(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월05일
(11) 등록번호 10-2816424
(24) 등록일자 2025년05월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7014388
(22) 출원일자(국제) 2019년10월14일
심사청구일자 2022년10월14일
(85) 번역문제출일자 2021년05월12일
(65) 공개번호 10-2021-0077719
(43) 공개일자 2021년06월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/056112
(87) 국제공개번호 WO 2020/081450
국제공개일자 2020년04월23일
(30) 우선권주장
62/745,786 2018년10월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2018098275 A1
WO2015084998 A1
JP2016539152 A
WO2017211924 A1

(73) 특허권자
누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
(72) 발명자
로빈스 다니엘 더블유.
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
산즈 아서 티.
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 30 항 심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 **유비퀴틴 프로테오좀 경로를 통해 BTK를 분해시키기 위한 이작용성 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 BTK를 분해하는데 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 다양한 질환, 상태, 또는 장애의 치료시 조성물의 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 491/107 (2013.01)

(72) 발명자
매킨토시 조엘
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
미할릭 제프리
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
우 제프리
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
카토 다이스케
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
와이스 달리아
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
펭 제
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트

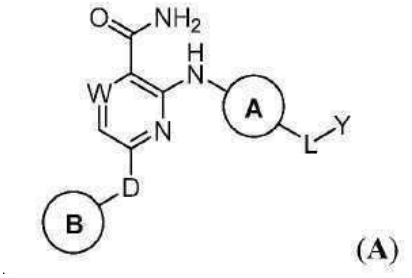
(30) 우선권주장
62/767,819 2018년11월15일 미국(US)
62/836,398 2019년04월19일 미국(US)
62/887,812 2019년08월16일 미국(US)
62/901,984 2019년09월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (A)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:



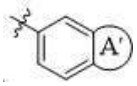
(A)

상기 화학식 (A)에서,

W는 N이고;

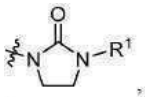
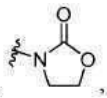
D는 결합이고;

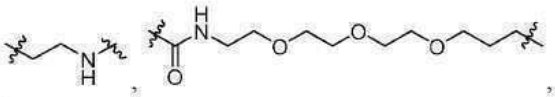
환(ring) A는 페닐, 피라졸릴, 피리디닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로피라졸로피라지닐, 또는

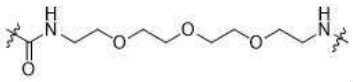
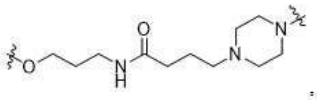


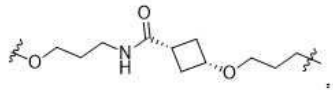
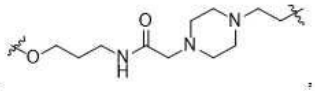
이고, 여기서 환 A'는 이들이 융합된 페닐 환과 함께 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고 여기서 비사이클릭 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고;

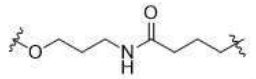
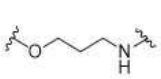
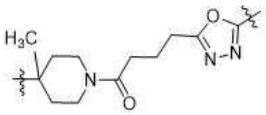
환 B는 페닐; 비치환되거나 R^{10}, 할로, 메틸 알코올, 또는 카복실산으로 치환되는 피페리디닐; 비치환되거나 $-CF_3$ 또는 $-CH_3$으로 치환되는 피라졸릴; 옥사-아자스피로노나닐; 옥사-아자스피로옥타닐; 티아졸릴; 비치환되거나 $-CH_3$으로 치환되는 피페라지닐; 모르폴리닐; 또는 아제티디닐이고;

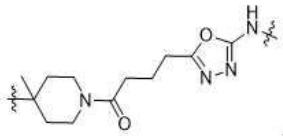
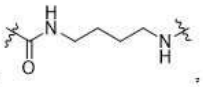
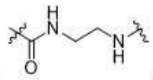
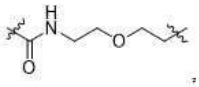
R^{10}은  ,  , 또는 이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이고;

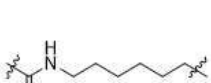
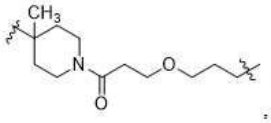
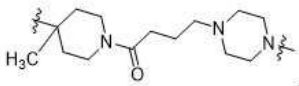
L은  , ,

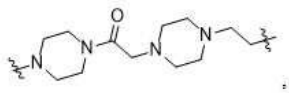
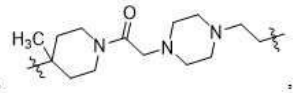
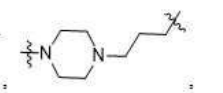
 ,  ,

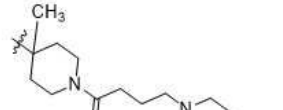
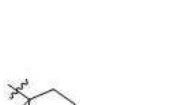
 ,  ,

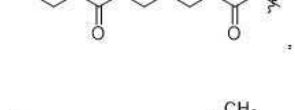
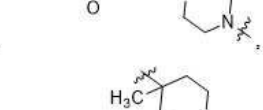
 ,  ,  ,

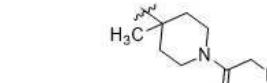
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

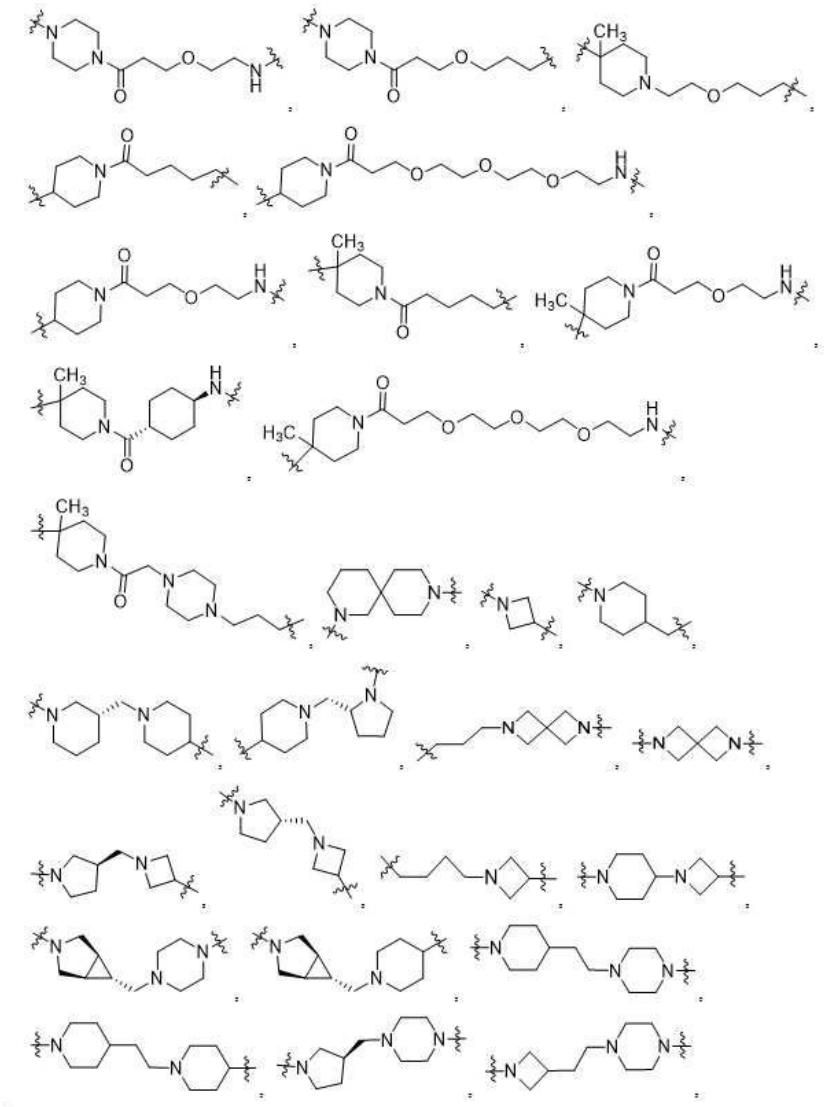
 ,  ,  ,

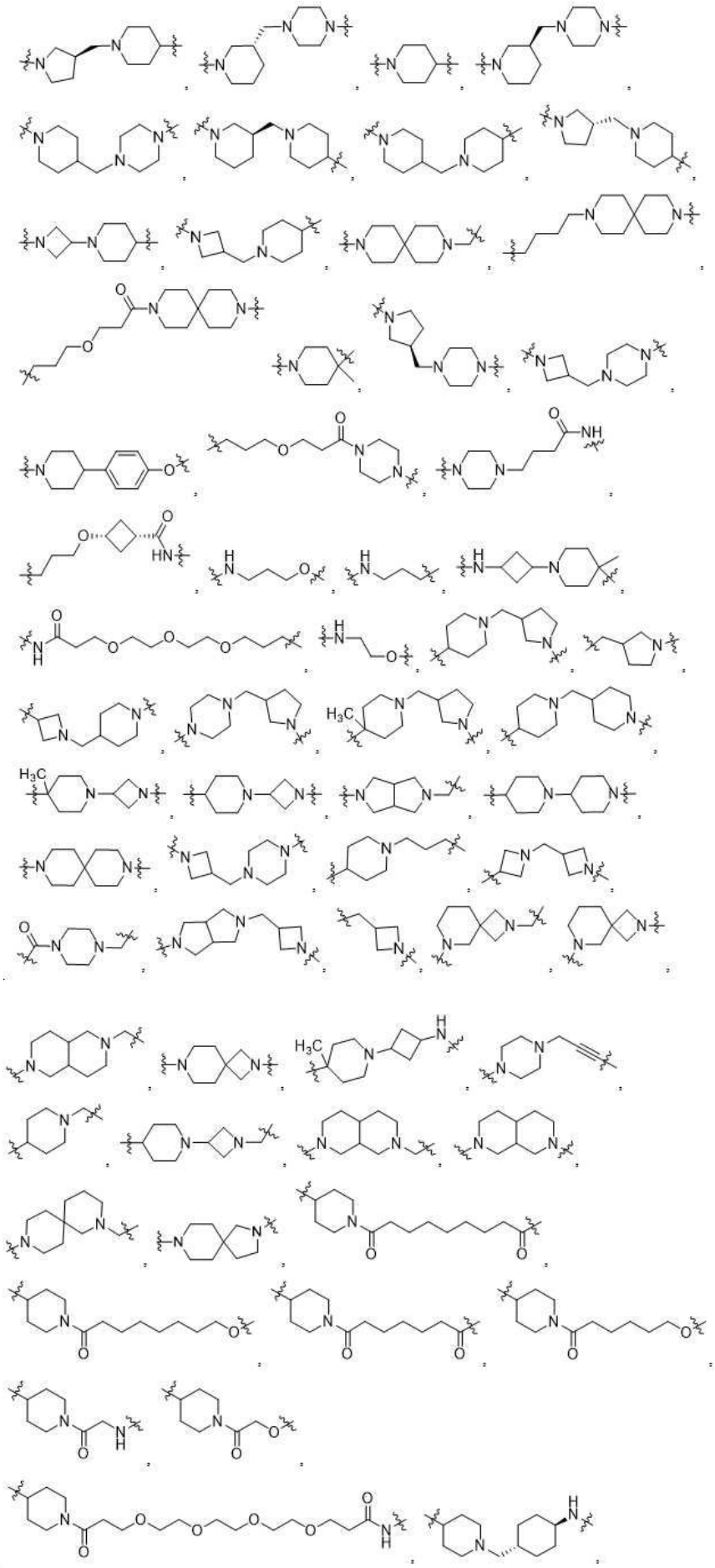
,  ,  ,

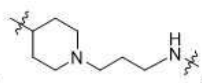
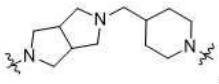
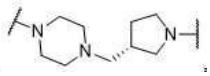
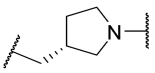
 ,  , ,

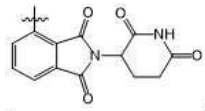
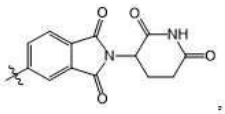
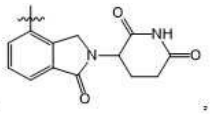
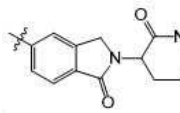
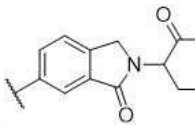
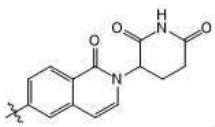
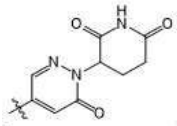
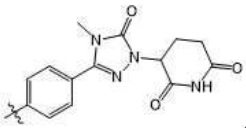
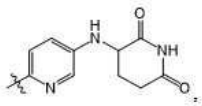
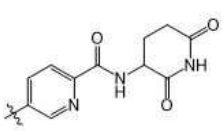
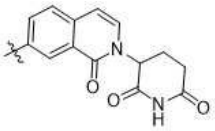
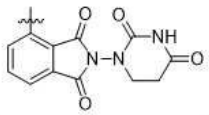
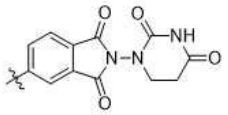
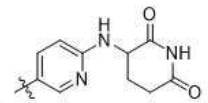
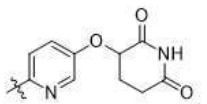
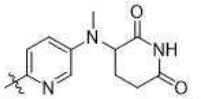
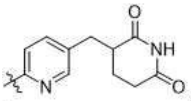
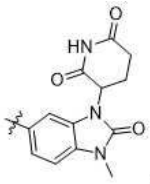
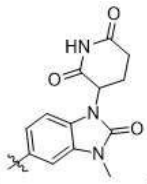
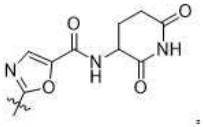
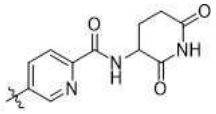
,  , ,

, , ,



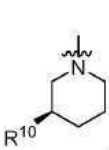
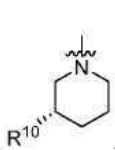
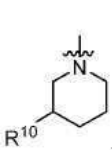
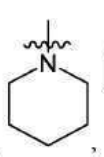
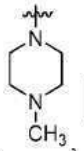
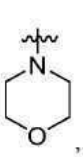
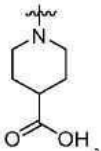
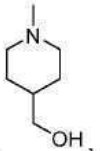
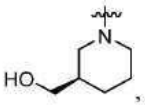


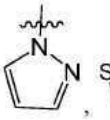
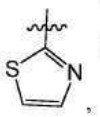
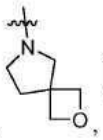
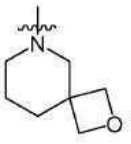
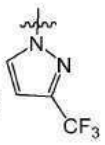
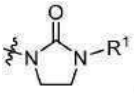
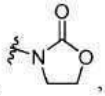



또는  이고;

Y는 



















또는  이다.

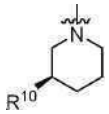
청구항 2

제1항에 있어서, 환 B가

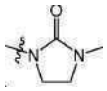














, 또는 
이고, 여기서 R^{10}은 
, 
, 또는 이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

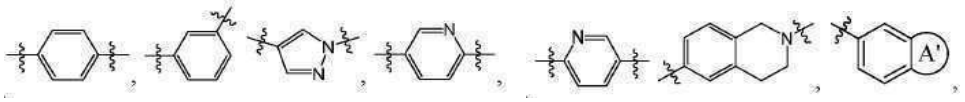
청구항 3

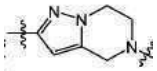
제2항에 있어서, 환 B가  인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4

제2항에 있어서, R^{10}이  인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

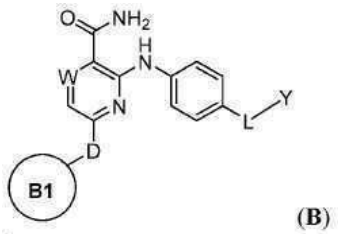
청구항 5

제1항에 있어서, 환 A가 

또는  이고, 여기서 환 A'는 이들이 융합된 페닐 환과 함께 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고 여기서 비사이클릭 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (B)의 화합물인 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:



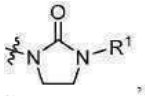
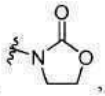
(B)

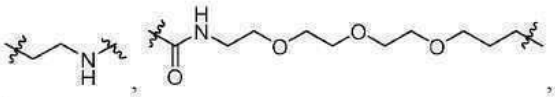
상기 화학식 (B)에서,

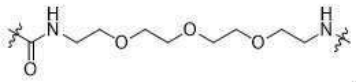
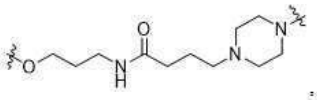
W는 N이고;

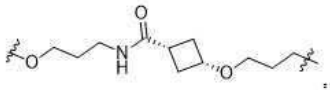
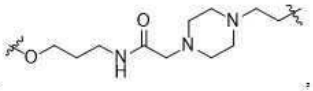
D는 결합이고;

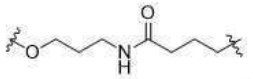
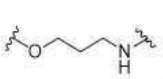
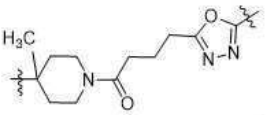
환 B1은 비치환되거나 R^{10}, 할로, 메틸 알코올, 또는 카복실산으로 치환되는 피페리디닐; 비치환되거나 $-CF_3$ 또는 $-CH_3$으로 치환되는 피라졸릴; 옥사-아자스피로노나닐; 옥사-아자스피로옥타닐; 티아졸릴; 비치환되거나 $-CH_3$으로 치환되는 피페라지닐; 모르폴리닐; 또는 아제티디닐이고;

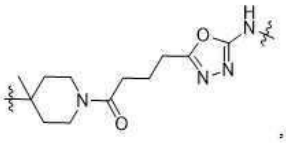
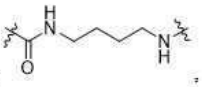
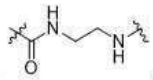
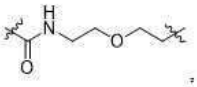
R^{10}은  ,  , 또는 이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이고;

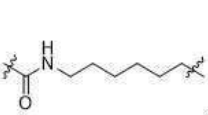
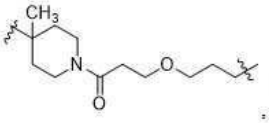
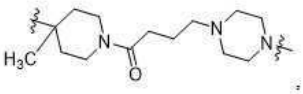
L은  , ,

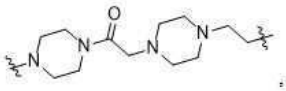
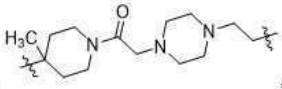
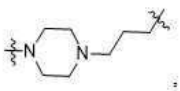
 ,  ,

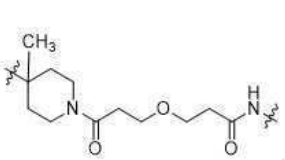
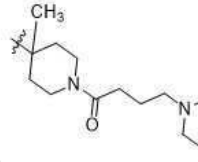
 ,  ,

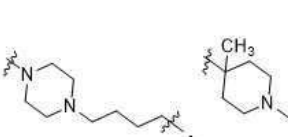
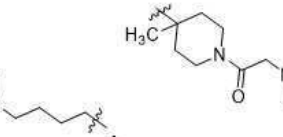
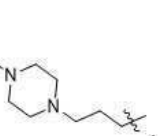
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

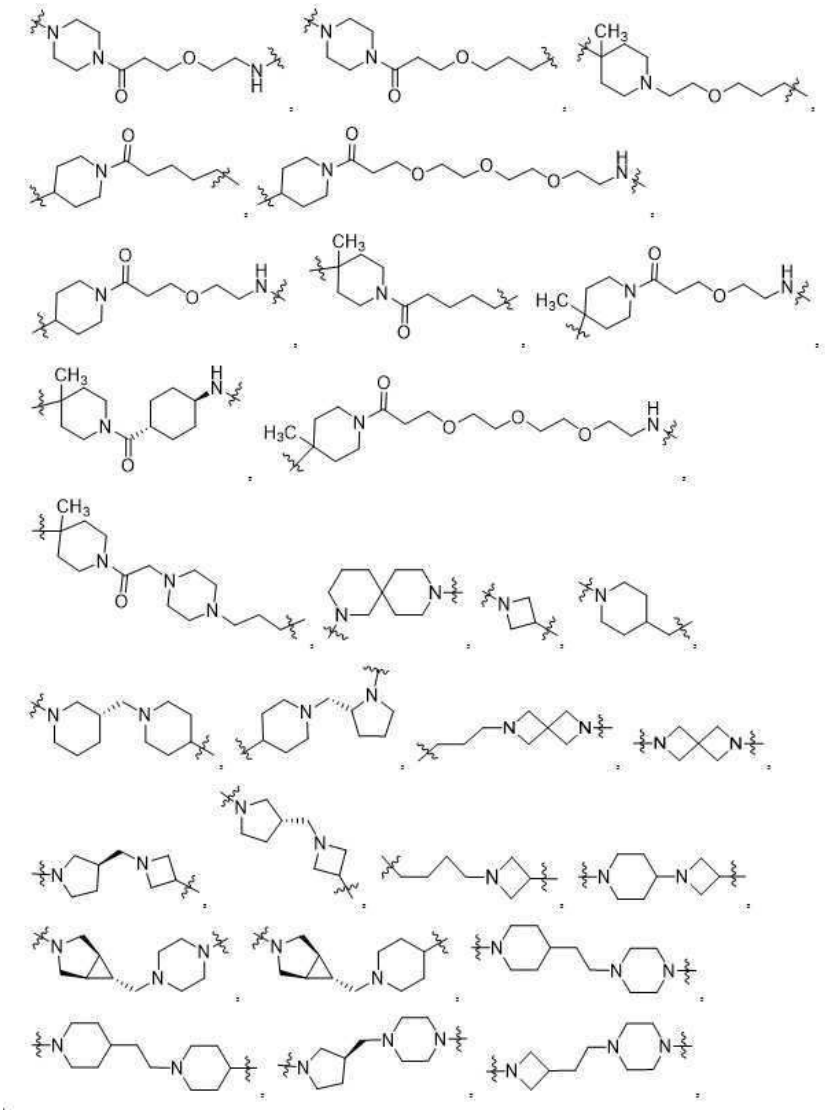
 ,  ,  ,

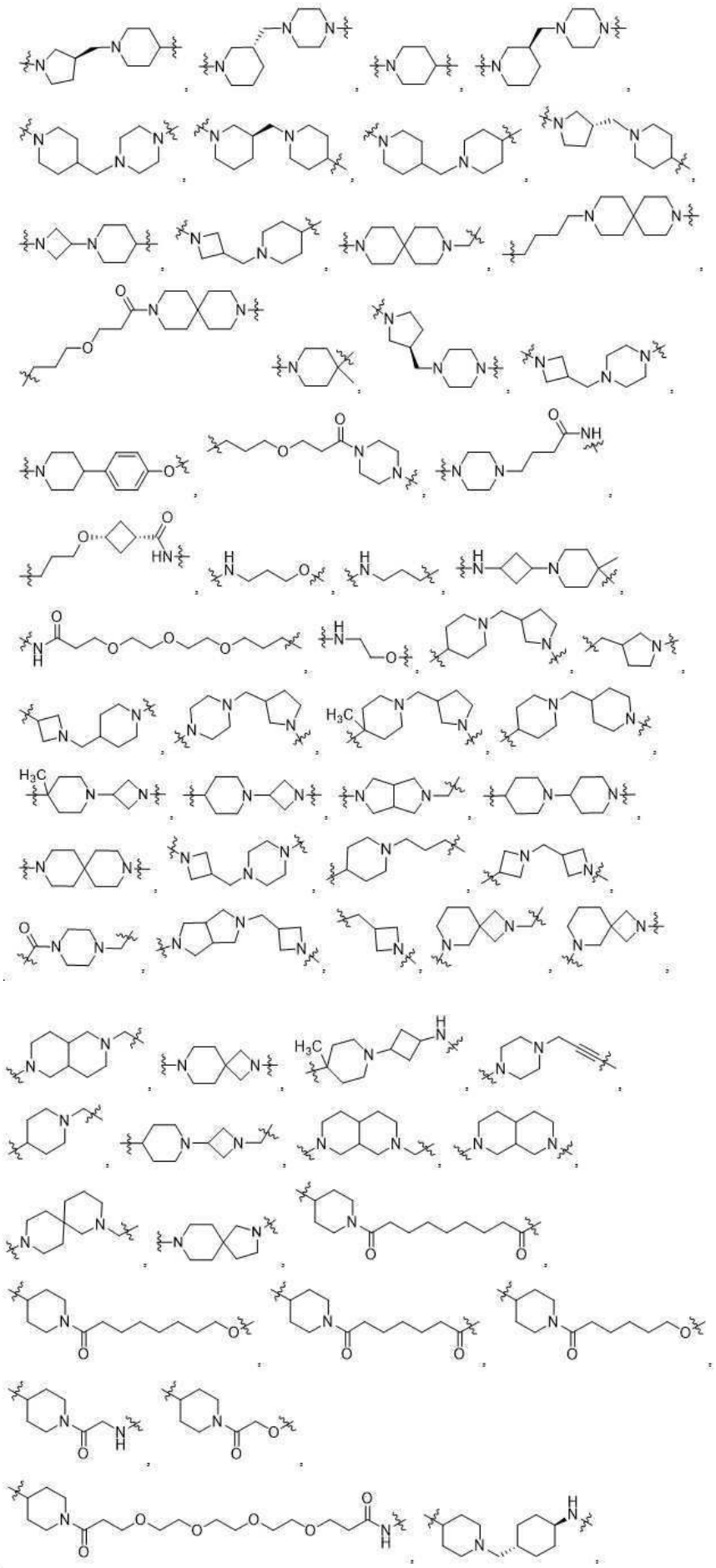
 ,  ,

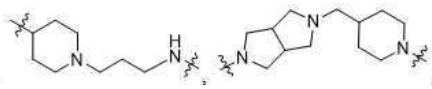
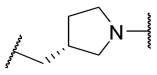
 ,  ,  ,

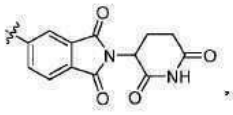
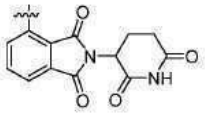
, , ,

, , ,



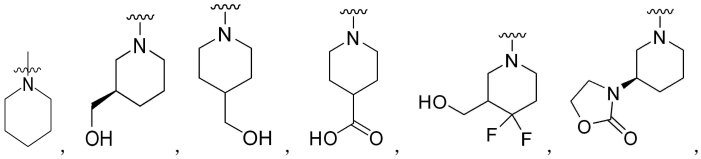


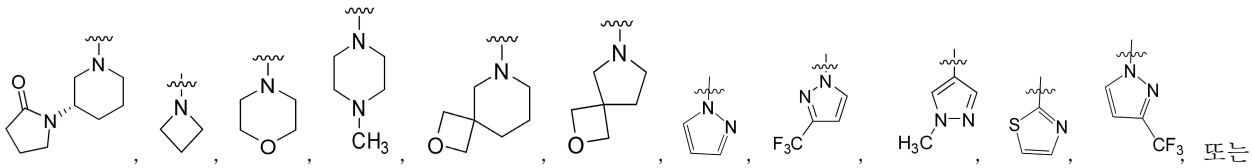
 , 또는  이고;

Y는  , 또는  이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 환 B1이

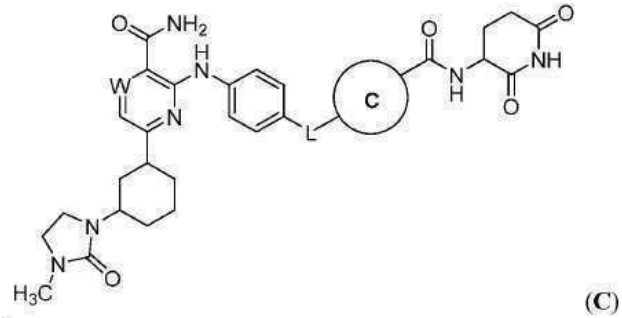


 ; 또는

인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8

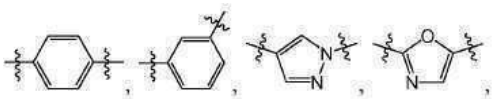
제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (C)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

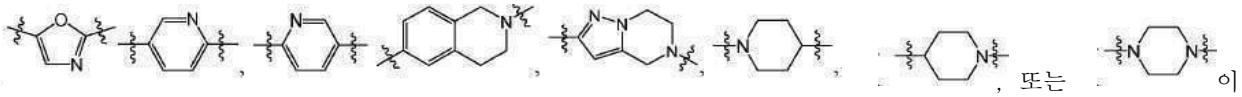


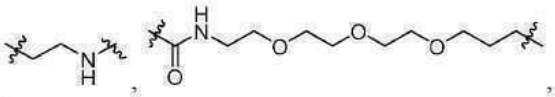
(C)

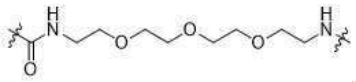
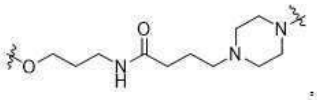
상기 화학식 (C)에서

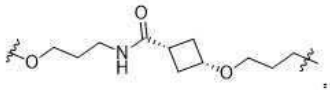
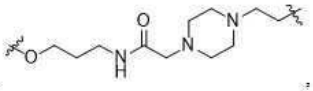
W는 N이고;

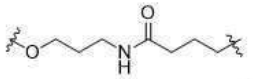
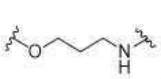
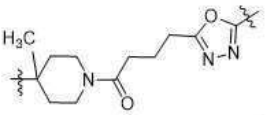
환 C는 

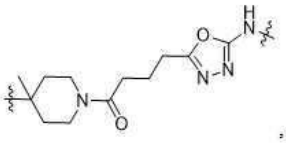
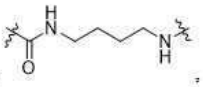
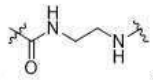
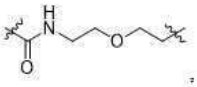
 , 또는 이고;

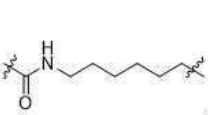
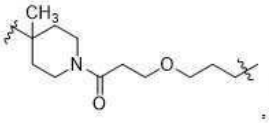
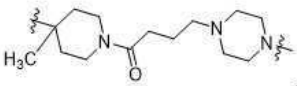
L은  , ,

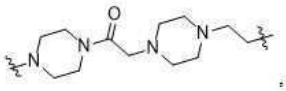
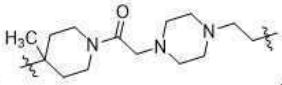
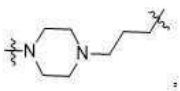
 ,  ,

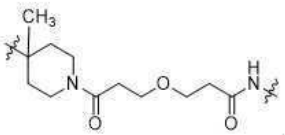
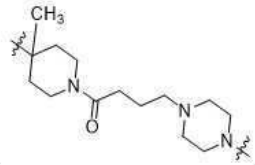
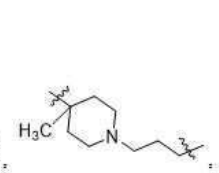
 ,  ,

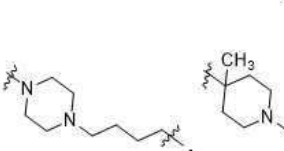
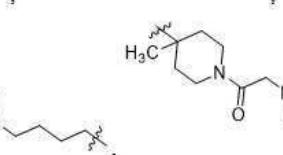
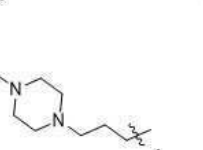
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

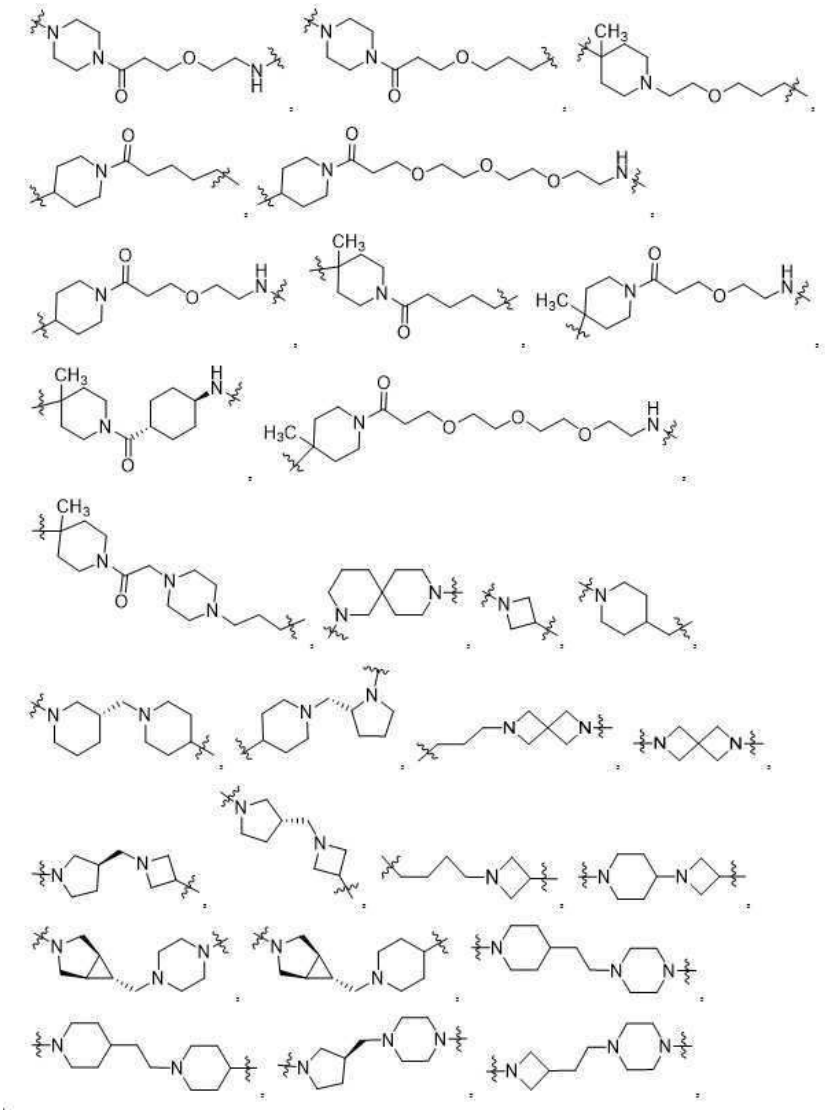
 ,  ,  ,

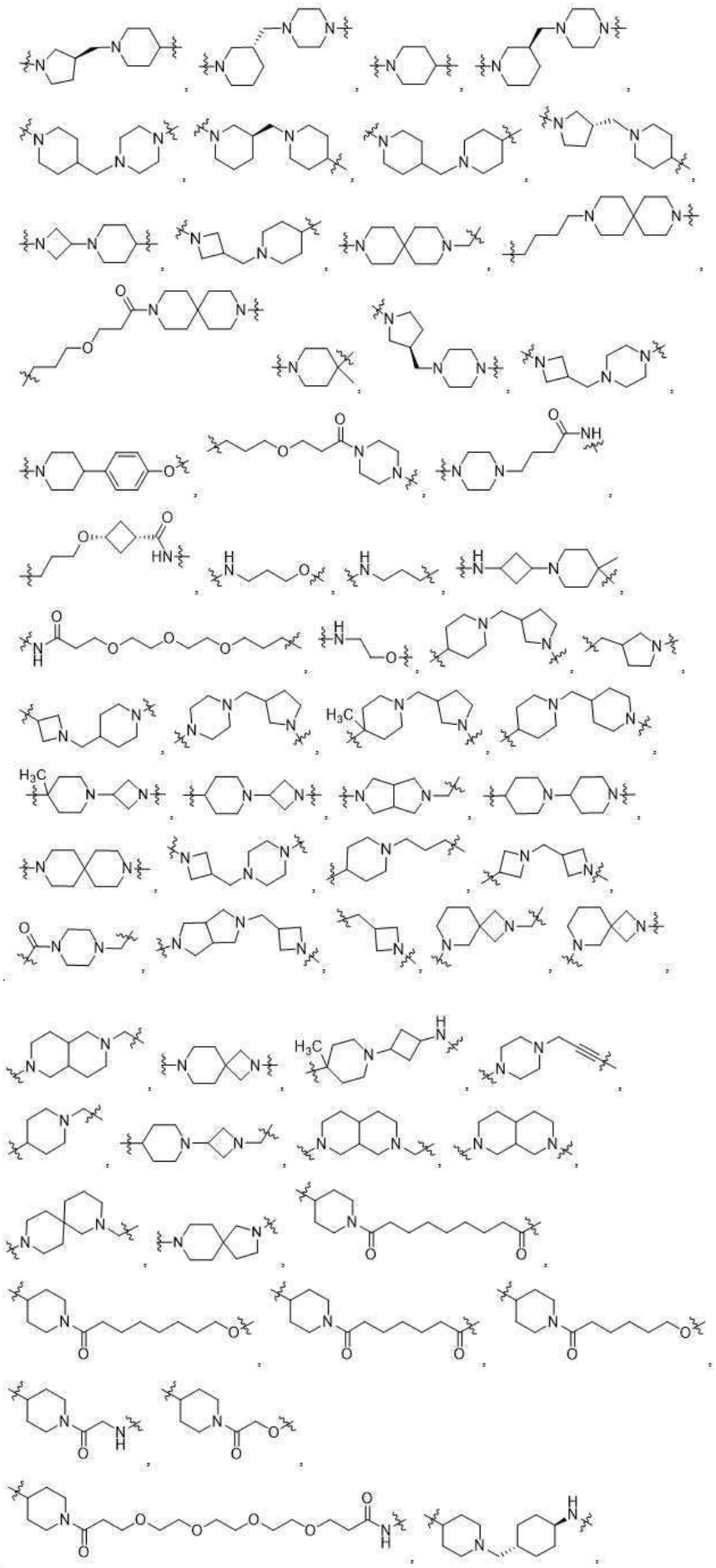
 ,  ,  ,

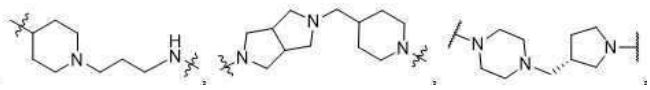
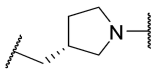
 ,  ,  ,

, , ,

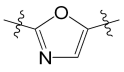
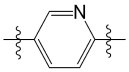
, , .





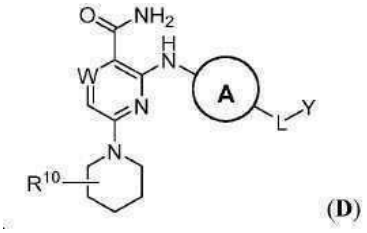

또는 
이다.

청구항 9

제8항에 있어서, 환 C가  또는  인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

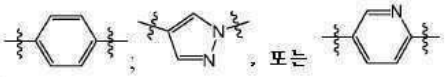
청구항 10

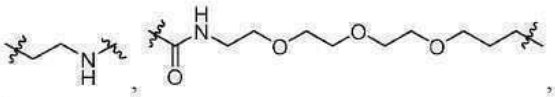
제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (D)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

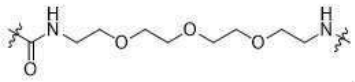
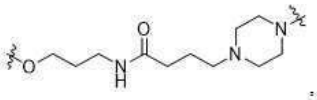

(D)

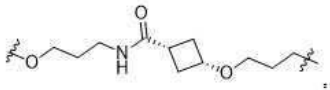
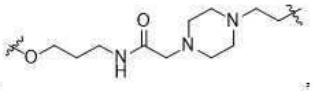
상기 화학식 (D)에서,

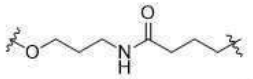
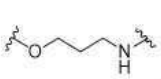
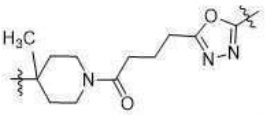
W는 N이고;

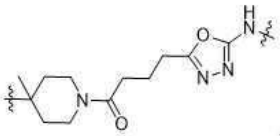
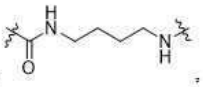
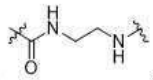
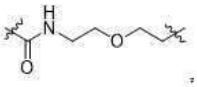
환 A는 
이고;

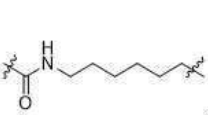
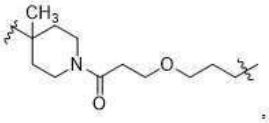
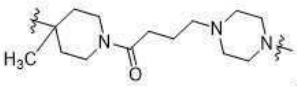
L은  , ,

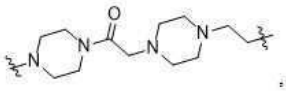
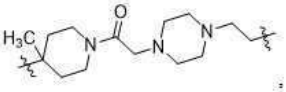
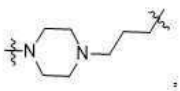
 ,  ,

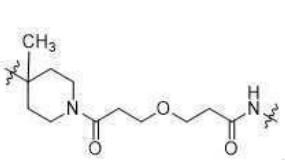
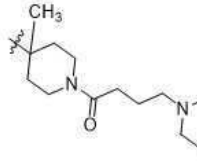
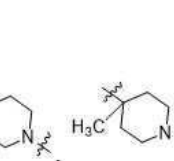
 ,  ,

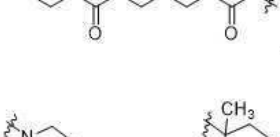
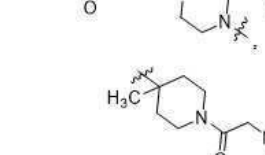
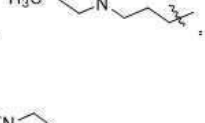
 ,  ,  ,

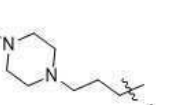
 ,  ,  ,  ,

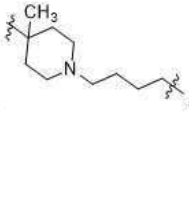
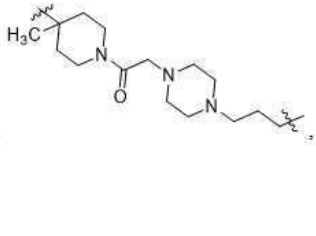
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

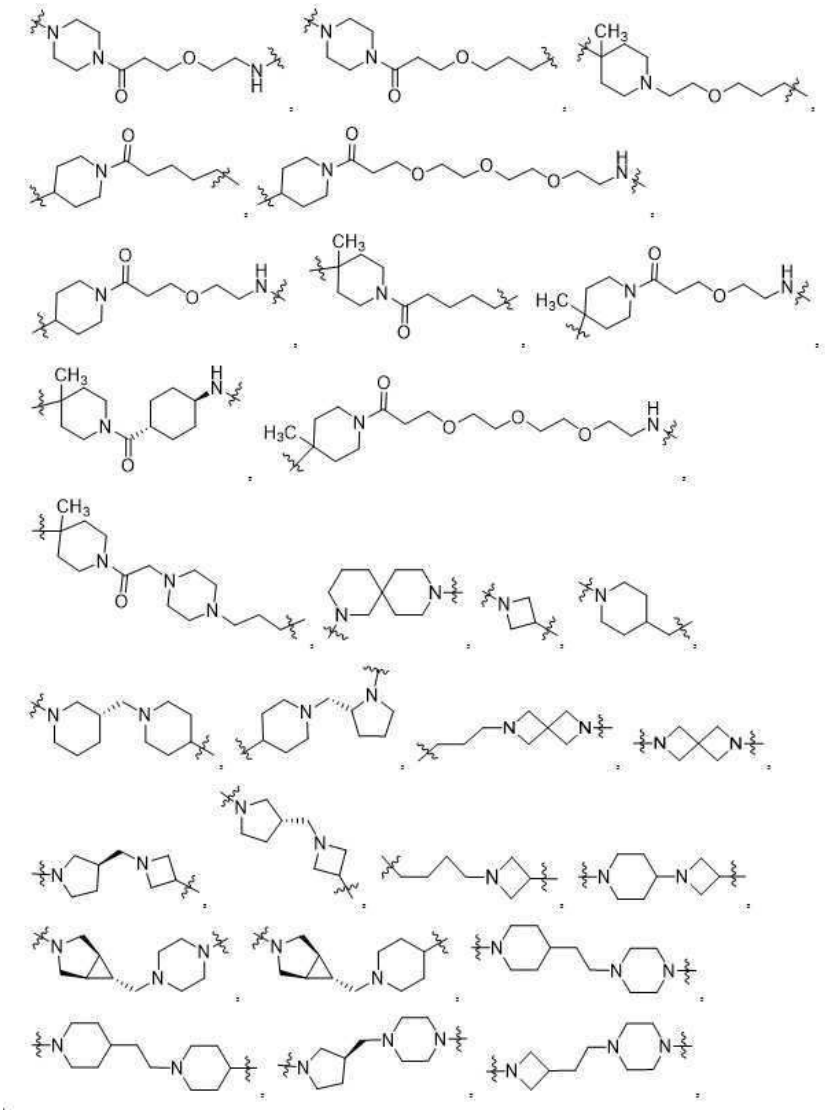
 ,  ,  ,

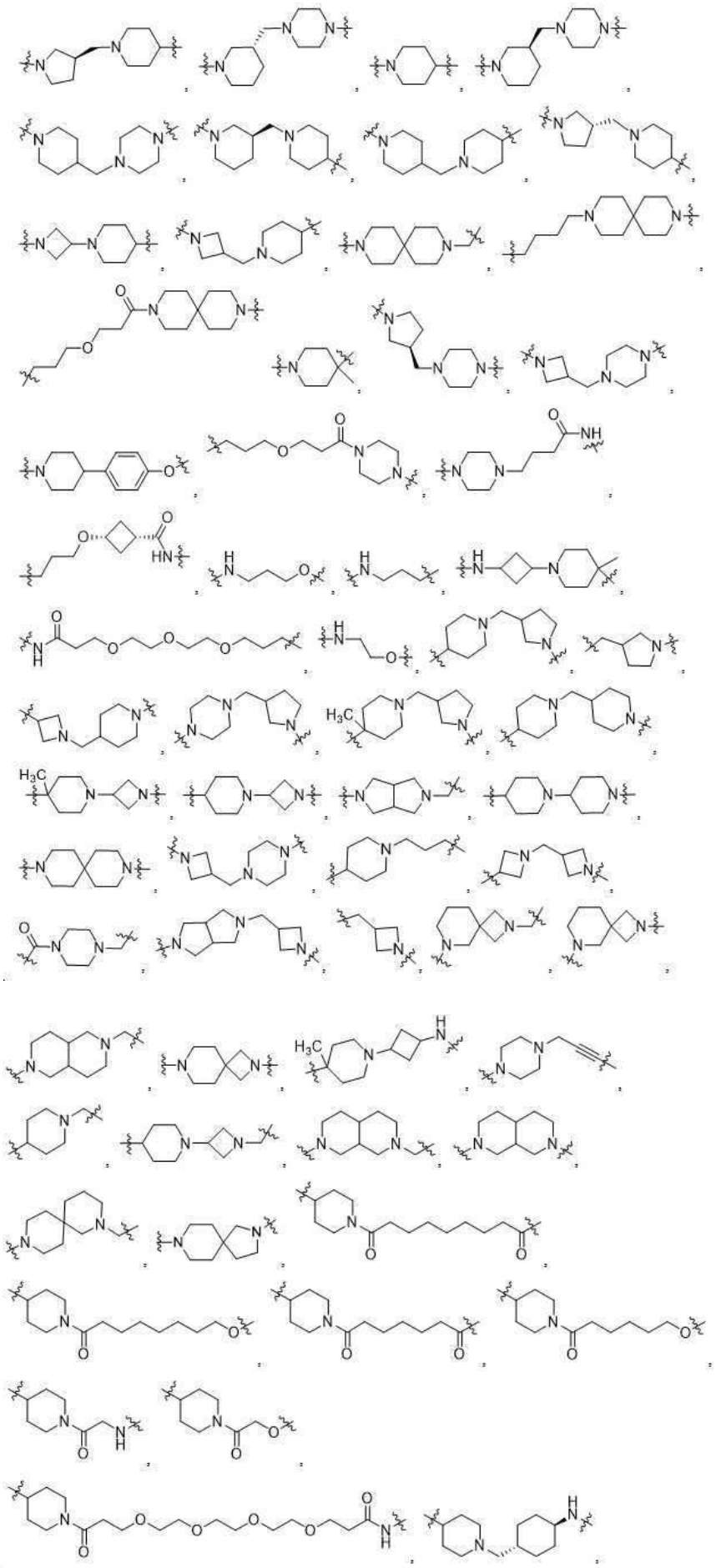
 ,  ,  ,

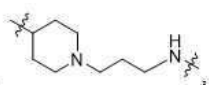
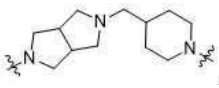
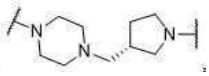
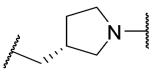
, ,  ,

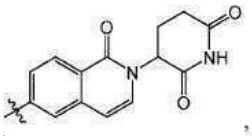
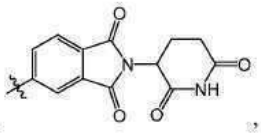
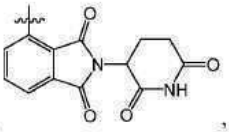
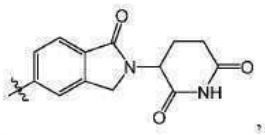
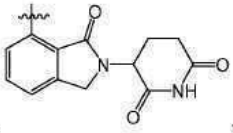
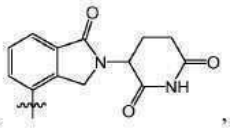
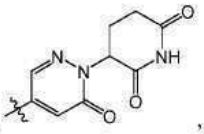
,  ,  ,

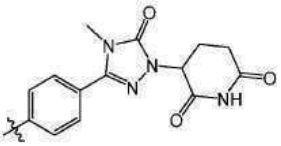
, , ,

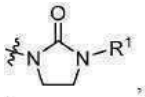
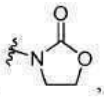







, 또는  이고;

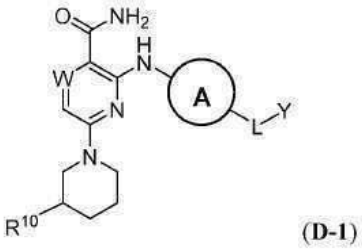
Y는 






또는


이고;

R^{10}은 

, 또는 이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이다.

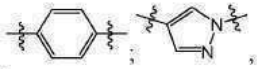
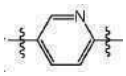
청구항 11

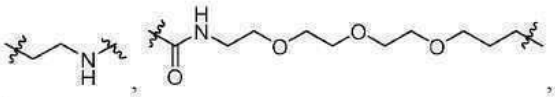
제10항에 있어서, 화학식 (D)의 화합물이 화학식 (D-1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

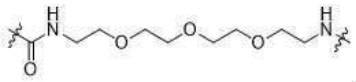
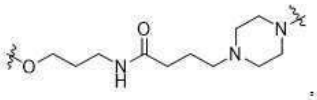

(D-1)

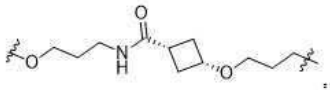
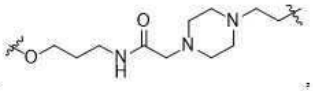
상기 화학식 (D-1)에서,

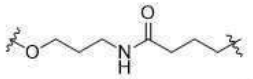
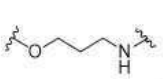
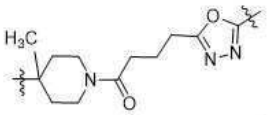
W는 N이고;

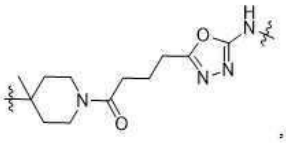
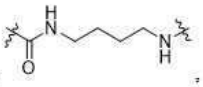
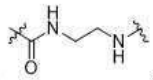
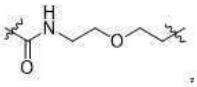
환 A는 
, 또는  이고;

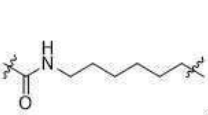
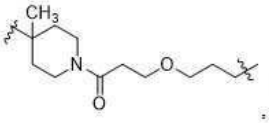
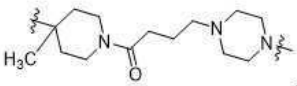
L은  , ,

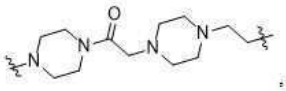
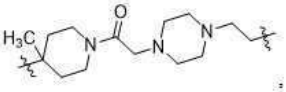
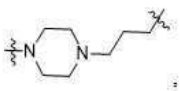
 ,  ,

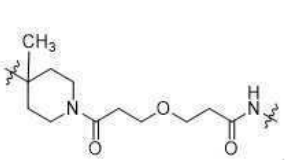
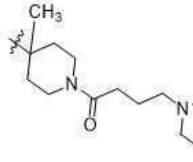
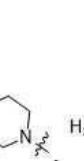
 ,  ,

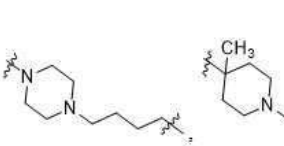
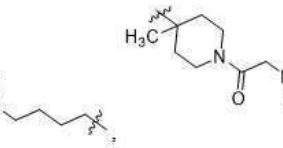
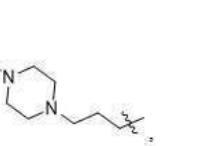
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

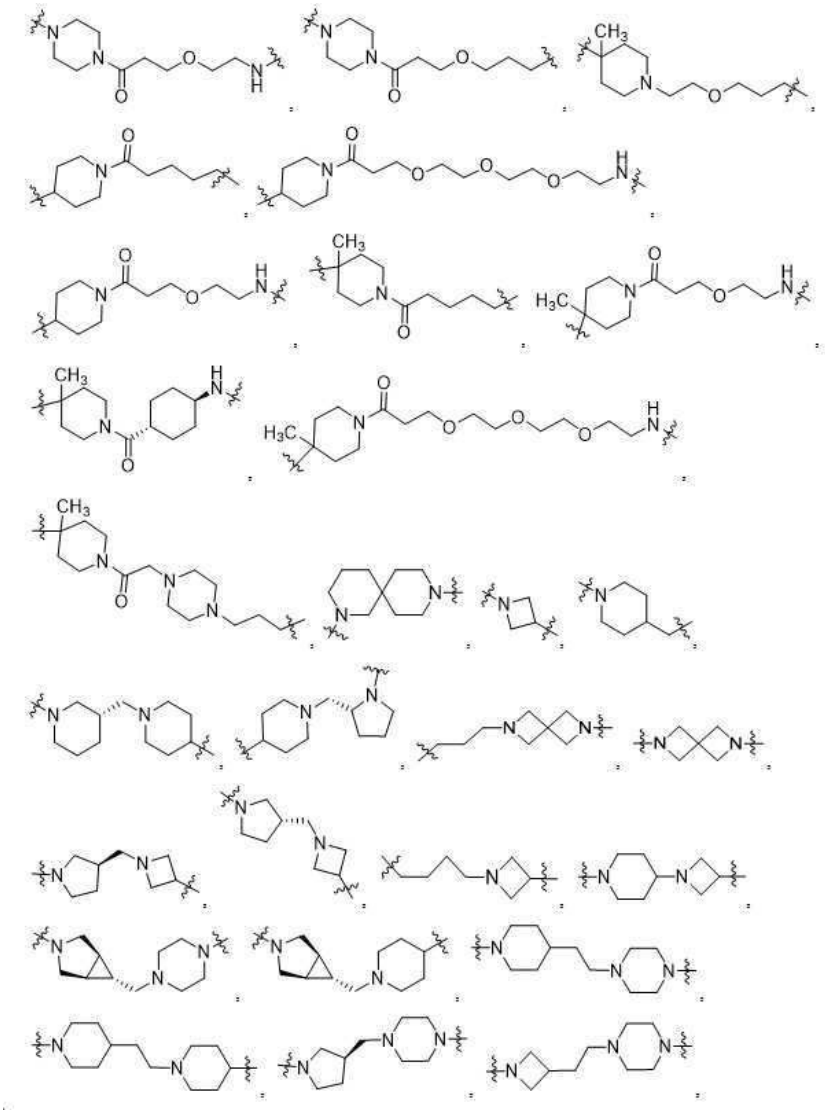
 ,  ,  ,

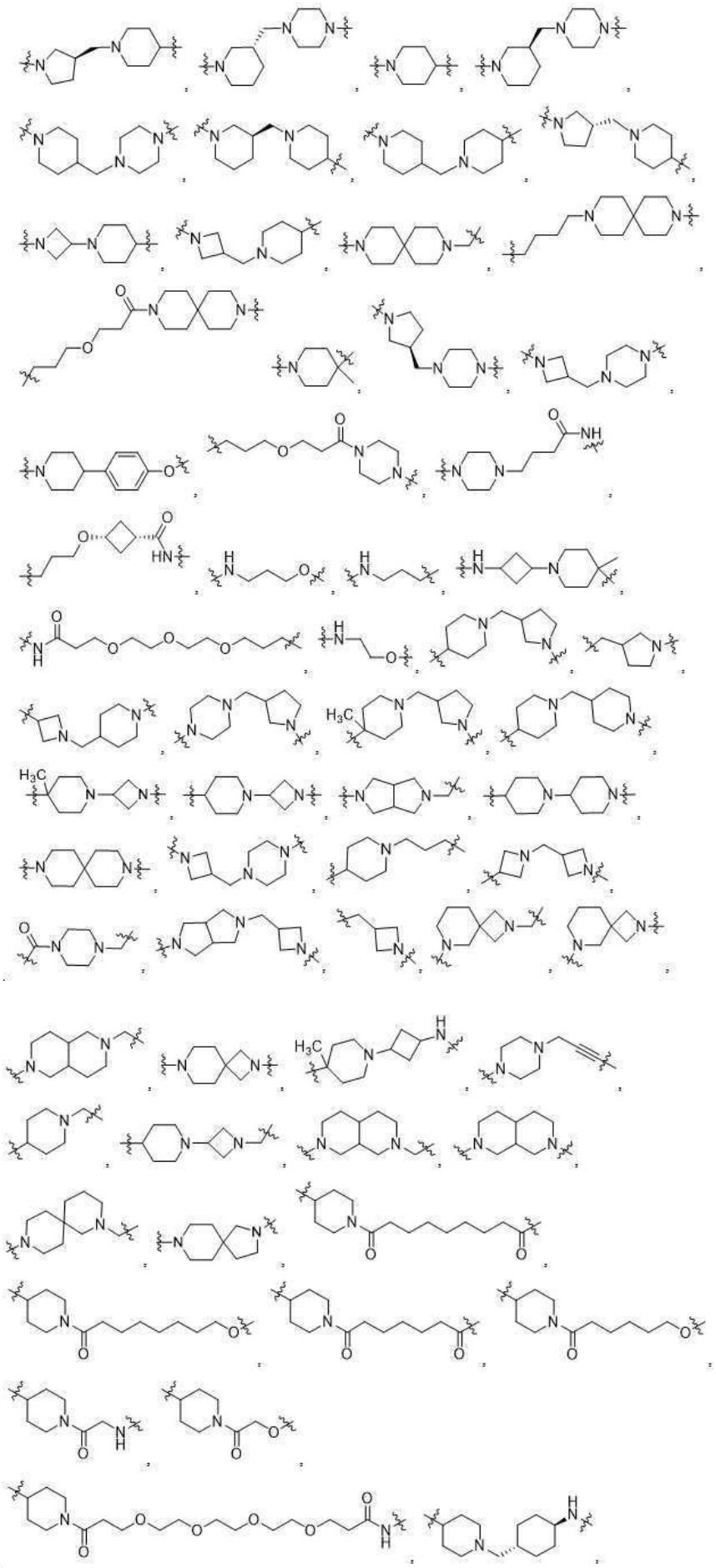
 ,  ,  ,

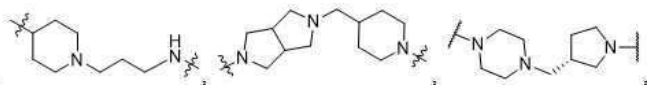
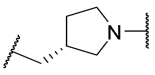
 ,  ,  ,

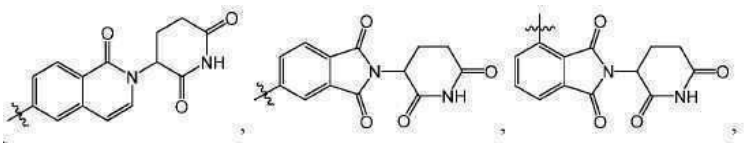
, , ,

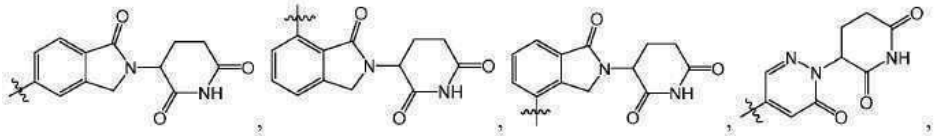
- 21 -

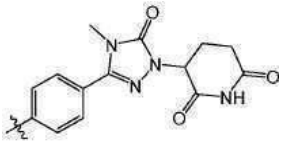


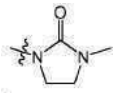
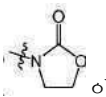



또는 
이고;

Y는 

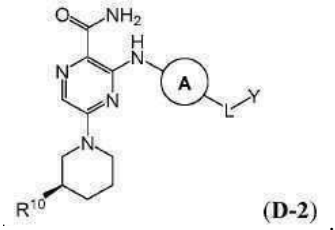

또는


이고;

R^{10}은 
또는 
이다.

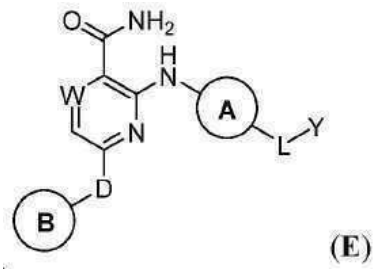
청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 (D)의 화합물이 화학식 (D-2)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:


(D-2)

청구항 13

제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (E)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

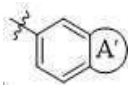

(E)

상기 화학식 (E)에서,

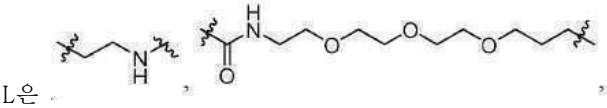
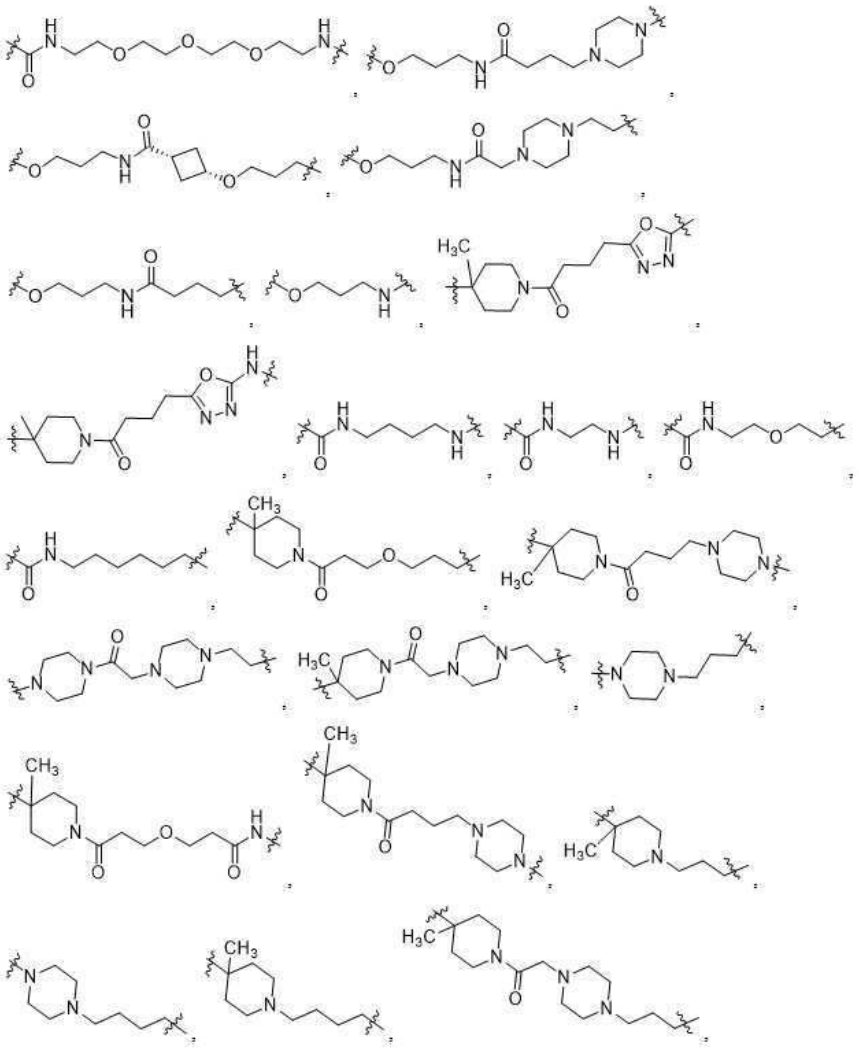
D는 결합이고;

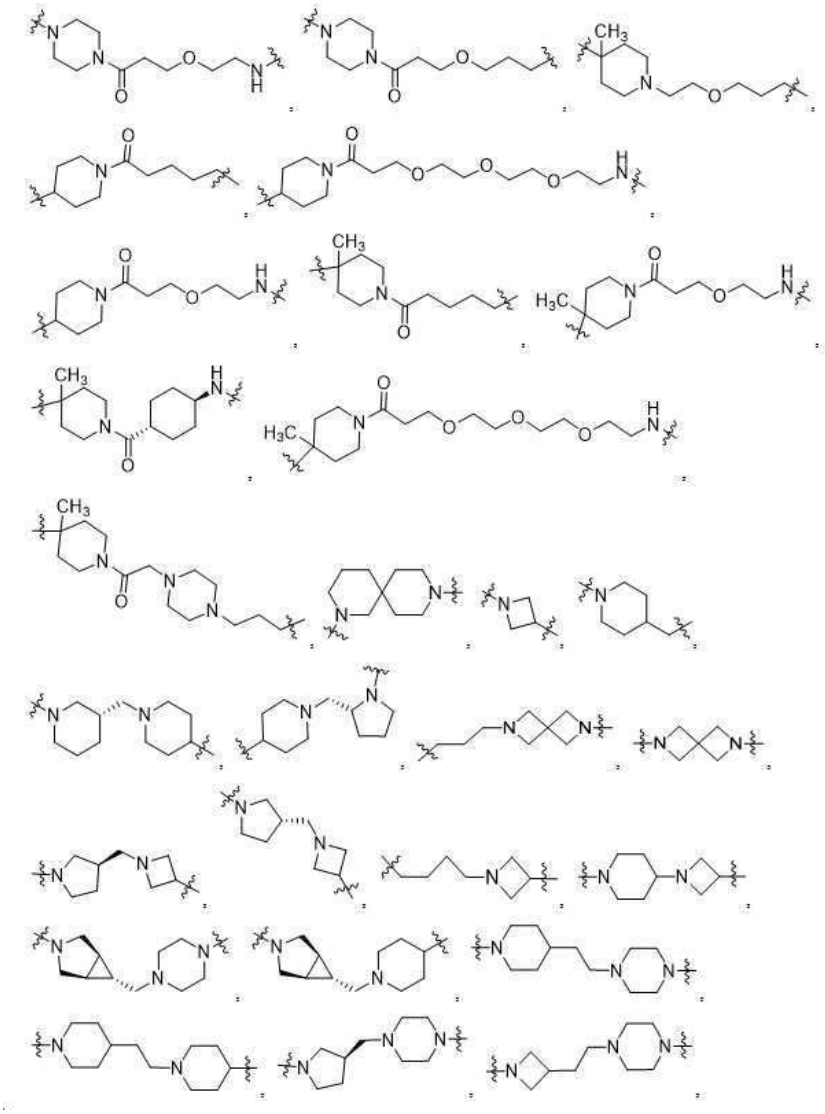
W는 N이고;

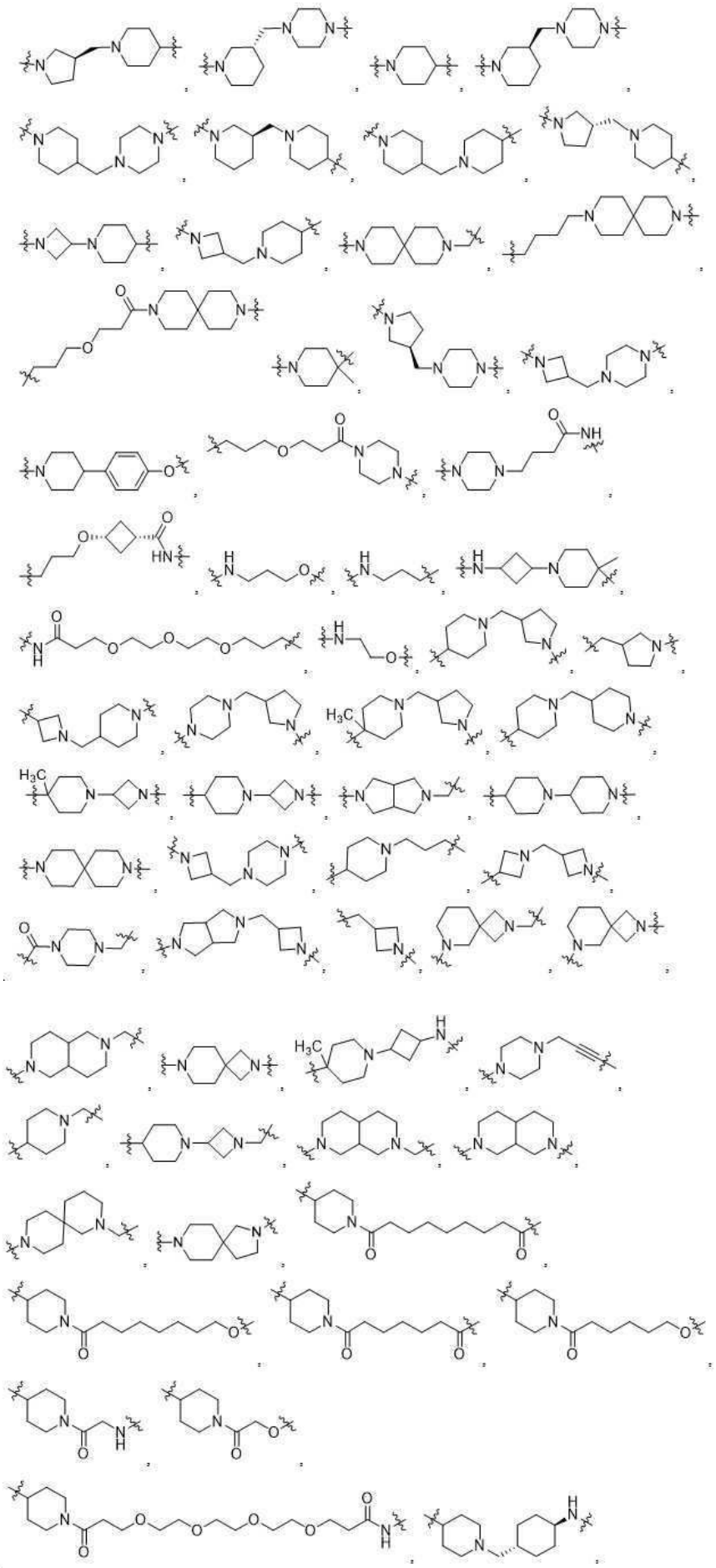
환 A는 페닐, 피라졸릴, 피리디닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로피라졸로피라지닐, 또는

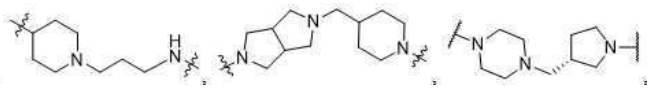
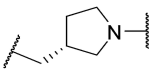

이고, 여기서 환 A'는 이들이 융합된 페닐 환과 함께 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고 여기서 비사이클릭 헤테로아릴은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고;

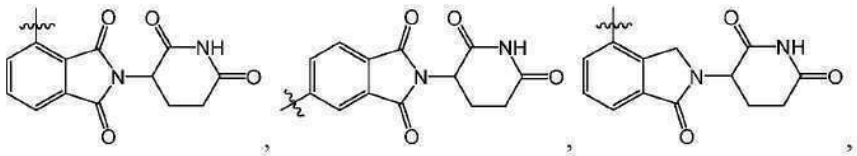
환 B는 페닐; 비치환되거나 R^{10}, 할로, 메틸 알코올, 또는 카복실산으로 치환되는 피페리디닐; 비치환되거나 $-CF_3$ 또는 $-CH_3$으로 치환되는 피라졸릴; 옥사-아자스피로노나닐; 옥사-아자스피로옥타닐; 티아졸릴; 비치환되거나 $-CH_3$으로 치환되는 피페라지닐; 모르폴리닐; 또는 아제티디닐이고;

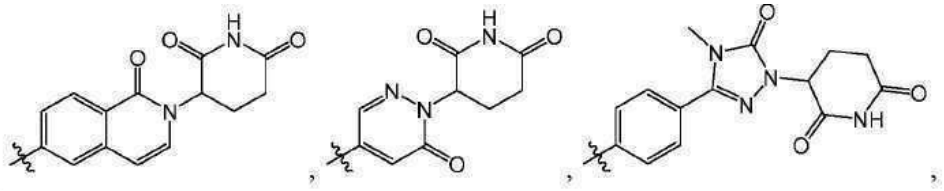
L은 


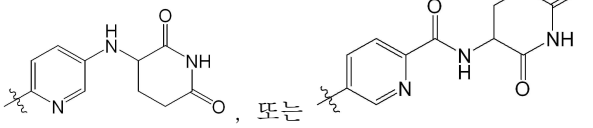
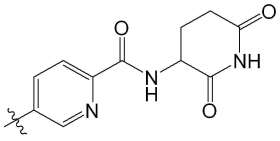





, 또는  이고;

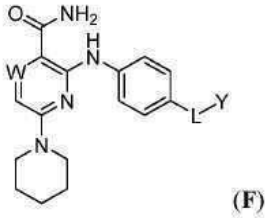
Y는 




, 또는  이다.

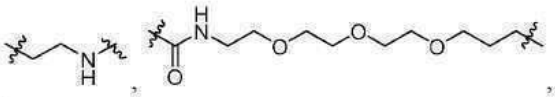
청구항 14

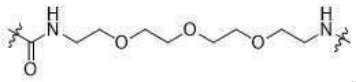
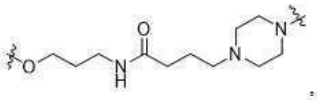
제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (F)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

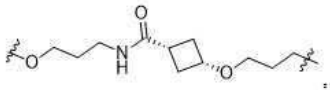
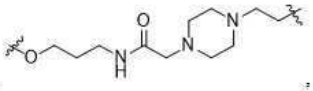

(F)

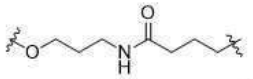
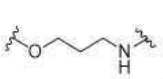
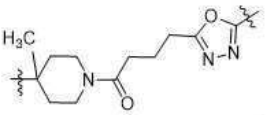
상기 화학식 (F)에서,

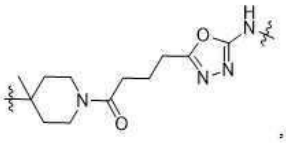
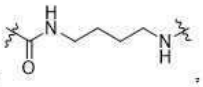
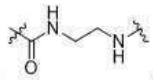
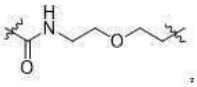
W는 N이고;

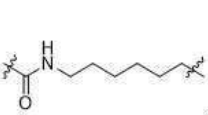
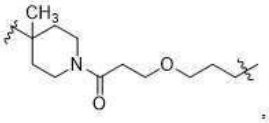
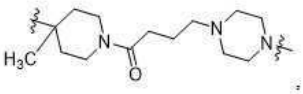
L은  , ,

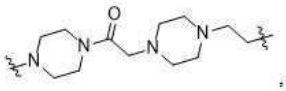
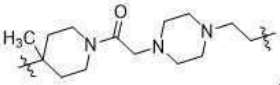
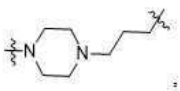
 ,  ,

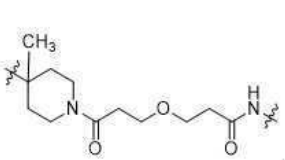
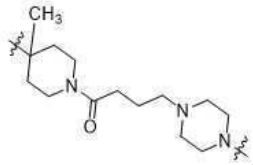
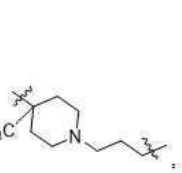
 ,  ,

 ,  ,  ,

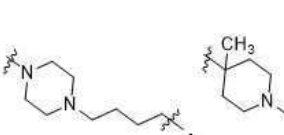
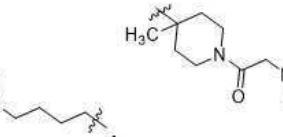
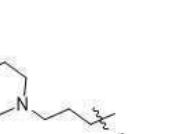
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

, , ,

 ,  ,  ,

, , ,

, , ,

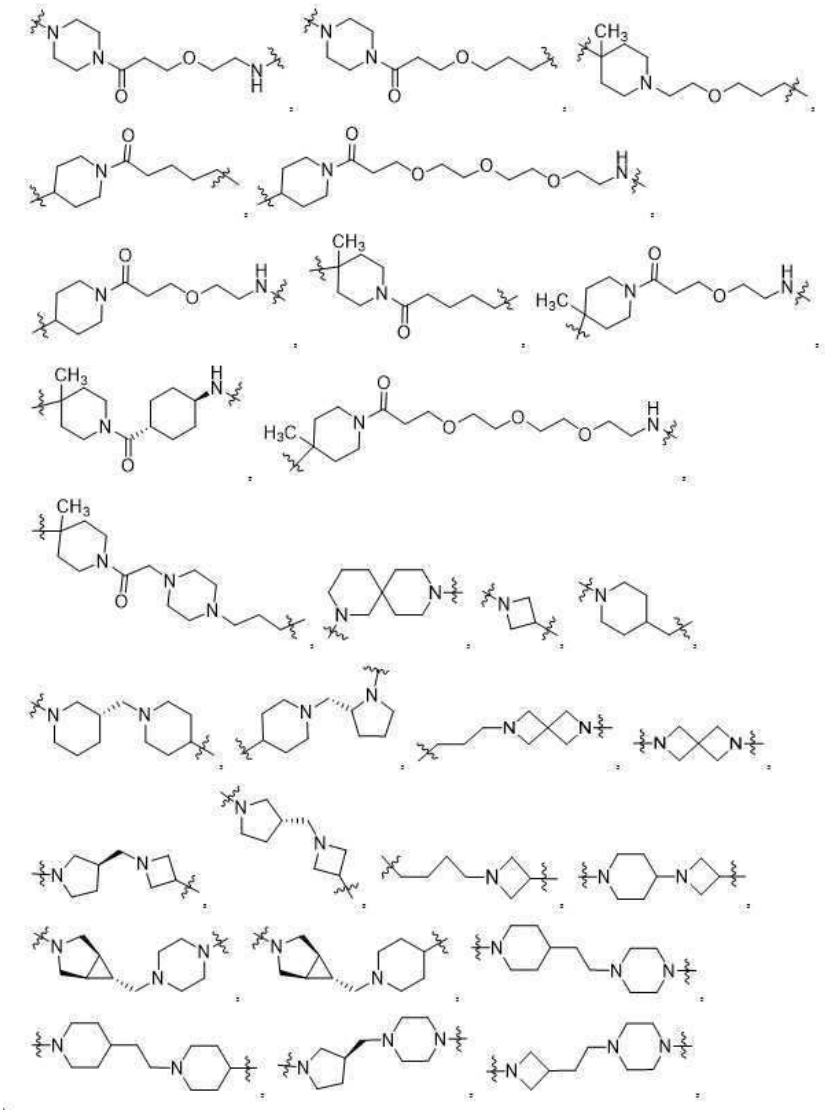
, , ,

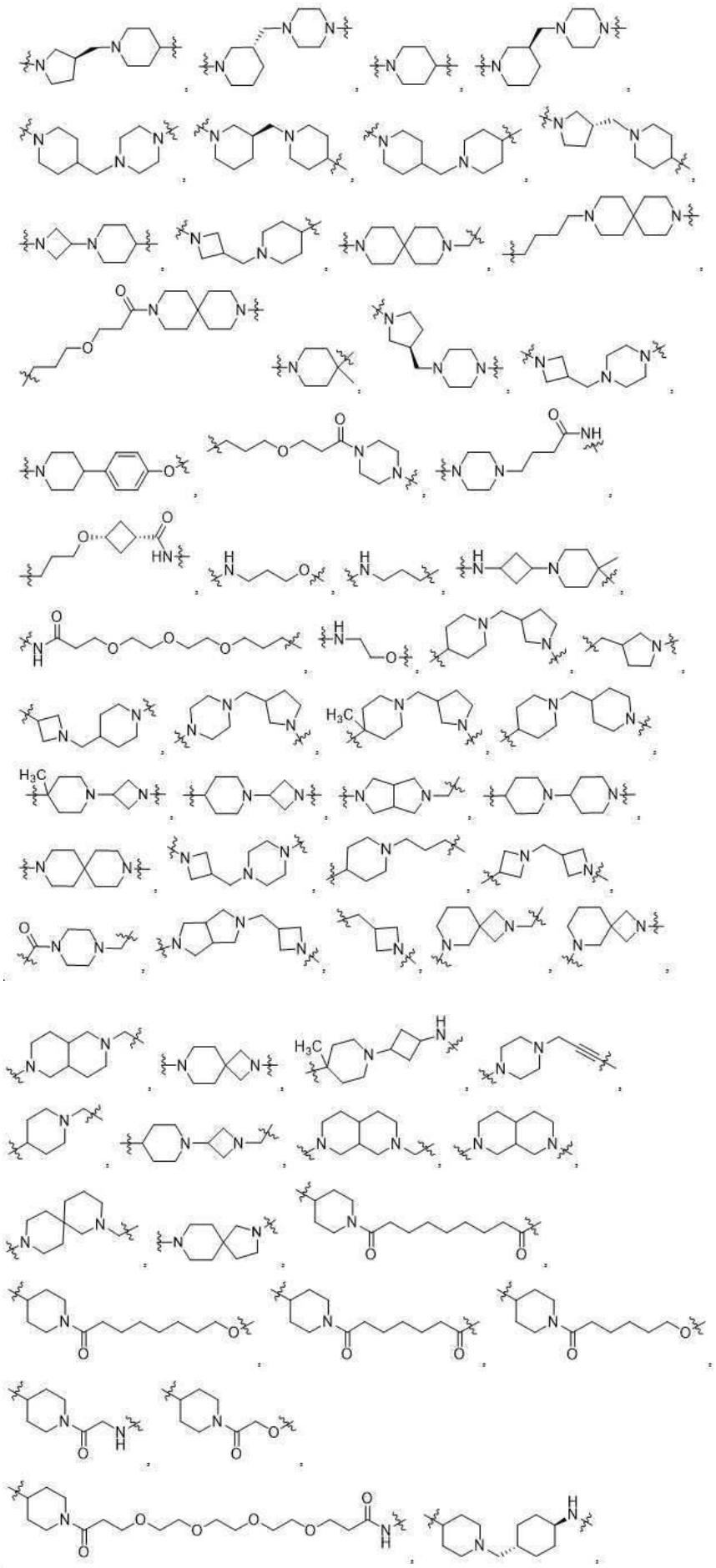
, , ,

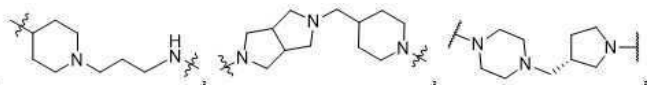
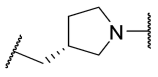
, , ,

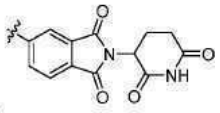
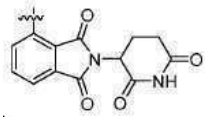
, , ,

, , ,



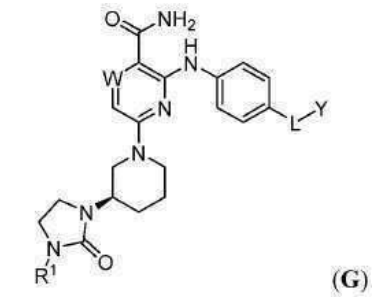



또는 
이고;

Y는 
또는 
이다.

청구항 15

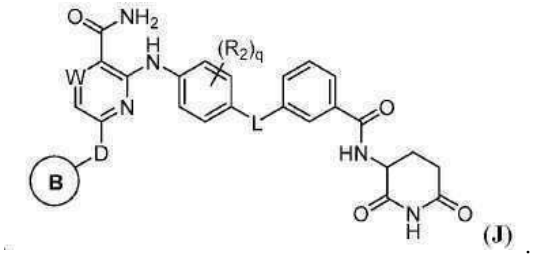
제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (G)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:


(G)

상기 식에서, R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이다.

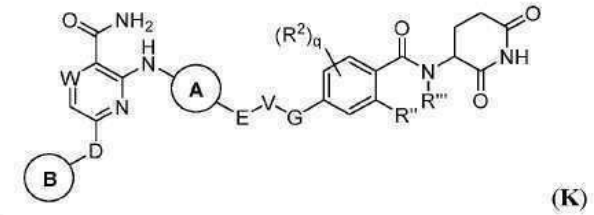
청구항 16

제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (J)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

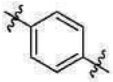
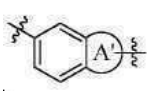

(J)

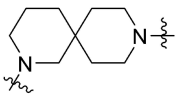
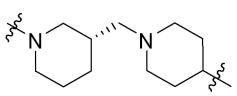
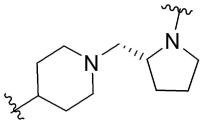
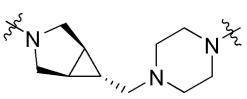
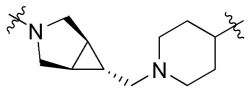
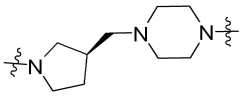
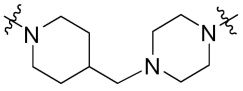
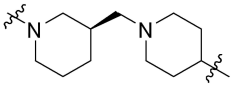
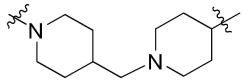
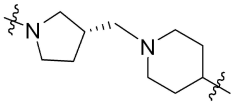
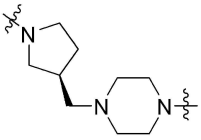
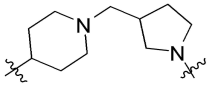
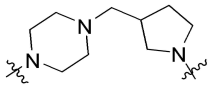
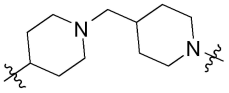
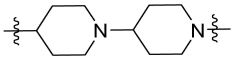
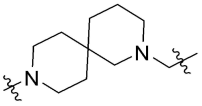
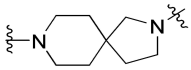
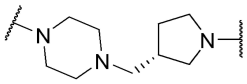
청구항 17

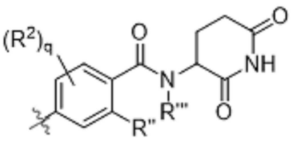
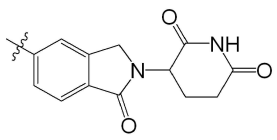
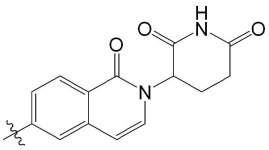
제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (K)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:


(K)

상기 화학식 (K)에서,

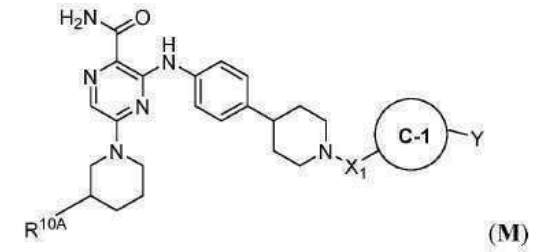
환 A는 
또는 
이고;

E-V-G는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , 또는  이며;

 는  또는  이다.

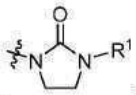
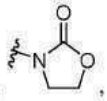
청구항 18

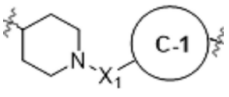
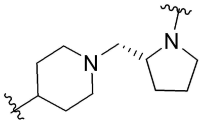
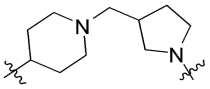
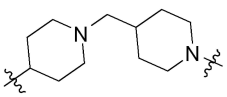
제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물이 화학식 (M)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

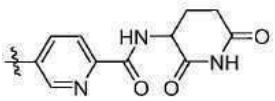
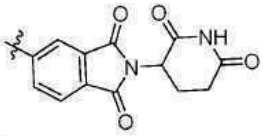


(M)

상기 화학식 (M)에서,

R^{10A}는 -H,  ,  , 또는 이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬이고;

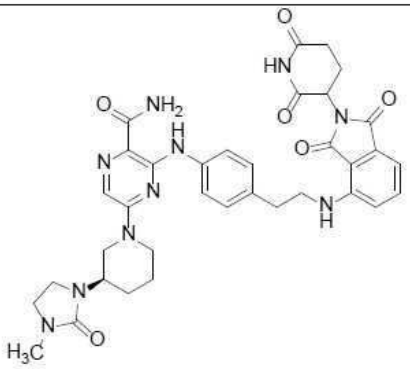
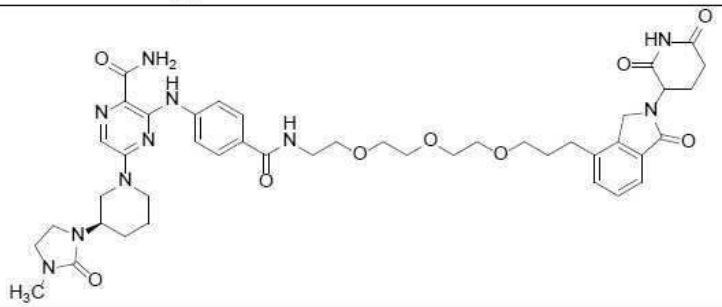
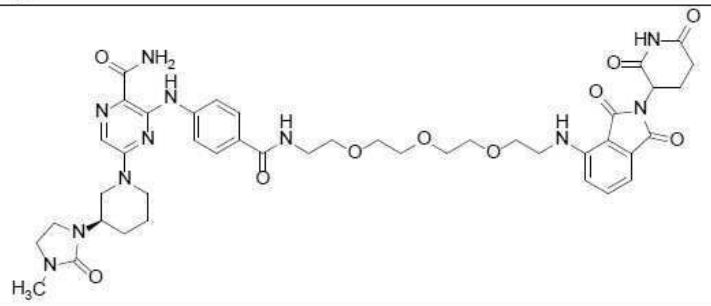
 은  ,  , 또는  이며;

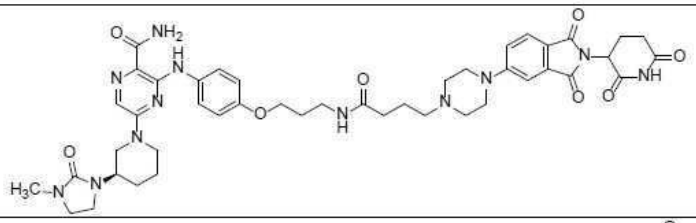
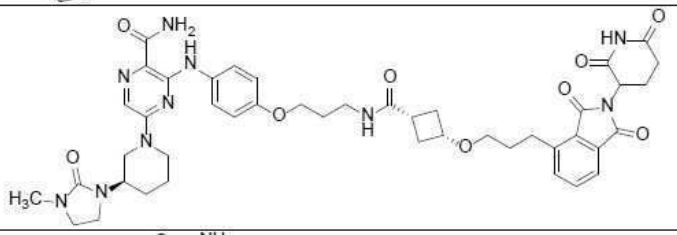
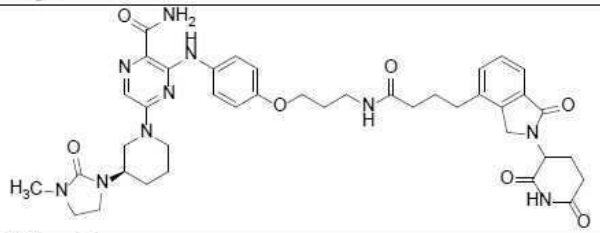
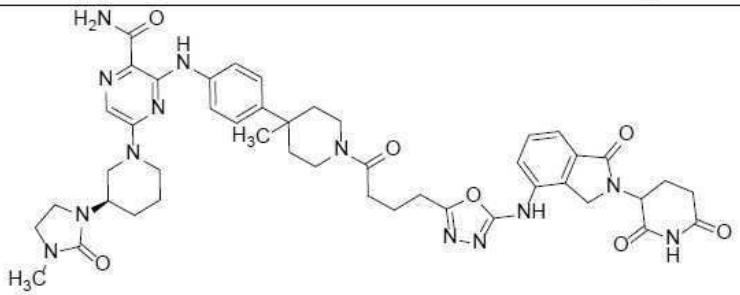
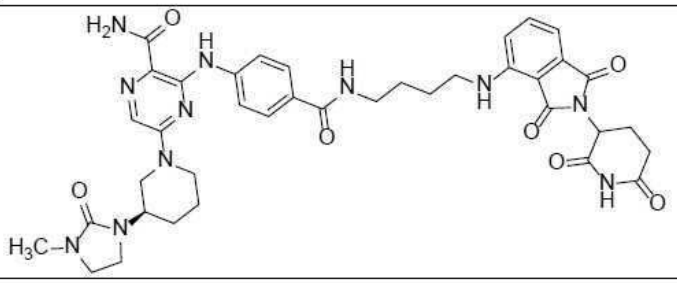
Y는  또는  이다.

