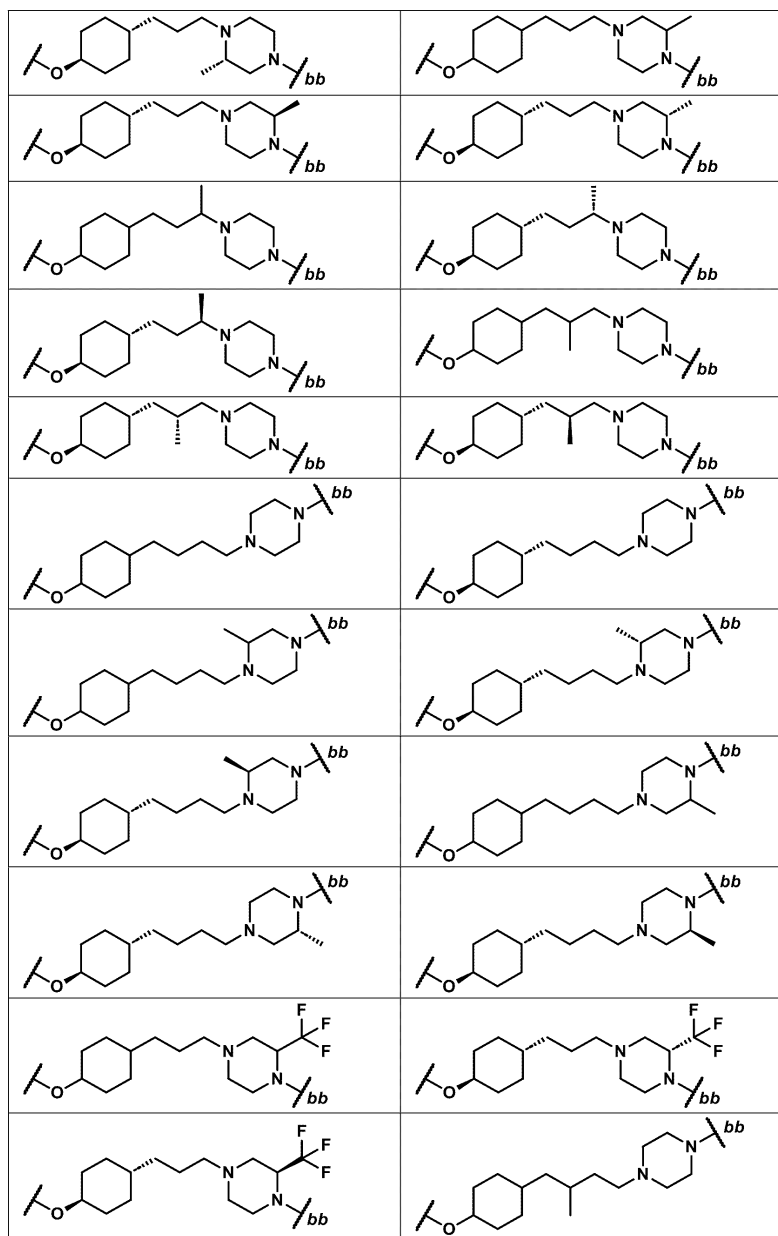


모이어티는 표 (L-I-E)에 도시된 군으로부터 선택되는, 화합물:

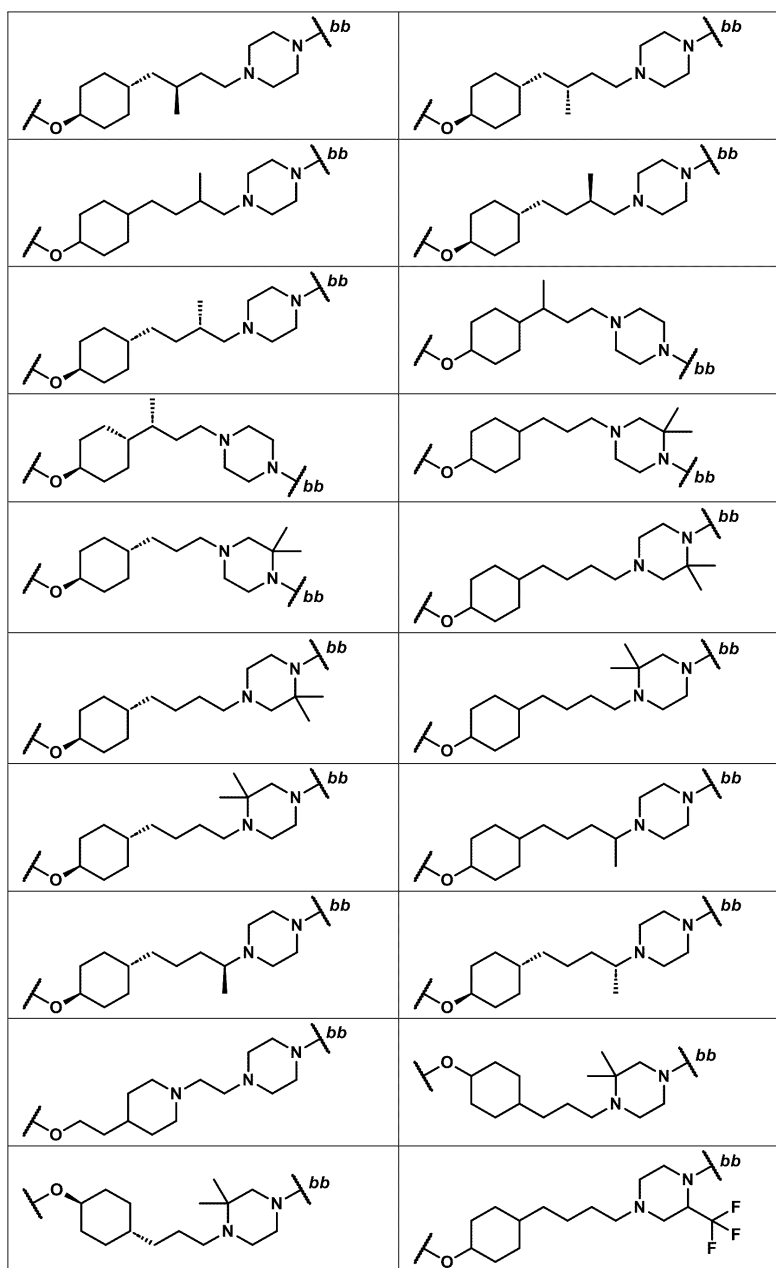
[9936]

[표 (L-I-E)]