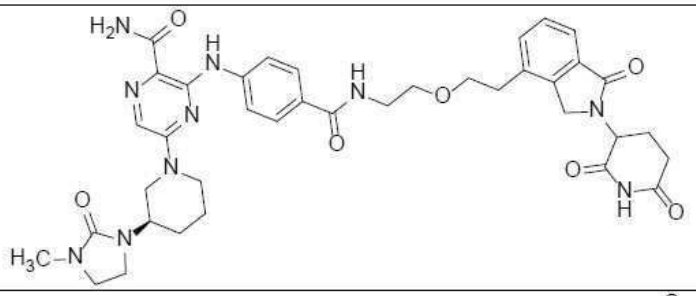
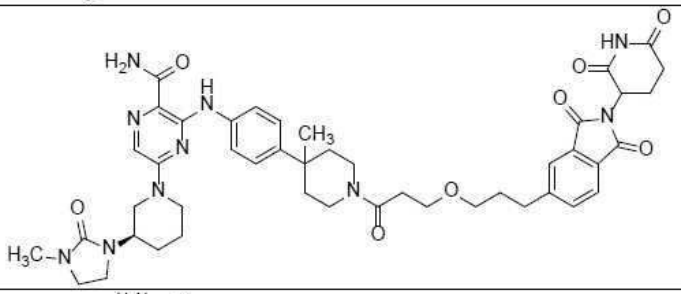
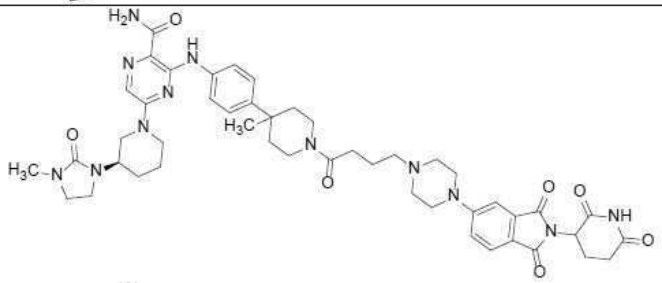
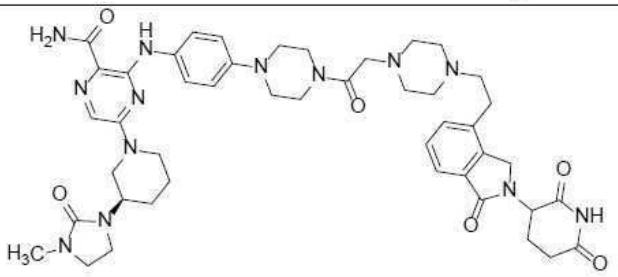
청구항 19

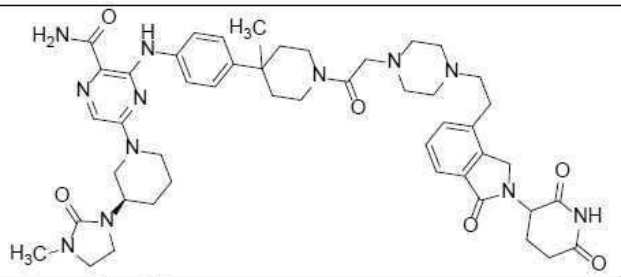
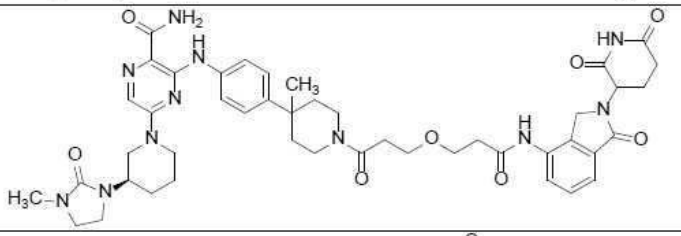
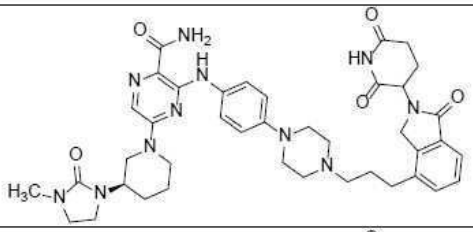
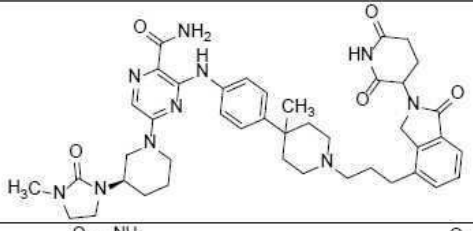
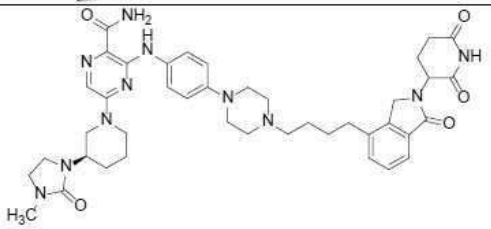
하기 표 1로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

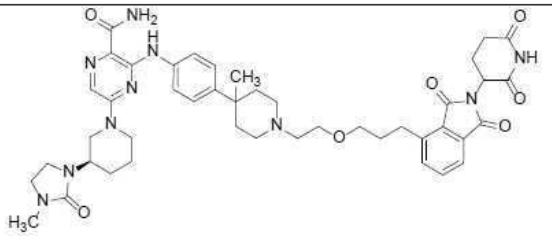
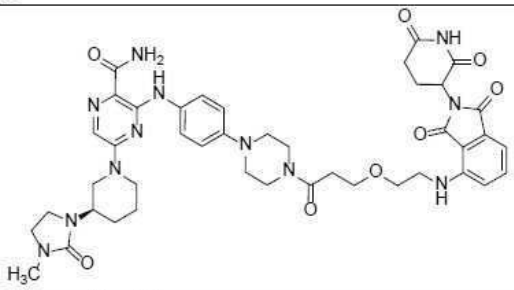
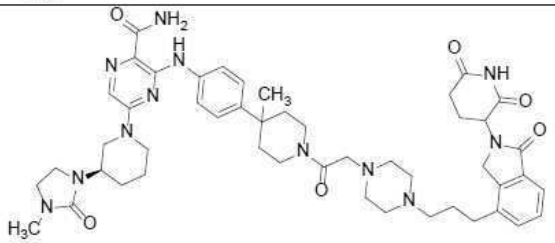
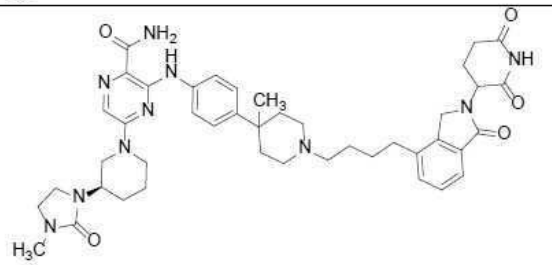
[표 1]

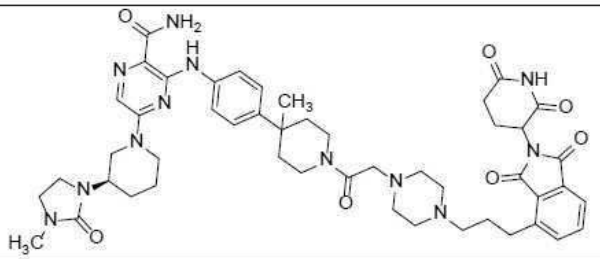
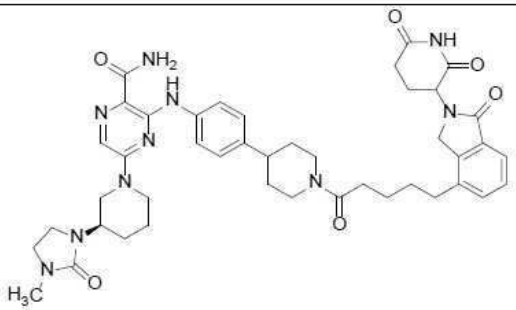
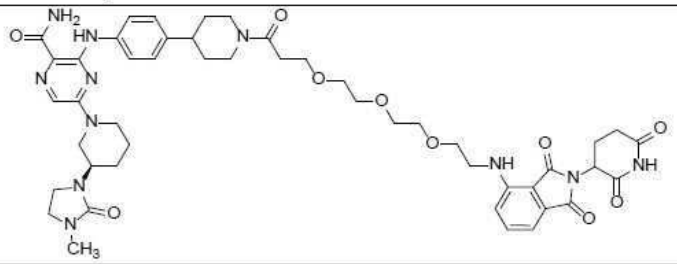
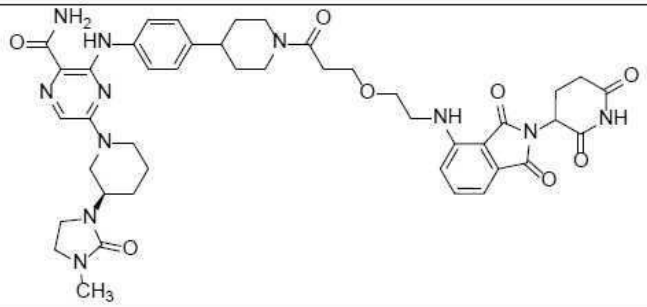
화합물 번호	구조
1	
2	
3	

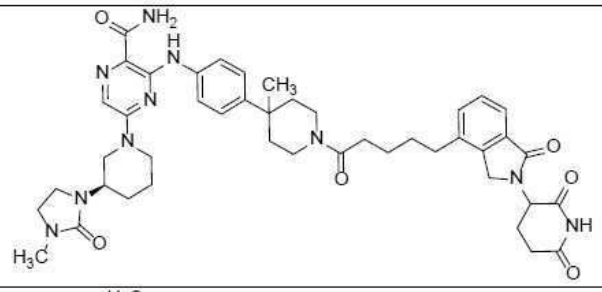
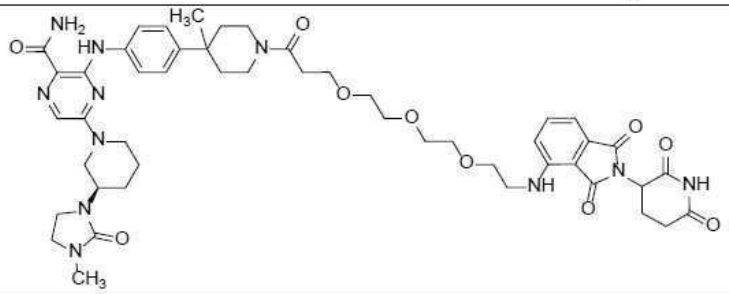
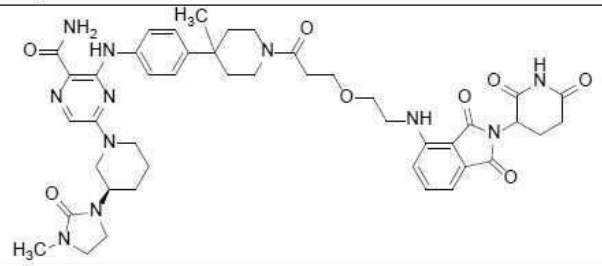
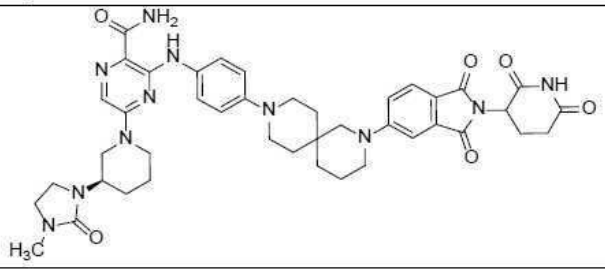
화합물 번호	구조
4	
5	
6	
7	
8	

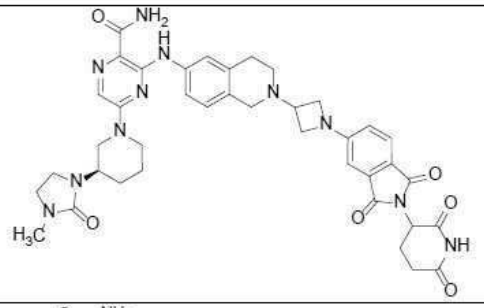
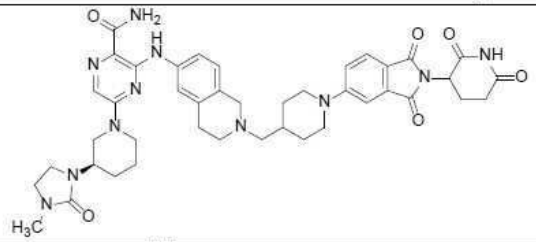
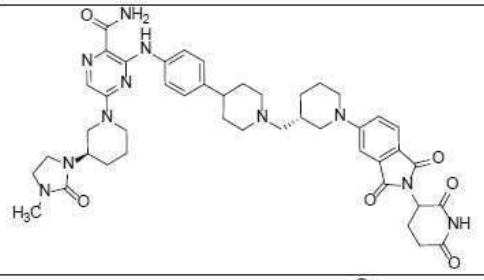
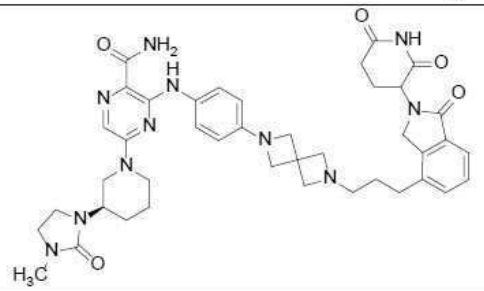
화합물 번호	구조
9	
10	
11	
12	

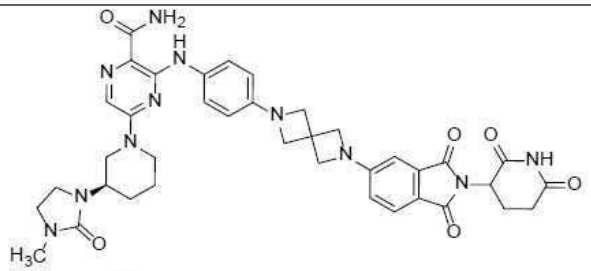
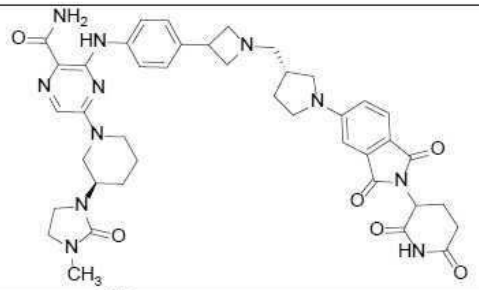
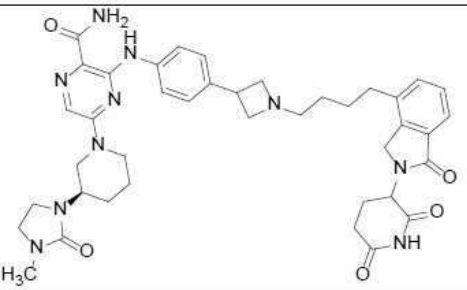
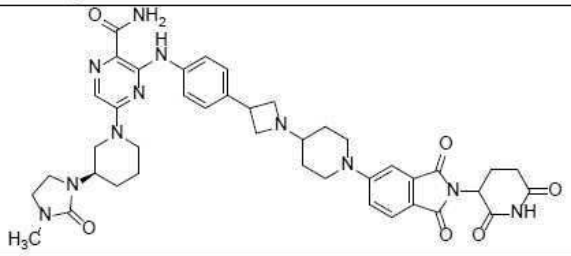
화합물 번호	구조
13	
14	
15	
16	
17	

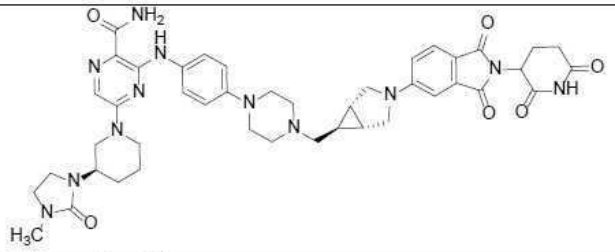
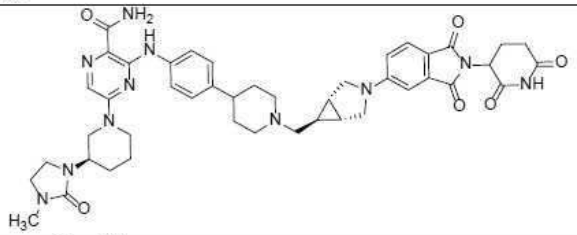
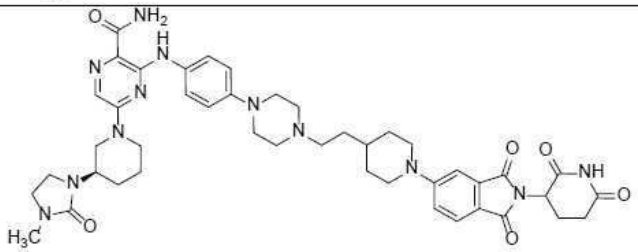
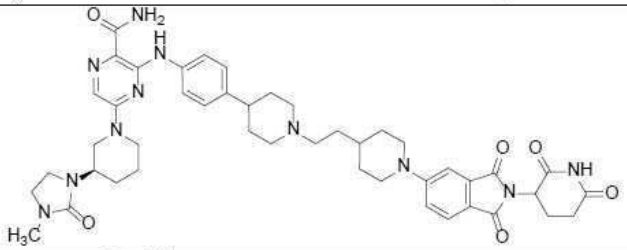
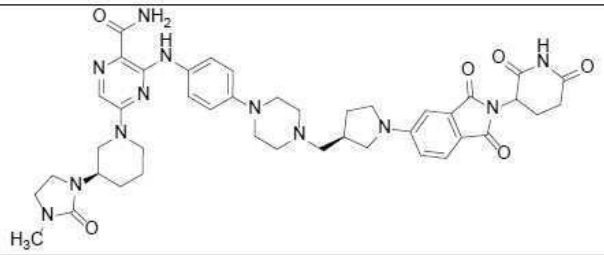
화합물 번호	구조
18	
19	
20	
21	

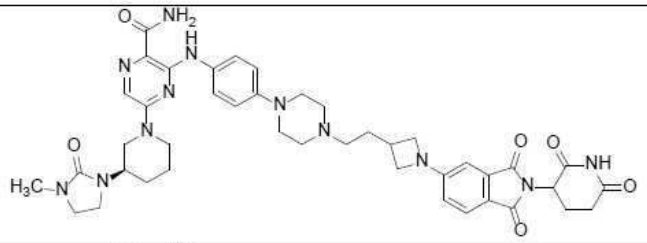
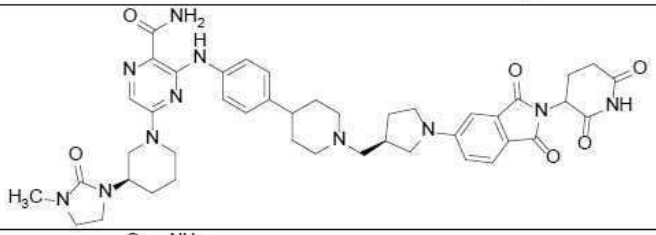
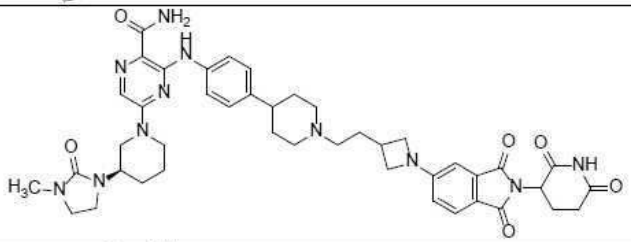
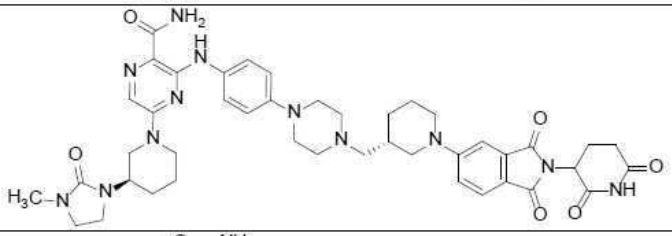
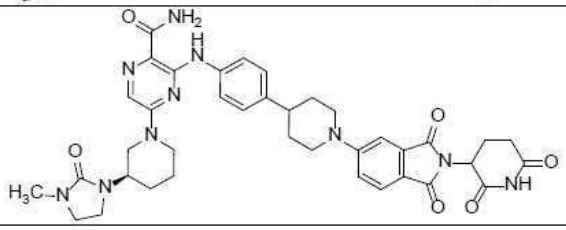
화합물 번호	구조
22	
23	
24	
25	

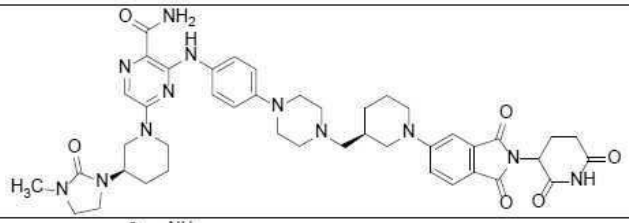
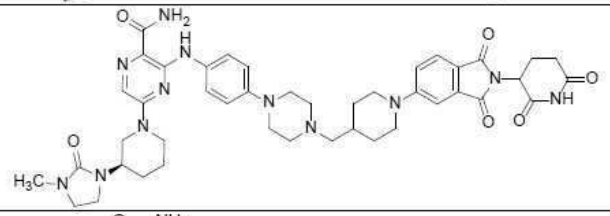
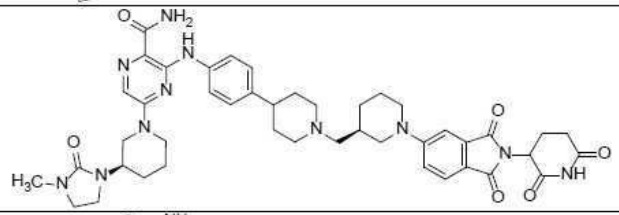
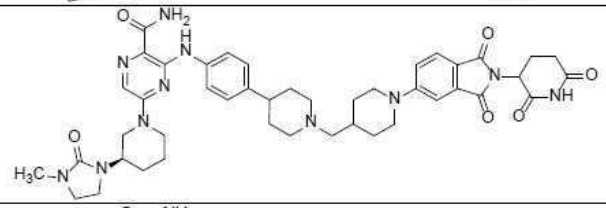
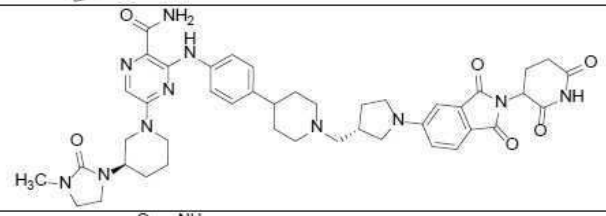
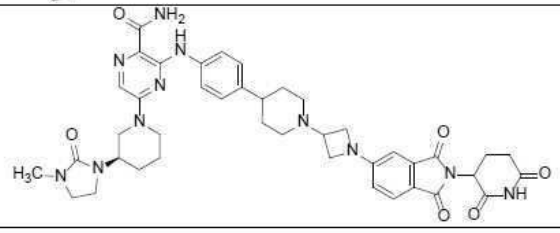
화합물 번호	구조
26	
27	
28	
29	

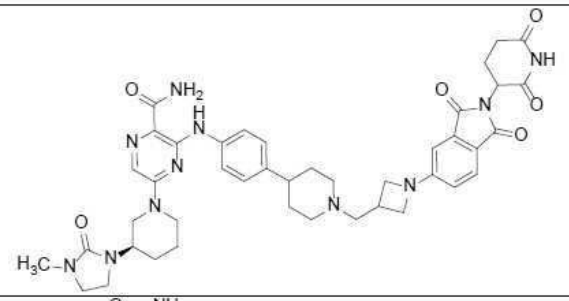
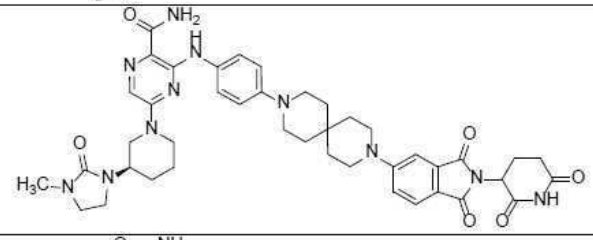
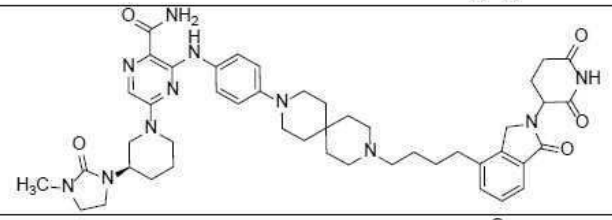
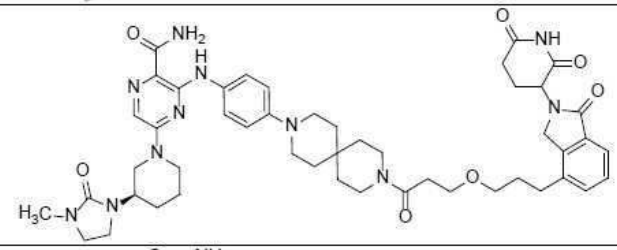
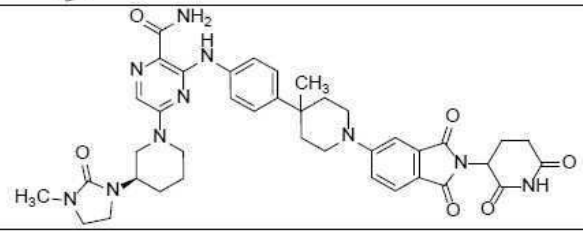
화합물 번호	구조
30	
31	
32	
33	

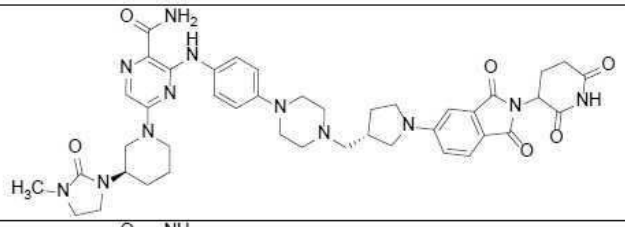
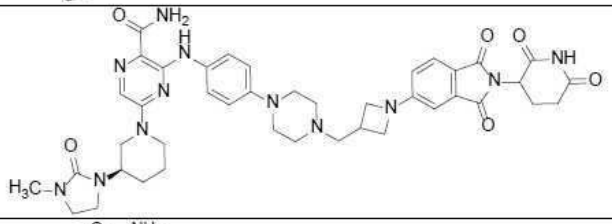
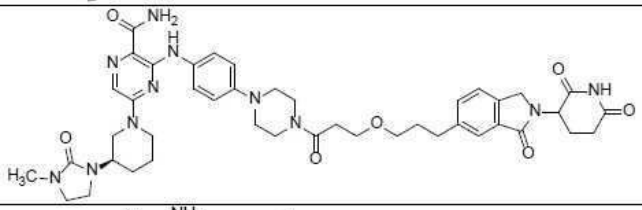
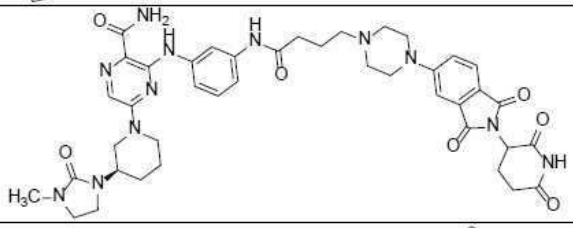
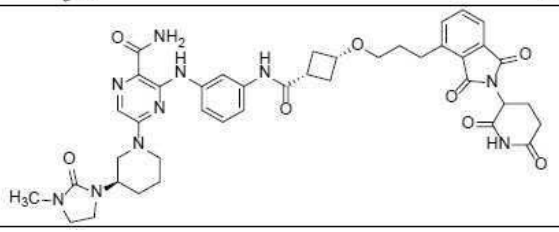
화합물 번호	구조
34	
35	
36	
37	

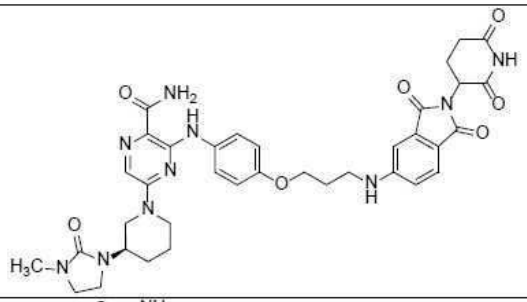
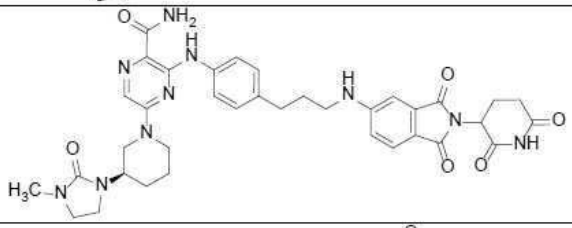
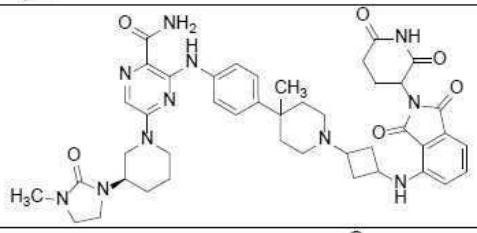
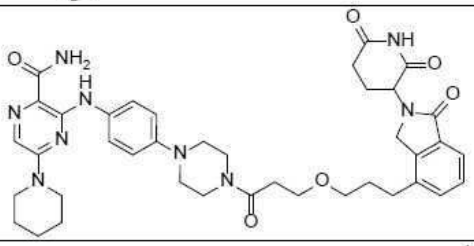
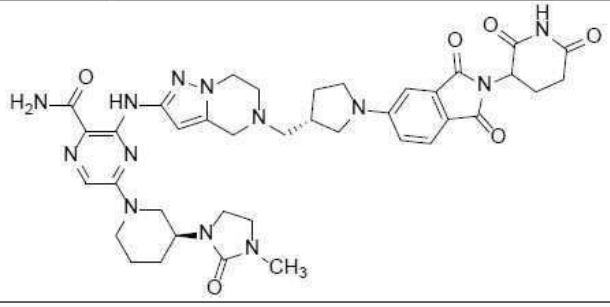
화합물 번호	구조
38	
39	
40	
41	
42	

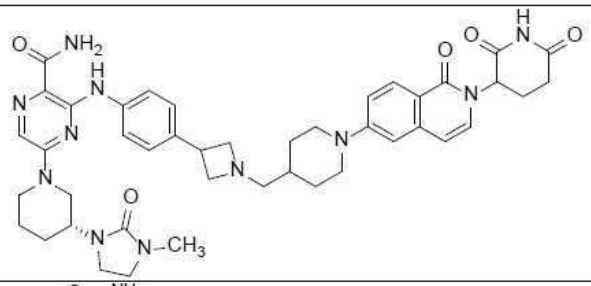
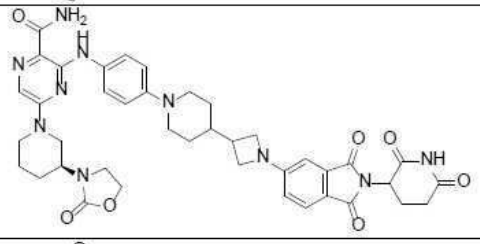
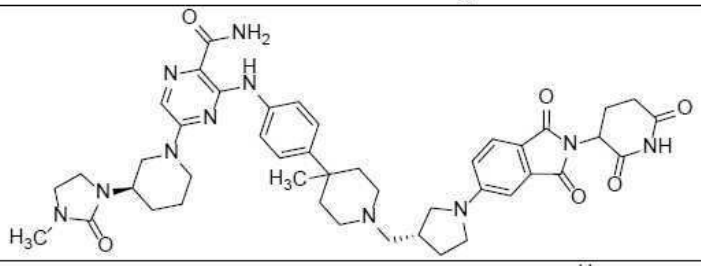
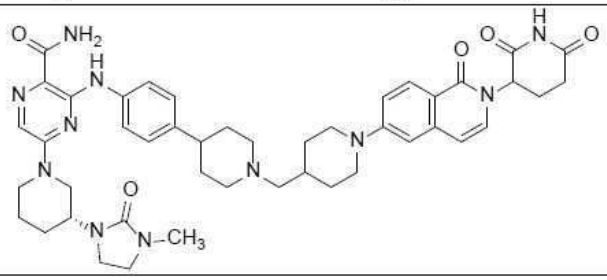
화합물 번호	구조
43	
44	
45	
46	
47	

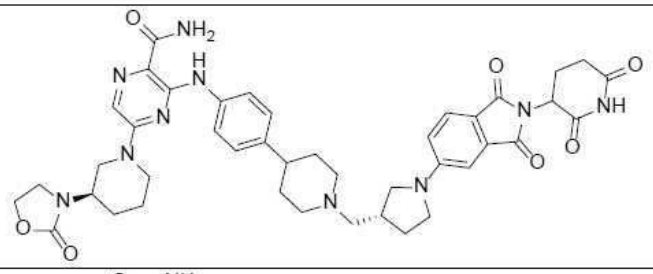
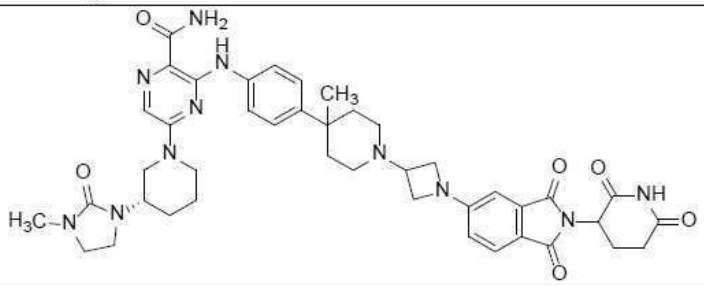
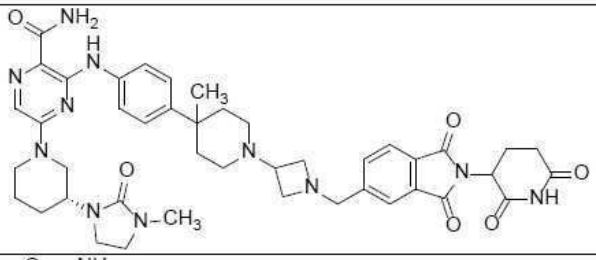
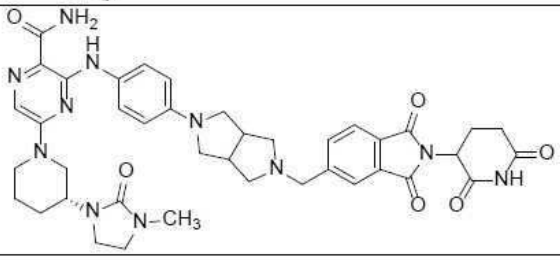
화합물 번호	구조
48	
49	
50	
51	
52	
53	

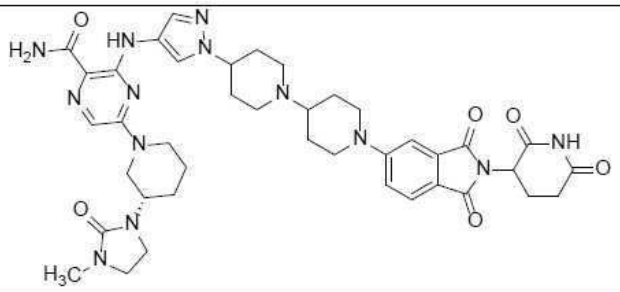
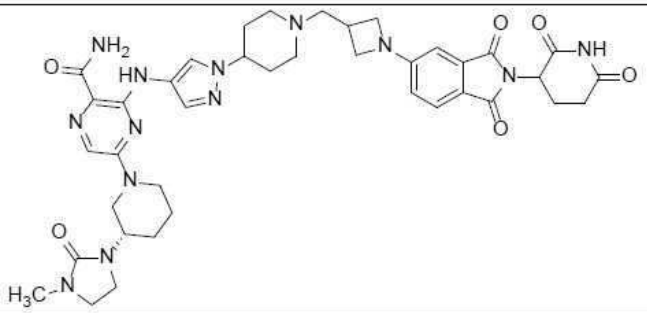
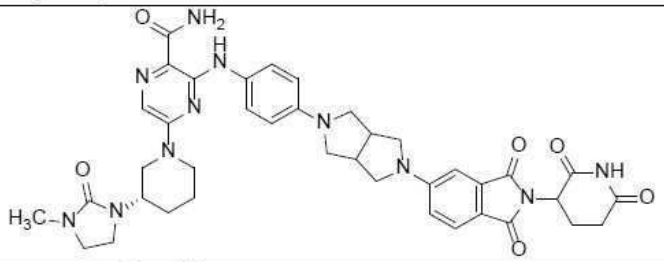
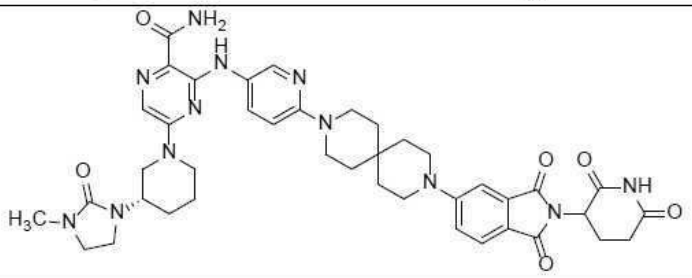
화합물 번호	구조
54	
55	
56	
57	
58	

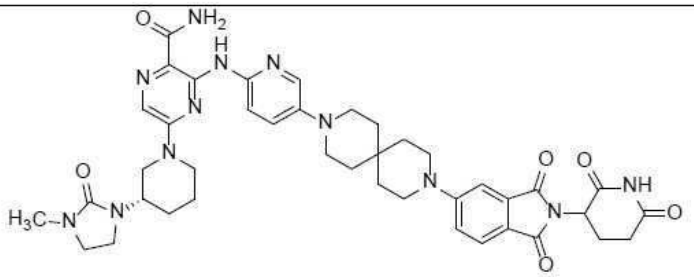
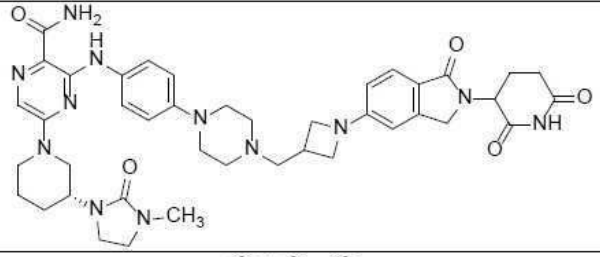
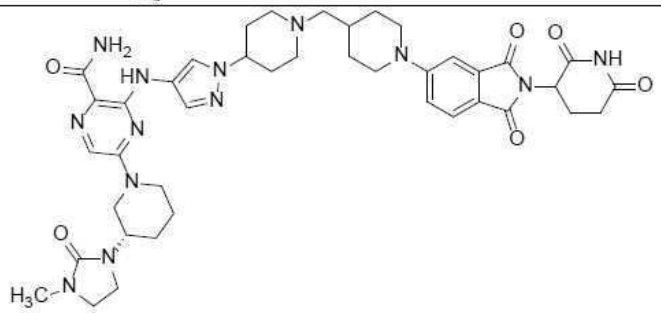
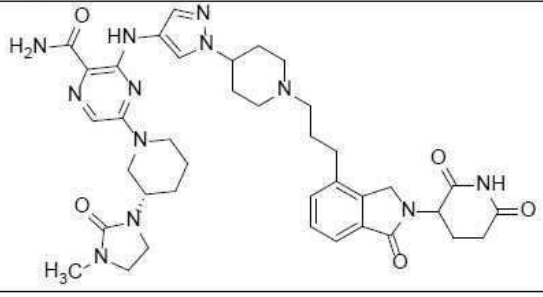
화합물 번호	구조
59	
60	
61	
62	
63	

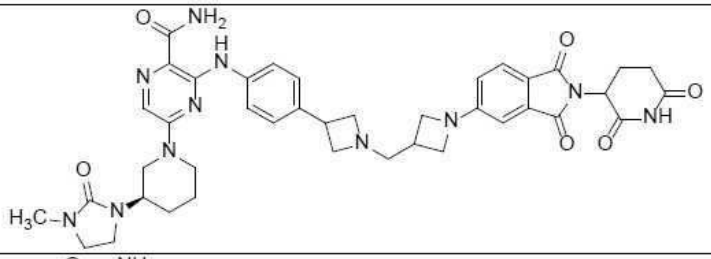
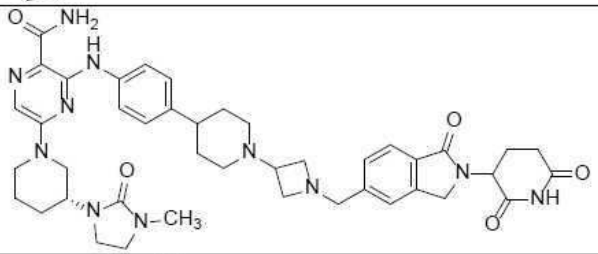
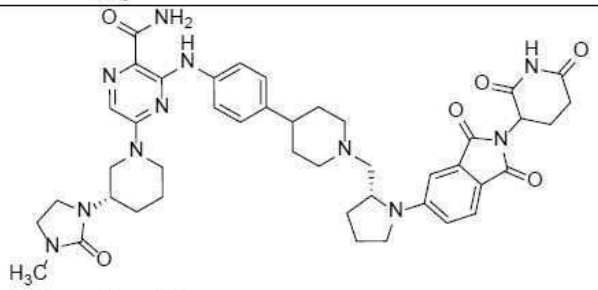
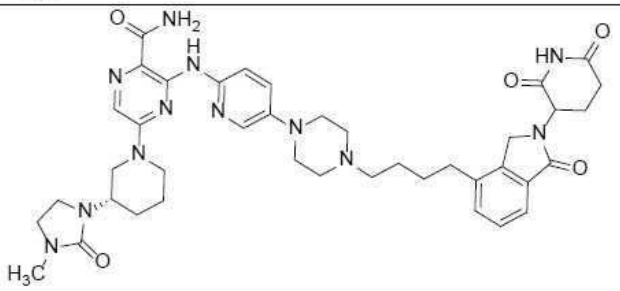
화합물 번호	구조
64	
65	
66	
67	
68	

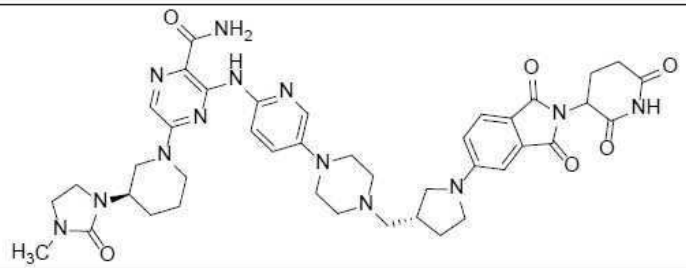
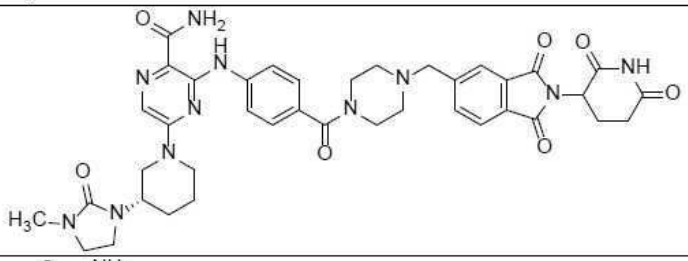
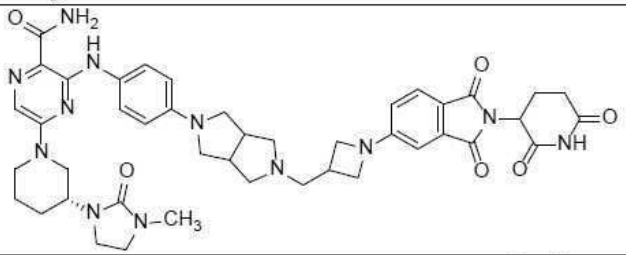
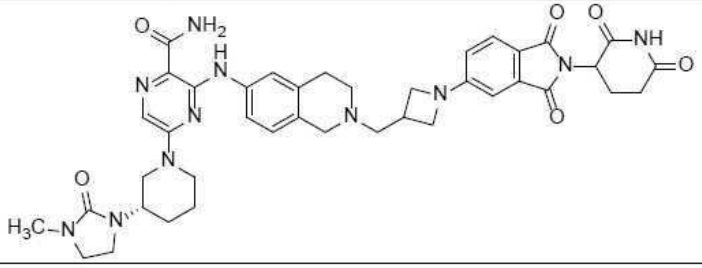
화합물 번호	구조
69	
70	
71	
72	

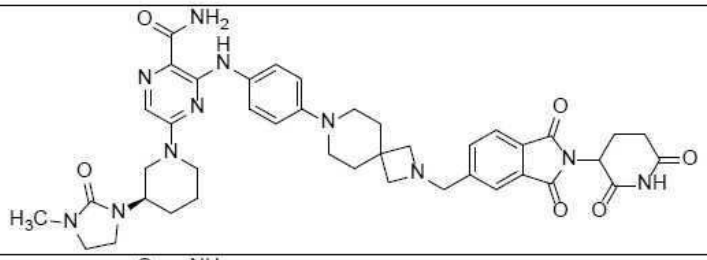
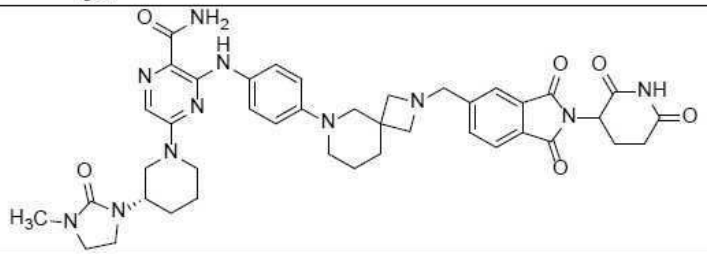
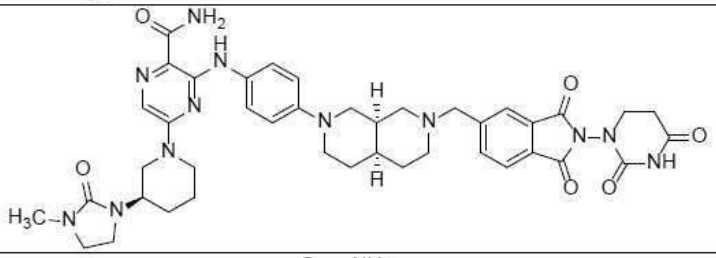
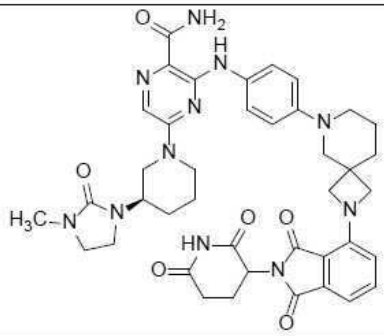
화합물 번호	구조
73	
74	
75	
76	

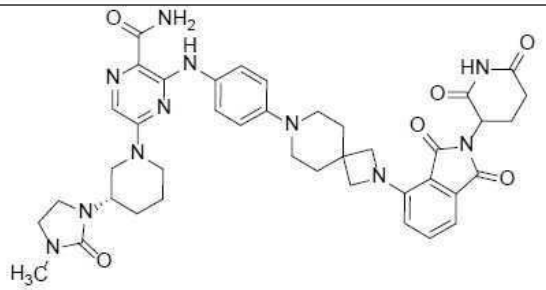
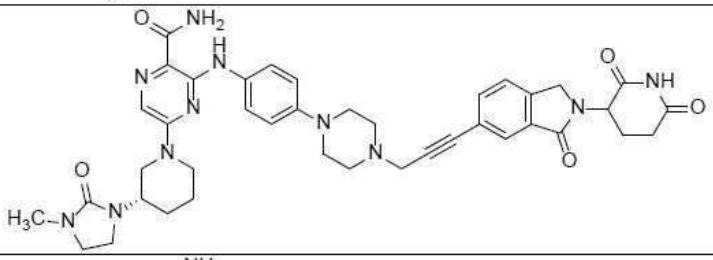
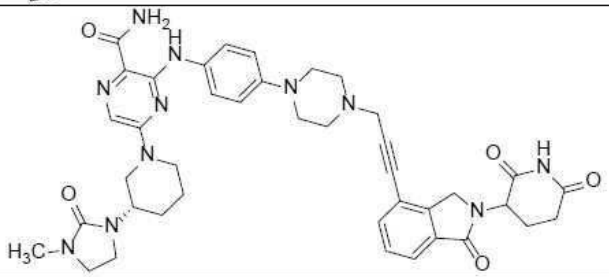
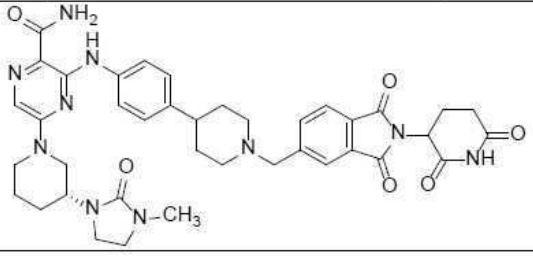
화합물 번호	구조
77	
78	
79	
80	

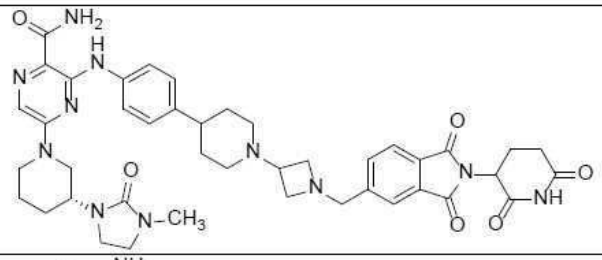
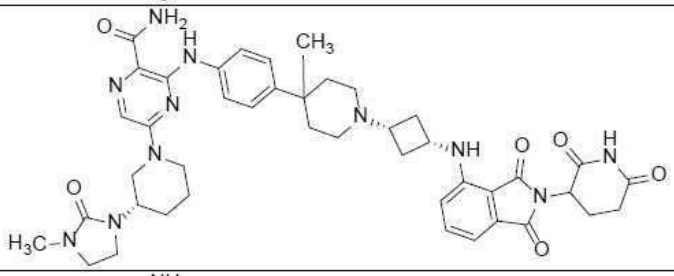
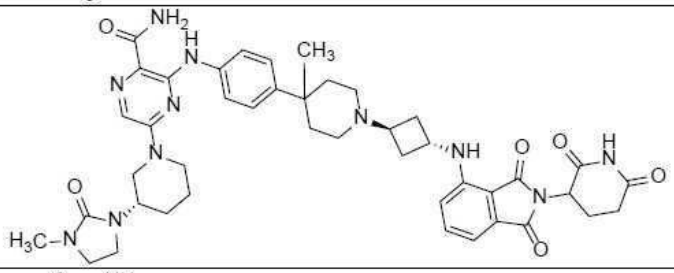
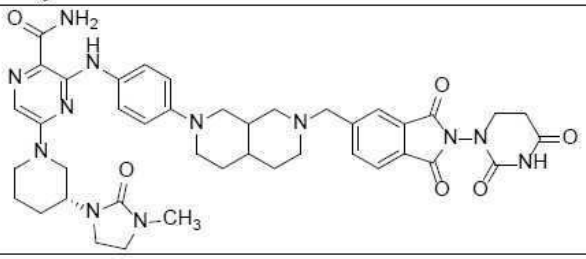
화합물 번호	구조
81	
82	
83	
84	

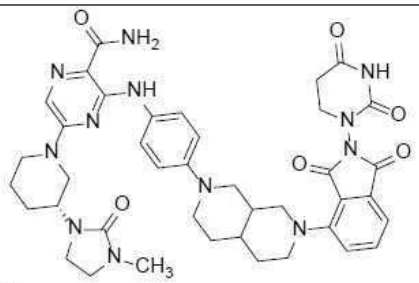
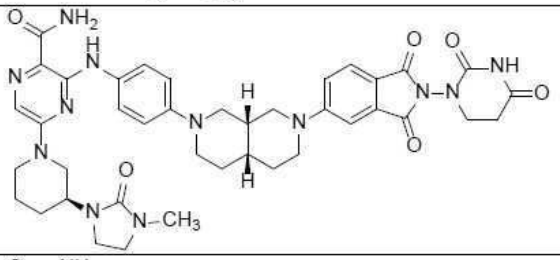
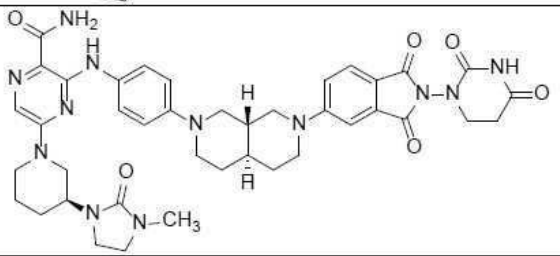
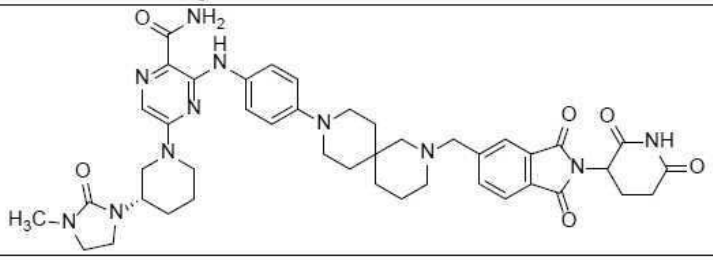
화합물 번호	구조
85	
86	
87	
88	

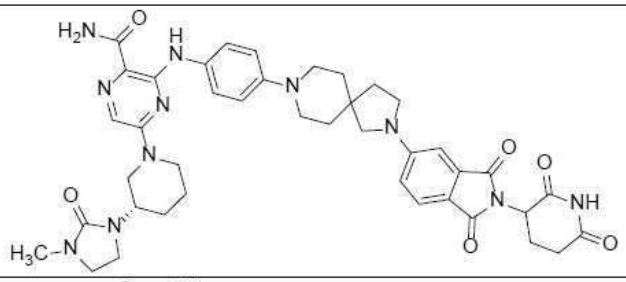
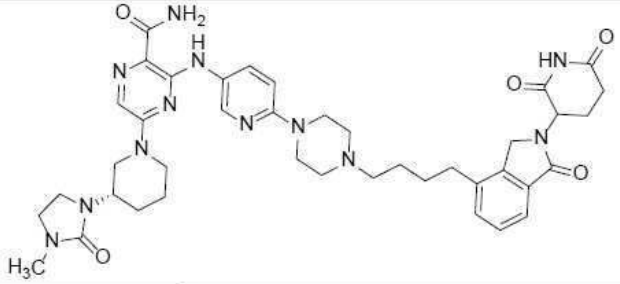
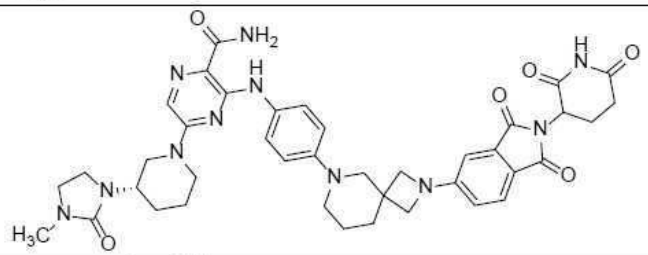
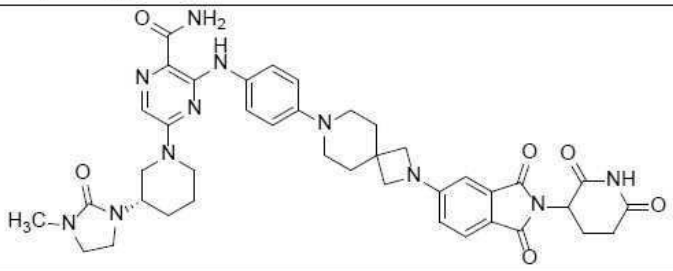
화합물 번호	구조
89	
90	
91	
92	

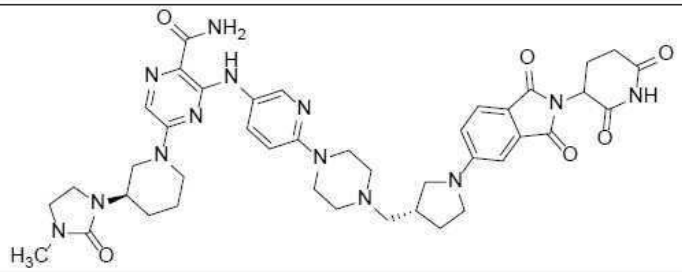
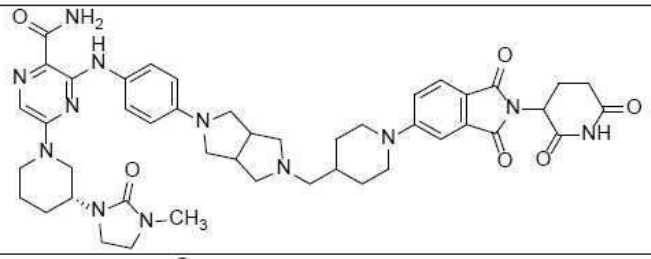
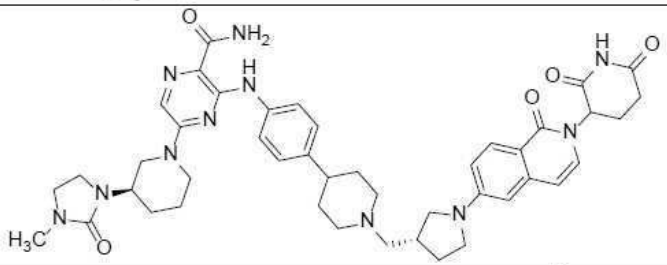
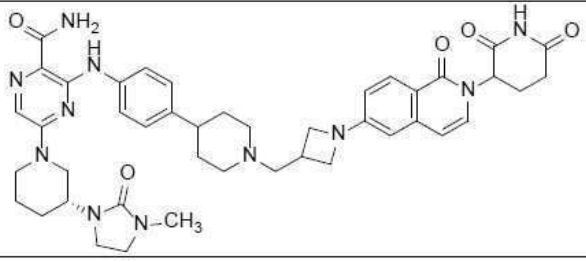
화합물 번호	구조
93	
94	
95	
96	

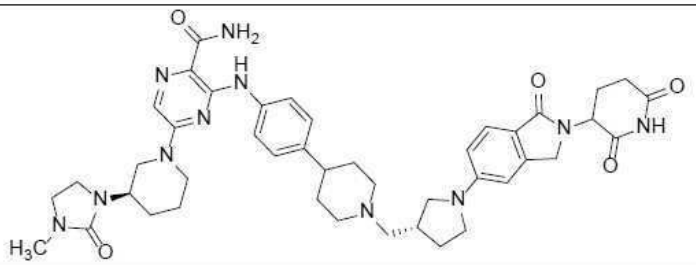
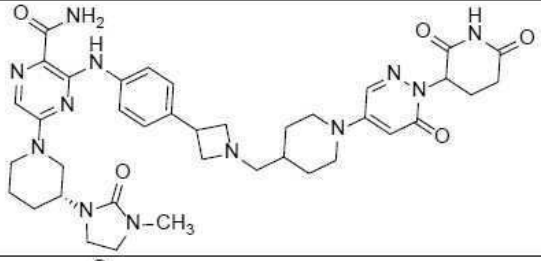
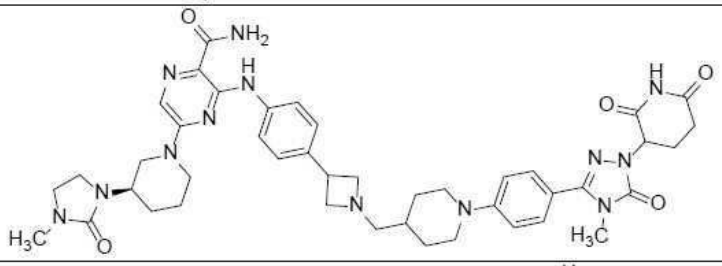
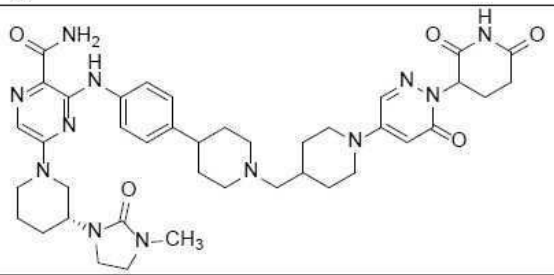
화합물 번호	구조
97	
98	
99	
100	

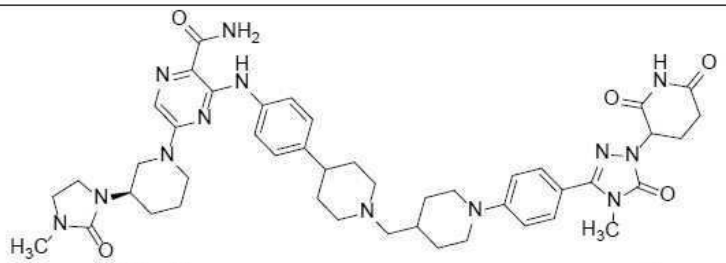
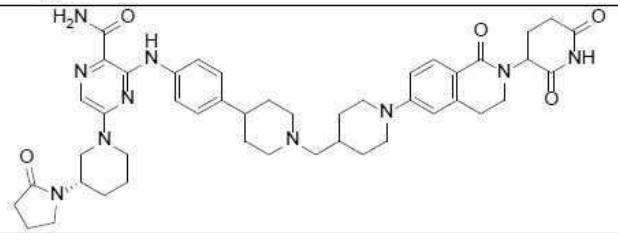
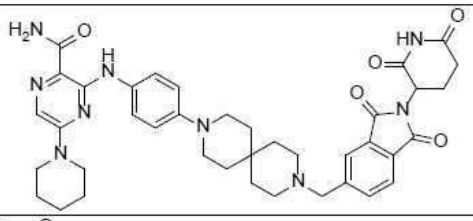
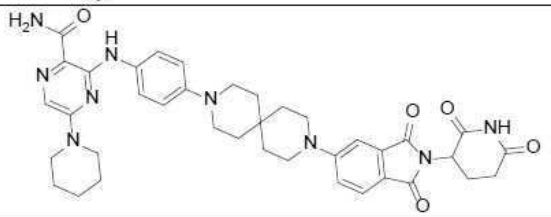
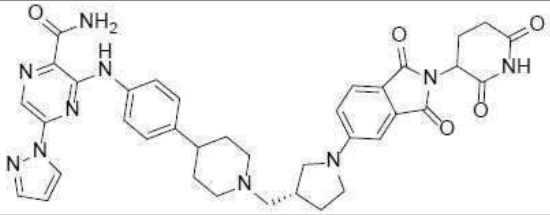
화합물 번호	구조
101	
102	
103	
104	

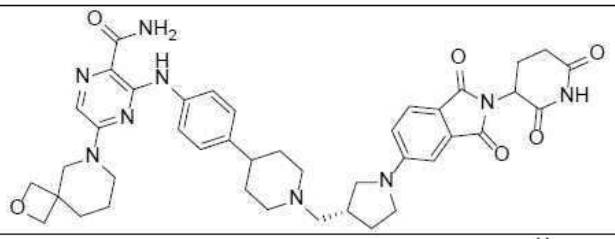
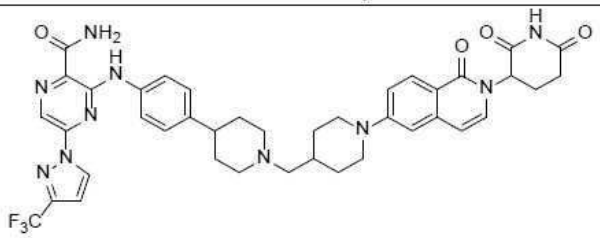
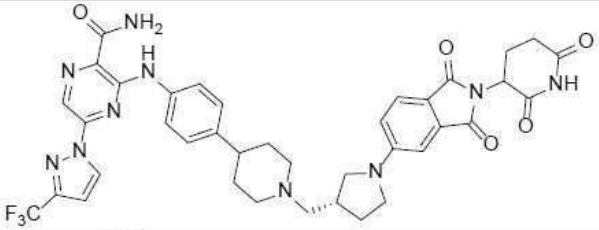
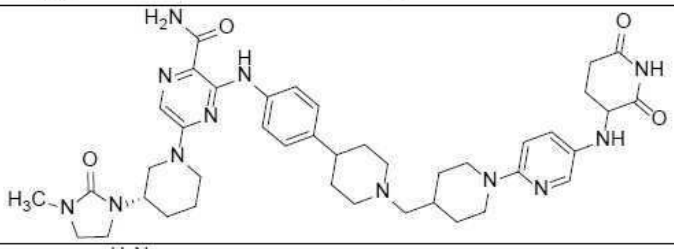
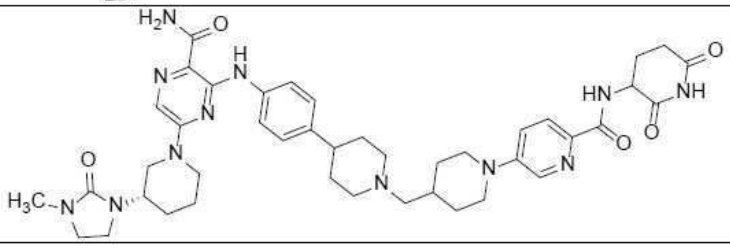
화합물 번호	구조
105	
106	
107	
108	

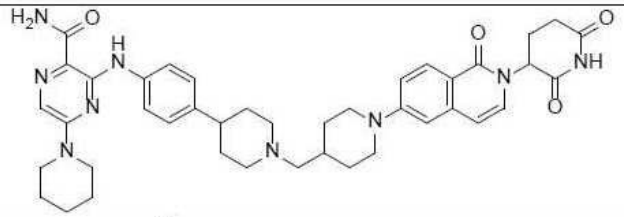
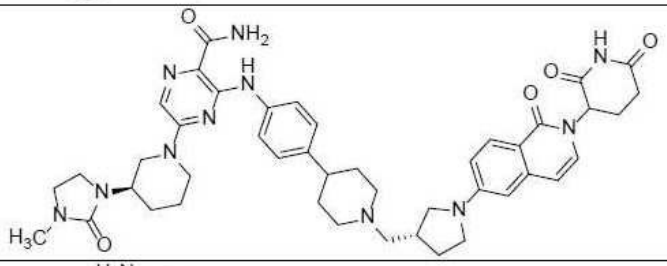
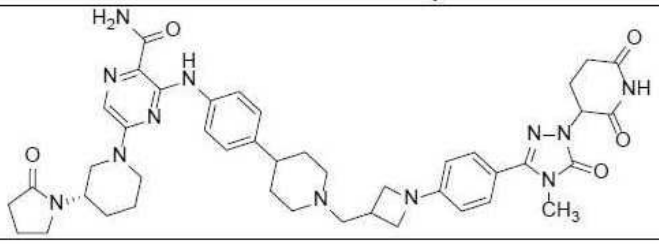
화합물 번호	구조
109	
110	
111	
112	

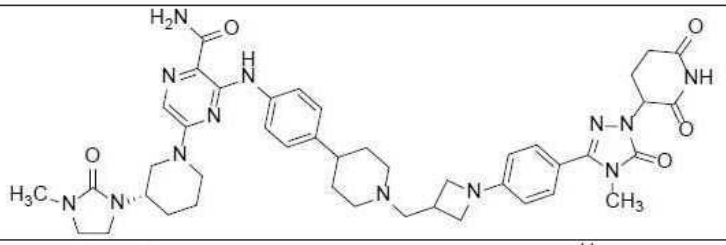
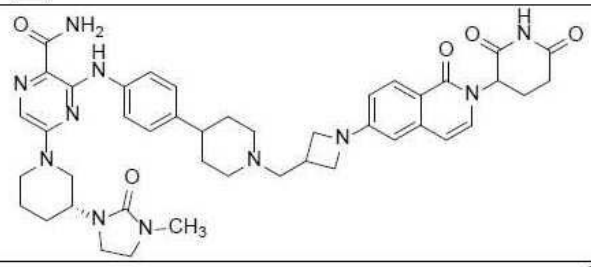
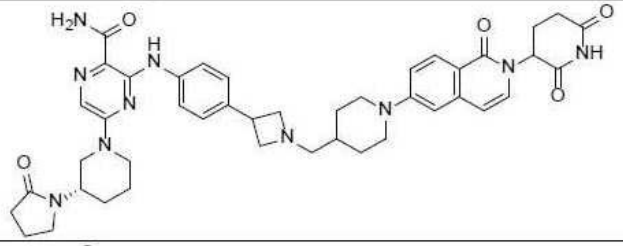
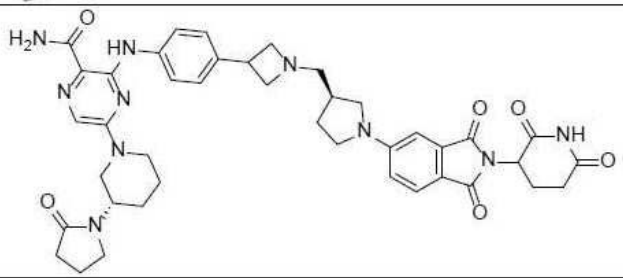
화합물 번호	구조
113	
114	
115	
116	

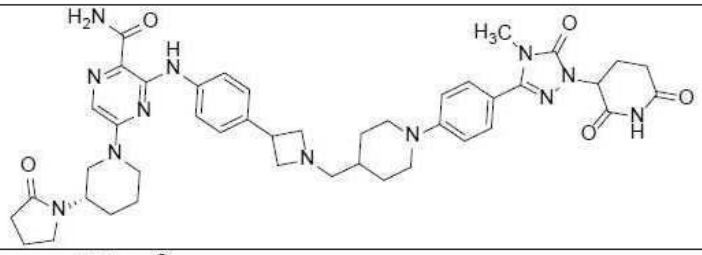
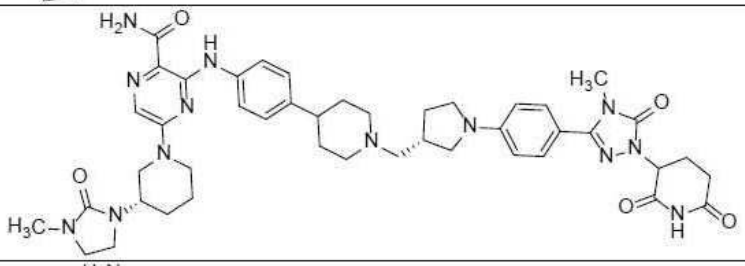
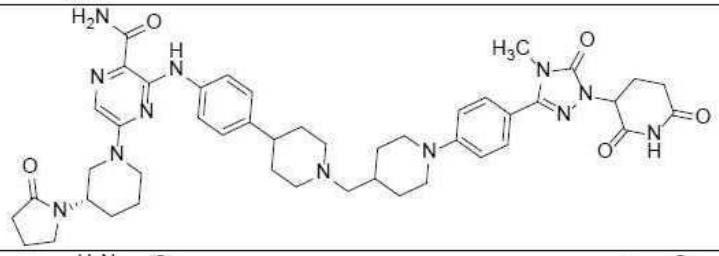
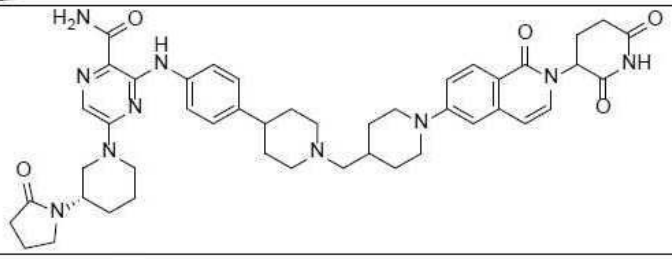
화합물 번호	구조
117	
118	
119	
120	

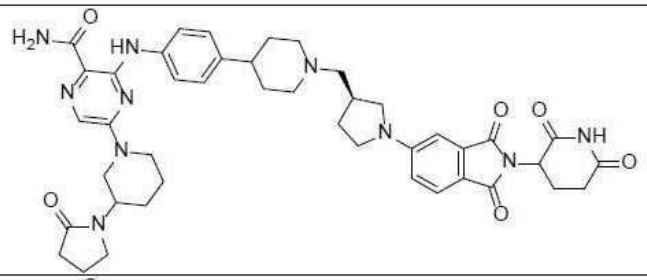
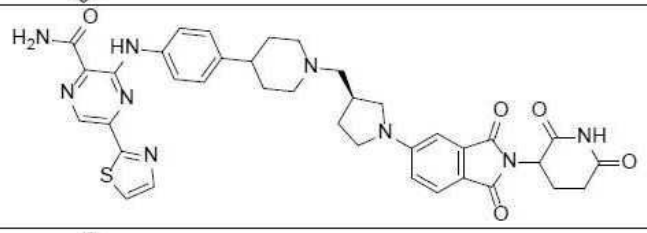
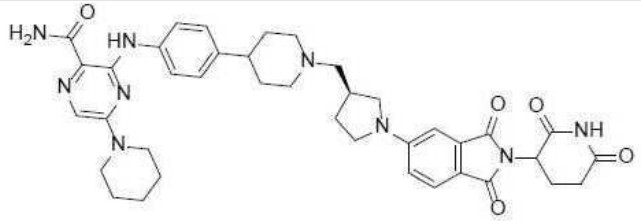
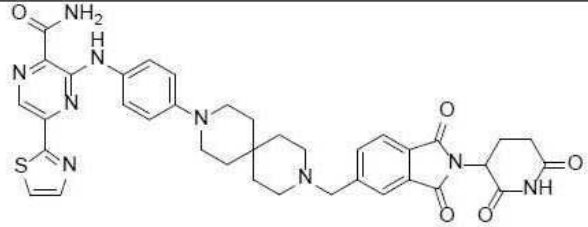
화합물 번호	구조
121	
122	
123	
124	
125	

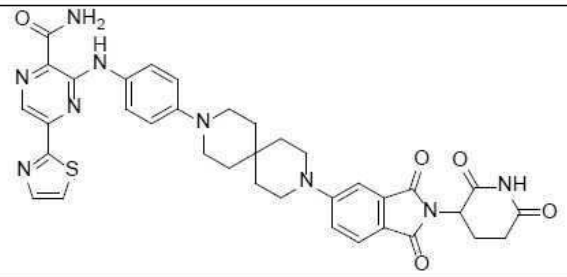
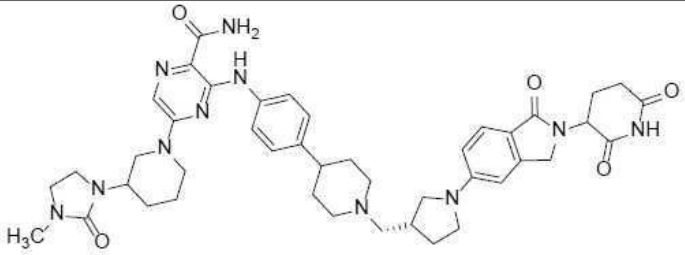
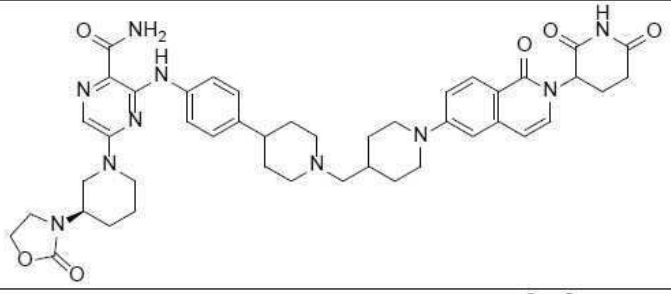
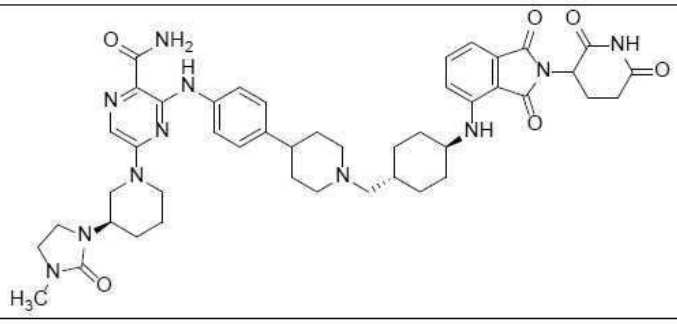
화합물 번호	구조
126	
127	
128	
129	
130	

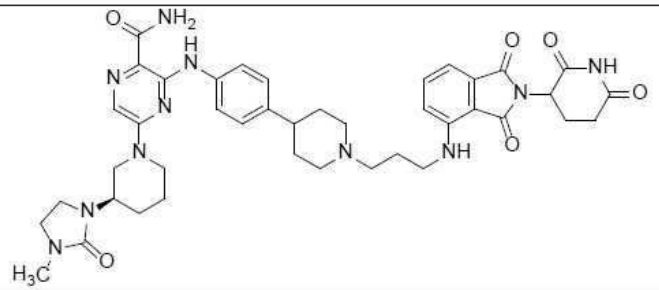
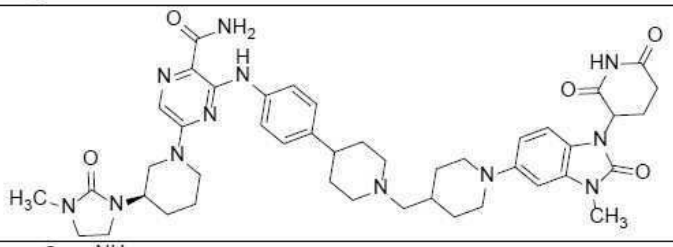
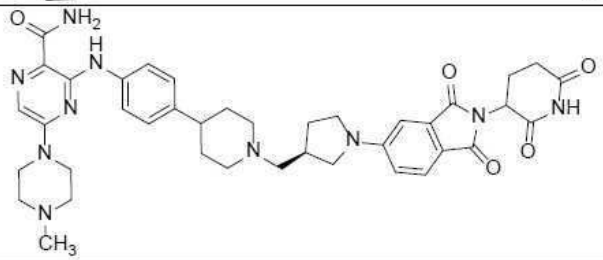
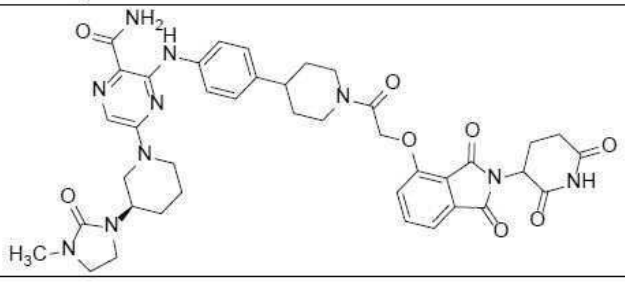
화합물 번호	구조
133	
134	
135	

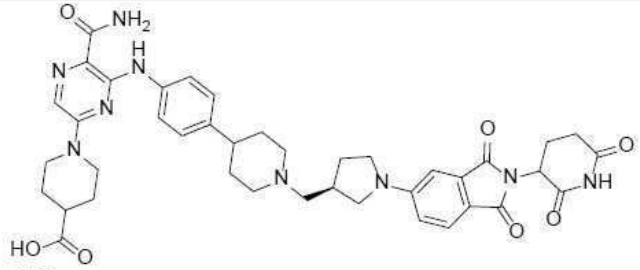
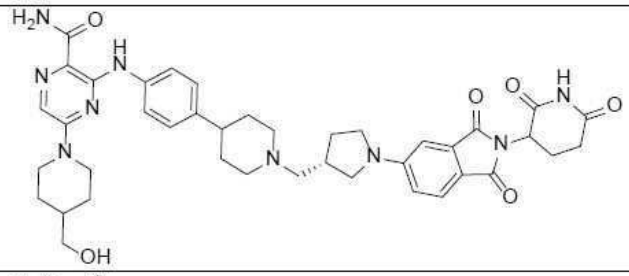
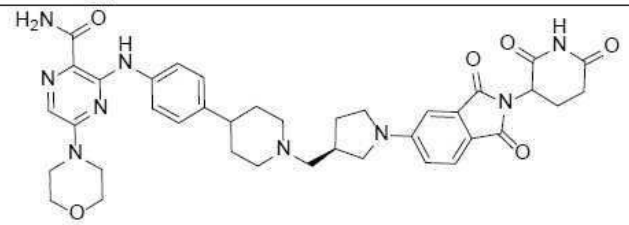
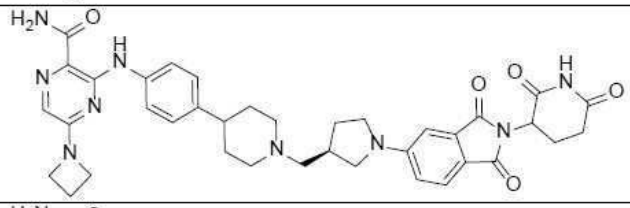
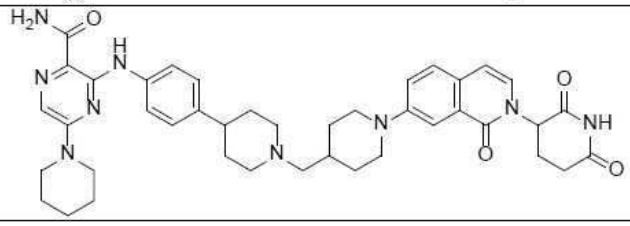
화합물 번호	구조
136	
138	
139	
140	

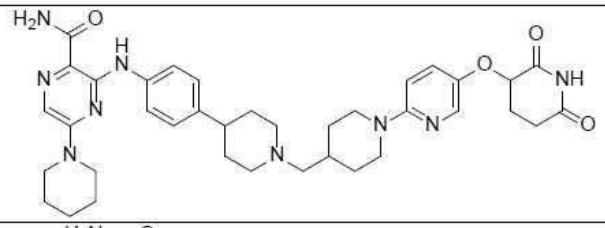
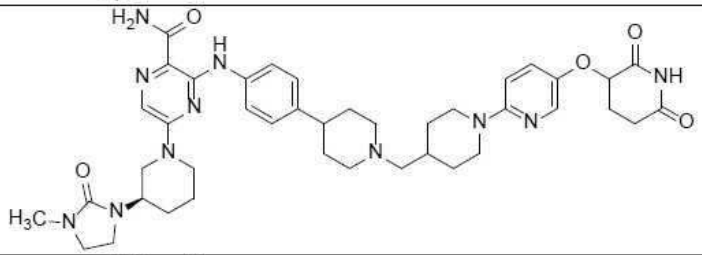
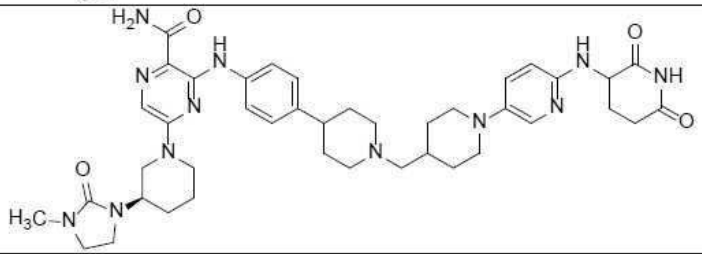
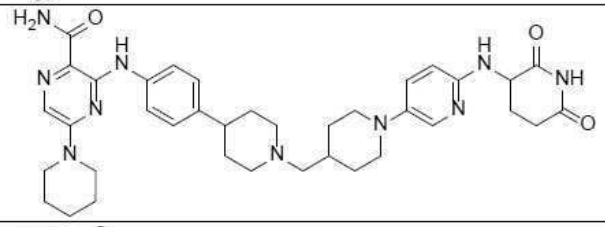
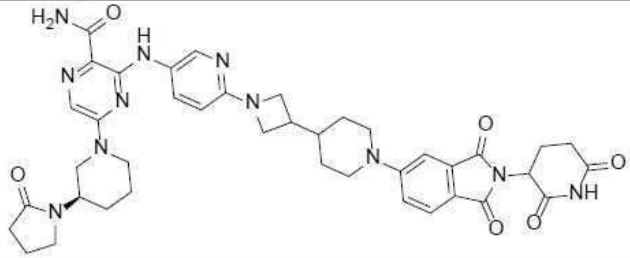
화합물 번호	구조
141	
142	
143	
144	

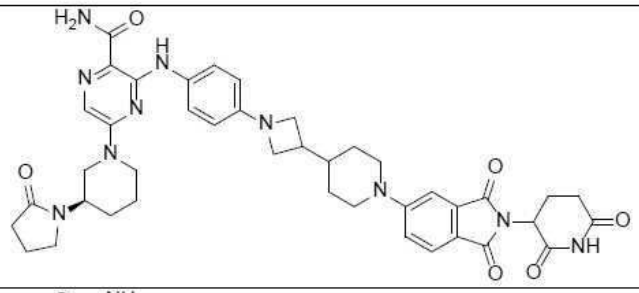
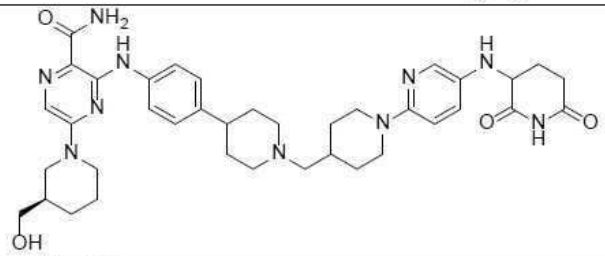
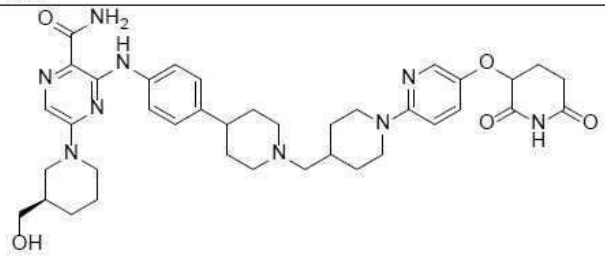
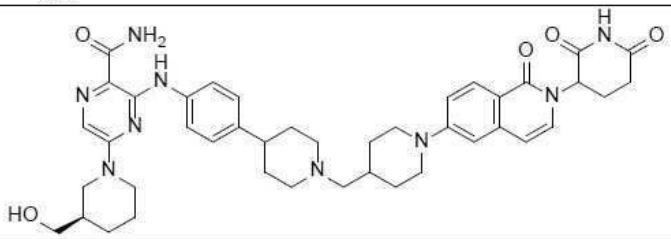
화합물 번호	구조
146	
148	
149	
150	

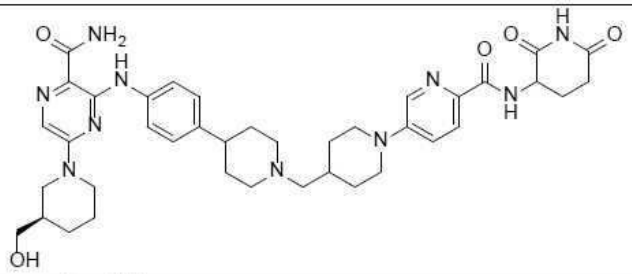
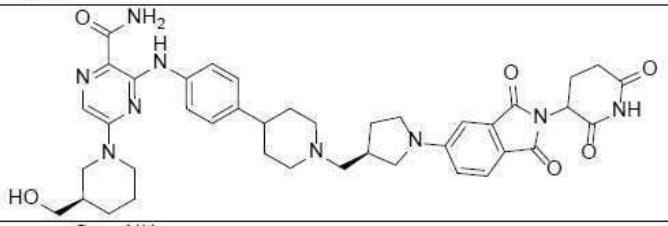
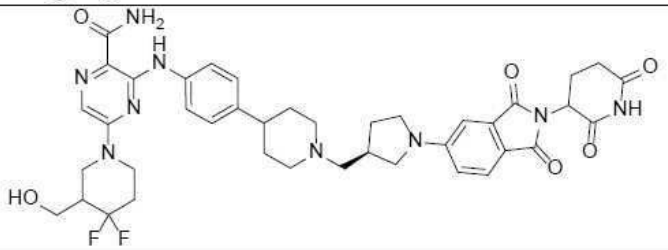
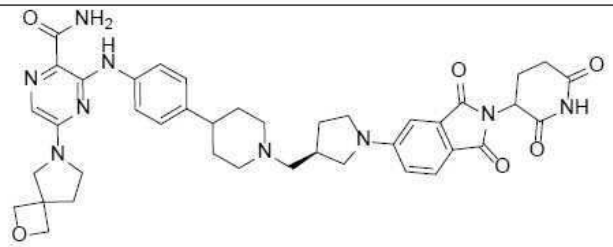
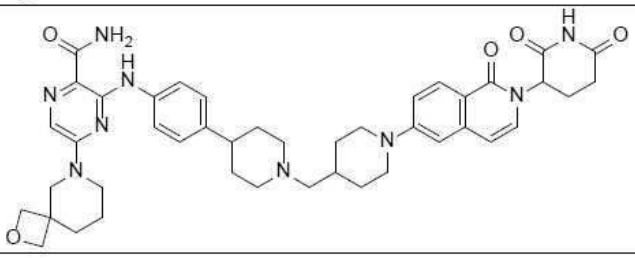
화합물 번호	구조
151	
152	
153	
154	

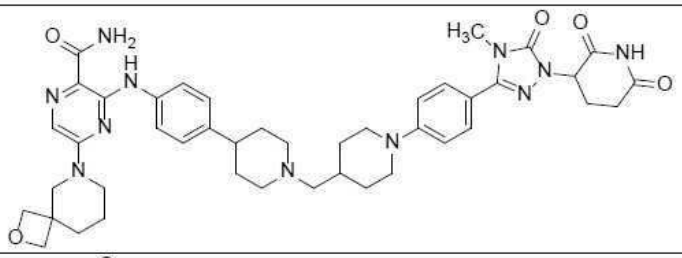
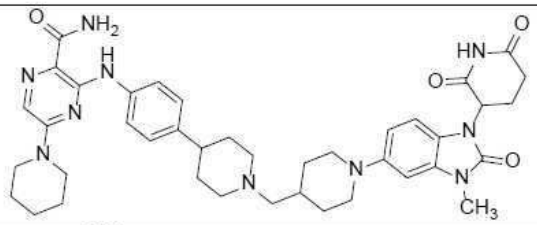
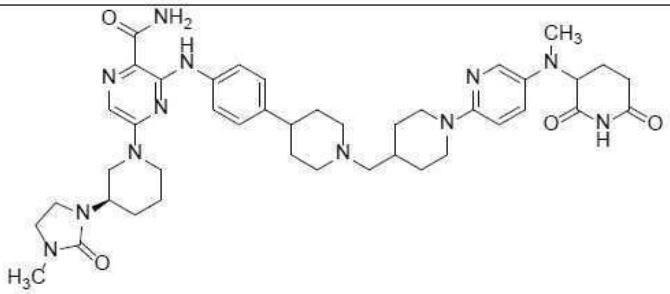
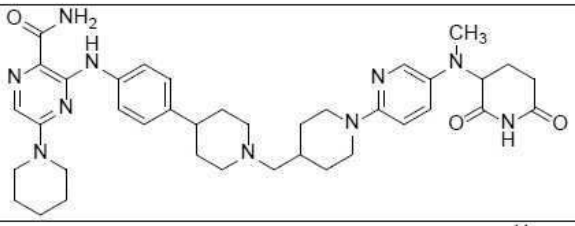
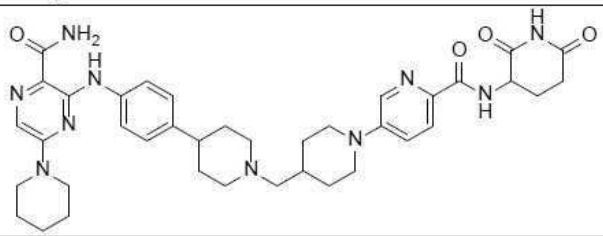
화합물 번호	구조
155	
156	
157	
158	

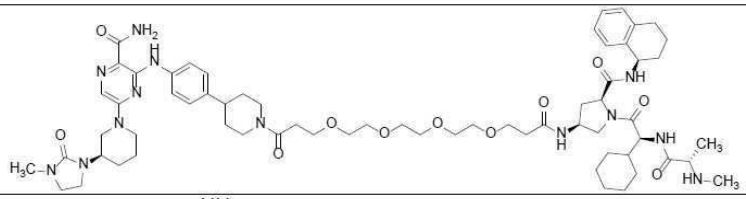
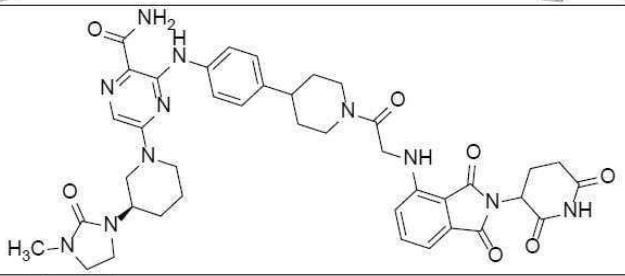
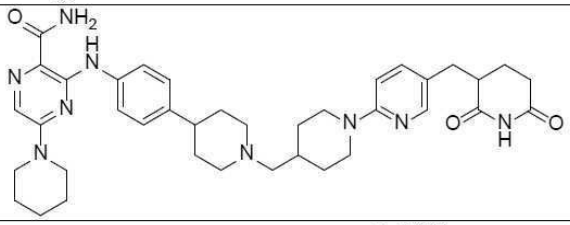
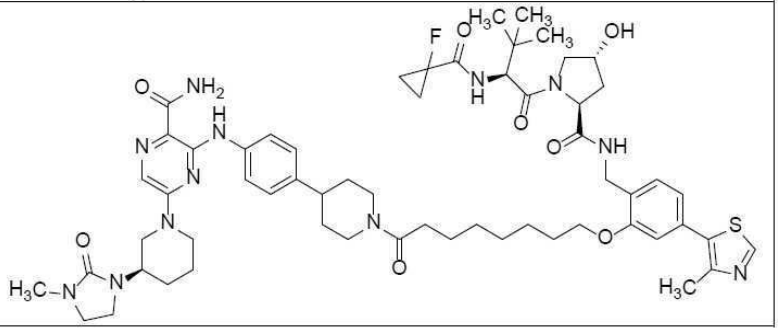
화합물 번호	구조
159	
160	
161	
162	
163	

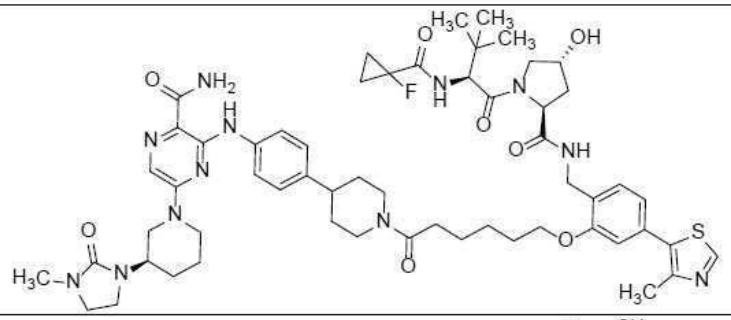
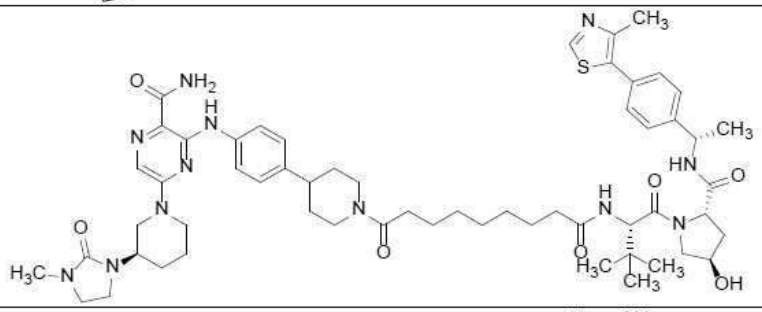
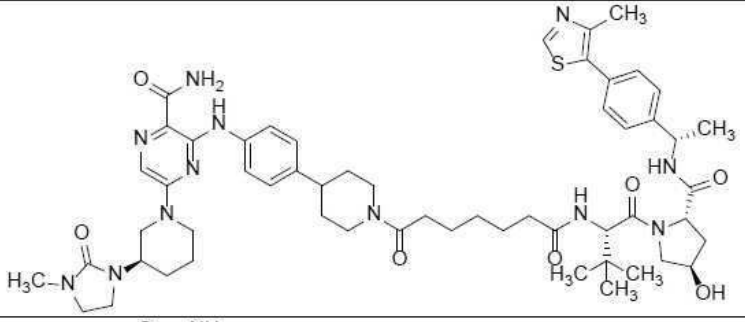
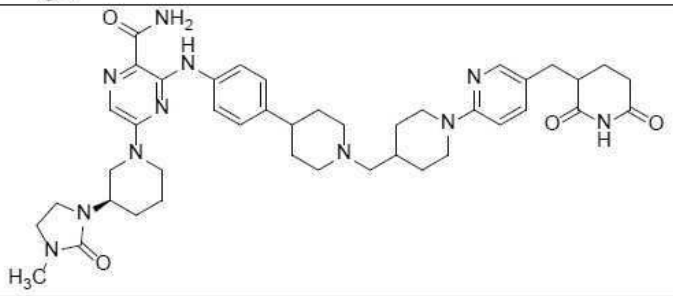
화합물 번호	구조
164	
165	
166	
167	
168	

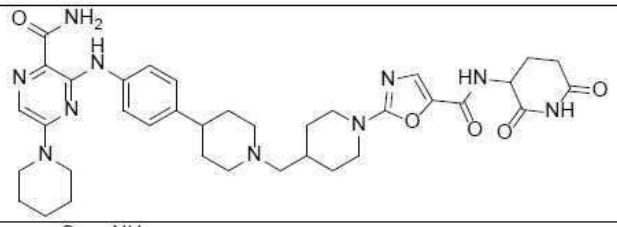
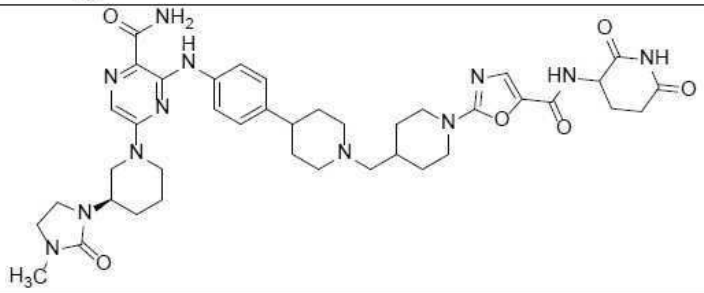
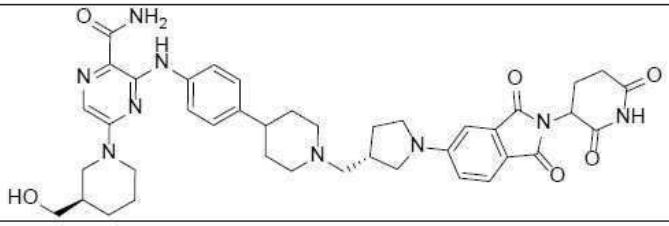
화합물 번호	구조
169	
170	
171	
172	

화합물 번호	구조
173	
174	
175	
176	
177	

화합물 번호	구조
178	
179	
180	
181	
182	

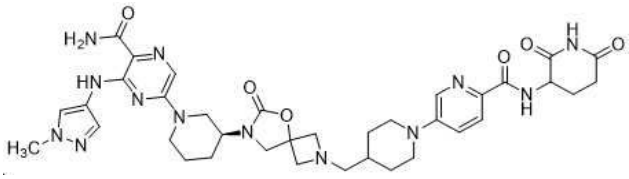
화합물 번호	구조
183	
184	
185	
186	

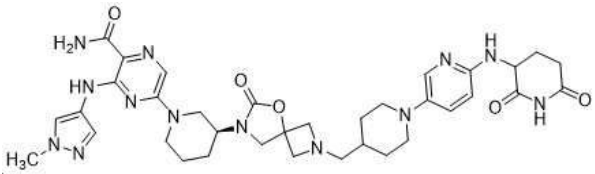
화합물 번호	구조
187	
188	
189	
190	

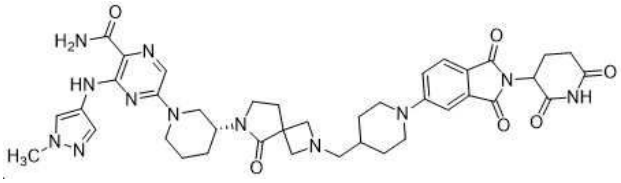
화합물 번호	구조
191	
192	
193	

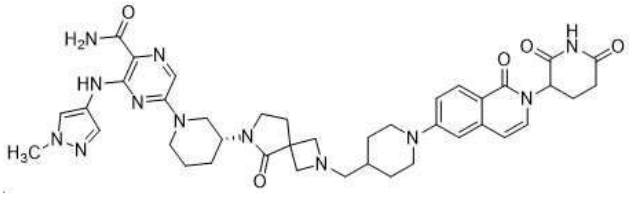
청구항 20

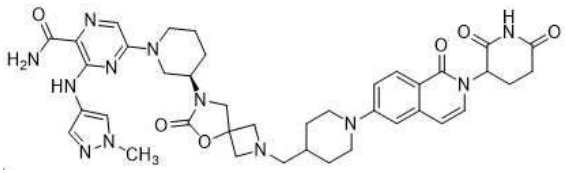
하기로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염:

화합물 131  ;

화합물 132  ;

화합물 137  ;

화합물 145  ; 및

화합물 147  .