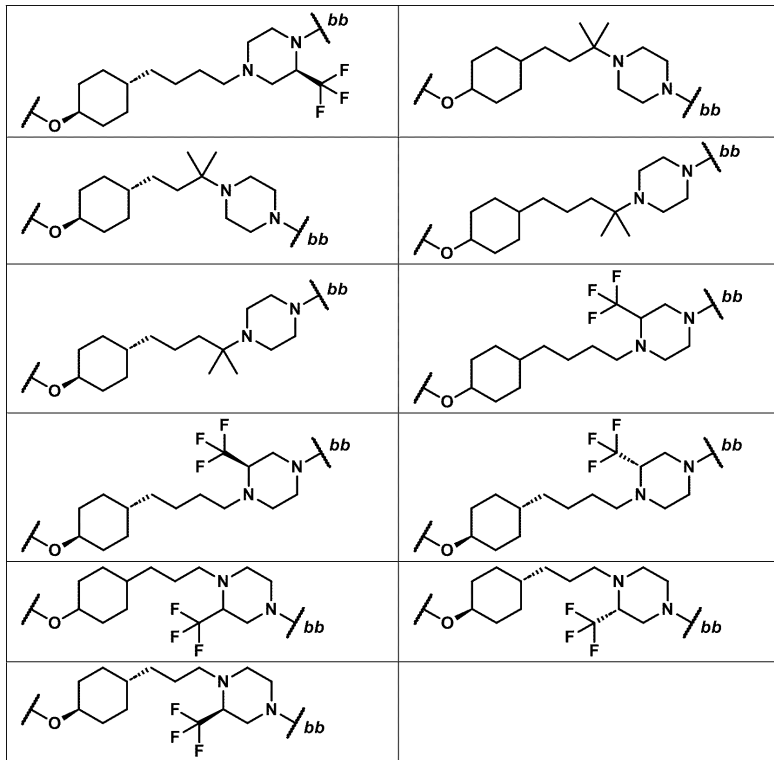
[9937]



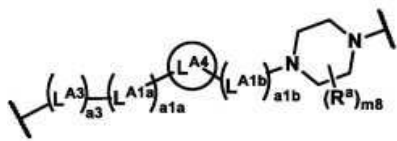
[9938]



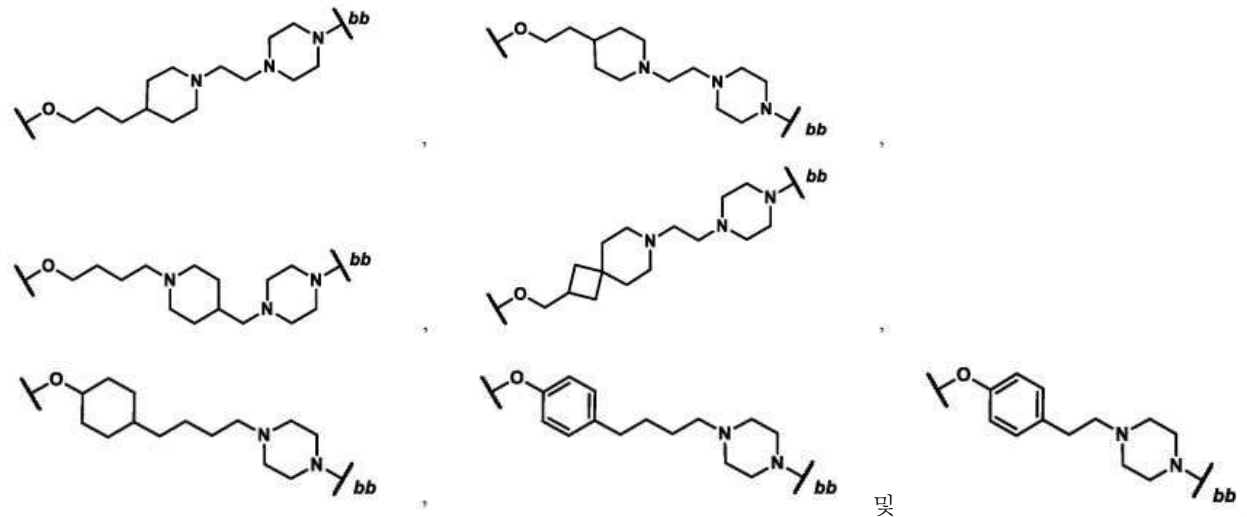
[9939]



*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타내거나;



모이어티는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



*bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

실시형태 39. 실시형태 1 내지 36 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표 C1에 도시된 바와 같은 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 161, 161a, 163, 168, 168a, 175, 188, 195, 200, 201, 204, 204a, 208, 211, 211a, 212, 212a, 215, 215a, 220, 225, 230, 232, 233, 234, 235, 241, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 275b, 278, 278a, 278b, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 293, 293a, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 310, 310a, 316, 316a, 318, 318a, 319, 319a, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 328, 328a, 333, 333a, 334, 334a, 335, 335a, 336, 336a, 339, 339a, 339b, 340, 340a, 341, 341a, 342, 342a, 345, 345a, 346, 346a, 346b, 347, 347a, 347b, 349, 349a, 349b, 350, 350a, 354, 354a 및 354b 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

- [9945] 표 C1에 도시된 바와 같은 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 161, 161a, 163, 168, 168a, 175, 188, 195, 200, 201, 204, 204a, 208, 211, 211a, 212, 212a, 215, 215a, 220, 225, 230, 232, 233, 234, 235, 241, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 278, 278a, 278b, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 293, 293a, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 310, 310a, 316, 316a, 318, 318a, 319, 319a, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 328, 328a, 333, 333a, 334, 334a, 335, 335a, 336, 336a, 339, 339a, 340, 340a, 341, 341a, 342, 342a, 345, 345a, 346, 346a, 346b, 347, 347a, 347b, 349, 349a, 349b, 350 및 350a 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [9946] 표 C1에 도시된 바와 같은 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 161, 161a, 163, 168, 168a, 175, 188, 195, 200, 201, 204, 204a, 208, 211, 211a, 212, 212a, 215, 215a, 220, 225, 230, 232, 233, 234, 235, 241, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 278, 278a, 278b, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 293, 293a, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 310, 310a, 316, 316a, 318, 318a, 319, 319a, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325 및 325a 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [9947] 표 C1에 도시된 바와 같은 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 161, 161a, 163, 168, 168a, 175, 188, 195, 200, 201, 204, 204a, 208, 211, 211a, 212, 212a, 215, 215a, 220, 225, 230, 232, 233, 234, 235, 241, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 278, 278a, 278b, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a 및 284b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [9948] 표 C1에 도시된 바와 같은 147, 147a, 148, 148a, 149, 150, 161, 161a, 163, 168, 168a, 175, 188, 195, 200, 201, 204, 204a, 208, 211, 211a, 212, 212a, 215, 215a, 220, 225, 230, 232, 233, 234, 235 및 241 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;
- [9949] 표 C1에 도시된 바와 같은 147, 147a, 148, 148a, 149 및 150 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.
- [9950] 실시형태 40. 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [9951] 실시형태 41. 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 40의 약학적 조성물.
- [9952] 실시형태 42. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 40의 약학적 조성물.
- [9953] 실시형태 43. 치료에 사용하기 위한 실시형태 42의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모델로티닙(예를 들어 모델로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.
- [9954] 실시형태 44. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 43의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모델로티닙(예를 들어 모델로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.
- [9955] 실시형태 45. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 40의 약학적 조성물로서, 방법은 치료적 유효량의 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 40의 약학적 조성물을 대상체

에게 부여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학적 조성물.

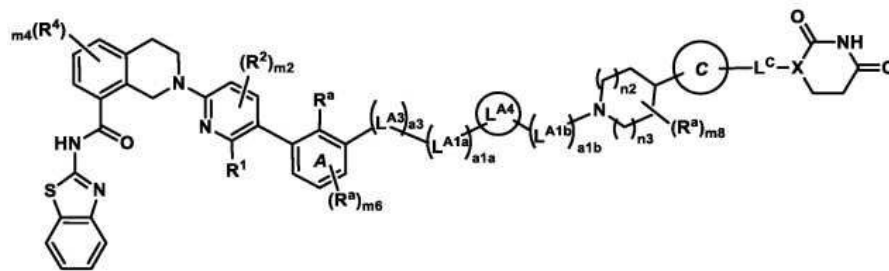
실시형태 46. 실시형태 45에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모델로티닙(예를 들어 모델로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가적인 치료제 또는 치료법을 대상체에게 부여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

실시형태 47. 실시형태 46에 있어서, 실시형태 1 내지 39 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 40의 약학적 조성물 및 추가적인 치료제 또는 치료법은 동시에, 별도로 또는 순차적으로 부여되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

예시적인 화학식 (I-Eb) 실시형태

실시형태 1. 화학식 (I-Eb)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I-Eb)]



상기 식에서,

R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

(a) $C(O)OH$,

(b) $C(O)NR^dR^e$, 및

(c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;

각각의 R^2 및 R^4 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

m_2 는 0, 1 또는 2이고;

m_4 는 0, 1, 2 또는 3이고;

m_6 은 0 또는 1이고;

a_3 은 0 또는 1이고;

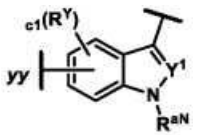
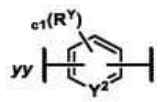
L^{A3} 은 $-O-$, $-N(H)-$ 및 $-N(C_{1-3} \text{ 알킬})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

a_{1a} 및 a_{1b} 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a_{1a} + a_{1b}$ 는 2 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^f-$ 및 $-C(R^f)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

(a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

- [9977] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [9978] 각각의 R^1 은 할로; 시아노; -OH; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; $-R^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9979] $n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [9980] $m8$ 은 0, 1 또는 2임.
- [9981]  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [9982] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [9983] 각각의 R^y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [9984] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [9985] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^y 이고;
- [9986] yy 는 L에의 부착점을 나타내고;
- [9987] X는 CH, C 또는 N이고;
- [9988]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [9989] L^c 는 결합, $-CH_2-$, $-CHR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-N(R^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^c 는 0 이외의 것이고;
- [9990] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [9991] (a) 할로;
- [9992] (b) 시아노;
- [9993] (c) -OH;
- [9994] (d) 옥소;
- [9995] (e) $-C_{1-6}$ 알콕시;
- [9996] (f) $-C_{1-6}$ 할로알콕시;
- [9997] (g) $-NR^dR^e$;
- [9998] (h) $C(=O)C_{1-6}$ 알킬;
- [9999] (i) $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬;
- [10000] (j) $C(=O)OH$;
- [10001] (k) $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬;
- [10002] (l) $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬;

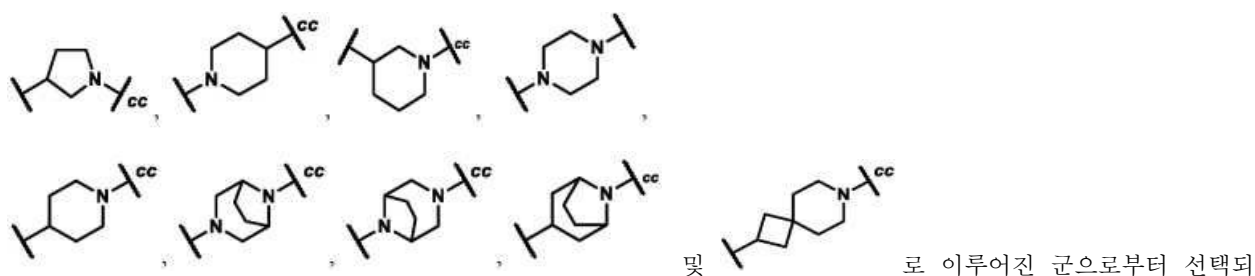
- [10003] (m) $C(=O)N(R^f)_2$;
- [10004] (n) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬);
- [10005] (o) $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬);
- [10006] (p) $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및
- [10007] (q) C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;
- [10008] 각각의 R^b 는 $-(L^b)_b-R^{b1}$ 및 $-R^{b1}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [10009] 각각의 b 는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [10010] 각각의 $-L^b$ 는 $-O-$; $-N(H)-$; $-N(C_{1-3}$ 알킬)-; $-S(O)_{0-2}-$; $C(=O)$; 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10011] 각각의 R^{b1} 은 C_{3-10} 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g 로 선택적으로 치환되고;
- [10012] 각각의 R^c 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NR^dR^e$; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OH$; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); 및 $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10013] 각각의 R^d 및 R^e 는 H; $C(=O)C_{1-6}$ 알킬; $C(=O)C_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 알킬; $C(=O)OC_{1-6}$ 할로알킬; $C(=O)N(R^f)_2$; $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 알킬); $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 할로알킬); $S(O)_{1-2}N(R^f)_2$; 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10014] 각각의 R^f 는 H, 및 1 내지 3개의 R^h 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10015] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10016] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.
- [10017] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, m8은 0인, 화합물.
- [10018] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, a3은 1인, 화합물.
- [10019] 실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 은 $-O-$ 인, 화합물.
- [10020] 실시형태 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 3인, 화합물.
- [10021] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 4 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 4인, 화합물.
- [10022] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 4 중 어느 한 실시형태에 있어서, a1a + a1b는 2 또는 5인, 화합물.
- [10023] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1a} 및 L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.
- [10024] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^L 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고;

L^{A1a} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1b} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

[10025] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1b} 의 각 경우는 $-CHR^L-$ 또는 $-C(R^L)_2-$ 이고; L^{A1b} 의 나머지의 각 경우는 $-CH_2-$ 이고; L^{A1a} 의 각 경우는 $-CH_2-$ 인, 화합물.

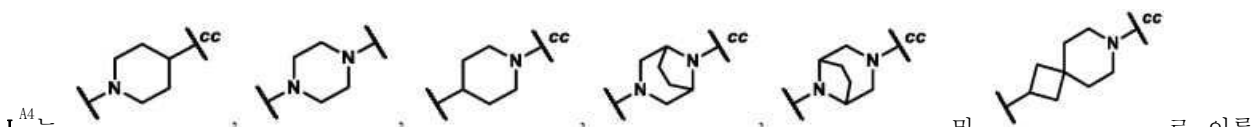
[10026] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌인, 화합물.

[10027] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는



고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내거나;

[10028] L^{A4} 는



어진 군으로부터 선택되고, 각각은 하나 이상의 고리 탄소 원자에서 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되고, cc 는 L^{A1b} 에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[10029] 실시형태 13. 실시형태 11 또는 12에 있어서, L^{A4} 상에 존재하는 각각의 R^a 는 독립적으로 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[10030] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌인, 화합물.

[10031] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 10 또는 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-사이클로헥실렌인, 화합물.

[10032] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌이고, 이들 각각은 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[10033] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 10 또는 16 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,4-페닐렌인, 화합물.

[10034] 실시형태 18. 실시형태 1 내지 10 또는 16 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A4} 는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 1,2-페닐렌 또는 1,3-페닐렌인, 화합물.

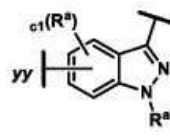
[10035] 실시형태 19. 실시형태 1 내지 18 중 어느 한 실시형태에 있어서, $m6$ 은 0인, 화합물.

[10036] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A 상에 존재하는 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

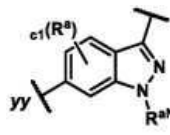
[10037] 실시형태 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^1 은 $C(O)OH$ 인, 화합물.

[10038] 실시형태 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 한 실시형태에 있어서, m_2 는 0인, 화합물.