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 비히클(vehicle), 또는 보조제(adjuvant)를 포함하는 약제학적 조성물로서, 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase)를 분해함으로써 매개된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 것이고, 여기서 질환 또는 장애가 암 또는 자가면역 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 브루톤 타이로신 키나제를 분해함으로써 매개된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 것이고, 여기서 질환 또는 장애가 암 또는 자가면역 질환인, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 질환 또는 장애가 암인, 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, 암이, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 골수증식성 질환(myeloproliferative disease), 다발 골수종(multiple myeloma), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome), 호지킨 질환(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 모발 세포 백혈병, 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 변연부 림프종(Marginal zone lymphoma), 및 여포성 림프종(follicular lymphoma)으로부터 선택된 혈액학적 암인, 화합물.

청구항 25

제22항에 있어서, 질환 또는 장애가 자가면역 질환인, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 자가면역 질환이 두드러기(uticaria), 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 이완불능(achalasia), 애디슨 질환(Addison's disease), 성인 스틸 질환(Adult Still's disease), 무감마글로불린혈증(agammaglobulinemia), 원형탈모증(alopecia areata), 아밀로이드증(amyloidosis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항-GBM/항-TBM 신염(nephritis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 자가면역 혈관부종(autoimmune angioedema), 자가면역 자율신경장애(autoimmune dysautonomia), 자가면역 뇌척수염(autoimmune encephalomyelitis), 자가면역 간염(autoimmune hepatitis), 자가면역 속귀 질환(autoimmune inner ear disease)(AIED), 자가면역 심근염(autoimmune myocarditis), 자가면역 난소염(autoimmune oophoritis), 자가면역 고환염(autoimmune orchitis), 자가면역 췌장염(autoimmune pancreatitis), 자가면역 망막증(autoimmune retinopathy), 축삭 및 뉴우런 신경장애(axonal and neuronal neuropathy)(AMAN), 발로 질환(Balo disease), 베체트 질환(Behcet's disease), 양성 점막 유천포창(benign mucosal pemphigoid), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 캐슬맨 질환(Castleman disease)(CD), 셀리악 질환(Celiac disease), 샤가스 질환(Chagas disease), 만성 염증성 탈수초성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)(CIDP), 만성 재발성 다초점 골수염(chronic recurrent multifocal osteomyelitis)(CRMO), 추르그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss Syndrome)(CSS) 또는 호산성 육아종증(Eosinophilic Granulomatosis)(EGPA), 흉터유사천포창(cicatricial pemphigoid), 코간 증후군(Cogan’s syndrome), 저온 응집 질환(cold agglutinin disease), 선천성 심 블록(congenital heart block), 콕사키 심근염(coxsackie myocarditis), 크레스트 증후군(CREST syndrome), 크론 질환(Crohn's disease), 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis), 피부근염(dermatomyositis), 데빅 질환(Devic's disease)(시속신경수염

(neuromyelitis optica)), 원판성 루푸스(discoid lupus), 드레슬러 증후군(Dressler's syndrome), 자궁내막증(endometriosis), 호산성 식도염(eosinophilic esophagitis)(EoE), 호산성 근막염(eosinophilic fasciitis), 결절성 홍반(erythema nodosum), 필수 혼합 한랭글로불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 에반스 증후군(evans syndrome), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유성 폐렴(fibrosing alveolitis), 거대세포성 동맥염(giant cell arteritis)(일시적 동맥염(temporal arteritis)), 거대 세포 심근염(giant cell myocarditis), 사구체신염(glomerulonephritis), 굿파스쳐 증후군(goodpasture's syndrome), 다발혈관염을 지닌 육아종증(granulomatosis with polyangiitis), 그레이브스 질환(Graves' disease), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 헤노흐-쇤라인 자반병(Henoch-Schonlein purpura)(HSP), 임신성 포진(herpes gestationis) 또는 천포창양 임신(pemphigoid gestationis)(PG), 화농성한성염(hidradenitis suppurativa)(여드름(Acne Inversa)), 저감마글로불린혈증(hypogammalglobulinemia), IgA 콩팥병증(nephropathy), IgG4-관련된 경화성 질환(sclerosing disease), 면역성 저혈소판 자색반(immune thrombocytopenic purpura)(ITP), 봉입체 근염(inclusion body myositis)(IBM), 간질성 방광염(interstitial cystitis)(IC), 연소성 관절염(juvenile arthritis), 소아 당뇨병(juvenile diabetes)(제1형 당뇨병), 소아 근염(juvenile myositis)(JM), 가와사키 질환(Kawasaki disease), 람베르트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 백혈구파괴 맥관염(leukocytoclastic vasculitis), 편평 태선(lichen planus), 경화 태선(lichen sclerosus), 목질 결막염(ligneous conjunctivitis), 선상 IgA 질환(linear IgA disease)(LAD), 루푸스(lupus), 만성 라임 질환(lyme disease chronic), 메니에르 질환(Meniere's disease), 현미경다발혈관염(microscopic polyangiitis)(MPA), 혼합결합조직질환(mixed connective tissue disease)(MCTD), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 무차-하버만 질환(Mucha-Habermann disease), 다초점성 운동신경병증(Multifocal Motor Neuropathy)(MMN) 또는 MMNCB, 다발 경화증(multiple sclerosis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 근염(myositis), 기면증(narcolepsy), 신생아 낭창(neonatal lupus), 시속 신경수염(neuromyelitis optica), 호중구감소증(neutropenia), 눈 흉터유사천포창(ocular cicatricial pemphigoid), 시신경염(optic neuritis), 재발성 류마티즘(palindromic rheumatism)(PR), PANDAS, 방종양성 소뇌 변성(paraneoplastic cerebellar degeneration)(PCD), 발작성 야간혈색뇨(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)(PNH), 안면편측 위축증(Parry Romberg syndrome), 평면부염(pars planitis)(말초 신경염(peripheral uveitis)), 파소니지-터너 증후군(Parsonnage-Turner syndrome), 수포창(pemphigus), 말초 신경증(peripheral neuropathy), 경막성 뇌척수염(perivenous encephalomyelitis), 악성 빈혈(pernicious anemia)(PA), 포엠스 증후군(POEMS syndrome), 결절성다발성 동맥염(polyarteritis nodosa), 다각형 증후군(polyglandular syndrome) 제I형, 제II형, 제III형, 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발근육염(polymyositis), 심근경색후 증후군(postmyocardial infarction syndrome), 심막절개술후 증후군(postpericardiotomy syndrome), 원발 쓸개관 간경화증(primary biliary cirrhosis), 원발 경화 쓸개관염(primary sclerosing cholangitis), 프로게스테론 피부염(progesterone dermatitis), 건선, 건선 관절염(psoriatic arthritis), 순수 적혈구 무형성(pure red cell aplasia)(PRCA), 괴저성 농피증(pyoderma gangrenosum), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 반응 관절염(reactive arthritis), 반사교감신경이상증(reflex sympathetic dystrophy), 재발성 다발연골염(relapsing polychondritis), 하지불안 증후군(restless legs syndrome)(RLS), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 류마티스성 열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 슈미트 증후군(Schmidt syndrome), 공막염(scleritis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 정자 및 고환 자가면역성(sperm and testicular autoimmunity), 강직 인간 증후군(stiff person syndrome)(SPS), 아급성 세균심내막염(subacute bacterial endocarditis)(SBE), 수삭 증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염(sympathetic ophthalmia)(SO), 다카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 관자 동맥염(temporal arteritis)(거대 세포 동맥염(giant cell arteritis)), 혈소판감소자색반(thrombocytopenic purpura)(TTP), 톨로사-헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome)(THS), 횡단 척수염(transverse myelitis), 제1형 당뇨병(Type 1 diabetes), 궤양성 대장염(ulcerative colitis)(UC), 미분화 결합 조직 질환(undifferentiated connective tissue disease)(UCTD), 포도막염(uveitis), 맥관염(vasculitis), 백반증(vitiligo), 보그트-고야나기-하라다 질환(Vogt-Koyanagi-Harada Disease), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)(또는 다발혈관염을 지닌 육아종증(Granulomatosis with Polyangiitis))으로부터 선택된, 화합물.

청구항 27

제21항에 있어서, 질환 또는 장애가 암인, 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 암이, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발 골수종, 골수이형성 증후군, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 백혈병, 외투세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 변연부 림프종, 및 여포성 림프종으로부터 선택된 혈액학적 암인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제21항에 있어서, 질환 또는 장애가 자가면역 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 자가면역 질환이 두드러기, 이식체-대-숙주 질환, 심상성 천포창, 이완불능, 애디슨 질환, 성인 스틸 질환, 무감마글로불린혈증, 원형탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경장애, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 속귀 질환(AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막증, 축삭 및 뉴우런 신경장애(AMAN), 발로 질환, 베체트 질환, 양성 점막 유천포창, 수포성 유천포창, 캐슬맨 질환(CD), 셀리악 질환, 샤가스 질환, 만성 염증성 탈수초성 신경병증(CIDP), 만성 재발성 다초점 골수염(CRMO), 추르그-스트라우스 증후군(CSS) 또는 호산성 육아종증(EGPA), 흉터유사천포창, 코간 증후군, 저온 응집 질환, 선천성 심 블록, 콕사키 심근염, 크레스트 증후군, 크론 질환, 포진성 피부염, 피부근염, 데빅 질환(시속신경수염), 원판성 루푸스, 드레슬러 증후군), 자궁내막증, 호산성 식도염EoE), 호산성 근막염, 결절성 홍반, 필수 혼합 한랭글로불린혈증, 에반스 증후군, 섬유근통, 섬유성 폐렴, 거대세포성 동맥염(일시적 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 다발혈관염을 지닌 육아종증, 그레이브스 질환, 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쉰라인 자반병(HSP), 임신성 포진 또는 천포창양 임신(PG), 화농성한성염(여드름), 저감마글로불린혈증, IgA 콩팥병증, IgG4-관련된 경화성 질환, 면역성 저혈소판 자색반(ITP), 봉입체 근염(IBM), 간질성 방광염(IC), 연소성 관절염, 소아 당뇨병(제1형 당뇨병), 소아 근염(JM), 가와사키 질환, 람베르트-이튼 증후군, 백혈구파괴 맥관염, 편평 태선, 경화 태선, 목질 결막염, 선상 IgA 질환(LAD), 루푸스, 만성 라임 질환, 메니에르 질환, 현미경다발혈관염(MPA), 혼합결합조직질환(MCTD), 무렌 궤양, 무차-하버만 질환, 다초점성 운동신경병증(MMN) 또는 MMNCB, 다발 경화증, 중증 근무력증, 근염, 기면증, 신생아 낭창, 시속 신경수염, 호중구감소증, 눈 흉터유사천포창, 시신경염, 재발성 류마티즘(PR), PANDAS, 방종양성 소뇌 변성(PCD), 발작성 야간혈색뇨(PNH), 안면편측 위축증, 평면부염(말초 신경염), 파소니지-터너 증후군, 수포창, 말초 신경증, 경막성 뇌척수염, 악성 빈혈(PA), 포엠스 증후군, 결절성다발성 동맥염, 다각형 증후군 제I형, 제II형, 제III형, 류마티스성 다발근통, 다발근육염, 심근경색후 증후군, 심막절개술후 증후군, 원발 쓸개관 간경화증, 원발 경화 쓸개관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선 관절염, 순수 적혈구 무형성(PRCA), 괴저성 농피증, 레이노 현상, 반응 관절염, 반사교감신경이상증, 재발성 다발연골염, 하지불안 증후군(RLS), 후복막 섬유증, 류마티스성 열, 류마티스성 관절염, 유육종증, 슈미트 증후군, 공막염, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역성, 강직 인간 증후군(SPS), 아급성 세균심내막염(SBE), 수삭 증후군, 교감성 안염(SO), 다카야수 동맥염, 관자 동맥염(거대 세포 동맥염), 혈소판감소자색반(TTP), 톨로사-헌트 증후군(THS), 횡단 척수염, 제1형 당뇨병, 궤양성 대장염(UC), 미분화 결합 조직 질환(UCTD), 포도막염, 맥관염, 백반증, 보그트-고야나기-하라다 질환, 및 베게너 육아종증(또는 다발혈관염을 지닌 육아종증)으로부터 선택된, 약제학적 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참고

[0002] 본 PCT 출원은 2018년 10월 15일자로 출원된 미국 가특허원 제62/745,786호; 2018년 11월 15일자로 출원된 미국 가특허원 제62/767,819호; 2019년 4월 19일자로 출원된 미국 가특허원 제62/836,398호; 2019년 8월 16일자로 출원된 미국 가특허원 제62/887,812호; 및 2019년 9월 18일자로 출원된 미국 가특허원 제62/901,984호의 이익을 주장한다. 이들 문서 각각은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 표적화된 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase)(BTK)를 단백질분해적(proteolytically)으로 분해하기 위한 신규한 이작용성 화합물(bifunctional compound) 및 BTK에 의해 조절된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 배경

[0006] B 세포 수용체(BCR) 신호전달은 B 세포 발달 뿐만 아니라, 성숙한 B 세포 활성화, 신호전달 및 생존도 제어한다. BCR 신호전달 경로의 잘못된 조절(mis-regulation)은 B 세포 기능을 포함하는 다수의 질환 징후와 연관되어 있으며, 표적화 B 세포 및 BCR 신호전달은 명확한 치료학적 잠재능을 갖는다(Woyach, et al.; Blood. 120(6); 1175-1184. 2012.). 예를 들면, CD20를 표적화하는 모노클로날 항체(monoclonal antibody)를 지닌 B 세포의 고갈은 B 세포 악성종양 및 자가-면역 및 염증성 질환의 치료시 유의적인 효과를 갖는다(Cang, et al.;

J Hematolo Oncol. 5; 64, 2012.).

[0007] BTK는 키나제의 TEC 계열의 구성원이며 BCR 경로에서 중요한 신호전달 허브(signaling hub)이다. BTK에서의 돌연변이는 X-연결된 무감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinaemia)(XLA)을 야기하며, 여기서 B 세포 성숙이 손상되어, 감소된 면역글로불린 생산을 야기한다(Hendriks, et al.; Expert Opin Ther Targets 15; 1002-1021, 2011.). B 세포 신호전달에서 BTK의 중심적인 역할 및 기능은 BTK가 B 세포 악성종양 뿐만 아니라 자가면역 및 염증성 질환에 대한 매력적인 치료학적 표적이 되도록 한다. BTK의 공유결합성 억제제인 이브루티닙은 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia)(CLL), 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma)(MCL) 및 다른 B 세포 악성종양 뿐만 아니라 이식체-대-숙주 질환(graft-versus-host disease)(GvHD)을 치료하는 것으로 입증되었다(Miklos, et al.; Blood. 120(21); 2243-2250. 2017). 현재, 이브루티닙 및 2 세대 BTK 억제제는 종양학 및 면역-관련된 징후, 예를 들면, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)에 대해 시험되고 있다(Akinleye, et al.; J of Hematolo Oncol. 6: 59, 2013; Liu, et al.; J Pharm and Exper Ther. 338(1): 154-163. 2011; Di Paolo, et al.; Nat Chem Biol. 7(1): 41-50. 2011).

[0008] 화학량론적 억제의 대안으로서, BTK의 단백질분해성 분해는 BCR 신호전달을 효과적으로 차단함으로써 B 세포 기능에 대해 놀라운 결과를 가질 수 있다. BTK 단백질의 제거는 BTK 키나제 활성 뿐만 아니라 BTK의 어떠한 단백질 상호작용 또는 스캐폴딩 기능(scaffolding function)도 억제한다. BTK의 특이적인 분해는 헤테로이작용성 소분자(small molecule)를 사용하여 BTK를 유비퀴틴 리가제(ubiquitin ligase)로 보충함으로써 BTK의 유비퀴틴화 및 프로테오좀 분해(proteasomal degradation)를 촉진함으로써 달성될 수 있다. 탈리도미드 유도체, 예를 들어, 레날리도미드 또는 포말리도미드는 유비퀴틴 리가제 복합체의 구성성분인, 세레블론(cereblon)(CRBN)에 대한 잠재적인 기질을 보충하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 독특한 치료학적 접근법은 화학량론적 BTK 억제의 메카니즘과는 구별되는 BTK 활성 및 BCR 신호전달을 방해하기 위한 작용 메카니즘을 나타낼 수 있다. 또한, 이러한 분해성 접근법은 BTK의 C481S 돌연변이된 형태를 효과적으로 표적화할 수 있으며, 이러한 돌연변이는 임상적으로 관찰되어 왔으며 이브루티닙에 의한 억제에 대해 내성을 부여한다(Woyach, et al.; Blood. 120(6): 1175-1184. 2012.).

발명의 내용

해결하려는 과제

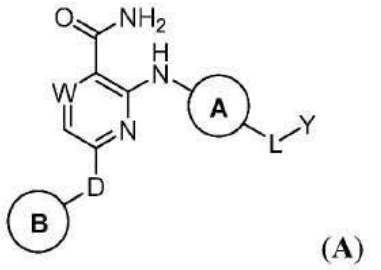
[0009] 현재, 유비퀴틴 단백질분해성 경로를 통해 BTK의 단백질분해성 분해를 유도할 수 있는 이작용성 분자에 대한 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명은 유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 BTK의 단백질분해성 분해를 유도하는 이작용성 화합물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 화학식 (**A**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



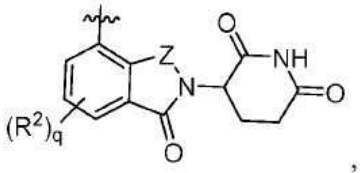
(**A**)

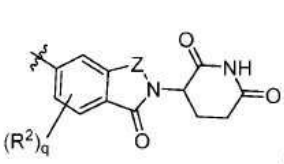
[0013]

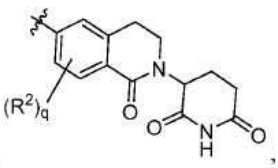
[0014] 상기 화학식 (**A**)에서,

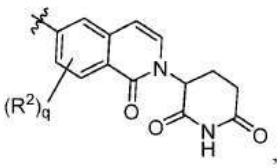
[0015] W는 CH 또는 N이고; D는 결합 또는 -NH-이고; 환 A는 페닐, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 5 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고, 여기서 환 A는 할로, -CN, -COOH, NH_2, 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 환 B는 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴, 4 내지 6원

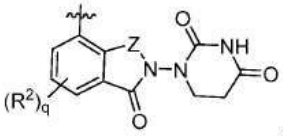
헤테로사이클로알킬, 또는 8 내지 10원(예컨대, 8 또는 9원 또는 9 또는 10원) 스피로 비사이클릭헤테로사이클이고, 여기서 환 B는 임의 치환되고, 여기서 환 B의 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 결합, $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7-12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-8}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수(예컨대, 1, 2, 또는 3)이고; Y는

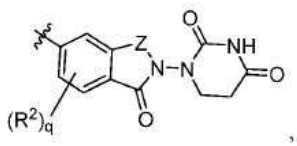


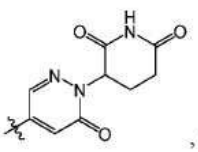


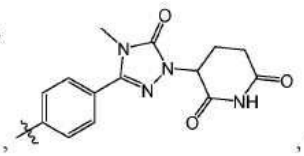


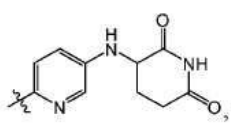


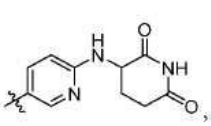


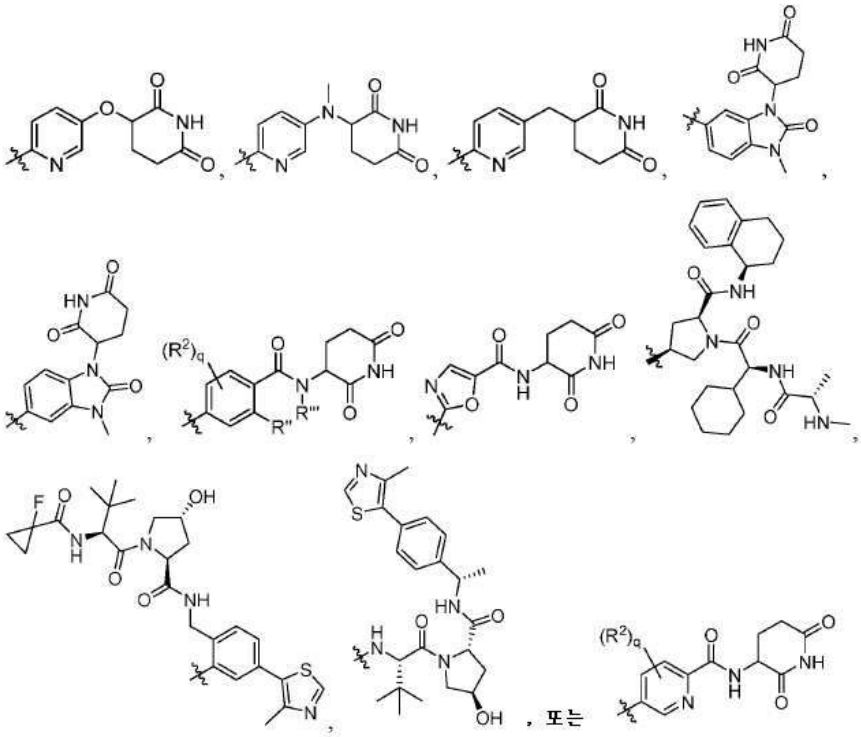








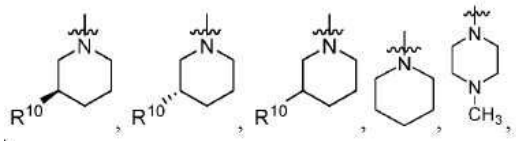


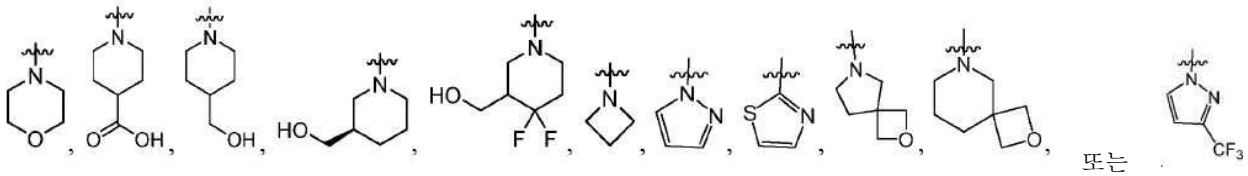


이고, 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로, -CN, 또는 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 할로, -CN, -COOH, $-COONH_2$, $-NH_2$, 또는 $-CF_3$의 3개 이하의 예로 임의로 및 독립적으로 치환되고, 각각의 R" 및 R"'는 독립적으로 H이거나, 이들이 부착된 원자와 함께, 5 또는 6원의 부분 불포화된 또는 완전히 불포화된 벤조 융합된 헤테로사이클을 형성하고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

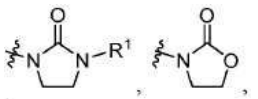
[0016] 일부 구현예에서, 환 B는 1 또는 2개의 질소 원자를 가진 임의 치환된 5 또는 6원의 헤테로사이클로알킬이다.

[0017] 일부 구현예에서, 환 B는 N 및 S로부터의 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 또는 6원의 헤테로아릴이다.

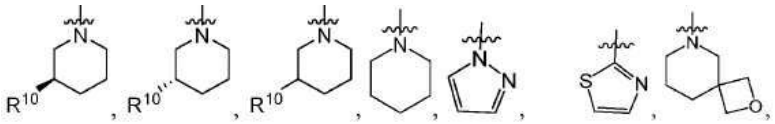
[0018] 일부 구현예에서, 환 B는 

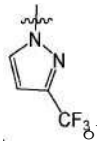


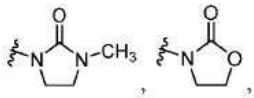
또는

이고, 여기서 R^{10}은 

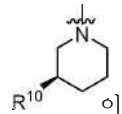
또는

이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이다. 예를 들면, 환 B는 

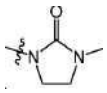
또는 

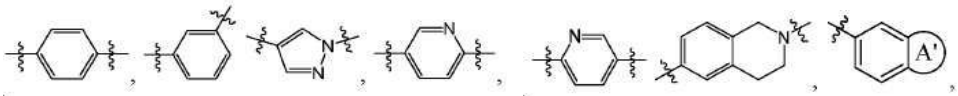
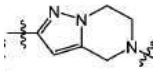
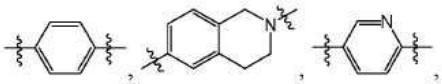
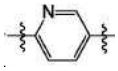
이고, 여기서 R^{10}은 

또는

이다. 그리고, 일부 예에서, 환 B는 

이다. 다른 예에서, R^{10}은


이다.

[0019] 일부 구현예에서, 환 A는  , 또는  이고, 여기서 환 A'는 이들이 융합된 페닐 환과 함께 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고 여기서 비사이클릭 헤테로아릴(즉, 환 A'를 포함하는 비사이클릭 헤테로아릴)은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. 예를 들면, 환 A는  , 또는  이다.

[0020] 일부 구현예에서, X^1, X^2, 및 X^5 중 적어도 하나는 -N(R)-, -C(O)-N(R)-, 또는 $-CH_2-$이다.

[0021] 일부 구현예에서, X^1은 -C(O)-N(R)-이다.

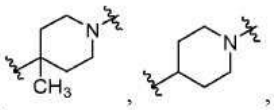
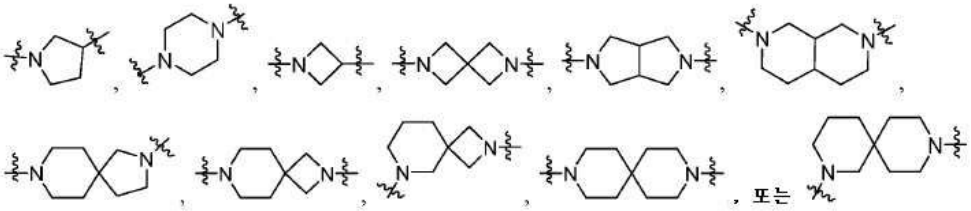
[0022] 일부 구현예에서, X^2는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다.

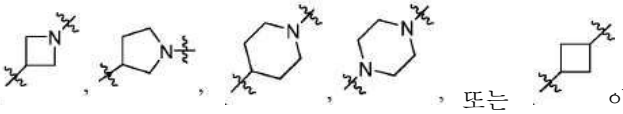
[0023] 일부 구현예에서, X^3은 결합, , $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 -N(R)-이다.

[0024] 일부 구현예에서, X^4는 결합, $-CH_2-$, 또는 -N(R)-이다.

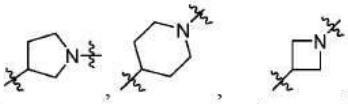
[0025] 일부 구현예에서, X^5는 결합이다.

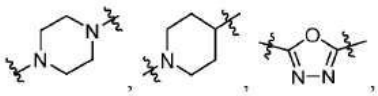
[0026] 일부 구현예에서, X^1은 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$이고, m은 1이고, X^2는 -C(O)-N(R)-이다.

[0027] 일부 구현예에서, X^1은 $-CH_2-$, -C(O)-,  ,  , 또는 이다.

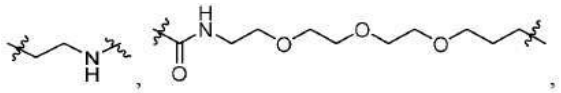
[0028] 일부 구현예에서, X^2는 결합, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-,  , 또는 이다.

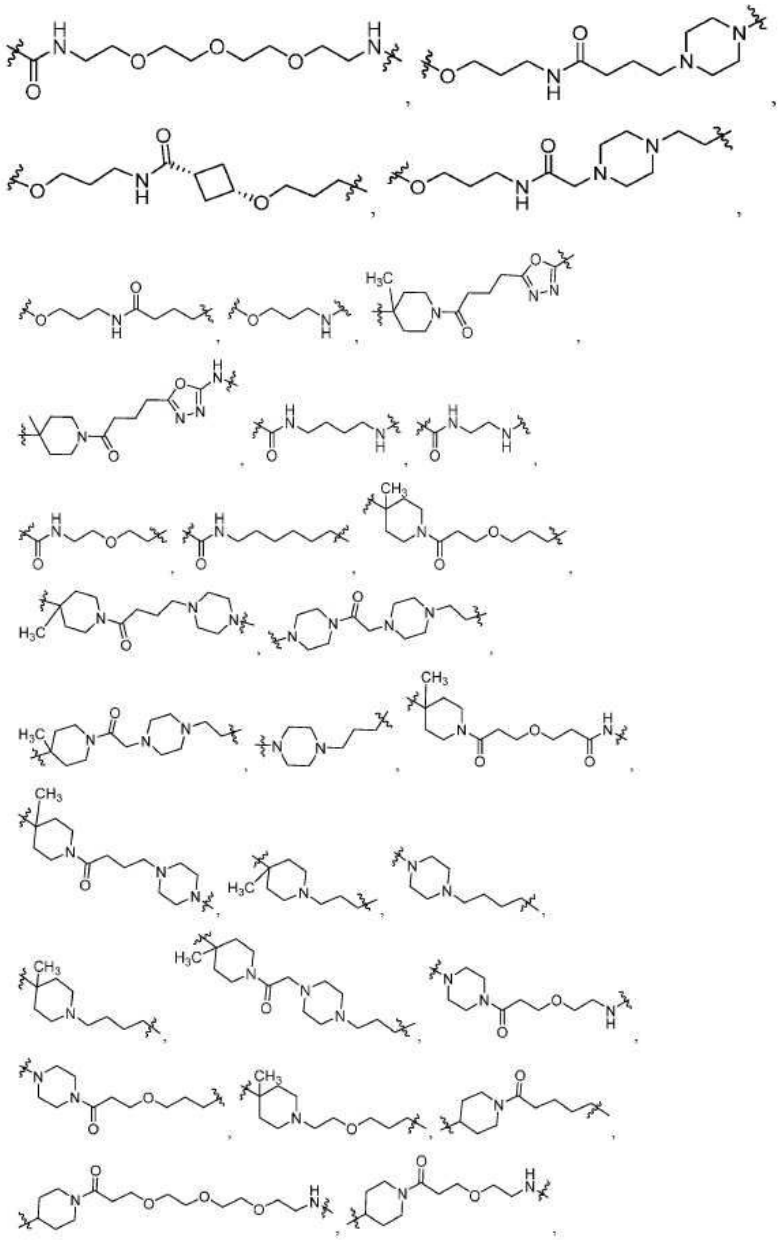
[0029] 일부 구현예에서, X^3는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원 사이클로알킬, 또는 -N(R)-이다.

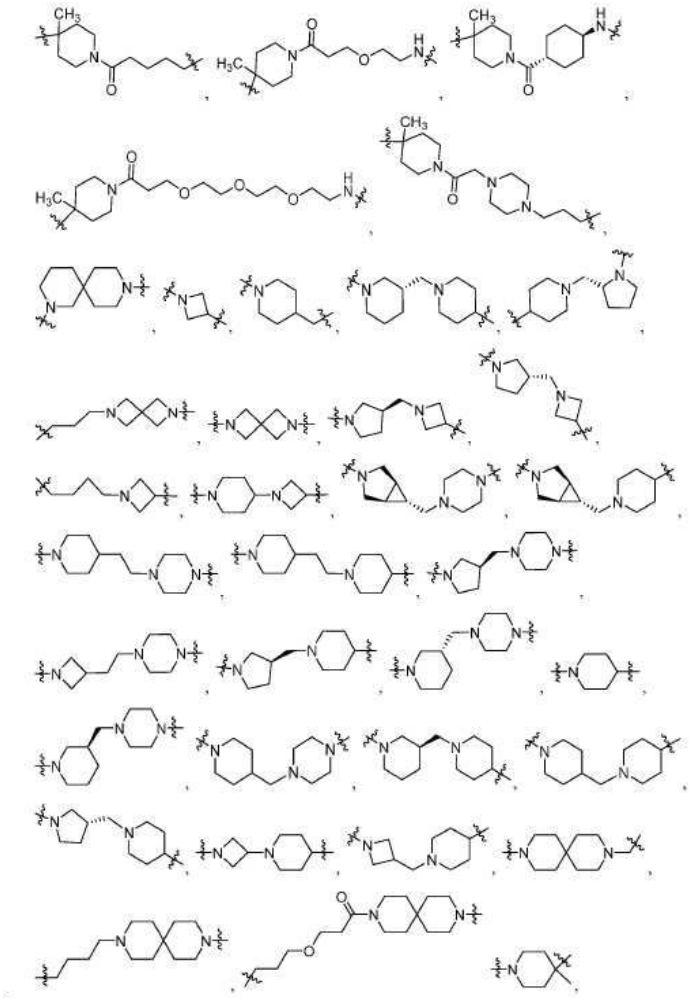
[0030] 일부 구현예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -NH-,  , 또는 이다.

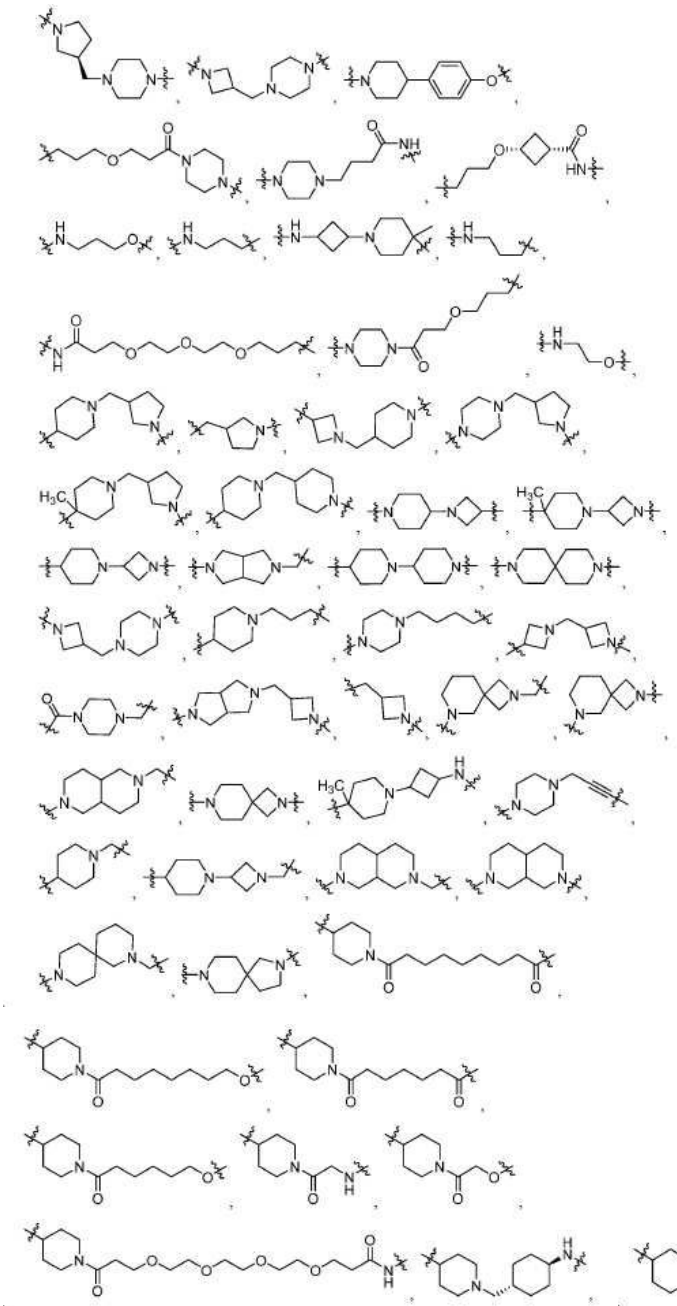
[0031] 일부 구현예에서, X^4는 결합,  , $-C_{1-4}$ 알킬-, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, 또는 $-N(R)-$이다.

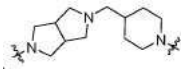
[0032] 일부 구현예에서, X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$이다.

[0033] 일부 구현예에서, L은 

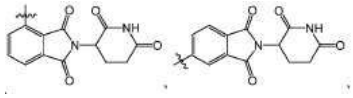


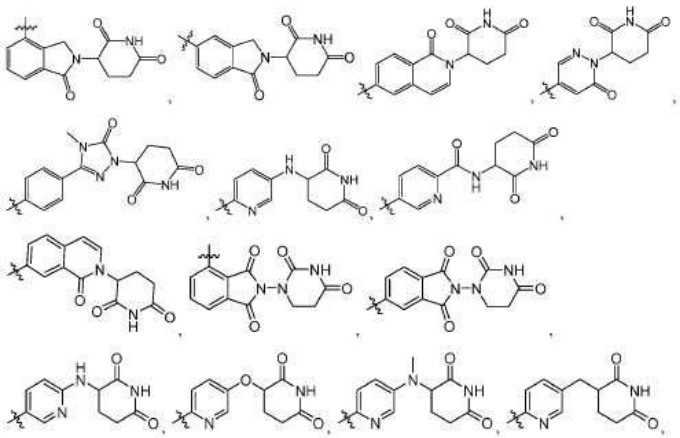


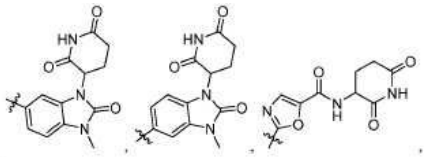


또는  이다.

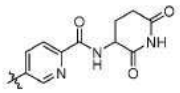
[0034] 일부 구현예에서, Y는







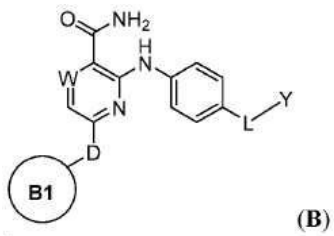
또는

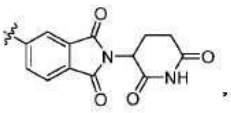
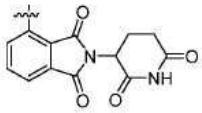

이다.

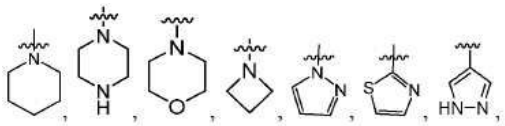
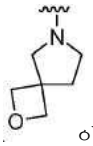
[0035] 일부 구현예에서, W는 N이다.

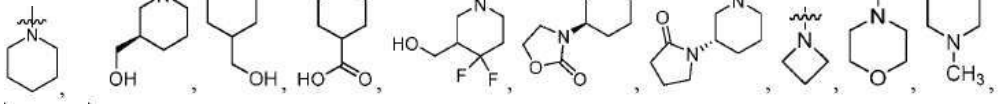
[0036] 일부 구현예에서, D는 결합이다.

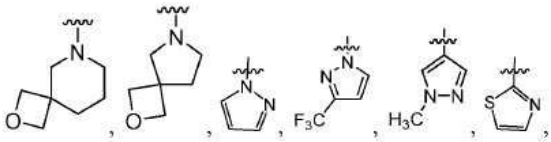
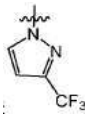
[0037] 본 발명은 또한 화학식 (B)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

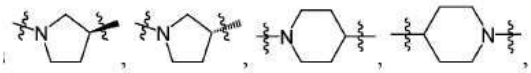
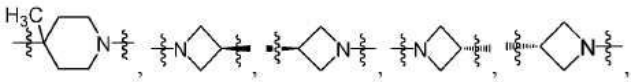
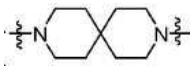
[0038] 
(B)

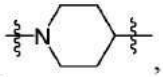
[0039] 상기 화학식 (B)에서, W는 CH 또는 N이고; D는 결합 또는 -NH-이고; 환 B1은 4 내지 6원의, 완전히 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 8 내지 10원의 완전히 포화된 스피로 비사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 B1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고, 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, -C(O)OH, $-CH_2OH$, 또는 옥소로 임의 치환되고 N 또는 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-C\equiv C-$, 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  , 또는 
이다.

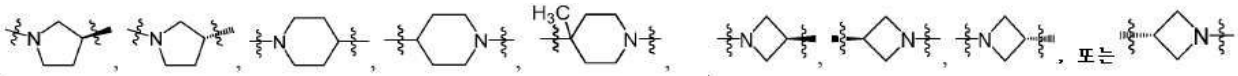
[0040] 일부 구현예에서, 환 B1은  , 또는 
이고, 환 B1은 $-CH_3$, $-CH_2OH$, -C(O)OH, $-CF_3$, -F, , 및
로부터 선택된 임의 치환된 1 내지 3개의 그룹이다.

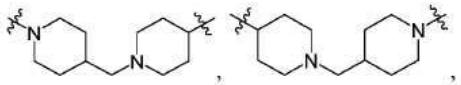
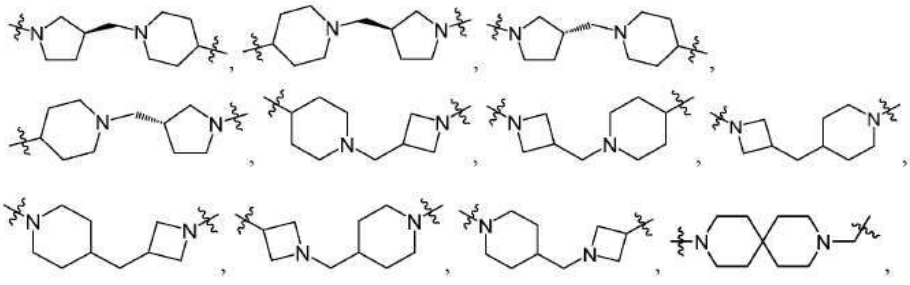
예를 들면, 환 B1은 



또는 이다. 다른 예에서, 환 B1은 또는 이다.

[0041] 일부 구현예에서, X^1은 

또는  이다.

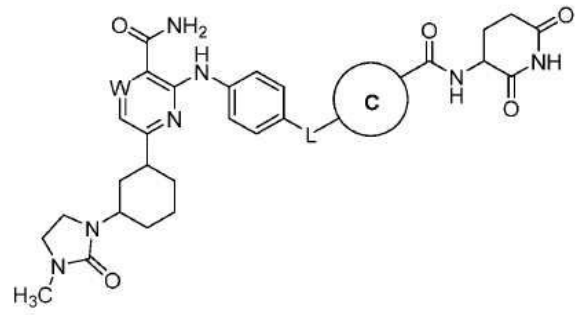
[0042] 일부 구현예에서, X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합, $-C_{1-3}$ 알킬-, -C(O)-,  , 또는 이다.

[0043] 일부 구현예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^3은 결합, 
또는
이다.

[0044] 일부 구현예에서, L은 

또는 이다.

[0045] 일부 구현예에서, W는 N이고 D는 결합이다.

[0046] 본 발명은 또한 화학식 (C)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

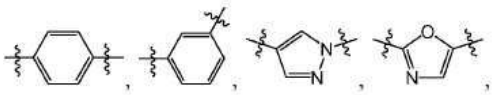
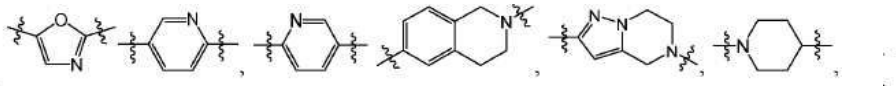
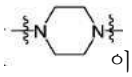
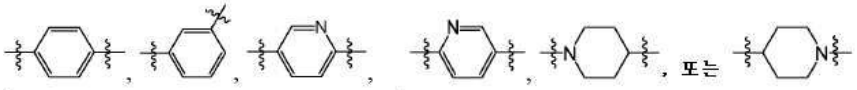


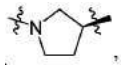
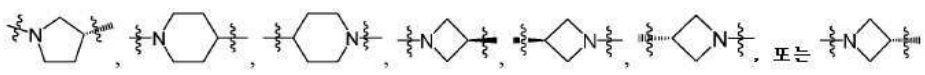
(C)

[0047]

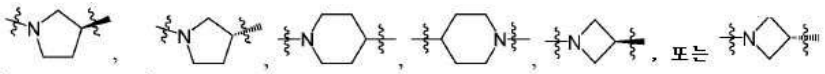
[0048] 상기 화학식 (C)에서

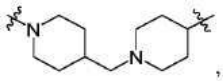
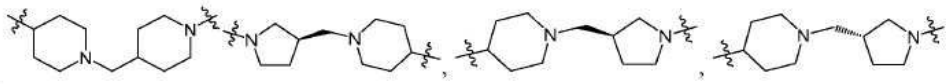
[0049] W는 CH 또는 N이고; 환 C는 페닐 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화된 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 C의 페닐 및 헤테로사이클 각각은 임의 치환되고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)m-$, $-O-(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 및 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$으로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, —C≡C—, 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이다.

[0050] 일부 구현예에서, 환 C는   또는  이다. 예를 들면, 환 C는  이다.

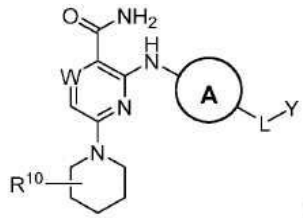
[0051] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^1은   이다.

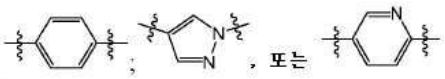
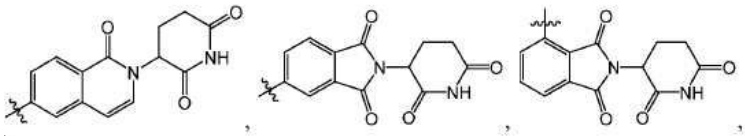
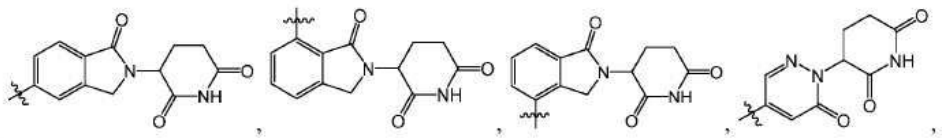
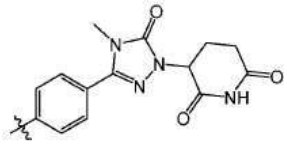
[0052] 일부 구현예에서, X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합 또는 $-C_{1-3}$ 알킬-이다.

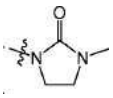
[0053] 일부 구현예에서, X^3은 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^3은  , 또는 이다.

[0054] 일부 구현예에서, L은  ,  , 또는 이다.

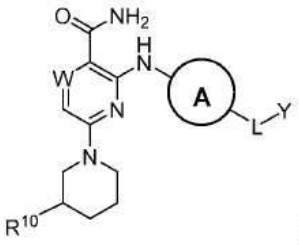
[0055] 본 발명은 또한 화학식 (**D**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0056] 
(**D**)

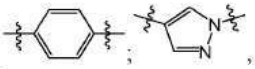
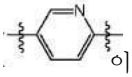
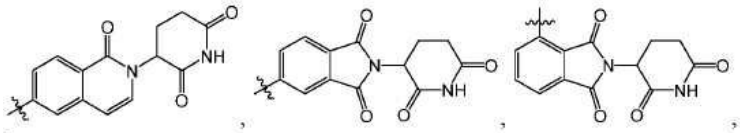
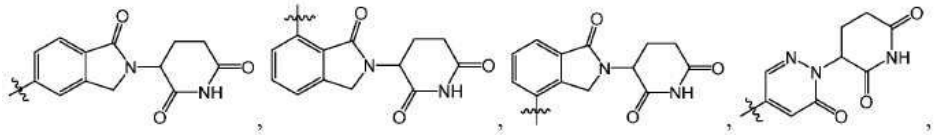
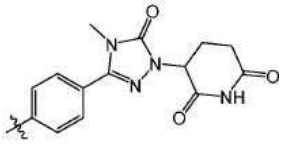
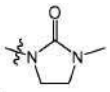
[0057] 상기 화학식 (**D**)에서, W는 CH 또는 N이고; 환 A는  이거나; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 $-C_{1-5}$ 알킬- 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; Y는  ,  , 또는  이고; R^{10}은 할로, -H, $-C_{1-5}$ 알킬, -3 내지 6원 사이클로알킬, 5 또는 6원 헤테로사이

클로알킬, -CN, -OH, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH,  또는 이다.

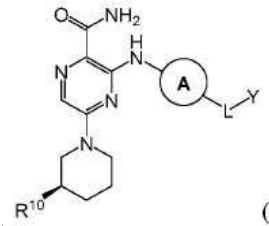
[0058] 본 발명은 또한 화학식 (**D-1**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0059] 

(**D-1**)

[0060] 상기 화학식 (**D-1**)에서, W는 CH 또는 N이고; 환 A는  , 또는  이고; L은 -X^1-X^2-X^3-이고; X^1은 -C_{1-5} 알킬- 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환되고; X^2는 결합, -C_{1-5} 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환되고; X^3은 결합, -C_{1-4} 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환되고; Y는  ,  , 또는  이고; R^{10}은  또는 이다.

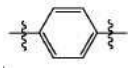
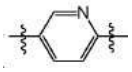
[0061] 일부 구현예에서, 화학식 (**D**)의 화합물은 화학식 (**D-2**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

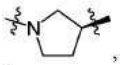
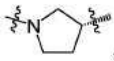
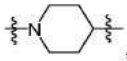
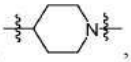
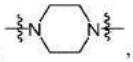
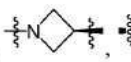
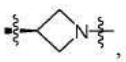
[0062] 

(**D-2**)

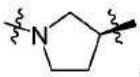
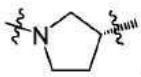
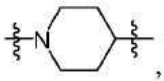
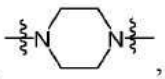
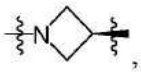
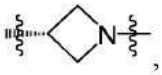
[0063] 상기 화학식 (**D-2**)에서,

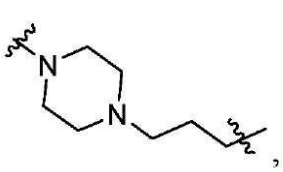
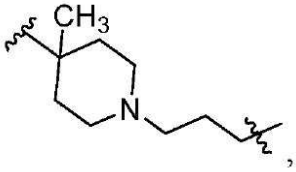
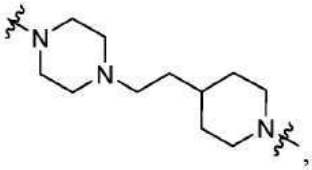
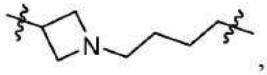
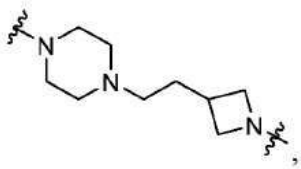
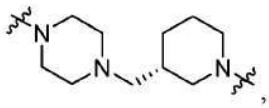
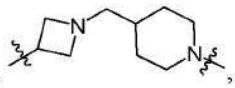
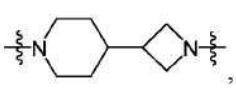
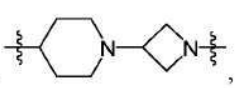
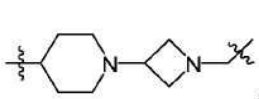
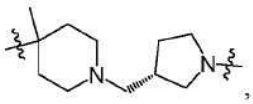
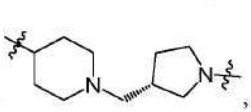
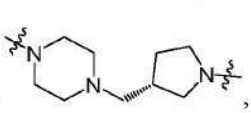
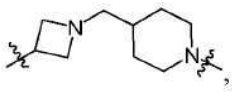
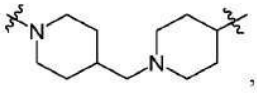
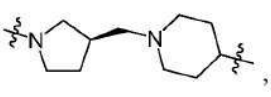
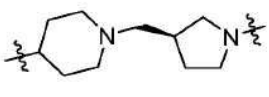
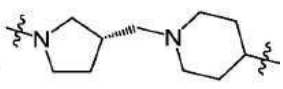
[0064] 용어 환 A, L, Y, 및 R^{10}은 화학식 (**A**), (**B**), (**C**), (**D**), 및 (**D-1**)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

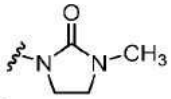
[0065] 일부 구현예에서, 환 A는  또는  이다.

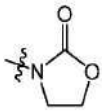
[0066] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , 또는 이다.

[0067] 일부 구현예에서, X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-이다.

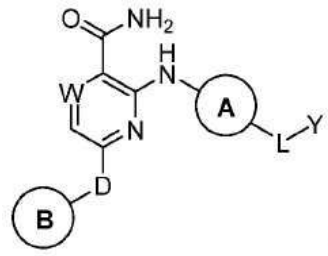
[0068] 일부 구현예에서, X^3은 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3은  ,  ,  , ,  ,  , ,  , 또는 이다.

[0069] 일부 구현예에서, L은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이다.

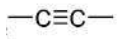
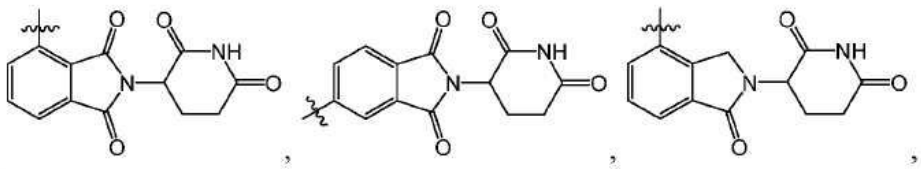
[0070] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

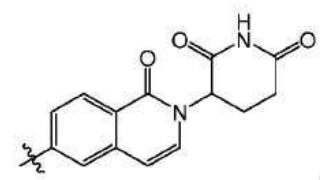
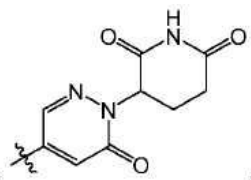
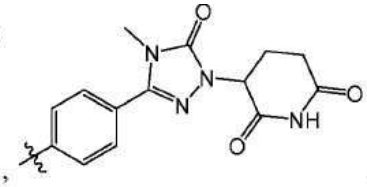
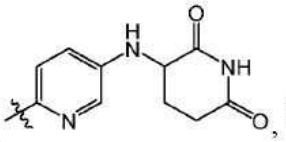
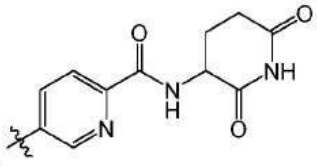
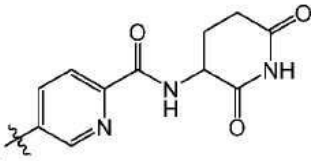
[0071] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

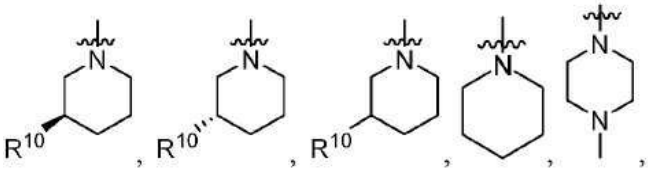
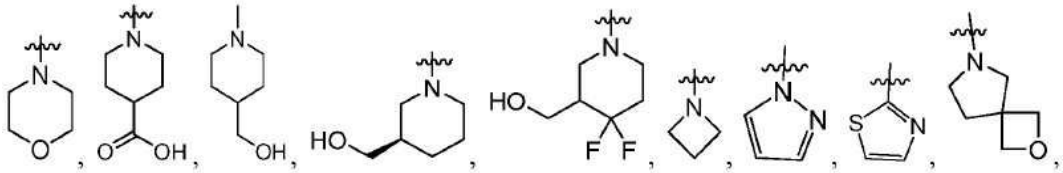
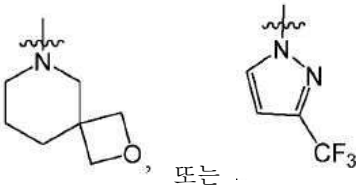
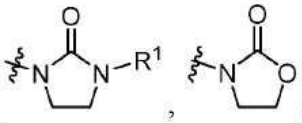
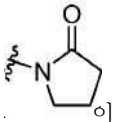
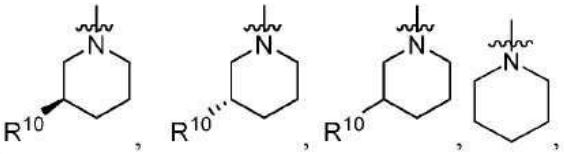
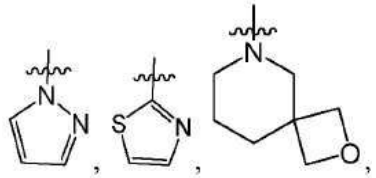
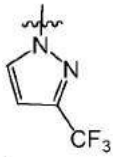
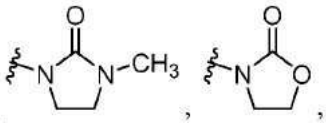
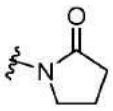
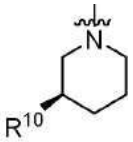
[0072] 본 발명은 또한 화학식 (**E**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

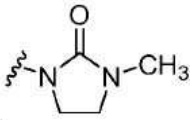
[0073] 

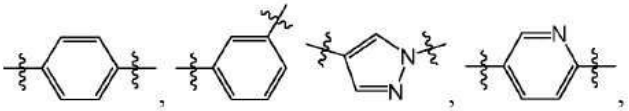
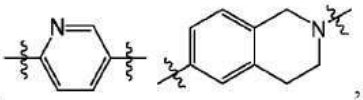
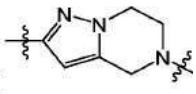
(**E**)

[0074] 상기 화학식 (**E**)에서, D는 결합 또는 -NH-이고; W는 N 또는 CH이고; 환 A는 페닐, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 5 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고; 환 B는 임의 치환된 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 임의 치환된 8 내지 10원(예컨대, 8 또는 9원 또는 9 또는 10원)의 스피로 비사이클릭헤테로사이클이고, 여기서 환 B는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 결합, $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-,  , 4 내지 6원 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수(예컨대, 1, 2, 또는 3)이고; Y는  .







, 또는 이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 중 적어도 하나는 질소 원자를 갖고, Y는 X^1, X^2, X^3, X^4, 또는 X^5의 질소 원자에서 L에 직접 결합된다.

[0075] 일부 구현예에서, 환 B는 


, 또는
이고, 여기서 R^{10}은 
, 또는 
이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이다. 예를 들면, 환 B는 

, 또는 
이고, 여기서 R^{10}은 
, 또는 
이다. 다른 예에서, 환 B는 
이다.

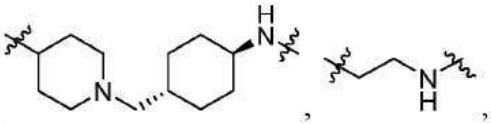
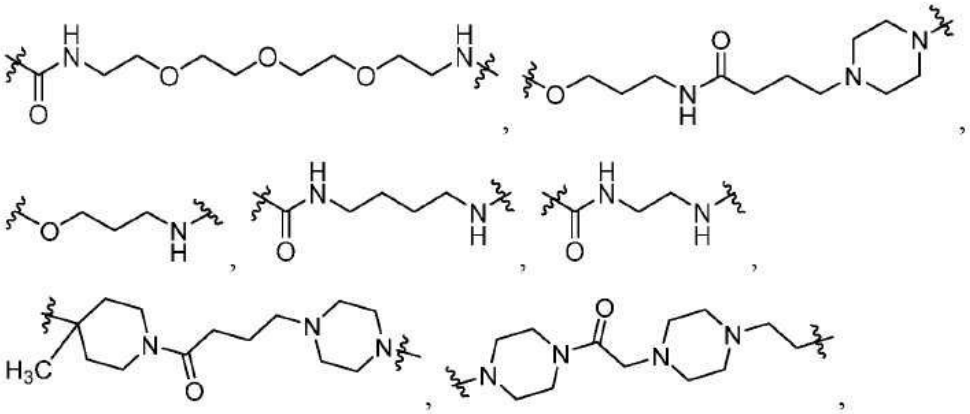
[0076] 일부 구현예에서, R^{10}은 
이다.

[0077] 일부 구현예에서, 환 A는  ,  , 또는  이다.

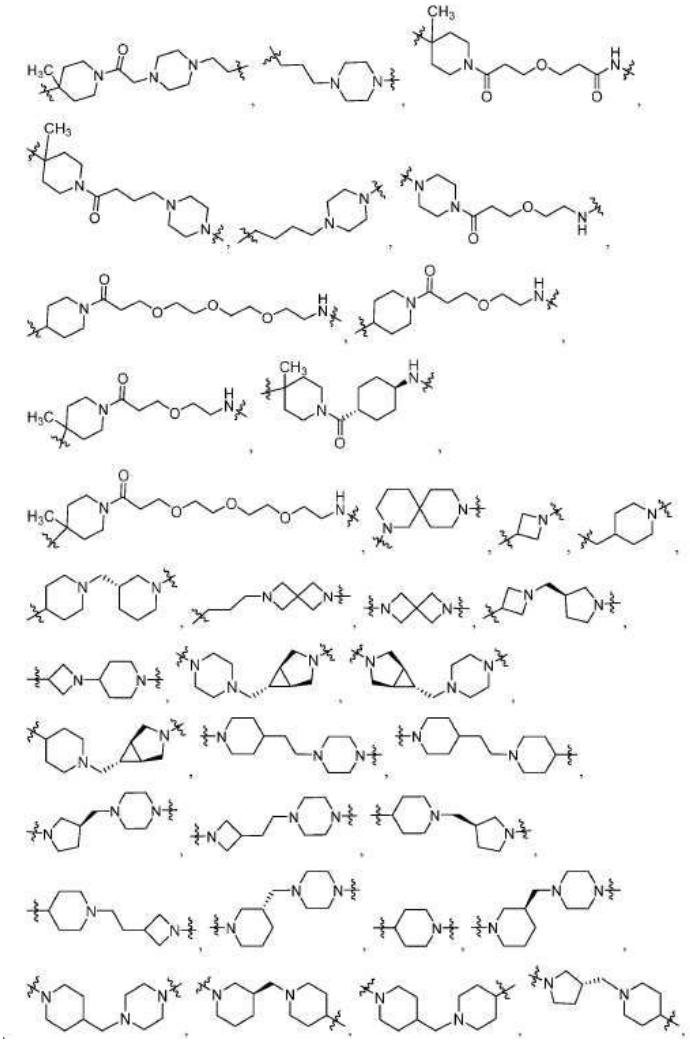
[0078] 일부 구현예에서, X^5는 -N(R)-이다.

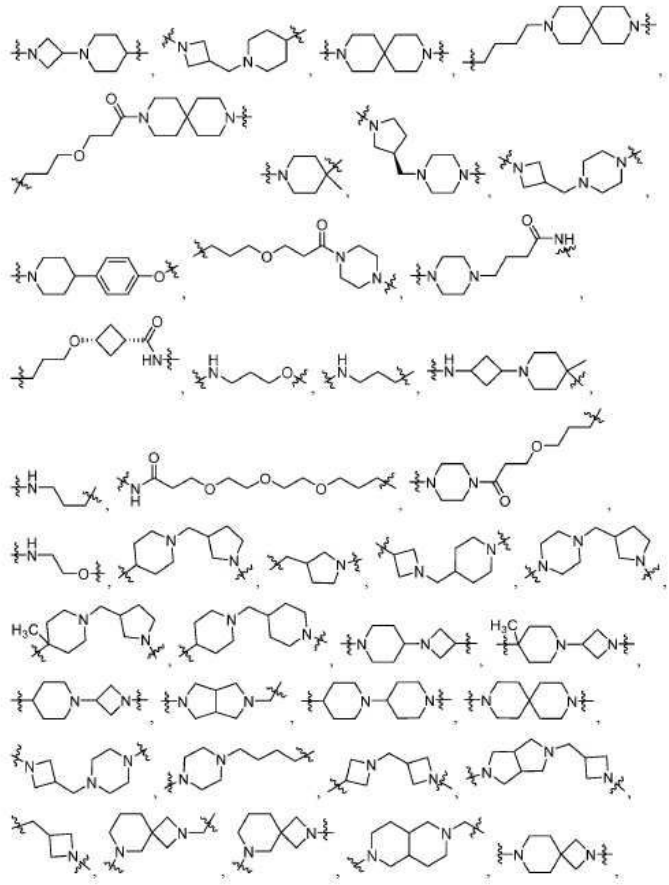
[0079] 일부 구현예에서, X^5는 -C(O)-N(R)-이다.

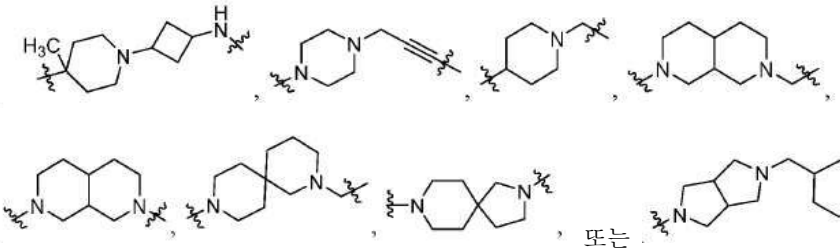
[0080] 일부 구현예에서, X^5는 결합이다.

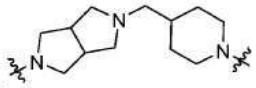
[0081] 일부 구현예에서, L은  , 

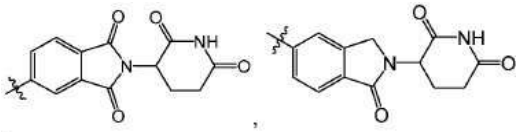
[0082]

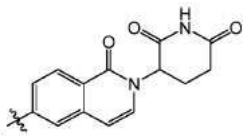




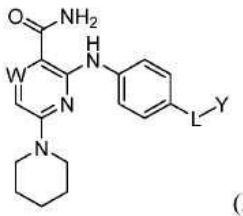


또는  이다.



[0083] 일부 구현예에서, Y는 , 또는  이다.

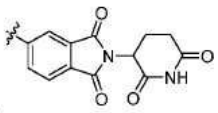
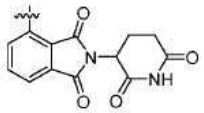
[0084] 본 발명은 또한 화학식 (F)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



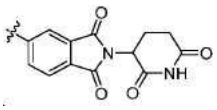
(F)

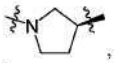
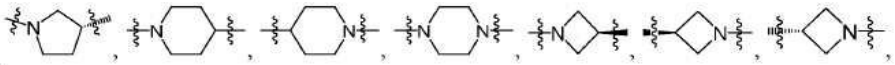
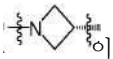
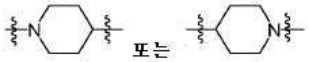
[0085]

[0086] 상기 화학식 (F)에서, W는 CH 또는 N이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭

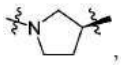
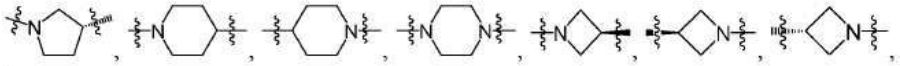
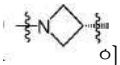
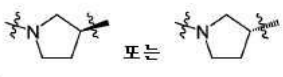
및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, , 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  또는  이다.

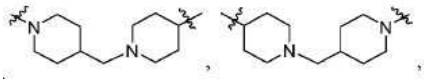
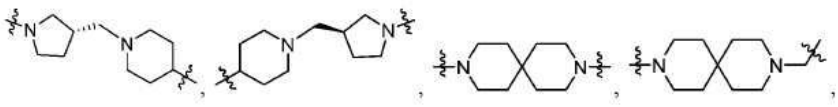
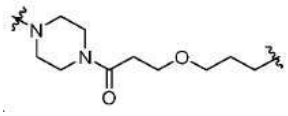
[0087] 일부 구현예에서, W는 N이다.

[0088] 일부 구현예에서, Y는  이다.

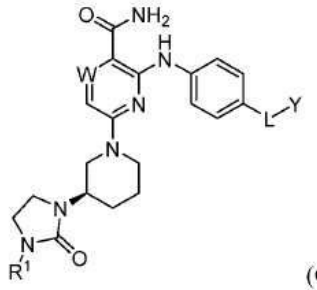
[0089] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1은  ,  또는  이다. 일부 예에서, X^1은  이다.

[0090] 일부 구현예에서, X^2는 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다.

[0091] 일부 구현예에서, X^3은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3은  ,  또는  이다. 일부 예에서, X^3은  이다.

[0092] 일부 구현예에서, L은  ,  또는  이다.

[0093] 본 발명은 또한 화학식 (G)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

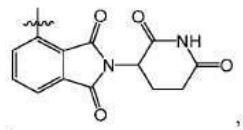
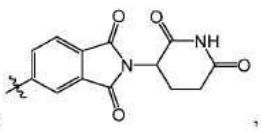
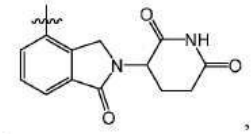
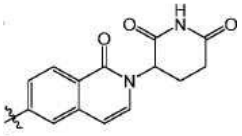


(G)

[0094]

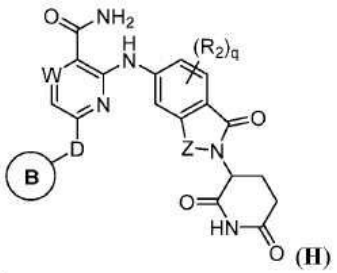
[0095] 상기 화학식 (G)에서, R^1, L, 및 Y는 화학식 (A), (B), (C), (D), (E), (F), (X), 및 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0096] 일부 구현예에서, R^1은 메틸이다.

[0097] 일부 구현예에서, Y는  ,  ,  , 또는  이다.

[0098] 일부 구현예에서, W는 N이다.

[0099] 본 발명은 또한 화학식 (H)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



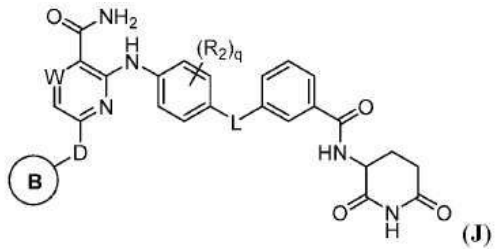
(H)

[0100]

[0101] 상기 화학식 (H)에서, 환 B, R^2, Z, W, D, 및 q는 화학식 (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (X), 및 (I)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0102] 일부 구현예에서, q는 0이다.

[0103] 본 발명은 또한 화학식 (J)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

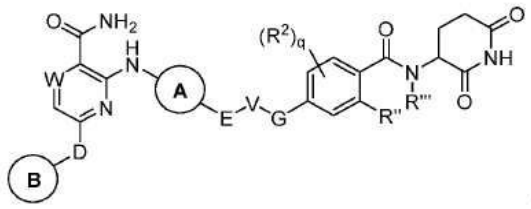


(J)

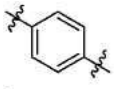
[0104]

[0105] 상기 화학식 (J)에서, 환 B, D, W, R^2, q, 및 L은 화학식 (A), (B), (C), (D), (E), (F), (H), (X), 및 (I)에서 정의된 바와 같다.

[0106] 본 발명은 또한 화학식 (K)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

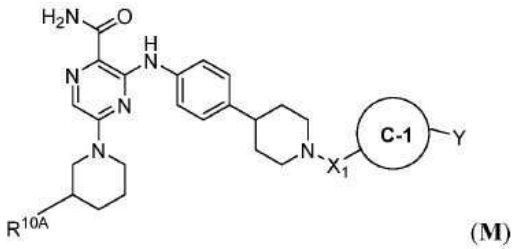
[0107] 

(K)

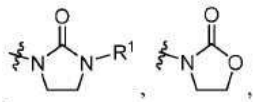
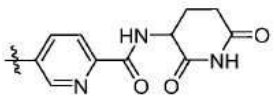
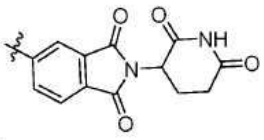
[0108] 상기 화학식 (K)에서, 환 A는  또는 이고, 여기서 환 A는 할로, CN, 카복실, NH_2, 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고; V는 결합 또는 $-CH_2-$이고; E 및 G는 각각 독립적으로 5 또는 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬은 적어도 하나의 질소 원자를 함유한다. 환 B, W, R^2, q, R", R"', 및 환 A'는 화학식 (A)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

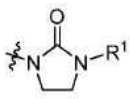
[0109] 일부 구현예에서, D는 결합이고 W는 질소 원자이다.

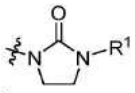
[0110] 본 발명은 또한 화학식 (M)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0111] 

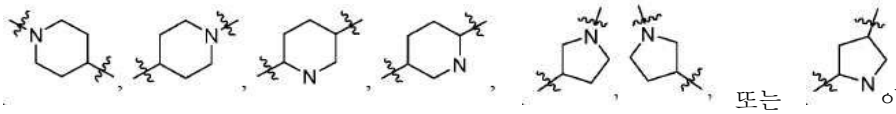
(M)

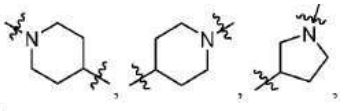
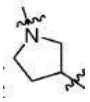
[0112] 상기 화학식 (M)에서, R^{10A}는 -H,  또는 이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬이고; X^1은 $-C_{1-5}$ 알킬-이고; 환 C-1은 1개의 질소 원자를 갖는 5 또는 6원의 헤테로사이클로알킬이고; Y는  또는  이다.

[0113] 일부 구현예에서, R^{10A}는 -H 또는  이다.

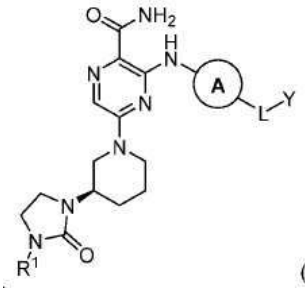
[0114] 일부 구현예에서, R^{10A}는  이고, R^1은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 2급-부틸, 또는 이소-부틸이다. 예를 들면, R^1은 메틸이다.

[0115] 일부 구현예에서, X^1은 메틸렌, 에틸렌, 또는 프로필렌이다. 예를 들면, X^1은 메틸렌이다.

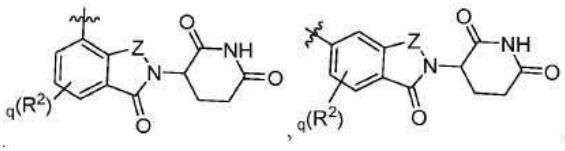
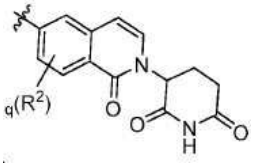
[0116] 일부 구현예에서, 환 C-1은  또는 이다.

예를 들면, 환 C-1은  또는  이다.

[0117] 본 발명은 또한 화학식 (X)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

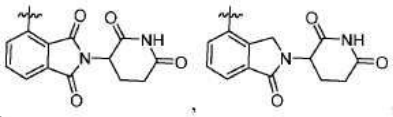
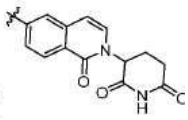
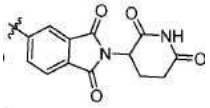
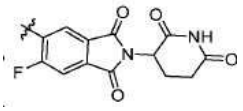
[0118] 

(X)

[0119] 상기 화학식 (X)에서, R^1는 C_{1-3} 알킬이고; 환 A는 페닐, 5 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 X^1의 비사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, , 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  , 또는  이고; 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

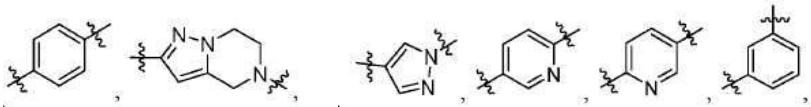
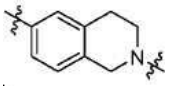
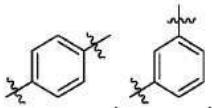
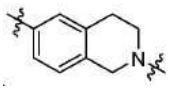
[0120] 일부 구현예에서, q는 0이다. 다른 구현예에서, q는 1이고 R^2는 -F이다.

[0121] 일부 구현예에서, Z는 -CH- 또는 -C(O)-이다.

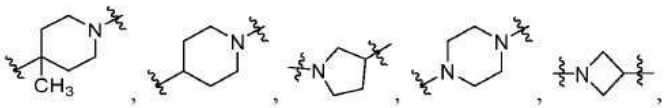
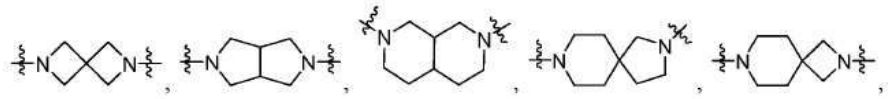
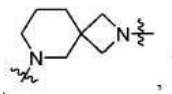
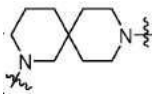
[0122] 일부 구현예에서, Y는  , 또는  이다. 일부 구현예에서, Y는  또는  이다.

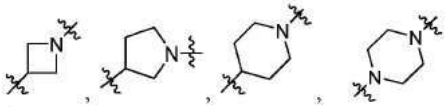
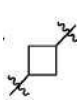
[0123] 일부 구현예에서, R^1은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 예를 들면, R^1은 메틸이다.

[0124] 일부 구현예에서, 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$이다.

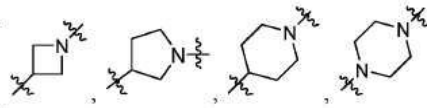
[0125] 일부 구현예에서, 환 A는  , 또는  으로부터 선택된다. 예를 들면, 환 A는  , 또는  로부터 선택된다.

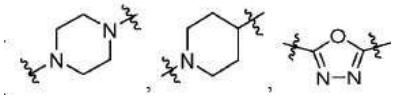
[0126] 일부 구현예에서, X^1, X^2, 및 X^5 중 적어도 하나는 -C(O)-N(R)- 또는 $-CH_2-$이다.

[0127] 일부 구현예에서, X^1은 -C(O)-N(R)-이다. 다른 예에서, X^1은 $-C_{1-5}$ 알킬-; N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다); 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이다. 일부 예에서, X^1은 $-CH_2-$, -C(O)-,  ,  ,  , , 또는  이다.

[0128] 일부 구현예에서, X^2는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 다른 구현예에서, X^2는 결합, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-,  , 또는  이다. 예를 들면, X^2는 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$이다.

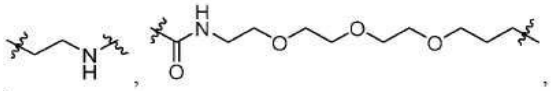
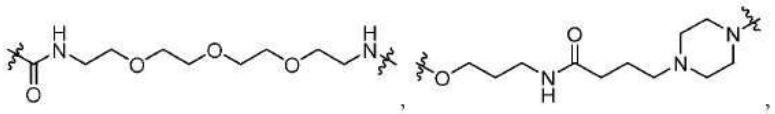
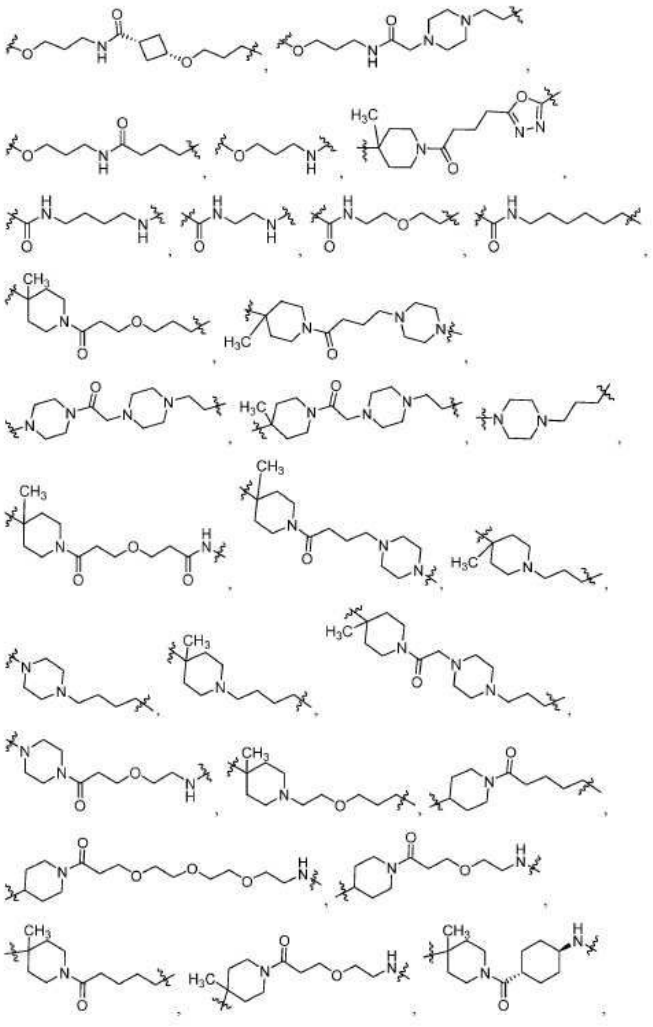
[0129] 일부 구현예에서, X^3은 결합, , $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 -N(R)-이다. 일부 예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 -N(R)-이다. 다른 구현예

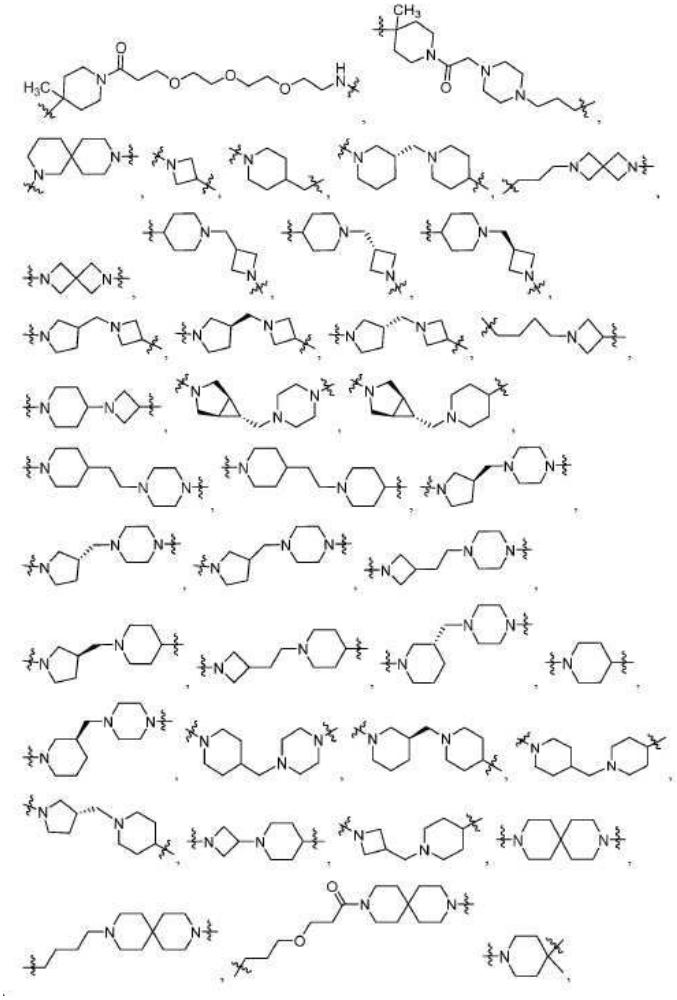
에서, X^3은  , 또는 이다.

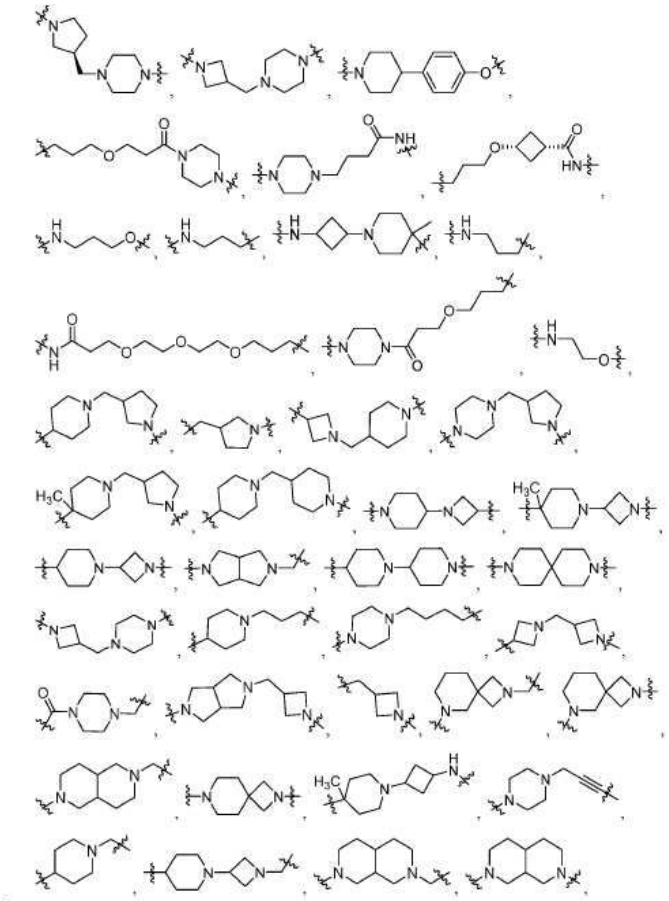
[0130] 일부 구현예에서, X^4는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 카보사이클이다. 예를 들면, X^4는 결합,  , $-C_{1-4}$ 알킬-, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, 또는 $-N(R)-$이다. 다른 예에서, X^4는 결합, $-CH_2-$, 또는 $-N(R)-$이다.

[0131] 일부 구현예에서, X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$이다. 예를 들면, X^5는 결합이다.

[0132] 일부 구현예에서, X^1은 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$이고, m은 1이고, X^2는 $-C(O)-N(R)-$이다.

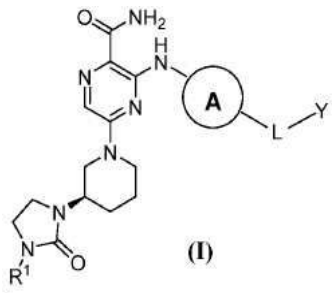
[0133] 일부 구현예에서, L은  ,  , 





[0134] , 또는 이다.

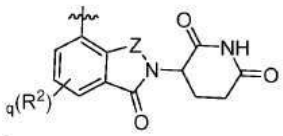
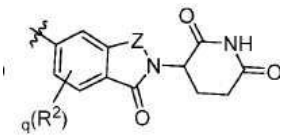
[0135] 본 발명의 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



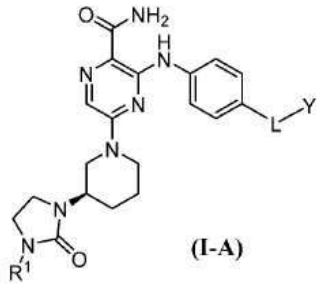
(I)

[0136]

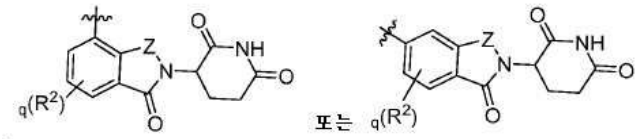
[0137] 상기 화학식 (I)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; 환 A는 페닐, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$,

-$(CH_2$-CH_2-$O)_p$-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH^3로 임의 치환되고; X^4는 결합, -CH_2-CH_2-N(R)-, -N(R)-, -C_{1-4} 알킬-, -(O-CH_2-CH_2-$CH_2)_m$-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, -C_{1-4} 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 -C_{1-3} 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  또는  이고, 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 -C(R^A)$_2$- 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

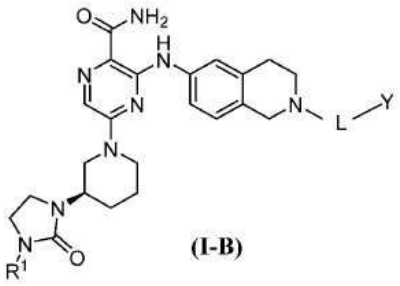
[0138] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:



[0139]

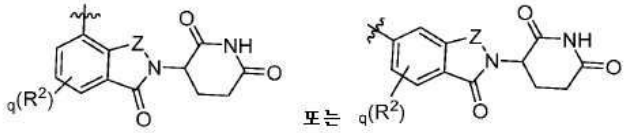
[0140] 상기 화학식 (I-A)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 -X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH_2-$CH_2)_m$-, -O(C_6H_4)-, -(O-CH_2-CH_2-$CH_2)_m$-, -C_{1-5} 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, -(O-CH_2-$CH_2)_n$-, -(CH_2-CH_2-O)$_n$-, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, -C_{1-5} 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, -C_{1-4} 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, -(O-CH_2-$CH_2)_p$-, -(CH_2-CH_2-O)$_p$-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환되고; X^4는 결합, -CH_2-CH_2-N(R)-, -N(R)-, -C_{1-4} 알킬-, -(O-CH_2-CH_2-$CH_2)_m$-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, -C_{1-4} 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 -C_{1-3} 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  이고; 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 -C(R^A)$_2$- 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0141] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0142] 

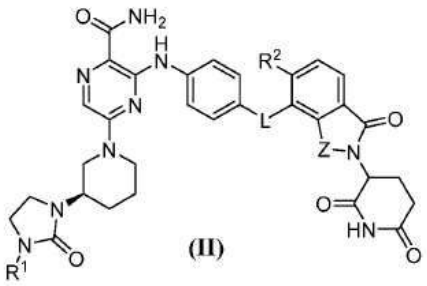
(I-B)

[0143] 상기 화학식 (I-B)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 환(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는



이고; 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

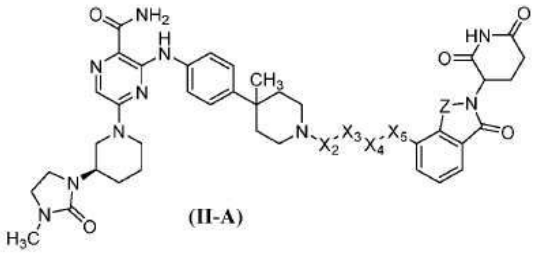
[0144] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0145] 

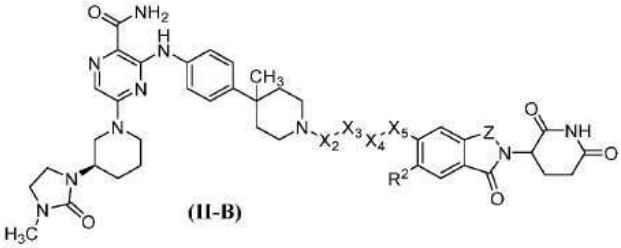
(II)

[0146] 상기 화학식 (II)에서, 각각의 R^1, R^2, L, 및 Z는 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0147] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (II-A) 또는 (II-B)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

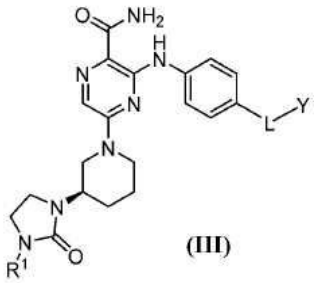
[0148] 
(II-A)

또는

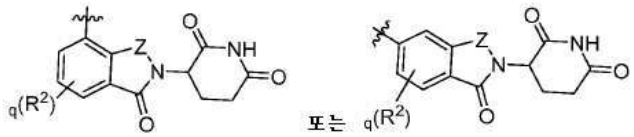

(II-B)

[0149] 상기 화학식 (II-A) 및 (II-B)에서, 각각의 X^2, X^3, X^4, X^5 및 R^2는 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0150] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

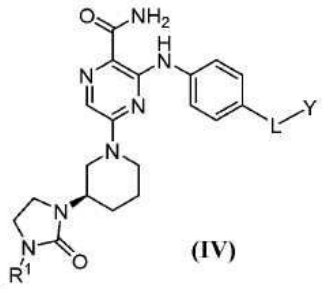
[0151] 
(III)

[0152] 상기 화학식 (III)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬이고-; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; Y는


또는

이고; 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

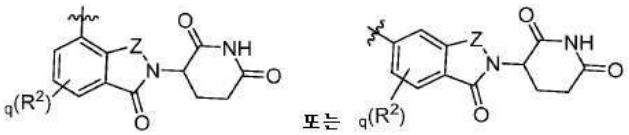
[0153] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:



(IV)

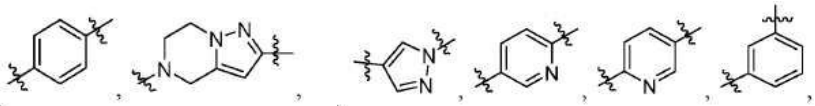
[0154]

[0155] 상기 화학식 (IV)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는

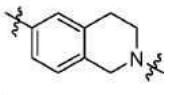


이고; 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0156] 일부 구현예에서, 환 A는



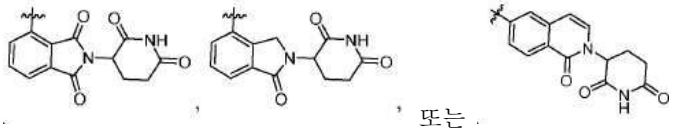
또는



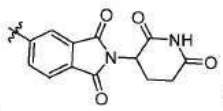
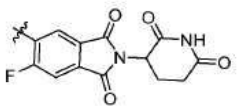
로부터 선택된다.

[0157] 일부 구현예에서, Z는 -CH- 또는 -C(O)-이다.

[0158] 일부 구현예에서, Y는



이다.

[0159] 일부 구현예에서, Y는  또는  이다.

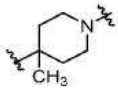
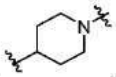
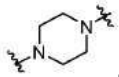
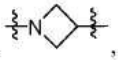
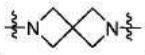
[0160] 일부 구현예에서, R^1은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다

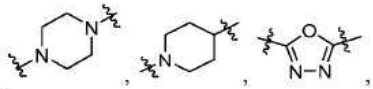
[0161] 일부 구현예에서, 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$이다.

[0162] 일부 구현예에서, X^1, X^2, 및 X^5 중 적어도 하나는 -C(O)-N(R)-이다. 예를 들면, X^1은 -C(O)-N(R)-이다. 다른 예에서, X^2는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 그리고, 일부 예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 -N(R)-이다. 다른 예에서, X^4는 결합 또는 -N(R)-이다.

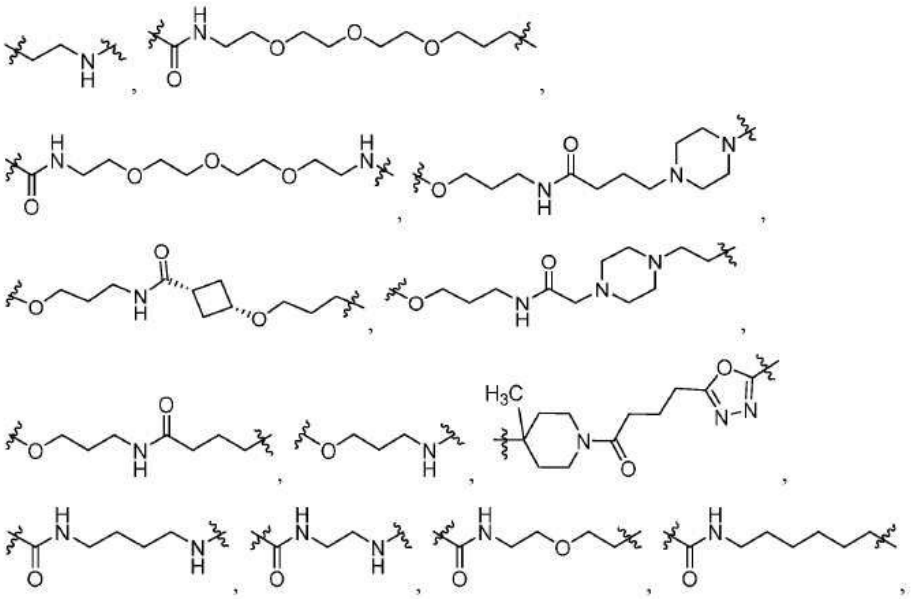
[0163] 일부 구현예에서, X^1은 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$이고, m은 1이고, X^2는 -C(O)-N(R)-이다.

[0164] 일부 구현예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 -N(R)-이다.

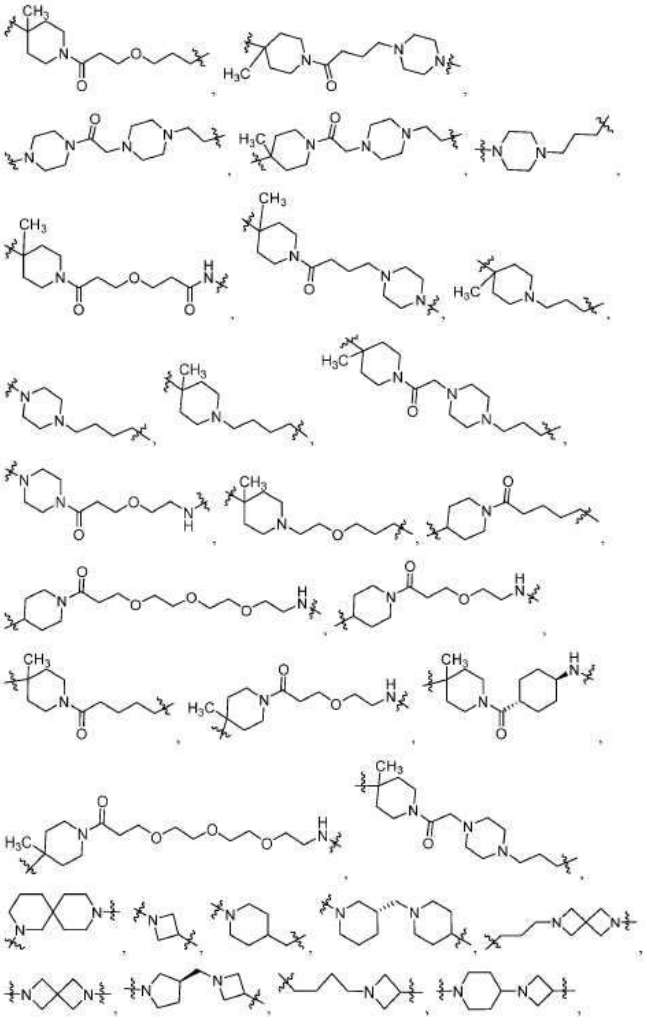
[0165] 일부 구현예에서, X^1은  ,  ,  ,  ,  , , 또는 이다. 일부 이러한 구현예에서, X^2는 -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 또는 4 내지 6원의 사이클로알킬이다. 그리고, 일부 이러한 구현예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$이다.

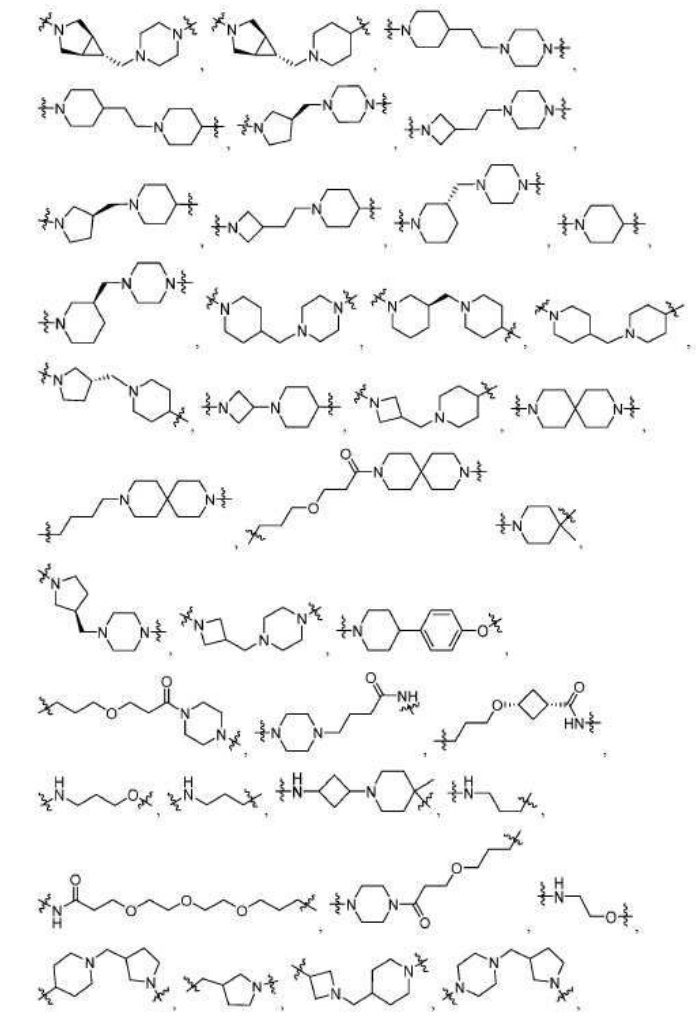
[0166] 일부 구현예에서, X^4는 결합,  , $-C_{1-4}$ 알킬-, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, 또는 -N(R)-이다.

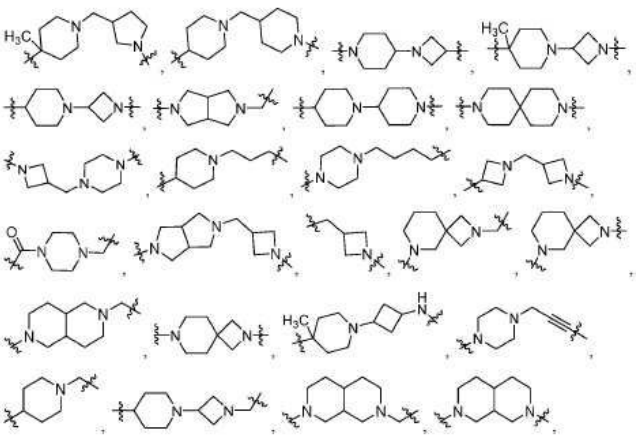
[0167] 일부 구현예에서, X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이다.

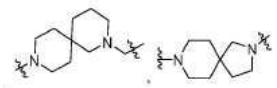


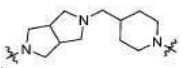
[0168] 일부 구현예에서, L은



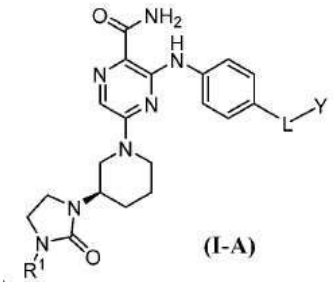






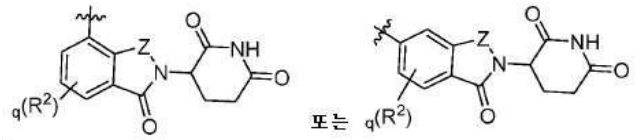
[0169] 또는  이다.

[0170] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0171] 

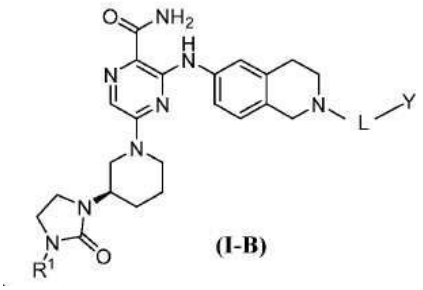
(I-A)

[0172] 상기 화학식 (I-A)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는



이고, 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

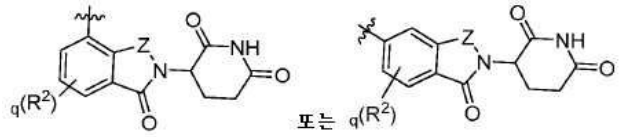
[0173] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-B)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0174] 

(I-B)

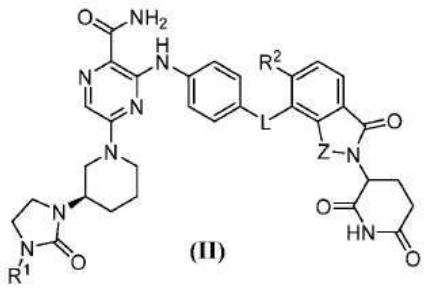
[0175] 상기 화학식 (I-B)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 환(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의

헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는



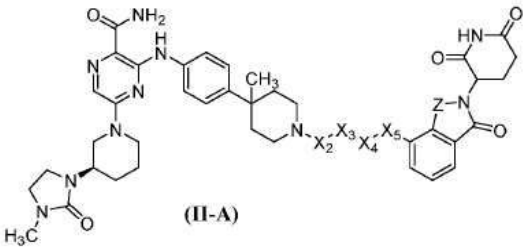
이고, 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0176] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0177] 

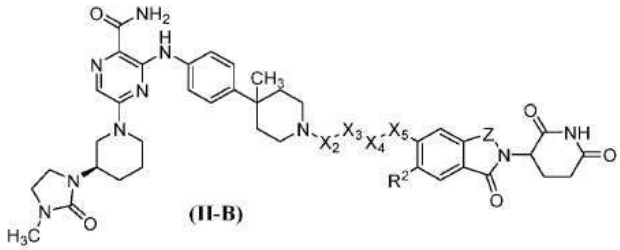
[0178] 상기 화학식 (II)에서, R^1, R^2, L, 및 Z 각각은 화학식 (I), (I-A), 또는 (I-B)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0179] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-A) 또는 (II-B)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:



(II-A)

[0180] 또는

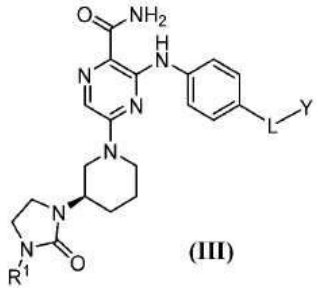


(II-B)

[0181]

[0182] 상기 화학식 (II-A) 및 (II-B)에서, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 각각은 화학식 (I), (I-A), 또는 (I-B)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

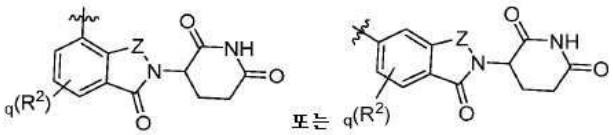
[0183] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:



(III)

[0184]

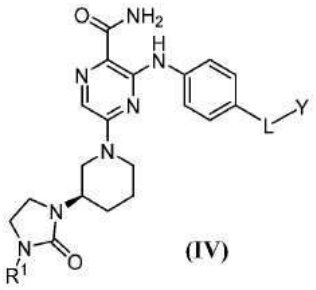
[0185] 상기 화학식 (III)에서, R^1은 $-C_{1-3}$ 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; Y는



또는

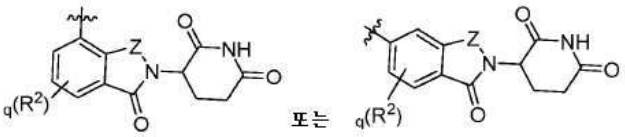
이고, 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0186] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0187] 

(IV)

[0188] 상기 화학식 (IV)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는



이고, 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0189] 본 발명은 또한 환자 또는 생물학적 샘플에 화학식 (A)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, BTK에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서, 이에 포함된 변수 각각은 본원에 정의되어 있다.

[0190] 본 발명은 또한 화학식 (A)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 합성하는 방법을 제공한다.

[0191] 상세한 설명

[0192] 본 발명은 유비퀴틴 단백질분해 경로를 통해 BTK의 단백질분해성 분해를 유도하는 이작용성 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 (A)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

[0193] 본원에 사용된 바와 같이, 다음의 정의가 달리 나타내지 않는 한 적용될 수 있다.

[0194] I. 정의

[0195] 본 발명의 목적을 위해, 화학적 성분은 원소 주기율 표, CAS 버젼, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리는 "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry," 5th Ed., Ed.: Smith, M.B.

and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0196] 본원에 기술된 바와 같은, "보호 그룹"은 작용 그룹의 화학적 개질(chemical modification)에 의해 분자내로 도입되어 후속적인 화학 반응에서 화학선택성을 수득하기 위한 모이어티(moiety) 또는 작용성(functionality)을 지칭한다. 표준 보호 그룹은 문헌: Wuts and Greene: "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis," 4th Ed, Wuts, P.G.M. 및 Greene, T.W., Wiley-Interscience, New York:2006에서 제공된다.

[0197] 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 상기에 일반적으로 나타낸 바와 같이, 또는 본 발명의 특수한 부류, 소부류, 및 종에 의해 예시된 바와 같이, 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다.

[0198] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH 모이어티를 지칭한다.

[0199] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지방족"은 용어 알킬, 알케닐, 및 알키닐을 지칭하며, 이들 각각은 하기 나타낸 바와 같이 임의 치환된다.

[0200] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬" 그룹은 1 내지 12개(예컨대, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개)의 탄소 원자를 함유하는 포화된 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, n-헵틸, 또는 2-에틸헥실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 할로, 포스포, 지환족[예컨대, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐], 헤테로지환족[예컨대, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐], 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실[예컨대, (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, 또는 (헤테로지환족)카보닐], 니트로, 시아노, 아미도 [예컨대, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노 알킬아미노카보닐, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 또는 헤테로아릴아미노카보닐], 아미노[예컨대, 지방족아미노, 지환족아미노, 또는 헤테로지환족아미노], 설포닐[예컨대, 지방족-SO_2-], 설피닐, 설파닐, 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 카복시, 카바모일, 지환족옥시, 헤테로지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 또는 하이드록시로 치환(예를 들면, 임의 치환)될 수 있다. 제한없이, 치환된 알킬의 일부 예는 카복시알킬(예를 들면, HOOC-알킬, 알콕시카보닐알킬, 및 알킬카보닐옥시알킬), 시아노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아실알킬, 아르알킬, (알콕시아릴)알킬, (설포닐아미노)알킬(예를 들면, (알킬-SO_2-아미노)알킬), 아미노알킬, 아미도알킬, (지환족)알킬, 또는 할로알킬을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0201] 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐" 그룹은 2 내지 8개(예컨대, 2 내지 12개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개)의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 지방족 탄소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹과 유사하게, 알케닐 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다. 알케닐 그룹의 예는 알릴, 1- 또는 2-이소프로페닐, 2-부테닐, 및 2-헥세닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 할로, 포스포, 지환족[예컨대, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐], 헤테로지환족[예컨대, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐], 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실[예컨대, (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, 또는 (헤테로지환족)카보닐], 니트로, 시아노, 아미도[예컨대, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노 알킬아미노카보닐, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 또는 헤테로아릴아미노카보닐], 아미노 [예컨대, 지방족아미노, 지환족아미노, 헤테로지환족아미노, 또는 지방족설포닐아미노], 설포닐 [예컨대, 알킬-SO_2-, 지환족-SO_2-, 또는 아릴-SO_2-], 설피닐, 설파닐, 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 카복시, 카바모일, 지환족옥시, 헤테로지환족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알콕시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 또는 하이드록시로 임의 치환될 수 있다. 제한없이, 치환된 알케닐의 일부 예는 시아노알케닐, 알콕시알케닐, 아실알케닐, 하이드록시알케닐, 아르알케닐, (알콕시아릴)알케닐, (설포닐아미노)알케닐(예를 들면, (알킬-SO_2-아미노)알케닐), 아미노알케닐, 아미도알케닐, (지환족)알케닐, 또는 할로알케닐을 포함한다.

[0202] 본원에 사용된 바와 같이, "알키닐" 그룹은 2 내지 8개(예컨대, 2 내지 12개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개)의 탄소 원자를 함유하고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 지방족 탄소 그룹을 지칭한다. 알키닐 그룹은 직쇄 또는

측쇄일 수 있다. 알키닐 그룹의 예는 프로파르길 및 부티닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알키닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 아로일, 헤테로아로일, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 니트로, 카복시, 시아노, 할로, 하이드록시, 설포, 머캅토, 설파닐[예컨대, 지방족설파닐 또는 지환족설파닐], 설피닐[예컨대, 지방족설피닐 또는 지환족설피닐], 설포닐[예컨대, 지방족-SO_2-, 지방족아미노-SO_2-, 또는 지환족-SO_2-], 아미도[예컨대, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬아미노카보닐, 헤테로사이클로알킬아미노카보닐, 사이클로알킬카보닐아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 또는 헤테로아릴아미노카보닐], 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 지환족, 헤테로지환족, 아릴, 헤테로아릴, 아실[예컨대, (지환족)카보닐 또는 (헤테로지환족)카보닐], 아미노[예컨대, 지방족아미노], 설폭시, 옥소, 카복시, 카바모일, (지환족)옥시, (헤테로지환족)옥시, 또는 (헤테로아릴)알콕시로 임의 치환될 수 있다.

[0203] 본원에 사용된 바와 같은, "아미도"는 "아미노카보닐" 및 "카보닐아미노" 둘 다를 포함한다. 단독으로 또는 다른 그룹과 함께 사용된 경우 이러한 용어는, 말단으로 사용된 경우, 아미도 그룹, 예를 들면, -$N(R^X)$-C(O)-R^Y 또는 -C(O)-$N(R^X)_2$를 지칭하며, 내부적으로 사용된 경우 -C(O)-$N(R^X)$- 또는 -$N(R^X)$-C(O)-를 지칭하고, 여기서 R^X 및 R^Y는 지방족, 지환족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, 헤테로아릴 또는 헤테로아르지방족일 수 있다. 아미도 그룹의 예는 알킬아미도(예를 들면, 알킬카보닐아미노 또는 알킬아미노카보닐), (헤테로지환족)아미도, (헤테로아르알킬)아미도, (헤테로아릴)아미도, (헤테로사이클로알킬)알킬아미도, 아릴아미도, 아르알킬아미도, (사이클로알킬)알킬아미도, 또는 사이클로알킬아미도를 지칭한다.

[0204] 본원에 사용된 바와 같은, "아미노" 그룹은 -NR^XR^Y를 지칭하고, 여기서 R^X 및 R^Y 각각은 독립적으로 수소, 지방족, 지환족, (지환족)지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 헤테로아릴, 카복시, 설파닐, 설피닐, 설포닐, (지방족)카보닐, (지환족)카보닐, ((지환족)지방족)카보닐, 아릴카보닐, (아르지방족)카보닐, (헤테로지환족)카보닐, ((헤테로지환족)지방족)카보닐, (헤테로아릴)카보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐이고, 이들 각각은 본원에 정의되어 있고 임의 치환된다. 아미노 그룹의 예는 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 아릴아미노를 포함한다. 용어 "아미노"가 말단 그룹(예컨대, 알킬카보닐아미노)이 아닌 경우, 이는 -NR^X-로 나타내며, 여기서 R^X는 상기 정의된 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0205] 본원에 사용된 바와 같은, 단독으로 또는 "아르알킬," "아르알콕시," 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용된 "아릴" 그룹은 모노사이클릭(예컨대, 페닐); 비사이클릭(예컨대, 인데틸, 나프탈레닐, 테트라하이드로나프틸, 테트라하이드로인데닐); 및 트리사이클릭(예컨대, 플루오레닐 테트라하이드로플루오레닐, 또는 테트라하이드로안트라세닐, 안트라세닐) 환 시스템을 지칭하며, 여기서 모노사이클릭 환 시스템은 방향족이거나 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템내 환 중 적어도 하나는 방향족이다. 비사이클릭 및 트리사이클릭 그룹은 벤조융합된 2 내지 3원 카보사이클릭 환을 지칭한다. 예를 들면, 벤조융합된그룹은 2개 이상의 C_{4-8} 카보사이클릭 모이어티와 융합된 페닐을 포함한다. 아릴은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족[예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐]; 지환족; (지환족)지방족; 헤테로지환족; (헤테로지환족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (지환족)옥시; (헤테로지환족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥시(벤조융합된비사이클릭 또는 트리사이클릭 아릴의 비-방향족 카보사이클릭 환 상에서); 니트로; 카복시; 아미도; 아실 [예컨대, (지방족)카보닐; (지환족)카보닐; ((지환족)지방족)카보닐; (아르지방족)카보닐; (헤테로지환족)카보닐; ((헤테로지환족)지방족)카보닐; 또는 (헤테로아르지방족)카보닐]; 설포닐 [예컨대, 지방족-SO_2- 또는 아미노-SO_2-]; 설피닐 [예컨대, 지방족-S(O)- 또는 지환족-S(O)-]; 설파닐 [예컨대, 지방족-S-]; 시아노; 할로; 하이드록시; 머캅토; 설폭시; 우레아; 티오우레아; 설파모일; 설프아미드; 또는 카바모일로 임의 치환된다. 대안적으로, 아릴은 비치환될 수 있다.

[0206] 치환된 아릴의 비-제한적 예는 할로아릴[예컨대, 모노-, 디(예를 들면, p, m-디할로아릴), 및 (트리할로)아릴]; (카복시)아릴[예컨대, (알콕시카보닐)아릴, ((아르알킬)카보닐옥시)아릴, 및 (알콕시카보닐)아릴]; (아미도)아릴 [예컨대, (아미노카보닐)아릴, (((알킬아미노)알킬)아미노카보닐)아릴, (알킬카보닐)아미노아릴, (아릴아미노카보닐)아릴, 및 (((헤테로아릴)아미노)카보닐)아릴]; 아미노아릴[예컨대, ((알킬설포닐)아미노)아릴 또는 ((디알킬)아미노)아릴]; (시아노알킬)아릴; (알콕시)아릴; (설파모일)아릴[예컨대, (아미노설포닐)아릴]; (알킬설포닐)아릴; (시아노)아릴; (하이드록시알킬)아릴; ((알콕시)알킬)아릴; (하이드록시)아릴, ((카복시)알킬)아

릴; (((디알킬)아미노)알킬)아릴; (니트로알킬)아릴; (((알킬설포닐)아미노)알킬)아릴; ((헤테로지환족)카보닐)아릴; ((알킬설포닐)알킬)아릴; (시아노알킬)아릴; (하이드록시알킬)아릴; (알킬카보닐)아릴; 알킬아릴; (트리할로알킬)아릴; p-아미노-m-알콕시카보닐아릴; p-아미노-m-시아노아릴; p-할로-m-아미노아릴; 또는 (m-(헤테로지환족)-o-(알킬))아릴을 포함한다.

[0207] 본원에 사용된 바와 같은, "아르지방족", 예를 들어 "아르알킬" 그룹은 아릴 그룹으로 치환된 지방족 그룹(예컨대, C_{1-4} 알킬 그룹)을 지칭한다. "지방족," "알킬," 및 "아릴"은 본원에 정의된 바와 같다. 아르지방족, 예를 들어, 아르알킬 그룹의 예는 벤질이다.

[0208] 본원에 사용된 바와 같은, "아르알킬" 그룹은 아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹(예컨대, C_{1-4} 알킬 그룹)을 지칭한다. "알킬" 및 "아릴"은 상기 정의되었다. 아르알킬 그룹의 예는 벤질이다. 아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족[예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐, 예를 들면, 카복시알킬, 하이드록시알킬, 또는 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸], 지환족[예컨대, 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐], (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미도[예컨대, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 또는 헤테로아르알킬카보닐아미노], 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환될 수 있다.

[0209] 본원에 사용된 바와 같은, "비사이클릭 환 시스템"은 2개의 환을 형성하는 6 내지 12(예컨대, 8 내지 12원 또는 9원, 10원, 또는 11원)원 구조를 포함하며, 여기서 2개의 환은 일반적으로 적어도 하나의 원자(예컨대, 일반적으로 2개의 원자)를 갖는다. 비사이클릭 환 시스템은 비지환족(bicycloaliphatic)(예컨대, 비사이클로알킬 또는 비사이클로알케닐), 비사이클로헤테로지방족, 비사이클릭 아릴, 및 비사이클릭 헤테로아릴을 포함한다.

[0210] 본원에 사용된 바와 같은, "지환족" 그룹은 "사이클로알킬" 그룹 및 "사이클로알케닐" 그룹을 지칭하며, 이들 각각은 하기 나타낸 바와 같이 임의 치환된다.

[0211] 본원에 사용된 바와 같은, "사이클로알킬" 그룹은 3 내지 10개(예컨대, 5 내지 10개)의 탄소 원자를 갖는 포화된 카보사이클릭 모노- 또는 비사이클릭(융합된 또는 브릿지된(bridged)) 환을 지칭한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸, 노르보르닐, 쿠빌, 옥사하이드로-인데틸, 데카하이드로-나프틸, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.3.1]노닐, 비사이클로[3.3.2.]데실, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸, 또는 ((아미노카보닐)사이클로알킬)사이클로알킬을 포함한다.

[0212] 본원에 사용된 바와 같은, "사이클로알케닐" 그룹은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 3 내지 10개(예컨대, 4 내지 8개)의 탄소 원자의 비-방향족 카보사이클릭 환을 지칭한다. 사이클로알케닐 그룹의 예는 사이클로펜테닐, 1,4-사이클로헥사-디-에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 헥사하이드로-인데닐, 옥타하이드로-나프틸, 사이클로헥세닐, 비사이클로[2.2.2]옥테닐, 또는 비사이클로[3.3.1]노네닐을 포함한다.

[0213] 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 포스포, 지방족[예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐], 지환족, (지환족) 지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족) 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (지환족)옥시, (헤테로지환족)옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (아르지방족)옥시, (헤테로아르지방족)옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 아미도 [예컨대, (지방족)카보닐아미노, (지환족)카보닐아미노, ((지환족)지방족)카보닐아미노, (아릴)카보닐아미노, (아르지방족)카보닐아미노, (헤테로지환족)카보닐아미노, ((헤테로지환족)지방족)카보닐아미노, (헤테로아릴)카보닐아미노, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐아미노], 니트로, 카복시[예컨대, HOOC-, 알콕시카보닐, 또는 알킬카보닐옥시], 아실[예컨대, (지환족)카보닐, ((지환족) 지방족)카보닐, (아르지방족)카보닐, (헤테로지환족)카보닐, ((헤테로지환족)지방족)카보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐], 시아노, 할로, 하이드록시, 머캅토, 설포닐 [예컨대, 알킬-SO_2- 및 아릴-SO_2-], 설피닐[예컨대, 알킬-S(O)-], 설파닐 [예컨대, 알킬-S-], 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환될 수 있다.

[0214] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로지환족"은 헤테로사이클로알킬 그룹 및 헤테로사이클로알케닐 그룹을 지

칭하며, 이들 각각은 하기 나타낸 바와 같이 임의 치환된다.

[0215] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로사이클로알킬" 그룹은 3 내지 10원의 모노- 또는 비사이클릭(융합된, 브릿지된, 또는 스피로)(예컨대, 5- 내지 10-원의 모노- 또는 비사이클릭) 포화된 환 구조를 지칭하고, 여기서 환 원자 중 하나 이상은 헤테로원자(예컨대, N, O, S, 또는 이의 조합)이다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 비-제한적 예는 피페리딜, 피페라질, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸릴, 1,4-디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸리딜, 이속사졸리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴릴, 옥타하이드로벤조푸릴, 옥타하이드로크로메닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로피리디닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로벤조[b]티오페네일, 2-옥사-비사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-비사이클로[3.2.1]옥틸, 데카하이드로-2,7-나프티리딘, 2,8-디아자스피로[4.5]데칸, 2,7-디아자스피로[3.5]노난, 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤, 옥타하이드로-1H-피롤로[3,4-b]피리딘, 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.$0^{3,7}$]노닐을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 그룹은 페닐 모이어티와 융합되어 헤테로아릴로서 분류될 수 있는 구조, 예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀린을 형성할 수 있다.

[0216] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로사이클로알케닐" 그룹은 하나 이상의 이중 결합을 갖고 여기서 환 원자 중 하나 이상이 헤테로원자(예컨대, N, O, 또는 S)인 모노- 또는 비사이클릭(예컨대, 5- 내지 10-원의 모노- 또는 비사이클릭) 비-방향족 환 구조를 지칭한다. 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로지환족은 표준 화학 명명법에 따라 번호매김된다.

[0217] 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 그룹은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 포스포, 지방족[예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐], 지환족, (지환족)지방족, 헤테로지환족, (헤테로지환족)지방족, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, (지환족)옥시, (헤테로지환족)옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (아르지방족)옥시, (헤테로아르지방족)옥시, 아로일, 헤테로아로일, 아미노, 아미도[예컨대, (지방족)카보닐아미노, (지환족)카보닐아미노, ((지환족) 지방족)카보닐아미노, (아릴)카보닐아미노, (아르지방족)카보닐아미노, (헤테로지환족)카보닐아미노, ((헤테로지환족) 지방족)카보닐아미노, (헤테로아릴)카보닐아미노, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐아미노], 니트로, 카복시 [예컨대, HOOC-, 알콕시카보닐, 또는 알킬카보닐옥시], 아실[예컨대, (지환족)카보닐, ((지환족) 지방족)카보닐, (아르지방족)카보닐, (헤테로지환족)카보닐, ((헤테로지환족)지방족)카보닐, 또는 (헤테로아르지방족)카보닐], 니트로, 시아노, 할로, 하이드록시, 머캅토, 설포닐[예컨대, 알킬설포닐 또는 아릴설포닐], 설피닐[예컨대, 알킬설피닐], 설파닐[예컨대, 알킬설파닐], 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환될 수 있다.

[0218] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아릴" 그룹은 4 내지 15개의 환 원자를 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭, 또는 트리사이클릭 환 시스템을 지칭하고, 여기서 환 원자 중 하나 이상은 헤테로원자(예컨대, N, O, S, 또는 이의 조합)이고 모노사이클릭 환 시스템은 방향족이거나 환 중 적어도 하나는 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템내 환의 적어도 하나는 방향족이다. 헤테로아릴 그룹은 2 또는 3개의 환을 갖는 벤조융합된 환 시스템을 포함한다. 예를 들면, 벤조융합된 그룹은 1 또는 2개의 4 내지 8원의 헤테로지환족 모이어티(예컨대, 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오펜-일, 퀴놀리닐, 또는 이소퀴놀리닐)로 융합된 벤조를 포함한다. 헤테로아릴의 일부 예는 아제티디닐, 피리딜, 1H-인다졸릴, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸릴, 이소퀴놀리닐, 벤트티아졸릴, 크산텐, 티옥산텐, 페노티아진, 디하이드로인돌, 벤조[1,3]디옥솔, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸릴, 신놀릴, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 이소퀴놀릴, 4H-퀴놀리질, 벤조-1,2,5-티아디아졸릴, 또는 1,8-나프티리딜을 포함한다. 헤테로아릴의 다른 예는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 및 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진을 포함한다.

[0219] 제한없이, 모노사이클릭 헤테로아릴은 푸릴, 티오펜-일, 2H-피롤릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 2H-피라닐, 4-H-피라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라졸릴, 피라질, 또는 1,3,5-트리아질을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호매김된다.

[0220] 제한없이, 비사이클릭 헤테로아릴은 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌리질 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조[b]푸릴, 벡소[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다질, 벤트티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀릴, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 1,8-나프티리딜, 또는 프테리딜을 포함한다. 비사이클릭 헤테로아릴은 표준 화학 명명법에 따라 번호매김된다.

[0221] 헤테로아릴은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 지방족[예컨대, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐]; 지환족; (지환족)지방족; 헤테로지환족; (헤테로지환족)지방족; 아릴; 헤테로아릴; 알콕시; (지환족)옥시; (헤테로지환족)옥시; 아릴옥시; 헤테로아릴옥시; (아르지방족)옥시; (헤테로아르지방족)옥시; 아로일; 헤테로아로일; 아미노; 옥소(비사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로아릴의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환); 카복시; 아미도; 아실[예컨대, 지방족카보닐; (지환족)카보닐; ((지환족)지방족)카보닐; (아르지방족)카보닐; (헤테로지환족)카보닐; ((헤테로지환족)지방족)카보닐; 또는 (헤테로아르지방족)카보닐]; 설포닐[예컨대, 지방족설포닐 또는 아미노설포닐]; 설피닐[예컨대, 지방족설피닐]; 설파닐[예컨대, 지방족설파닐]; 니트로; 시아노; 할로; 하이드록시; 머캅토; 설폭시; 우레아; 티오우레아; 설파모일; 설프아미드; 또는 카바모일로 임의 치환된다. 대안적으로, 헤테로아릴은 비치환될 수 있다.

[0222] 치환된 헤테로아릴의 비-제한적 예는 (할로)헤테로아릴[예컨대, 모노- 및 디-(할로)헤테로아릴]; (카복시)헤테로아릴[예컨대, (알콕시카보닐)헤테로아릴]; 시아노헤테로아릴; 아미노헤테로아릴[예컨대, ((알킬설포닐)아미노)헤테로아릴 및 ((디알킬)아미노)헤테로아릴]; (아미도)헤테로아릴[예컨대, 아미노카보닐헤테로아릴, ((알킬카보닐)아미노)헤테로아릴, ((((알킬)아미노)알킬)아미노카보닐)헤테로아릴, (((헤테로아릴)아미노)카보닐)헤테로아릴, ((헤테로지환족)카보닐)헤테로아릴, 및 ((알킬카보닐)아미노)헤테로아릴]; (시아노알킬)헤테로아릴; (알콕시)헤테로아릴; (설파모일)헤테로아릴 [예컨대, (아미노설포닐)헤테로아릴]; (설포닐)헤테로아릴 [예컨대, (알킬설포닐)헤테로아릴]; (하이드록시알킬)헤테로아릴; (알콕시알킬)헤테로아릴; (하이드록시)헤테로아릴; ((카복시)알킬)헤테로아릴; (((디알킬)아미노)알킬]헤테로아릴; (헤테로지환족)헤테로아릴; (지환족)헤테로아릴; (니트로알킬)헤테로아릴; (((알킬설포닐)아미노)알킬)헤테로아릴; ((알킬설포닐)알킬)헤테로아릴; (시아노알킬)헤테로아릴; (아실)헤테로아릴 [예컨대, (알킬카보닐)헤테로아릴]; (알킬)헤테로아릴; 또는 (할로알킬)헤테로아릴[예컨대, 트리할로알킬헤테로아릴]을 포함한다.

[0223] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아르지방족"(예를 들면, 헤테로아르알킬 그룹)은 헤테로아릴 그룹으로 치환된 지방족 그룹(예컨대, C_{1-4} 알킬 그룹)을 지칭한다. "지방족," "알킬," 및 "헤테로아릴"은 상기 정의되었다.

[0224] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아르알킬" 그룹은 헤테로아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹(예컨대, C_{1-4} 알킬 그룹)을 지칭한다. "알킬" 및 "헤테로아릴" 둘 다는 상기 정의되었다. 헤테로아르알킬은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 알킬(예를 들면, 카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환된다.

[0225] 본원에 사용된 바와 같은, "사이클릭 모이어티" 및 "사이클릭 그룹"은 모노-, 비-, 및 트리-사이클릭 환 시스템, 예를 들면, 지환족, 헤테로지환족, 아릴, 또는 헤테로아릴을 지칭하며, 이들 각각은 앞서 정의되었다.

[0226] 본원에 사용된 바와 같은, "브릿지된 비사이클릭 환 시스템"은 비사이클릭 헤테로지환족 환 시스템 또는 비사이클릭 지환족 환 시스템을 지칭하며 여기서 환은 브릿지되어 있다. 브릿지된 비사이클릭 환 시스템의 예는 아다만타닐, 노르보르나닐, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.3.1]노닐, 비사이클로[3.3.2]데실, 2-옥사비사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자비사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자비사이클로[3.2.1]옥틸, 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.03,7]노닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 브릿지된 비사이클릭 환 시스템은 하나 이상의 치환체, 예를 들면, 알킬(예를 들면, 카복시알킬, 하이드록시알킬, 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헤테로사이클로알킬, (헤테로사이클로알킬)알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알킬옥시, 아로일, 헤테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헤테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설폭시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설프아미드, 옥소, 또는 카바모일로 임의 치환될 수 있다.

[0227] 본원에 사용된 바와 같은, "아실" 그룹은 포르밀 그룹 또는 R^X-C(0)-(예를 들면, 알킬-C(0)-, 또한 "알킬카보닐"로서 지칭됨)를 지칭하며, 여기서 R^X 및 "알킬"은 앞서 정의되었다. 아세틸 및 피발로일은 아실 그룹의 예이다.

[0228] 본원에 사용된 바와 같은, "아로일" 또는 "헤테로아로일"은 아릴-C(0)- 또는 헤테로아릴-C(0)-를 지칭한다. 아로일 또는 헤테로아로일의 아릴 및 헤테로아릴 부위는 앞서 정의된 바와 같이 임의 치환된다.

[0229] 본원에 사용된 바와 같은, "알콕시" 그룹은 알킬-O- 그룹을 지칭하며 여기서 "알킬"은 앞서 정의되었다.

[0230] 본원에 사용된 바와 같은, "카바모일" 그룹은 구조식 -O-CO-NR^xR^y 또는 -NR^x-CO-O-R^z을 갖는 그룹을 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^Y는 상기 정의되었고 R^z는 지방족, 아릴, 아르지방족, 헤테로지환족, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르지방족일 수 있다.

[0231] 본원에 사용된 바와 같은, "카복시" 그룹은 말단 그룹으로서 사용된 경우, -COOH, -$COOR^X$, -OC(O)H, -$OC(O)R^X$; 또는 내부 그룹으로서 사용된 경우 -OC(O)- 또는 -C(O)O-를 지칭한다.

[0232] 본원에 사용된 바와 같은, "할로지방족" 그룹은 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 지방족 그룹을 지칭한다. 예를 들면, 용어 할로알킬은 그룹 -CF_3를 포함한다.

[0233] 본원에 사용된 바와 같은, "머캅토" 그룹은 -SH를 지칭한다.

[0234] 본원에 사용된 바와 같은, "설포" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 -SO_3H 또는 -SO_3R^X 또는 내부적으로 사용된 경우 -$S(0)_3$-를 지칭한다.

[0235] 본원에 사용된 바와 같은, "설프아미드" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 구조 -NR^X-$S(0)_2$-NR^YR^Z를 지칭하고, 내부적으로 사용된 경우 -NR^X-$S(0)_2$-NR^Y-를 지칭하며, 여기서 R^X, R^Y, 및 R^Z는 상기 정의되었다.

[0236] 본원에 사용된 바와 같은, "설파모일" 그룹은 구조식 -O-$S(0)_2$-NR^YR^Z를 지칭하고 여기서 R^Y 및 R^Z는 상기 정의되었다.

[0237] 본원에 사용된 바와 같은, "설폰아미드" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 구조 -$S(0)_2$-NR^xR^y 또는 -NR^x-$S(0)_2$-R^z; 또는 내부적으로 사용된 경우 -$S(0)_2$-NR^x- 또는 -NR^x-$S(0)_2$-를 지칭하고, 여기서 R^x, R^y, 및 R^Z는 상기 정의되어 있다.

[0238] 본원에 사용된 바와 같은 "설파닐" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 -S-R^X 및 내부적으로 사용된 경우 -S-를 지칭하고, 여기서 R^X는 상기 정의되었다. 설파닐의 예는 지방족-S-, 지환족-S-, 아릴-S- 등을 포함한다.

[0239] 본원에 사용된 바와 같은 "설피닐" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 -S(0)-R^X 및 내부적으로 사용된 경우 -S(0)-를 지칭하고, 여기서 R^X는 상기 정의되었다. 설피닐 그룹의 예는 지방족-S(0)-, 아릴-S(0)-, (지환족(지방족))-S(0)-, 사이클로알킬-S(0)-, 헤테로지환족-S(0)-, 헤테로아릴-S(0)- 등을 포함한다.

[0240] 본원에 사용된 바와 같은, "설포닐" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 -$S(0)_2$-R^X 및 내부적으로 사용된 경우 -$S(0)_2$-를 지칭하고, 여기서 R^X는 상기 정의되었다. 설포닐 그룹의 예는 지방족-$S(0)_2$-, 아릴-$S(0)_2$-, (지환족(지방족))-$S(0)_2$-, 지환족-$S(0)_2$-, 헤테로지환족-$S(0)_2$-, 헤테로아릴-$S(0)_2$-, (지환족(아미도(지방족)))-$S(0)_2$- 등을 지칭한다.

[0241] 본원에 사용된 바와 같은, "설폭시" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 -O-S(0)-R^X 또는 -S(0)-O-R^X 및 내부적으로 사용된 경우 -O-S(0)- 또는 -S(0)-O-를 지칭하고, 여기서 R^X는 상기 정의되었다.

[0242] 본원에 사용된 바와 같은, "할로겐" 또는 "할로" 그룹은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0243] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 카복시에 포함된 "알콕시카보닐"은 단독으로 또는 다른 그룹과 함께 사용되어 알킬-O-C(O)-와 같은 그룹을 지칭한다.

[0244] 본원에 사용된 바와 같은, "알콕시알킬"은 알킬 그룹, 예를 들면, 알킬-O-알킬-을 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 정의되었다.

[0245] 본원에 사용된 바와 같은, "카보닐"은 -C(O)-를 지칭한다.

[0246] 본원에 사용된 바와 같은, "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0247] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "포스포"는 포스피네이트 및 포스포네이트를 지칭한다. 포스피네이트 및 포스포네이트의 예는 $-P(O)(R^P)_2$를 포함하고, 여기서 R^P는 지방족, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (지환족)옥시, (헤테로지환족)옥시 아릴, 헤테로아릴, 지환족 또는 아미노를 지칭한다.

[0248] 본원에 사용된 바와 같은, "아미노알킬"은 구조 $(R^X)_2N$-알킬-을 지칭한다.

[0249] 본원에 사용된 바와 같은, "시아노알킬"은 구조 (NC)-알킬-을 지칭한다.

[0250] 본원에 사용된 바와 같은, "우레아" 그룹은 구조 $-NR^X-CO-NR^YR^Z$를 지칭하고 "티오우레아" 그룹은 말단적으로 사용된 경우 구조 $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ 및 내부적으로 사용된 경우 $-NR^X-CO-NR^Y-$ 또는 $-NR^X-CS-NR^Y-$를 지칭하고, 여기서 R^X, R^Y, 및 R^Z는 상기 정의되었다.

[0251] 본원에 사용된 바와 같은, "구아니딘" 그룹은 구조 $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ 또는 $-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$를 지칭하고 여기서 R^X 및 R^Y는 상기 정의되었다.

[0252] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "아미디노" 그룹은 구조 $-C=(NR^X)N(R^XR^Y)$를 지칭하고, 여기서 R^X 및 R^Y는 상기 정의되었다.

[0253] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "근접한(vicinal)"은 일반적으로 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 그룹 상의 치환체의 위치를 지칭하며, 여기서 치환체는 인접한 탄소 원자에 부착되어 있다.

[0254] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "같은자리(geminal)"는 일반적으로 2개 이상의 탄소 원자를 포함하는 그룹 상의 치환체의 위치를 지칭하고, 여기서 치환체는 동일한 탄소 원자에 부착된다.

[0255] 용어 "말단적으로" 및 "내부적으로"는 치환체 내의 그룹의 위치를 지칭한다. 그룹이 화학 구조의 나머지에 추가로 결합되지 않은 치환체의 말단에 위치하는 경우 그룹은 말단에 존재한다. 카복시알킬, 즉, $R^XO(O)C$-알킬은 말단적으로 사용된 카복시 그룹의 예이다. 그룹이 화학 구조의 치환체의 중간에 존재하는 경우, 그룹은 내부에 존재한다. 알킬카복시(예컨대, 알킬-C(O)O- 또는 알킬-OC(O)-) 및 알킬카복시아릴(예컨대, 알킬-C(O)O-아릴- 또는 알킬-O(CO)-아릴-)이 내부적으로 사용된 카복시 그룹의 예이다.

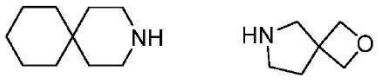
[0256] 본원에 사용된 바와 같은, "지방족 쇄"는 측쇄 또는 직쇄 지방족 그룹(예컨대, 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 또는 알키닐 그룹)을 지칭한다. 직쇄 지방족 쇄는 구조 $-[CH_2]_v-$를 가지고, 여기서 v는 1 내지 12이다. 측쇄 지방족 쇄는 하나 이상의 지방족 그룹으로 치환된 직쇄 지방족 쇄이다. 측쇄 지방족 쇄는 구조 $-[CQQ]_v-$를 가지고, 여기서 Q는 독립적으로 수소 또는 지방족 그룹이지만; Q는 적어도 하나의 예에서 지방족 그룹일 것이다. 용어 지방족 쇄는 알킬 쇄, 알케닐 쇄, 및 알키닐 쇄를 포함하고, 여기서 알킬, 알케닐, 및 알키닐은 상기 정의되어 있다.

[0257] 어구 "임의 치환된"은 본원에서 어구 "치환되거나 비치환된"과 상호교환적으로 사용된다. 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 예를 들면 상기에 일반적으로 나타내거나 본 발명의 특수한 부류, 소부류, 및 종(species)에 의해 예시된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다. 본원에 기술된 것으로서, 상술한 화학식 (**A**), (**B**), (**C**), (**D**), (**E**), (**F**), (**G**), (**H**), (**J**), (**K**), (**M**), (**X**), (**I**), (**I-A**), (**I-B**), (**II**), (**II-A**), (**II-B**), (**III**), 및 (**IV**) 내에 함유된 변수 R, R^1, R^2, L, Y, 및 Z, 및 다른 변수는 구체적인 그룹, 예를 들면, 알킬 및

아릴을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 변수 R, R^{10}, R^{A}, R^{1}, R^{2}, L, L^{1}, D, W, E, V, G, Y, 및 Z, 및 이에 함유된 다른 변수에 대한 구체적인 그룹 각각은 본원에 기술된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다. 구체적인 그룹의 각각의 치환체는 할로, 시아노, 옥소, 알콕시, 하이드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 지환족, 헤테로지환족, 헤테로아릴, 할로알킬, 및 알킬 중 1 내지 3개로 추가로 임의 치환된다. 예를 들면, 알킬 그룹은 알킬설파닐로 임의 치환될 수 있고 알킬설파닐은 할로, 시아노, 옥소, 알콕시, 하이드록시, 아미노, 니트로, 아릴, 할로알킬, 및 알킬 중 1 내지 3개로 임의 치환될 수 있다. 추가의 예로서, (사이클로알킬)카보닐아미노의 사이클로알킬 부위는 할로, 시아노, 알콕시, 하이드록시, 니트로, 할로알킬, 및 알킬 중 1 내지 3개로 임의 치환될 수 있다. 2개의 알콕시 그룹이 동일한 원자 또는 인접한 원자에 결합된 경우, 2개의 알콕시 그룹은 이들이 결합된 원자(들)과 함께 환을 형성할 수 있다.

[0258] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행되는 여부에 상관없이, 일반적으로 주어진 구조내 수소 원자의 구체화된 치환체의 라디칼로의 대체를 지칭한다. 구체적인 치환체는 정의에서 상술되고 화합물의 설명 및 이의 예에서 후술되어 있다. 달리 나타내지 않는 한, 임의 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환가능한 위치에서 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조내 하나 이상의 위치가 구체적인 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 환 치환체, 예를 들어, 헤테로사이클로알킬은 다른 환, 예를 들면, 사이클로알킬에 결합되어 스피로-비사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있는데, 예컨대, 환 둘 다는 하나의 일반적인 원자를 공유한다. 스피로 헤테로사이클로알킬의 비-제한적 예는

2,8-디아자스피로[4,5]데칸; 2,7-디아자스피로[3,5]노난; 3,9-디아자스피로[5,5]운데칸;



3-아자스피로[5,5]운데칸; 및 2-옥사-6-아자스피로[3,4]옥탄

[0259] 을 포함한다.

[0260] 당해 분야의 통상의 기술자는 본 발명에 고려된 치환체의 조합이 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 야기하는 조합임을 인식할 것이다.

[0261] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "안정한 또는 화학적으로 실현가능한"은 본원에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 이의 생산, 검출, 및 바람직하게는 이의 회수, 정제, 및 사용을 허용하는 조건에 적용된 경우, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 습도의 부재하에 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건 하에서, 적어도 1주 동안 40℃ 이하의 온도에 유지되는 경우 실질적으로 변경되지 않는 것이다.

[0262] 본원에 사용된 바와 같은, "유효량"은 치료된 환자에서 치료학적 효과를 부여하는데 요구되는 양으로 정의되며, 전형적으로 환자의 연령, 표면적, 체중 및 상태를 기반으로 하여 측정된다. 동물 및 사람에 대한 투여량의 상호관계(체표면 평방 미터당 밀리그램 기준)는 문헌: Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)에 기술되어 있다. 체 표면적은 환자의 신장 및 체중으로부터 대략적으로 측정될 수 있다. 참고: 예컨대, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970). 본원에 사용된 바와 같은, "환자"는 포유동물, 예를 들면, 사람을 지칭한다.

[0263] 달리 기술하지 않는 한, 본원에 나타낸 구조는 구조의 모든 이성체(예컨대, 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 기하학적(구조적)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대해 R 및 S 구조, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 구조 이성체를 포함한다. 따라서, 본 발명의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 기하학적 이성체(또는 구조적) 혼합물은 본 발명의 영역 내에 있다. 달리 기술하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성체 형태(tautomeric form)는 본 발명의 영역 내에 있다. 또한, 달리 기술하지 않는 한, 본원에 나타낸 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 수소의 중수소 또는 삼중수소에 의한 대체, 또는 탄소의 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부한 탄소에 의한 대체를 제외하고는, 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 영역 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들면, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브(probe)로서, 또는 치료학적 제제로서 유용하다.

[0264] 화학적 구조 및 명명법은 ChemDraw, version 11.0.1, Cambridge, MA로부터 유도된다.

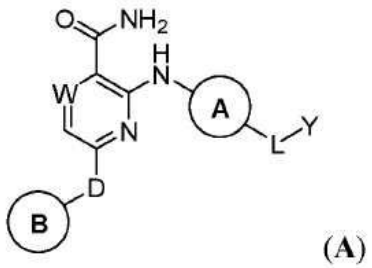
[0265] 기술어 "제1", "제2", "제3" 등의 사용은 별개의 성분(예컨대, 용매, 반응 단계, 공정, 시약 등)을 구별하기 위해 사용되며 기술된 성분의 상대적인 순서 또는 상대적인 연대표(chronology)를 지칭하거나 지칭하지 않을 수 있다.

[0266] II. 본 발명의 이작용성 화합물

[0267] 본 발명은 유비퀴틴 프로테오좀 경로를 통해 표적화된 BTK의 단백질분해적 분해를 유도하는 이작용성 화합물을 제공한다. 본 발명의 특정의 화합물은 또한 유비퀴틴 리가제(예컨대, E3 리가제)를 분해한다.

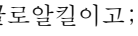
[0268] A. 이작용성 화합물

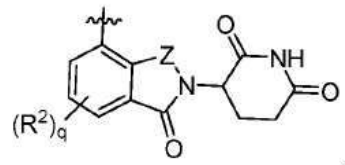
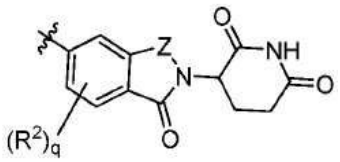
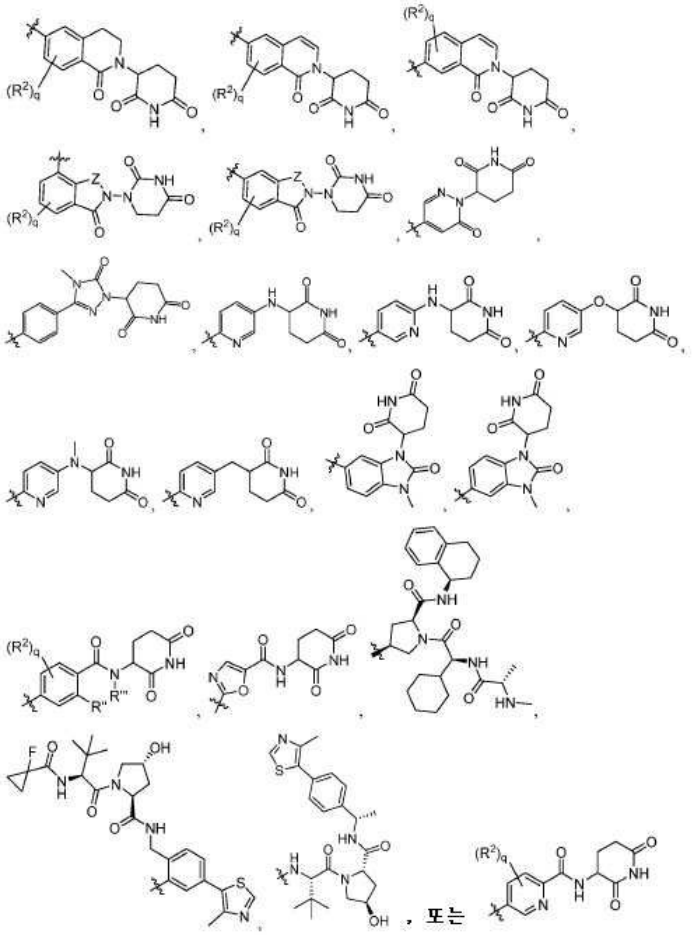
[0269] 본 발명은 화학식 (**A**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



(**A**)

[0270]

[0271] 상기 화학식 (**A**)에서, W는 CH 또는 N이고; D는 결합 또는 -NH-이고; 환 A는 페닐, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 5 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고, 여기서 환 A는 할로, -CN, -COOH, NH_2, 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고; 환 B는 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴, 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 또는 8 내지 10원(예컨대, 8 또는 9원 또는 9 또는 10원) 스피로 비사이클릭헤테로사이클이고, 여기서 환 B는 임의 치환되고, 여기서 환 B의 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 결합, -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-8}$ 알킬-,  , 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, a 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, -O-, -C(O)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소-프로필)이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수(예컨대, 1, 2, 또

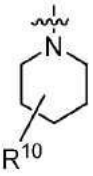
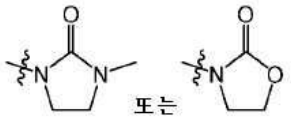
는 3)이고; Y는  ,  , 

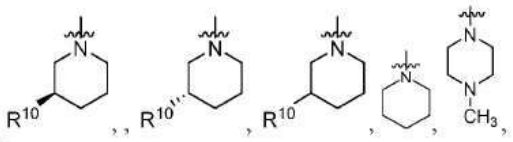
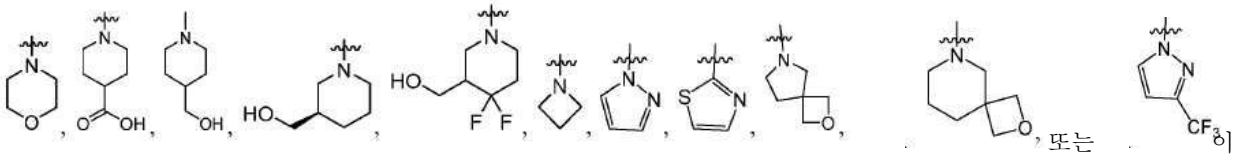
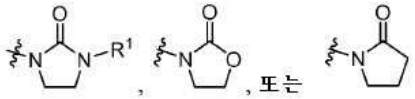
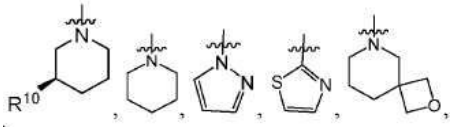
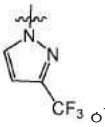
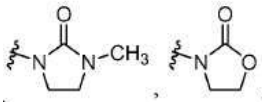
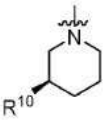
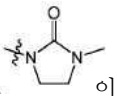
이고, 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로, -CN, 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고, 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 할로, -CN, -COOH, $-COONH_2$, $-NH_2$, 또는 $-CF_3$의 3개 이하의 예를 임의로 및 독립적으로 치환되고; 각각의 R" 및 R"'는 독립적으로 H이거나, 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원의 부분 불포화되거나 완전히 불포화된 벤조융합된 헤테로사이클을 형성하고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-4}$ 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

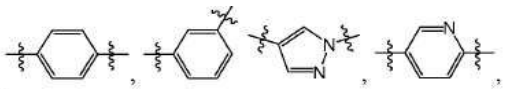
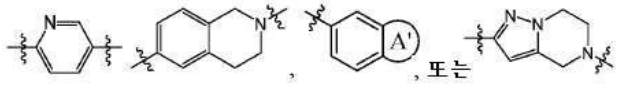
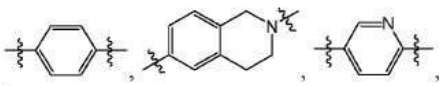
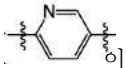
[0272] 그룹 R의 모이어티를 제외하고는, 화학식 (A)의 화합물에 정의된 바와 같은 연결 그룹 L의 모든 모이어티는 달리 나타내지 않는 한, 2가 모이어티이다. 예를 들면, L 속에 존재하는 임의의 알킬(예컨대, n-프로필, n-부틸, n-헥실 등), 아릴(예컨대, 페닐), 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로헥실 등), 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬(예컨대, 피페리딘, 피페라진 등)은 달리 정의하지 않는 한 2가이다.

[0273] 일부 구현예에서, 환 B는 1 또는 2개의 질소 원자를 갖는 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, 환 B는 피페리딘-일, 피페리진-일, 또는 피롤리딘-일이고, 이중 어느 것도 임의 치환된다.

[0274] 일부 구현예에서, 환 B는 N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이다. 예를 들면, 환 B는 피리딘-일, 피라진-일, 또는 피리미딘이고, 이들 중 어느 것도 임의 치환된다.

[0275] 일부 구현예에서, 환 B는  이고, 여기서 R^{10}는 할로, -H, $-C_{1-5}$ 알킬(예컨대, $-C_{1-3}$ 알킬), -3-6원 사이클로알킬, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬, -CN, -OH, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, -C(O)OH, 또는  이다.

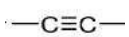
[0276] 일부 구현예에서, 환 B는   또는 이고, 여기서 R^{10}은  이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이다. 예를 들면, 환 B는  또는  이고, 여기서 R^{10}은  또는 이다. 그리고, 일부 예에서, 환 B는  이다. 다른 예에서, R^{10}은  이다.

[0277] 일부 구현예에서, 환 A는   이고, 여기서 환 A'는 이것이 융합된 페닐 환과 함께 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고 여기서 비사이클릭 헤테로아릴(즉, 환 A'를 포함하는 비사이클릭 헤테로아릴)은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. 예를 들면, 환 A는  또는  이다.

[0278] 일부 구현예에서, X^1, X^2, 및 X^5 중 적어도 하나는 -N(R)-, -C(O)-N(R)-, 또는 $-CH_2-$이다.

[0279] 일부 구현예에서, X^1은 -C(O)-N(R)-이다.

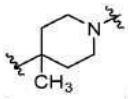
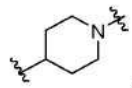
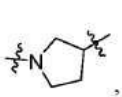
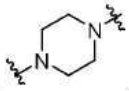
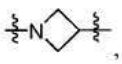
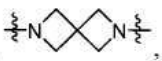
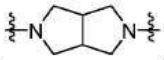
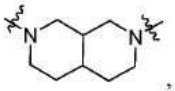
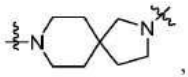
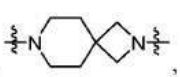
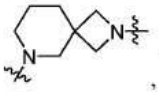
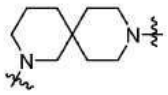
[0280] 일부 구현예에서, X^2는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다.

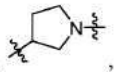
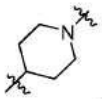
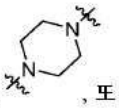
[0281] 일부 구현예에서, X^3은 결합,  , $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 -N(R)-이다.

[0282] 일부 구현예에서, X^4는 결합, $-CH_2-$, 또는 -N(R)-이다.

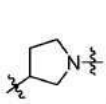
[0283] 일부 구현예에서, X^5는 결합이다.

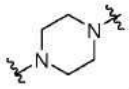
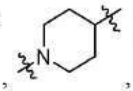
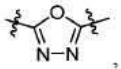
[0284] 일부 구현예에서, X^1은 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$이고, m은 1이고, X^2는 -C(O)-N(R)-이다.

[0285] 일부 구현예에서, X^1은 $-CH_2-$, -C(O)-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , 또는 
이다.

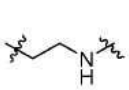
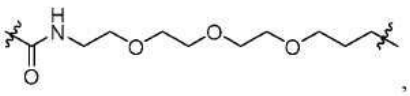
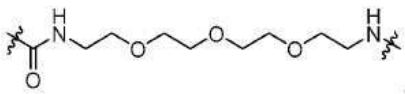
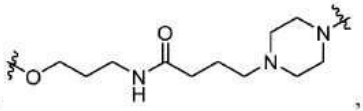
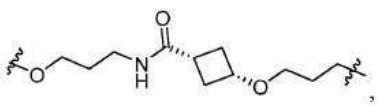
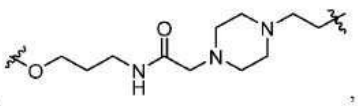
[0286] 일부 구현예에서, X^2는 결합, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, ,  ,  ,  , 또는
이다.

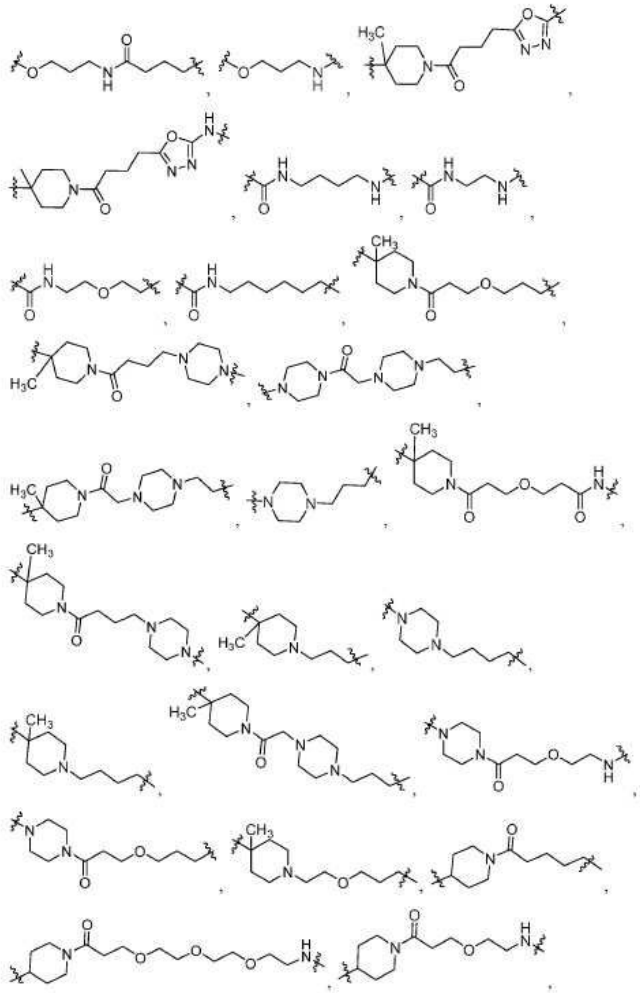
[0287] 일부 구현예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원 사이클로알킬, 또는 -N(R)-이다.

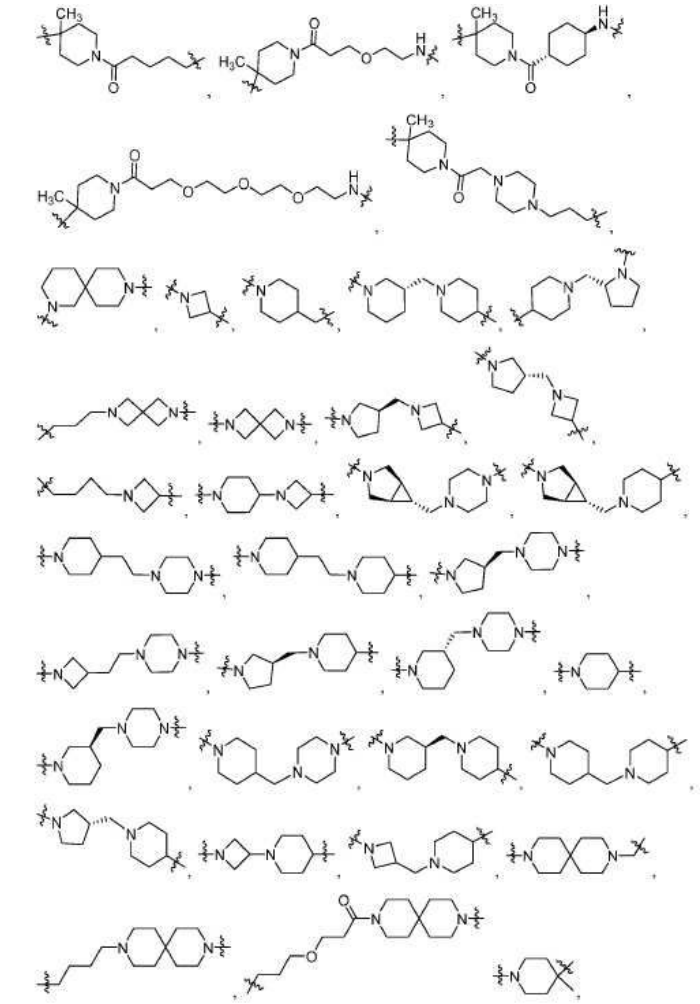
[0288] 일부 구현예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -NH-,  , , 또는
이다.

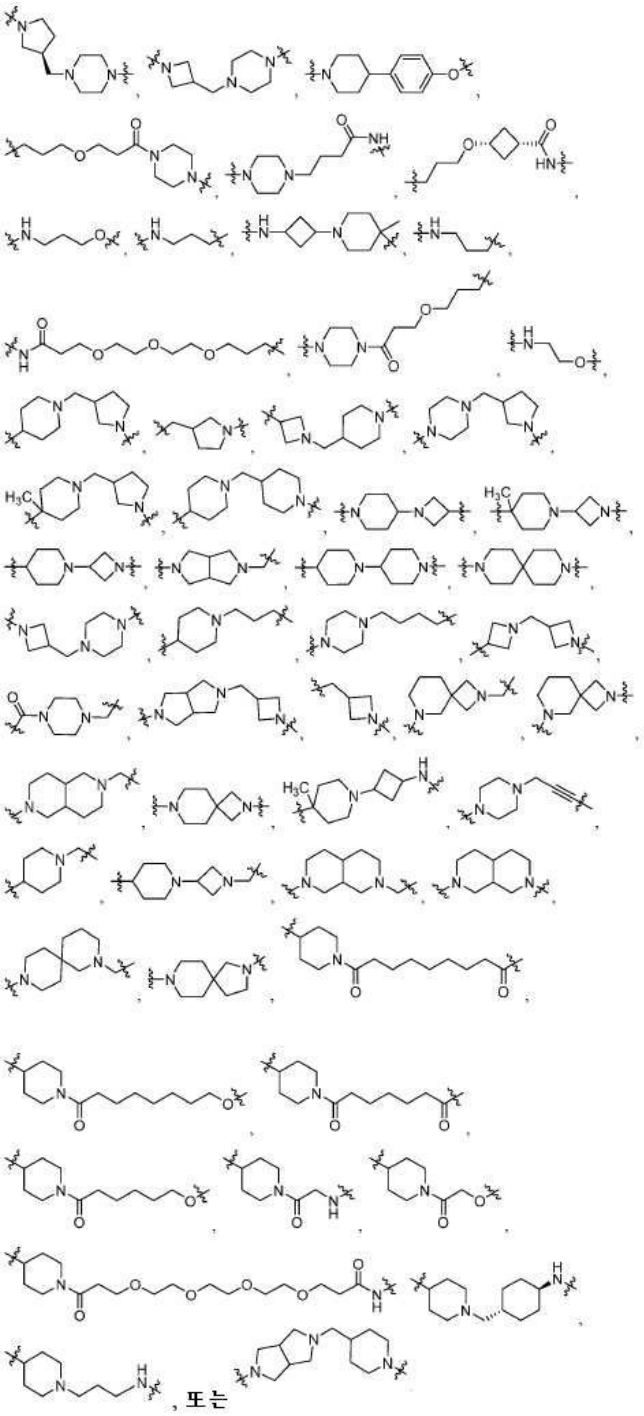
[0289] 일부 구현예에서, X^4는 결합,  ,  ,  , $-C_{1-4}$ 알킬-, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, 또는 -N(R)-이다.

[0290] 일부 구현예에서, X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이다.

[0291] 일부 구현예에서, L은  ,  ,  ,  ,  , 
.

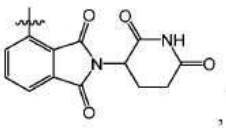
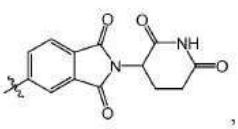


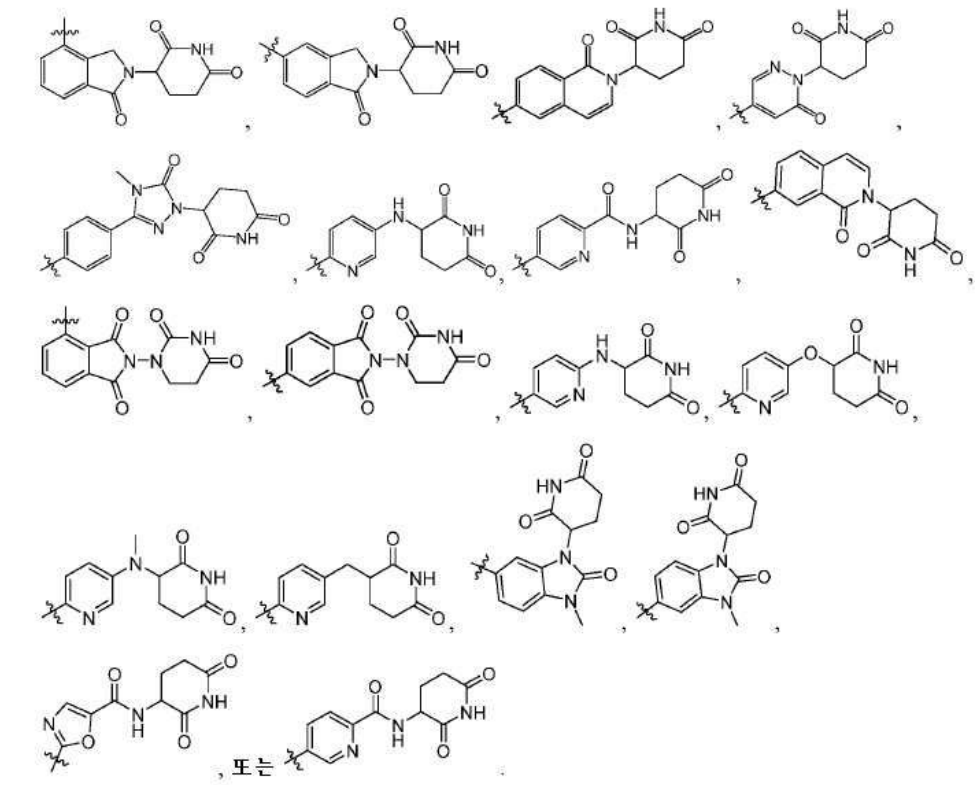




, 또는

이다.

[0292] 일부 구현예에서, Y는  ,  ,

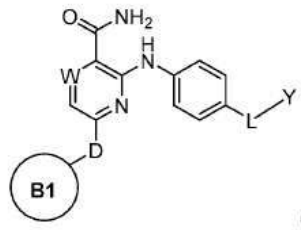


이다.

[0293] 일부 구현예에서, W는 N이다.

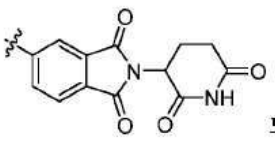
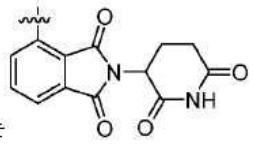
[0294] 일부 구현예에서, D는 결합이다.

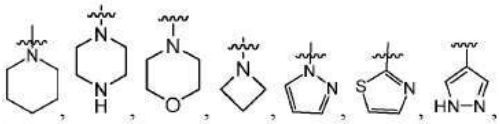
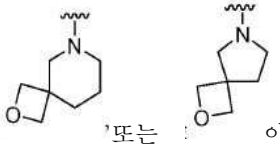
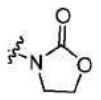
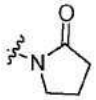
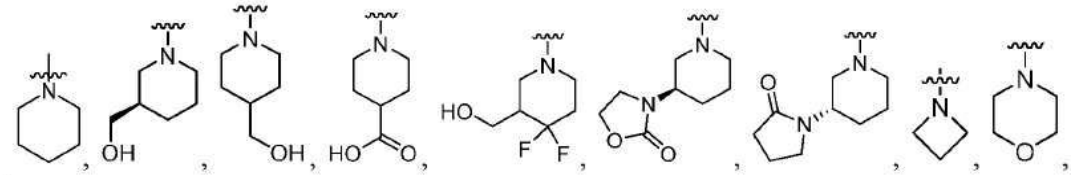
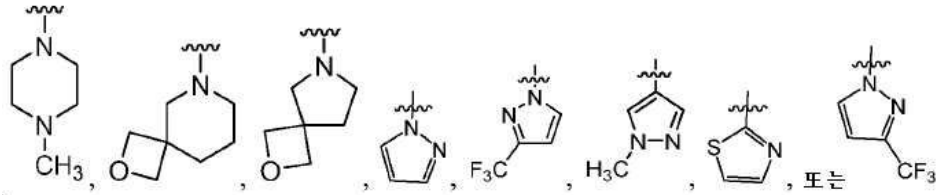
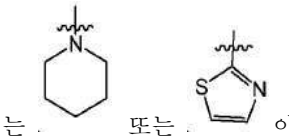
[0295] 본 발명은 또한 화학식 (B)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

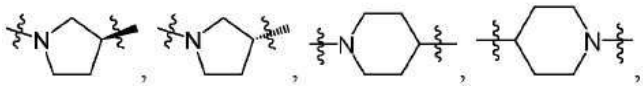
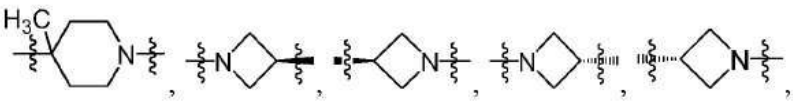
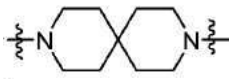
[0296] 

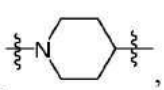
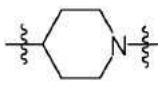
(B)

[0297] 상기 화학식 (B)에서, W는 CH 또는 N이고; D는 결합 또는 -NH-이고; 환 B1은 4 내지 6원의, 완전히 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 8 내지 10원의, 완전히 포화된, 스피로 비사이클릭헤테로사이클이고, 여기서 환 B1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C(O)OH$, $-CH_2OH$, 또는 옥소로 임의 치환되고 N 또는 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환되고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 또는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, —C≡C—, 4 내지 6원 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으

로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 -C_{1-3} 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  또는  이다.

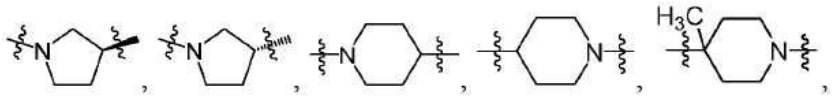
[0298] 일부 구현예에서, 환 B1는  또는  이고, 환 B1은 -CH_3, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -C(O)OH, -CF_3, -F, ,  및  로 부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의 치환된다. 예를 들면, 환 B1는  이다. 다른 예에서, 환 B1는  이다. 또는  또는 이다.

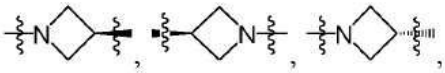
[0299] 일부 구현예에서, X^1은   또는  이다.

[0300] 일부 구현예에서, X^2는 결합, -C_{1-5} 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합, -C_{1-3} 알킬-, -C(O)-,  , 또는  이다.

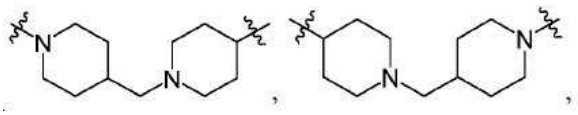
[0301] 일부 구현예에서, X^3은 결합, -C_{1-4} 알킬-, -N(R)-, -$(O-CH_2-CH_2)_p$-, -$(CH_2-CH_2-O)_p$-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로

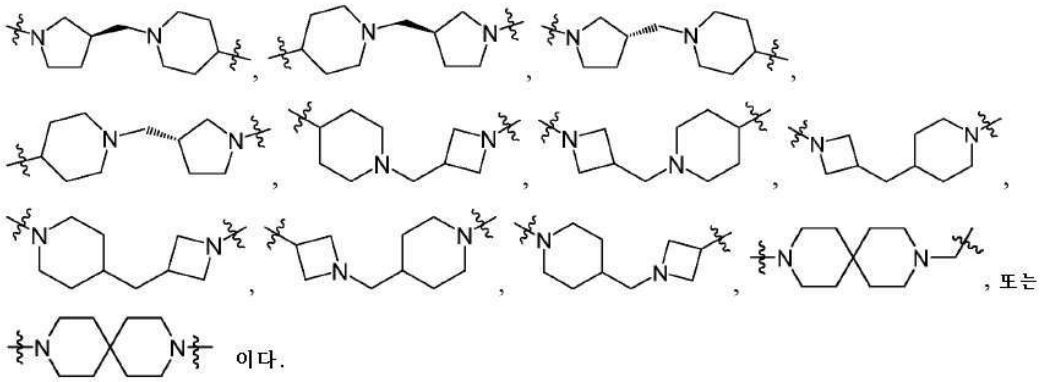
알킬은 -CH_3로 임의 치환된다. 예를 들면, X^3은 결합,





또는 이다.

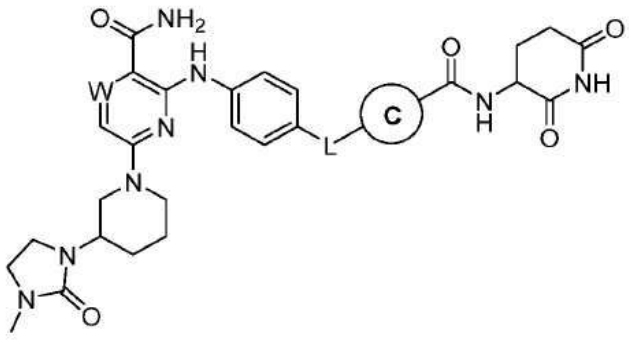
[0302] 일부 구현예에서, L은 



이다.

[0303] 일부 구현예에서, W는 N 및 D 결합이다.

[0304] 본 발명은 또한 화학식 (C)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



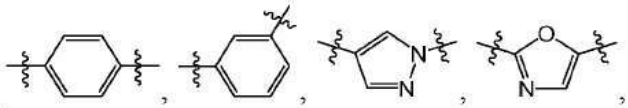
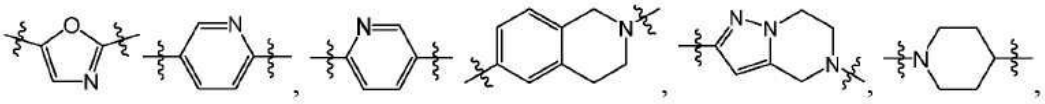
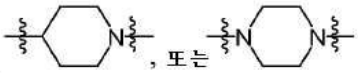
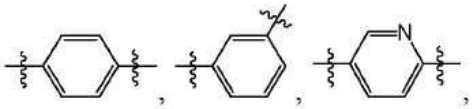
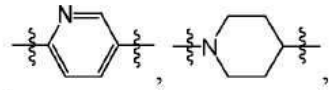
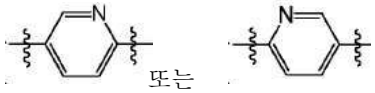
(C)

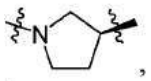
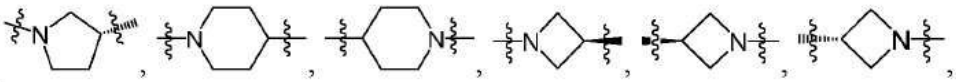
[0305]

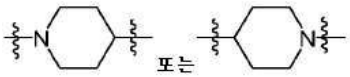
[0306] 상기 화학식 (C)에서, W는 CH 또는 N이고; 환 C는 페닐 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 5 또는 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클이고, 여기서 환 C의 페닐 및 헤테로사이클은 임의 치환되고; L은 -X^1-X^2-X^3-이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH_2-CH_2)$_m$-, -O-(C_6H_4)-, -(O-CH_2-CH_2-CH_2)$_m$-, -C_{1-5} 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 및 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 -CH_3로 임의 치환되고; X^2는 결합, -(O-CH_2-CH_2)$_n$-, -(CH_2-CH_2-O)$_n$-, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, -C_{1-5} 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, -C_{1-4} 알킬-, —C≡C—, 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, -(O-CH_2-CH_2)$_p$-, -(CH_2-CH_2-O)$_p$-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖

는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 -C_{1-3} 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이다.

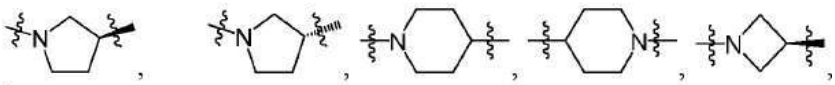
[0307] 일부 구현예에서, W는 N이다.

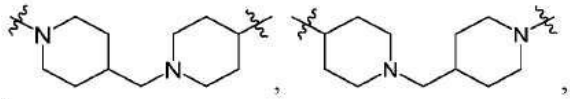
[0308] 일부 구현예에서, 환 C는  ,  ,  또는 이다. 예를 들면, 환 C는  ,  , 또는  이다. 다른 예에서, 환 C는 또는 이다.

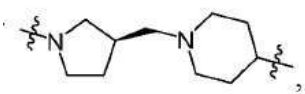
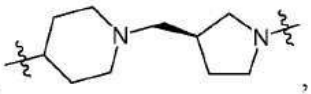
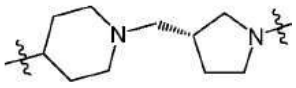
[0309] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^1은  ,  또는 이다.

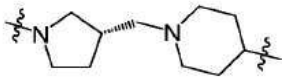
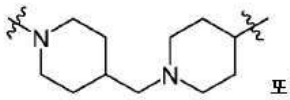
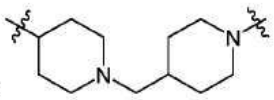
일부 예에서, X^1은  이다.

[0310] 일부 구현예에서, X^2는 결합, -C_{1-5} 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합 또는 -C_{1-3} 알킬-(예컨대, -CH_2-)이다.