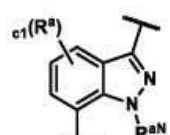
[10039] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 한 실시형태에 있어서, m_4 는 0인, 화합물.



[10040] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.



[10041] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.



[10042] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 인, 화합물.

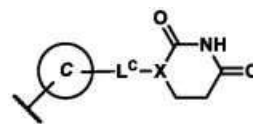
[10043] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aN} 은 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[10044] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^{aN} 은 메틸인, 화합물.

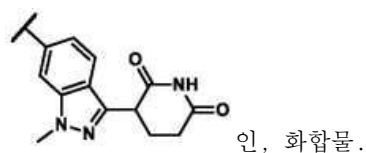
[10045] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, c_1 는 0인, 화합물.

[10046] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^C 는 결합인, 화합물.

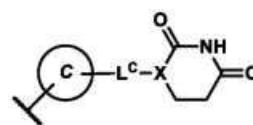
[10047] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, X는 CH인, 화합물.



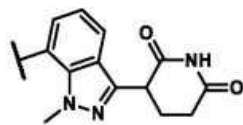
[10048] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.



[10049] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.

[10050] 실시형태 34. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (I-Eb-1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[10051] [화학식 (I-Eb-1)]

[10052]

[10053]

[10054]

[10055]

[10056]

[10057]

[10058]

[10059]

[10060]

[10061]

[10062]

[10063]

[10064]

[10065]

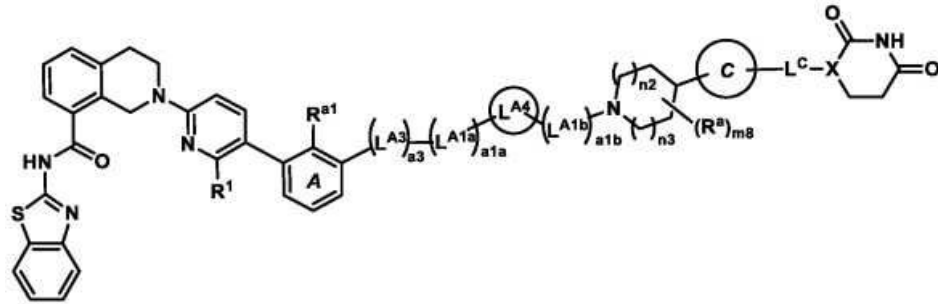
[10066]

[10067]

[10068]

[10069]

[10070]



상기 식에서,

R^1 은 $C(O)OH$ 또는 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬이고;

R^{a1} 은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C_{1-3} 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$a1a$ 및 $a1b$ 는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, $a1a + a1b$ 는 2 내지 5이고;

L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 $-CH_2-$, $-CHR^L-$ 및 $-C(R^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및

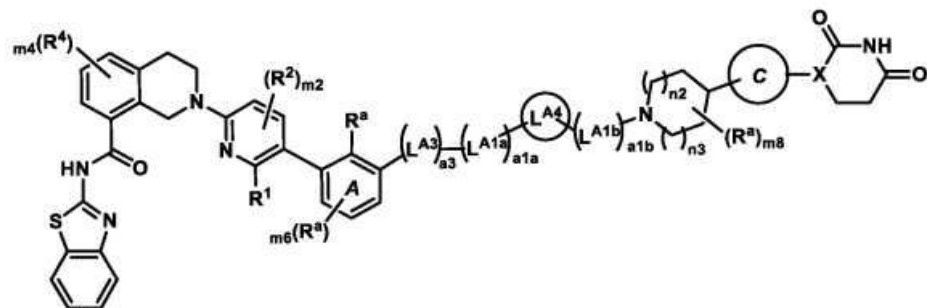
b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;

$n2$ 및 $n3$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

$m8$ 은 0, 1 또는 2임.

실시형태 35. 실시형태 1에 있어서, 화학식 (I-Eb-2)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[화학식 (I-Eb-2)]

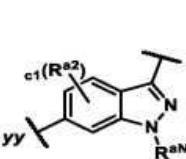
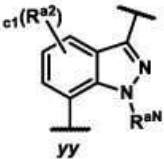


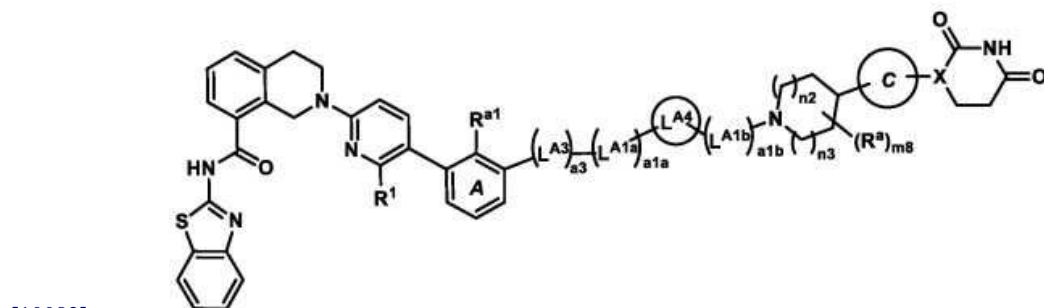
상기 식에서,

$m6$ 은 0 또는 1이고;

$a3$ 은 0 또는 1이고;

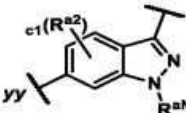
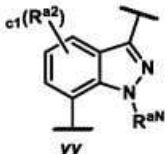
- [10071] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [10072] **a1a** 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a** + **a1b**는 2 내지 5이고;
- [10073] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10074] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [10075] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨; 및
- [10076] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a로 선택적으로 치환됨;
- [10077] m8은 0, 1 또는 2이고;
- [10078] n2 및 n3은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

- [10079]  또는  이며, c1은 0 또는 1이고; R^{a2}는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{aN}은 C₁₋₃ 알킬임.
- [10080] 실시형태 36. 실시형태 1, 31 또는 32 중 어느 한 실시형태에 있어서, 화학식 (I-Eb-3)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물:
- [10081] [화학식 (I-Eb-3)]



- [10082] 상기 식에서,
- [10083] R¹은 C(O)OH 또는 C(O)OC₁₋₆ 알킬이고;
- [10085] R^{a1}은 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬이고;
- [10086] a3은 0 또는 1이고;
- [10087] L^{A3} 은 -O-, -N(H)- 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [10088] **a1a** 및 **a1b**는 독립적으로 0 내지 5의 정수이며, 단, **a1a** + **a1b**는 2 내지 5이고;
- [10089] L^{A1a} 및 L^{A1b} 는 -CH₂-, -CHR^L- 및 -C(R^L)₂-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10090] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

- [10091] a) C_{3-10} 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨; 및
- [10092] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨;
- [10093] $m8$ 은 0, 1 또는 2이고;
- [10094] $n2$ 및 $n3$ 는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

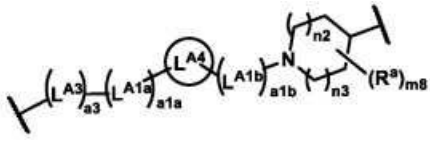
[10095] 고리 C는  또는 이며, $c1$ 은 0 또는 1이고; R^{a2} 는 할로(예를 들어 -F), 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{a1} 은 C_{1-3} 알킬임.