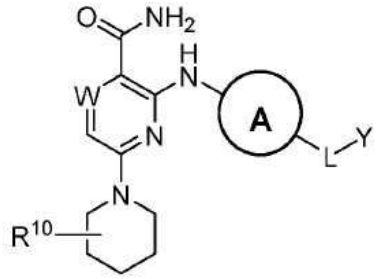
[0311] 일부 구현예에서, X^3은 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환된다. 예를 들면, X^3은  또는 이다. 다른 예에서, X^3은 또는 이다.

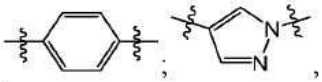
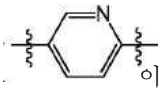
[0312] 일부 구현예에서, L은  .

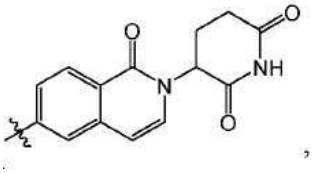
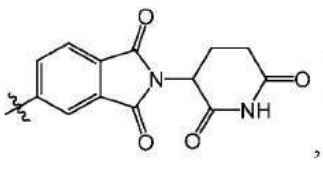
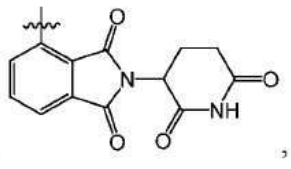



또는

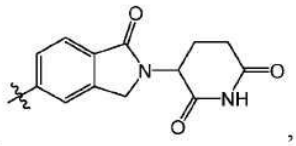
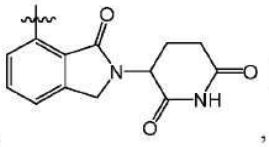
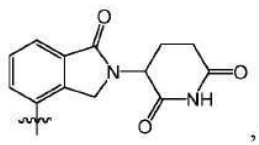
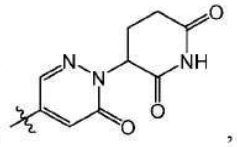

이다. 예를 들면, L은 
또는

이다.

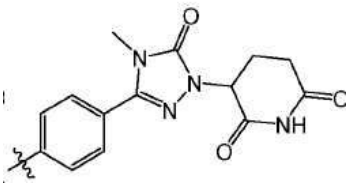
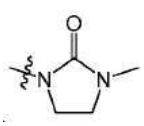
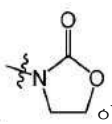
[0313] 본 발명은 또한 화학식 (D)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

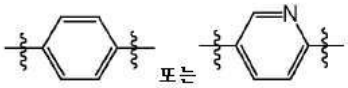
[0314] 
(D)

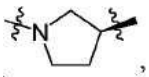
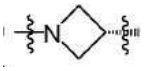
[0315] 상기 화학식 (D)에서, W는 CH 또는 N이고; 환 A는 
, 또는 
이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 $-C_{1-5}$ 알킬- 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; Y는

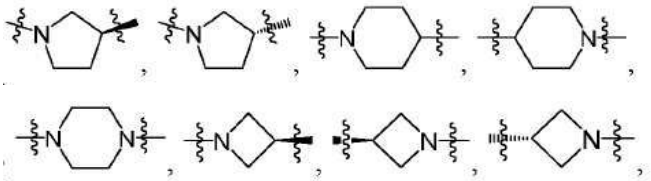
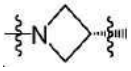




또는

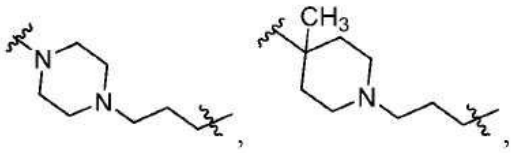
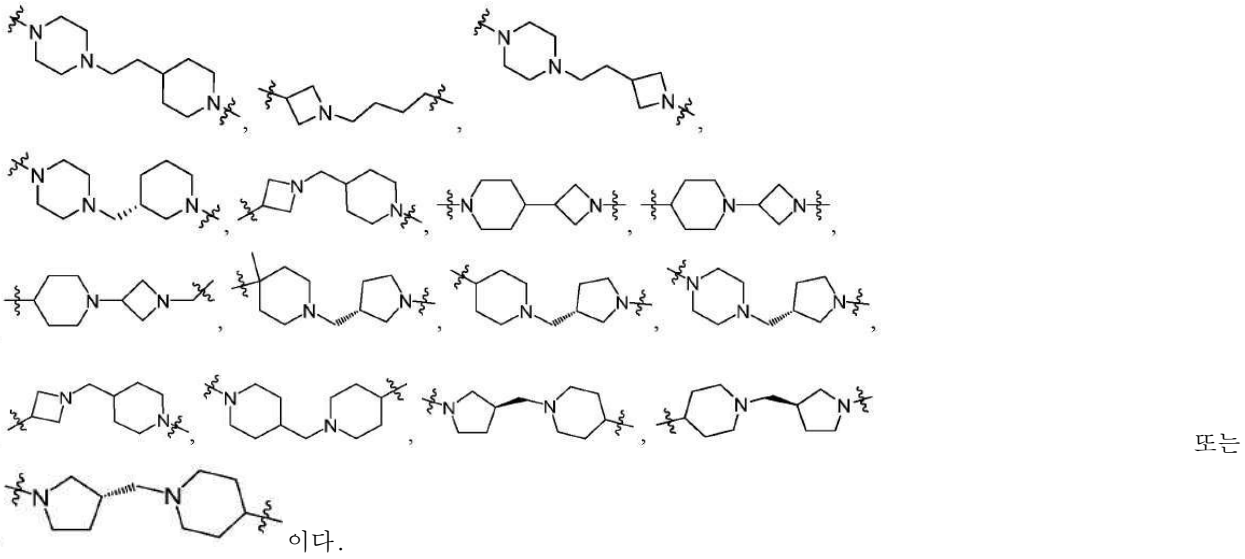

이고; R^{10}은 할로, -H, $-C_{1-5}$ 알킬, -3-6원 사이클로알킬, 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬, -CN, -OH, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, -C(O)OH, 
또는 
이다.

[0316] 일부 구현예에서, 환 A는  이다.

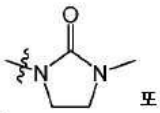
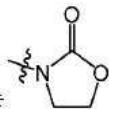
[0317] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1은  , 또는  이다.

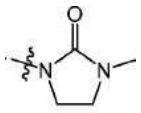
[0318] 일부 구현예에서, X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-이다.

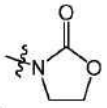
[0319] 일부 구현예에서, X^3은 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3은  또는  이다.

[0320] 일부 구현예에서, L은   또는 이다.

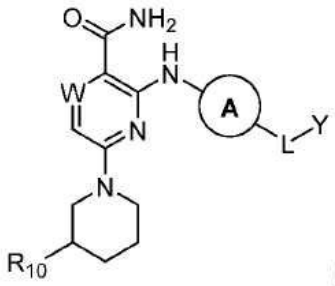
[0321] 일부 구현예에서, R^{10}은 할로, -H, $-C_{1-5}$ 알킬(예컨대, $-C_{1-3}$ 알킬), -3-6원 사이클로알킬, 5 또는 6원 헤테로사이

클로알킬, -CN, -OH, $-CF_3$, $-CH_2OH$, -C(O)OH, 또는 $-CH_2CH_2OH$이다. 예를 들면, R^{10}은  또는  이다.

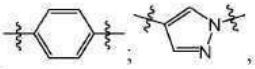
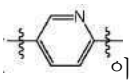
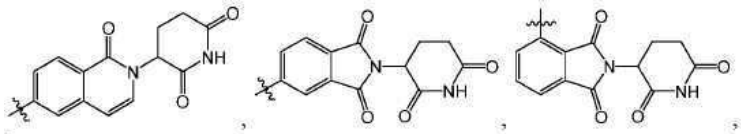
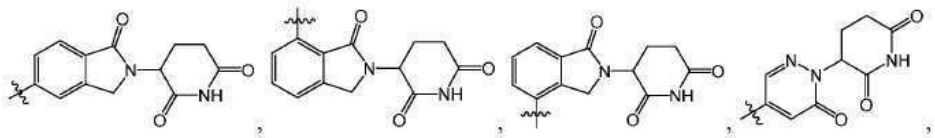
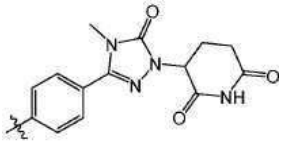
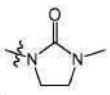
[0322] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

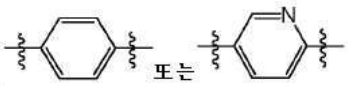
[0323] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

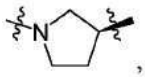
[0324] 일부 구현예에서, 화학식 (D)의 화합물은 화학식 (D-1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0325] 

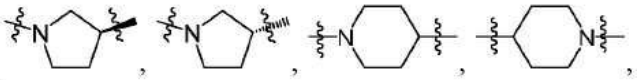
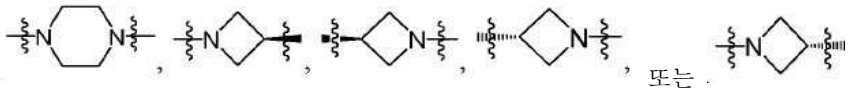
(D-1)

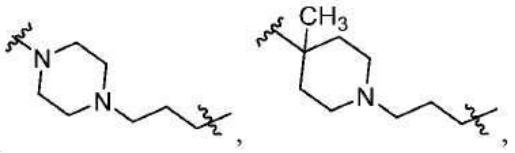
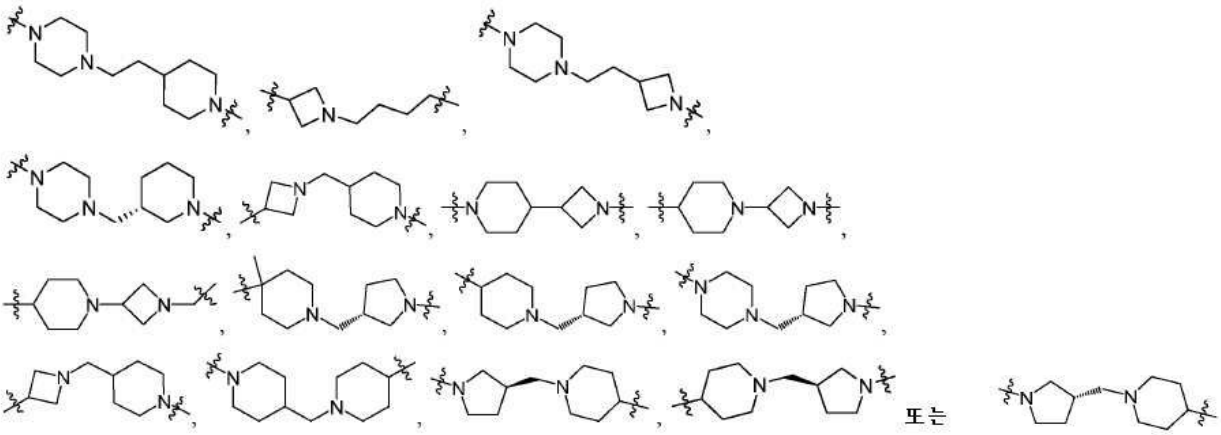
[0326] 상기 화학식 (D-1)에서, W는 CH 또는 N이고; 환 A는  , 또는  이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 $-C_{1-5}$ 알킬- 또는, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; Y는  ,  , 또는  이고; R^{10}은  또는 이다.

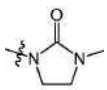
[0327] 일부 구현예에서, 환 A는  또는 이다.

[0328] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1은  , 또는 이다.

[0329] 일부 구현예에서, X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-이다.

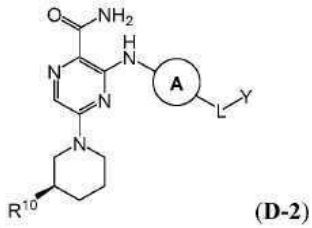
[0330] 일부 구현예에서, X^3은 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3은  ,  또는 이다.

[0331] 일부 구현예에서, L은  ,  또는 이다.

[0332] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

[0333] 일부 구현예에서, R^{10}은 이다.

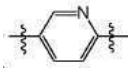
[0334] 일부 구현예에서, 화학식 (D)의 화합물 또는 화학식 (D-1)의 화합물은 화학식 (D-2)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

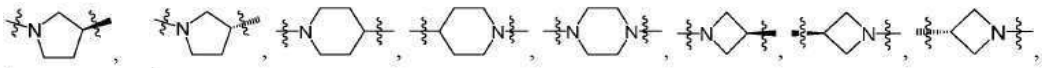
[0335] 

(D-2)

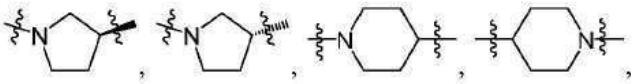
[0336] 상기 화학식 (D-2)에서,

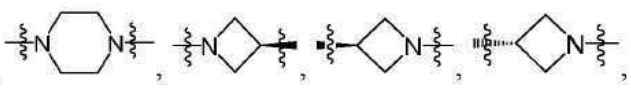
[0337] 용어 환 A, L, Y, 및 R^{10}은 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (D)의 화합물, 및 화학식 (D-1)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

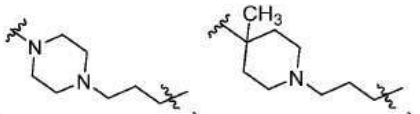
[0338] 일부 구현예에서, 환 A는 또는  이다.

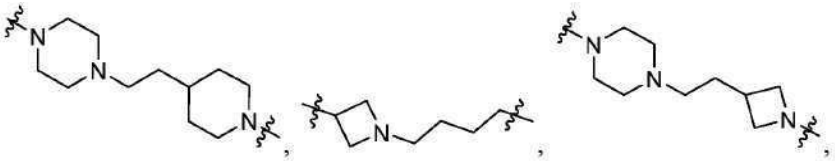
[0339] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1은  또는 이다.

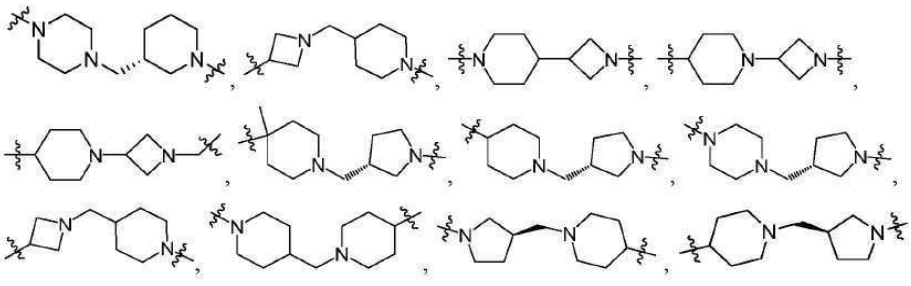
[0340] 일부 구현예에서, X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 결합 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-이다.

[0341] 일부 구현예에서, X^3은 결합, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3은 

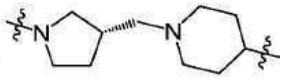
 또는 이다.

[0342] 일부 구현예에서, L은 

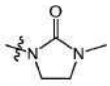


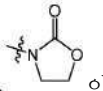


또는

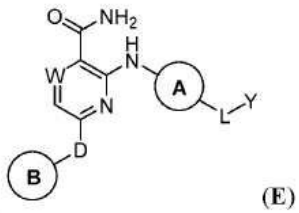


이다.

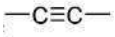
[0343] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

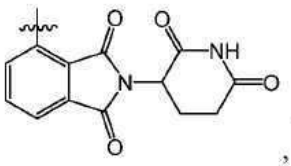
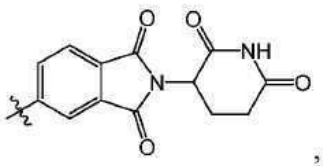
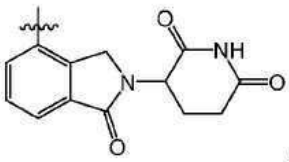
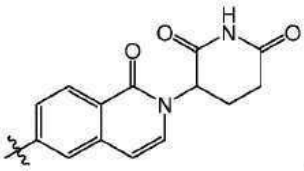
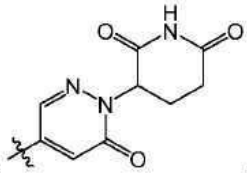
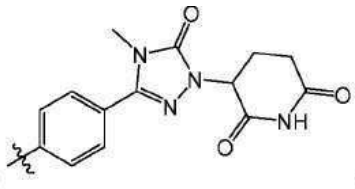
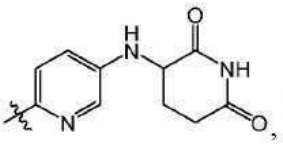
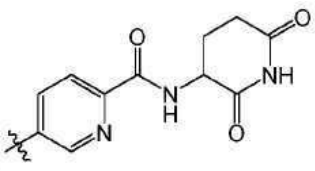
[0344] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

[0345] 본 발명은 또한 화학식 (**E**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

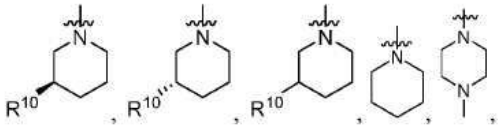
[0346] 

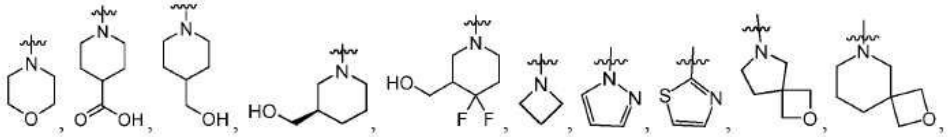
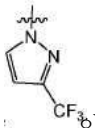
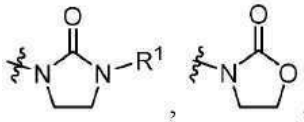
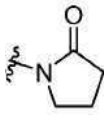
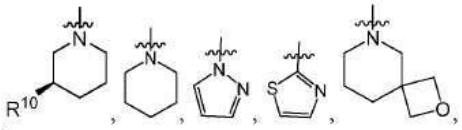
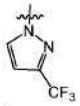
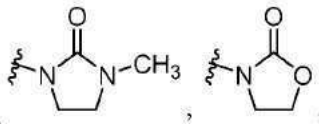
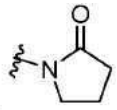
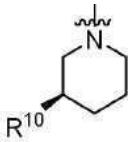
(**E**)

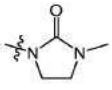
[0347] 상기 화학식 (**E**)에서, D는 결합 또는 -NH-이고; W는 N 또는 CH이고; 환 A는 페닐, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 5 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 모노사이클릭 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니고; 환 B는 임의 치환된 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 임의 치환된 8 내지 10원(예컨대, 8 또는 9원 또는 9 또는 10원)의 스피로 비사이클릭헤테로사이클이고, 여기서 환 B는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 결합, $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-,  , 4 내지 6원 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는

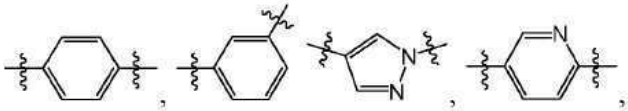









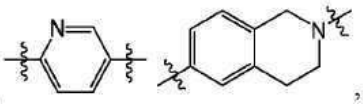
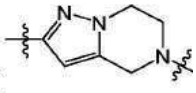
, 또는 이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5 중 적어도 하나는 질소 원자를 갖고, Y는 X^1, X^2, X^3, X^4, 또는 X^5의 질소 원자에서 L에 직접 결합된다.

[0348] 일부 구현예에서, 환 B는 

[0349] 
또는  이고, 여기서 R^{10}은  , 또는  이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬 그룹이다. 예를 들면, 환 B는 
또는  이고, 여기서 R^{10}은 
또는  이다. 다른 예에서, 환 B는  이다.

[0350] 일부 구현예에서, R^{10}은  이다.

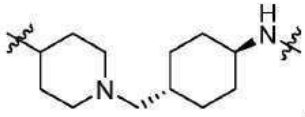
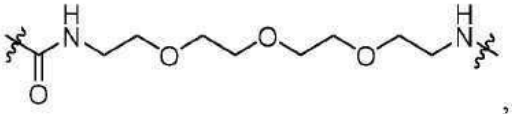
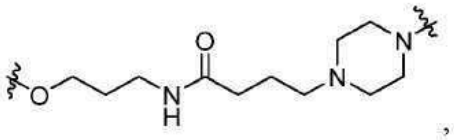
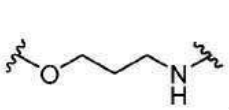
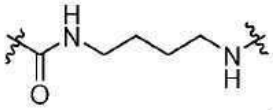
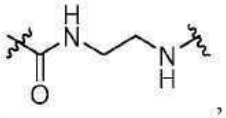
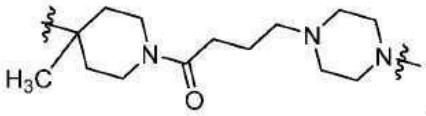
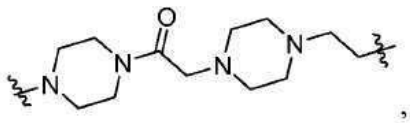
[0351] 일부 구현예에서, 환 A는 

 , 또는  이다.

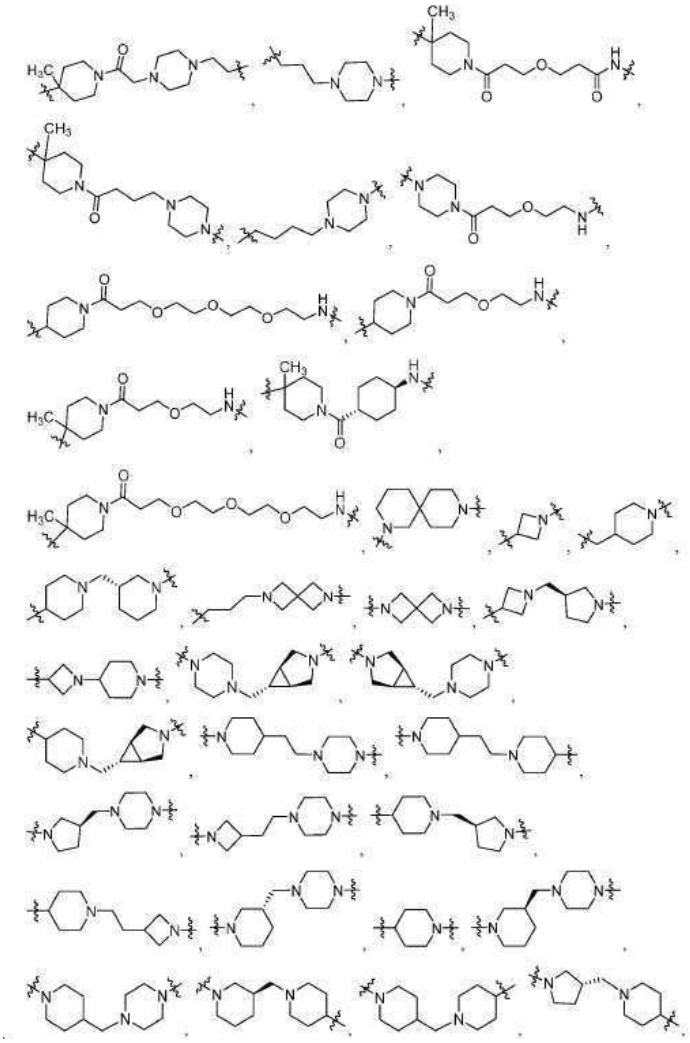
[0352] 일부 구현예에서, X^5는 -N(R)-이다.

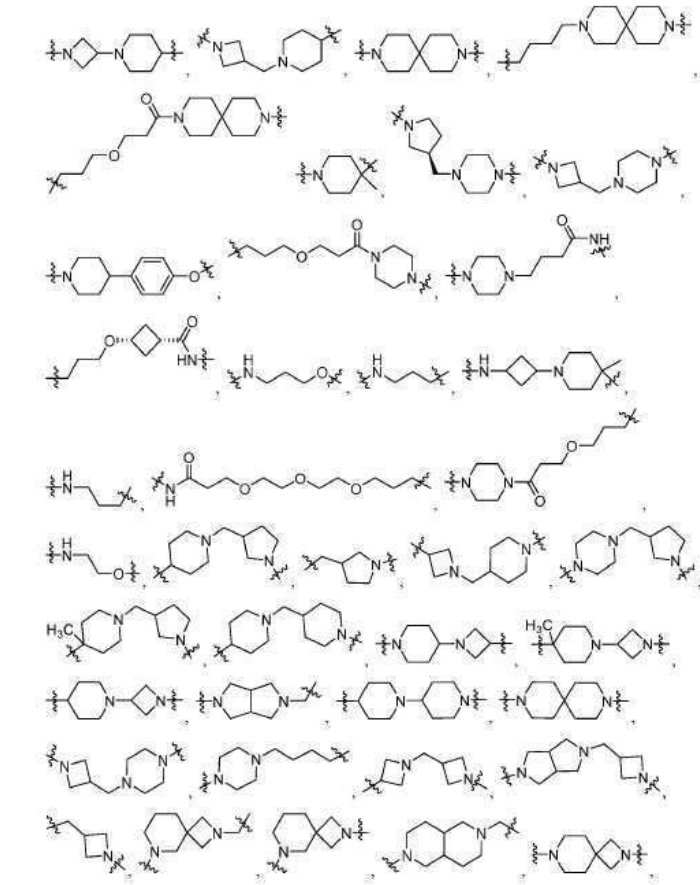
[0353] 일부 구현예에서, X^5는 -C(O)-N(R)-이다.

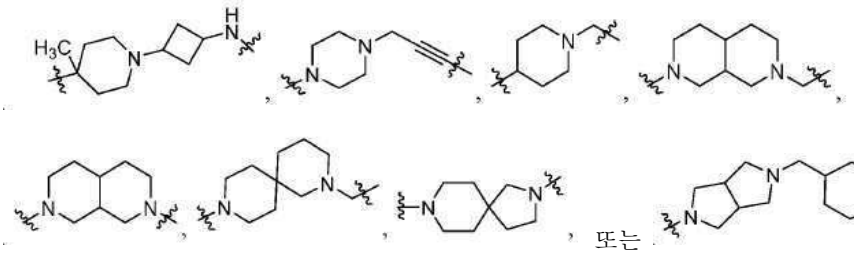
[0354] 일부 구현예에서, X^5는 결합이다.

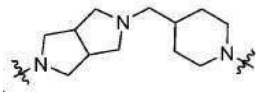
[0355] 일부 구현예에서, L은  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

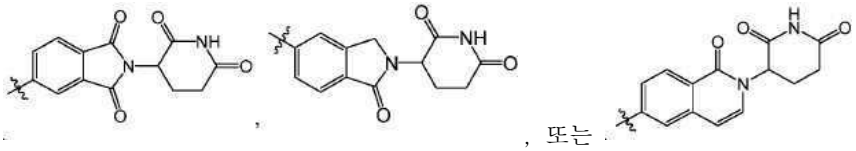
[0356]





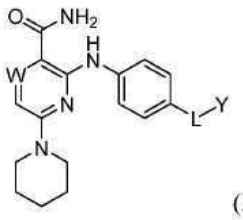


, 또는  이다.



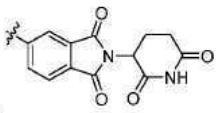
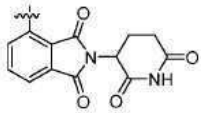
[0357] 일부 구현예에서, Y는 , 또는 이다.

[0358] 본 발명은 또한 화학식 (F)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

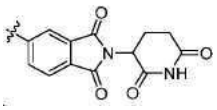


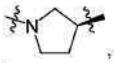
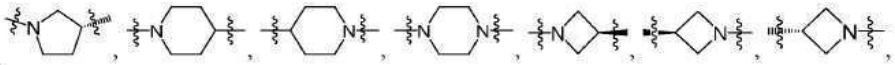
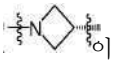
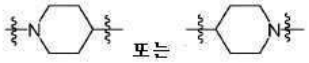
[0359] (F)

[0360] 상기 화학식 (F)에서, W는 CH 또는 N이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭

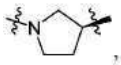
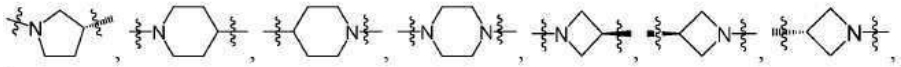
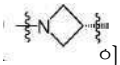
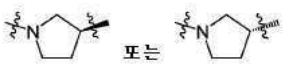
및 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-C_{1-5}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, , 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  또는  이다.

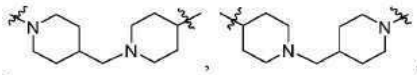
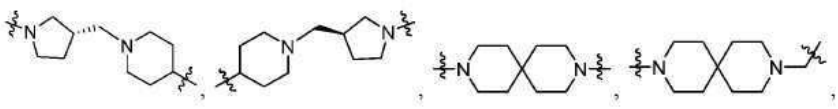
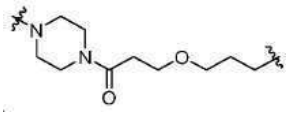
[0361] 일부 구현예에서, W는 N이다.

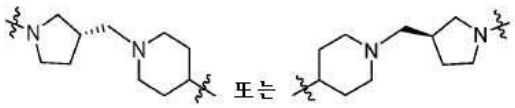
[0362] 일부 구현예에서, Y는  이다.

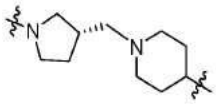
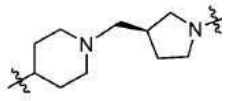
[0363] 일부 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 각각은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1은  ,  또는  이다. 일부 예에서, X^1은  이다.

[0364] 일부 구현예에서, X^2는 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다.

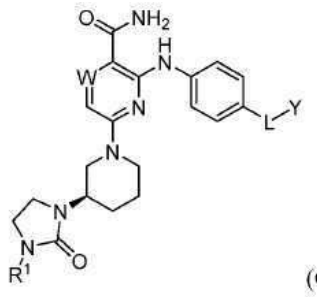
[0365] 일부 구현예에서, X^3은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^3은  ,  또는  이다. 일부 예에서, X^3은  이다.

[0366] 일부 구현예에서, L은  ,  또는  이다.

[0367] 일부 구현예에서, L은  이다.

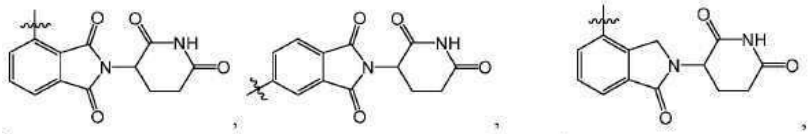
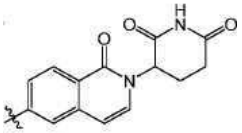
[0368] 일부 구현예에서, W는 N이고 L은  또는  이다.

[0369] 본 발명은 또한 화학식 (G)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0370] 
(G)

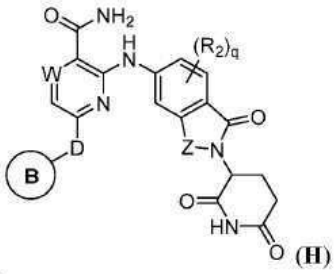
[0371] 상기 화학식 (G)에서, R^1, L, 및 Y는 화학식 (A)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0372] 일부 구현예에서, R^1은 메틸이다.

[0373] 일부 구현예에서, Y는  또는  이다.

[0374] 일부 구현예에서, W는 N이다.

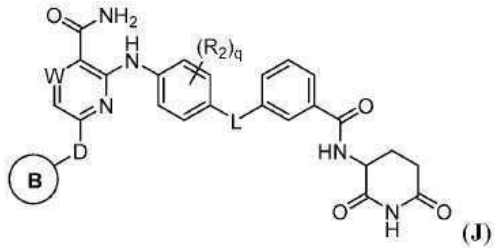
[0375] 본 발명은 또한 화학식 (H)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0376] 
(H)

[0377] 상기 화학식 (H)에서, 환 B, R^2, Z, W, D, 및 q는 화학식 (A)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0378] 일부 구현예에서, q는 0이다.

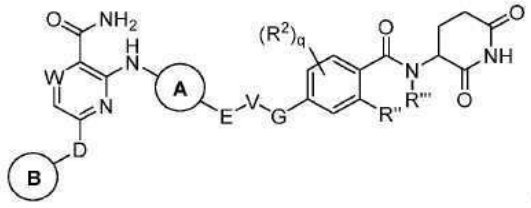
[0379] 본 발명은 또한 화학식 (J)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0380] 

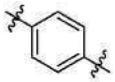
(J)

[0381] 상기 화학식 (J)에서, 환 B, D, W, R^2, q, 및 L은 화학식 (A)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0382] 본 발명은 또한 화학식 (K)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

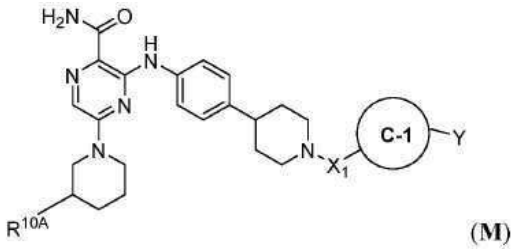
[0383] 

(K)

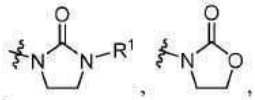
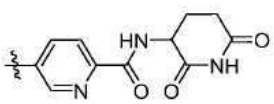
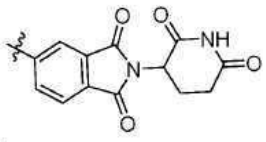
[0384] 상기 화학식 (K)에서, 환 A는  또는 이고, 여기서 환 A는 할로, -CN, 카복실, $-NH_2$, 및 임의 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 및 독립적으로 치환되고; V는 결합 또는 $-CH_2-$이고; E 및 G는 각각 독립적으로 5 또는 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬은 적어도 하나의 질소 원자를 함유한다. 환 B, W, R^2, q, R", R"', 및 환 A'는 화학식 (A)의 화합물에서 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 환 A'는 이들이 융합된 페닐 환과 함께 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 비사이클릭 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다.

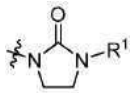
[0385] 일부 구현예에서, D는 결합이고 W는 질소 원자이다.

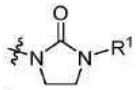
[0386] 본 발명은 또한 화학식 (M)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[0387] 

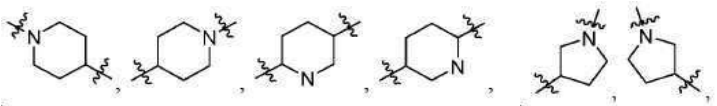
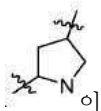
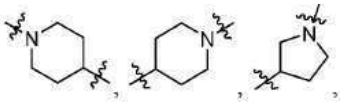
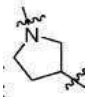
(M)

[0388] 상기 화학식 (M)에서, R^{10A}는 -H,  또는 이고, 여기서 R^1은 C_{1-4} 알킬이고; X^1은 $-C_{1-5}$ 알킬-이고; 환 C-1은 1개의 질소 원자를 갖는 5 또는 6원의 헤테로사이클로알킬이고; Y는  또는  이다.

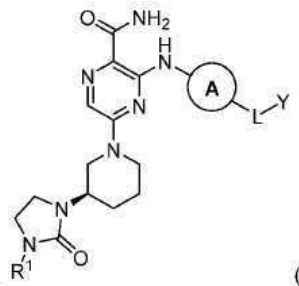
[0389] 일부 구현예에서, R^{10A}는 -H 또는  이다.

[0390] 일부 구현예에서, R^{10A}는  이고, R^1은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 2급-부틸, 또는 이소-부틸이다. 예를 들면, R^1은 메틸이다.

[0391] 일부 구현예에서, X^1은 메틸렌, 에틸렌, 또는 프로필렌이다. 예를 들면, X^1은 메틸렌이다.

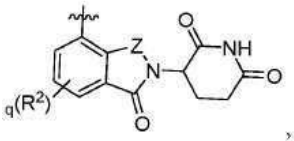
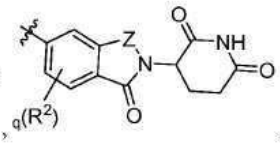
[0392] 일부 구현예에서, 환 C-1은  또는  이다. 예를 들면, 환 C-1은  또는  이다.

[0393] 본 발명은 또한 화학식 (**X**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

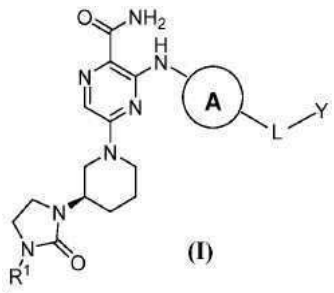
[0394] 

(**X**)

[0395] 상기 화학식 (**X**)에서, R^1는 C_{1-3} 알킬이고; 환 A는 페닐, 5 또는 6원의 부분적으로 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 또는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고, 여기서 환 A의 헤테로사이클 및 비사이클릭 헤테로아릴 각각은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 X^1의 비사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 X^1의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 모노사이클릭 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, , 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 완전히 불포화된 카보사이클, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또

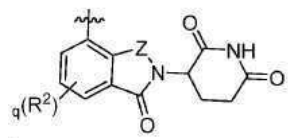
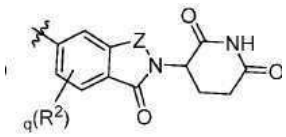
는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 -C_{1-3} 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  ,  , 또는 이고; 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 -C(R^A)$_2$- 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0396] 일부 예에서, 화학식 (X)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:



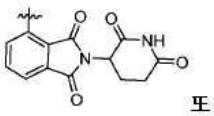
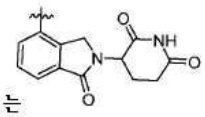
(I)

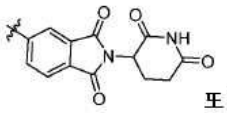
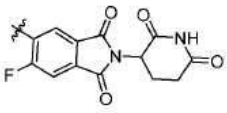
[0397]

[0398] 상기 화학식 (I)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; 환 A는 페닐, 9 또는 10원의 비사이클릭 아릴, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 9 또는 10원의 비사이클릭 헤테로아릴이고; L은 -X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, -(O-CH_2-CH_2)$_m$-, -O(C_6H_4)-, -(O-CH_2-CH_2-CH_2)$_m$-, -C_{1-5} 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH_3로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, -(O-CH_2-CH_2)$_n$-, -(CH_2-CH_2-O)$_n$-, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, -C_{1-5} 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, -C_{1-4} 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, -(O-CH_2-CH_2)$_p$-, -(CH_2-CH_2-O)$_p$-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 -CH^3로 임의 치환되고; X^4는 결합, -CH_2-CH_2-N(R)-, -N(R)-, -C_{1-4} 알킬-, -(O-CH_2-CH_2-CH_2)$_m$-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, -C_{1-4} 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 -C_{1-3} 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는  , 또는  이고, 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 -C(R^A)$_2$- 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0399] 일부 구현예에서, q는 0이다. 다른 구현예에서, q는 1이고 R^2는 -F이다.

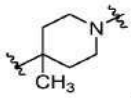
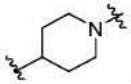
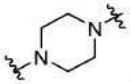
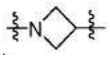
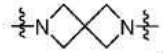
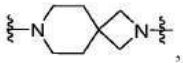
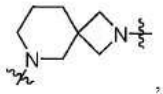
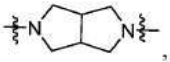
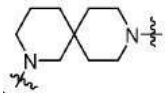
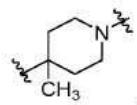
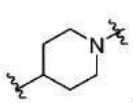
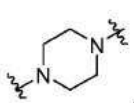
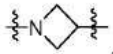
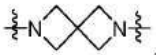
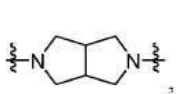
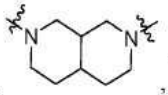
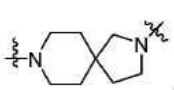
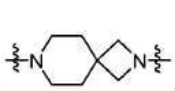
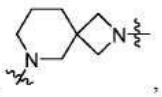
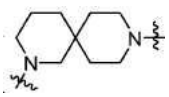
[0400] 일부 구현예에서, Z는 -CH_2- 또는 -C(O)-이다.

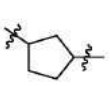
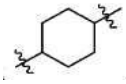
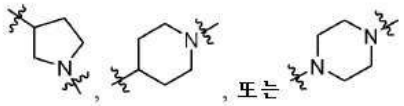
[0401] 일부 구현예에서, Y는  또는  이다.

[0402] 다른 구현예에서, Y는  또는  이다.

[0403] 일부 구현예에서, R^1은 $-C_{1-3}$ 알킬이다. 예를 들면, R^1은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소-프로필이다. 다른 예에서, R^1은 메틸이다.

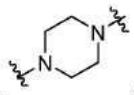
[0404] 일부 구현예에서, 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-CH_3$이다. 예를 들면, 각각의 R은 -H이다.

[0405] 일부 구현예에서, X^1은 $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, X^1은 $-C(O)-N(R)-$이다. 예를 들면, X^1은 $-C(O)-N(H)-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, 또는 $-C(O)-N(CH_2CH_3)-$이다. 다른 구현예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 예를 들면, X^1은  ,  ,  , 또는  이다. 다른 예에서, X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자(예컨대, N)을 갖는 7 내지 10원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 환이다. 예를 들면, X^1은  , ,  ,  ,  , , 또는  이다. 다른 구현예에서, X^1은 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 또는 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$이고, 여기서 m은 1, 2, 또는 3이다. 예를 들면, X^1은 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 또는 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$이고, m은 1이다. 다른 예에서, X^1은 $-(O-CH_2-CH_2)_m-$ 또는 $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$이고, m은 2이다. 일부 구현예에서, X^1은 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 예를 들면, X^1은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 등이다. 일부 구현예에서, X^1은 $-CH_2-$, $-C(O)-$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , 또는  이다.

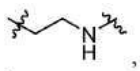
[0406] 일부 구현예에서, X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, X^2는 결합이다. 일부 구현예에서, X^2는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이고, 여기서 n은 1, 2, 또는 3이다. 예를 들면, X^1은 -C(O)-N(R)-이고, X^2는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 일부 예에서, X^2는 $-(O-CH_2-CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2-CH_2-O)_n-$이고, 여기서 n은 1 또는 2이다. 다른 예에서, X^2는 $-C_{1-5}$ 알킬-이다. 예를 들면, X^2는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 등이다. 다른 예에서, X^2는 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$이다. 일부 예에서, X^2는 4 내지 6원 사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 ,  , 또는  이다. 다른 예에서 X^2는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이다. 예를 들면, X^2는 

이다.

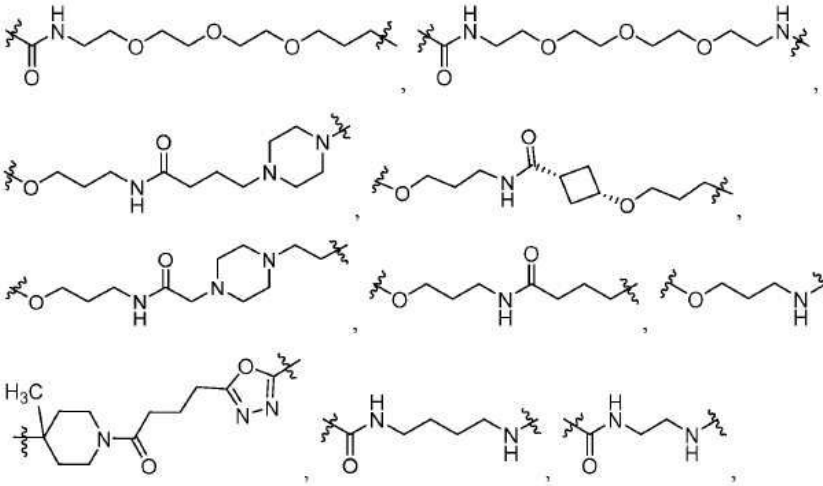
[0407] 일부 구현예에서, X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다. 일부 구현예에서, X^3은 결합이다. 일부 구현예에서, X^3은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸 등이다. 일부 구현예에서, X^3은 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 구현예에서, X^3은 -N(H)-이다. 그리고, 다른 구현예에서, X^3은 $-(O-CH_2-CH_2)_p-$ 또는 $-(CH_2-CH_2-O)_p-$이고, 여기서 p는 1 또는 2이다.

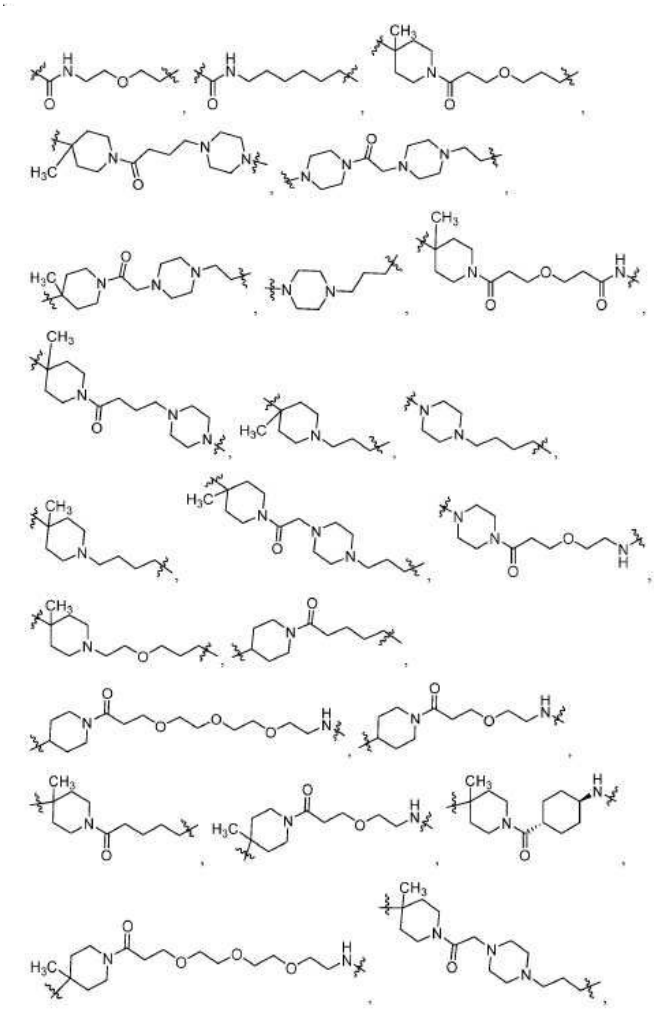
[0408] 일부 구현예에서, X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화되거나, 부분 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이다. 일부 구현예에서, X^4는 결합,  , $-C_{1-4}$ 알킬-, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, 또는 -N(R)-이다. 예를 들면, X^4는 $-CH_2-CH_2-N(H)-$, 또는 -N(H)-이다. 다른 예에서, X^4는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 2급-부틸 등이다.

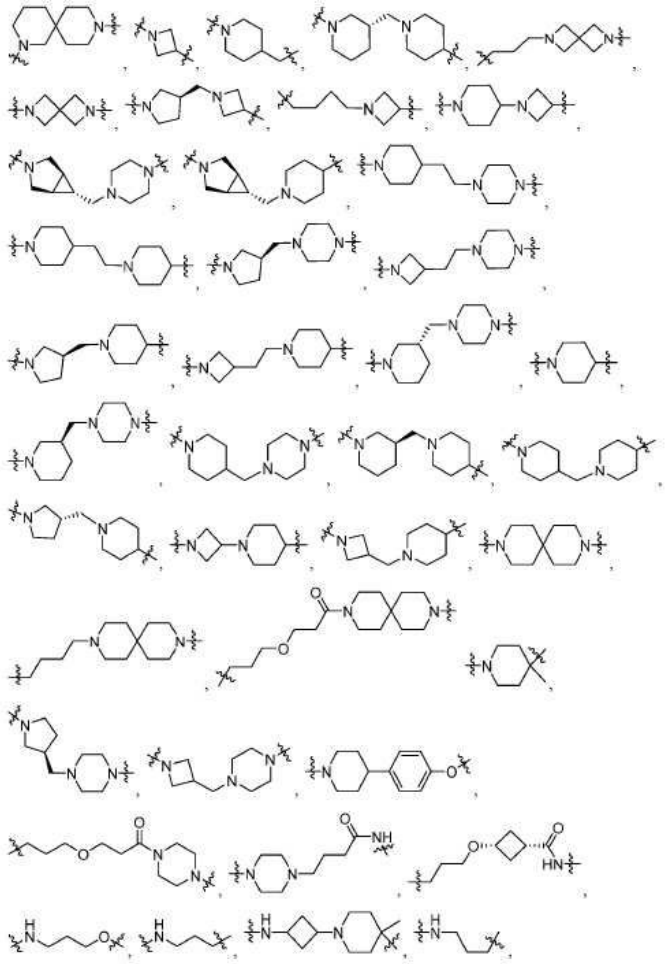
[0409] 일부 구현예에서, X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이다. 일부 구현예에서, X^5는 결합이다. 일부 구현예에서, X^5는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸 등이다. 일부 구현예에서, X^5는 -N(H)- 또는 -C(O)-N(H)-이다.

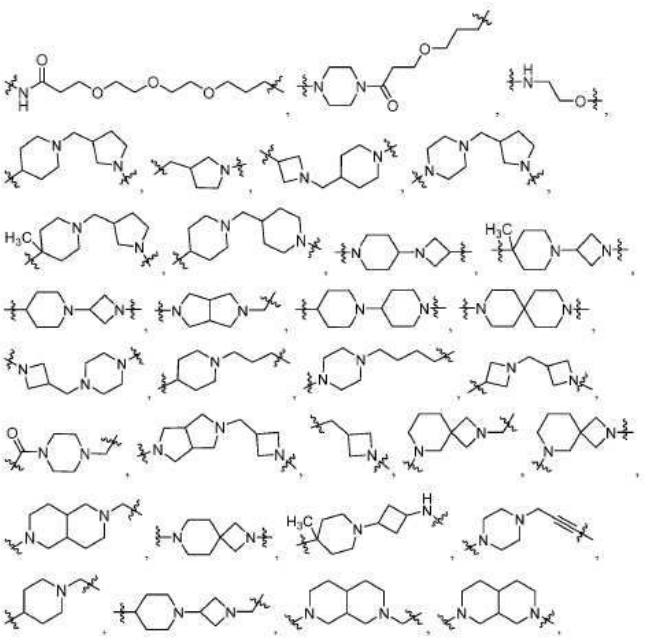


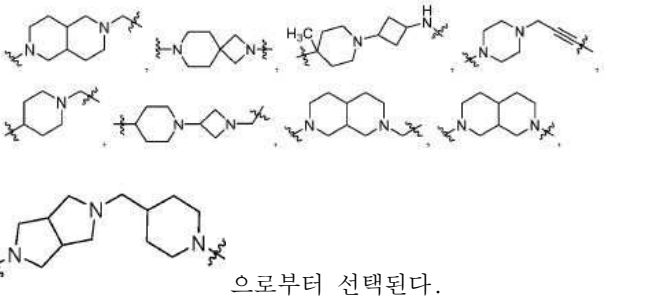
[0410] 일부 구현예에서, L은

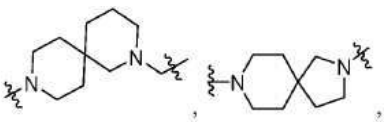




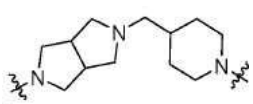






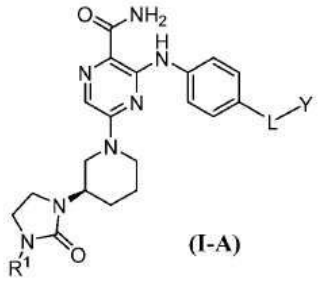


, 및



으로부터 선택된다.

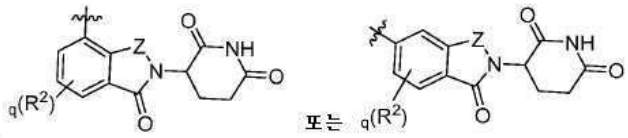
[0411] 본 발명은 또한 화학식 (I-A)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



(I-A)

[0412]

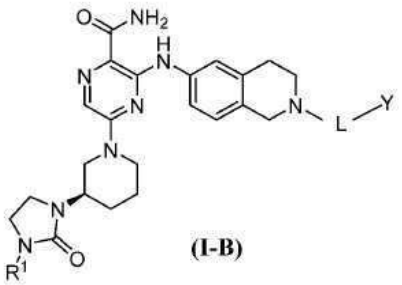
[0413] 상기 화학식 (I-A)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는



이고; 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0414] 일부 구현예에서, 화학식 (I-A)에서 변수 각각은 화학식 (X) 또는 (I)의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0415] 본 발명은 또한 화학식 (I-B)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

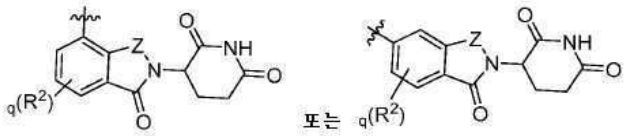


(I-B)

[0416]

[0417] 상기 화학식 (I-B)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의

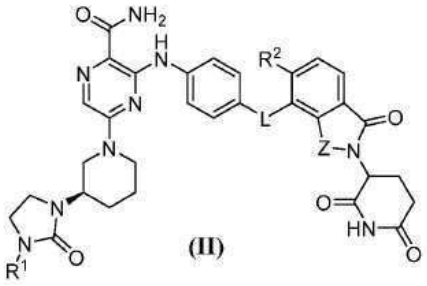
헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬 환(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, $-N(R)-C(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, $-N(R)-$, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, $-N(R)-$, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-N(R)-$, 또는 $-C(O)-N(R)-$이고; 각각의 R은 독립적으로 $-H$ 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는



이고; 여기서 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 $-C(O)-$이고; 각각의 R^A는 독립적으로 $-H$ 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

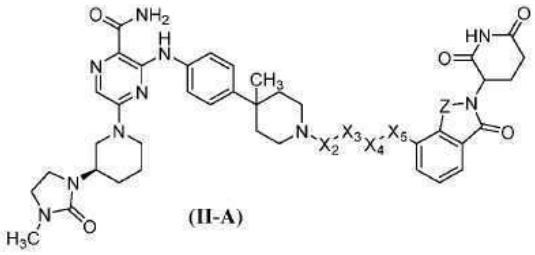
[0418] 일부 구현예에서, 화학식 (**I-B**)에서 변수 각각은 화학식 (**X**) 또는 (**I**)의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0419] 본 발명은 또한 화학식 (**II**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

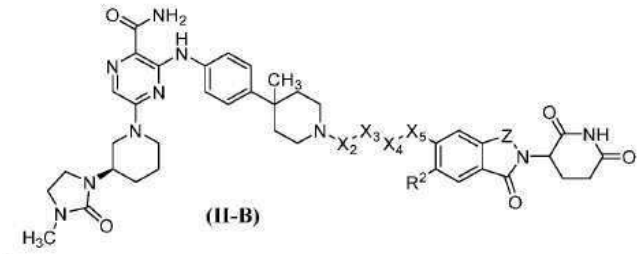
[0420] 

[0421] 상기 화학식 (**II**)에서, 각각의 R^1, R^2, L, 및 Z는 화학식 (**X**), (**I**), (**I-A**), 또는 (**I-B**)의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0422] 일부 구현예에서, 화학식 (**II**)의 화합물은 화학식 (**II-A**) 또는 (**II-B**)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

[0423] 

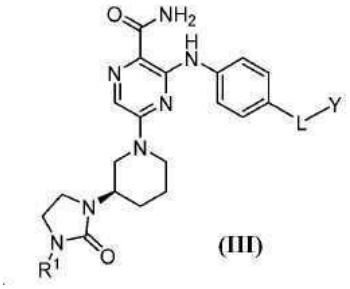
또는



(II-B)

[0424] 상기 화학식 (II-A) 및 (II-B)에서, 각각의 X^2, X^3, X^4, 및 X^5는 화학식 (X), (I), (I-A), (I-B), 또는 (II)의 화합물에 대해 본원에서 정의된 바와 같다.

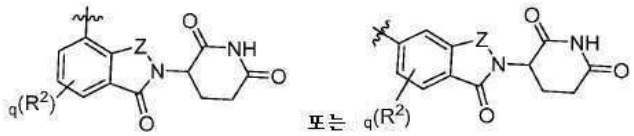
[0425] 본 발명은 또한 화학식 (III)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:



(III)

[0426]

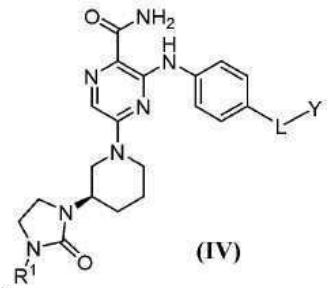
[0427] 상기 화학식 (III)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-$이고; X^1은 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합 또는 $-C_{1-5}$ 알킬이고-; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; Y는



또는

이고; 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

[0428] 본 발명은 또한 화학식 (IV)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

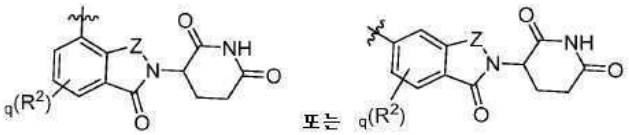


(IV)

[0429]

[0430] 상기 화학식 (IV)에서, R^1은 C_{1-3} 알킬이고; L은 $-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고; X^1은 -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-, $-(O-CH_2-CH_2)_m-$, $-O(C_6H_4)-$, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, $-C_{1-5}$ 알킬-, N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 12원의 스피로 비사이클릭 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의

치환된다), 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬(여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환된다)이고; X^2는 결합, $-(O-CH_2-CH_2)_n-$, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, -C(O)-, $-C_{1-5}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고; X^3은 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, 4 내지 6원의 사이클로알킬, -N(R)-, $-(O-CH_2-CH_2)_p-$, $-(CH_2-CH_2-O)_p-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 6원의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 헤테로사이클로알킬은 $-CH_3$로 임의 치환되고; X^4는 결합, $-CH_2-CH_2-N(R)-$, -N(R)-, $-C_{1-4}$ 알킬-, $-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$, 또는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6원의 포화된, 부분 불포화된, 또는 완전히 불포화된 헤테로사이클이고; X^5는 결합, $-C_{1-4}$ 알킬-, -N(R)-, 또는 -C(O)-N(R)-이고; 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; m, n, 및 p 각각은 독립적으로 1 내지 3의 정수이고; Y는



이고; 여기서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로 또는 C_{1-4} 알킬이고; 각각의 Z는 $-C(R^A)_2-$ 또는 -C(O)-이고; 각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 C_{1-4} 알킬이고; q는 0, 1, 또는 2이다.

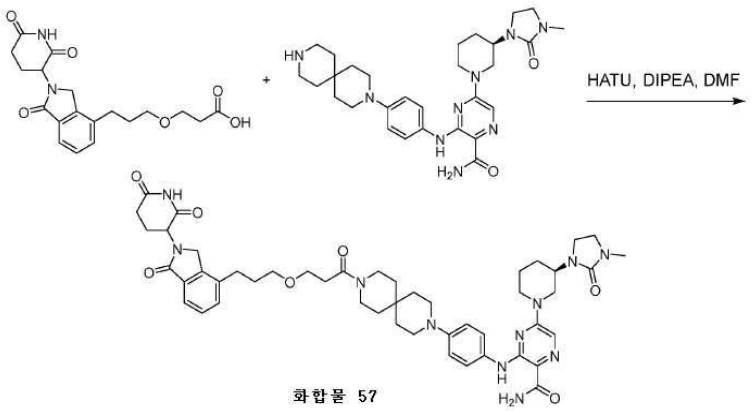
[0431] B. 일반적인 합성 반응

[0432] **일반적인 과정 1: 아미드 커플링.**

[0433] 아민(0.03 mmol), 산(0.03 mmol), HATU(0.04 mmol), DIPEA(0.15 mmol) 및 DMF의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC(H_2O/0.1% TFA가 들어있는 MeCN)로 정제하여 아미드 생성물을 수득하였다. 예시적인 아미드 커플링은 하기 반응식 1에 제공되며 여기서 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)프로판산, 및 (R)-3-((4-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드를 상술한 바와 같이 반응시켜 3-((4-(9-(3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)프로파노일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-((R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(**화합물 57**)를 수득한다.

[0434] [반응식 1]

아미드 형성을 통한 화합물 57의 합성



[0435]

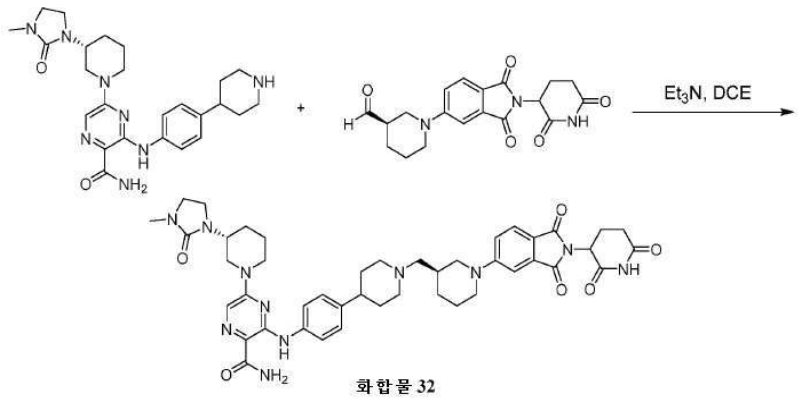
[0436] 일반적인 과정 1을 사용하여 합성한 본 발명의 화합물을 함유하는 다른 아미드는 화합물 2 내지 9, 10 내지 14, 19, 20, 22 내지 28, 61, 62, 63, 및 67이다.

[0437] **일반적인 과정 2: 환원적 아민화.**

[0438] 아민 TFA 염(0.07 mmol), 알데하이드(0.1 mmol), 트리에틸아민(0.28 mmol), 및 DCE의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. $NaBH(OAc)_3$(0.14 mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, CH_2Cl_2로 세척하고, 농축시키고, HPLC(H_2O/0.1% TFA가 들어있는 MeCN)로 정제하여 아민 생성물을 수득하였다. 예시적인 환원적 아민화는 반응식 2에 제공되며 여기서 (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피라진-2-카복스아미드는 상술한 바와 같이 (3R)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-카브알데하이드와 반응시켜 3-((4-(1-(((3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-((R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(**화합물 32**)를 수득하였다.

[0439] [반응식 2]

환원적 아민화를 통한 화합물 32의 합성



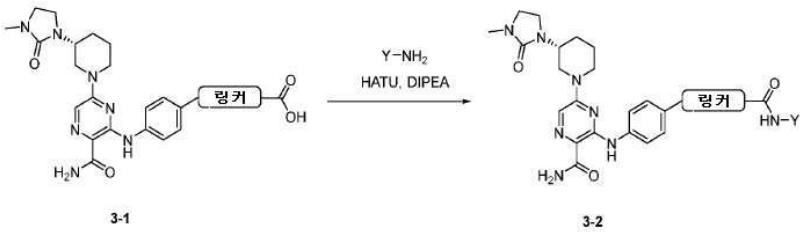
화합물 32

[0440]

[0441] 일반적인 과정 2를 사용함으로써 합성한 본 발명의 화합물을 함유하는 다른 아민은 화합물 33, 46, 56, 15 내지 18, 21, 31, 48 내지 52, 54, 59, 60, 35, 36, 및 38 내지 45이다.

[0442] [반응식 3]

본 발명의 화합물의 합성



3-1 **3-2**

[0443]

[0444] 중간체(**1-6**)을 탈-에스테르화(de-esterifying)시켜 생성시킬 수 있는 중간체 (**3-1**)을 아민, $Y-NH_2$로 커플링 조건 하에 처리하여 본 발명의 화합물(**3-2**)을 생성하고, 여기서 L의 말단 연결 그룹은 아미드이다.

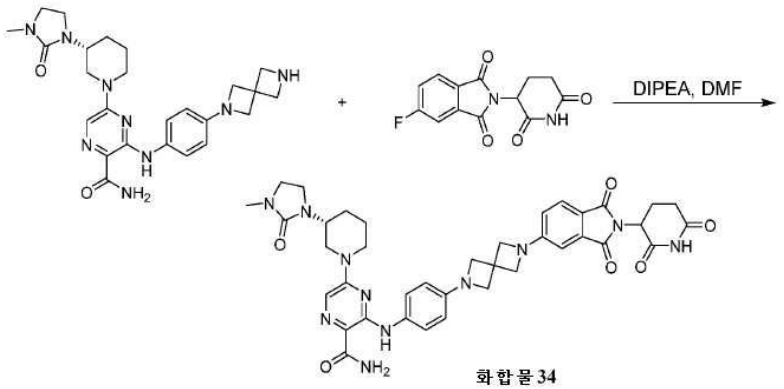
[0445] **일반적인 과정 3: 아릴 플루오라이드 대체**

[0446] 아민(0.22 mmol), 아릴 플루오라이드(0.22 mmol), DIPEA(0.88 mmol) 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HPLC(H_2O/0.1% TFA가 들어있는 MeCN)로 정제하여 목적한 생성물을 수득하였다. 예시적인 아릴 플루오라이드 대체는 반응식 3에 제공되며, 여기서 (R)-3-((4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드는 상술한 바와 같이 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온과 반응시켜 3-((4-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-((R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(**화합물**

34)을 수득한다.

[0447] [반응식 3]

아릴 플루오라이드 대체를 통한 화합물 34의 합성



화합물 34

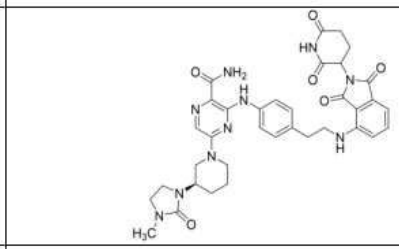
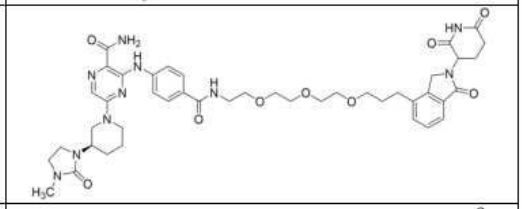
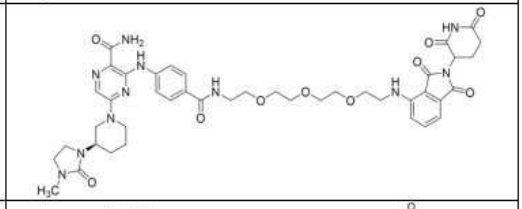
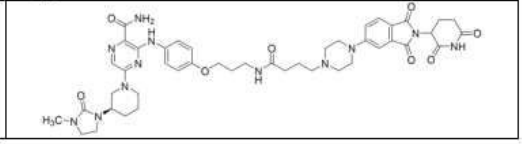
[0448]

[0449] 일반적인 과정 3을 사용함으로써 합성된 본 발명의 다른 아릴 아민 함유 화합물은 화합물 55, 29, 47, 53, 58, 64 내지 66, 37, 및 30이다.

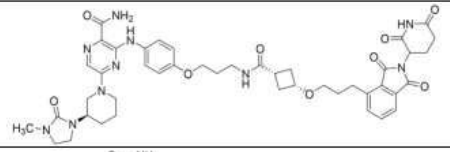
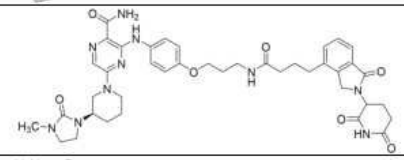
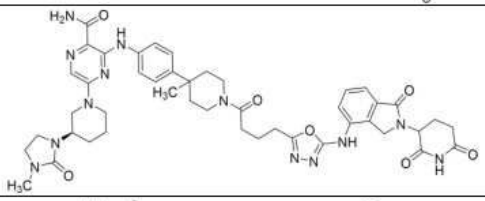
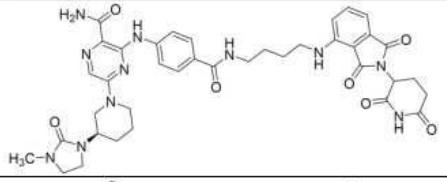
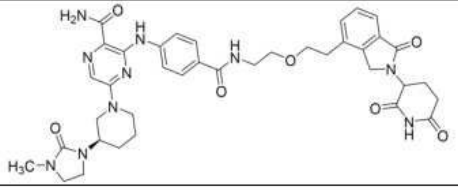
[0450] 상술한 합성 반응식을 사용하여 표 1에서의 화합물을 합성하였다.

[0451] [표 1]

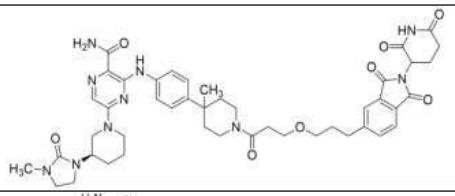
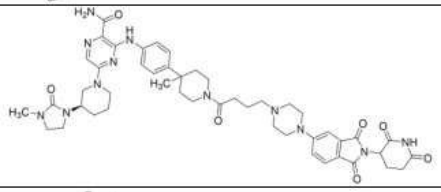
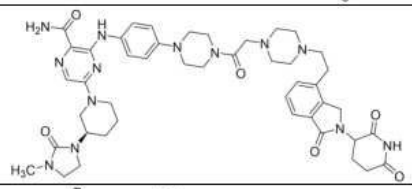
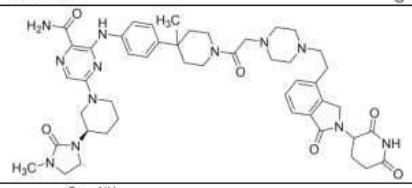
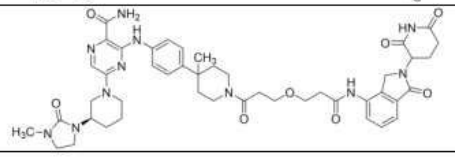
본 발명의 예시적인 화합물.

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	

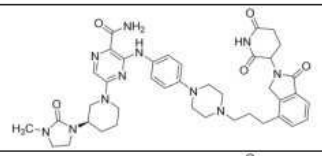
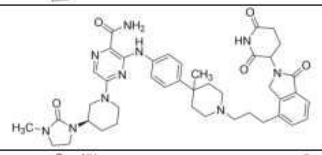
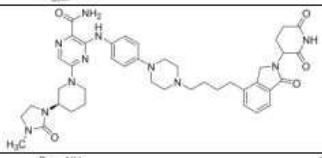
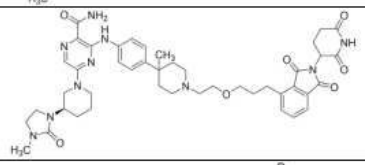
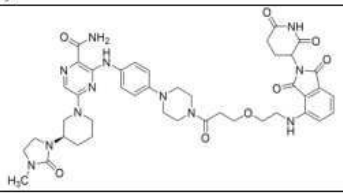
[0452]

화합물 번호	구조
5	
6	
7	
8	
9	

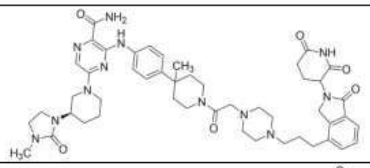
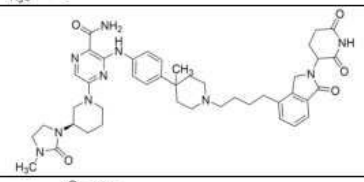
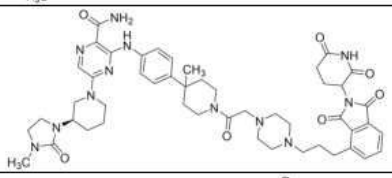
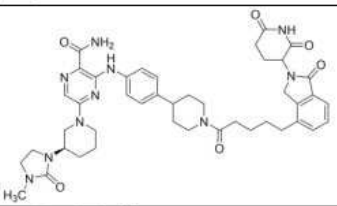
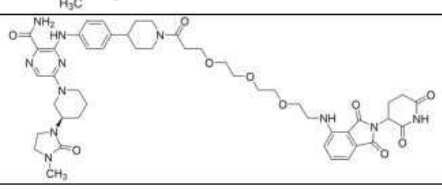
[0453]

화합물 번호	구조
10	
11	
12	
13	
14	

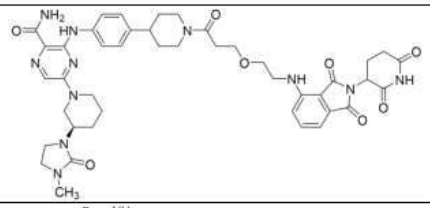
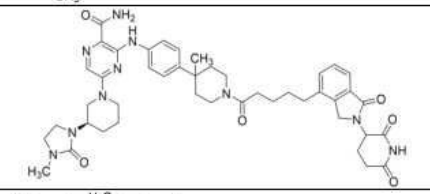
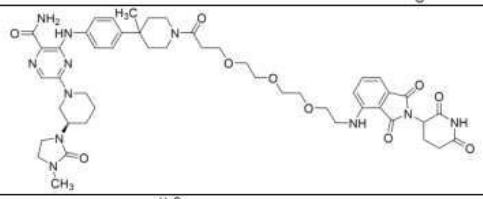
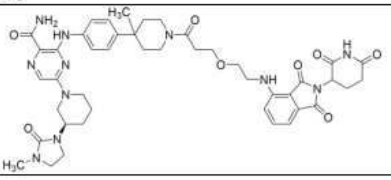
[0454]

화합물 번호	구조
15	
16	
17	
18	
19	

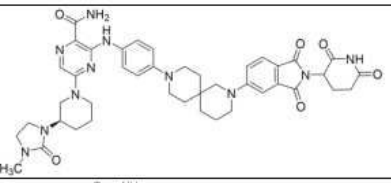
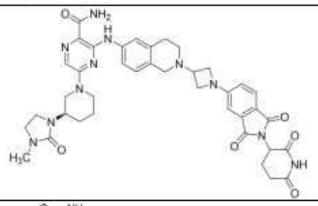
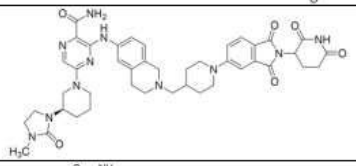
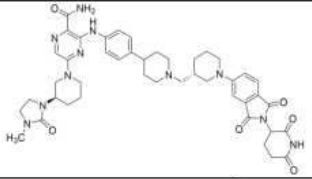
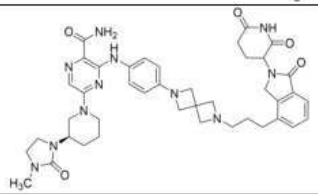
[0455]

화합물 번호	구조
20	
21	
22	
23	
24	

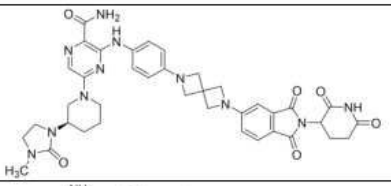
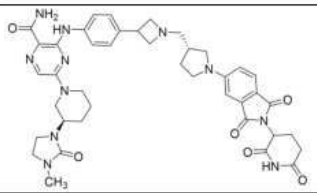
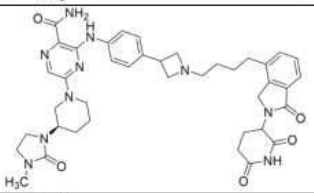
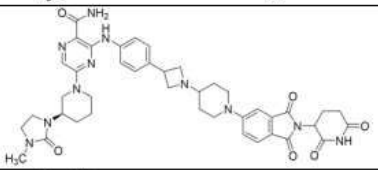
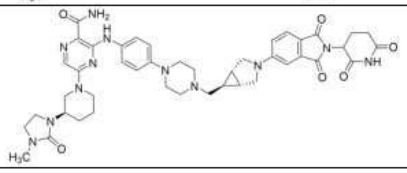
[0456]

화합물 번호	구조
25	
26	
27	
28	

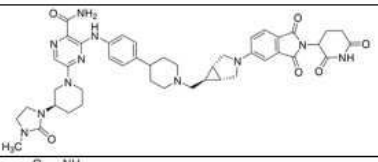
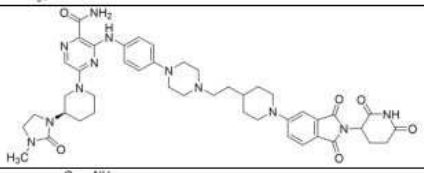
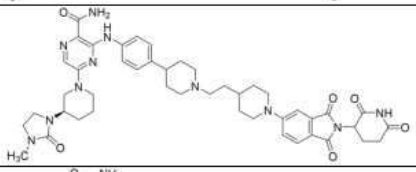
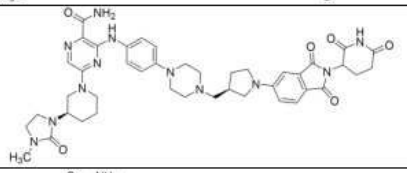
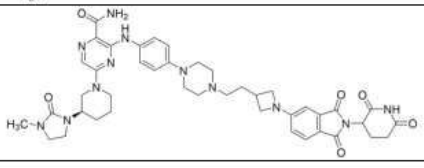
[0457]

화합물 번호	구조
29	
30	
31	
32	
33	

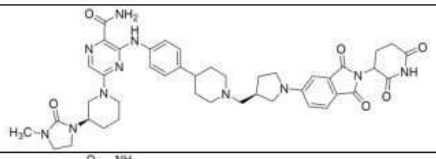
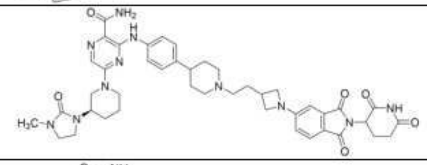
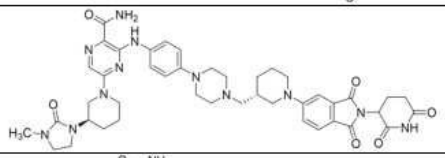
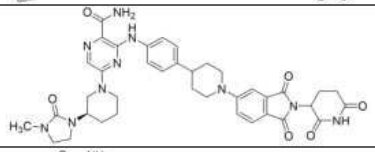
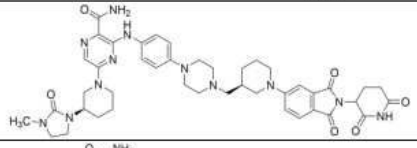
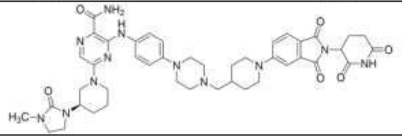
[0458]

화합물 번호	구조
34	
35	
36	
37	
38	

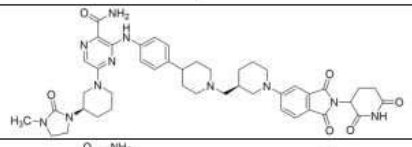
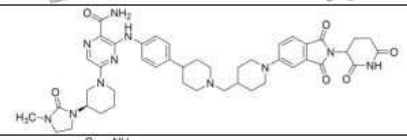
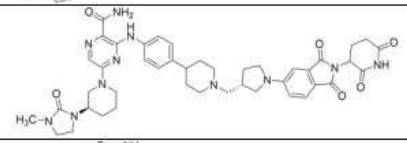
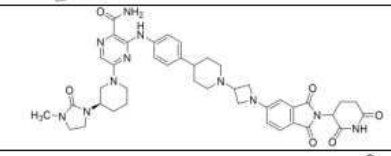
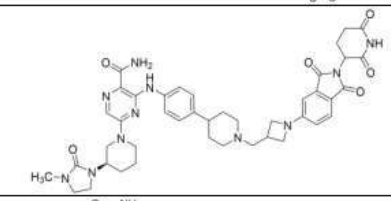
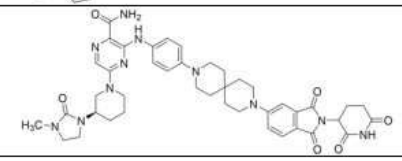
[0459]

화합물 번호	구조
39	
40	
41	
42	
43	

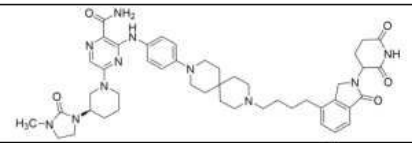
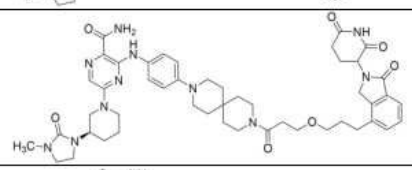
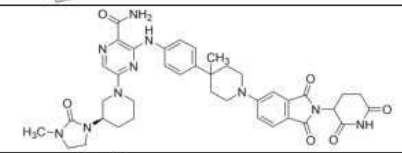
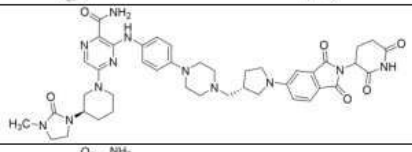
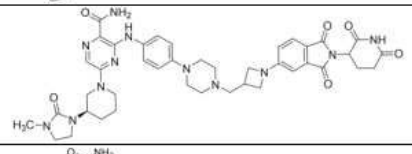
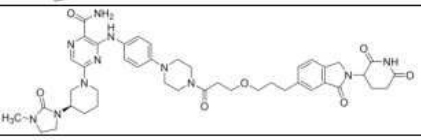
[0460]

화합물 번호	구조
44	
45	
46	
47	
48	
49	

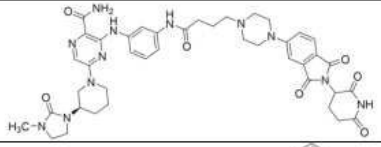
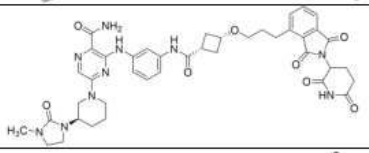
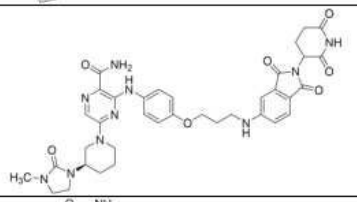
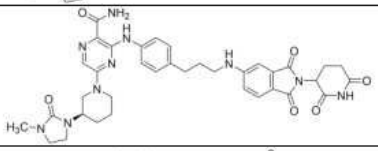
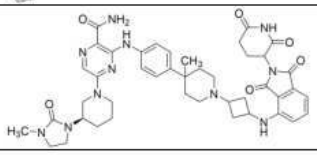
[0461]

화합물 번호	구조
50	
51	
52	
53	
54	
55	

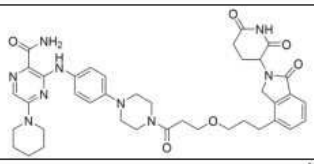
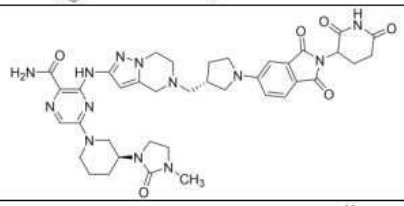
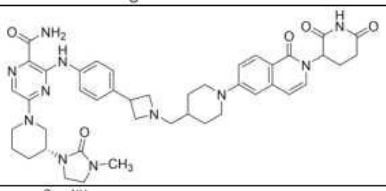
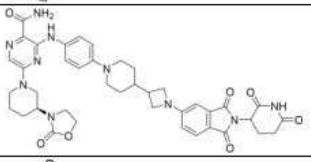
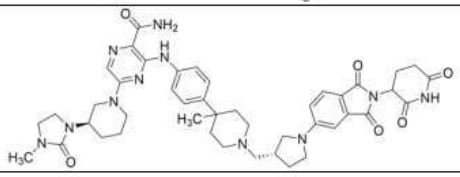
[0462]

화합물 번호	구조
56	
57	
58	
59	
60	
61	

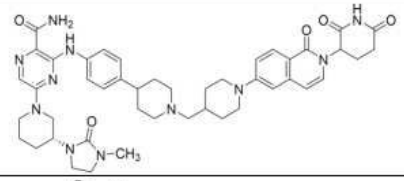
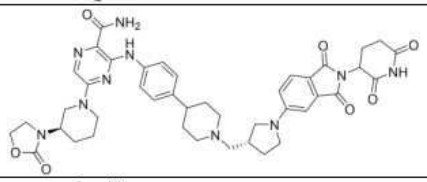
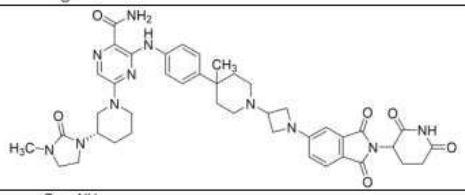
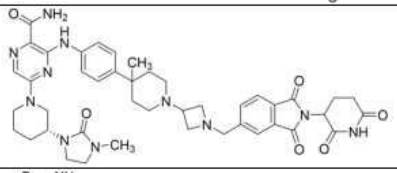
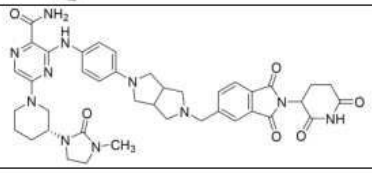
[0463]

화합물 번호	구조
62	
63	
64	
65	
66	

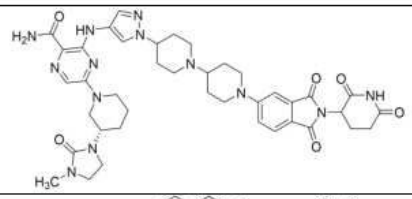
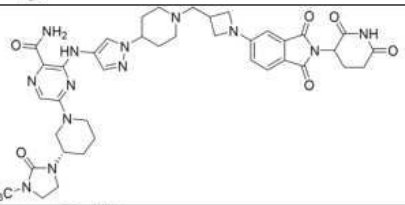
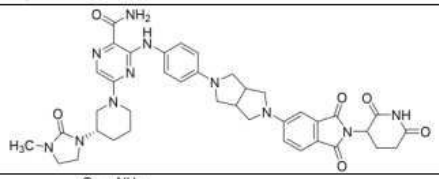
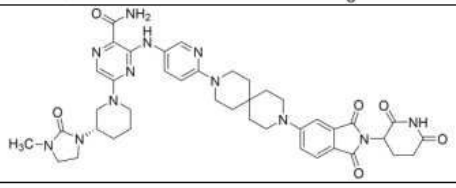
[0464]

화합물 번호	구조
67	
68	
69	
70	
71	

[0465]

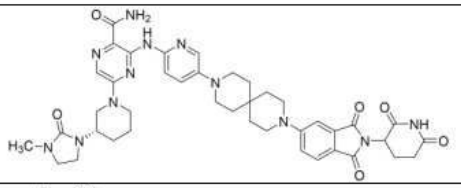
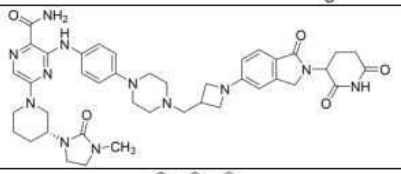
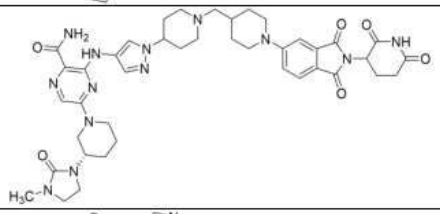
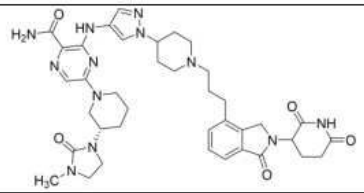
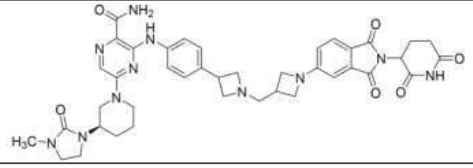
화합물 번호	구조
72	
73	
74	
75	
76	

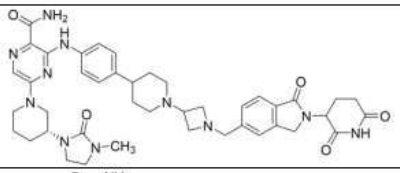
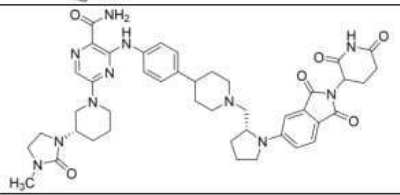
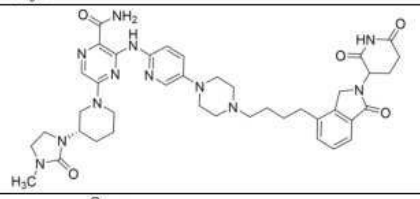
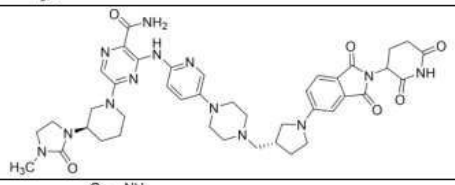
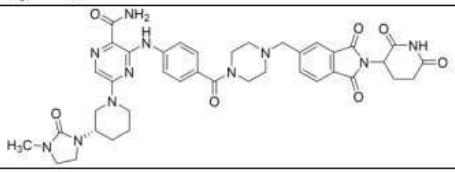
[0466]

화합물 번호	구조
77	
78	
79	
80	

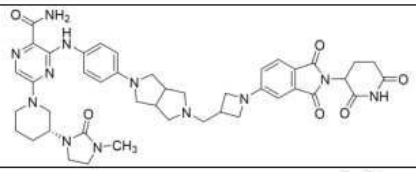
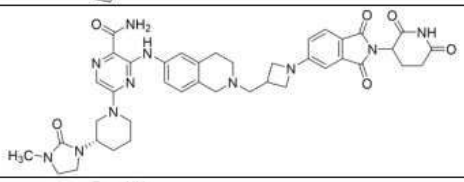
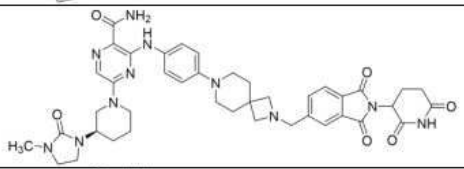
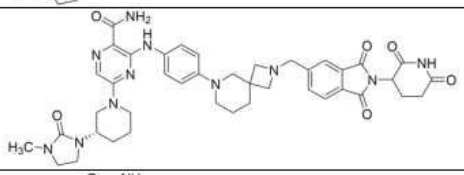
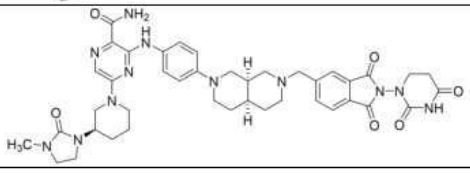
[0467]

[0468]

화합물 번호	구조
81	
82	
83	
84	
85	

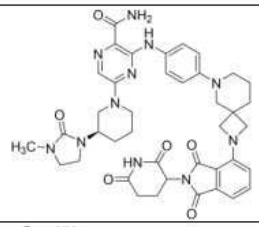
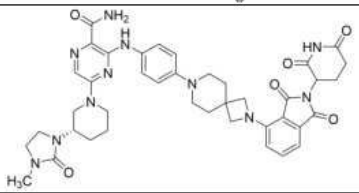
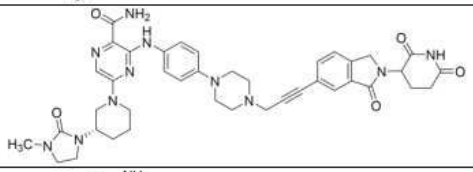
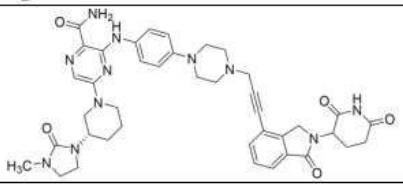
화합물 번호	구조
86	
87	
88	
89	
90	

[0469]

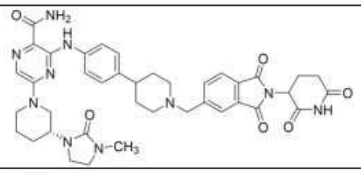
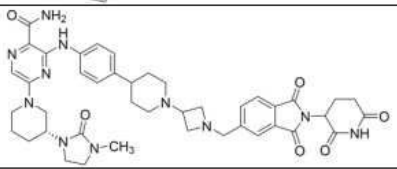
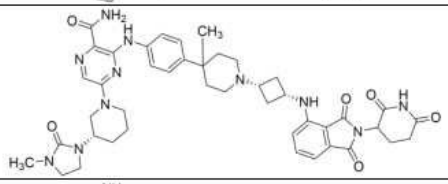
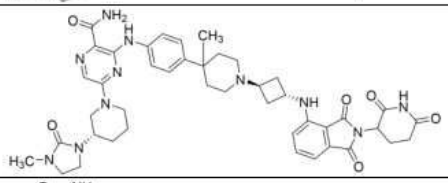
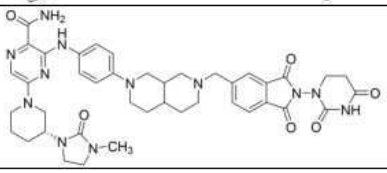
화합물 번호	구조
91	
92	
93	
94	
95	

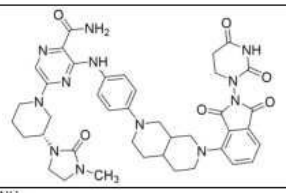
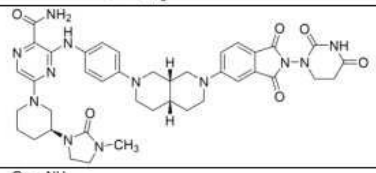
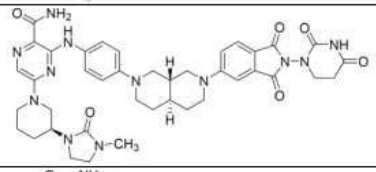
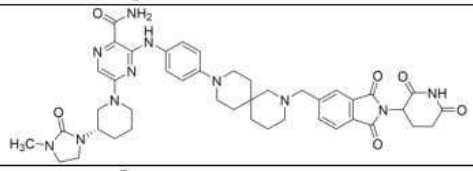
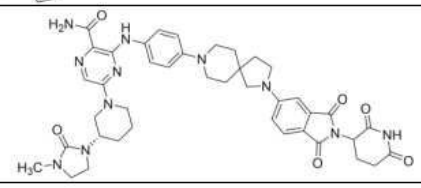
[0470]

[0471]

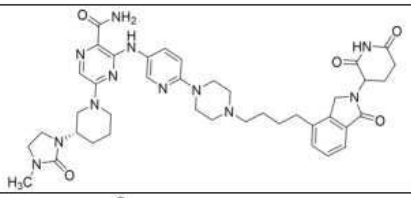
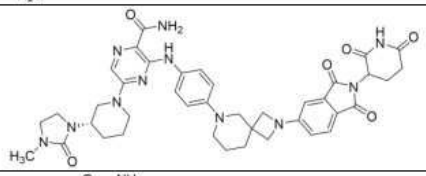
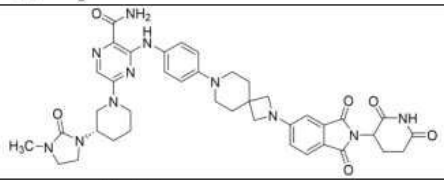
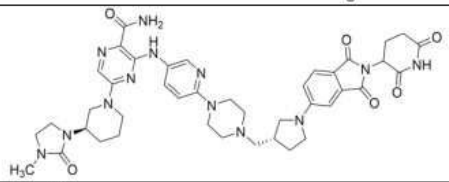
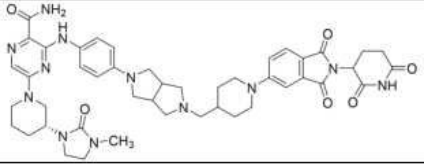
화합물 번호	구조
96	
97	
98	
99	

[0472]

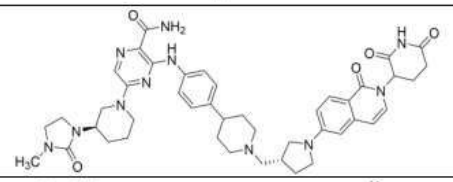
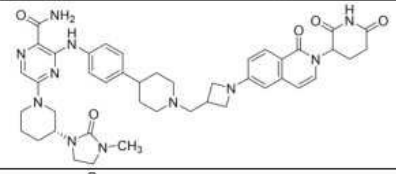
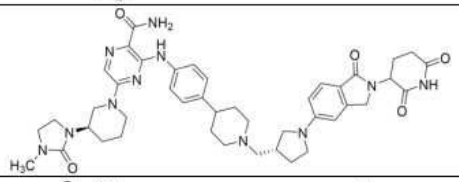
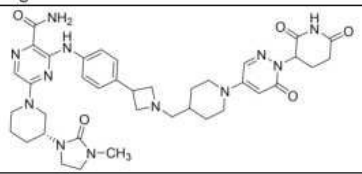
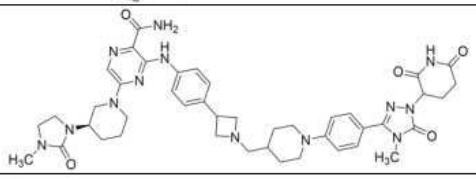
화합물 번호	구조
100	
101	
102	
103	
104	

화합물 번호	구조
105	
106	
107	
108	
109	

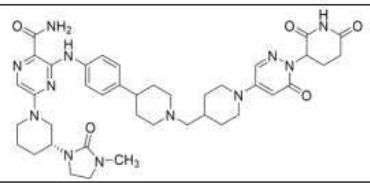
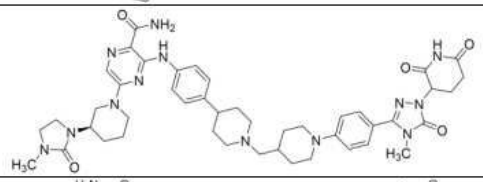
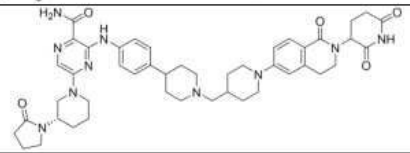
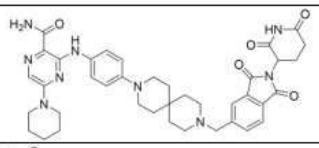
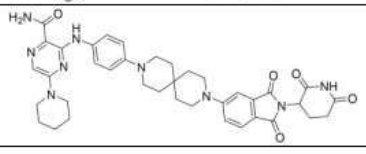
[0473]

화합물 번호	구조
110	
111	
112	
113	
114	

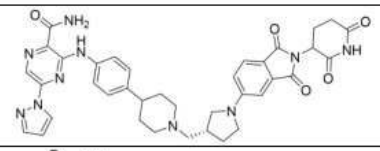
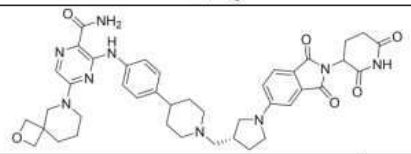
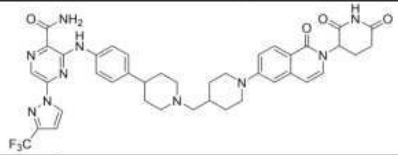
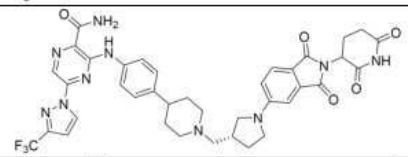
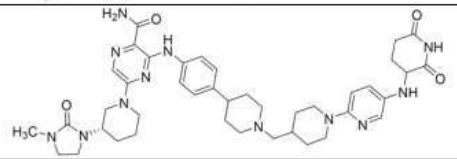
[0474]

화합물 번호	구조
115	
116	
117	
118	
119	

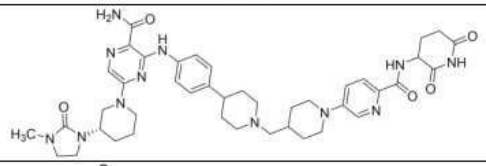
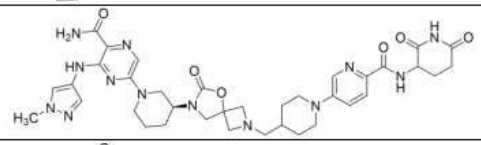
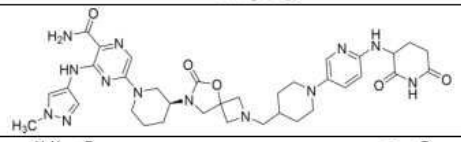
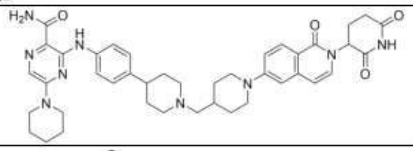
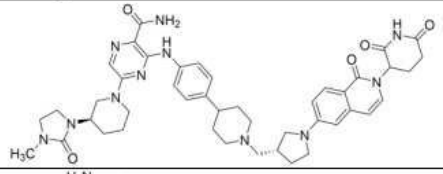
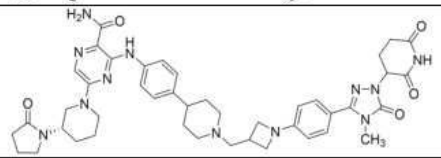
[0475]

화합물 번호	구조
120	
121	
122	
123	
124	

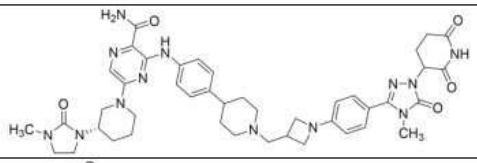
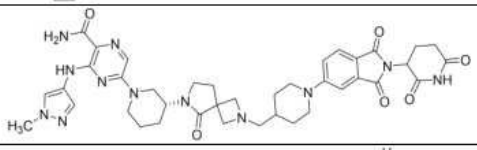
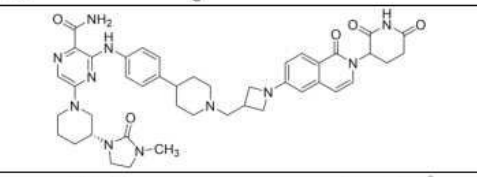
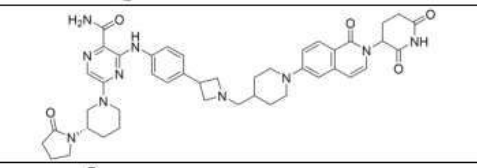
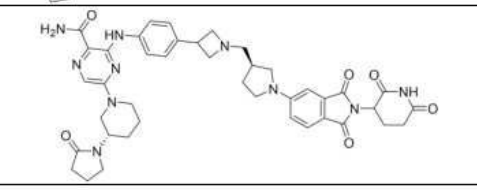
[0476]

화합물 번호	구조
125	
126	
127	
128	
129	

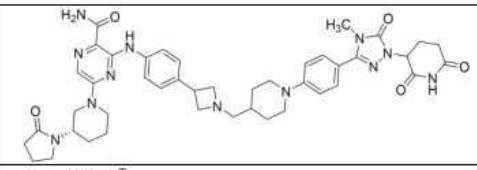
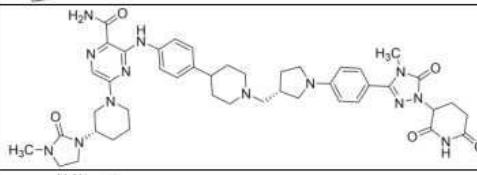
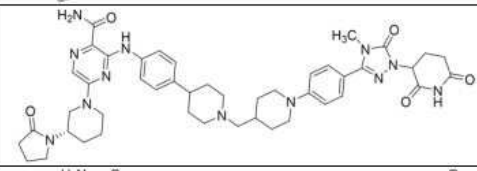
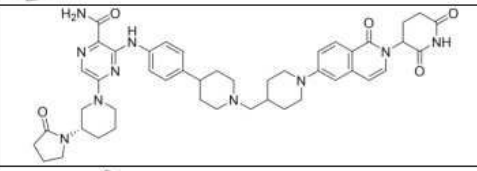
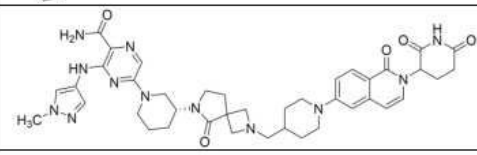
[0477]

화합물 번호	구조
130	
131	
132	
133	
134	
135	

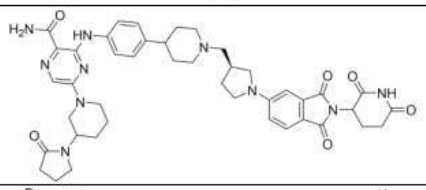
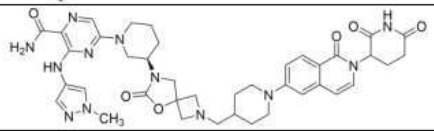
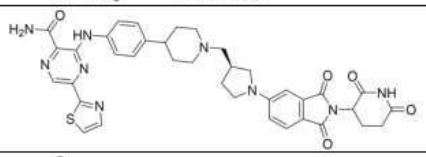
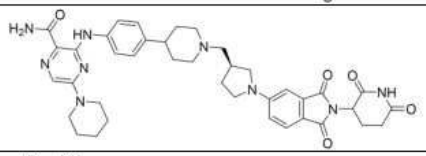
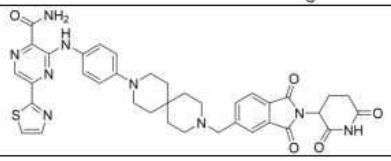
[0478]

화합물 번호	구조
136	
137	
138	
139	
140	

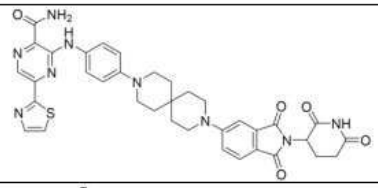
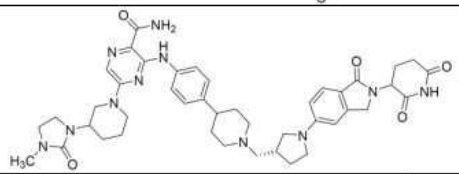
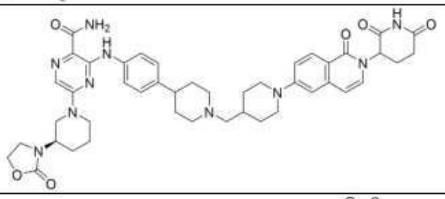
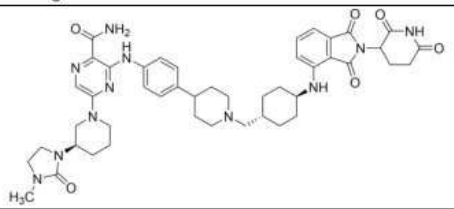
[0479]

화합물 번호	구조
141	
142	
143	
144	
145	

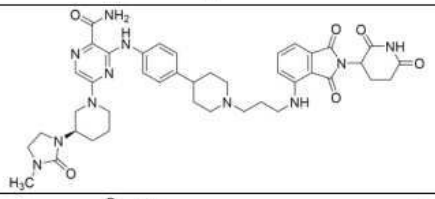
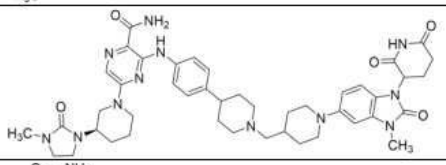
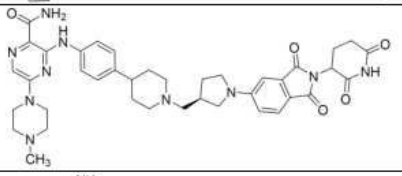
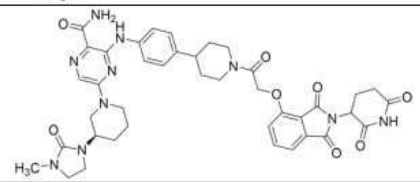
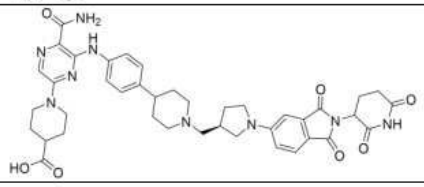
[0480]

화합물 번호	구조
146	
147	
148	
149	
150	

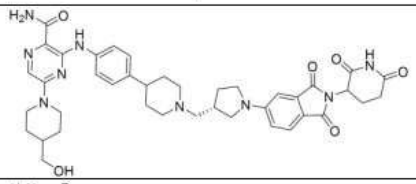
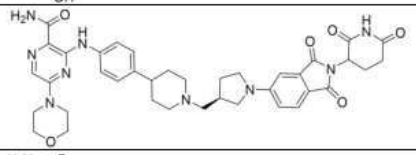
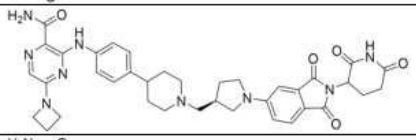
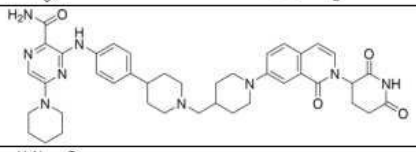
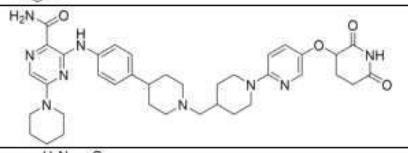
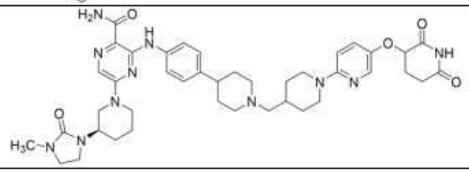
[0481]

화합물 번호	구조
151	
152	
153	
154	

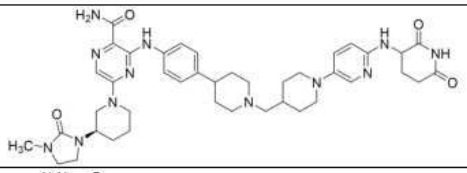
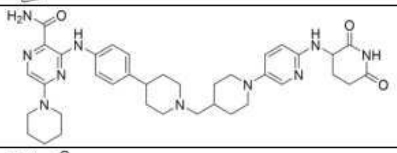
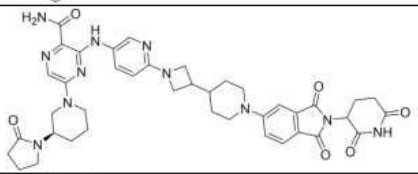
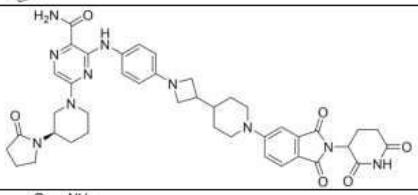
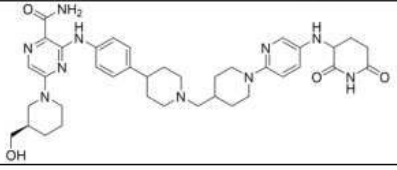
[0482]

화합물 번호	구조
155	
156	
157	
158	
159	

[0483]

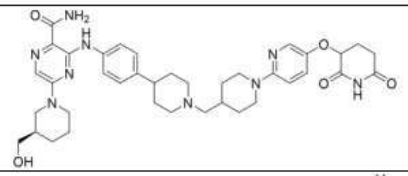
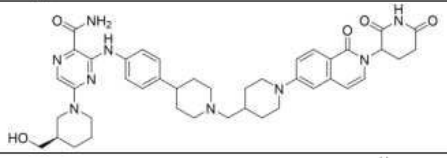
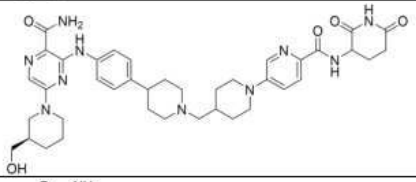
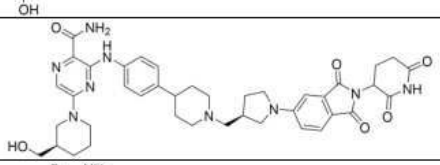
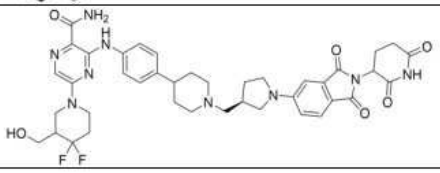
화합물 번호	구조
160	
161	
162	
163	
164	
165	

[0484]

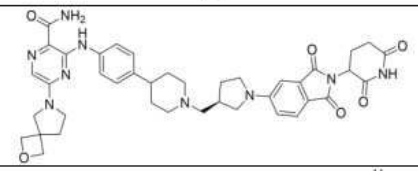
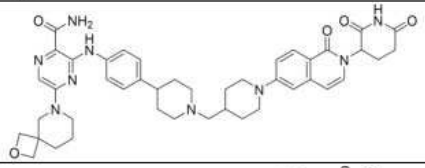
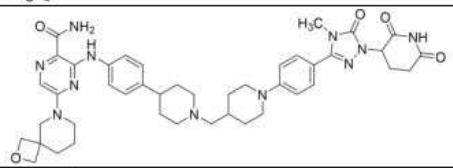
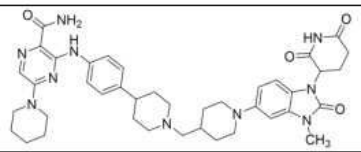
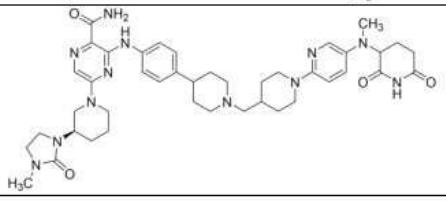
화합물 번호	구조
166	
167	
168	
169	
170	

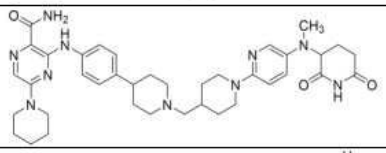
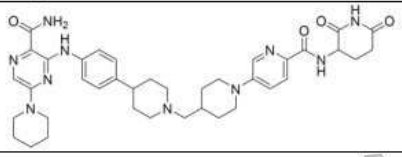
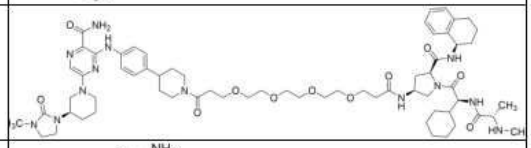
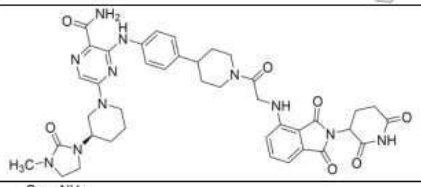
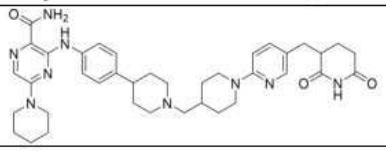
[0485]

[0486]

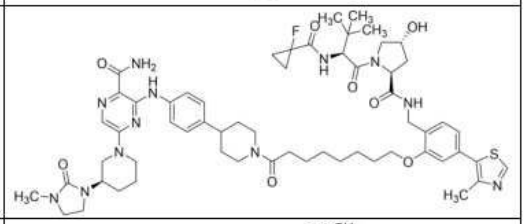
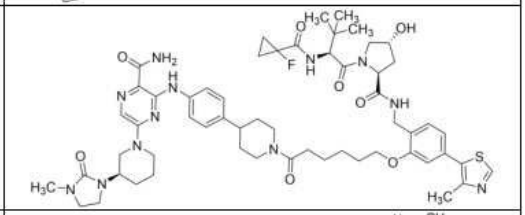
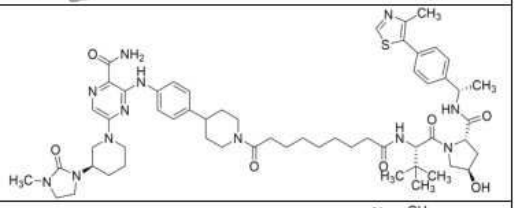
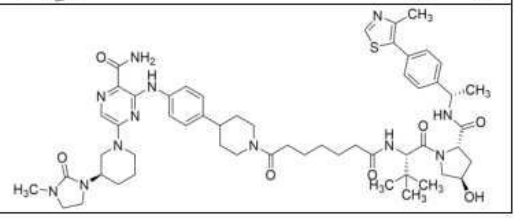
화합물 번호	구조
171	
172	
173	
174	
175	

[0487]

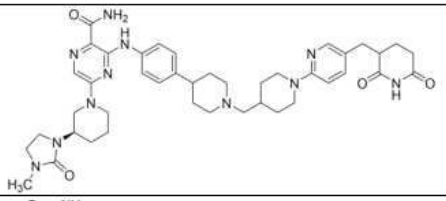
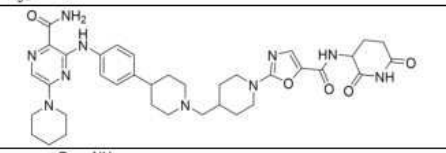
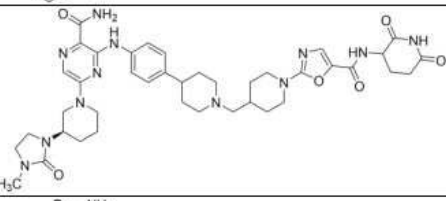
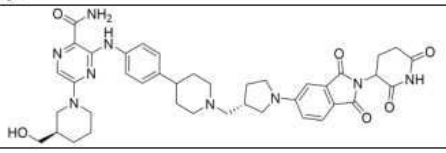
화합물 번호	구조
176	
177	
178	
179	
180	

화합물 번호	구조
181	
182	
183	
184	
185	

[0488]

화합물 번호	구조
186	
187	
188	
189	

[0489]

화합물 번호	구조
190	
191	
192	
193	

[0490]

[0491] III. 용도, 제형, 및 투여

[0492] A. 약제학적 조성물

[0493] 본원에 기술된 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제(adjuvant) 또는 비히클(vehicle)을 추가로 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 상술한 본 발명의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 약제학적으로 허용되는 담체는 예를 들면, 의도된 투여형과 관련하여, 및 통상의 약제학적 실시와 일치하여 적합하게 선택된 약제학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0494] 다른 구현예에 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 화학식 (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (M), (I) (II) (III) 및/또는 (X)의 화합물을 포함하고, 여기서 "치료학적 유효량"은 (a) 생물학적 샘플 또는 환자내에서 BTK를 측정가능하게 분해하거나(또는 BTK의 양을 감소시키거나), (b) BTK에 의해 매개된 질환 또는 장애를 치료하고/하거나 완화시키는데 효과적인 양이다.

[0495] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

[0496] 본 발명의 특정의 화합물이 치료를 위한 유리 형태(free form)로, 또는 적절하게는, 이의 약제학적으로 허용되는 유도체(예컨대, 염)으로서 존재할 수 있음이 또한, 인식될 것이다. 본 발명에 따라서, 약제학적으로 허용되는 유도체는 약제학적으로 허용되는 프로드럭(prodrug), 염, 에스테르, 이러한 에스테르의 염, 또는 이를 필요로 하는 환자에게 투여시 직접 또는 간접적으로 본원에 또한 기술된 화합물, 또는 이의 대사산물 또는 잔기를 제공할 수 있는 임의의 다른 부가물(adduct) 또는 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0497] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단 영역 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 지칭한다.

[0498] 약제학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 에스. 엠. 버기(S. M. Berge) 등은 약제학적으로 허용되는 염을 본원에 참고로 포함된 문헌: J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 상세히 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는, 무독성 산 부가 염의 예는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 인

산, 황산 및 과염소산과 함께 또는 유기 산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 함께 또는 이온 교환과 같이 당해 분야에서 사용된 다른 방법을 사용하여 형성시킨 아미노 그룹의 염을 포함한다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발러레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}알킬)_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화(quaternization)를 고려한다. 물 또는 지용성 또는 분산가능한 생성물을 이러한 4급화에 의해 수득할 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 적절한 경우, 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온(counterion), 예를 들면, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0499] 약제학적으로 허용되는 담체는 화합물의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 생체접합성, 예컨대, 무-독성의, 비-염증성, 비-면역원성이어야 하거나 대상체에게 투여시 다른 목적하지 않은 반응 또는 부작용을 피하여야 한다.

[0500] 본원에 사용된 바와 같은, 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클은 목적한 특수한 투여량 형태에 적합한 것으로서, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제(aid), 표면 활성제, 등장성 제제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)은 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는데 사용된 다양한 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시하고 있다. 임의의 통상의 담체 매질이 예를 들면, 임의의 목적하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 달리는 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 구성성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써, 본원에 기술된 화합물과 비상용성(incompatible)인 한, 이러한 통상의 담체 매질의 사용은 본 발명의 영역 내에 있는 것으로 고려된다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "부작용"은 치료요법(예컨대, 예방제 또는 치료제)의 원치않는 효과 및 부작용을 포함한다. 부작용은 항상 원치않지만, 원치않는 효과는 필수적으로 부작용이 아니다. 치료요법(예컨대, 예방제 또는 치료제)로부터의 부작용은 유해할 수 있거나, 불편할 수 있거나, 위험이 있을 수 있다. 부작용은 열, 오한(chill), 무기력(lethargy), 위장 독성(gastrointestinal toxicity)(예를 들면, 위 및 장 궤양(ulceration) 및 미란(erosion), 오심(nausea), 구토(vomiting), 신경독성(neurotoxicity), 신독성(nephrotoxicity), 신장 독성(renal toxicity)(예를 들면, 신유두괴사(papillary necrosis) 및 만성 간질성 신염(chronic interstitial nephritis)와 같은 상태), 간 독성(hepatic toxicity)(상승된 혈청 간 효소 수준 포함), 골수독성(myelotoxicity)(예를 들면, 백혈구감소증(leukopenia), 골수억제(myelosuppression), 혈소판감소증(thrombocytopenia) 및 빈혈증(anemia)), 구갈(dry mouth), 금속성 미각(metallic taste), 임신의 연장(prolongation of gestation), 나약함(weakness), 졸림(somnolence), 통증(pain)(예를 들면, 근육 통증(muscle pain), 골 통증(bone pain) 및 두통(headache)), 탈모증(hair loss), 무력증(asthenia), 현기증(dizziness), 추체 외로 증후군(extra-pyramidal symptom), 정좌불능(akathisia), 심혈관 장애(cardiovascular disturbance) 및 성 기능 장애(sexual dysfunction)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0501] 약제학적으로 허용되는 담체로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 이온 교환체(ion exchanger), 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질(예를 들면, 사람 혈청 알부민), 완충제 물질(예를 들면, 트윈(twin) 80, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 또는 칼륨 소르베이트), 포화된 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질(예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 또는 아연 염), 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스(wax), 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-차단 중합체, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 양모 지방(wool fat), 당, 예를 들면, 락토즈, 글루코즈 및 슈크로즈; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로즈 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 에틸 셀룰로즈 및 셀룰로즈 아세테이트; 분말화된 트

리가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩 오일, 면화씨 오일; 잇꽃 오일; 참깨 오일; 올리브 오일; 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜; 예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 아가(agar); 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원이 없는 물(pyrogen-free water); 등장성 염수; 링커액(ringer's solution); 에틸 알코올, 및 인산염 완충제 용액 뿐만 아니라 다른 비-독성의 상용성 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트 뿐만 아니라 착색제, 이형제(releasing agent), 코팅제, 감미제, 풍미제 및 향미제(perfuming agent)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 방부제 및 항산화제가 또한 제형업자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0502] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "측정가능하게 분해시키다"는 (a) 본 발명의 화합물을 포함하는 샘플과 BTK 및 상기 화합물의 부재하에서 BTK를 포함하는 등가의 샘플 사이에서, BTK 활성, 또는 (b) 시간에 걸쳐 샘플 속에서 BTK의 농도에 있어서의 측정가능한 감소를 의미한다.

[0503] 본 발명의 조성물은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 분무에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 볼내로, 질내로 또는 이식된 저장기(implanted reservoir)를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활액내(intra-synovial), 흉골내, 척추강내, 안내, 간내, 병변내 및 구개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는 조성물은 경구, 복강내 또는 근육내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무-독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 속의 멸균 주사가능한 액제 또는 현탁제, 예를 들면, 1,3-부탄디올 속의 액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성, 고정 오일(sterile, fixed oil)이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.

[0504] 이러한 목적을 위해, 임의의 블랜드(bland)의 고정 오일, 예를 들면, 합성의 모노- 또는 디-글리세라이드를 사용할 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체가 천연의 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 특히 이의 폴리옥시에틸화된 버젼의 올리브 오일 또는 피마자 오일이 주사가능한 물질 제제에서 유용하다. 이러한 오일 액제 또는 현탁제는 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 투여량 형태, 예를 들면, 유제(emulsion) 및 현탁제의 제형에서 일반적으로 사용된 유사한 분산제 또는 카복시메틸 셀룰로즈를 함유할 수 있다. 다른 일반적으로 사용된 계면활성제, 예를 들면, 트윈(Tween), 스판(Span) 및 다른 유화제 또는 약제학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 투여량 형태의 제조에 일반적으로 사용된 생이용률 향상제(bioavailability enhancer)를 또한 제형의 목적을 위해 사용할 수 있다.

[0505] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 임의의 경구적으로 허용가능한 투여량 형태, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 캡슐제, 정제, 수성 현탁제 또는 액제로 경구 투여될 수 있다. 경구용의 정제의 경우, 일반적으로 사용된 담체는 락토즈 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 가해진다. 캡슐 형태로 경구 투여하기 위해서, 유용한 희석제는 락토즈 및 무수 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁제가 경구용으로 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 경우에 따라, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제를 또한 가할 수 있다.

[0506] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 또는 질 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이는 제제를 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이므로 직장 또는 질강(vaginal cavity)내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이므로 직장 또는 질강내에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스를 포함한다.

[0507] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 특히 치료 표적이 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우, 국소적으로, 예를 들면, 눈, 피부, 또는 아래 장관(lower intestinal tract)의 질환에 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 부위 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.

[0508] 아래 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참고) 또는 적합한 관장 제형으로 실시될 수 있다. 국소-경피 패치(topically-transdermal patch)를 또한 사용할 수 있다.

[0509] 국소 적용을 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체 속에 현탁되거나 용해된 활성 구성성분을 함유하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 광 오일(mineral oil),

액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대안적으로, 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 속에 현탁되거나 용해된 활성 구성성분을 함유하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0510] 안과용의 경우, 약제학적으로 허용되는 조성물은 예컨대, 등장성의, pH 조절된 면균 염수 또는 다른 수용액 속의 미분된 현탁제로서, 또는 바람직하게는, 등장성의, pH 조절된 멸균 염수 또는 다른 수용액 속의 액제로서, 방부제, 예를 들면, 벤질알코늄 클로라이드의 존재 또는 부재하에서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과용의 경우, 약제학적으로 허용되는 조성물은 연고제, 예를 들면, 바셀린으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형의 기술 분야에 잘-공지된 기술에 따라 제조되며 염수 중 액제로서, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 제조할 수 있다.

[0511] 경구 투여용 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 유제, 미세유제, 액제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서르제(elixir)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 활성 화합물 외에도, 액체 투여형은 당해 분야에 일반적으로 사용된 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제, 및 향미제를 포함할 수 있다.

[0512] 주사가능한 제제, 예를 들면, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁제는 공지된 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제형화할 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 속의 멸균 주사가능한 액제, 현탁제 또는 유제, 예를 들면, 1,3-부탄디올 속의 액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성의 고정 오일을 용매 또는 현탁화 매질로서 통상적으로 사용한다. 이러한 목적을 위해, 임의의 블랜드의 고정 오일, 예를 들면, 합성의 모노- 또는 디글리세라이드를 사용할 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들면, 올레산을 주사가능한 물질의 제제에서 사용할 수 있다.

[0513] 주사가능한 제형은 예를 들면, 세균-보유 여과기를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균 수 또는 다른 멸균된 주사가능한 매질 속에 용해되거나 현탁될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균시킬 수 있다.

[0514] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 흔히 바람직할 수 있다. 이는 불량한 수용성을 지닌 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이후에 화합물의 흡수 속도는 궁극적으로 결정 크기 및 결정성 형태에 의존할 수 있는 이의 용해 속도에 의존한다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 화합물의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 속에 용해하거나 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포트 형태(depot form)는 화합물의 미세캡슐 매트릭스를 생분해가능한 중합체, 예를 들면, 폴리락타이드-폴리글리콜라이드 속에 형성시킴으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용된 특수한 중합체의 특성에 따라서, 화합물 방출의 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해가능한 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포트 주사가능한 제형은 또한 화합물을 체 조직(body tissue)과 상용성인 리포좀 또는 미세유액 속에 트랩핑(entrapping)함으로써 제조한다.

[0515] 경구 투여용 고체 투여형은 캡슐제, 정제, 환제, 산제, 및 입제를 포함한다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성의, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 연장제(extender), 예를 들면, 전분, 락토즈, 슈크로즈, 글루코즈, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈, 및 아카시아, c) 습윤제, 예를 들면, 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들면, 아가-아가(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정의 실리케이트, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제(solution retarding agent), 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 칼슘 스테

아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0516] 유사한 유형의 고체 조성물을 또한 예를 들면, 락토즈 또는 유당(milk sugar)과 같은 부형제 뿐만 아니라 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는, 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제 속의 충전제로서 사용할 수 있다. 정제, 당의제(dragee), 환제, 및 입제의 고체 투여형은 코팅 및 쉘(shell), 예를 들면, 장 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 잘 공지된 다른 코팅으로 제조할 수 있다. 고체 투여형은 임의로 유백화제(opacifying agent)를 함유할 수 있다. 이러한 고체 투여형은 또한 임의로, 지연된 방식으로, 장관의 특정 부분에서 유일하게, 또는 우선적으로 활성 성분(들) 만을 방출하도록 하는 조성물의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물(embedding composition)의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물을 또한 예를 들면, 락토즈 또는 유당과 같은 부형제 뿐만 아니라 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제 속의 충전제로서 사용할 수 있다.

[0517] 활성 화합물은 또한 상기 나타낸 바와 같은 하나 이상의 부형제와의 미세-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의제, 캡슐제, 환제, 및 입제의 고체 투여형은 코팅 및 쉘, 예를 들면, 장 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형 분야에 잘 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 고체 투여형에서 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들면, 슈크로즈, 락토즈 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한 정상적인 실시에서와 같이, 불활성 희석제 외에 추가의 물질, 예컨대, 타정 윤활제(tableting lubricant) 및 다른 타정 보조제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로즈를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 유백화제를 임의로 함유할 수 있으며 또한 이들이 임의로, 지연된 방식으로, 장관의 특정 부분에서, 유일하게, 또는 우선적으로 활성 성분(들)을 방출하도록 하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0518] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여형은 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 겔제, 산제, 액제, 스프레이제, 흡입제 또는 패취제를 포함한다. 활성 구성성분은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 요구되는 방부제 또는 필요할 수 있는 완충제와 혼합된다. 안과 제형, 귀 점적제(ear drop), 및 눈 점적제가 또한 본 발명의 영역 내에 있는 것으로 고려된다. 또한, 본 발명은 경피 패치(patch)의 사용을 고려하며, 이는 신체로 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 장점을 가진다. 이러한 투여형은 화합물을 적절한 매질 속에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 흡수 향상제를 또한 사용하여 피부를 가로질러 화합물의 흐름(flux)을 증가시킬 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 속에 화합물을 분산시킴으로써 제어할 수 있다.

[0519] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여 단위형으로 제형화된다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "투여량 단위형"은 치료될 환자에 대해 적절한 제제의 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 1일 사용은 건전한 의학적 판단 영역 내에서 주치의에 의해 결정될 것이다. 임의의 특수한 환자 또는 유기체에 대해 구체적인 유효 투여량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건장, 성별 및 식이(diet); 투여 시간, 투여 경로, 및 사용된 구체적인 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 구체적인 화합물과 함께 또는 동시에 사용된 약물, 및 의학 분야에 잘 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0520] 담체 물질과 조합되어 단일 투여형의 조성물을 생산할 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료된 숙주, 특수한 투여 방식, 및 다른 인자에 따라 변할 것이다. 바람직하게는, 조성물은 0.01 내지 100 mg/kg의 체중/일의 억제제가 이러한 조성물을 제공받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0521] 치료되거나 예방될 특수한 상태, 또는 질환에 따라서, 일반적으로 투여되어 이러한 상태를 치료하거나 예방하는 추가의 치료제가 또한 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 특수한 질환, 또는 상태를 치료하거나 예방하기 위해 일반적으로 투여된 추가의 치료제는 "치료되는 질환, 또는 상태에 적절한" 것으로 알려져 있다.

[0522] 예를 들면, 화학치료제 또는 다른 항-증식제를 본 발명의 화합물과 조합하여 증식성 질환 및 암을 치료할 수 있다. 공지된 화학치료제의 예는 PI3K 억제제(예컨대, 이델랄리십 및 코파늘리십), BCL-2 억제제(예컨대, 베네토클락스), BTK 억제제(예컨대, 이브루티닙 및 아칼라브루티닙), 에토포시드, CD20 항체(예컨대, 리툭시맙, 오크렐리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 이브리투모맙 티욱세탄, 토시투모맙, 및 우블리툭시맙), 알레투주맙, 벤다무스틴, 클라드리빈, 독소루비신, 클로람부실, 프레드니손, 미도스타우린, 레날리도미드, 포말리도미드, 체크포인트 억제제(checkpoint inhibitor)(예컨대, 이필리무맙, 니볼루맙, 펨볼리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두

르발루맙), 가공된 세포 치료요법(engineered cell therapy)(예컨대, CAR-T 치료요법 - Kymriah®, Yescarta®), Gleevec™, 아드리아마이신, 덱사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론, 및 백금 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0523] 그리고, 일부 예에서, 방사선 치료요법이 치료 과정 동안 투여되며, 여기서 본 발명의 화합물(또는 약제학적으로 허용되는 이의 염)은 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0524] 본 발명의 억제제가 또한 조합될 수 있는 제제의 다른 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 알츠하이머 질환(Alzheimer's Disease)의 치료를 위해, Aricept® 및 Excelon®; 파킨슨 질환(Parkinson's Disease)의 치료를 위해, L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥세펜딜, 및 아만타딘; 다발 경화증(Multiple Sclerosis)(MS) 치료용 제제, 예를 들면, 인터페론(예컨대, Avonex® 및 Rebif®), Copaxone®, 및 미톡산트론; 천식 치료를 위해, 예를 들면, 알부테롤 및 Singulair®; 조현병 치료용 제제, 예를 들면, 지프렉사, 리스페르달, 세로퀠, 및 할로페리돌; 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 및 설파살라진; 신경영양 인자(neurotrophic factor), 예를 들면, 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제(anti-convulsant), 이온 채널 차단제(ion channel blocker), 릴루졸, 및 항-파킨슨 제제; 심혈관 질환 치료용 제제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환 치료용 제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 콜레스티르아민, 인터페론, 및 항-바이러스제; 혈액 장애 치료용 제제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항-백혈병 제제, 및 성장 인자; 및 면역결핍성 장애 치료용 제제, 예를 들면, 감마 글로불린.

[0525] 본 발명의 조성물 속에 존재하는 추가의 치료제의 양은 유일한 활성제로서 치료제를 포함하는 조성물로 일반적으로 투여될 수 있는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 본원에 개시된 조성물 속의 추가의 치료제의 양은 유일한 치료학적 활성제로서 이러한 제제를 포함하는 조성물 속에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.

[0526] B. 화합물 및 조성물의 용도

[0527] 본 발명의 이작용성 화합물은 생물학적 샘플 속에서 또는 환자에서 유비퀴틴 단백질분해성 경로를 통해 BTK를 분해하는데 유용하다. 따라서, 본 발명의 구현예는 BTK-매개된 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "BTK-매개된 질환 또는 장애"는 BTK가 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환, 장애, 또는 다른 유해한 상태를 의미한다. 일부 예에서, BTK-매개된 질환 또는 장애는 증식성 장애 또는 자가면역 장애이다. 증식성 장애의 예는 암을 포함한다.

[0528] 용어 "암"은 다음의 암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 표피성 구강: 볼 강(buccal cavity), 입술, 혀, 구강, 인두; 심장: 육종(sarcoma)(혈관육종(angiosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 지방육종(liposarcoma)), 점액종(myxoma), 횡문근종(rhabdomyoma), 섬유종(fibroma), 지방종(lipoma), 및 기형종(teratoma); 폐: 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma)(편평 세포(squamous cell) 또는 포피모양의, 미분화된 소 세포(epidermoid, undifferentiated small cell), 미분화된 거대 세포(undifferentiated large cell), 선암종(adenocarcinoma), 폐포성(alveolar)(세기관지(bronchiolar)) 암종(carcinoma), 기관지 선종(bronchial adenoma), 육종(sarcoma), 림프종(lymphoma), 연골종성 과오종(chondromatous hamartoma), 중피종(mesothelioma); 위장: 식도(편평 세포 암종(squamous cell carcinoma), 후두, 선암종(adenocarcinoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 림프종(lymphoma)), 위(육종(carcinoma), 림프종, 평활근육종), 췌장(도관 선암종(ductal adenocarcinoma), 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트린종(gastrinoma), 유암종(carcinoid tumor), 비포마(vipoma)), 소장(small bowel) 또는 소 창자(small intestine)(선암종, 림프종, 유암종, 카포시 육종(Karposi's sarcoma), 평활근종(leiomyoma), 혈관종(hemangioma), 지방종(lipoma), 신경섬유종(neurofibroma), 섬유종(fibroma)), 대장 또는 대 창자(large intestine)(선암종, 관샘종(tubular adenoma), 융모 선종(villous adenoma), 과오종(hamartoma), 평활근종(leiomyoma)), 결장, 결장-직장, 결장직장, 직장; 비뇨생식관: 신장(선암종, 빌름스 종양(Wilm's tumor)(신장모세포종), 림프종, 백혈병(leukemia)), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma), 선암종), 전립선(선암종, 육종), 고환(정상피종(seminoma), 기형종(teratoma), 배아 암종(embryonal carcinoma), 기형암종(teratocarcinoma), 융모막 암종(choriocarcinoma), 육종, 간질 세포 암종

(interstitial cell carcinoma), 섬유종, 섬유선종(fibroadenoma), 샘모양 종양(adenomatoid tumor), 림프종); 간: 간종양(hepatoma)(간세포 암종(hepatocellular carcinoma)), 담관암종(cholangiocarcinoma), 간모세포종(hepatoblastoma), 혈관육종(angiosarcoma), 간세포 선종(hepatocellular adenoma), 혈관종(hemangioma), 담관통로(biliary passage); 골: 골의 육종(osteogenic sarcoma)(골육종(osteosarcoma)), 섬유육종(fibrosarcoma), 악성 섬유구조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), 유윙 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(malignant lymphoma)(그물세포 육종(reticulum cell sarcoma)), 다발 골수종(multiple myeloma), 악성 거대 세포 종양 척색종(malignant giant cell tumor chordoma), 오스테오크론프로마(osteochronfroma)(골연골성 외골증(osteocartilaginous exostoses), 양성 연골증(benign chondroma), 연골모세포종(chondroblastoma), 콘드로믹소피브로마(chondromyxofibroma), 유골롤종(osteoid osteoma) 및 거대 세포 종양(giant cell tumor); 신경계: 두개골(골종(osteoma), 혈관종(hemangioma), 육아종(granuloma), 황색종(xanthoma), 골염 기형(osteitis deforman), 뇌척수막(meninge)(수막종(meningioma), 뇌척수막육종(meningiosarcoma), 신경교종증(gliomatosis)), 뇌(성상세포종(astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 신경교종(glioma), 뇌실막종(ependymoma), 배세포종(germinoma)(송과체종(pinealoma)), 다형성 교아종(glioblastoma multiform), 희소돌기아교세포종(oligodendroglioma), 슈반세포종(schwannoma), 망막아종(retinoblastoma), 선천성 종양(congenital tumor)), 척수 신경섬유종(spinal cord neurofibroma), 수막종(meningioma), 신경교종(glioma), 육종); 부인과학(Gynecological): 자궁(uterus)(자궁내막 암종(endometrial carcinoma)), 자궁경부(자궁경부 암종(cervical carcinoma), 예비-종양 자궁경부 이형증(pre-tumor cervical dysplasia)), 난소(난소 암종(ovarian carcinoma)(장액낭샘암종(serous cystadenocarcinoma), 점소양 낭샘암종(mucinous cystadenocarcinoma), 분류되지 않은 암종(unclassified carcinoma)), 과립난포막 세포 종양(granulosa-thecal cell tumor), 세르톨리라이디히 세포 종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 미분화세포종(dysgerminoma), 악성 기형종(malignant teratoma)), 음문(vulva)(편평 세포 암종, 상피내 암종(intraepithelial carcinoma), 선암종, 섬유육종, 흑색종(melanoma)), 질(투명 세포 암종(clear cell carcinoma), 편평 세포 암종, 포도상 육종(botryoid sarcoma)(배아형 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)), 난관(암종), 유방; 혈액학: 혈액(골수성 백혈병(myeloid leukemia)(급성 및 만성), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 골수증식성 질환(myeloproliferative disease), 다발 골수종(multiple myeloma), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome)), 호지킨 질환(Hodgkin's disease), 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)(악성 림프종(malignant lymphoma)) 모발 세포; 림프구 장애(lymphoid disorder)(예컨대, 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 변연부 림프종(Marginal zone lymphoma), 및 여포성 림프종(Follicular lymphoma)); 피부: 악성림프성 흑색종(malilymphgnant melanoma), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 편평 세포 암종, 카포시 육종(Karposi's sarcoma), 각화극세포종(keratoacanthoma), 두더지 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종(lipoma), 혈관종(angioma), 피부섬유종(dermatofibroma), 켈로이드(keloid), 건선(psoriasis), 갑상선: 유두갑상샘암종(papillary thyroid carcinoma), 여포상 갑상선 암종(follicular thyroid carcinoma); 수질 갑상선 암종(medullary thyroid carcinoma), 미분화된 갑상선 암(undifferentiated thyroid cancer), 다발 내분비 샘종양(multiple endocrine neoplasia) 제2A형, 다발 내분비 샘종양 제2B형, 가족성 수질 갑상선 암(familial medullary thyroid cancer), 크롬 친화성 세포종(pheochromocytoma), 부신경절종(paraganglioma); 및 부신: 신경아세포종(neuroblastoma).

[0529] 자가면역 장애의 예는 두드러기(uticaria), 이식체-대-숙주 질한(graft-versus-host disease), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 이완불능(achalasia), 애디슨 질환(Addison's disease), 성인 스틸 질환(Adult Still's disease), 무감마글로불린혈증(agammaglobulinemia), 원형탈모증(alopecia areata), 아밀로이드증(amyloidosis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 항-GBM/항-TBM 신염(nephritis), 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome), 자가면역 혈관부종(autoimmune angioedema), 자가면역 자율신경장애(autoimmune dysautonomia), 자가면역 뇌척수염(autoimmune encephalomyelitis), 자가면역 간염(autoimmune hepatitis), 자가면역 속귀 질환(autoimmune inner ear disease)(AIED), 자가면역 심근염(autoimmune myocarditis), 자가면역 난소염(autoimmune oophoritis), 자가면역 고환염(autoimmune orchitis), 자가면역 췌장염(autoimmune pancreatitis), 자가면역 망막증(autoimmune retinopathy), 축삭 및 뉴런 신경병증(axonal and neuronal neuropathy)(AMAN), 발로 질환(Balo disease), 베체트 질환(Behcet's disease), 양성 점막 유천포창(benign mucosal pemphigoid), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 캐슬맨 질환(Castleman disease)(CD), 셀리악 질환(Celiac disease), 샤가스 질환(Chagas disease), 만성 염증성 탈수초성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)(CIDP), 만성 재발성 다초점 골수염(chronic recurrent multifocal

osteomyelitis)(CRMO), 추르그-스트라우스 증후군(Churg-Strauss Syndrome)(CSS) 또는 호산성 육아종증(Eosinophilic Granulomatosis)(EGPA), 흉터유사천포창(cicatricial pemphigoid), 코간 증후군(Cogan's syndrome), 저온 응집 질환(cold agglutinin disease), 선천성 심 블록(congenital heart block), 콕사키 심근염(coxsackie myocarditis), 크레스트 증후군(CREST syndrome), 크론 질환(Crohn's disease), 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis), 피부근염(dermatomyositis), 데빅 질환(Devic's disease)(시속신경수염(neuromyelitis optica)), 원판성 루푸스(discoid lupus), 드레슬러 증후군(Dressler's syndrome), 자궁내막증(endometriosis), 호산성 식도염(eosinophilic esophagitis)(EoE), 호산성 근막염(eosinophilic fasciitis), 결절성 홍반(erythema nodosum), 필수 혼합 한랭글로불린혈증(essential mixed cryoglobulinemia), 에반스 증후군(evans syndrome), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유성 폐렴(fibrosing alveolitis), 거대세포성 동맥염(giant cell arteritis)(일시적 동맥염(temporal arteritis)), 거대 세포 심근염(giant cell myocarditis), 사구체신염(glomerulonephritis), 굿파스쳐 증후군(goodpasture's syndrome), 다발혈관염을 지닌 육아종증(granulomatosis with polyangiitis), 그레이브스 질환(Graves' disease), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 헤노흐-쇤라인 자반병(Henoch-Schonlein purpura)(HSP), 임신성 포진(herpes gestationis) 또는 천포창양 임신(pemphigoid gestationis)(PG), 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa)(HS)(여드름(Acne Inversa)), 저감마글로불린혈증(hypogammalglobulinemia), IgA 콩팥병증(nephropathy), IgG4-관련된 경화성 질환(sclerosing disease), 면역성 저혈소판 자색반(immune thrombocytopenic purpura)(ITP), 봉입체 근염(inclusion body myositis)(IBM), 간질성 방광염(interstitial cystitis)(IC), 연소성 관절염(juvenile arthritis), 소아 당뇨병(juvenile diabetes)(제1형 당뇨병), 소아 근염(juvenile myositis)(JM), 가와사키 질환(Kawasaki disease), 람베르트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 백혈구파괴 맥관염(leukocytoclastic vasculitis), 편평 태선(lichen planus), 경화 태선(lichen sclerosus), 목질 결막염(ligneous conjunctivitis), 선상 IgA 질환(linear IgA disease)(LAD), 루푸스(lupus), 만성 라임 질환(lyme disease chronic), 메니에르 질환(Meniere's disease), 현미경다발혈관염(microscopic polyangiitis)(MPA), 혼합 결합조직질환(mixed connective tissue disease)(MCTD), 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 무차-하버만 질환(Mucha-Habermann disease), 다초점성 운동신경병증(Multifocal Motor Neuropathy)(MMN) 또는 MMNCB, 다발 경화증(multiple sclerosis), 중근 근무력증(myasthenia gravis), 근염(myositis), 기면증(narcolepsy), 신생아 낭창(neonatal lupus), 시속 신경수염(neuromyelitis optica), 호중구감소증(neutropenia), 눈 흉터유사천포창(ocular cicatricial pemphigoid), 시신경염(optic neuritis), 재발성 류마티즘(palindromic rheumatism)(PR), PANDAS, 방종양성 소뇌 변성(paraneoplastic cerebellar degeneration)(PCD), 발작성 야간혈색뇨(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)(PNH), 안면편측 위축증(Parry Romberg syndrome), 평면부염(pars planitis)(말초 신경염(peripheral uveitis)), 파소니지-터너 증후군(Parsonnage-Turner syndrome), 수포창(pemphigus), 말초 신경증(peripheral neuropathy), 경막성 뇌척수염(perivenous encephalomyelitis), 악성 빈혈(pernicious anemia)(PA), 포엠스 증후군(POEMS syndrome), 결절성다발성 동맥염(polyarteritis nodosa), 다각형 증후군(polyglandular syndrome) 제I형, 제II형, 제III형, 류마티스성 다발근통(polymyalgia rheumatica), 다발근육염(polymyositis), 심근경색후 증후군(postmyocardial infarction syndrome), 심막절개술후 증후군(postpericardiotomy syndrome), 원발 쓸개관 간경화증(primary biliary cirrhosis), 원발 경화 쓸개관염(primary sclerosing cholangitis), 프로게스테론 피부염(progesterone dermatitis), 건선, 건선 관절염(psoriatic arthritis), 순수 적혈구 무형성(pure red cell aplasia)(PRCA), 괴저성 농피증(pyoderma gangrenosum), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 반응 관절염(reactive arthritis), 반사교감신경이상증(reflex sympathetic dystrophy), 재발성 다발연골염(relapsing polychondritis), 하지불안 증후군(restless legs syndrome)(RLS), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 류마티스성 열(rheumatic fever), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 유육종증(sarcoidosis), 슈미트 증후군(Schmidt syndrome), 공막염(scleritis), 피부경화증(scleroderma), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 정자 및 고환 자가면역성(sperm and testicular autoimmunity), 강직 인간 증후군(stiff person syndrome)(SPS), 아급성 세균심내막염(subacute bacterial endocarditis)(SBE), 수삭 증후군(Susac's syndrome), 교감성 안염(sympathetic ophthalmia)(SO), 다카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 관자 동맥염(temporal arteritis)(거대 세포 동맥염(giant cell arteritis)), 혈소판감소자색반(thrombocytopenic purpura)(TTP), 톨로사-헌트 증후군(Tolosa-Hunt syndrome)(THS), 횡단 척수염(transverse myelitis), 제1형 당뇨병(Type 1 diabetes), 궤양성 대장염(ulcerative colitis)(UC), 미분화 결합 조직 질환(undifferentiated connective tissue disease)(UCTD), 포도막염(uveitis), 맥관염(vasculitis), 백반증(vitiligo), 보그트-고야나기-하라다 질환(Vogt-Koyanagi-Harada Disease), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)(또는 다발혈관염을 지닌 육아종증(Granulomatosis

with Polyangiitis)(GPA))을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0530] IV. 실시예

[0531] 추가의 구현예를 다음의 실시예에서 보다 상세히 개시하며, 이는 어떠한 방식으로도 청구범위의 영역을 제한하려는 의도는 아니다.

[0532] **예비 합성**

[0533] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온의 합성.

[0534] HOAc(50 mL) 중 5-플루오로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1,3-디온-(5.0 g, 30.10 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(6.9 g, 42.14 mmol) 및 NaOAc(4.2 g, 51.17 mmol)의 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물로 세척하고 고체를 여과로 수집하였다. 조 생성물(crude product)을 물로 2회 세척하고 에틸 아세테이트로 2회 세척하고 건조시켜 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(7.7 g, 92%)을 담갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H). F NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ -102.078.

[0535] 단계 2: 아릴 플루오라이드의 아민 대체.

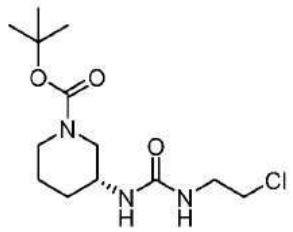
[0536] N-메틸 피롤리돈(10 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온(1.0 g, 3.62 mmol)의 용액에 아민(3.60 mmol) 및 DIEA(1.4 g, 10.83 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 역상 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 최종 생성물을 수득하였다.

[0537] 단계 3: 알데하이드로의 알코올 산화

[0538] CH_2Cl_2(10 mL) 중 알코올(1.06 mmol)의 혼합물에 데스-마틴 퍼요오디난(2.12 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 알데하이드를 수득하였다.

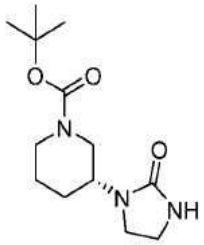
[0539] **실시예 1: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0540] 단계 1: 3급-부틸 (3R)-3-{[(2-클로로에틸)카바모일]아미노}피페리딘-1-카복실레이트.

[0541] 

[0542] DCM(250 mL) 중 3급-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(25.0 g, 125 mmol) 및 트리에틸아민(34.8 mL, 25.3 g, 250 mmol)의 혼합물에 1-클로로-2-이소시아네이토에탄(12.8 mL, 15.8 g, 150 mmol)을 25분에 걸쳐 가하였다. 온화한 발열반응이 관찰되었다. 4시간 후, 100 mL의 물을 가하였다. 층을 분리하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 속에 용해하고 에틸 아세테이트로 용출시킨 2000 mL 들이 부흐너 깔대기(buchner funnel) 속에서 1000cc의 실리카 겔을 통해 여과하였다. 수득되는 용액을 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 (3R)-3-{[(2-클로로에틸)카바모일]아미노}피페리딘-1-카복실레이트(40.6 g, quant)를 수득하고 이를 이를 추가의 정제없이 사용하였다. LCMS: $C_{13}H_{24}ClN_3O_3$에 대한 요구치: 305, 실측치: m/z = 306 $[M+H]^+$.

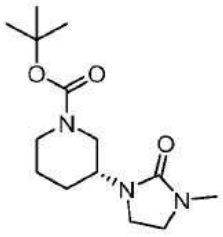
[0543] 단계 2: 3급-부틸 (3R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트.



[0544]

[0545] THF(400 mL) 중 3급-부틸 (3R)-3-{[(2-클로로에틸)카바모일]아미노}피페리딘-1-카복실레이트 (40.3 g, 132 mmol)의 빙냉(ice cooled) 혼합물에 60% 수소화나트륨(10.6 g, 264 mmol)을 부분적으로 가하였다. 냉각 욕(cooling bath)을 용융되도록 하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 60% 수소화나트륨의 다른 부분(5.65 g, 141 mmol)을 가하여, 가스 방출을 유발시켰다. 10분 후, 온화한 발열반응이 관찰되었다. 2시간 후, 반응물을 75 mL의 물을 첨가하여 퀀칭(quenching)시켰다. 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM의 2개의 50 mL 부분으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득되는 물질을 아세토니트릴과 헥산 사이에 분배하였다. 아세토니트릴 층을 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 (3R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(33.9 g, 95.4%)를 수득하였다. LCMS: $C_{13}H_{23}N_3O_3$ 요구치: 269, 실측치: m/z = 270 [M+H]+.

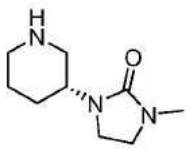
[0546] 단계 3: 3급-부틸 (3R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트.



[0547]

[0548] THF(300 mL) 중 3급-부틸 (3R)-3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(33.8 g, 126 mmol)의 빙냉 혼합물에 60% 수소화나트륨(10.1 g, 251 mmol)을 부분적으로 가하였다. 5분 후, 냉각 욕을 제거하고 가스 방출을 1시간 동안 관찰하였다. 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시켰다. 요오드화메틸(11.7 mL, 26.7 g, 188 mmol)을 5분에 걸쳐 가하였다. 냉각 욕이 만료되도록 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 75 mL의 물로 퀀칭시켰다. 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 수득되는 물질을 아세토니트릴과 헥산 사이에 분배하였다. 아세토니트릴 층을 여과하고 진공하에 농축시켜 3급-부틸 (3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(38.4 g, quant)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 조 물질로서 사용하였다. LCMS: $C_{14}H_{25}N_3O_3$ 요구치: 283, 실측치: m/z = 306 $[M+Na]^+$.

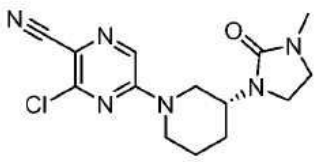
[0549] 단계 4: 1-메틸-3-[(3R)-피페리딘-3-일]이미다졸리딘-2-온 하이드로클로라이드.



[0550]

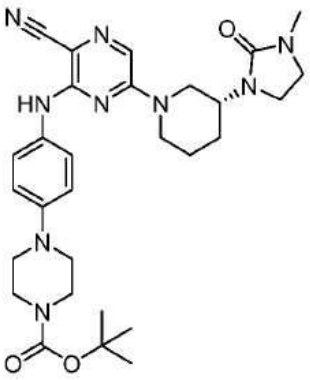
[0551] 3급-부틸 (3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (35.1 g, 124 mmol)를 디옥산 중 염화수소 4M 용액(310 mL, 1.24 mol) 속에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 1-메틸-3-[(3R)-피페리딘-3-일]이미다졸리딘-2-온 하이드로클로라이드(35.0 g, quant)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 조 물질로서 사용하였다. LCMS: $C_9H_{17}N_{30}$ 요구치: 183, 실측치: m/z = 184 $[M+H]^+$.

[0552] 단계 5: 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴.

[0553] 

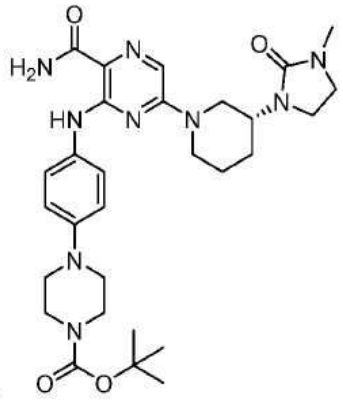
[0554] 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴(21.6 g, 124 mmol)을 DMF(300 mL) 중 1-메틸-3-[(3R)-피페리딘-3-일]이미다졸리딘-2-온 하이드로클로라이드(27.2 g, 124 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(86.3 mL, 495 mmol)의 빙냉 혼합물에 가하였다. 15분 후, 냉각 욕을 제거하였다. 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 800 mL의 물로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 2회 세척하고 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 3% MeOH/DCM 구배로 용출시킨 330 g의 실리카 겔 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(22.1 g, 55.6%)을 수득하였다. LCMS: $C_{14}H_{17}ClN_6O$ 요구치: 320, 실측치: m/z = 320 $[M+H]^+$.

[0555] 단계 6: 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페라진-1-카복실레이트.

[0556] 

[0557] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(9.57 g, 29.8 mmol), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트(8.27 g, 29.8 mmol), 및 탄산세슘(29.2 g, 89.5 mmol)을 디옥산(75 mL)이 들어있는 200 mL 들이의 환저 플라스크내로 침착시켰다. 혼합물이 버블(bubble)될 때까지 플라스크를 진공 상태로 만들고 상부공간을 아르곤으로 5 주기 동안 역충전시켰다. BINAP(1.86 g, 2.98 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(670 mg, 2.98 mmol)를 가하였다. 플라스크를 진공 상태로 만들고 상부 공간을 5주기 동안 아르곤으로 역충전시켰다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 고체를 DCM으로 세척하였다. 수득되는 용액을 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 5% MeOH/DCM 구배로 용출시킨 330 g의 실리카 겔 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페라진-1-카복실레이트(8.81 g, 52.6%)를 수득하였다. LCMS: $C_{29}H_{39}N_9O_3$는 561을 요구한다, 실측치: m/z = 584 $[M+Na]^+$.

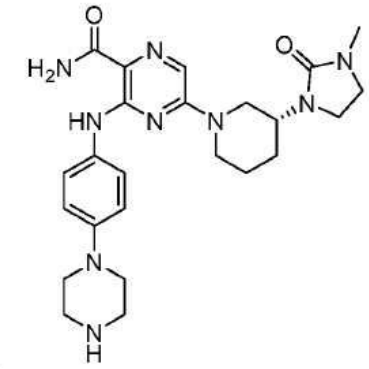
[0558] 단계 7: 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페라진-1-카복실레이트.



[0559]

[0560] DMSO(80 mL) 및 MeOH(160 mL) 중 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페라진-1-카복실레이트(8.23 g, 14.7 mmol)의 균질한 용액에 탄산세슘(4.77 g, 14.7 mmol)을 가하였다. 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시켰다. 과산화수소 30% 용액(22.0 mL, 213 mmol)을 2번에 가하였다. 5분 후, 빙욕을 제거하였다. 실온에서 2시간 후, 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시켰다. 70 mL의 아세토니트릴을 가하였다. 빙욕을 제거하였다. 15분 후, 휘방물을 진공 하에 제거하고 혼합물을 1 L의 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 혼합물을 물로 3회 세척한 다음 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 10% MeOH/EtOAc 구배로 용출시킨 220 g의 실리카 겔 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페라진-1-카복실레이트(7.23 g, 85.1%)를 수득하였다. LCMS: $C_{29}H_{41}N_9O_4$ 요구치: 579, 실측치 m/z = 580 $[M+H]^+$.

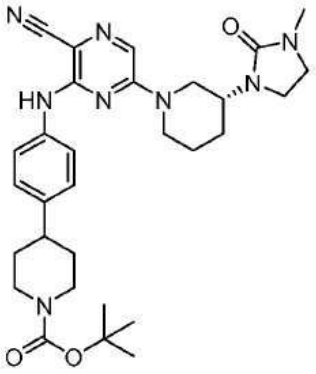
[0561] 단계 8: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드 트리플루오로아세테이트.



[0562]

[0563] 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페라진-1-카복실레이트(2.65 g, 4.57 mmol)를 DCM(15 mL) 및 TFA(15 mL) 속에서 교반하였다. 30분 후, 혼합물을 농축시켜 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드 트리플루오로아세테이트(2.71 g, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{24}H_{33}N_9O_2$ 요구치: 479, 실측치 m/z = 480 $[M+H]^+$.

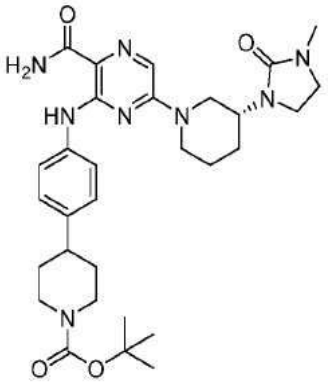
[0564] 단계 9: 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트.



[0565]

[0566] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(244 mg, 0.76 mmol), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(211 mg, 0.76 mmol), $Pd(OAc)_2$(56.4 mg, 0.25 mmol), BINAP(156.3 mg, 0.25 mmol) 및 Cs_2CO_3(7434 mg, 2.28 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH/EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(259 mg, 60.7%)를 수득하였다. LCMS: $C_{30}H_{40}N_8O_3$ 요구치: 560, 실측치 m/z = 561 $[M+H]^+$.

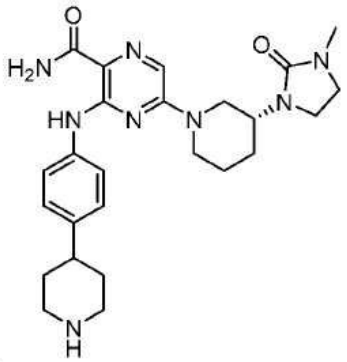
[0567] 단계 10: 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트.



[0568]

[0569] H_2O_2(수 중 30%, 2.50 mL, 0.24 mmol)를 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(259 mg, 0.46 mmol), Cs_2CO_3(150.5 mg, 0.46 mmol), MeOH(9 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc를 가하고 유기 상을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(252 mg, 94%)를 수득하였다. LCMS: $C_{30}H_{42}N_8O_4$ 요구치: 578, 실측치 m/z = 579 $[M+H]^+$.

[0570] 단계 11: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드.

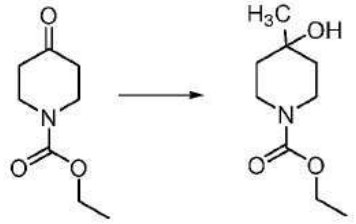


[0571]

[0572] 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]피페리딘-1-카복실레이트(252 mg, 0.44 mmol), 염화수소(디옥산 중 4M, 2.72 mL, 10.89 mmol) 및 THF(2 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발물을 제거하여 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드(209 mg, quant)를 수득하였다.

[0573] **실시예 2: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(4-메틸피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드.**

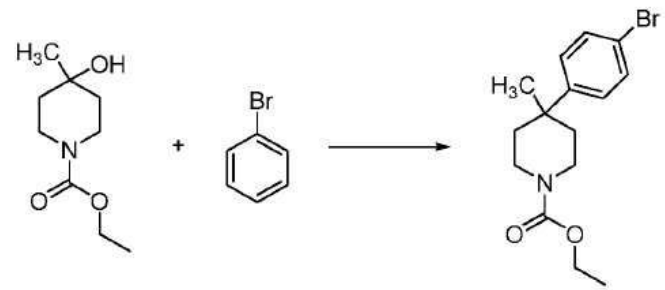
[0574] 단계 1: 에틸 4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트.



[0575]

[0576] 디에틸 에테르(100.00 mL) 중 에틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(10.00 g, 58.41 mmol)의 용액을 -30℃로 냉각시키고, 클로로(메틸)마그네슘(23.40 mL, 5.24 g, 70.10 mmol)(THF 중 3M 용액)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하면, TLC는 출발 물질이 없음을 나타내었다. 반응을 50 mL의 염화암모늄 용액으로 퀀칭시키고 백색 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 DCM으로 세척하였다. 합한 용액의 수성 층을 분리하고 DCM으로 2회 세척하였다. 합한 유기 용액을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 ISCO 실리카 겔 컬럼(40 g)으로 0 내지 100% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하였다. 에틸 4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(8.7g 79.5% 수율)를 단리하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.28 (dt, J = 14.2, 7.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.29 - 1.22 (m, 6H).

[0577] 단계 2: 에틸 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트.

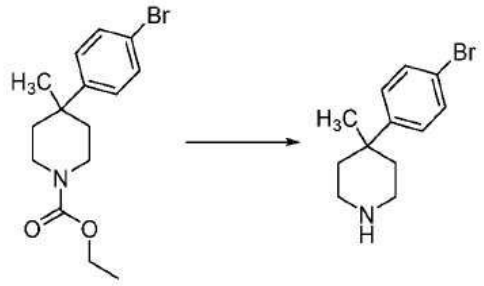


[0578]

[0579] 0℃로 냉각시킨 브로모벤젠(25.83 g, 164.50 mmol) 중 에틸 4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(3.08 g, 16.45 mmol)에, 트리플루오로메탄설폰산(24.69 g, 164.50 mmol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 빙상에 붓고, 1N NaOH 용액으로 염기성화하고 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 오일을 ISCO 실리카 겔 컬럼(40g)에 의해

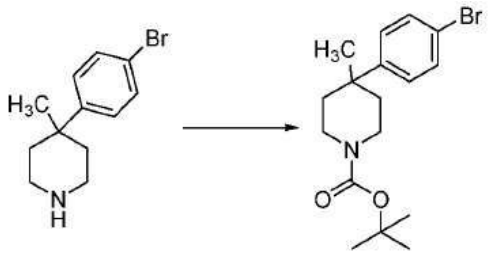
EtOAc/헥산(0 내지 50%)을 사용하여 정제함으로써, 에틸 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(4.3 g, 80.1% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.03 (br, 2H), 1.68 (br, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 6H). LCMS: $C_{15}H_{20}BrNO_2$ 요구치: 325, 실측치: m/z = 326 $[M+H]^+$.

[0580] 단계 3: 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘.

[0581] 

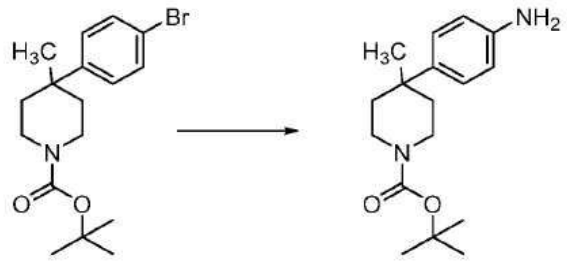
[0582] EtOH(75 mL) 중 에틸 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (7.00 g, 21.46 mmol)의 용액에 수산화칼륨(24.08 g, 429.14 mmol)을 가하고, 용액을 80℃에서 밤새 가열하였다. LCMS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 용매를 감압으로 증발시키고, 잔사를 DCM(50 mL) 속에 용해하고, 물(20 mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM(20 mL × 5)으로 추출하고, 합한 유기 층 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 5.45g의 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘을 정량적 수율의 조 생성물로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: $C_{12}H_{16}BrN$ 요구치: 253, 실측치: m/z = 254 $[M+H]^+$.

[0583] 단계 4: 3급-부틸 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트.

[0584] 

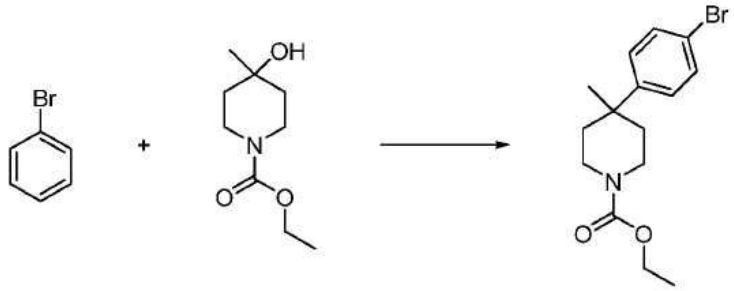
[0585] 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘(5.40 g, 21.25 mmol)을 디클로로메탄(75.00 mL) 속에 용해하고, 디-3급-부틸 디카보네이트(7.42 g, 33.99 mmol)를 서서히 가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물에 이어서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. ISCO 실리카 겔 컬럼 정제로, 3급-부틸 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(7.4 g, 98.3% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 3.47 (ddd, J = 11.8, 7.8, 3.6 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.00 (br, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (s, 3H) LCMS: $C_{12}H_{16}BrN$ 요구치: 253, 실측치: m/z = 254 $[M+H]^+$.

[0586] 단계 5: 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트.

[0587] 

[0588] 15 mL의 무수 THF 중 3급-부틸 4-(4-브로모페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(2.60 g, 7.34 mmol), {[1,1'-비페닐]-2-일}디사이클로헥실포스판(65.00 mg, 0.19 mmol), $Pd_2(dba)_3$(68.00 mg, 0.07 mmol) 및 LiHMDS(14.70 mL, 2.46 g, 14.68 mmol), 용액을 질소 가스로 버블링하고 65℃에서 밤새 N_2 보호 하에서 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 ISCO 실리카 겔 컬럼 상에서 0 내지 60% EtOAc/헥산을 사용하여 정제함으로써, 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.42 g, 66.6% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.70 - 6.64 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.00 (br, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H) 1.45 (s, 9H), 1.20 (s, 3H) LCMS: $C_{17}H_{26}N_2O_2$ 요구치: 290, 실측치: m/z = 291 $[M+H]^+$.

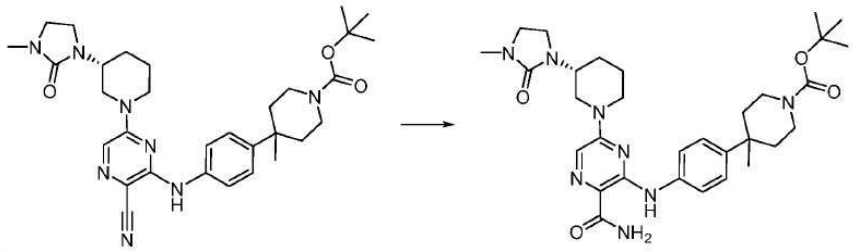
[0589] 단계 6: 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트.



[0590]

[0591] 30 mL의 디옥산 중 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.64 g, 2.19 mmol), 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(0.61 g, 1.90 mmol), 탄산세슘(1.86 g, 5.70 mmol), 팔라듐 아세테이트(140.89 mg, 0.63 mmol), 및 [2'-(디페닐포스파닐)-[1,1'-비나프탈렌]-2-일]디페닐포스판 BINAP(390.76 mg, 0.63 mmol), 용액을 질소 가스로 버블링하고 115℃에서 2시간 동안 질소 보호하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 250 mL의 EtOAc로 희석시키고 여과하였다. 여액을 농축시키고 ISCO 실리카 겔 컬럼에 의해 EtOAc/DCM(0 내지 100%)을 사용하여 정제함으로써, 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.09 g, 100% 수율)를 수득하였다. LCMS: $C_{31}H_{42}N_8O_3$ 요구치: 574, 실측치: m/z = 575 $[M+H]^+$.

[0592] 단계 7: 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트.

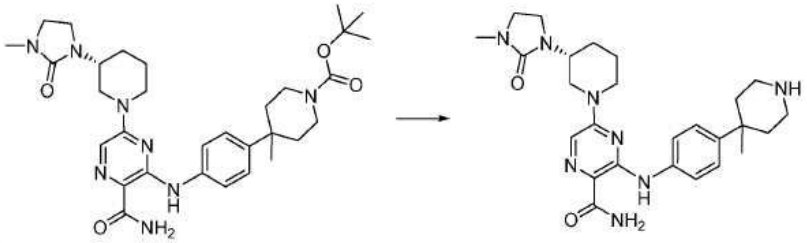


[0593]

[0594] 3급-부틸
4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.09 g, 1.9 mmol)를 메탄올(25.00 mL) 및 DMSO(5.00 mL) 속에 용해하고, 탄산세슘(325 mg, 1.0 mmol)을 가한 다음, 30% H_2O_2 용액(2.31 g, 3 mL, 20.36 mmol)을 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었다. 10 mL의 아세토니트릴을 가하고, 5분 동안 교반하고, 모든 용매를 증발시켰다. 잔사를 200 mL의 EtOAc 속에 용해하고, 물로 3회 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. ISCO 실리카 겔 컬럼(24 g)을 30 내지 100% EtOAc/헥산에 이어, 0 내지 10% MeOH/DCM을

사용하여 정제하였다. 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.00 g, 82.9% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.84 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.49 (br, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 5H), 3.08 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.02- 1.97 (m, 1H), 1.90 (dt, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 1.76 (td, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (s, 3H). LCMS: $C_{31}H_{44}N_8O_4$ 요구치: 592, 실측치: m/z = 593 $[M+H]^+$.

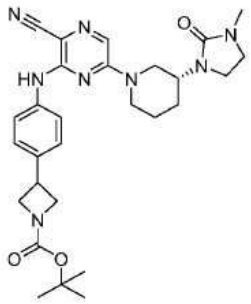
[0595] 단계 8: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(4-메틸피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드.

[0596] 

[0597] 3급-부틸 4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(200.00 mg, 0.34 mmol)를 디옥산(2 mL) 중 4N HCl 속에 용해하고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 용매를 증발시켜 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(4-메틸피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드를 조 생성물로서 정량적 수율로 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: $C_{26}H_{36}N_8O_2$ 요구치: 492, 실측치: m/z = 493 $[M+H]^+$.

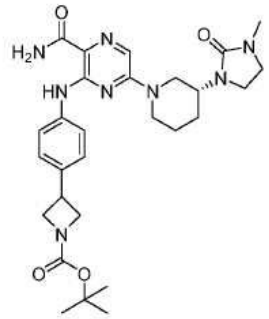
[0598] **실시예 3: 3-{[4-(아제티딘-3-일)페닐]아미노}-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0599] 단계 1: 3급-부틸 3-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]아제티딘-1-카복실레이트.

[0600] 

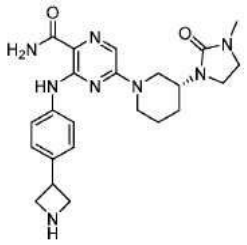
[0601] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(207 mg, 0.65 mmol), 3급-부틸 3-(4-아미노페닐)아제티딘-1-카복실레이트(160 mg, 0.65 mmol), 및 탄산세슘(847 mg, 2.60 mmol)을 디옥산(5 mL)이 들어있는 바이알(vial) 내에 침착시켰다. 진공을 혼합물이 버블링될 때까지 바이알을 진공 상태로 만든 다음 상부공간을 아르곤으로 5회 주기 동안 역충전시켰다. BINAP(80.4 mg, 0.13 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(29.0 mg, 0.13 mmol)를 가하였다. 바이알을 진공 상태로 만들고 상부공간을 아르곤으로 5회 주기 동안 역충전시켰다. 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 10% MeOH/에틸 아세테이트 구배를 사용하여 24 g 실리카 겔 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 3-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]아제티딘-1-카복실레이트(257 mg, 74.8%)를 수득하였다. LCMS: $C_{28}H_{36}N_8O_3$ 요구치 532, 실측치: m/z = 533 $[M+H]^+$.

[0602] 단계 2: 3급-부틸 3-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]아제티딘-1-카복실레이트.

[0603] 

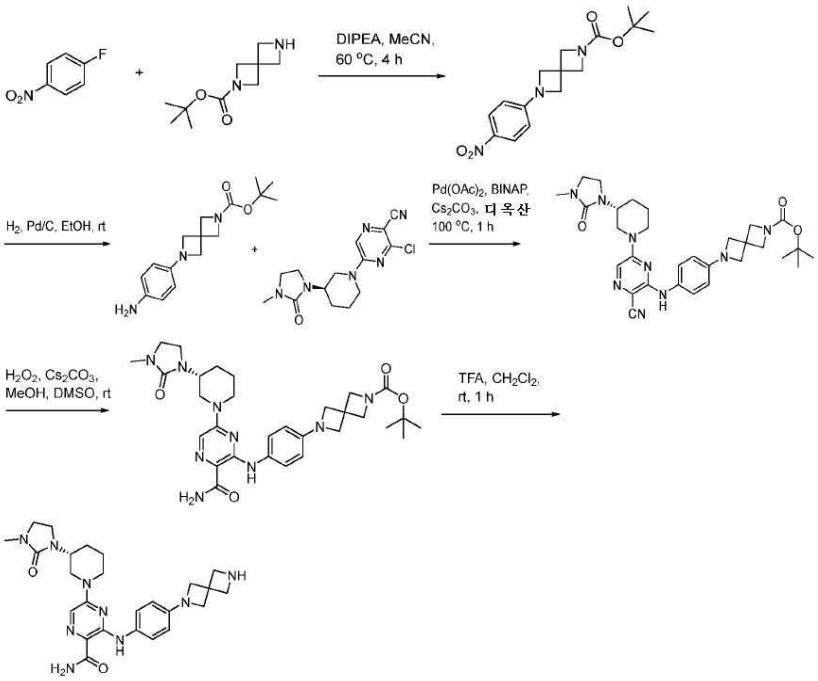
[0604] 3급-부틸 3-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]아제티딘-1-카복실레이트(257 mg, 0.48 mmol)를 MeOH(6 mL) 및 DMSO(3 mL) 속에 용해하였다. 탄산세슘(157 mg, 0.48 mmol)에 이어서 1.5 mL의 35% H_2O_2를 가하였다. 3시간 후, 4 mL의 ACN을 가하였다. 20분 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물로 3회 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 10% MeOH/에틸 아세테이트로 용출시킨 24 g 실리카 겔 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제함으로써 3급-부틸 3-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]아제티딘-1-카복실레이트(261 mg, 98.2%)를 수득하였다. LCMS: $C_{28}H_{38}N_8O_4$ 요구치 550, 실측치 m/z = 551 $[M+H]^+$.

[0605] 단계 3: 3-{[4-(아제티딘-3-일)페닐]아미노}-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드.

[0606] 

[0607] 3급-부틸 3-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]아제티딘-1-카복실레이트(261.00 mg, 0.47 mmol)를 DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL) 속에서 15분 동안 교반하여 진공 하에 농축시킨 다음 동결건조시켜 3-{[4-(아제티딘-3-일)페닐]아미노}-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(265 mg, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{23}H_{30}N_8O_2$ 요구치 451, 실측치: m/z = 451 $[M+H]^+$.

[0608] **실시예 4: (R)-3-((4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**



[0609]

[0610] 단계 1: 3급-부틸 6-(4-니트로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트.

[0611] 3급-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(515 mg, 2.60 mmol), MeCN(2 mL), 에틸비스(프로판-2-일)아민(1.81 mL, 10.4 mmol) 및 4-플루오로니트로벤젠(367 mg, 2.60 mmol)을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. EtOAc 및 H_2O를 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 6-(4-니트로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(491 mg, 59.2%)를 수득하였다. LCMS: $C_{16}H_{21}N_3O_4$ 요구치 319, 실측치: m/z = 320 $[M+H]^+$.

[0612] 단계 2: 3급-부틸 6-(4-아미노페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트.

[0613] Pd/C(16 mg, 0.15 mmol), EtOH(15 mL), 3급-부틸 6-(4-니트로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(491 mg, 1.54 mmol)의 혼합물을 증발시키고 H_2로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/MeOH로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 3급-부틸 6-(4-아미노페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(439 mg, 98.7%)를 수득하였다. LCMS: $C_{16}H_{23}N_3O_2$ 요구치 289, 실측치: m/z = 290 $[M+H]^+$.

[0614] 단계 3: 3급-부틸 (R)-6-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트.

[0615] 3급-부틸 6-(4-아미노페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(245 mg, 0.85 mmol) ,3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(272 mg, 0.85 mmol) , $Pd(OAc)_2$(62.8 mg, 0.28 mmol), [2'-(디페닐포스파닐)-[1,1'-비나프탈렌]-2-일]디페닐포스판(174 mg, 0.28 mmol) 및 탄산세슘(829 mg, 2.54 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. 디옥산(4 mL)을 가하였다. 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 MeOH/EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 6-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(272 mg, 55.9%)를 수득하였다. LCMS: $C_{30}H_{39}N_9O_3$ 요구치 573, 실측치: m/z = 574 $[M+H]^+$.

[0616] 단계 4: 3급-부틸 (R)-6-(4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트.

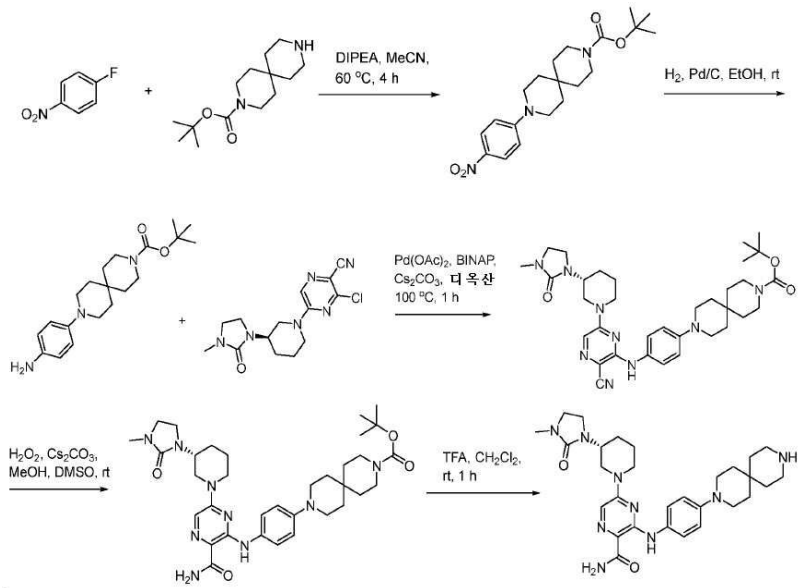
[0617] H_2O_2(H_2O 중 30%, 0.80 mL, 0.08 mmol)를 3급-부틸 6-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-

1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(272 mg, 0.47 mmol), 탄산세슘(154 mg, 0.47 mmol), MeOH(10 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시켰다. EtOAc를 가하고 유기 상을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 6-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(142 mg, 50.6%)를 수득하였다. LCMS: $C_{30}H_{41}N_9O_4$ 요구치 591, 실측치: m/z = 592 $[M+H]^+$.

[0618] 단계 5: (R)-3-((4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

[0619] 3급-부틸 6-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(142 mg, 0.24 mmol), CH_2Cl_2(2 mL) 및 TFA(0.4 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 휘발물을 제거하여 3-[(4-{2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(117 mg, 99.2%)를 수득하였다. LCMS: $C_{25}H_{33}N_9O_2$ 요구치: 491, 실측치: m/z = 492 $[M+H]^+$.

[0620] **실시예 5: (R)-3-((4-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0621] 

[0622] 단계 1: 3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트.

[0623] 4-플루오로니트로벤젠(554.7 mg, 3.93 mmol), DMF(20 mL), 에틸비스(프로판-2-일)아민(2.74 mL, 15.7 mmol) 및 3급-부틸 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1000 mg, 3.93 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반시켰다. EtOAc 및 H_2O를 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(헥산 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1287.00 mg, 87.2%)를 수득하였다. $C_{20}H_{29}N_3O_4$ 요구치: 375, 실측치: m/z = 376 $[M+H]^+$.

[0624] 단계 2: 3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트

[0625] 3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1.29 g, 3.43 mmol), Pd/C(36 mg, 0.34 mmol), EtOH(30 mL)의 혼합물을 배기(evacuating)시키고 H_2로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/MeOH로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하여 3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-

3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(871 mg, 73.5%)를 수득하였다. LCMS: $C_{20}H_{31}N_3O_2$ 요구치: 345, 실측치: m/z = 346 $[M+H]^+$.

[0626] 단계 3: 3급-부틸 (R)-9-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트.

[0627] 3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(162.6 mg, 0.47 mmol), 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(151 mg, 0.47 mmol), $Pd(OAc)_2$(34.9 mg, 0.16 mmol), [2'-(디페닐포스파닐)-[1,1'-비나프탈렌]-2-일]디페닐포스판(96.7 mg, 0.16 mmol) 및 탄산세슘(460 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH/EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 9-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(204 mg, 68.8%)를 수득하였다. LCMS: $C_{34}H_{47}N_9O_3$ 요구치: 629, 실측치: m/z = 630 $[M+H]^+$.

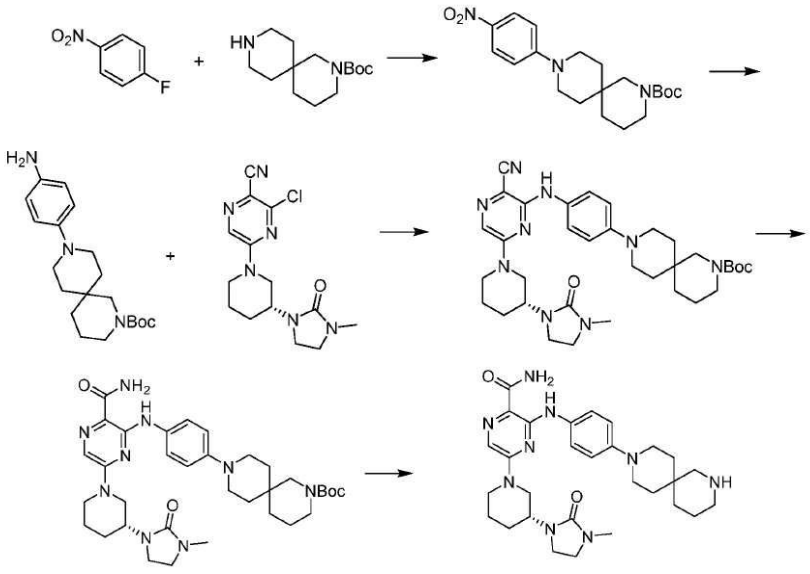
[0628] 단계 4: 3급-부틸 (R)-9-(4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트.

[0629] H_2O_2(H_2O 중 30%, 0.55 mL, 0.00 g, 0.05 mmol)를 3급-부틸 9-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(204 mg, 0.32 mmol), 탄산세슘(106 mg, 0.32 mmol), MeOH(6 mL) 및 DMSO(0.3 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. EtOAc를 가하고 유기 상을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 9-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(95.00 mg, 45%)를 수득하였다. LCMS: $C_{34}H_{49}N_9O_4$ 요구치: 647, 실측치: m/z = 648 $[M+H]^+$.

[0630] 단계 5: (R)-3-((4-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

[0631] 3급-부틸 9-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(25 mg, 0.04 mmol), CH_2Cl_2(1 mL) 및 TFA(0.2 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 3-[(4-{3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(21.00 mg, 99.4%)를 수득하였다. LCMS: $C_{29}H_{41}N_9O_2$ 요구치: 547, 실측치: m/z = 548 $[M+H]^+$.

[0632] **실시예 6: (R)-3-((4-(2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0633] 

[0634] 단계 1: 3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트.

[0635] 파라-플루오로니트로벤젠(1 eq) 및 스피로사이클릭 아민(1 eq)을 DMF 속에서 합하고, 탄산칼륨(2 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과하였다. 당해 용액을 농축시켜 3급-부틸 9-(4-니트로페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트를 수득하였다. LCMS $C_{20}H_{29}N_3O_4$ 요구치: 375.5, 실측치: m/z = 376.6 $[M+H]^+$.