[10096] 화학식 (I-Eb-1), (I-Eb-2) 또는 (I-Eb-3)의 일부 실시형태에서:

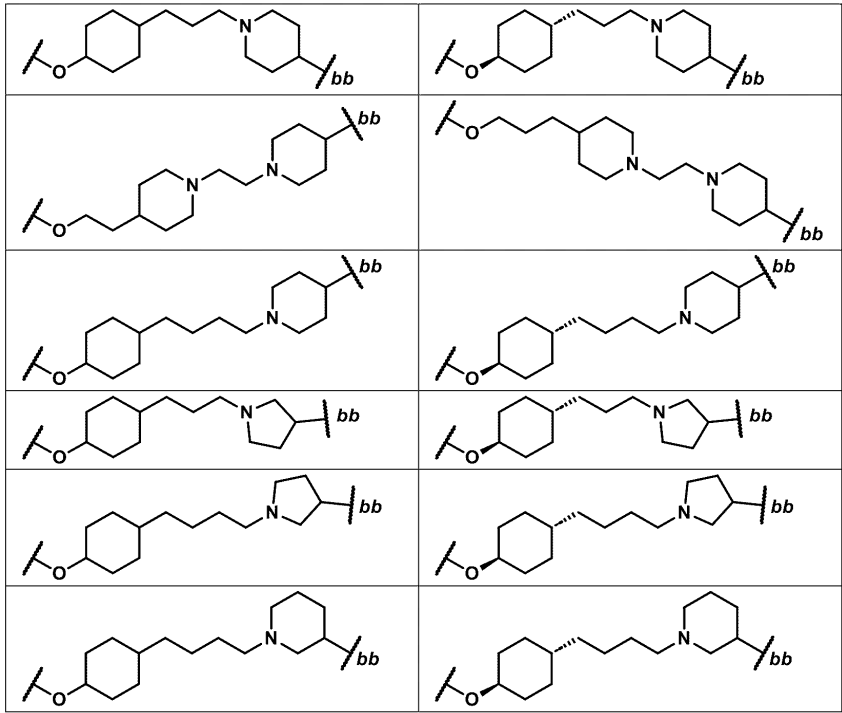
- [10097] $a3$ 은 1이고;
- [10098] L^{A3} 은 -O-이고;
- [10099] $a1a$ 는 0이고;
- [10100] L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨:

[10101] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 사이클로알킬렌; 및

[10102] 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌.

[10103] 실시형태 37. 실시형태 1 내지 36 중 어느 한 실시형태에 있어서, 이어티는 표 (L-I-Eb)에 도시된 군으로부터 선택되는, 화합물:  모

[10104] [표 (L-I-Eb)]



[10105]

[10106] *bb*는 고리 C에의 부착점을 나타냄.

[10107] 실시형태 38. 실시형태 1 내지 34 중 어느 한 실시형태에 있어서, 표 C1에 도시된 바와 같은 248, 249, 255, 256, 269, 269a, 270, 270a, 298, 298a, 299, 299a, 320, 320a, 320b, 321, 321a, 321b, 331, 331a, 331b, 332, 332a, 332b, 351, 351a, 351b, 352, 352a 및 352b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10108] 표 C1에 도시된 바와 같은 248, 249, 255, 256, 269, 269a, 270, 270a, 298, 298a, 299, 299a, 320, 320a, 320b, 321, 321a 및 321b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10109] 표 C1에 도시된 바와 같은 248, 249, 255, 256, 269, 269a, 270 및 270a 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

[10110] 실시형태 39. 실시형태 1 내지 38 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[10111] 실시형태 40. 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 38 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 39의 약학적 조성물.

[10112] 실시형태 41. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 38 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 39의 약학적 조성물.

[10113] 실시형태 42. 치료에 사용하기 위한 실시형태 41의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.

[10114] 실시형태 43. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 42의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.

실시형태 44. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 **실시형태 1 내지 38** 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 **실시형태 39**의 약학적 조성물로서, 방법은 치료적 유효량의 **실시형태 1 내지 38** 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 **실시형태 39**의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학적 조성물.

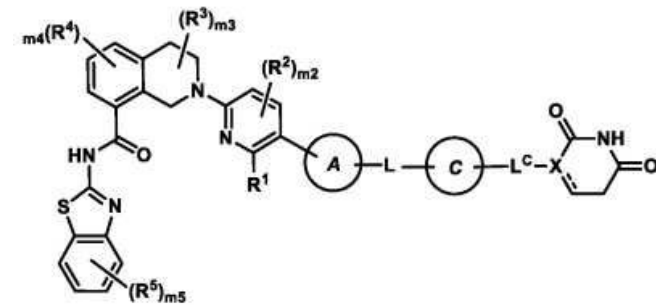
실시형태 45. **실시형태 44**에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모렐로티닙(예를 들어 모렐로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

실시형태 46. **실시형태 45**에 있어서, **실시형태 1 내지 38** 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 **실시형태 39**의 약학적 조성물 및 부가적인 치료제 또는 치료법은 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는, 화합물 또는 약학적 조성물.

예시적인 화학식 (I) 실시형태

실시형태 1. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 (I)]



상기 식에서,

고리 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

(a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및

(b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨;

R^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

(a) $C(O)OH$,

(b) $C(O)NR^dR^e$, 및

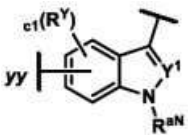
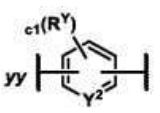
(c) $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로서, 상기 식에서 C_{1-6} 알킬은 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환됨;

각각의 R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 할로, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, OH 및 NR^dR^e 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

m_2 는 0, 1 또는 2이고;

m_3 및 m_4 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

m_5 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

- [10134] L 은 $-(L^A)_{n1}-$ 이며, 상기 식에서 L^A 및 $n1$ 은 (AA) 또는 (BB)에 따라 정의되고:
- [10135] (AA)
- [10136] $n1$ 은 3 내지 15의 정수이고;
- [10137] 각각의 L^A 는 L^{A1} , L^{A3} 및 L^{A4} 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A4} 이고;
- [10138] (BB)
- [10139] $n1$ 은 0 내지 20의 정수이고;
- [10140] 각각의 L^A 는 L^{A1} 및 L^{A3} 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10141] 각각의 L^{A1} 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^L-$ 및 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10142] 각각의 L^{A3} 은 $-\text{N}(\text{R}^d)-$, $-\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 및 $\text{C}(=\text{O})$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10143] 각각의 L^{A4} 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:
- [10144] (a) C_{3-15} 사이클로알킬렌 또는 3 내지 15원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨; 및
- [10145] (b) C_{6-15} 아릴렌 또는 5 내지 15원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 6개의 치환기로 선택적으로 치환됨;
- [10146] 단, L 은 임의의 $\text{N}-\text{O}$, $\text{O}-\text{O}$, $\text{N}-\text{N}$, $\text{N}-\text{S}(\text{O})_0$ 또는 $\text{O}-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 결합을 함유하지 않고;
- [10147] 각각의 R^L 은 할로; 시아노; $-\text{OH}$; $-\text{C}_{1-6}$ 알콕시; $-\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시; $-\text{NR}^d\text{R}^e$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$; $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 알킬); $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{1-6}$ 할로알킬); $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^f)_2$; $-\text{R}^b$; 및 1 내지 6개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10148] 고리 C는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [10149] $c1$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [10150] 각각의 R^Y 는 R^a 및 R^b 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10151] R^{aN} 은 H, 또는 1 내지 3개의 R^c 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;
- [10152] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 N, CH 또는 CR^Y 이고;
- [10153] yy 는 L에의 부착점을 나타내고;
- [10154] X는 CH, C 또는 N이고;
- [10155]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [10156] L^C 는 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^a-$, $-\text{C}(\text{R}^a)_2-$, $-\text{N}(\text{R}^d)-$ 및 0로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단, X가 N일 때, L^C 는 0 이외의 것이고;
- [10157] 각각의 R^a 는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고:

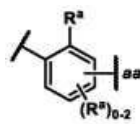
- [10158] (a) 할로;
- [10159] (b) 시아노;
- [10160] (c) -OH;
- [10161] (d) 옥소;
- [10162] (e) -C₁₋₆ 알콕시;
- [10163] (f) -C₁₋₆ 할로알콕시;
- [10164] (g) -NR^dR^e;
- [10165] (h) C(=O)C₁₋₆ 알킬;
- [10166] (i) C(=O)C₁₋₆ 할로알킬;
- [10167] (j) C(=O)OH;
- [10168] (k) C(=O)OC₁₋₆ 알킬;
- [10169] (l) C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬;
- [10170] (m) C(=O)N(R^f)₂;
- [10171] (n) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬);
- [10172] (o) S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬);
- [10173] (p) S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및
- [10174] (q) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐로서, 각각 1 내지 6개의 R^c로 선택적으로 치환됨;
- [10175] 각각의 R^b는 -(L^b)_b-R^{b1} 및 -R^{b1}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [10176] 각각의 b는 독립적으로 1, 2 또는 3이고;
- [10177] 각각의 -L^b는 -O-; -N(H)-; -N(C₁₋₃ 알킬)-; -S(O)₀₋₂-; C(=O); 및 C₁₋₃ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10178] 각각의 R^{b1}은 C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C₆₋₁₀ 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^g로 선택적으로 치환되고;
- [10179] 각각의 R^c는 할로; 시아노; -OH; -C₁₋₆ 알콕시; -C₁₋₆ 할로알콕시; -NR^dR^e; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OC₁₋₆ 알킬; C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OH; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₀₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); 및 S(O)₁₋₂N(R^f)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10180] 각각의 R^d 및 R^e는 H; C(=O)C₁₋₆ 알킬; C(=O)C₁₋₆ 할로알킬; C(=O)OC₁₋₆ 알킬; C(=O)OC₁₋₆ 할로알킬; C(=O)N(R^f)₂; S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 알킬); S(O)₁₋₂(C₁₋₆ 할로알킬); S(O)₁₋₂N(R^f)₂; 및 1 내지 3개의 R^h로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [10181] 각각의 R^f는 H, 및 1 내지 3개의 R^h로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되

고;

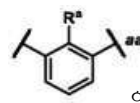
[10182] 각각의 R^g 는 R^h ; C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[10183] 각각의 R^h 는 할로; 시아노; $-OH$; $-C_{1-6}$ 알콕시; $-C_{1-6}$ 할로알콕시; $-NH_2$, $-N(H)(C_{1-3}$ 알킬); 및 $-N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨.

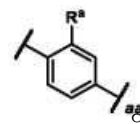
[10184] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 고리 A는 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환되는 페닐렌인, 화합물.



[10185] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, 고리 A는 $(R^a)_{0-2}$ 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내는, 화합물.



[10186] 실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 $(R^a)_{0-2}$ 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내는, 화합물.



[10187] 실시형태 5. 실시형태 1 내지 3 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A는 $(R^a)_{0-2}$ 이며, aa는 L에의 부착점을 나타내는, 화합물.

[10188] 실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A 상에 존재하는 하나의 R^a 는 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

[10189] 실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 A 상에 존재하는 하나의 R^a 는 메틸 또는 CF_3 인, 화합물.

[10190] 실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, R^1 은 $C(O)OH$ 인, 화합물.

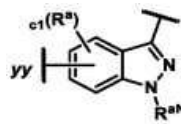
[10191] 실시형태 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, m2는 0인, 화합물.

[10192] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 한 실시형태에 있어서, m3은 0인, 화합물.

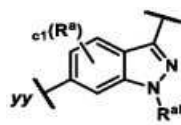
[10193] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, m4는 0인, 화합물.

[10194] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 한 실시형태에 있어서, m5는 0인, 화합물.

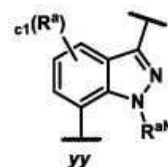
[10195] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, m2는 0이고; m3은 0이고; m4는 0이고; m5는 0인, 화합물.



[10196] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 $c1(R^a)$ 인, 화합물.



[10197] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, 고리 C는 $c1(R^a)$ 인, 화합물.



[10198] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, **고리 C**는 인, 화합물.

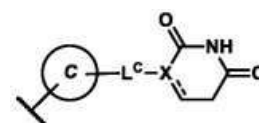
[10199] 실시형태 17. 실시형태 14 내지 16 중 어느 한 실시형태에 있어서, **c1**은 0인, 화합물.

[10200] 실시형태 18. 실시형태 14 내지 17 중 어느 한 실시형태에 있어서, **R^{an}**은 C₁₋₃ 알킬인, 화합물.

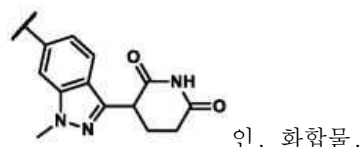
[10201] 실시형태 19. 실시형태 14 내지 18 중 어느 한 실시형태에 있어서, **R^{an}**은 메틸인, 화합물.

[10202] 실시형태 20. 실시형태 14 내지 19 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^c**는 결합인, 화합물.

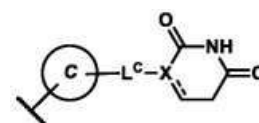
[10203] 실시형태 21. 실시형태 14 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, **X**는 CH인, 화합물.



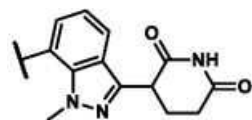
[10204] 실시형태 22. 실시형태 1 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.



[10205] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, 모이어티는



인, 화합물.

[10206] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L**은 $-(L^A)_{n1}-$ 이고; **L^A** 및 **n1**은 (AA)에 따라 정의되는, 화합물.

[10207] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 3 내지 5의 정수인, 화합물.

[10208] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 5 내지 9의 정수인, 화합물.

[10209] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 24 또는 26 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 6, 7 또는 8인, 화합물.

[10210] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, **n1**은 9 내지 12의 정수인, 화합물.

[10211] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^A**의 1 내지 2 경우는 **L^{A4}**인, 화합물.

[10212] 실시형태 30. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^A**의 1 경우는 **L^{A4}**인, 화합물.

[10213] 실시형태 31. 실시형태 1 내지 28 중 어느 한 실시형태에 있어서, **L^A**의 2 경우는 **L^{A4}**인, 화합물.

[10214] 실시형태 32. 실시형태 1 내지 31 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 **L^{A4}**는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물:

[10215] a) C₃₋₁₀ 사이클로알킬렌 또는 4 내지 10원 헤테로사이클릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 **R^a**로 선택적으로 치환됨; 및

- [10216] b) 페닐렌 또는 5 내지 6원 헤테로아릴렌으로서, 이들은 각각 1 내지 3개의 R^a 로 선택적으로 치환됨.
- [10217] 실시형태 33. 실시형태 1 내지 32 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 인, 화합물.
- [10218] 실시형태 34. 실시형태 1 내지 33 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 1 내지 3 경우는 L^{A3} 인, 화합물.
- [10219] 실시형태 35. 실시형태 1 내지 34 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A3} 의 0 내지 1 경우는 C(=O)이고; L^{A3} 의 나머지의 각 경우는 -O-; -N(H)-; 및 -N(C₁₋₃ 알킬)-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.
- [10220] 실시형태 36. 실시형태 1 내지 35 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 인, 화합물.
- [10221] 실시형태 37. 실시형태 1 내지 36 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^A 의 2 내지 5 경우는 L^{A1} 인, 화합물.
- [10222] 실시형태 38. 실시형태 1 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 0 내지 2 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [10223] 실시형태 39. 실시형태 1 내지 38 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [10224] 실시형태 40. 실시형태 1 내지 38 중 어느 한 실시형태에 있어서, L^{A1} 의 1 경우는 -CHR^L- 또는 -C(R^L)₂-이고; L^{A1} 의 나머지의 각 경우는 -CH₂-인, 화합물.
- [10225] 실시형태 41. 실시형태 1 내지 40 중 어느 한 실시형태에 있어서, 각각의 R^L 은 -F, 및 1 내지 3개의 F로 선택적으로 치환되는 -C₁₋₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.
- [10226] 실시형태 42. 실시형태 1 내지 24 중 어느 한 실시형태에 있어서, L은 -(L^A)_{n1}-이고, L^A 및 n1은 하기 (AA)에 따라 정의되는, 화합물:
- [10227] n1은 5 내지 9의 정수이고;
- [10228] L^A 의 1 내지 2 경우는 L^{A4} 이고;
- [10229] L^A 의 2 내지 7 경우는 L^{A1} 이고;
- [10230] L^A 의 1 내지 4 경우는 L^{A3} 임.
- [10231] 실시형태 43. 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 138b, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155, 156, 157, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 161, 161a, 162, 162a, 162b, 163, 164, 164a, 164b, 165, 166, 167, 167a, 167b, 168, 168a, 169, 169a, 169b, 170, 171, 171a, 172, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 176, 176a, 177, 177a, 178, 179, 179a, 180, 180a, 180b, 181, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 186b, 187, 187a, 187b, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 193a, 193b, 194, 195, 196, 197, 197a, 197b, 198, 199, 200, 201, 202, 202a, 202b, 203, 204, 204a, 205, 206, 207, 207a, 207b, 208, 209, 209a, 210, 210a, 210b, 211, 211a, 212, 212a, 213, 214, 214a, 215, 215a, 216, 216a, 216b, 217, 218, 218a, 218b, 219, 219a, 219b, 220, 221, 222, 223, 224, 224a, 224b, 225, 226, 227, 227a, 228, 229, 230, 231, 231a, 231b, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 239a, 240, 240a, 240b, 241, 242, 243, 244, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 247, 248, 249, 250, 250a, 251, 251a, 252, 252a, 253, 253a, 254, 254a, 255, 256, 257, 258, 259, 259a, 260, 261, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 264, 265, 266, 266a, 266b, 267, 268, 268a, 268b, 269, 269a, 270, 270a, 271, 271a, 271b, 272, 272a, 272b, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 275b, 276, 276a, 276b, 277, 278, 278a, 278b, 279, 280, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b,

283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 285, 286, 287, 288, 289, 289a, 289b, 290, 291, 292, 293, 293a, 294, 295, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 298, 298a, 299, 299a, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 309, 310, 310a, 310b, 311, 311a, 311b, 312, 313, 314, 316, 316a, 317, 318, 318a, 319, 319a, 320, 320a, 320b, 321, 321a, 321b, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 326, 326a, 327, 327a, 328, 328a, 329, 329a, 330, 330a, 331, 331a, 331b, 332, 332a, 332b, 333, 333a, 333b, 334, 334a, 335, 335a, 336, 336a, 337, 337a, 338, 338a, 339, 339a, 339b, 340, 340a, 341, 341a, 342, 342a, 343, 343a, 343b, 343c, 343d, 344, 344a, 344b, 344c, 344d, 345, 345a, 346, 346a, 346b, 347, 347a, 347b, 349, 349a, 349b, 350, 350a, 351, 351a, 351b, 352, 352a, 352b, 353, 353a, 353b, 354, 354a, 354b, 355, 356, 357 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10232] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 138b, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155, 156, 157, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 161, 161a, 162, 162a, 162b, 163, 164, 164a, 164b, 165, 166, 167, 167a, 167b, 168, 168a, 169, 169a, 169b, 170, 171, 171a, 172, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 176, 176a, 177, 177a, 178, 179, 179a, 180, 180a, 180b, 181, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 193a, 193b, 194, 195, 196, 197, 197a, 197b, 198, 199, 200, 201, 202, 202a, 202b, 203, 204, 204a, 205, 206, 207, 207a, 207b, 208, 209, 209a, 210, 210a, 211, 211a, 212, 212a, 213, 214, 214a, 215, 215a, 216, 216a, 216b, 217, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 220, 221, 222, 223, 224, 224a, 224b, 225, 226, 227, 227a, 228, 229, 230, 231, 231a, 231b, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 239a, 240, 240a, 240b, 241, 242, 243, 244, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 247, 248, 249, 250, 250a, 251, 251a, 252, 252a, 253, 253a, 254, 254a, 255, 256, 257, 258, 259, 259a, 260, 261, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 264, 265, 266, 266a, 266b, 267, 268, 268a, 268b, 269, 269a, 270, 270a, 271, 271a, 271b, 272, 272a, 272b, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 276, 276a, 276b, 277, 278, 278a, 278b, 279, 280, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 285, 286, 287, 288, 289, 289a, 289b, 290, 291, 292, 293, 293a, 294, 295, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 298, 298a, 299, 299a, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 309, 310, 310a, 310b, 311, 311a, 312, 313, 314, 316, 316a, 317, 318, 318a, 319, 319a, 320, 320a, 320b, 321, 321a, 321b, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 326, 326a, 327, 327a, 328, 328a, 329, 329a, 330, 330a, 331, 331a, 331b, 332, 332a, 332b, 333, 333a, 334, 334a, 335, 335a, 336, 336a, 337, 337a, 338, 338a, 339, 339a, 340, 340a, 341, 341a, 342, 342a, 343, 343a, 343b, 343c, 343d, 344, 344a, 344b, 344c, 344d, 345, 345a, 346, 346a, 346b, 347, 347a, 347b, 349, 349a, 349b, 350, 350a, 351, 351a, 351b, 352, 352a, 및 352b 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10233] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 138b, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155, 156, 157, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 161, 161a, 162, 162a, 162b, 163, 164, 164a, 164b, 165, 166, 167, 167a, 167b, 168, 168a, 169, 169a, 169b, 170, 171, 171a, 172, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 176, 176a, 177, 177a, 178, 179, 179a, 180, 180a, 180b, 181, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 193a, 193b, 194, 195, 196, 197, 197a, 197b, 198, 199, 200, 201, 202, 202a, 202b, 203, 204, 204a, 205, 206, 207, 207a, 207b, 208, 209, 209a, 210, 210a, 211, 211a, 212, 212a, 213, 214, 214a, 215, 215a, 216, 216a, 216b, 217, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 220, 221, 222, 223, 224, 224a, 224b, 225, 226, 227, 227a, 228, 229, 230, 231, 231a, 231b, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 239a, 240, 240a, 240b, 241, 242, 243, 244, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 247, 248, 249, 250, 250a, 251, 251a, 252, 252a, 253, 253a, 254, 254a, 255, 256, 257, 258, 259, 259a, 260, 261, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 264, 265, 266, 266a, 266b, 267, 268, 268a, 268b, 269, 269a, 270, 270a, 271, 271a, 272, 272a, 272b, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 276,