[0636] 단계 2: 3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트.

[0637] 당해 실시예 6의 단계 1로부터의 조 물질을 에탄올 및 물(10:1) 속에 용해하였다. 염화암모늄(3.5 eq) 및 철(3 eq)을 가한 다음 격렬히 교반하고 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 이후에, 반응물을 여전히 더운 동안(still hot) 셀라이트로 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트로 추가로 세척하였다. 수득되는 용액을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 물 층을 분리하고 에틸 아세테이트로 재-추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피로 3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트(2개 단계에 걸쳐 52%)를 수득하였다. LCMS $C_{20}H_{31}N_3O_2$ 요구치: 345.59, 실측치: m/z = 346.5 $[M+H]^+$.

[0638] 단계 3: 3급-부틸 (R)-9-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트.

[0639] 클로로피리미딘 중간체 (R)-3-클로로-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴, 3급-부틸 9-(4-아미노페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트, $Pd(OAc)_2$(0.15 eq), BINAP(0.15 eq), 및 탄산세슘 (2 eq)을 극초단파 튜브 속에서 합한 다음, 디옥산(0.25 M)을 첨가하였다. 질소를 30초 동안 완전히 버블링시킨 다음, 캡핑(capping)하였다. 90℃에서 가열 후 당해 온도를 3시간 동안 유지시켜 암색 반응 혼합물을 수득하고 이를 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트/메탄올로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질을 실리카 위에 로딩하고 크로마토그래피(실리카, DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여, 3급-부틸 (R)-9-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트(40%)를 수득하였다. LCMS $C_{34}H_{47}N_9O_3$ 요구치: 629.81, 실측치: m/z =630.7 $[M+H]^+$.

[0640] 단계 4: 3급-부틸 (R)-9-(4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-카복실레이트.

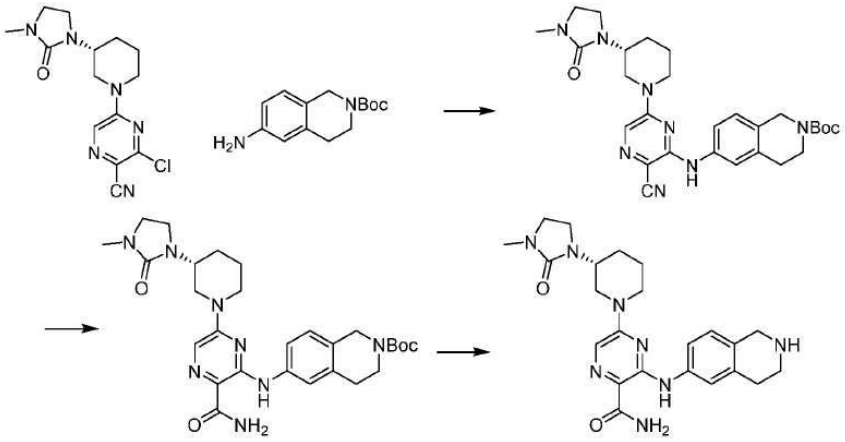
[0641] 당해 물질을 이후에 메탄올/DMSO(10:1) 속에 용해하고, NaOH의 펠렛(pellet)을 가하였다. 반응물을 5분 동안 교

반한 다음, 35% 과산화물 용액(반응물의 mmol 당 2 mL의 용액)을 가하였다. 당해 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 위에서 건조시켰다. 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% 메탄올)로 (R)-3-((4-(2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(90% 수율)를 수득하였다. LCMS $C_{34}H_{49}N_9O_4$ 요구치: 647.8, 실측치: m/z = 648.7[M+H]$^+$.

[0642] 단계 5: (R)-3-((4-(2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

[0643] (R)-3-((4-(2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드를 DCM:TFA(5:1 비, 0.2M) 속에 용해하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시킨 다음 디에틸 에테르 속에 현탁시켰다. 당해 현탁액을 초음파처리한 다음 회전 증발기로 농축시키고, 추가로 16시간 동안 건조시켜 (R)-3-((4-(2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드를 수득하였다. LCMS $C_{29}H_{41}N_9O_2$ 요구치: 547.7, 실측치: m/z = 548.6 [M+H]$^+$.

[0644] **실시예 7: (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피라진-2-카복스아미드의 합성.**



[0645]

[0646] 단계 1: 3급-부틸 (R)-6-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트.

[0647] (R)-3-클로로-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴, 아닐린, $Pd(OAc)_2$(0.15 eq), BINAP(0.15 eq), 및 탄산세슘(2 eq)을 극초단파 튜브 속에서 합한 다음, 디옥산(0.25 M)을 첨가하였다. 질소를 30초 동안 완전히 버블링한 다음 캡핑하였다. 90℃로 가열 후, 당해 온도를 3시간 동안 유지하여 암색 반응 혼합물을 수득하고 이를 LCMS로 모니터링하였다. 이후에 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트/메탄올로 세척하는, 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질을 실리카 위에 로딩하고 크로마토그래피(실리카, DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여, 3급-부틸 (R)-6-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트를 수득하였다. LCMS $C_{28}H_{36}N_8O_3$ 요구치: 532.7, 실측치: m/z = 533.5 [M+H]$^+$.

[0648] 단계 2: 3급-부틸 (R)-6-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트.

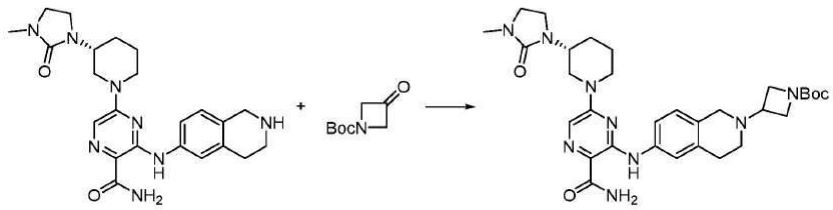
[0649] 3급-부틸 (R)-6-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트를 메탄올/DMSO(10:1) 속에 용해하고 NaOH의 펠렛을 가하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 다음, 35% 과산화물 용액(반응물 mmol당 2 mL의 용액)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 위에서 건조시켰다. 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여 3급-부틸 (R)-6-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸

리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트(2개의 단계에 걸쳐 18%)를 수득하였다. LCMS $C_{28}H_{38}N_8O_4$ 요구치: 550.7, 실측치: m/z = 551.7 $[M+H]^+$.

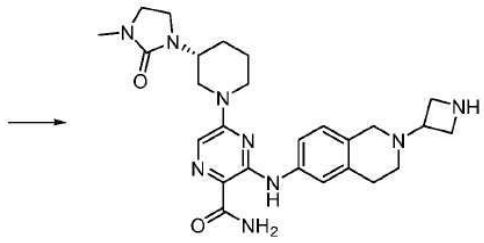
[0650] 단계 3: (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피라진-2-카복스아미드.

[0651] 3급-부틸 (R)-6-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트를 DCM:TFA(5:1 비, 0.2M) 속에 용해하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시키고, 디에틸 에테르로 현탁시켰다. 당해 현탁액을 초음파처리한 다음, 회전 증발기로 농축시키고 추가로 16시간 동안 건조시킨 다음 다음 단계에서 사용하였다. LCMS $C_{23}H_{30}N_8O_2$ 요구치: 450.5, 실측치: m/z = 451 $[M+H]^+$.

[0652] **실시예 8: (R)-3-((2-(아제티딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**



[0653]



[0654]

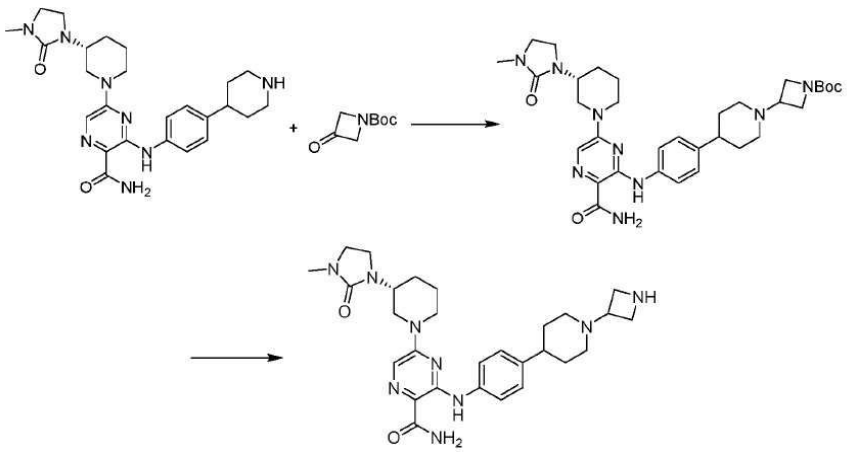
[0655] 단계 1: 3급-부틸 (R)-3-(6-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아제티딘-1-카복실레이트.

[0656] (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피라진-2-카복스아미드를 3급-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(1 equiv)와 합하고 DCE 및 TEA(10:1, 0.1M)의 용액 속에서 5분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(5 equiv.)를 이후에 가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하여 3급-부틸 (R)-3-(6-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아제티딘-1-카복실레이트(90% 수율)를 수득하였다. LCMS $C_{31}H_{43}N_9O_4$ 요구치: 605, 실측치: m/z = 606 $[M+H]^+$.

[0657] 단계 2: (R)-3-((2-(아제티딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

[0658] 3급-부틸 (R)-3-(6-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)아제티딘-1-카복실레이트를 DCM:TFA(5:1 비, 0.2M) 속에 용해하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음 디에틸 에테르에서 현탁시켰다. 당해 현탁액을 초음파처리한 다음, 농축시키고 16시간 동안 건조하여 (R)-3-((2-(아제티딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(95% 수율)를 수득하였다. LCMS $C_{26}H_{35}N_9O_2$ 요구치: 505, 실측치: m/z = 506 $[M+H]^+$.

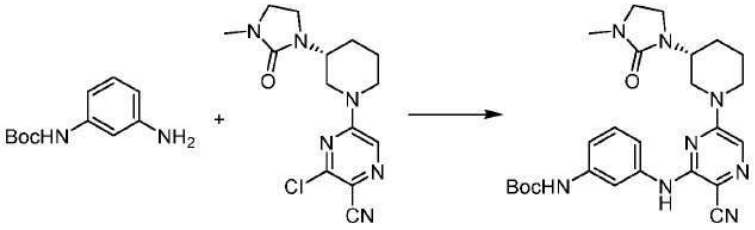
[0659] **실시예 9: (R)-3-((4-(1-(아제티딘-3-일)피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**



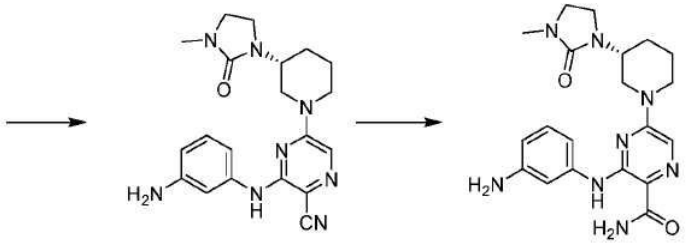
[0660]

[0661] 아민 중간체를 3급-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(1 equiv.)와 합하고 DCE 및 TEA(10:1, 0.1M)의 용액 속에서 5분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(5 equiv.)를 이후에 가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과하였다. 다음에 조 중간체를 DCM:TFA(5:1 비, 0.2M) 속에 용해하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시키고, 디에틸 에테르에서 현탁시켰다. 당해 현탁액을 초음파처리한 다음, 회전 증발기로 농축시키고 16시간 동안 추가로 건조시켜 3급-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(2개 단계에 걸쳐 95%)를 수득하였다. LCMS $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 789.9, 실측치: m/z = 790.7 $[M+H]^+$.

[0662] **실시예 10: (R)-3-((3-아미노페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**



[0663]



[0664]

[0665] 단계 1: 3급-부틸 (R)-(3-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)카바메이트.

[0666] (R)-3-클로로-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴, 3급-부틸 (3-아미노페닐)카바메이트(1 equiv.), $Pd(OAc)_2$(0.15 equiv.), BINAP(0.15 equiv.), 및 탄산세슘(2 equiv.)을 극초단파 튜브 속에서 합한 다음, 디옥산(0.25 M)을 첨가하였다. 질소를 30초 동안 완전히 버블링한 후, 캡핑하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트/메탄올로 세척하는, 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질을 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 (R)-(3-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)카바메이트(45% 수율)를 수득하였다. LCMS $C_{25}H_{32}N_8O_3$ 요구치: 492.6, 실측치: m/z = 493.6 $[M+H]^+$.

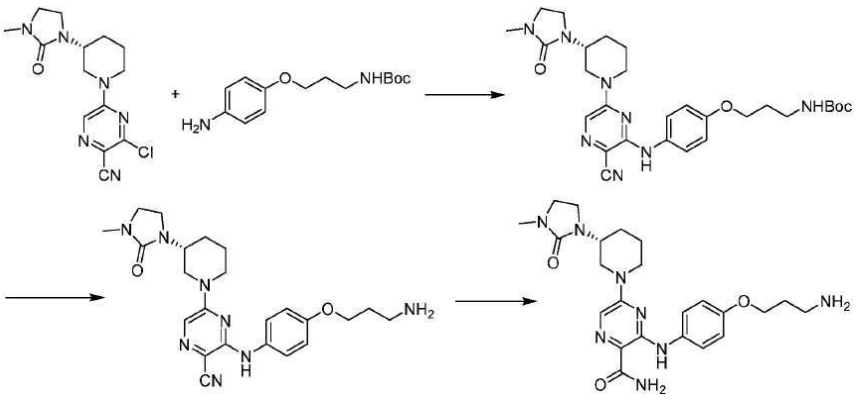
[0667] 단계 2: (R)-3-((3-아미노페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴.

[0668] 3급-부틸 (R)-(3-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)카바메이트를 DCM:TFA(5:1 비, 0.2M) 속에 용해하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시키고, 디에틸 에테르로 현탁시켰다. 당해 현탁액을 초음파처리한 다음, 회전 증발기로 농축시키고 16시간 동안 추가로 건조시켜 (R)-3-((3-아미노페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴(100% 조 수율)을 수득하였다. LCMS $C_{20}H_{24}N_8O$ 요구치: 392.5, 실측치: m/z = 393.5 $[M+H]^+$.

[0669] 단계 3: (R)-3-((3-아미노페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

[0670] (R)-3-((3-아미노페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴을 메탄올/DMSO(10:1) 속에 용해하고 NaOH의 펠렛을 가하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 후, 35% 과산화물 용액(반응물 mmol당 2 mL의 용액)을 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 진공하에 농축시키고, MPLC(DCM 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여 (R)-3-((3-아미노페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드를 수득하였다. LCMS $C_{20}H_{26}N_8O_2$ 요구치: 410.5, 실측치: m/z = 411.5 $[M+H]^+$.

[0671] **실시예 11: (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0672] 

[0673] 단계 1: 3급-부틸 (R)-(3-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페녹시)프로필)카바메이트.

[0674] (R)-3-클로로-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴, 3급-부틸 (3-(4-아미노페녹시)프로필)카바메이트(1 equiv), $Pd(OAc)_2$(0.15 equiv), BINAP(0.15 equiv), 및 탄산세슘(2 equiv)을 극초단파 튜브 속에서 합한 다음, 디옥산(0.25 M)을 첨가하였다. 질소를 30초 동안 완전히 버블링한 후, 캡핑하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트/메탄올로 세척하는, 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질을 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 (R)-(3-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페녹시)프로필)카바메이트(52% 수율)를 수득하였다. LCMS $C_{28}H_{38}N_8O_4$ 요구치: 550, 실측치: m/z = 551.7 $[M+H]^+$.

[0675] 단계 2: (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴.

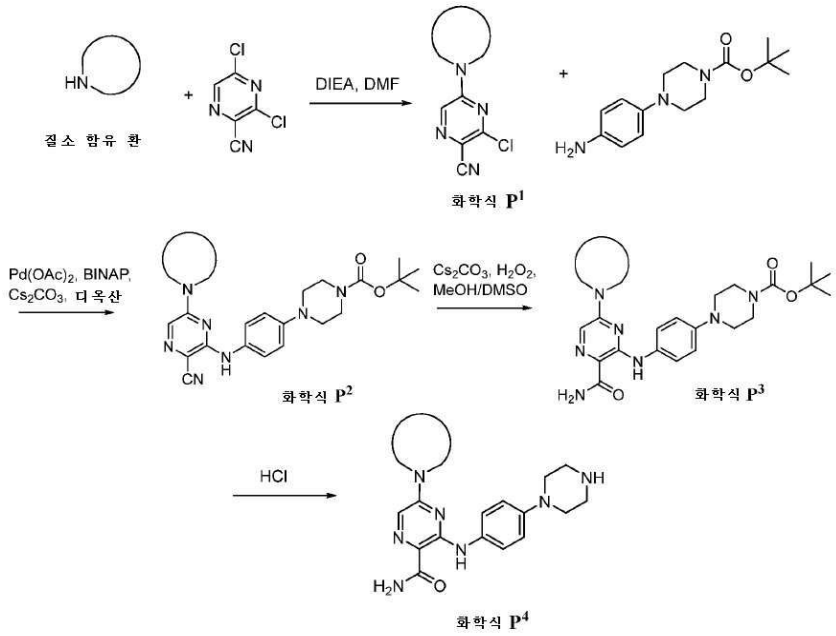
[0676] 3급-부틸 (R)-(3-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페녹시)프로필)카바메이트를 DCM:TFA(5:1 비, 0.2M) 속에 용해하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시키고, 디에틸 에테르에서 현탁시켰다. 당해 현탁액을 초음파처리한 다음, 회전 증발기로 농축시키고 추가로 16시간 동안 건조시켜 (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미

다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴(100% 조 수율)을 수득하였다. LCMS $C_{23}H_{30}N_8O_2$ 요구치: 450.6, 실측치: m/z = 451.6 $[M+H]^+$.

[0677] 단계 3: (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

[0678] (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴을 메탄올/DMSO(10:1) 속에 용해하고 NaOH의 펠렛을 가하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 다음, 35% 과산화물 용액(반응물 mmol당 2 mL의 용액)을 가하였다. 당해 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 진공하에 농축시키고, MPLC(DCM 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여 (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(77% 수율)를 수득하였다. LCMS $C_{23}H_{32}N_8O_3$ 요구치: 468.6, 실측치: m/z = 469.6 $[M+H]^+$.

[0679] **실시예 12: 실시예 12A 내지 12G의 일반적인 합성 도식**.



[0680]

[0681] 단계 1: 화학식 P^1의 화합물을 제공하기 위한 질소 함유 환의 커플링(coupling).

[0682] 전형적인 합성에서, 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴(~1 eq.), 환 질소 함유 사이클릭 화합물(~1 eq.), 에틸비스(프로판-2-일)아민(~2 eq.) 및 극성 비양성자성 용매, 예를 들면, DMF를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 유기 용매, 예를 들면, EtOAc를 반응 혼합물에 가한 다음, 물로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 결정화 또는 MPLC(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)와 같은 과정으로 정제하여 정제된 생성물을 수득하였다.

[0683] 단계 2: 화학식 P^2의 화합물을 수득하기 위한 아닐린 유도체의 커플링.

[0684] 전형적인 합성에서, 화학식 P^1의 화합물(~1 eq.), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트(~1 eq.), $Pd(OAc)_2$(~0.3 eq.), BINAP(~0.3 eq.) 및 Cs_2CO_3(~3 eq.)를 탈기시키고 N_2로 5회 역충전하였다. 혼합물을 100℃에서 약 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과, 예컨대, 셀라이트를 통해 여과하고, 케이크(cake)를 용매 시스템, 예를 들면, MeOH/EtOAc로 세척하였다. 이후에, 조 생성물을 농축시키고 결정화 또는 MPLC와 같은 기술을 사용하여 정제하였다.

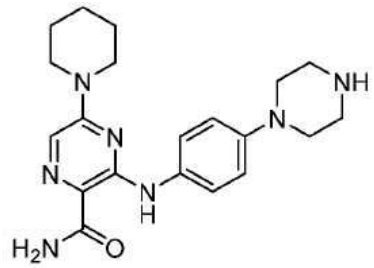
[0685] 단계 3: 화학식 P^3의 화합물을 생산하기 위한 시아노 그룹의 아세트아미드로의 전환.

[0686] H_2O_2(수 중 30%; ~.17 eq.)를 화학식 P^2의 화합물(~1 eq.), Cs_2CO_3(~1 eq.), 및 용매로서 36:1의 MeOH:DMSO의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 약 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 유기 용매, 예를 들면, EtOAc로 희석시키고, 유기 상을 물에 이어 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$로 추가로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 결정화 또는 MPLC와 같은 기술을 사용하여 정제하였다.

[0687] 단계 4: 화학식 P^4의 화합물을 수득하기 위한 BOC 그룹의 제거.

[0688] 전형적인 합성에서, 화학식 P^3의 화합물의 혼합물을 디옥산 중 4M 염화수소 대 THF의 2.5:1 혼합물 속에 용해하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 생성물을 수득하였다.

[0689] **실시예 12A: 3-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0690] 

[0691] 단계 1: 3-클로로-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴.

[0692] 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴(850 mg, 4.89 mmol), 피페리딘(0.48 mL, 4.89 mmol), 에틸비스(프로판-2-일)아민(1.70 mL, 9.77 mmol) 및 DMF(20 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. EtOAc 및 H_2O를 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 3-클로로-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴(1079.6 mg, 99.2%)을 수득하였다. LCMS: $C_{10}H_{11}ClN_4$ 요구치: 222, 실측치: m/z = 223 $[M+H]^+$.

[0693] 단계 2: 3급-부틸 4-(4-{[3-시아노-6-(피페리딘-1-일)피라진-2-일]아미노}페닐)피페라진-1-카복실레이트.

[0694] 3-클로로-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴(534 mg, 2.40 mmol), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트(665 mg, 2.40 mmol), $Pd(OAc)_2$(177 mg, 0.79 mmol), BINAP(493 mg, 0.79 mmol) 및 Cs_2CO_3(2345 mg, 7.20 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH/EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 4-(4-{[3-시아노-6-(피페리딘-1-일)피라진-2-일]아미노}페닐)피페라진-1-카복실레이트(833 mg, 74.9%)를 수득하였다. LCMS: $C_{25}H_{33}N_7O_2$ 요구치: 463, 실측치: m/z = 464 $[M+H]^+$.

[0695] 단계 3: 3급-부틸 4-(4-((3-카바모일-6-(피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트.

[0696] H_2O_2(수 중 30%, 3.03 mL, 0.30 mmol)를 3급-부틸 4-(4-{[3-시아노-6-(피페리딘-1-일)피라진-2-일]아미노}페닐)피페라진-1-카복실레이트(833 mg, 1.80 mmol), Cs_2CO_3(586 mg, 1.80 mmol), MeOH(35 mL) 및 DMSO(1 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. EtOAc를 가하고 유기 상을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 4-(4-((3-카바모일-6-(피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트(809 mg, 93.5%)를 수득하였다. LCMS: $C_{25}H_{35}N_7O_3$ 요구치: 481, 실측치: m/z = 482 $[M+H]^+$.

[0697] 단계 4: 3-{[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노}-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

[0698] 3급-부틸 4-(4-{[3-카바모일-6-(피페리딘-1-일)피라진-2-일]아미노}페닐)피페라진-1-카복실레이트(20 mg, 0.04 mmol), 염화수소(디옥산 중 4M, 0.26 mL, 1.04 mmol) 및 THF(0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 3-{[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노}-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드(15 mg,

95%)를 수득하였다. LCMS: $C_{20}H_{27}N_7O$ 요구치: 381, 실측치: m/z = 382 $[M+H]^+$.

[0699] **실시예 12B: (R)-5-(3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0700]

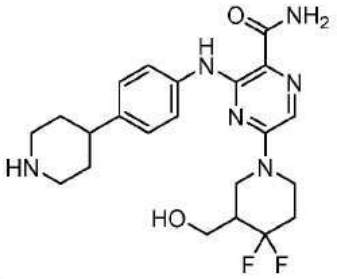
[0701] 단계 1: 아민으로서 (R)-피페리딘-3-일메탄올을 사용한 (R)-3-클로로-5-(3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴. LCMS $C_{11}H_{13}ClN_4O$ 요구치: 252 실측치: m/z = 253 $[M+H]^+$.

[0702] 단계 2: 3급-부틸 (R)-4-(4-((3-시아노-6-(3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS: $C_{27}H_{36}N_6O_3$ 요구치: 492 실측치: m/z = 493 $[M+H]^+$.

[0703] 단계 3: 3급-부틸 (R)-4-(4-((3-카바모일-6-(3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{27}H_{38}N_6O_4$ 요구치: 510 실측치: m/z = 511 $[M+H]^+$.

[0704] 단계 4: (R)-5-(3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피라진-2-카복스아미드. LCMS $C_{22}H_{30}N_6O_2$ 요구치: 410 실측치: m/z = 411 $[M+H]^+$.

[0705] **실시예 12C: 5-(4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피라진-2-카복스아미드의 합성.**



[0706]

[0707] 단계 1: 아민으로서 (4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메탄올을 사용한 3-클로로-5-(4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴. LCMS $C_{11}H_{11}ClF_2N_4O$ 요구치: 288 실측치: m/z = 289 $[M+H]^+$.

[0708] 단계 2: 3급-부틸 4-(4-((3-시아노-6-(4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{27}H_{34}F_2N_6O_3$ 요구치: 528 실측치: m/z = 529 $[M+H]^+$.

[0709] 단계 3: 3급-부틸 4-(4-((3-카바모일-6-(4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{27}H_{36}F_2N_6O_4$ 요구치: 546 실측치: m/z = 547 $[M+H]^+$.

[0710] 단계 4: 5-(4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피라진-2-카복스아미드. LCMS $C_{22}H_{28}F_2N_6O_2$ 요구치: 446 실측치: m/z = 447 $[M+H]^+$.

[0711] **실시예 12D: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0712]

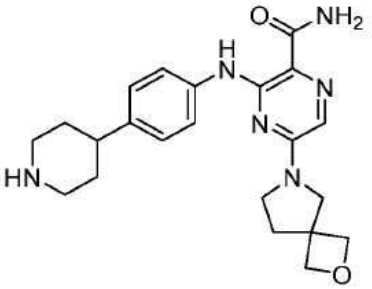
[0713] 단계 1: 아민으로서 2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난을 사용한 3-클로로-5-(2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피라진-2-카보니트릴. LCMS $C_{12}H_{13}ClN_4O$ 요구치: 264 실측치: m/z = 265 $[M+H]^+$.

[0714] 단계 2: 3급-부틸 4-(4-((3-시아노-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{28}H_{36}N_6O_3$ 요구치: 504 실측치: m/z = 505 $[M+H]^+$.

[0715] 단계 3: 3급-부틸 4-(4-((3-카바모일-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{28}H_{38}N_6O_4$ 요구치: 522 실측치: m/z = 523 $[M+H]^+$.

[0716] 단계 4: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피라진-2-카복스아미드. LCMS $C_{23}H_{30}N_6O_2$ 요구치: 422 실측치: m/z = 423 $[M+H]^+$.

[0717] **실시예 12E: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피라진-2-카복스아미드의 합성**.



[0718]

[0719] 단계 1: 아민으로서 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄을 사용한 3-클로로-5-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피라진-2-카보니트릴. LCMS $C_{11}H_{11}ClN_4O$ 요구치: 250 실측치: m/z = 251 $[M+H]^+$.

[0720] 단계 2: 3급-부틸 4-(4-((3-시아노-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{27}H_{34}N_6O_3$ 요구치: 490 실측치: m/z = 491 $[M+H]^+$.

[0721] 단계 3: 3급-부틸 4-(4-((3-카바모일-6-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{27}H_{36}N_6O_4$ 요구치: 508 실측치: m/z = 509 $[M+H]^+$.

[0722] 단계 4: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피라진-2-카복스아미드. LCMS $C_{22}H_{28}N_6O_2$ 요구치: 408 실측치: m/z = 409 $[M+H]^+$.

[0723] **실시예 12F: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[0724]

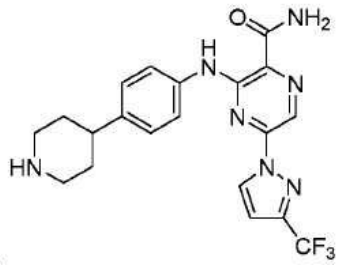
[0725] 단계 1: 아민으로서 피라졸을 사용한 3-클로로-5-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-카보니트릴. LCMS $C_8H_4ClN_5$ 요구치: 205 실측치: m/z = 206 $[M+H]^+$.

[0726] 단계 2: 3급-부틸 4-(4-((3-시아노-6-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{24}H_{27}N_7O_2$ 요구치: 445 실측치: m/z = 446 $[M+H]^+$.

[0727] 단계 3: 3급-부틸 4-(4-((3-카바모일-6-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{24}H_{29}N_7O_3$ 요구치: 463 실측치: m/z = 464 $[M+H]^+$.

[0728] 단계 4: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(1H-피라졸-1-일)피라진-2-카복스아미드. LCMS $C_{19}H_{21}N_7O$ 요구치: 363 실측치: m/z = 364 $[M+H]^+$.

[0729] **실시예 12G: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**



[0730]

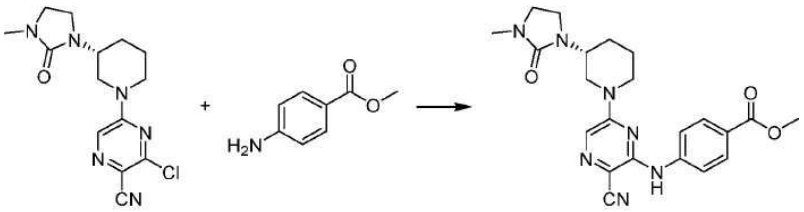
[0731] 단계 1: 아민으로서 3-트리플루오로메틸피라졸을 사용한 3-클로로-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라진-2-카보니트릴. LCMS $C_9H_3ClF_3N_5$ 요구치: 273 실측치: m/z = 274 $[M+H]^+$.

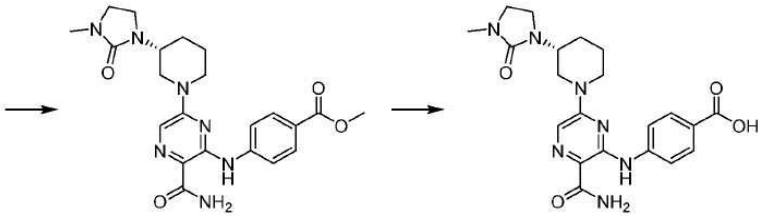
[0732] 단계 2: 3급-부틸 4-(4-((3-시아노-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{25}H_{26}F_3N_7O_2$ 요구치: 513 실측치: m/z = 514 $[M+H]^+$.

[0733] 단계 3: 3급-부틸 4-(4-((3-카바모일-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카복실레이트. LCMS $C_{25}H_{28}F_3N_7O_3$ 요구치: 531 실측치: m/z = 532 $[M+H]^+$.

[0734] 단계 4: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피라진-2-카복스아미드. LCMS $C_{20}H_{20}F_3N_7O$ 요구치: 431 실측치: m/z = 432 $[M+H]^+$.

[0735] **실시예 13: (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조산의 합성**

[0736] 

[0737] 

[0738] 단계 1: 메틸 (R)-4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조에이트.

[0739] (R)-3-클로로-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴, 메틸 4-아미노벤조에이트(1 equiv.), $Pd(OAc)_2$(0.15 equiv.), BINAP(0.15 equiv.), 및 탄산세슘(2 equiv.)을 극초단파 튜브 속에서 합한 다음, 디옥산(0.25 M)을 첨가하였다. 질소를 30초 동안 완전히 버블링한 후, 캡핑하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트/메탄올로 세척하는, 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질을 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 메틸 (R)-4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조에이트(74% 수율)를 수득하였다. LCMS $C_{22}H_{25}N_7O_3$ 요구치: 435.5, 실측치: m/z = 436.6 $[M+H]^+$.

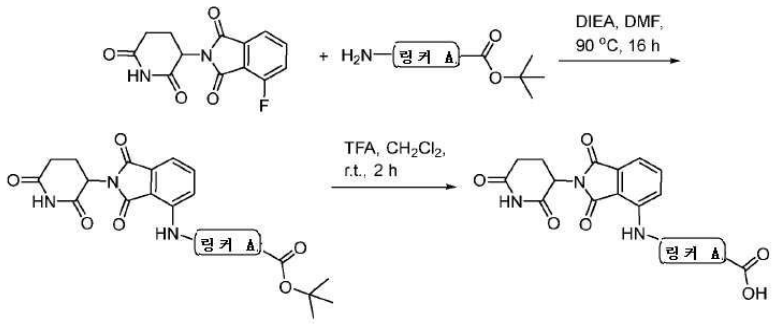
[0740] 단계 2: 메틸 (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조에이트.

[0741] 메틸 (R)-4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조에이트를 메탄올/DMSO(10:1) 속에 용해하고 NaOH의 펠렛을 가하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 후, 35% 과산화물 용액(반응물 mmol당 2 mL의 용액)을 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 황산마그네슘 위에서 건조시켰다. 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여 메틸 (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조에이트를 48% 수율로 수득하였다. LCMS $C_{22}H_{27}N_7O_4$ 요구치: 453.5, 실측치: m/z = 454.6 $[M+H]^+$.

[0742] 단계 3: (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조산.

[0743] 출발 물질을 THF(0.1 M) 속에 용해한 후 2N LiOH(aq, THF의 용적당 25%)를 가하였다. 반응물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 회전 깔대기 속에서 에틸 아세테이트/2N HCl에 부었다. 유기 층을 분리하고,수성 층을 추가로 염화/메탄올(10%)로 추출하였다. 유기 층 둘 다를 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조산(88% 수율)을 추가의 정제없이 수득하였다. LCMS $C_{21}H_{25}N_7O_4$ 요구치: 439.5, 실측치: m/z = 440.6 $[M+H]^+$.

[0744] **실시예 14: 일반적인 과정 A.**



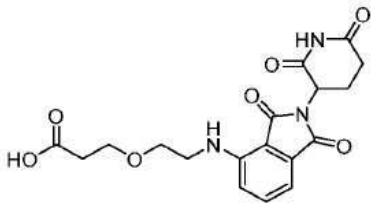
[0745]

[0746] 일반적인 과정 A에 사용된 바와 같이, "링커 A"는 $-X^2-X^3-X^4-X^5-$이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, 및 X^5 각각은 화학식 (A)의 화합물에 대해 상기 정의되어 있다.

[0747] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온(0.26 mmol), 아미노에스테르(0.26 mmol), 에틸비스(프로판-2-일)아민 (0.52 mmol) 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H_2O 중 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 3급-부틸에스테르 중간체를 수득하였다.

[0748] 단계 2: 3급-부틸 4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}부타노에이트(0.10 mmol), CH_2Cl_2(1 mL), 및 TFA(1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 카복실산 생성물을 수득하였다.

[0749] 실시예 14A: 3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로판산의 합성.

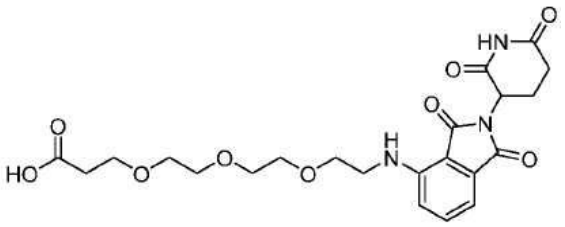


[0750]

[0751] 단계 1 생성물: 3급-부틸 3-[2-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-4-일]아미노]에톡시]프로파노에이트(1.8 g, 51.9%). LCMS; $C_{22}H_{27}N_3O_7$ 요구치: 445, 실측치: m/z = 468 $[M+Na]^+$.

[0752] 단계 2 생성물: 3-[2-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-4-일]아미노]에톡시]프로판산(526.8 mg, 32%). LCMS; $C_{18}H_{19}N_3O_7$ 요구치: 389, 실측치: m/z = 390 $[M+H]^+$.

[0753] **실시예 14B: 3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프로판산의 합성.**



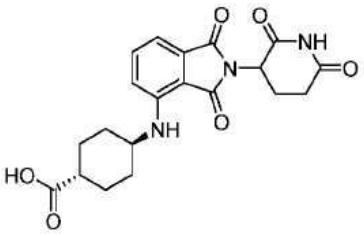
[0754]

[0755] 단계 1 생성물: 3급-부틸 3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]프로파노에이트(1.6 g, 41%). LCMS; $C_{26}H_{35}N_3O_9$ 요구치: 533, 실측치: m/z = 534 $[M+H]^+$.

[0756] 단계 2 생성물: 3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-4-일]아미노]에톡시]에톡시]

에톡시]프로판산(1.2 g, 73.62%). LCMS; $C_{22}H_{27}N_3O_9$ 요구치: 477, 실측치: m/z = 478 $[M+H]^+$.

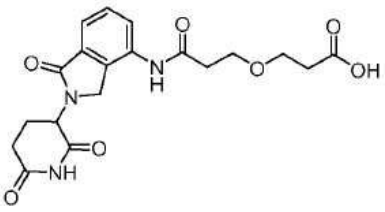
[0757] **실시예 14C: 트랜스-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산의 합성**.

[0758] 

[0759] 단계 1 생성물:트랜스-3급-부틸 4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트(43.40 mg, 47.0%).

[0760] 단계 2 생성물: 트랜스-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산(38 mg, 99%).

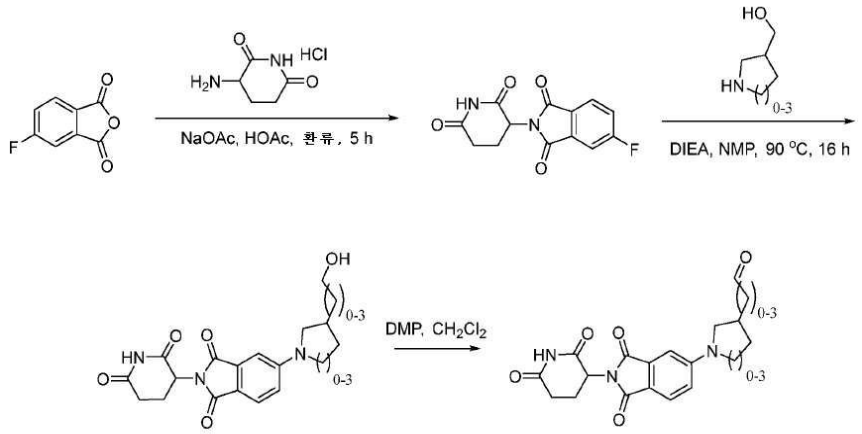
[0761] **실시예 14D: 3-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로판산의 합성**.

[0762] 

[0763] 단계 1: 레날리도미드(270 mg, 1.04 mmol), 3-[3-(3급-부톡시)-3-옥소프로폭시]프로판산(250 mg, 1.15 mmol), HATU(515 mg, 1.35 mmol), 에틸비스(프로판-2-일)아민(0.73 mL, 4.17 mmol) 및 DMF(5 mL)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. EtOAc 및 H_2O를 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(헥산 중 20 내지 100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 3-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-4-일]카바모일}에톡시)프로파노에이트(307 mg, 64%)를 수득하였다. LCMS: $C_{23}H_{29}N_3O_7$ 요구치: 459, 실측치: m/z = 460 $[M+H]^+$.

[0764] 단계 2: 3급-부틸 3-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-4-일]카바모일}에톡시)프로파노에이트(307 mg, 0.67 mmol), CH_2Cl_2(5 mL), 및 TFA(1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로판산(269 mg, 99%)을 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{21}N_3O_7$ 요구치: 403, 실측치: m/z = 404 $[M+H]^+$.

[0765] **실시예 15: 일반적인 과정 B.**



[0766]

[0767] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온.

[0768] HOAc(50 mL) 중

[0769] 5-플루오로-1,3-디하이드로-2-벤조푸란-1,3-디온(5.0 g, 30.10 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(6.9 g, 42.14 mmol) 및 NaOAc(4.2 g, 51.17 mmol)의 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반한 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 물로 세척하고 고체를 여과로 수집하였다. 조 생성물을 물로 2회 세척하고 에틸 아세테이트로 2회 세척하고 오븐 하에 건조시켜 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(7.7 g, 92%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H). F NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ -102.078.

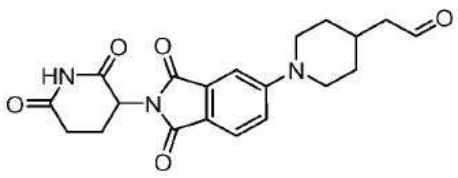
[0770] 단계 2: 아릴 플루오라이드의 아민 대체.

[0771] N-메틸 피롤리돈(10 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온(1.0 g, 3.62 mmol)의 용액에 아민(3.60 mmol) 및 DIEA(1.4 g, 10.83 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 역상 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상응하는 최종 생성물을 수득하였다

[0772] 단계 3: 알데하이드로의 알코올 산화

[0773] CH_2Cl_2(10 mL) 중 알코올(1.06 mmol)의 혼합물에 데쓰-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin periodinane)(2.12 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적한 알데하이드를 수득하였다.

[0774] **실시예 15A: 2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)아세트알데하이드의 합성.**



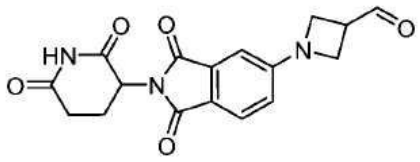
[0775]

[0776] 단계 2: 2-(피페리딘-4-일)에탄-1-올을 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(822.8 mg, 59%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.40 (m, 2H), 3.09 - 2.79 (m, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.66

(m, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 1.24 - 1.12 (m, 2H). ($C_{20}H_{23}N_3O_5$)[M+H]$^+$에 대한 MS(ESI) 계산치: 386.2; 실측치: 386.1.

[0777] 단계 3: 2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)아세트알데하이드 LCMS $C_{20}H_{21}N_3O_5$ 요구치: 383, 실측치: m/z = 384 [M+H]+.

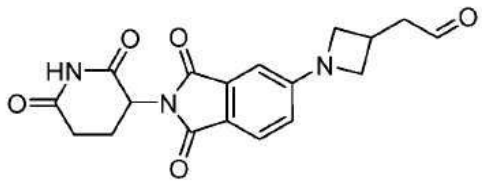
[0778] **실시예 15B: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-카브알데하이드의 합성.**

[0779] 

[0780] 단계 2: 아제티딘-3-일메탄올 하이드로클로라이드를 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(1.85 g, 68%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.81 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). ($C_{17}H_{17}N_3O_5$) [M+H]$^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 344.1; 실측치: 344.4.

[0781] 단계 3: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-카브알데하이드 LCMS $C_{17}H_{15}N_3O_5$ 요구치: 341, 실측치: m/z = 343 [M+H]$^+$.

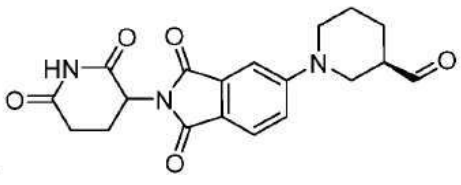
[0782] **실시예 15C: 2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)아세트알데하이드의 합성.**

[0783] 

[0784] 단계 2: 2-(아제티딘-3-일)에탄-1-올 하이드로클로라이드를 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-하이드록시에틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(584.5 mg, 30%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.52 - 2.46 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 2H). $C_{18}H_{19}N_3O_5$)MS 에 대한 MS (ESI) 계산치: [M+H]$^+$, 358.1; 실측치 358.4.

[0785] 단계 3: 2-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)아세트알데하이드 LCMS $C_{18}H_{17}N_3O_5$ 요구치: 355, 실측치: m/z = 356 [M+H]$^+$.

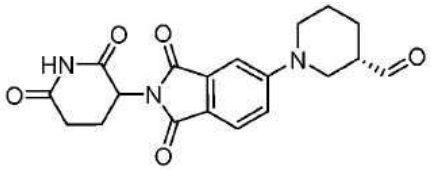
[0786] **실시예 15D: (3R)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-카브알데하이드의 합성.**

[0787] 

[0788] 단계 2: (R)-피페리딘-3-일메탄올 하이드로클로라이드를 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(916.3 mg, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 2H), 3.08 - 2.90 (m, 1H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.61 - 2.43 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 3H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 1H). ($C_{19}H_{21}N_3O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 372.1; 실측치 372.4.

[0789] 단계 3: (3R)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-카브알데하이드 LCMS $C_{19}H_{19}N_3O_5$ 요구치: 369, 실측치: m/z = 370 $[M+H]^+$.

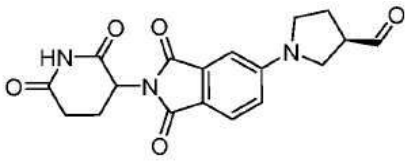
[0790] **실시예 15E: (3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-카브알데하이드의 합성.**

[0791] 

[0792] 단계 2: (S)-피페리딘-3-일메탄올 하이드로클로라이드를 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (493.1 mg, 73%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.13 - 2.71 (m, 3H), 2.67 - 2.44 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 3H), 1.57 - 1.38 (m, 1H), 1.34 - 1.10 (m, 1H). ($C_{19}H_{21}N_3O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 372.1; 실측치 372.1.

[0793] 단계 3: (3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-3-카브알데하이드 LCMS $C_{19}H_{19}N_3O_5$ 요구치: 369, 실측치: m/z = 370 $[M+H]^+$.

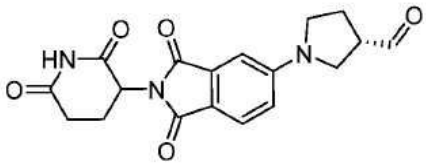
[0794] **실시예 15F: (3R)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카브알데하이드의 합성.**

[0795] 

[0796] 단계 2: (R)-피롤리딘-3-일메탄올을 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(480.6 mg, 74%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.65 - 3.36 (m, 5H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.44 (m, 3H), 2.11 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H). ($C_{18}H_{19}N_3O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 358.1; 실측치 358.1.

[0797] 단계 3: (3R)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카브알데하이드 LCMS $C_{18}H_{17}N_3O_5$ 요구치: 355, 실측치: m/z = 356 $[M+H]^+$.

[0798] **실시예 15G: (3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카브알데하이드의 합성.**

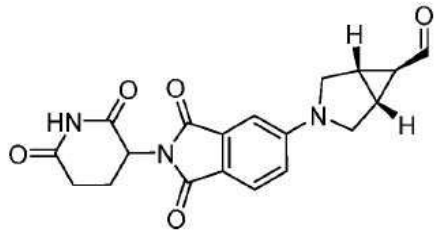


[0799]

[0800] 단계 2: (S)-피롤리딘-3-일메탄올을 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(643.1 mg, 33%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 5H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.44 (m, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H). ($C_{18}H_{19}N_3O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 358.1; 실측치 358.1.

[0801] 단계 3: (3S)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-카브알데하이드 LCMS $C_{18}H_{17}N_3O_5$ 요구치: 355, 실측치: m/z = 356 $[M+H]^+$.

[0802] **실시예 15H: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자-비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성.**

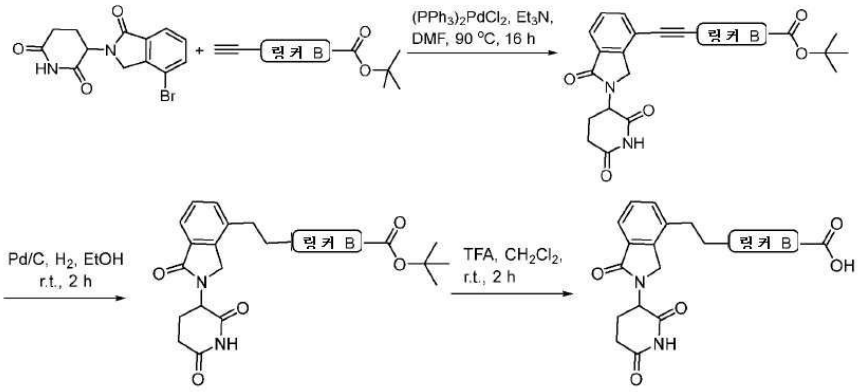


[0803]

[0804] 단계 2: ((1R,5S,6r)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올을 사용한 일반적인 과정 B에 따라서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자-비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)이소인돌린-1,3-디온(315.8 mg, 21%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.69 (s, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 1H). ($C_{19}H_{19}N_3O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 370.1; 실측치 370.1.

[0805] 단계 3: (1R,5S,6r)-3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-카브알데하이드 LCMS $C_{19}H_{17}N_3O_5$ 요구치: 367, 실측치: m/z = 368 $[M+H]^+$.

[0806] **실시예 16: 일반적인 과정 C.**



[0807]

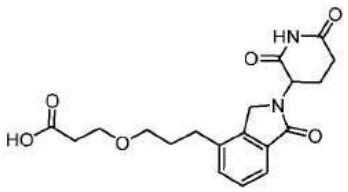
[0808] 일반적인 과정 B에 사용된 바와 같이, "링커 B"는 $-(CH_2-CH_2-O)_x-$이고, 여기서 x는 1 내지 3의 정수이다.

[0809] 단계 1: 3-(4-브로모-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(2.52 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$(0.15 mmol), CuI(0.25 mmol), 알킨 에스테르(5.04 mmol)의 혼합물을 바이알에 가하였다. 바이알을 배기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. DMF 및 트리에틸아민(30.3 mmol)을 가하고 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 포화된 수성 NaCl을 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 역상 MPLC(C_{18} 컬럼 상에서 H_2O 중 5-100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0810] 단계 2: 이치환된 알킨(0.81 mmol), Pd/C 10wt%(0.08 mmol) 및 EtOH의 혼합물을 플라스크에 가하였다. 플라스크를 배기시키고 H_2로 5회 역충전시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 다음 단계를 수행하였다.

[0811] 단계 3: 3급-부틸에스테르(0.81 mmol), CH_2Cl_2(2 mL), 및 TFA(2 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 카복실산 생성물을 수득하였다.

[0812] **실시예 16A: 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)프로판산의 합성.**



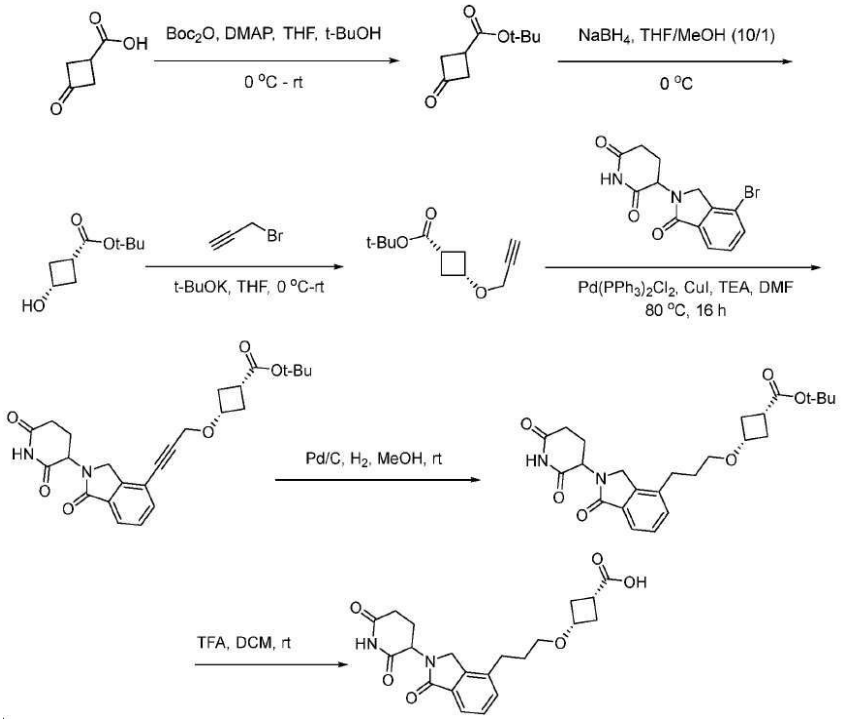
[0813]

[0814] 단계 1 생성물: 3급-부틸 3-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)프로파노에이트(347 mg, 32.3%). LCMS: $C_{23}H_{26}N_2O_6$ 요구치: 426, 실측치: m/z = 427 $[M+H]^+$.

[0815] 단계 2 생성물: 3급-부틸 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)프로파노에이트(350 mg, 99%). LCMS: $C_{23}H_{30}N_2O_6$ 요구치: 430, 실측치: m/z = 431 $[M+H]^+$.

[0816] 단계 3 생성물: 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)프로판산(304 mg, 99%). LCMS: $C_{19}H_{22}N_2O_6$ 요구치: 374, 실측치: m/z = 375 $[M+H]^+$.

[0817] **실시예 17: (1s,3s)-3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)사이클로부탄-1-카복실산의 합성.**



[0818]

[0819] 단계 1: 3급-부틸 3-옥소사이클로부탄-1-카복실레이트.

[0820] t-BuOH(20 mL) 및 THF(20 mL) 중 3-옥소사이클로부탄-1-카복실산(5.0 g, 43.82 mmol) 및 DMAP(2.7 g, 21.91 mmol)의 용액에 THF(10 mL) 중 Boc_2O(14.3 g, 65.73 mmol)의 용액을 0℃에서 질소 대기하에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가하여 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 15% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 3-옥소사이클로부탄-1-카복실레이트(6.2 g, 83%)를 무색 오일로서 수득하였다. ($C_9H_{14}O_3$) $[M+1]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 171.1; 실측치, 171.2. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.39 - 2.98 (m, 5H), 1.44 (s, 9H).

[0821] 단계 2: 3급-부틸 (1s,3s)-3-하이드록시사이클로부탄-1-카복실레이트.

[0822] THF(50 mL) 및 MeOH(5 mL) 중 3급-부틸 3-옥소사이클로부탄-1-카복실레이트(5.1 g, 29.96 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(566.8 mg, 14.98 mmol)를 0℃에서 질소 대기 하에 부분적으로 가하였다. 수득되는 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 방수를 첨가하여 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 (1s,3s)-3-하이드록시사이클로부탄-1-카복실레이트(4.8 g, 93%)를 담황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_9H_{16}O_3$) $[M+1]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 173.1; 실측치, 173.0. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.20 - 4.07 (m, 1H), 2.61 - 2.43 (m, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.17 - 2.20 (m, 2H),1.43 (s, 9H).

[0823] 단계 3: 3급-부틸 (1s,3s)-3-(프로프-2-인-1-일옥시)사이클로부탄-1-카복실레이트.

[0824] THF 중 3급-부틸 (1s,3s)-3-하이드록시사이클로부탄-1-카복실레이트(5.0 g, 29.03 mmol) 및 3-브로모프로프-1-인(3.8 g, 31.94 mmol)의 용액에 t-BuOK(32 mL, THF 중 1 M, 32.0 mmol)를 0℃에서 질소 대기하에 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 빙수를 첨가하여 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 (1s,3s)-3-(프로프-2-인-1-일옥시)사이클로부탄-1-카복실레이트(3.2 g, 52%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{12}H_{18}O_3$) $[M+1]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 211.1; 실측치, 211.3. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.17 - 3.99 (m, 3H), 2.63 - 2.43 (m, 3H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0825] 단계 4: 3급-부틸 (1s,3s)-3-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)사이클로부탄-1-카복실레이트.

[0826] 트리에틸아민(30 mL) 및 DMF(30 mL) 중 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(3.3 g, 10.21 mmol), 3급-부틸 (1s,3s)-3-(프로프-2-인-1-일옥시)사이클로부탄-1-카복실레이트(3.2 g, 15.32 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.1 g, 1.53 mmol) 및 CuI(486.2 mg, 2.55 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응물을 포화된 NH_4Cl 수용액으로 희석시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 메탄올 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 (1s,3s)-3-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)사이클로부탄-1-카복실레이트(1.5 g, 27%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ($C_{25}H_{28}N_2O_6$) $[M+1]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 453.2; 실측치, 453.3.

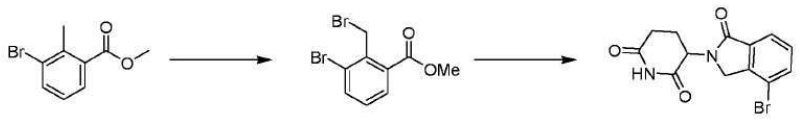
[0827] 단계 5: 3급-부틸 (1s,3s)-3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)사이클로부탄-1-카복실레이트.

[0828] MeOH(20 mL) 중 3급-부틸 (1s,3s)-3-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)사이클로부탄-1-카복실레이트(1.5 g, 2.75 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 200 mg)를 질소 대기하에 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 수소 대기(2 atm) 하에 교반하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수중 10 내지 70% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 (1s,3s)-3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)사이클로부탄-1-카복실레이트(650 mg, 43%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ($C_{25}H_{32}N_2O_6$) $[M+1]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 457.2; 실측치, 457.3.

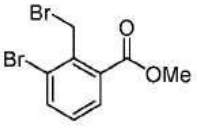
[0829] 단계 6: (1s,3s)-3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)사이클로부탄-1-카복실산.

[0830] TFA(4 mL) 및 DCM(12 mL) 중 3급-부틸 (1s,3s)-3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)사이클로부탄-1-카복실레이트(1.2 g, 2.63 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (1s,3s)-3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)사이클로부탄-1-카복실산(968.7 mg, 92%)을 수득하였다. ($C_{21}H_{24}N_2O_6$) $[M+1]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 401.2; 실측치, 400.8. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.45 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 1H), 3.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.51 (m, 4H), 2.46 - 2.28 (m, 3H), 2.14 - 1.73 (m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2H).

[0831] **실시예 18: 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성.**

[0832] 

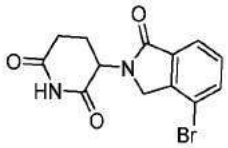
[0833] 단계 1: 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트.

[0834] 

[0835] $CHCl_3$(400 mL) 중 메틸 3-브로모-2-메틸-벤조에이트(50 g, 218.27 mmol, 1 eq), NBS(46.62 g, 261.93 mmol, 1.2 eq)의 용액에 AIBN(3.58 g, 21.83 mmol, 0.1 equiv.)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM(400 mL)으로 희석시키고, H_2O(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척

하고, DCM(100 mL)으로 추출하고, 염수(50 mL)로 다시 세척하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1)로 정제하여 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(63 g, 204.57 mmol, 93.72% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

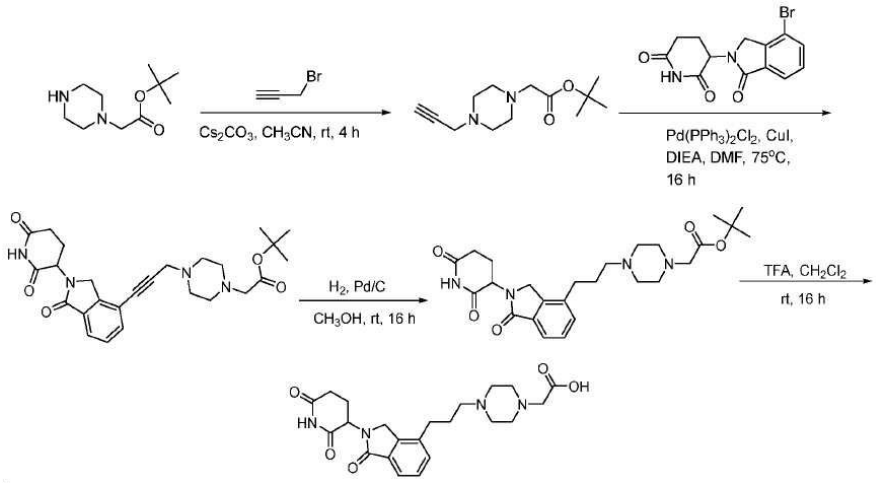
[0836] 단계 2: 3-(4-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온.



[0837]

[0838] ACN(600 mL) 중 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(88.2 g, 286.39 mmol, 1 eq)의 용액에 DIEA(49.23 g, 380.91 mmol, 66.35 mL, 1.33 equiv.) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(51.01 g, 309.94 mmol, 1.08 eq)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과기 케이크를 혼합물 용액(EtOAc : H_2O = 100 mL : 200 mL)으로 연마하여 3-(4-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(56.5 g, 174.85 mmol, 61.05% 수율)을 보라색 분말로서 수득하였다.

[0839] **실시예 19: 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세트산의 합성.**



[0840]

[0841] 단계 1: 3급-부틸 2-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트.

[0842] 아세토니트릴(50 mL) 중 3급-부틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트(1.5 g, 7.49 mmol)의 용액에 3-브로모프로프-1-인(892.5 mg, 7.50 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.4 g, 7.50 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여액을 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트로 정제하여 3급-부틸 2-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트(1.1 g, 62%)를 황색 오일로서 수득하였다. ($C_{13}H_{22}N_2O_2$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 239.2; 실측치, 239.1.

[0843] 단계 2: 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트.

[0844] N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.5 g, 4.64 mmol)의 탈기된 용액에 3급-부틸 2-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트(1.5 g, 6.29 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(489.0 mg, 0.70 mmol), DIEA(20 mL) 및 CuI(221.7 mg, 1.16 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 75℃에서 16시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응물을 물을 첨가하여 퀀칭시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올을 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트(1.5 g, 68%)를 황색 고체로서 수득하였다. ($C_{26}H_{32}N_4O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 481.2; 실측치,

481.1.

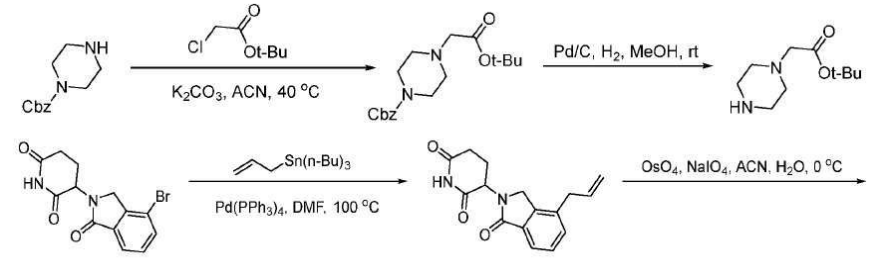
[0845] 단계 3: 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세테이트.

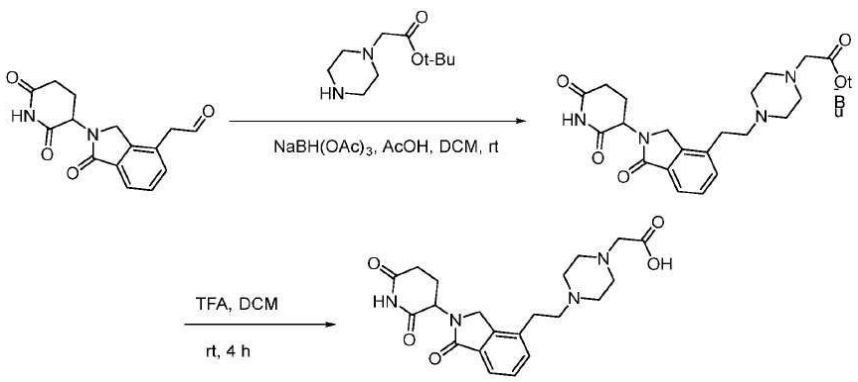
[0846] 메탄올(50 mL) 중 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트(2.2 g, 4.58 mmol)의 용액에 Pd/C(무수, 0.44 g)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 16시간 동안 수소(2 atm) 하에 교반하였다. 고체를 여과 제거하였다. 여액을 진공 하에 증발시켜 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(1.4 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{26}H_{36}N_4O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 485.3; 실측치, 485.2.

[0847] 단계 4: 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세트산 TFA 염.

[0848] 디클로로메탄(20 mL) 중 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(1.4 g, 2.89 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(20 mL)을 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 후 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(MeCN/TFA를 지닌 H_2O)로 정제하여 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세트산 TFA 염(434.3 mg, 35%)을 황색 고체로서 수득하였다. ($C_{22}H_{28}N_4O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 429.2; 실측치, 429.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.47 - 2.84 (m, 9H), 2.72 - 2.50 (m, 4H), 2.49 - 2.31 (m, 1 H), 2.05 - 1.97 (m, 3H).

[0849] **실시예 20: 2-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)피페라진-1-일)아세트산의 합성**.

[0850] 

[0851] 

[0852] 단계 1: 벤질 4-(2-(3급-부톡시)-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트.

[0853] 아세토니트릴(150 mL) 중 벤질 피페라진-1-카복실레이트(10.0 g, 45.4 mmol) 및 K_2CO_3(12.6 g, 90.8 mmol)의 용액에 3급-부틸 2-클로로아세테이트(7.5 g, 49.9 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 40℃에서 16시간 동안 질소 하에 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 벤질 4-(2-(3급-부톡시)-2-옥소에틸)피페라진-

1-카복실레이트(9.6 g, 63%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{18}H_{26}N_2O_4$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 335.2; 실측치, 335.3.

[0854] 단계 2: 3급-부틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트.

[0855] 메탄올(100 mL) 중 벤질 4-(2-(3급-부톡시)-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트(9.6 g, 28.7 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 2.0 g)를 질소 대기 하에 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 수소 대기(2 atm) 하에 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여액을 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트(6.2 g, 조 물질)을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{10}H_{20}N_2O_2$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 201.2; 실측치, 201.0.

[0856] 단계 3: 3-(4-알릴-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온.

[0857] DMF(80 mL) 중 3-(4-브로모-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(10.0 g, 30.9 mmol), 알릴트리부틸스탄난(15.4 g, 46.4 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(3.6 g, 3.1 mmol)의 탈기된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 반응이 LCMS에 의해 완료된 경우, 수득되는 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올을 사용하여 정제함으로써 3-(4-알릴-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(7.0 g, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다. ($C_{16}H_{16}N_2O_3$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 285.1; 실측치, 285.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 2H), 6.02 - 5.92 (m, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 3H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.44 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H).

[0858] 단계 4: 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트알데하이드.

[0859] MeCN(60 mL) 및 H_2O(20 mL) 중 3-(4-알릴-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(7.0 g, 24.6 mmol), OsO_4(625 mg, 2.5 mmol) 및 $NaIO_4$(10.5 g, 49.2 mmol)의 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 수득되는 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트알데하이드(4.0 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{15}H_{14}N_2O_4$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 287.1; 실측치, 287.2.

[0860] 단계 5: 3급-부틸 2-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)피페라진-1-일)아세테이트.

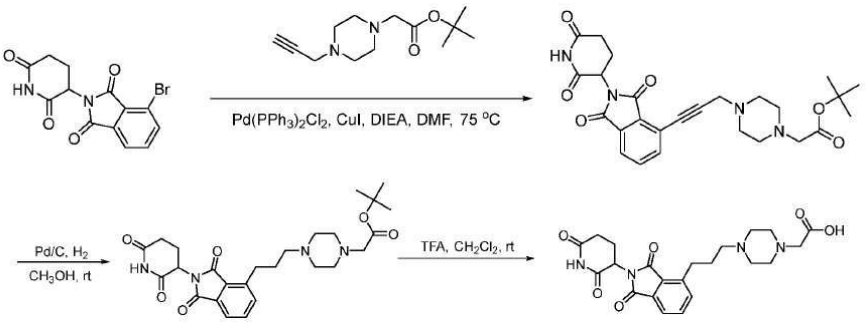
[0861] 디클로로메탄(50 mL) 중 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]아세트알데하이드(4.0 g, 13.9 mmol), 3급-부틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트(3.4 g, 16.8 mmol), AcOH(1 mL) 및 $NaBH(OAc)_3$(5.9 g, 27.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수중 10 내지 50% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 2-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)피페라진-1-일)아세테이트(2.5 g, 2개의 단계에 걸쳐 22%)를 담황색 시럽으로서 수득하였다. $C_{25}H_{34}N_4O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 471.2; 실측치, 471.0.

[0862] 단계 6: 2-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)피페라진-1-일)아세트산 TFA 염.

[0863] 디클로로메탄(20 mL) 중 3급-부틸 2-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)피페라진-1-일)아세테이트(2.5 g, 5.3 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(20 mL)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수 중 5 내지 30% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써

2-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)피페라진-1-일)아세트산(1.7214 g, 78%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ($C_{21}H_{26}N_4O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 415.2; 실측치, 415.4. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.60 - 3.10 (m, 10H), 3.10 - 2.78 (m, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H).

[0864] **실시예 21: 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세트산의 합성**.

[0865] 

[0866] 단계 1: 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)아세테이트.

[0867] N,N-디메틸포름아미드(18 mL) 중 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (1.3 g, 3.86 mmol)의 탈기된 용액에 3급-부틸 2-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트(1.4 g, 5.57 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(423.3 mg, 0.60 mmol), DIEA(12 mL) 및 CuI(251.1 mg, 1.32 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 75℃에서 4시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응물을 물을 첨가하여 퀀칭시킨 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 정제하여 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)아세테이트(2.5 g, 70%)를 황색 고체로서 수득하였다. ($C_{26}H_{30}N_4O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 495.2; 실측치, 495.1.

[0868] 단계 2: 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세테이트.

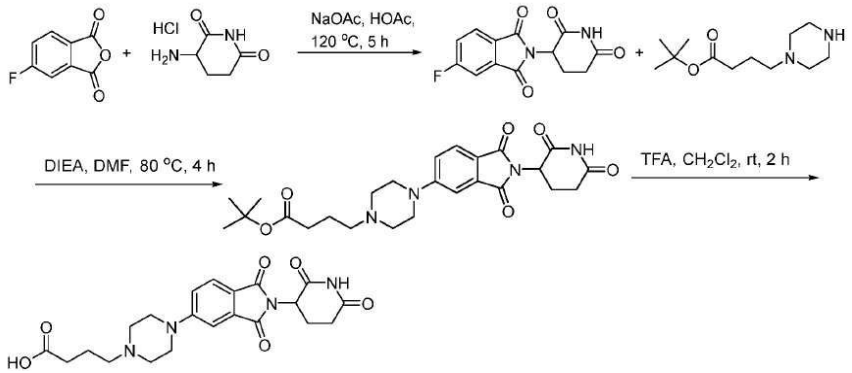
[0869] 메탄올(50 mL) 중 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-이닐)피페라진-1-일)아세테이트(2.1 g, 4.25 mmol)의 용액에 Pd/C(무수, 0.42 g)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 16시간 동안 수소(2 atm) 하에 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여액을 진공 하에 증발시켜 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(1.6 g, 조물질)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{26}H_{34}N_4O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 499.2; 실측치,499.0.

[0870] 단계 3: 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세트산 TFA 염.

[0871] 디클로로메탄(20 mL) 중 3급-부틸 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세테이트(2.1 g, 4.21 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(20 mL)을 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 진공하에 농축시켰다. 잔사를 예비-HPLC로 다음의 조건: [컬럼: XSelect CSH 제조(Prep) C18 OBD 컬럼, 5um,19*150 mm; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유동 속도: 25 mL/min; 구배: 5% B 내지 20% B로 7분; 254/220 nm]을 사용하여 정제하여 2-(4-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로필)피페라진-1-일)아세트산 TFA 염(398.0 mg, 21%)을 황색 고체로서 수득하였다. ($C_{22}H_{26}N_4O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 443.2; 실측치, 442.9. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 3H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 3.74 - 3.29 (m, 3H), 3.25 - 2.73 (m, 11H),

2.64 (s, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 3H).

[0872] **실시예 22: 일반적인 과정 D.**

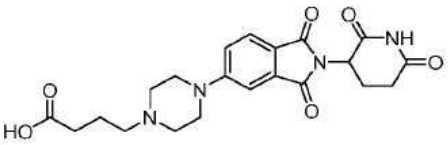
[0873] 

[0874] 단계 1: HOAc(50 mL) 중 플루오로-벤조푸란-1,3-디온(27.16 mmol)의 용액에 아세트산나트륨(46.17 mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(38.02 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 희석하였다. 고체를 여과로 수집하고 건조시켜 플루오로이미드 중간체를 수득하였다.

[0875] 단계 2: DMF(30 mL) 중 플루오로이미드(0.68 mmol)의 용액에 3급-부틸 4-(피페라진-1-일)부타노에이트(0.68 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(1.4 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 및 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 3급-부틸 에스테르 중간체(3.3 g, 조 물질)를 수득하고 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0876] 단계 3: 디클로로메탄(20 mL) 중 3급-부틸 에스테르 중간체(6.57 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(10 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피(수 중 20 내지 80% 아세토니트릴)로 정제하여 산 생성물(2개 단계에 걸쳐 38%)을 수득하였다.

[0877] **실시예 22A: 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부탄산의 합성**

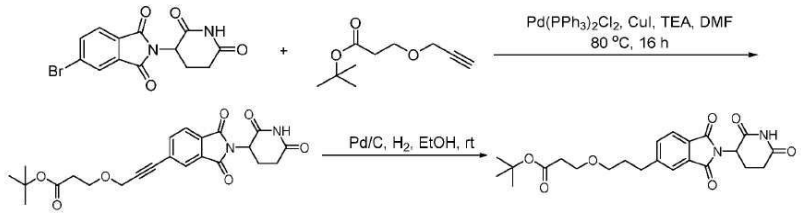
[0878] 

[0879] 단계 1 생성물: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(3.0 g, 50%). LCMS: $C_{13}H_9FN_2O_4$ 요구치: 276, 실측치: m/z = 277 $[M+H]^+$.

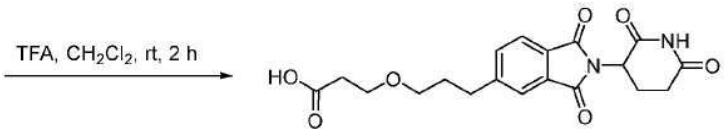
[0880] 단계 2 생성물: 3급-부틸 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부타노에이트(4.4 g, 84%). LCMS: $C_{25}H_{32}N_4O_6$ 요구치: 484, 실측치: m/z = 485 $[M+H]^+$.

[0881] 단계 3 생성물: 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부탄산 TFA 염(3.35 g, 56%). LCMS: $C_{21}H_{24}N_4O_6$ 요구치: 428, 실측치: m/z = 429 $[M+H]^+$.

[0882] **실시예 23: 일반적인 과정 E.**



[0883]



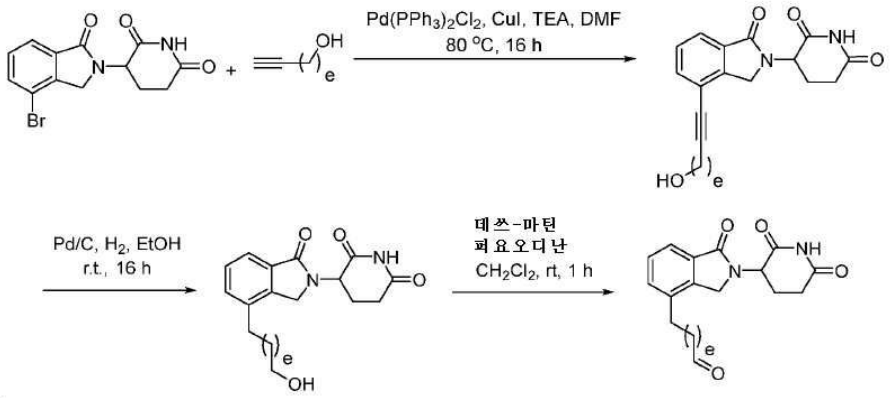
[0884]

[0885] 단계 1: 5-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온(347 mg, 1.03 mmol), $(PPh_3)_3PdCl_2$(43.4 mg, 0.06 mmol), CuI(19.6 mg, 0.10 mmol)를 바이알에 가하였다. 바이알을 배기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. DMF(0.00 g, 1.03 mmol), 3급-부틸 3-(프로프-2-인-1-일옥시)프로파노에이트(190 mg, 1.03 mmol) 및 트리에틸아민(1.72 mL, 12.4 mmol)을가하고 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc/MeOH로 세척하는 SiO_2를 통해 여과하고, 농축시키고 HPLC(0.1% TFA를 지닌 H_2O 중 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 3급-부틸 3-({3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]프로프-2-인-1-일}옥시)프로파노에이트(173 mg, 38.2%)를 수득하였다.

[0886] 단계 2: 3급-부틸 3-({3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]프로프-2-인-1-일}옥시)프로파노에이트(173 mg, 0.39 mmol), Pd/C 10 wt% (4.0 mg, 0.04 mmol) 및 EtOH(5 mL)의 혼합물을 플라스크 속에서 혼합하였다. 플라스크를 배기시키고 H_2로 5회 역충전시키고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 다음 단계를 수행하였다.

[0887] 단계 3: 3급-부틸 3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]프로폭시}프로파노에이트(174 mg, 0.39 mmol), CH_2Cl_2(3 mL) 및 트리플루오로아세트산(1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하여 3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]프로폭시}프로판산(151 mg, 99.3%)을 수득하였다.

[0888] **실시예 24: 일반적인 과정 F.**



[0889]

[0890] e는 C_{1-6} 알킬리덴 쇄이다.

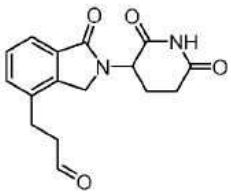
[0891] 단계 1: 3-(4-브로모-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.79 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$(0.11 mmol), CuI(0.15 mmol)를 바이알에 가하였다. 바이알을 배기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. DMF(5 mL), 알킨(4.37 mmol) 및 트리에틸아민(18.05 mmol)을 가하고 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합

물을 셀라이트를 통해 여과하고 HPLC(0.1% TFA를 지닌 H_2O 중 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 아릴 알킨(58%)을 수득하였다.

[0892] 단계 2: 아릴 알킨(1.04 mmol), Pd/C 10wt%(0.12 mmol) 및 EtOH(015 mL)의 혼합물을 플라스크 속에서 혼합하였다. 플라스크를 배기시키고 H_2로 5회 역충전시키고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜 알킬 알코올(74%)을 수득하였다.

[0893] 단계 3: 데쓰-마틴 퍼요오디난(1.54 mmol)을 알킬 알코올(0.77 mmol) 및 CH_2Cl_2(10 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 및 수성 Na_2SO_3를 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(헥산 중 20 내지 100% EtOAc)로 정제하여 알데하이드를 수득하였다.

[0894] **실시예 24A: 3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로파날의 합성.**

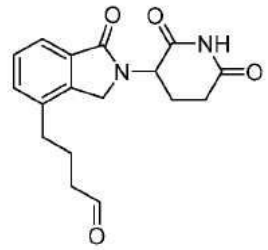
[0895] 

[0896] 단계 1 생성물: 3-(4-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(127.6 mg, 23.1%). LCMS; $C_{16}H_{14}N_2O_4$ 요구치: 298, 실측치: m/z = 299 $[M+H]^+$.

[0897] 단계 2 생성물: 3-(4-(3-하이드록시프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(129 mg, 99%). LCMS; $C_{16}H_{18}N_2O_4$ 요구치: 302, 실측치: m/z = 303 $[M+H]^+$.

[0898] 단계 3 생성물: 3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로파날(29 mg, 99%). LCMS; $C_{16}H_{16}N_2O_4$ 요구치: 300, 실측치: m/z = 301 $[M+H]^+$.

[0899] **실시예 24B: 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)부타날의 합성.**

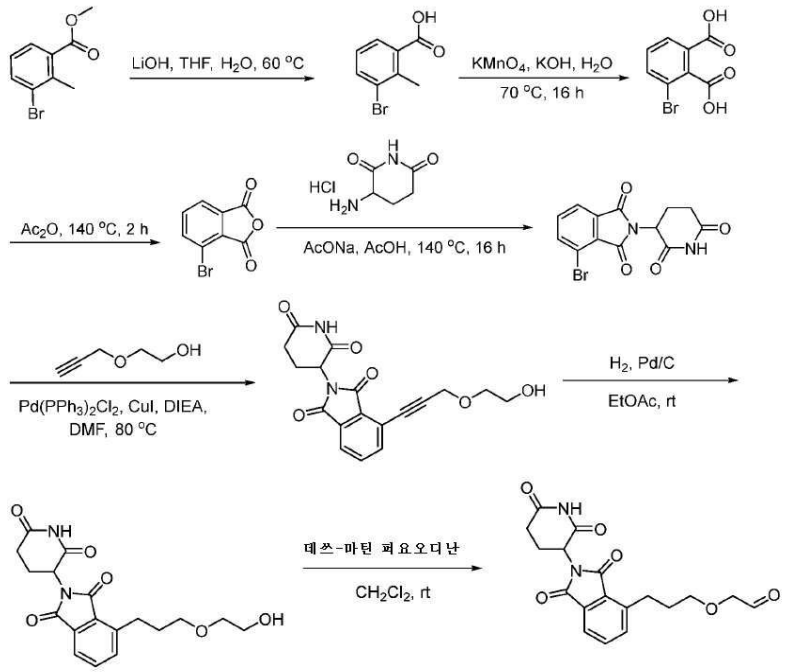
[0900] 

[0901] 단계 1 생성물: 3-(4-(4-하이드록시부트-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(325 mg, 58.1%). LCMS; $C_{17}H_{16}N_2O_4$ 요구치: 312, 실측치: m/z = 313 $[M+H]^+$.

[0902] 단계 2 생성물: 3-(4-(4-하이드록시부틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(244 mg, 74.1%). LCMS; $C_{17}H_{20}N_2O_4$ 요구치: 316, 실측치: m/z = 317 $[M+H]^+$.

[0903] 단계 3 생성물: 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)부타날(178 mg, 73.4%). LCMS; $C_{17}H_{18}N_2O_4$ 요구치: 314, 실측치: m/z = 315 $[M+H]^+$.

[0904] **실시예 25: 2-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)아세트알데하이드의 합성.**



[0905]

[0906] 단계 1: 3-브로모-2-메틸벤조산.

[0907] THF(300 mL) 및 H_2O(50 mL) 중 메틸 3-브로모-2-메틸벤조에이트(35.0 g, 152.79 mmol) 및 LiOH(10.9 g, 453.79 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반한 다음 진공하에 농축시켰다. 잔사를 물(80 mL)로 희석시킨 다음 혼합물을 2N HCl을 사용하여 pH 4로 산성화하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 3-브로모-2-메틸벤조산(30 g, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. ($C_8H_7BrO_2$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 214.,9, 216.9; 실측치, 215.0, 217.0.

[0908] 단계 2: 3-브로모프탈산

[0909] H_2O(2.5 L) 중 KOH(78.3 g, 1395.58 mmol)의 용액에 3-브로모-2-메틸벤조산(50.0 g, 232.51 mmol)을 실온에서 가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음 혼합물에 $KMnO_4$(73.5 g, 465.02 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 에탄올(1.0 L)로 희석시켰다. 수득되는 혼합물을 다른 30분 동안 교반한 후 여과하였다. 여액을 HCl(*3 N*)을 사용하여 pH 4로 산성화하고 에틸 아세테이트(1 L x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 3-브로모프탈산(55 g, 96%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ($C_8H_5BrO_4$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 244.9, 246.9; 실측치, 245.1, 247.1.

[0910] 단계 3: 4-브로모이소벤조푸란-1,3-디온.

[0911] Ac_2O(500 mL) 중 3-브로모프탈산(55.0 g, 조 물질)의 혼합물을 140℃에서 2시간 동안 교반한 후 진공하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/5)로 연마하여 정제함으로써 4-브로모이소벤조푸란-1,3-디온(45 g, 조 물질) 담황색 고체로서 수득하였다. ($C_8H_3BrO_3$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 226.9, 228.9; 실측치, 227.1, 229.1.

[0912] 단계 4: 3급-부틸 3-브로모-5-메틸-1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-카복실레이트.

[0913] AcOH(200 mL) 중 4-브로모이소벤조푸란-1,3-디온(15.0 g, 66.08 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(15.2 g, 92.50 mmol) 및 NaOAc(9.2 g, 112.33 mmol)의 혼합물을 140℃에서 8시간 동안 질소 대기하에 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집한 다음 물 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(20 g, 89%)을 회백색 고

체로서 수득하였다. ($C_{13}H_9BrN_2O_4$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 336.9, 338.9.

[0914] 단계 5: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-하이드록시에톡시)프로프-1-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온.

[0915] 무수 N,N-디메틸포름아미드(160 mL) 중 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(10.0 g, 29.66 mmol)의 탈기된 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(3.1 g, 4.44 mmol), 요오드화구리(I)(1.4 g, 7.36 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(100 mL) 및 2-(프로프-2-인-1-일옥시)에탄-1-올(4.4 g, 44.34 mmol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-하이드록시에톡시)프로프-1-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온(3.0 g, 28%)을 회색 고체로서 수득하였다. ($C_{18}H_{16}N_2O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 357.1; 실측치, 357.0.

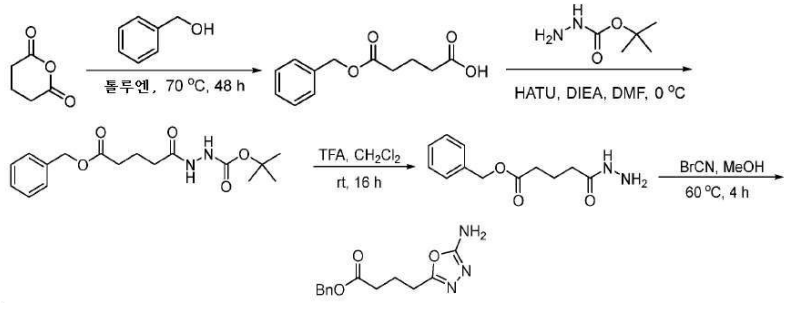
[0916] 단계 6: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-하이드록시에톡시)프로필)이소인돌린-1,3-디온.

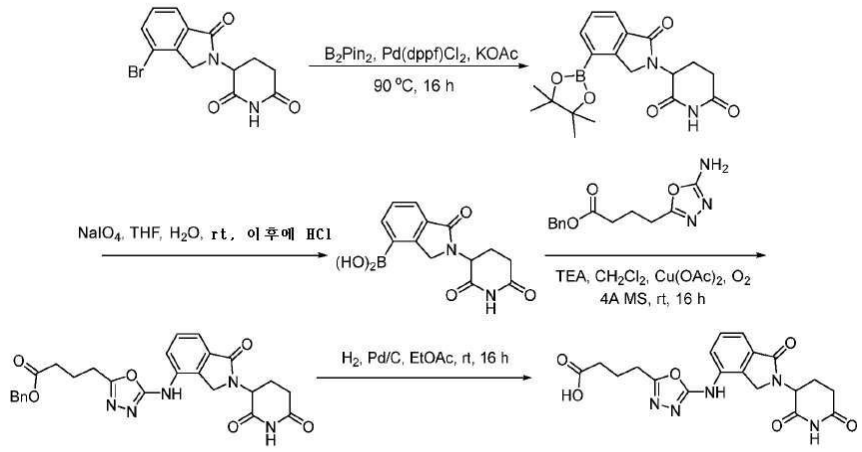
[0917] 에틸 아세테이트(50 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-하이드록시에톡시)프로프-1-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온(2.8 g, 7.87 mmol) 및 팔라듐/C(0.7 g, 10%)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 H_2 하에 교반하였다. 고체를 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수 중 5 내지 50% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-하이드록시에톡시)프로필)이소인돌린-1,3-디온(882.2 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ($C_{18}H_{20}N_2O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 361.1; 실측치, 361.1.

[0918] 단계 7: 2-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)아세트알데하이드.

[0919] 1,1-비스(아세틸옥시)-3-옥소-3H-1람다5,2-벤즈요오다옥솔-1-일 아세테이트(90 mg, 0.21 mmol)를 3-[4-(3-하이드록시프로필)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(32 mg, 0.11 mmol) 및 CH_2Cl_2(1 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MPLC(헥산 중 10 내지 100% EtOAc)로 정제하여 2-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)아세트알데하이드(35 mg, 97%)를 수득하였다.

[0920] **실시예 26: 4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일아미노)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)부탄산의 합성**.

[0921] 



[0922]

[0923] 단계 1: 5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄산.

[0924] 톨루엔(500 mL) 중 디하이드로-3H-피란-2,6-디온(50.0 g, 438.21 mmol)의 용액에 페닐메탄올(52.1 g, 482.40 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 70℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 수득되는 혼합물을 진공하에 농축시켜 5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄산(90 g, 조 물질)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{12}H_{14}O_4$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 223.1; 실측치, 223.0.

[0925] 단계 2: 3급-부틸 2-(5-(벤질옥시)-5-옥소펜타노일)하이드라진카복실레이트.

[0926] DMF(500 mL) 중 5-(벤질옥시)-5-옥소펜탄산(20.0 g, 89.99 mmol)의 용액에 3급-부틸 하이드라진카복실레이트(11.9 g, 89.99 mmol), DIEA(58.1 g, 449.96 mmol) 및 HATU(68.4 g, 179.99 mmol)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트로 정제하여 3급-부틸 2-(5-(벤질옥시)-5-옥소펜타노일)하이드라진카복실레이트(28.0 g, 92%)를 황색 오일로서 수득하였다. ($C_{17}H_{24}N_2O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 337.2; 실측치 $[M+Na]^+$, 359.2.

[0927] 단계 3: 벤질 5-하이드라지닐-5-옥소펜타노에이트.

[0928] CH_2Cl_2(100 mL) 중 3급-부틸 2-(5-(벤질옥시)-5-옥소펜타노일)하이드라진카복실레이트(18.0 g, 54.05 mmol)의 용액에 TFA(50 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 포화된 $NaHCO_3$ 수용액에 용해하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켜 벤질 5-하이드라지닐-5-옥소펜타노에이트(12.0 g, 조 물질)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{12}H_{16}N_2O_3$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 237.1; 실측치, 237.1.

[0929] 단계 4: 벤질 4-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)부타노에이트.

[0930] MeOH(200 mL) 중 벤질 5-하이드라지닐-5-옥소펜타노에이트(13.5 g, 57.14 mmol)의 용액에 카보노니트리딕 브로마이드(7.3 g, 68.56 mmol)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 속에 용해하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 벤질 4-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)부타노에이트(8.0 g, 53%)를 백색 고체로서 수득하였다. ($C_{13}H_{15}N_3O_3$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 262.1; 실측치, 262.1.

[0931] 단계 5: 3-(1-옥소-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온.

[0932] 디옥산(10 mL) 중 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.0 g, 3.09 mmol)의 탈기된 용액에

4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.57 g, 6.19 mmol), Pd(dppf)Cl_2(226 mg, 0.31 mmol) 및 KOAc(607 mg, 6.19 mmol)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 질소 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 정제하여 3-(1-옥소-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.2 g, 83%)을 황색 고체로서 수득하였다. ($C_{19}H_{23}BN_2O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 370.2; 실측치, 370.1.

[0933] 단계 6: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일보론산.

[0934] THF(48 mL) 및 H_2O(12 mL) 중 3-[1-옥소-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.0 g, 2.75 mmol)의 용액에 $NaIO_4$(2.1 g, 10.00 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 다음에 1N HCl(1.9 mL, 1.90 mmol)을 상기 혼합물에 가하고 실온에서 다른 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역상 FC로 H_2O 중 5 내지 60% MeCN로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일보론산(410 mg, 51%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ($C_{13}H_{13}BN_2O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 289.1; 실측치, 289.1

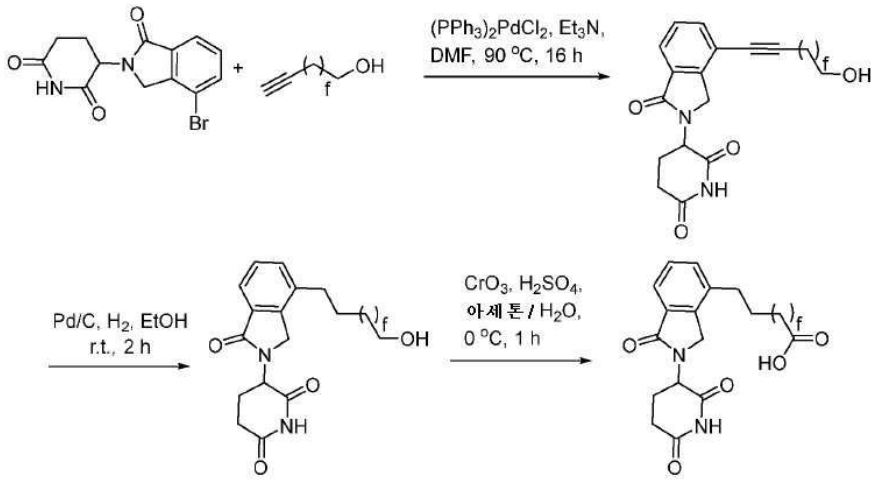
[0935] 단계 7: 벤질 4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일아미노)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)부타노에이트.

[0936] CH_2Cl_2(6 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일보론산 (310 mg, 1.07 mmol)의 용액에 벤질 4-(5-아미노-1,3,4-옥사디아졸-2-일)부타노에이트(525 mg, 2.01 mmol), $Cu(OAc)_2$(224 mg, 1.24 mmol), TEA(1.5 mL) 및 4A MS(100 mg)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 산소 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역상 FC로 H_2O 중 5 내지 65% MeCN을 사용하여 정제함으로써 벤질 4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일아미노)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)부타노에이트(370 mg, 68%)를 황색 고체로서 수득하였다. ($C_{26}H_{25}N_5O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 504.2; 실측치, 504.4.

[0937] 단계 8: 4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일아미노)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄산.

[0938] 에틸 아세테이트(5 mL) 중 벤질 4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일아미노)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)부타노에이트(360 mg, 0.71 mmol)의 용액에 Pd/C(무수, 50 mg)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 수소 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 고체를 여과 제거하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 역상 FC로 H_2O 중 5 내지 55% MeCN을 사용하여 정제하고 제조-HPLC로 다음의 조건: [컬럼: Sunfire 제조 C18 컬럼 30*150, 5um; 이동상 A:, 이동상 B: ACN;유동 속도: 60 mL/min; 구배: 10% B 내지 26% B로 7분; 254 nm]으로 정제하여 4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일아미노)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-부탄산(25 mg, 8%)을 백색 고체로서 수득하였다. ($C_{19}H_{19}N_5O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 414.1; 실측치, 414.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.63 - 4.28 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H).