276a, 276b, 277, 278, 278a, 278b, 279, 280, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 285, 286, 287, 288, 289, 289a, 289b, 290, 291, 292, 293, 293a, 294, 295, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 298, 298a, 299, 299a, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 309, 310, 310a, 310b, 311, 311a, 312, 313, 314, 315, 315a, 316, 316a, 317, 318, 318a, 319, 319a, 320, 320a, 320b, 321, 321a, 321b, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 326, 326a, 327, 327a, 328, 328a, 329, 329a, 330, 330a, 331, 331a, 331b, 332, 332a, 332b, 333, 333a 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10234] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 138b, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155, 156, 157, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 161, 161a, 162, 162a, 162b, 163, 164, 164a, 164b, 165, 166, 167, 167a, 167b, 168, 168a, 169, 169a, 169b, 170, 171, 171a, 172, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 176, 176a, 177, 177a, 178, 179, 179a, 180, 180a, 180b, 181, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 193a, 193b, 194, 195, 196, 197, 197a, 197b, 198, 199, 200, 201, 202, 202a, 202b, 203, 204, 204a, 205, 206, 207, 207a, 207b, 208, 209, 209a, 210, 210a, 211, 211a, 212, 212a, 213, 214, 214a, 215, 215a, 216, 216a, 216b, 217, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 220, 221, 222, 223, 224, 224a, 224b, 225, 226, 227, 227a, 228, 229, 230, 231, 231a, 231b, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 239a, 240, 240a, 240b, 241, 242, 243, 244, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 247, 248, 249, 250, 250a, 251, 251a, 252, 252a, 253, 253a, 254, 254a, 255, 256, 257, 258, 259, 259a, 260, 261, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 264, 265, 266, 266a, 266b, 267, 268, 268a, 268b, 269, 269a, 270, 270a, 271, 271a, 272, 272a, 272b, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 276, 276a, 276b, 277, 278, 278a, 278b, 279, 280, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 285, 286, 287, 288, 289, 289a, 289b, 290, 291, 292, 293, 293a, 294, 295, 296, 296a, 297, 297a, 297b, 298, 298a, 299, 299a, 300, 300a, 300b, 301, 301a, 301b, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 307a, 307b, 308, 308a, 308b, 309, 310, 310a, 311, 311a, 312, 313, 314, 315, 315a, 316, 316a, 317, 318, 318a, 319, 319a, 320, 320a, 320b, 321, 321a, 321b, 322, 322a, 323, 323a, 324, 324a, 325, 325a, 326, 326a, 327, 327a 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10235] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 138b, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 147b, 148, 148a, 148b, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155, 156, 157, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b, 161, 161a, 162, 162a, 162b, 163, 164, 164a, 164b, 165, 166, 167, 167a, 167b, 168, 168a, 169, 169a, 169b, 170, 171, 171a, 172, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 176, 176a, 177, 177a, 178, 179, 179a, 180, 180a, 180b, 181, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 193a, 193b, 194, 195, 196, 197, 197a, 197b, 198, 199, 200, 201, 202, 202a, 202b, 203, 204, 204a, 205, 206, 207, 207a, 207b, 208, 209, 209a, 210, 210a, 211, 211a, 212, 212a, 213, 214, 214a, 215, 215a, 216, 216a, 216b, 217, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 220, 221, 222, 223, 224, 224a, 224b, 225, 226, 227, 227a, 228, 229, 230, 231, 231a, 231b, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 239a, 240, 240a, 240b, 241, 242, 243, 244, 245, 245a, 245b, 246, 246a, 246b, 247, 248, 249, 250, 250a, 251, 251a, 252, 252a, 253, 253a, 254, 254a, 255, 256, 257, 258, 259, 259a, 260, 261, 262, 262a, 262b, 263, 263a, 263b, 264, 265, 266, 266a, 266b, 267, 268, 268a, 268b, 269, 269a, 270, 270a, 271, 271a, 272, 272a, 272b, 273, 273a, 273b, 274, 274a, 274b, 275, 275a, 276, 276a, 276b, 277, 278, 278a, 278b, 279, 280, 281, 281a, 281b, 282, 282a, 282b, 283, 283a, 283b, 284, 284a, 284b, 285, 286, 287, 288, 289, 289a, 289b, 290, 291 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10236] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 147, 147a, 148, 148a, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155, 156, 157, 158, 159, 159a, 160, 160a, 160b,

161, 161a, 162, 162a, 162b, 163, 164, 164a, 164b, 165, 166, 167, 167a, 167b, 168, 168a, 169, 169a, 169b, 170, 171, 171a, 172, 173, 173a, 173b, 174, 174a, 174b, 175, 176, 176a, 177, 177a, 178, 179, 179a, 180, 180a, 180b, 181, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 187b, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 193a, 193b, 194, 195, 196, 197, 197a, 197b, 198, 199, 200, 201, 202, 202a, 202b, 203, 204, 204a, 205, 206, 207, 207a, 207b, 208, 209, 209a, 210, 210a, 211, 211a, 212, 212a, 213, 214, 214a, 215, 215a, 216, 216a, 216b, 217, 218, 218a, 219, 219a, 219b, 220, 221, 222, 223, 224, 224a, 224b, 225, 226, 227, 227a, 228, 229, 230, 231, 231a, 231b, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 239a, 240, 240a, 240b 및 241 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[10237] 표 C1에 도시된 바와 같은 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 117, 117a, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 124a, 125, 125a, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 131a, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 138a, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 146a, 147, 147a, 148, 148a, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 154a, 155 및 156 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

[10238] 실시형태 44. 실시형태 43에 있어서, 실시예 B1에 기재된 조건 하에 $Y_{\min}(6\text{ h}) \geq 70\%$ 및/또는 $Y_{\min}(24\text{ h}) \geq 70\%$ 를 나타내지 않는 화합물.

[10239] 실시형태 45. 실시형태 1 내지 44 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[10240] 실시형태 46. 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 44 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 45의 약학적 조성물.

[10241] 실시형태 47. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 44 중 어느 한 실시형태에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 45의 약학적 조성물.

[10242] 실시형태 48. 치료에 사용하기 위한 실시형태 47의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.

[10243] 실시형태 49. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 실시형태 48의 화합물 또는 약학적 조성물 및 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법.

[10244] 실시형태 50. 본태성 혈소판증가증, 진성 다혈구증, 골수섬유증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 실시형태 1 내지 44 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 45의 약학적 조성물로서, 방법은 치료적 유효량의 실시형태 1 내지 44 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 45의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학적 조성물.

[10245] 실시형태 51. 실시형태 50에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 페드라티닙(예를 들어 페드라티닙 디하이드로클로라이드 모노하이드레이트), 모멜로티닙(예를 들어 모멜로티닙 디하이드로클로라이드), 파크리티닙(예를 들어 파크리티닙 시트레이트), 록솔리티닙(예를 들어 록솔리티닙 포스페이트) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부가적인 치료제 또는 치료법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

[10246] 실시형태 52. 실시형태 54에 있어서, 실시형태 1 내지 44 중 어느 한 실시형태의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 45의 약학적 조성물 및 부가적인 치료제 또는 치료법은 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는, 화합물 또는 약학적 조성물.