[0939] **실시예 27: 일반적인 과정 G.**



[0940]

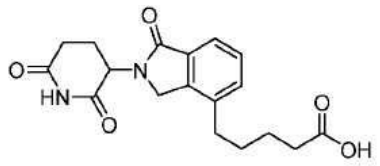
[0941] f는 C_{1-5} 알킬리덴 쇄이다.

[0942] 단계 1: 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(4.6 mmol), 요오드화구리(177 mg) 및 비스-트리페닐포스핀-팔라듐 디클로라이드(326 mg)를 배기시키고 질소로 3회 플러싱(flushing)시켰다. DMF(5 mL), 트리에틸아민(6.5 mL) 및 알킨 (27.9 mmol)을 가하고 바이알을 질소로 플러싱시키고, 밀봉하고 80℃까지 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DCM/에틸 아세테이트(1:1, 20 mL)로 희석시키고 고체를 셀라이트의 패트 위에서 여과하였다. 고체를 아세토니트릴과 함께 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 농축시켜 이치환된 알킨 생성물을 수득하였다.

[0943] 단계 2: 이치환된 알킨(2.2 mmol)을 메탄올(40 mL) 속에 용해하였다. 목탄 위 팔라듐(10%, 235 mg)을 가하고 플라스크를 수소로 65 psi에서 3시간 동안 충전시켰다. 혼합물을 셀라이트 위에서 여과하고 메탄올로 세척하여 알코올 생성물을 수득하였다.

[0944] 단계 3: 크롬산(360 mg, 3.6 mmol)을 3 M 황산(3 mL)에 가하여 크롬 산화제(존스 시약(Jones' reagent))의 용액을 제조하였다. 알코올(1.2 mmol)을 아세톤(2.5 mL) 및 3 M 황산(0.5 mL) 속에 현탁시키고 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. 존스 시약을 알코올 현탁액에 서서히 가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(20 mL)에 붓고 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 수성 용액을 (2 x 20 mL) EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고 농축시켰다. 유기 분획을 고체와 합하고 혼합물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 25% 메탄올)로 정제하여 산 생성물을 수득하였다.

[0945] **실시예 27A: 5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜탄산의 합성.**



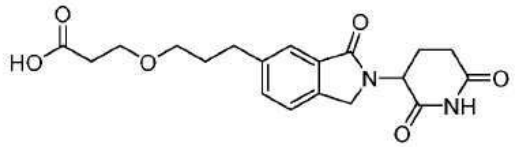
[0946]

[0947] 단계 1 생성물: 3-(4-(5-하이드록시펜트-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(325 mg, 58%). LCMS; $C_{18}H_{18}N_2O_4$ 요구치: 326, 실측치: m/z = 349 $[M+Na]^+$.

[0948] 단계 2 생성물: 3-(4-(5-하이드록시펜틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(160 mg, 99%). LCMS; $C_{18}H_{22}N_2O_4$ 요구치: 330, 실측치: m/z = 353 $[M+Na]^+$.

[0949] 단계 3 생성물: 5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜탄산(74 mg, 60%). LCMS; $C_{18}H_2ON_2O_5$ 요구치: 344, 실측치: m/z = 367 $[M+Na]^+$.

[0950] 실시예 28: 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)프로폭시)프로판산의 합성.

[0951] 

[0952] 단계 1: 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트.

[0953] CCl_4(300 mL) 중 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트(24.5 g, 107.4 mmol)의 용액에 NBS(17.1 g, 96.7 mmol) 및 BPO(4.8 g, 19.8 mmol)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고 잔사를 실리카 겔 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(23.5 g, 76%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0954] 단계 2: 3-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온.

[0955] MeCN(250 mL) 중 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(23.5 g, 76.8 mmol)의 혼합물을 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(19.0 g, 115.8 mmol) 및 TEA(31.0 g, 306.9 mmol)에 가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고 조 잔사를 메탄올 및 아세토니트릴로 연마하여 정제함으로써 3-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(5.8 g, 23%)을 암청색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H). ($C_{13}H_{11}BrN_2O_3$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 323.0/325.0; 실측치 322.9/324.9.

[0956] 단계 3: 3급-부틸 3-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)프로프-2-인-1-일)옥시)프로파노에이트.

[0957] 3-(6-브로모-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(511 mg, 1.58 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$(66.6 mg, 0.09 mmol), CuI(30.1 mg, 0.16 mmol)를 바이알에 가하였다. 바이알을 배기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. DMF(5 mL), 3급-부틸 3-(프로프-2-인-1-일옥시)프로파노에이트(437 mg, 2.37 mmol) 및 트리에틸아민(2.64 mL, 19.0 mmol)을 가하고 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하였다. 휘발물을 감압하에 제거하였다. EtOAc 및 H_2O를 가하였다. 염수로서 유기 층을 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 3-({3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-1H-이소인돌-5-일]프로프-2-인-1-일}옥시)프로파노에이트(107 mg, 15.9%)를 수득하였다. LCMS; $C_{23}H_{26}N_2O_6$ 요구치: 426, 실측치: m/z = 427 $[M+H]^+$.

[0958] 단계 4: 3급-부틸 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)프로폭시)프로파노에이트.

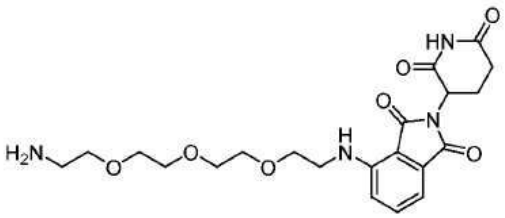
[0959] 3급-부틸 3-({3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-1H-이소인돌-5-일]프로프-2-인-1-일}옥시)프로파노에이트(107 mg, 0.25 mmol), Pd/C 10wt%(2.5 mg, 0.03 mmol) 및 EtOH(4 mL)의 혼합물을 플라스크 내에서 혼합하였다. 플라스크를 배기시키고 H_2로 5회 역충전시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 다음 단계를 수행하였다. LCMS; $C_{23}H_{30}N_2O_6$ 요구치: 430, 실측치: m/z = 431 $[M+H]^+$.

[0960] 단계 5: 3-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)프로폭시)프로판산.

[0961] 3급-부틸 3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-1H-이소인돌-5-일]프로폭시}프로파노에이트(106 mg, 0.25 mmol), CH_2Cl_2(2 mL) 및 트리플루오로아세트산(0.4 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을

제거하여 3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-1H-이소인돌-5-일]프로폭시}프로판산(60 mg, 2개 단계에 걸쳐 65.1%)을 수득하였다. LCMS; $C_{19}H_{22}N_2O_6$ 요구치: 374, 실측치: m/z = 375 $[M+H]^+$.

[0962] **실시예 29: 4-((2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성**.

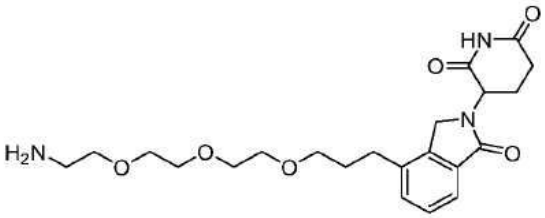


[0963]

[0964] 단계 1: DMSO(40 mL) 중 3급-부틸 N-[2-[2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(3 g, 10.26 mmol, 1 eq), i-Pr_2NEt(2.65 g, 20.52 mmol, 3.57 mL, 2 eq) 및 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-플루오로-이소인돌린-1,3-디온(2.89 g, 10.26 mmol, 1 eq)의 용액을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(60 mL)로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 역 MPLC 컬럼(H_2O 중 0.1% FA)으로 정제하였다. 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-4-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(2.9 g, 5.29 mmol, 51.5%)를 청색 오일로서 수득하였다. LCMS: $C_{26}H_{36}N_4O_9$ 요구치: 548, 실측치: m/z = 549 $[M+H]^+$.

[0965] 단계 2: 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-4-일]아미노]에톡시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(2.9 g, 5.29 mmol, 1 equiv.) 및 HCl(디옥산 중 4 M, 30 mL, 22.7 equiv.)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC(0.05% HCl을 지닌 H_2O 중 1-30% MeCN)로 정제하였다. 4-[2-[2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시]에틸아미노]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온(1.1 g, 2.07 mmol, 39.1%, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $C_{21}H_{28}N_4O_7$ 요구치: 448, 실측치: m/z = 449 $[M+H]^+$.

[0966] **실시예 30: 3-[4-[3-[2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시]프로필]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**.



[0967]

[0968] 단계 1: 3-(4-브로모-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(2.52 mmol), $(PPh_3)_2PdCl_2$(0.15 mmol), CuI(0.25 mmol), 알킨(5.04 mmol)의 혼합물을 바이알에 가하였다. 바이알을 배기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. DMF 및 트리에틸아민(30.3 mmol)을 가하고 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하였다. EtOAc 및 포화된 수성 NaCl을 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 역상 MPLC(C18 컬럼 상에서 H_2O 중 5 내지 100% MeCN)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0969] 단계 2: 이치환된 알킨(0.81 mmol), Pd/C 10wt%(0.08 mmol) 및 EtOH의 혼합물을 플라스크 내에서 혼합하였다. 플라스크를 배기시키고 H_2로 5회 역충전시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH 및 EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 다음 단계로 수행하였다.

[0970] 단계 3: 3급-부틸카바메이트(0.81 mmol), CH_2Cl_2(2 mL), 및 TFA(2 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하

였다. 혼합물을 농축시켜 아민 생성물을 수득하였다.

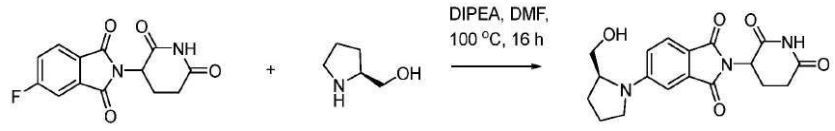
[0971] 단계 1 생성물: 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-4-일]프로프-2-인옥시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(1.45 g, 58.1%). LCMS: $C_{27}H_{35}N_3O_8$ 요구치: 529, 실측치: m/z = 552 $[M+Na]^+$.

[0972] 단계 2 생성물: 3급-부틸 N-[2-[2-[2-[3-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-4-일]프로폭시]에톡시]에톡시]에틸]카바메이트(960 mg, 92.75%). LCMS: $C_{27}H_{39}N_3O_8$ 요구치: 533, 실측치: m/z = 556 $[M+Na]^+$.

[0973] 단계 3 생성물: 3-[4-[3-[2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시]프로필]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(576.82 mg, 74.15%). LCMS: $C_{22}H_{31}N_3O_6$ 요구치: 433, 실측치: m/z = 434 $[M+H]^+$.

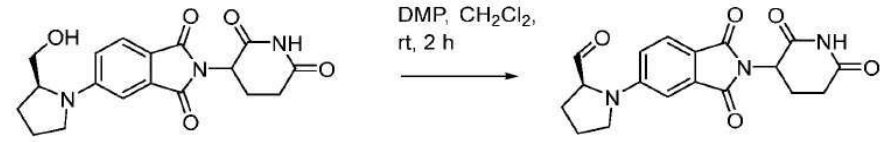
[0974] **실시예 31: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드의 합성**.

[0975] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온.

[0976] 

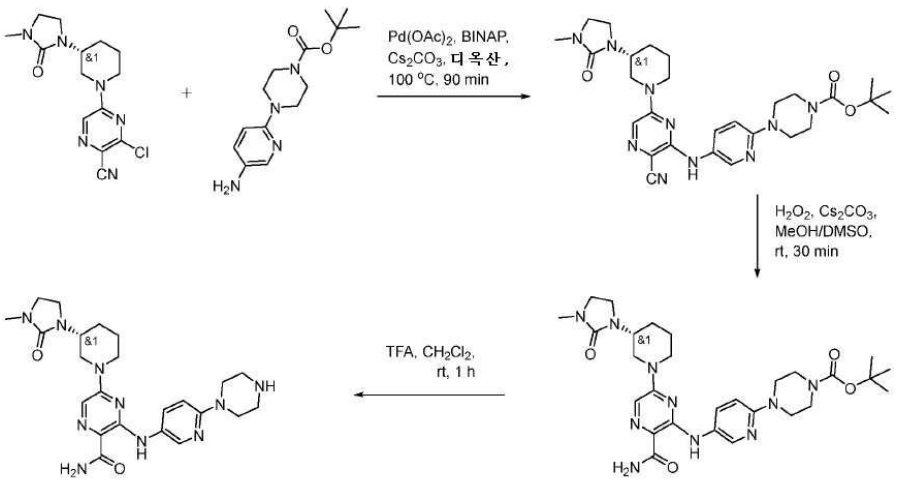
[0977] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(373 mg, 1.35 mmol), DMF(8 mL), 에틸비스(프로판-2-일)아민(0.94 mL, 5.40 mmol) 및 프롤린올(137 mg, 1.35 mmol)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 및 H_2O를 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]이소인돌-1,3-디온(386.00 mg, 80.0%)을 수득하였다.

[0978] 단계 2: (2S)-1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피롤리딘-2-카브알데하이드.

[0979] 

[0980] 1,1-비스(아세틸옥시)-3-옥소-1람다5,2-벤즈요오다옥솔-1-일 아세테이트(548 mg, 1.29 mmol)를 3-{5-[(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온(222 mg, 0.65 mmol) 및 CH_2Cl_2(10 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MPLC(헥산 중 10 내지 100% EtOAc)로 정제하여 (2S)-1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피롤리딘-2-카브알데하이드(67 mg, 30%)를 수득하였다.

[0981] **실시예 32: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]아미노}피라진-2-카복스아미드의 합성**.



[0982]

[0983] 단계 1: 3급-부틸 4-[5-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트.

[0984] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(322 mg, 1.00 mmol), 3급-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(293 mg, 1.05 mmol), (아세틸옥시)팔라디오 아세테이트 (74 mg, 0.33 mmol), [2'-(디페닐포스파닐)-[1,1'-비나프탈렌]-2-일]디페닐포스판(206.27 mg, 0.33 mmol) 및 Cs_2CO_3(981 mg, 3.01 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 5회 역충전시켰다. 혼합물을 100℃에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH/EtOAc로 세척하는 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 3급-부틸 4-[5-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트(0.2920 g, 51.7%)를 수득하였다.

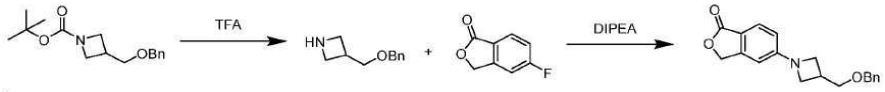
[0985] 단계 2: 3급-부틸 4-[5-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트.

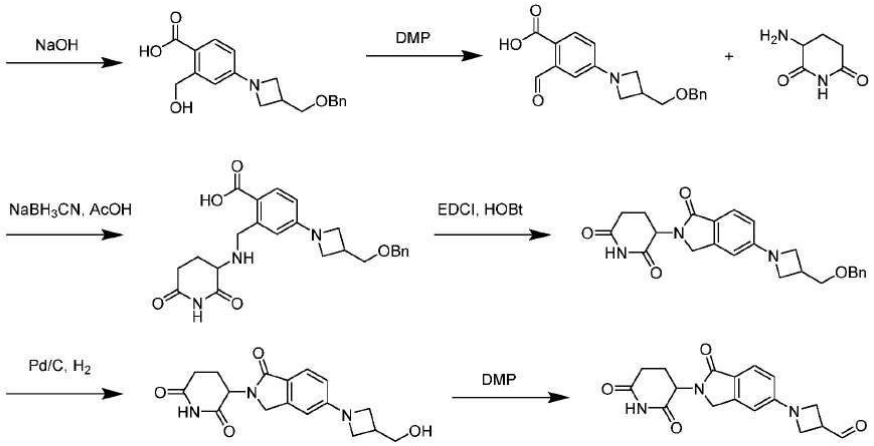
[0986] H_2O_2(수중 30%, 0.88 mL, 0.09 mmol)를 rac-3급-부틸 4-[5-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트(292 mg, 0.52 mmol), Cs_2CO_3(169 mg, 0.52 mmol), DMSO(0.5 mL) 및 MeOH(10 mL)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. EtOAc을 가하고 유기 상을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 4-[5-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트(0.279 g, 92.6%)를 수득하였다.

[0987] 단계 3: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]아미노}피라진-2-카복스아미드.

[0988] 3급-부틸 4-[5-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트(279 mg, 0.48 mmol), CH_2Cl_2(5 mL) 및 TFA(1 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 카트릿지를 통해 여과하고, 농축시키고 역상 MPLC(H_2O 중 5 내지 90% MeCN)로 정제하여 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]아미노}피라진-2-카복스아미드(0.085 g, 37%)를 수득하였다.

[0989] **실시예 33: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-카브알데하이드의 합성.**

[0990] 

[0991] 

[0992] 단계 1: TFA(1 mL)를 CH_2Cl_2(1 mL) 중 3급-부틸 3-[(벤질옥시)메틸]아제티딘-1-카복실레이트(1 g, 3.62 mmol, 1.1 eq)의 용액에 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 다음 단계로 수행하였다.

[0993] 단계 2: 5-플루오로-3H-2-벤조푸란-1-온(500 mg, 3.29 mmol, 1 eq) 및 i-Pr_2NEt(2.86 mL, 16.4 mmol, 5 eq)를 NMP(4 mL) 중 조 아민에 연속적으로 가하였다. 100℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 H_2O로 퀀칭시켰다. 수득되는 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. MPLC(헥산 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하여 목적한 생성물(848 mg, 2.74 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{19}NO_3$ 요구치: 309, 실측치: m/z = 310 $[M+H]^+$.

[0994] 단계 3: H_2O(1.8 mL) 중 NaOH(439 mg, 11 mmol, 4 eq)의 용액을 MeOH(3.4 mL) 및 THF(3.4 mL) 중 5-{3-[(벤질옥시)메틸]아제티딘-1-일}-3H-2-벤조푸란-1-온 (848 mg, 2.74 mmol, 1 eq.)의 용액에 가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 휘발물을 제거하였다. 수득되는 혼합물을 H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 수성 상을 수성 1.5 N HCl로 pH 6으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 다음 단계로 수행하였다(659 mg, 2.01 mmol, 73% 수율). LCMS: $C_{19}H_{21}NO_4$ 요구치: 327, 실측치: m/z = 328 $[M+H]^+$.

[0995] 단계 4: 데스-마틴 퍼요오디난(774 mg, 1.83 mmol, 1.1 eq)을 CH_2Cl_2(8.3 mL) 중 4-{3-[(벤질옥시)메틸]아제티딘-1-일}-2-(하이드록시메틸)벤조산(543 mg, 1.66 mmol, 1 eq)의 용액에 가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 10 중량% 수성 $Na_2S_2O_3$의 균등 혼합물로 퀀칭시켰다. 30분 동안 교반한 후, 수득되는 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 5% MeOH)로 목적한 생성물(435 mg, 1.34 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. LCMS: $C_{19}H_{19}NO_4$ 요구치: 325, 실측치: m/z = 326 $[M+H]^+$.

[0996] 단계 5: NaOAc(203 mg, 2.48 mmol, 1.5 eq.) 및 $NaBH_3CN$(311 mg, 4.94 mmol, 3 eq.)을 MeOH(8.2 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(407 mg, 2.48 mmol, 1.5 eq.) 및 4-(3-((벤질옥시)메틸)아제티딘-1-일)-2-포르밀벤조산 (536 mg, 1.65 mmol, 1 eq.)의 용액에 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 역상 MPLC(H_2O 중 0 내지 70% MeCN)로 목적한 생성물(600 mg, 1.37 mmol, 83% 수율)을 수득하였다. LCMS: $C_{24}H_{27}N_3O_5$ 요구치: 437, 실측치: m/z = 438 $[M+H]^+$.

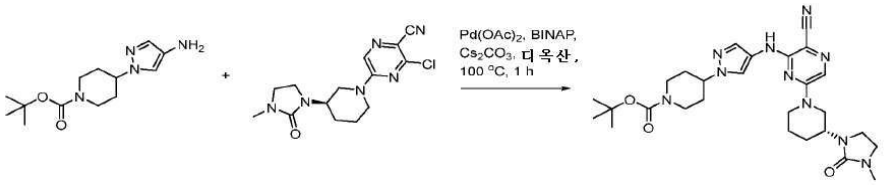
[0997] 단계 6: CH_2Cl_2 중 4-(3-((벤질옥시)메틸)아제티딘-1-일)-2-(((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)메틸)벤조산 (331 mg, 0.76 mmol, 1 eq), EDCI(176 mg, 1.13 mmol, 1.5 eq), HOBt(174 mg, 1.13 mmol, 1.5 eq) Et_3N(316 μL, 2.27 mmol, 3 eq)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O 및 포화된 수성 $NaHCO_3$로 세척하고 감압하에 농축시켰다. MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 3% MeOH)로 목적한 생성물(254 mg, 0.61 mmol,

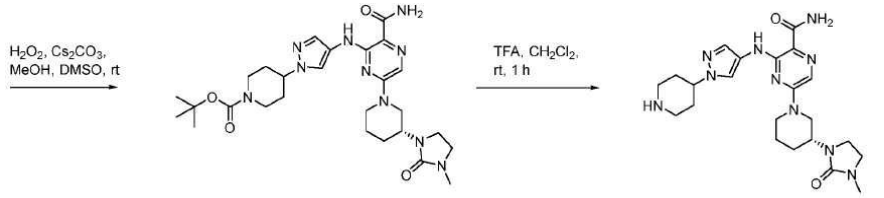
80% 수율)을 수득하였다. LCMS: $C_{24}H_{25}N_3O_4$ 요구치: 419, 실측치: m/z = 420 $[M+H]^+$.

[0998] 단계 7: CH_2Cl_2(5 mL) 및 EtOH(5 mL)의 균등한 혼합물 중 3-(5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 0.24 mmol, 1 eq.)의 용액을 Pd/C(20 mg, 20 중량%)와 함께 H_2의 벌룬(balloon) 하에 교반하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에 농축시키고, 다음 단계(79 mg, 0.24 mmol, 정량적)로 수행하였다. LCMS: $C_{17}H_{19}N_3O_4$ 요구치: 329, 실측치: m/z = 330 $[M+H]^+$.

[0999] 단계 8: 3-(5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(60 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 일반적인 과정을 사용하여 제조함으로써 목적한 생성물(23.9 mg, 0.08 mmol, 46%)을 수득하였다. LCMS: $C_{17}H_{17}N_3O_4$ 요구치: 327, 실측치: m/z = 328 $[M+H]^+$.

[1000] **실시예 34: (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복스아미드의 합성**.

[1001] 

[1002] 

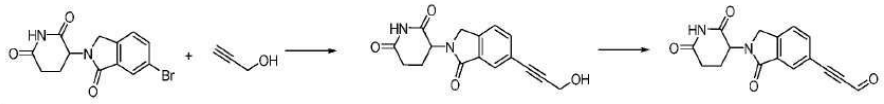
[1003] 실시예 32에 기술된 바와 같이, 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페라진-1-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드와 유사한 양식으로 제조하였다.

[1004] 단계 1: 3급-부틸 4-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피라졸-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.45 g, 2.63 mmol, 85%)를 수득하였다. LCMS: $C_{27}H_{38}N_{10}O_3$ 요구치: 550, 실측치: m/z = 551 $[M+H]^+$.

[1005] 단계 2: 3급-부틸 (R)-4-(4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.19 g, 2.09 mmol, 80%)를 수득하였다. LCMS: $C_{27}H_{40}N_{10}O_4$ 요구치: 569, 실측치: m/z = 570 $[M+H]^+$.

[1006] 단계 3: (R)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피라진-2-카복스아미드(106 mg, 0.23 mmol, 정량적)를 수득하였다. LCMS: $C_{22}H_{32}N_{10}O_2$ 요구치: 468, 실측치: m/z = 469 $[M+H]^+$.

[1007] **실시예 35: 3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)프로피올알데하이드의 합성.**

[1008] 

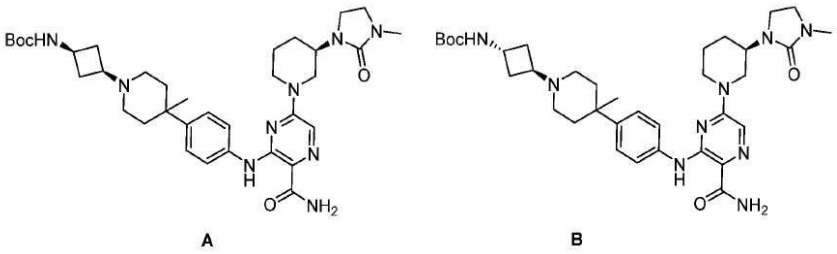
[1009] 단계 1: 3급-부틸 3-({3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]프로프-2-인-1-일}옥시)프로파노에이트와 유사한 방식으로 제조하여 3-(6-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온(30.7 mg, 0.1 mmol, 11.1%)을 수득하였다. LCMS: $C_{16}H_{14}N_2O_4$ 요구치: 298, 실측치: m/z = 299 $[M+H]^+$.

[1010] 단계 2: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카브알데하이드와 유사한 양식으로 제조하여 3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)프로피올알데하이드을 수득하였다. LCMS: $C_{16}H_{12}N_2O_4$ 요구치: 296, 실측치: m/z = 297 $[M+H]^+$.

[1011] **실시예 36: 3-((4-(1-((1s,3s)-3-아미노사이클로부틸)-4-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드 및 3-((4-(1-((1r,3r)-3-아미노사이클로부틸)-4-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[1012] 단계 1: 3급-부틸 ((1s,3s)-3-(4-(4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)사이클로부틸)카바메이트 및 3급-부틸 ((1r,3r)-3-(4-(4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페닐)-4-메틸피페리딘-1-일)사이클로부틸)카바메이트.



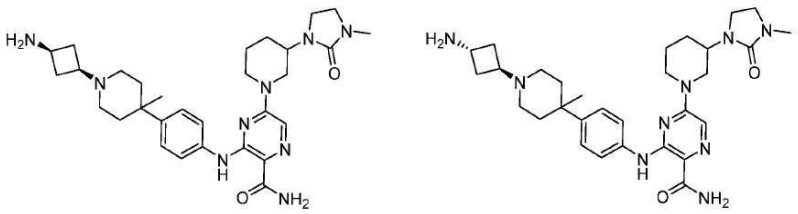
[1013]

[1014] i-Pr_2NEt(115 μL, 0.66 mmol) 및 3급-부틸 N-(3-옥소사이클로부틸)카바메이트(44 mg, 0.24 mmol)를 DCE(2 mL)를 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(4-메틸피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드 트리플루오로아세트산(80 mg, 0.13 mmol)의 현탁액에 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(37 mg, 0.17 mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 추가의 $NaBH(OAc)_3$(25 mg, 0.12 mmol)를 가하였다. 3 내지 4시간 동안 교반한 후, 추가의 3급-부틸 N-(3-옥소사이클로부틸)카바메이트(10 mg, 0.054 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$을 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 황색 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 황색 액체를 수득하였다. MPLC(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 2개의 이성체를 분리하였다:

[1015] 이성체-A(황색 필름으로서 26 mg, 30%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.92 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.29 (s, 0H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.40 - 5.16 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 26.0, 12.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.44 (s, 10H), 1.27 (s, 4H). LCMS: $C_{35}H_{50}N_9O_4$ 요구치: 660, 실측치: m/z = 662 $[M+H]^+$.

[1016] 이성체-B(황색 필름으로서 17 mg, 20%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.87 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 12.8, 10.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.44 (t, J = 52.0 Hz, 5H), 2.20 (s, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 0H), 1.97 - 1.63 (m, 2H), 1.24 (s, 3H). LCMS: $C_{35}H_{50}N_9O_4$ 요구치: 660, 실측치: m/z = 662 $[M+H]^+$.

[1017] 단계 2: 3-((4-(1-((1s,3s)-3-아미노사이클로부틸)-4-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드 및 3-((4-(1-((1r,3r)-3-아미노사이클로부틸)-4-메틸피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드.

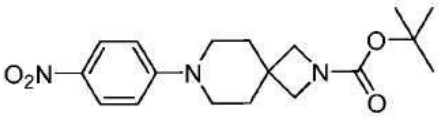


A B

[1018]

[1019] DCM(1 mL) 중 3급-부틸 N-[(1R,3R)-3-{4-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-4-메틸피페리딘-1-일}사이클로부틸]카바메이트(17 mg, 0.03 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(65.38 μL, 0.10 g, 0.85 mmol)을 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, DCM 속에 재-용해하고 재-농축시켰다.

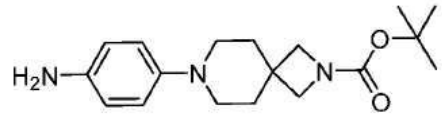
[1020] **실시예 37: 3급-부틸 7-(4-니트로페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트의 합성**.



[1021]

[1022] 3급-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(419 mg, 1.85 mmol), 4-플루오로니트로벤젠(261 mg, 1.85 mmol) 및 탄산칼륨(511 mg, 3.70 mmol)을 DMF(5.00 mL) 속에 90℃에서 밤새 교반하였다. 30 mL의 물을 가하였다. 수득되는 고체를 여과하고 물로 세척한 다음 밤새 공기 건조시켜 3급-부틸 7-(4-니트로페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(606 mg, 94.2%)를 수득하였다. LCMS: $C_{18}H_{25}N_3O_4$ 요구치: 347, 실측치: m/z = 348 $[M+H]^+$.

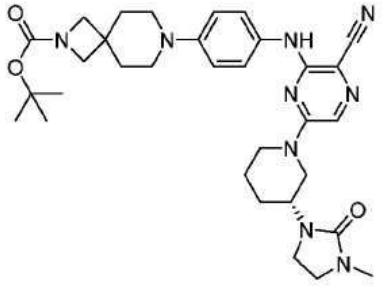
[1023] **실시예 38: 3급-부틸 7-(4-아미노페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트의 합성**.



[1024]

[1025] 3급-부틸 7-(4-니트로페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(606 mg, 1.74 mmol) 및 10% Pd/C(50 mg, mmol)를 EtOH(3.00 mL) 및 에틸 아세테이트(3.00 mL) 속에서 H_2의 벌룬 하에 교반하였다. 2시간 후, 10% Pd/C(50 mg, mmol)를 가하였다. 혼합물을 H_2의 벌룬 하에 밤새 교반한 다음 셀라이트의 플러그(plug)를 통해 여과하고 농축시켜 3급-부틸 7-(4-아미노페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(545 mg, 98.4%)를 수득하였다. LCMS: $C_{18}H_{27}N_3O_2$ 요구치: 317, 실측치: m/z = 318 $[M+H]^+$.

[1026] **실시예 39: 3급-부틸 7-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트의 합성**.

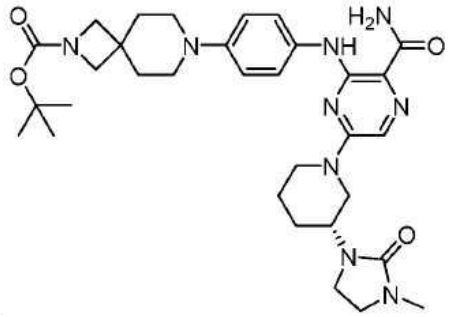


[1027]

[1028] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(209 mg, 0.65 mmol), 3급-부틸 7-(4-아미노페닐)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(207 mg, 0.65 mmol), 및 탄산세슘(0.85 g, 2.61 mmol)을 디옥산(6.00 mL)이 들어있는 바이알에 침착시켰다. 혼합물을 버블링시킬 때까지 바이

알을 진공 상태로 만들고 상부공간을 아르곤으로 5회 역충전시켰다. 아세트산팔라듐(II)(29 mg, 0.13 mmol) 및 BINAP(81 mg, 0.13 mmol)를 가하였다. 바이알을 진공 상태로 만들고 상부공간을 아르곤으로 5 주기 동안 역충전시켰다. 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 물을 가하고 및 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시킨 다음 0 내지 10% MeOH/에틸 아세테이트로 용출시킨 24g 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 7-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(258 mg, 65.8%)를 수득하였다. LCMS: $C_{32}H_{43}N_9O3$ 요구치: 601, 실측치: m/z = 602 $[M+H]^+$.

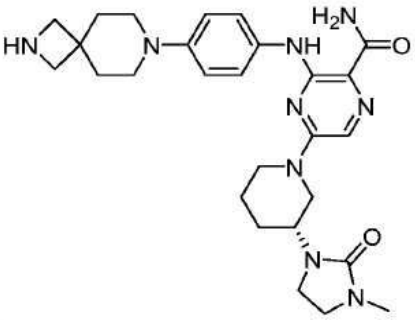
[1029] **실시예 40: 3급-부틸 7-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트의 합성.**



[1030]

[1031] 3급-부틸 7-[4-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트 (258 mg, 0.43 mmol)를 MeOH(6.00 mL) 및 DMSO(3.00 mL) 속에 용해하였다. 탄산세슘(140 mg, 0.43 mmol) 및 1 mL의 35% H_2O_2를 가하였다. 1시간 후, 3 mL의 ACN을 가하였다. 5분 후, 혼합물은 뜨거워졌다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하였다. 유기 층을 2 부분 이상의 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 3급-부틸 7-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(267 mg, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{32}H_{45}N_9O_4$ 요구치: 619, 실측치: m/z = 620 $[M+H]^+$.

[1032] **실시예 41: 3-[(4-{2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드의 합성.**

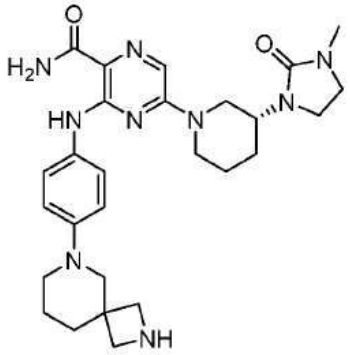


[1033]

[1034] 3급-부틸 7-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(267 mg, 0.43 mmol)을 DCM(2.00 mL) 및 TFA(2.00 mL) 속에 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3-[(4-{2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(223 mg, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{27}H_{37}N_9O_2$ 요구치: 519, 실측치: m/z = 520 $[M+H]^+$.

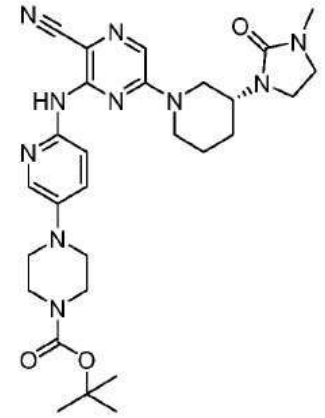
[1035] **실시예 42: 3-[(4-{2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-**

1-일]피라진-2-카복스아미드의 합성.

[1036] 

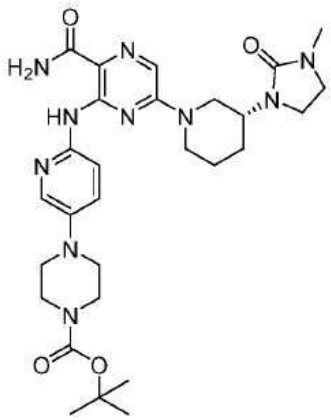
[1037] 3-[(4-{2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드를 3급-부틸 2,6-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(428 mg, 1.89 mmol)로부터 출발하여 3-[(4-{2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드에 대해 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: $C_{27}H_{37}N_9O_2$ 요구치: 519, 실측치: m/z = 520 $[M+H]^+$.

[1038] 실시예 43: 3급-부틸 4-[6-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성.

[1039] 

[1040] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(218 mg, 0.68 mmol), 3급-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트(284 mg, 1.02 mmol), 및 탄산세슘(886 mg, 2.72 mmol)을 디옥산(5.00 mL)이 들어있는 바이알에 침착시켰다. 바이알을 진공 상태로 만들로 상부공간을 아르곤으로 5주기 동안 역충전시켰다. 아세트산팔라듐(II)(31 mg, 0.14 mmol) 및 BINAP(85 mg, 0.14 mmol)를 가하였다. 진공 상태로 만들고 상부공간을 아르곤으로 5주기 동안 역충전시켰다. 혼합물을 다음에 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 10% MeOH/DCM로 용출시킨 24g 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-[6-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트(282 mg, 73.7%)를 수득하였다. LCMS: $C_{28}H_{38}N_{10}O_3$ 요구치: 562, 실측치: m/z = 563 $[M+H]^+$.

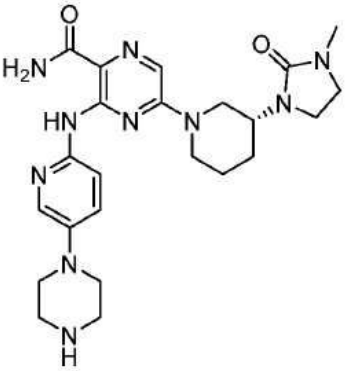
[1041] 실시예 44: 3급-부틸 4-[6-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트의 합성.



[1042]

[1043] MeOH(6.00 mL) 및 DMSO(3.00 mL) 중 3급-부틸 4-[6-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트(280 mg, 0.50 mmol) 및 탄산세슘(162 mg, 0.50 mmol)의 혼합물에 1 mL의 35% 과산화수소를 가하였다. 5시간 후, 3 mL의 아세토니트릴을 가하였다. 5분 후, 혼합물이 더워졌다. 혼합물을 에틸 아세테이트가 들어있는 분별 깔때기로 이동시키고 물로 3회 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 잔사를 0 내지 20% MeOH/에틸 아세테이트로 용출시킨 24g 섬광 컬럼으로 정제하여 3급-부틸 4-[6-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트(191 mg, 66.1%)를 수득하였다. LCMS: $C_{28}H_{40}N_{10}O_4$ 요구치: 580, 실측치: m/z = 581 $[M+H]^+$.

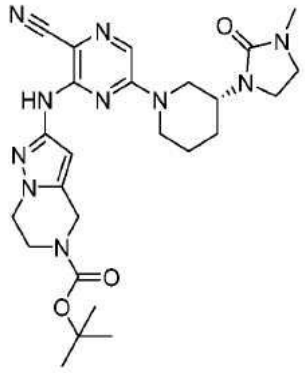
[1044] **실시예 45: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노}피라진-2-카복스아미드.**



[1045]

[1046] 3급-부틸 4-[6-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트(40 mg, 0.07 mmol)에 디옥산(1.00 mL, 0.15 g, 4.00 mmol) 및 DCM(1.00 mL) 중 4M 염화수소 용액을 가하였다. 20분 후에 혼합물을 농축시켜 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노}피라진-2-카복스아미드(33 mg, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{23}H_{32}N_{10}O_2$ 요구치: 480, 실측치: m/z = 481 $[M+H]^+$.

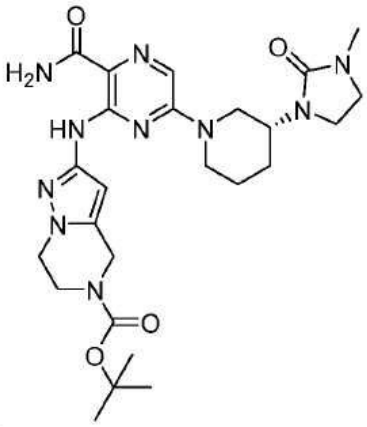
[1047] **실시예 46: 3급-부틸 2-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트의 합성.**



[1048]

[1049] 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴 (299 mg, 0.93 mmol), 3급-부틸 2-아미노-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(222 mg, 0.93 mmol), 및 탄산세슘(1.21 g, 3.73 mmol)을 디옥산(6.00 mL)이 들어있는 바이알에 침착시켰다. 진공을 혼합물이 버블링될 때까지 바이알을 진공 상태로 만든 다음 상부 공간을 아르곤으로 5 주기 동안 역충전시켰다. BINAP(116 mg, 0.19 mmol) 및 아세트산팔라듐(II)(42 mg, 0.19 mmol)을 가하였다. 혼합물이 버블링될 때까지 진공 상태로 만든 다음 상부 공간을 아르곤으로 5 주기 동안 역충전시켰다. 혼합물을 90℃까지 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고 여과하였다. 수득되는 용액을 농축시키고 0 내지 10% MeOH/에틸 아세테이트로 용출시킨 40g 컬럼 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 2-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(0.285 g, 58.5%)를 수득하였다. LCMS: $C_{25}H_{34}N_{10}O_3$ 요구치: 522 실측치: m/z = 523 $[M+H]^+$.

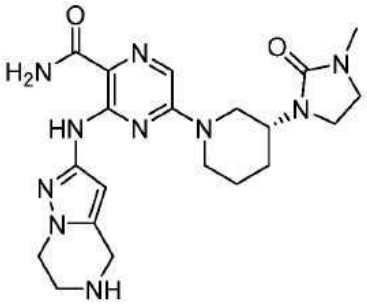
[1050] **실시예 47: 3급-부틸 2-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트의 합성.**



[1051]

[1052] MeOH(6.00 mL) 및 DMSO(3.00 mL) 중 3급-부틸 2-({3-시아노-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(285 mg, 0.55 mmol)의 혼합물에 탄산세슘(178 mg, 0.55 mmol)에 이어 35% 과산화수소(0.10 mL, 0.04 g, 1.09 mmol)를 가하였다. 40분 후, 반응물을 3 mL의 아세토니트릴로 퀀칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트가 들어있는 분별 깔때기로 이동시키고 물로 2회 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 3급-부틸 2-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(0.295 g, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{25}H_{36}N_{10}O_4$ 요구치: 540, 실측치: m/z = 541 $[M+H]^+$.

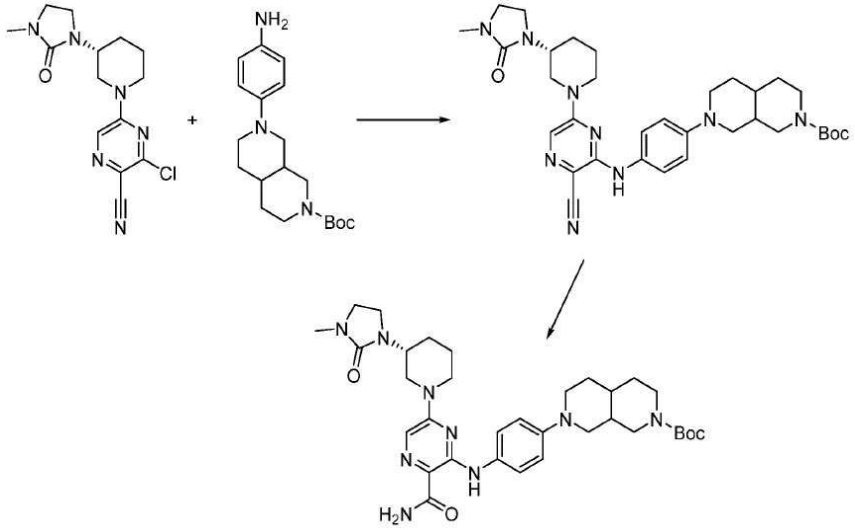
[1053] **실시예 48: 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일아미노}피라진-2-카복스아미드의 합성.**



[1054]

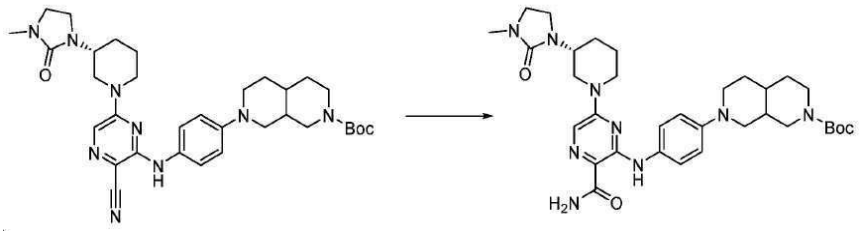
[1055] 3급-부틸 2-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)-4H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-5-카복실레이트(24 mg, 0.04 mmol)를 DCM(1.00 mL) 및 TFA(1.00 mL) 속에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일아미노}피라진-2-카복스아미드(0.020 g, 100%)를 수득하였다. LCMS: $C_{20}H_{28}N_{10}O_2$ 요구치: 440, 실측치: m/z = 441 $[M+H]^+$.

[1056] **실시예 49: 5-((R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((4-(옥타하이드로-2,7-나프티리딘-2(1H)-일)페닐)아미노)피라진-2-카복스아미드의 합성**.



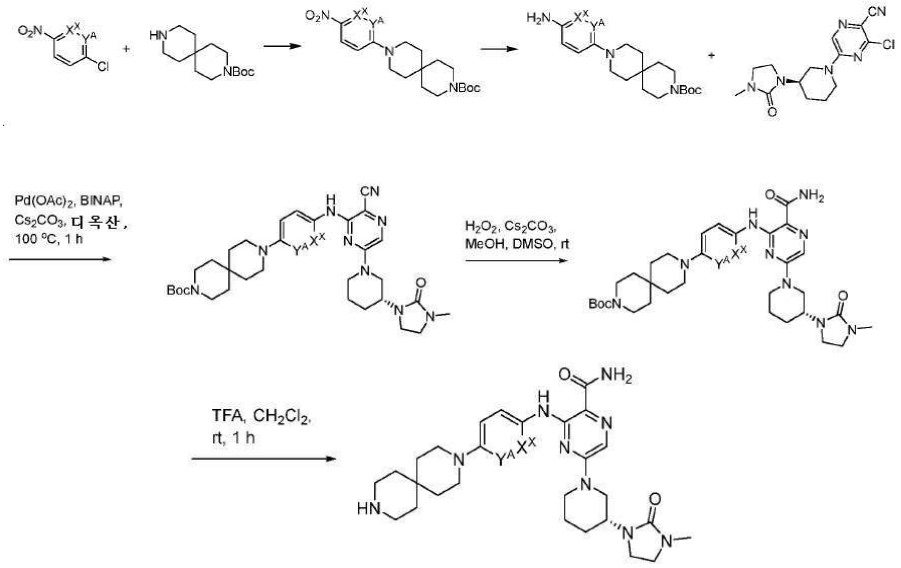
[1057]

[1058] 단계 1: 아르곤 하에, $Pd(OAc)_2$(105 mg, 0.47 mmol)를 탄산세슘(1523.56 mg, 4.68 mmol), 3급-부틸 7-(4-아미노페닐)-옥타하이드로-2,7-나프티리딘-2-카복실레이트(517 mg, 1.56 mmol), BINAP(291 mg, 0.47 mmol), 및 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카보니트릴(500 mg, 1.56 mmol)을 함유하는 탈기된 디옥산(10.00 mL) 용액에 가하였다. 혼합물을 이후에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트로 분배하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 수득되는 잔사를 이후에 10 내지 95% 구배로 9분에 걸쳐 0.1% TFA가 들어있는 수중 아세토니트릴로 용출하는 역상 제조 HPLC(물 5 mM CSH C18 컬럼, 50x50 mm)로 정제하였다. 목적한 분획을 합하고 농축시켜 생성물을 수득하였다. 당해 물질을 MeOH/DMSO 용액(2 mL) 10:1 속에 하나의 NaOH 펠렛과 함께 용해하였다. 2분 후, 30% 수성 과산화수소 용액(0.5 mL)을 가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응물을 ACN을 첨가하여 퀀칭시켰다. 농축시킨 후 조 반응 혼합물을 이후에 10 내지 95% 구배를 사용하여 9분에 걸쳐 0.1% TFA가 들어있는 수중 아세토니트릴과의 용매로 용출시키는 역상 제조 HPLC(Waters 5 mM CSH C18 컬럼, 50x50 mm)로 정제하였다. 목적한 분획을 합하고 농축시켜 생성물을 수득하였다. LCMS $C_{25}H_{34}N_6O_3$ 요구치: 633, 실측치: m/z = 634 $[M+H]^+$.

[1059] 

[1060] 단계 2: 3급-부틸 7-[4-({3-카바모일-6-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-일}아미노)페닐]-옥타하이드로-2,7-나프티리딘-2-카복실레이트(240 mg, 0.38 mmol)를 1/1 DCM/TFA 용액 2 mL 속에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 농축시켰다. 당해 물질을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[1061] **실시예 50A: (R)-3-((6-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-3-일)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[1062] 

[1063]

[1064] 여기서 X^X 및 Y^A는 각각 독립적으로 CH 또는 N이다.

[1065] 단계 1: 2-클로로-5-니트로피리딘(1 eq; Y^A는 N이고 X^X는 CH이다) 및 3급-부틸 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1 eq)를 DMF:DIEA 용액(10:1 비, 0.1M) 속에서 합하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하였다. 당해 용액을 실리카 겔 상으로 농축시키고 실리카(헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 크로마토그래피하여 3급-부틸 9-(5-니트로피리딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(90%)를 수득하였다. LCMS $C_{19}H_{28}N_4O_4$ 요구치: 376.5 실측치: m/z = 377.4 $[M+H]^+$.

[1066] 단계 2: 단계 1로부터의 정제된 물질을 에탄올 및 물(10:1) 속에 용해하였다. 염화암모늄(3.5 eq) 및 철(3 eq)을 가한 다음 격렬하게 교반하고 90℃에서 9시간 동안 가열하였다. 이후에, 반응물을 여전히 더운 동안 셀라이트로 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트로 추가로 세척하였다. 수득되는 용액을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수 층을 분리하고 에틸 아세테이트로 재-추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피로 3급-부틸 9-(5-아미노피리딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(85%)를 수득하였다. LCMS $C_{19}H_3ON_4O_2$ 요구치: 346.5, 실측치: m/z = 347.4 $[M+H]^+$.

[1067] 단계 3: $Pd(OAc)_2$(73 mg)를 탄산세슘(1.78 g), 3급-부틸 9-(5-아미노피리딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(1.134 g), BINAP(200 mg), 및 3-클로로-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘

-1-일]피라진-2-카보니트릴(700 mg)을 함유하는 탈기된 디옥산(10.00 mL) 용액에 가하였다. 이후에, 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 (R)-9-(5-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)피리딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(800 mg)를 수득하였다. LCMS $C_{33}H_{46}N_{10}O_3$ 요구치: 630, 실측치: m/z = 631 $[M+H]^+$.

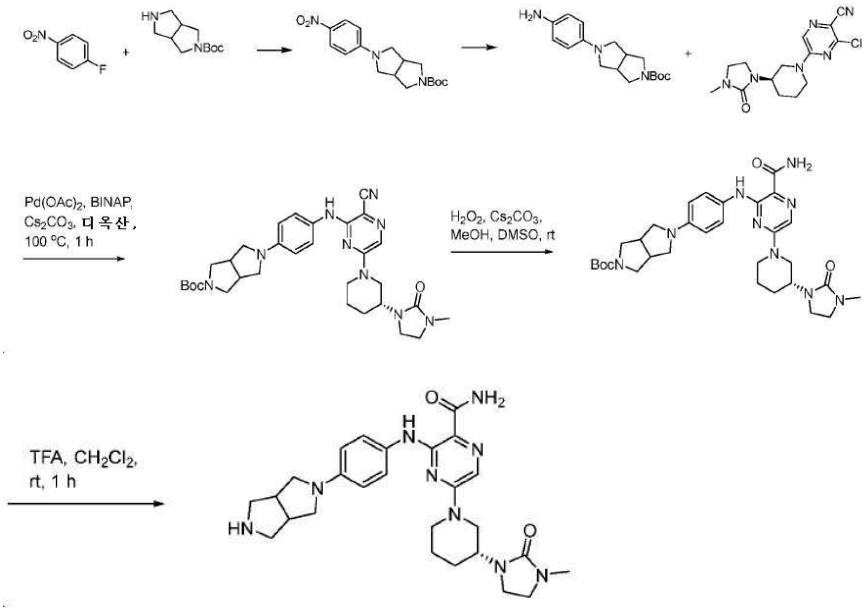
[1068] 단계 4: 출발 물질을 메탄올/DMSO 속에 용해한 다음, NaOH(고체)의 3개의 펠렛을 가하였다. 반응물을 1분 동안 교반한 후 5 mL의 30% 수성 과산화수소 용액을 가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 혼합물을 MPLC(CH_2Cl_2 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 3급-부틸 (R)-9-(5-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)피리딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(750 mg, 91%)를 수득하였다. LCMS $C_{33}H_{48}N_{10}O_4$ 요구치: 648, 실측치: m/z = 649 $[M+H]^+$.

[1069] 단계 5: TFA(2 mL), CH_2Cl_2(15 mL) 및 3급-부틸 (R)-9-(5-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)피리딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(750 mg)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고 물질을 다음 단계로 수행하였다. LCMS $C_{28}H_{40}N_{10}O_2$ 요구치: 548, 실측치: m/z = 549 $[M+H]^+$.

[1070] **실시예 50B: (R)-3-((5-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리딘-2-일)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[1071] 표제 화합물을 실시예 50A의 과정을 사용하나, 2-클로로-5-니트로피리딘을 5-클로로-2-니트로피리딘(여기서 Y^A는 CH이고 X^X는 N이다)으로 치환하여 합성하였다. LCMS $C_{28}H_{40}N_{10}O_2$ 요구치: 548, 실측치: m/z = 549 $[M+H]^+$.

[1072] **실시예 51: 3-((4-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-((R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성.**

[1073] 

[1074]

[1075] 단계 1 내지 5: 파라-플루오로니트로벤젠(1 eq) 및 아민(1 eq)을 DMF 속에서 합한 다음, 탄산칼륨(2 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 여과하였다. 이로부터의 조 물질을 에탄올 및 물(10:1) 속에 용해하였다. 염화암모늄(3.5 eq) 및 철(3 eq)을 가한 후 격렬하게 교반하고 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 이후에, 반응물을 셀라이트로 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트로 추가로 세척하였다. 수득되는 용액을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수 층을 분리하고 에틸 아세

테이트로 재-추출하였다. 합한 유기 층 염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 5-(4-아미노페닐)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트(2개 단계에 걸쳐 37%)를 수득하였다. LCMS $C_{17}H_{25}N_3O_2$ 요구치: 303.4, 실측치: m/z = 304.3 $[M+H]^+$. 3급-부틸 5-(4-아미노페닐)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트를 3-((4-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)페닐)아미노)-5-((R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드에 대하여 전방으로 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노}피라진-2-카복스아미드와 유사한 방식으로 수행하였다.

[1076] **실시예 52: 3-[(4-{1-[(1-{4-[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}아제티딘-3-일)메틸]피페리딘-4-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드의 합성**.

[1077] DCE(1.00 mL) 중 5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드(60 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.27 mL, 1.5 mmol), 1-{4-[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}아제티딘-3-카브알데하이드(55 mg, 0.15 mmol), 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(80 mg, 0.38 mmol)를 가하였다. 90분 후, 물을 가하고 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시킨 다음 10% MeOH/DCM으로 용출시킨 제조 TLC로 정제하여 3-[(4-{1-[(1-{4-[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}아제티딘-3-일)메틸]피페리딘-4-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(0.034 g, 29%)를 수득하였다.

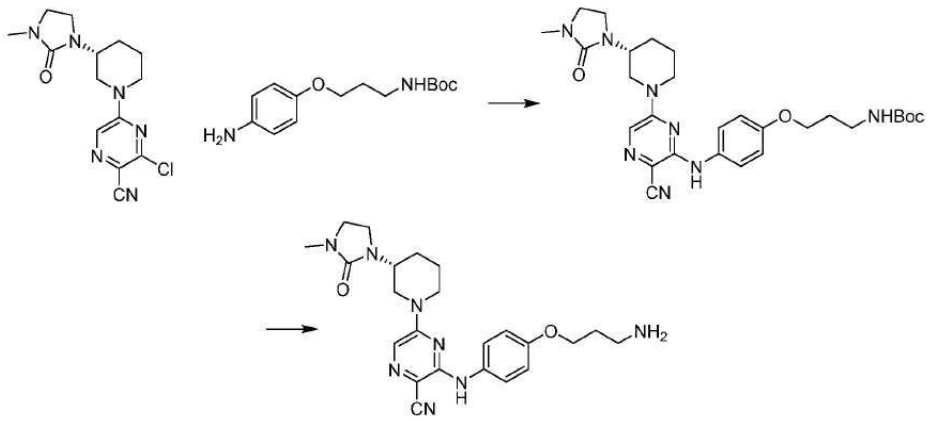
[1078] **실시예 53: 3-[(4-{1-[(1-{4-[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}아제티딘-3-일)메틸]피페리딘-4-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(2-옥소피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드의 합성**.

[1079] DCE(1.00 mL) 중 5-[(3R)-3-(2-옥소피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]-3-{[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노}피라진-2-카복스아미드(16.2 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.06 mL, 0.42 mmol)을 가하였다. 1-{4-[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}아제티딘-3-카브알데하이드(12.9 mg, 0.04 mmol)에 이어 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(22 mg, 0.10 mmol)를 가하였다. 90분 후, 물을 가하고 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 10% MeOH/DCM으로 용출시킨 제조 TLC로 정제하여 3-[(4-{1-[(1-{4-[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}아제티딘-3-일)메틸]피페리딘-4-일}페닐)아미노]-5-[(3R)-3-(2-옥소피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(0.0094 g, 31%)를 수득하였다.

[1080] **실시예 54: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-{[4-(4-{[4-메틸-3-옥소-6-(1,3-티아졸-2-일)피라진-2-일]아미노}페닐)피페리딘-1-일]메틸}피페리딘-1-일)이소인돌-1,3-디온의 합성**

[1081] 1,2-디클로로에탄(1.0 mL) 중 1-메틸-3-{[4-(피페리딘-4-일)페닐]아미노}-5-(1,3-티아졸-2-일)피라진-2-온 (24 mg, 0.065 mmol) 및 1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-카브알데하이드(24 mg, 0.065 mmol)의 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(41 mg, 0.20 mmol)를 가하였다. 30분 후, 1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-카브알데하이드(24 mg, 0.065 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(41 mg, 0.20 mmol)의 추가 부분을 가하였다. 30분 후, 물을 가하고 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층 농축시킨 후 10% MeOH/DCM로 용출시킨 제조 TLC로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-{[4-(4-{[4-메틸-3-옥소-6-(1,3-티아졸-2-일)피라진-2-일]아미노}페닐)피페리딘-1-일]메틸}피페리딘-1-일)이소인돌-1,3-디온(0.017 g, 35%)을 수득하였다.

[1082] **실시예 55: (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴의 합성**.

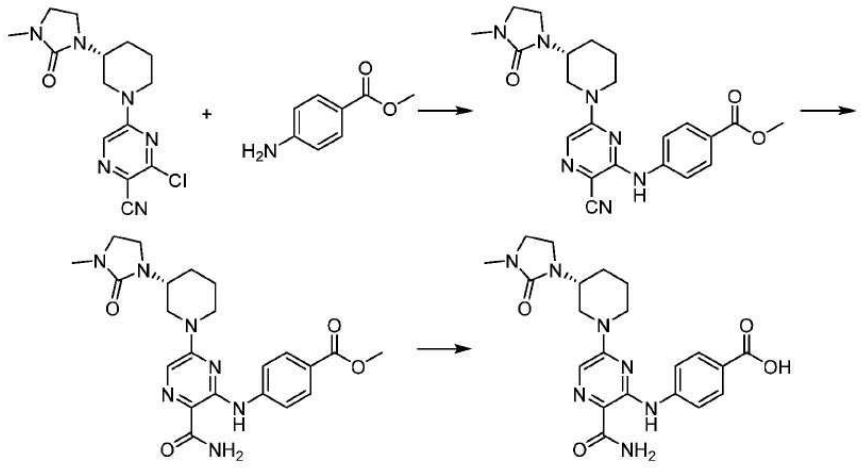


[1083]

[1084] 단계 1. (R)-3-클로로-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴, 아닐린 화합물, $Pd(OAc)_2$(0.15 eq), BINAP(0.15 eq), 및 탄산세슘(2 eq)을 극초단파 튜브 속에서 합하고, 디옥산(0.25 M)을 첨가하였다. 질소를 30초 동안 완전히 버블링한 후, 캡핑하였다. 90℃로 가열하고, 당해 온도를 3시간 동안 유지하여 암색 반응 혼합물을 수득하고 이를 LCMS로 모니터링하였다. 이후에 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트/메탄올로 세척하는, 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질을 실리카 위에 로딩하고 크로마토그래피(실리카, DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여, 목적한 중간체 화합물을 52% 수율로 수득하였다. 3급-부틸 (R)-(3-(4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)페녹시)프로필)카바메이트를 수득하였다. LCMS $C_{28}H_{38}N_8O_4$ 요구치: 550, 실측치: m/z = 551.7 $[M+H]^+$.

[1085] 단계 2. 단계 1로부터의 중간체를 DCM:TFA(5:1 비, 0.2M) 속에 용해하고 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시키고, 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 20% 메탄올)하여 목적한 아민을 92% 수율로 수득하였다. (R)-3-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴를 수득하였다. LCMS $C_{23}H_{30}N_8O_2$ 요구치: 450.6, 실측치: m/z = 451.6 $[M+H]^+$.

[1086] **실시예 56: (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조산의 합성**.



[1087]

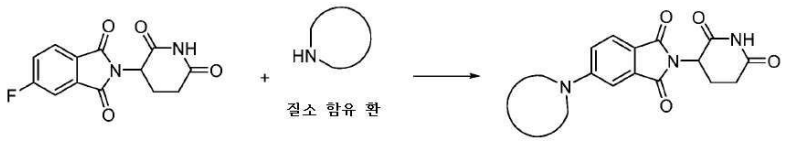
[1088] 단계 1. (R)-3-클로로-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카보니트릴, 아닐린 화합물, Pd(OAc)2 (0.15 eq), BINAP (0.15 eq), 및 탄산세슘(2 eq) 극초단파 튜브 속에서 합한 다음, 디옥산(0.25 M)을 첨가하였다. 질소를 30초 동안 완전히 버블링한 후, 캡핑하였다. 90℃로 가열하고, 당해 온도를 3시간 동안 유지하여 암색 반응 혼합물을 수득하고 이를 LCMS로 모니터링하였다. 이후에 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트/메탄올로 세척하는, 셀라이트를 통해 여과하였다, 조 물질을 실리카 위에 로딩하고 크로마토그래피(실리카, DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여 목적한 중간체 화합물을 74% 수율로 수득하였다. 메틸 (R)-4-((3-시아노-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조에이트를 수득하였다. LCMS

$C_{22}H_{25}N_7O_3$ 요구치: 435.5, 실측치: m/z = 436.6 $[M+H]^+$.

[1089] 단계 2. 당해 물질을 이후에 메탄올/DMSO(10:1) 속에 용해하고 NaOH의 펠렛을 가하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 다음, 35% 과산화물 용액(반응물 mmol당 2 mL의 용액)을 가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 위에서 건조시켰다. 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여 목적한 생성물을 48% 수율로 수득하였다. 메틸 (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조에이트를 수득하였다. LCMS $C_{22}H_{27}N_7O_4$ 요구치: 453.5, 실측치: m/z = 454.6 $[M+H]^+$.

[1090] 단계 3. 출발 물질을 THF(0.1 M) 속에 용해한 다음 2N-LiOH(aq, 25 용적%의 THF)를 가하였다. 반응물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 분별 깔때기 내 에틸 아세테이트/2N HCl 속에 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 염화메틸렌/메탄올(10%)로 추가로 추출하였다. 유기 층 둘 다를 황산마그네슘 위에서 건조시키고 여과한 다음 회전 증발기로 농축시켜 목적한 카복실산을 88% 수율로 추가의 정제없이 수득하였다. (R)-4-((3-카바모일-6-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-일)아미노)벤조산을 수득하였다. LCMS $C_{21}H_{25}N_7O_4$ 요구치: 439.5, 실측치: m/z = 440.6 $[M+H]^+$.

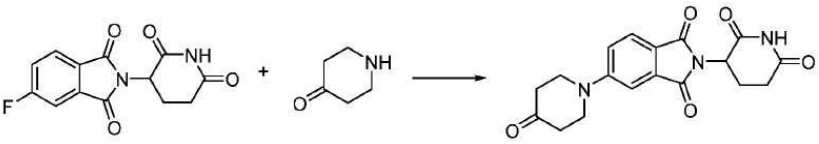
[1091] **실시예 57: 환 부착의 일반적인 전략**



[1092]

[1093] 전형적인 과정에서, 극성 비양성자성 용매, 예를 들면, N-메틸-2 피롤리디논(NMP) , DMF, 또는 DMSO 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(~1 eq.) 및 질소 함유 사이클릭 화합물(~1 eq.)의 혼합물에 유기 염기, 예를 들면, N,N-디이소프로필에틸아민(~3 eq.)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 약 50 내지 약 120℃ 범위의 온도(예컨대, 90℃)에서 약 2 내지 약 24시간(예컨대, 16시간) 동안 가열하였다. 혼합물을 유기 용매, 예를 들면, 에틸 아세테이트로 희석시키고 물로 세척하였다. 유기 층을 1) 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키는 단순한 과정을 사용하여 건조시킨 다음 2) 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 결정화 또는 섬광 크로마토그래피와 같은 방법을 사용하여 추가로 정제시킬 수 있었다.

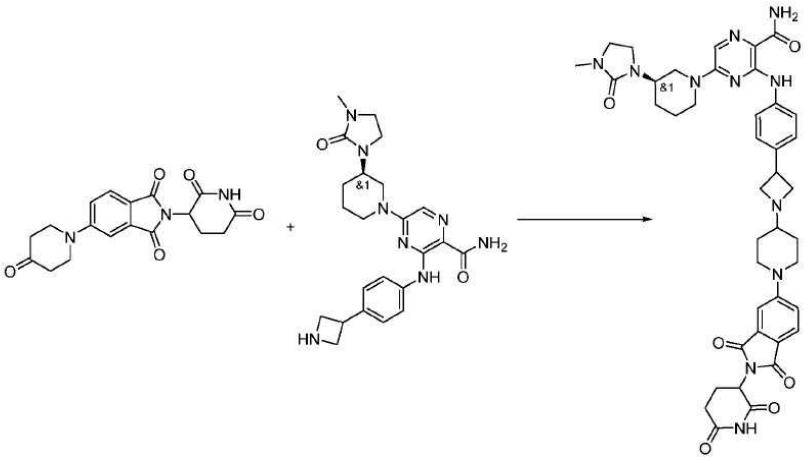
[1094] **실시예 57A: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌-1,3-디온의 합성**



[1095]

[1096] 3 mL의 NMP 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온 (500 mg, 1.81 mmol) 및 4-피페리디논 하이드로클로라이드(245 mg, 1.81 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(703 mg, 5.43 mmol)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 2 부분으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 10 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용출시킨 섬광 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌-1,3-디온(131 mg, 20.4%)을 수득하였다. LCMS: $C_{18}H_{17}N_3O_5$ 요구치: 355, 실측치: m/z = 356 $[M+H]^+$.

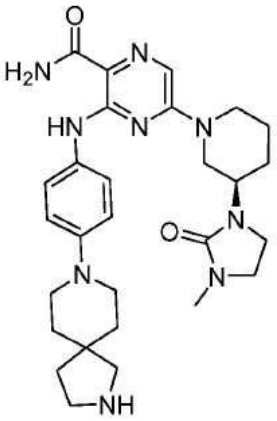
[1097] **실시예 58: 3-{[4-(1-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}아제티딘-3-일)페닐]아미노}-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드의 합성**



[1098]

[1099] 일반적인 과정 2에 따라 3-{[4-(아제티딘-3-일)페닐]아미노}-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(55.0 mg, 0.12 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-옥소피페리딘-1-일)이소인돌-1,3-디온(43.4 mg, 0.12 mmol)으로부터 출발하여 3-{[4-(1-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}아제티딘-3-일)페닐]아미노}-5-[(3R)-3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일]피라진-2-카복스아미드(9.50 mg, 9.9%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 3.67 - 3.49 (m, 4H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (ddd, J = 13.0, 9.8, 3.1 Hz, 2H), 3.10 - 2.83 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 6H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 3H). LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 789, 실측치: m/z = 790 $[M+H]^+$.

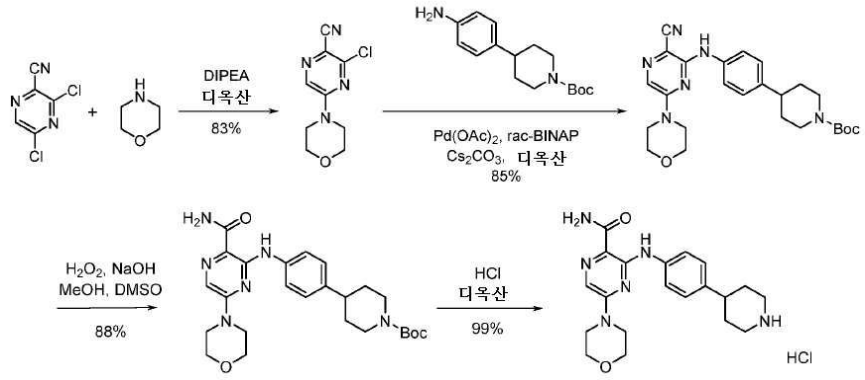
[1100] <u>실시예 59: (R)-3-((4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드의 합성</u>.



[1101]

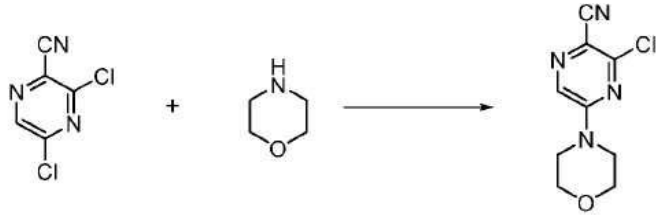
[1102] (R)-3-((4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드를 (R)-3-((4-(2,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)아미노)-5-(3-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복스아미드에 대해 유사한 방식으로 3급-부틸 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-카복실레이트로 출발하여 제조하였다(참고: 실시예 6). LCMS: $C_{28}H_{39}N_9O_2$ 요구치: 519, 실측치: m/z = 520 $[M+H]^+$.

[1103] 실시예 60: 5-모르폴리노-3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-카복스아미드의 합성.



[1104]

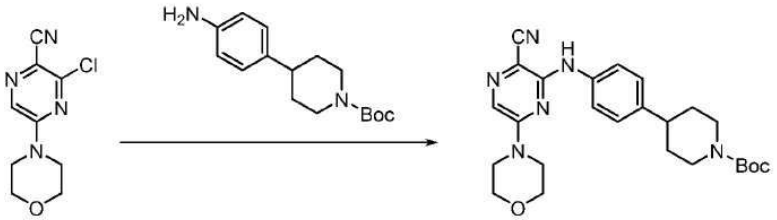
[1105] 단계 1: 3-클로로-5-모르폴리노-피라진-2-카보니트릴.



[1106]

[1107] 무수 DMF(40.0 mL) 중 모르폴린(2.65 mL, 30.4 mmol) 및 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴 1(6.2 g, 35.5 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA(6.4 mL, 36.5 mmol)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 20 mL) 및 염수(3 x 20 mL)로 세척한 다음, 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(5.7 g, 83%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $[M+H]^+$ 225.1.

[1108] 단계 2: 3급-부틸 4-[4-[(3-시아노-6-모르폴리노-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.



[1109]

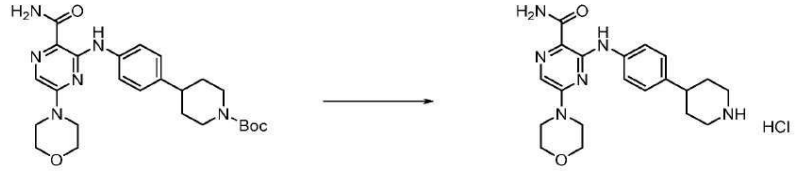
[1110] 무수 디옥산(60.0 mL) 중 3-클로로-5-모르폴리노-피라진-2-카보니트릴(4.06 g, 18.1 mmol), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(5.0 g, 18.1 mmol), rac-BINAP(1.13 g, 1.81 mmol) 및 Cs_2CO_3(17.7 g, 54.3 mmol)의 혼합물을 N_2로 10분 동안 탈기시켰다. $Pd(OAc)_2$(406 mg, 1.81 mmol)를 이후에 가하고 수득되는 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 DCM(100 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 물질을 MeOH(50 mL) 속에 현탁시키고 2분 동안 초음파처리하였다. 수득되는 고체를 여과하고 건조시켜 표제 화합물(7.1 g, 85%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $[M-Boc+H]^+$ 365.3.

[1111] 단계 3: 3급-부틸 4-[4-[(3-카바모일-6-모르폴리노-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.

[1112]

[1113] MeOH(100.0 mL) 및 DMSO(10.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[(3-시아노-6-모르폴리노-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(7.1 g, 15.3 mmol)의 용액에 실온에서 NaOH(수 중 4 M, 7.64 mL 30.6 mmol)에 이어서 H_2O_2(수 중 30%, 6.93 mL, 61.1 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세토니트릴(10 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 30 mL)로 세척한 다음, 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 고체(6.51 g, 88%)로서 수득하였다. MS (ESI) $[M-H]^-$ 481.4.

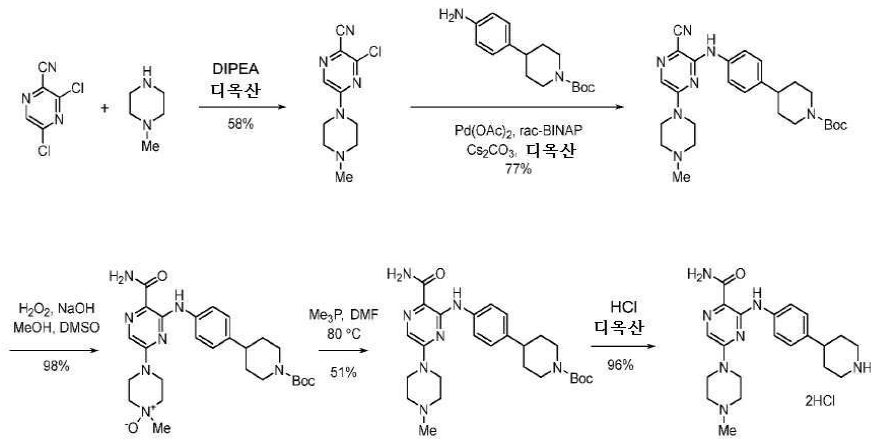
[1114] 단계 4: 5-모르폴리노-3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-카복스아미드 하이드로클로라이드.



[1115]

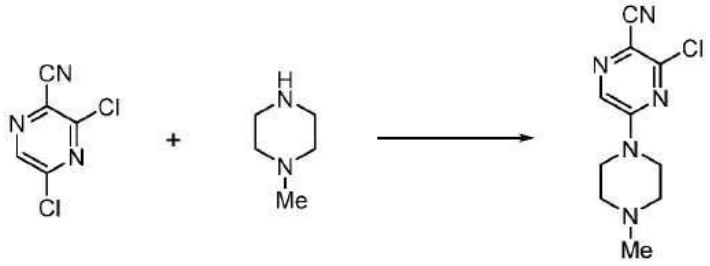
[1116] 무수 DCM(20.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[(3-카바모일-6-모르폴리노-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(6.51 g, 13.5 mmol)의 용액에 실온에서 HCl(35.0 mL, 140 mmol, 디옥산 중 4 M)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득되는 고체를 여과하고, 아세토니트릴(100 mL) 및 DCM(100 mL)으로 세척한 다음, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(5.6 g, 99%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 9.13 - 8.93 (m, 2H), 7.91 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.67 - 3.61 (m, 4H), 3.33 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 4H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 383.2.

[1117] **실시예 61: 5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-카복스아미드.**



[1118]

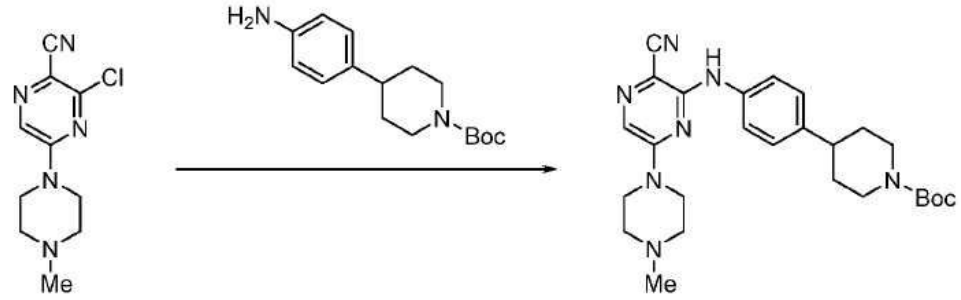
[1119] 단계 1: 3-클로로-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-카보니트릴.



[1120]

[1121] 무수 DMF(40 mL) 중 1-메틸피페라진(3.3 mL, 30.0 mmol) 및 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴(6.1 g, 34.9 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA(6.26 mL, 35.9 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 20 mL) 및 염수(3 x 20 mL)로 세척한 다음, 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(4.1 g, 58%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $[M+H]^+$ 238.1.

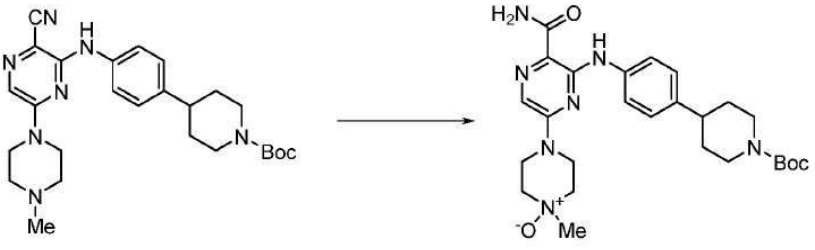
[1122] **단계 2: 3급-부틸 4-[4-[[3-시아노-6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.**



[1123]

[1124] 무수 디옥산(60.0 mL) 중 3-클로로-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-카보니트릴(4.1 g, 17.2 mmol), 3급-부틸 1-(4-아미노페닐)피페리딘-4-카복실레이트(5.0 g, 18.1 mmol), rac-BINAP(1.13 g, 1.81 mmol), 및 Cs_2CO_3(17.7 g, 54.3 mmol)의 혼합물을 N_2로 10분 동안 탈기시켰다. $Pd(OAc)_2$(406 mg, 1.81 mmol)를 이후에 가하고 수득되는 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 DCM(100 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 물질을 MeOH(50 mL) 속에 현탁시키고 2분 동안 초음파처리하였다. 수득되는 고체를 여과하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(6.68 g, 77%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $[M-Boc+2H]^+$ 378.3.

[1125] 단계 3: 3급-부틸 4-[4-[[3-카바모일-6-(4-메틸-4-옥시도-피페라진-4-늄-1-일)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.

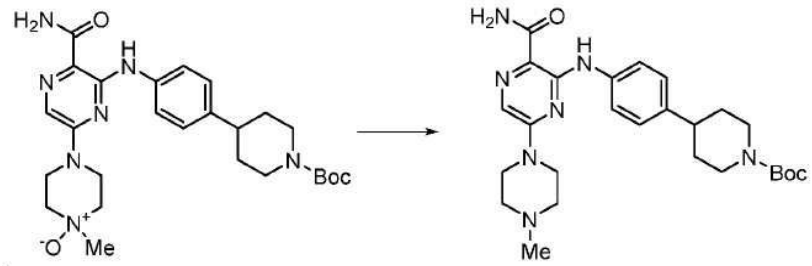


[1126]

[1127] MeOH(100.0 mL) 및 DMSO(10.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[[3-시아노-6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(6.80 g, 14.2 mmol)의 현탁액에 실온에서 수성 NaOH(수중 4 M, 7.1 mL 28.5 mmol)에 이어서, H_2O_2(수중 30%, 6.5 mL, 57.3 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수(50 mL)로 희석시켰다. 수득되는 고체를 여과하고 물(50 mL) 및 냉 MeOH(40 mL)로 세척하여 표제 화합물(7.10 g, 98%)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H),

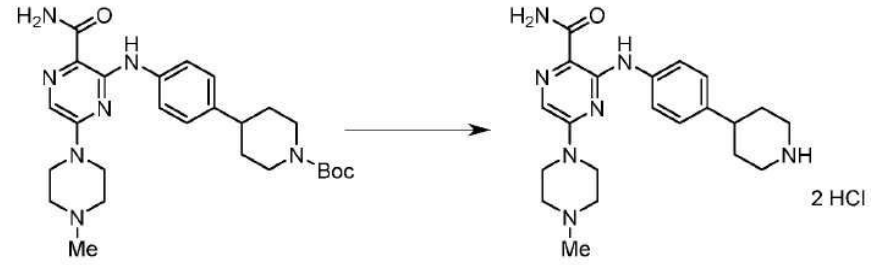
7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). MS (ESI) $[M-H]^+$ 510.5.

[1128] 단계 4: 3급-부틸 4-[4-[[3-카바모일-6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.

[1129] 

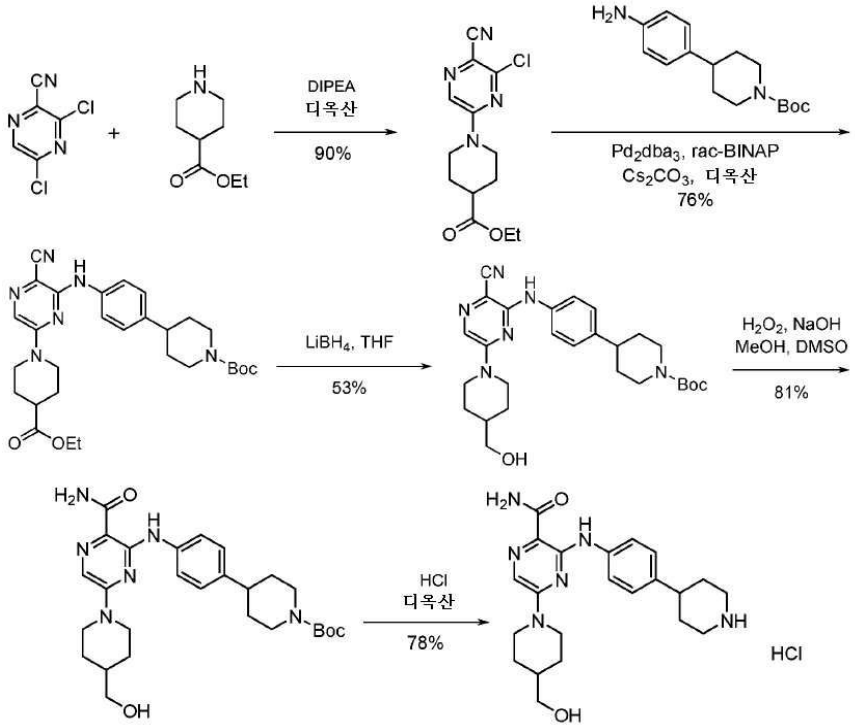
[1130] 무수 DMF(50.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[[3-카바모일-6-(4-메틸-4-옥시도-피페라진-4-이움-1-일)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(4.50 g, 8.80 mmol)의 용액에 실온에서 트리메틸포스핀(44.0 mL, 44.0 mmol, THF 중 1.0 M)을 가하고 수득되는 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL) 및 물(200 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층 염수(3 x 50 mL)로 세척한 다음, 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(2.20 g, 51%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $[M-H]^-$ 494.5.

[1131] 단계 5: 5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-카복스아미드 디하이드로클로라이드.

[1132] 

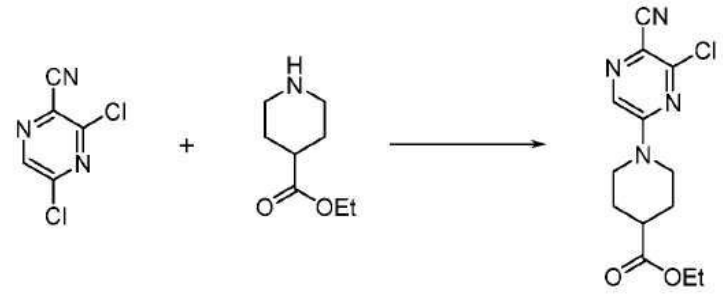
[1133] 무수 DCM(40.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[[3-카바모일-6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(2.60 g, 5.25 mmol)의 용액에 실온에서 HCl(15.0 mL, 60.0 mmol, 디옥산 중 4.0 M)을 가하고 수득되는 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수득되는 고체를 여과하고, DCM(100 mL)으로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(2.35 g, 96%)을 황색-오렌지색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.55 - 11.40 (m, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.21 - 8.99 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 4H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 4H), 1.97 - 1.79 (m, 4H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 396.3.

[1134] 실시예 62: 5-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]-3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-카복스아미드의 합성.



[1135]

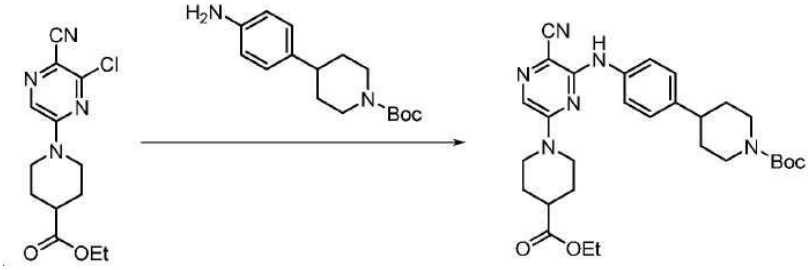
[1136] 단계 1: 에틸 1-(6-클로로-5-시아노-피라진-2-일)피페리딘-4-카복실레이트.



[1137]

[1138] 무수 1,4-디옥산(60.0 mL) 중 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴(6.96 g, 40.0 mmol)의 용액에 실온에서 에틸 피페리딘-4-카복실레이트(6.8 mL, 44 mmol)에 이어 DIPEA(14.0 mL, 80 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발물을 감압하에 증발시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피로 실리카 겔(무수 로딩, 220 g) 상에서 헥산 중 0 내지 40% EtOAc의 구배를 사용하여 정제함으로써 표제 화합물(11.8 g, 90%)을 오일로서 수득하였다. MS (ESI) $[M+H]^+$ 295.2.

[1139] 단계 2: 3급-부틸 4-[4-[[3-시아노-6-(4-에톡시카보닐-1-피페리딜)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.

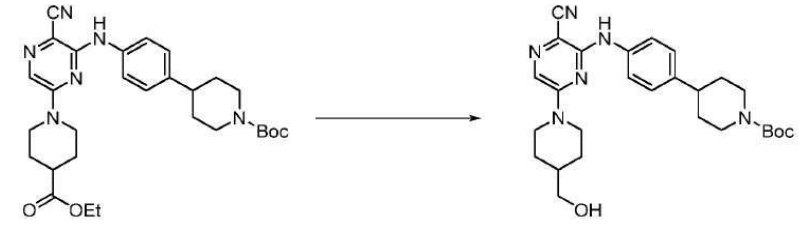


[1140]

[1141] 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(9.95 g, 36.0 mmol), Pd_2DBA_3(1.65 g, 1.80 mmol), rac-BINAP(2.24 g, 3.60 mmol) 및 Cs_2CO_3(29.3 g, 90.0 mmol)의 혼합물에 실온에서 무수 1,4-디옥산(120.0 mL) 중

에틸 1-(6-클로로-5-시아노-피라진-2-일)피페리딘-4-카복실레이트(11.8 g, 36.0 mmol)의 탈기된 용액을 가하였다. 수득되는 혼합물을 N_2로 10분 동안 추가로 살포(sparging)한 다음 90℃에서 1.5 시간 동안 교반하고, 60℃에서 72시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 현탁액을 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 MeOH(50 mL)로 희석시켰다. 수득되는 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 MeOH(20 mL)로 세척하여 표제 화합물(9.1 g)을 수득하였다. 여액을 감압하에 농축시킨 다음, MeOH(25 mL)로 희석시켰다. 수득되는 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 MeOH(10 mL)로 세척하여 표제 화합물(2.7 g)을 수득하였다. 여액을 감압하에 농축시키고 물질을 컬럼 크로마토그래피로 실리카 겔(무수 로딩, 120 g) 상에서 헥산 중 0 내지 50% EtOAc의 구배로 정제하여 조 표제 화합물을 수득하였다. 물질을 MeOH(20 mL)로 희석시켰다. 수득되는 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 MeOH(10 mL)로 세척하여 표제 화합물(2.9 g, 총 14.7 g, 76%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.86 - 2.58 (m, 4H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 13H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) [M-Boc+2H]$^+$ 435.4.

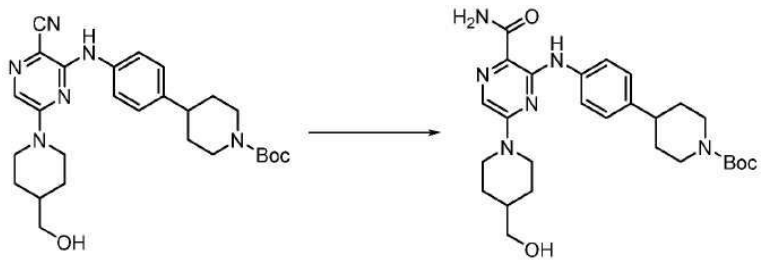
[1142] 단계 3: 3급-부틸 4-[4-[[3-시아노-6-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.



[1143]

[1144] 무수 THF(65 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[[3-시아노-6-(4-에톡시카보닐-1-피페리딜)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(6.95 g, 13.0 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiBH_4$(THF 중 2.0 M, 13.0 mL, 26 mmol)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(65 mL) 및 포화된 NH_4Cl(20 mL) 및 물(50 mL)로 희석시켰다[주목: 주의: 수소 폭발]. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층 염수(50 mL)로 세척한 다음, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피로 실리카 겔(무수 로딩, 120 g) 상에서 헥산 중 0 내지 65% EtOAc를 사용하여 정제함으로써 표제 화합물(3.4 g, 53%)을 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.63 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 5H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.11 (qd, J = 12.0, 11.2, 3.4 Hz, 2H). MS (ESI) [M-Boc+2H]$^+$ 393.3.

[1145] 단계 4: 3급-부틸 4-[4-[[3-카바모일-6-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.

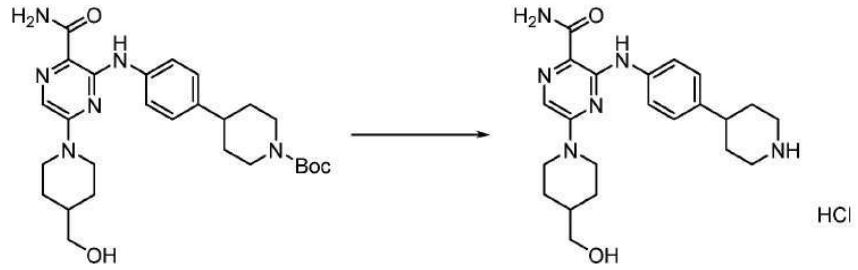


[1146]

[1147] MeOH(50.0 mL) 및 DMSO(5.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[[3-시아노-6-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(3.40 g, 6.90 mmol)의 용액에 실온에서 KOH(426 mg, 7.59 mmol)에 이어 30% 수성 H_2O_2(0.85 mL, 8.3 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음 0℃로

냉각하였다. MeCN(2.0 mL)을 적가하고 이후 수득되는 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc(100 mL) 및 물(50 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 다음, 건조($MgSO_4$)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(2.84 g, 81%)을 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.98 (td, J = 13.0, 2.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.67 (m, 2H), 2.62 (tt, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 5H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.20 - 1.12 (m, 2H). MS (ESI) $[M-H]^-$ 509.5.

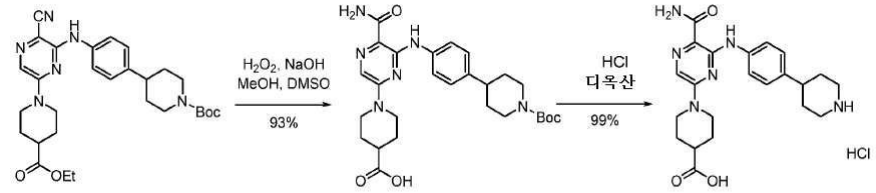
[1148] 단계 5: 5-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]-3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-카복스아미드;하이드로클로라이드.



[1149]

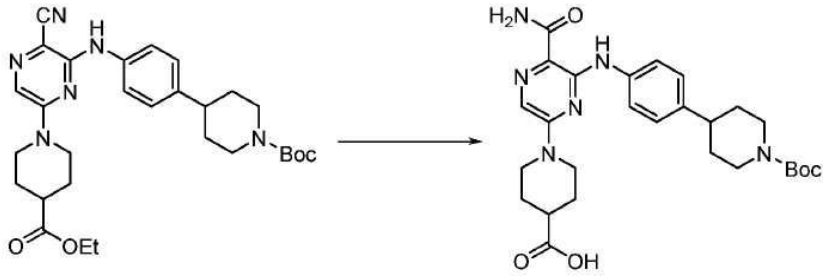
[1150] 무수 1,4-디옥산(30 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[[3-카바모일-6-[4-(하이드록시메틸)-1-피페리딜]피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(2.84 g, 5.56 mmol)의 용액에 실온에서 HCl(디옥산 중 4 M, 11 mL, 44 mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 HCl(디옥산 중 4 M, 11 mL, 44 mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수득되는 현탁액을 Et_2O(100 mL)로 희석시켰다. 수득되는 고체를 여과하고 MeCN(25 mL), DCM(25 mL) 및 Et_2O(25 mL)로 세척하였다. 고체를 MeOH(50 mL) 속에 현탁시키고 30분 동안 교반한 다음 Et_2O(100 mL)글 가하였다. 수득되는 현탁액을 여과하고, 고체를 Et_2O(25 mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(2.19 g, 78%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 9.23 - 9.13 (m, 1H), 9.13 - 9.02 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 4H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.23 - 1.11 (m, 2H). *-OH 신호는 관찰되지 않았다. MS (ESI) [M+H]+ 411.3.

[1151] 실시예 63: 1-[5-카바모일-6-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-일]피페리딘-4-카복실산의 합성



[1152]

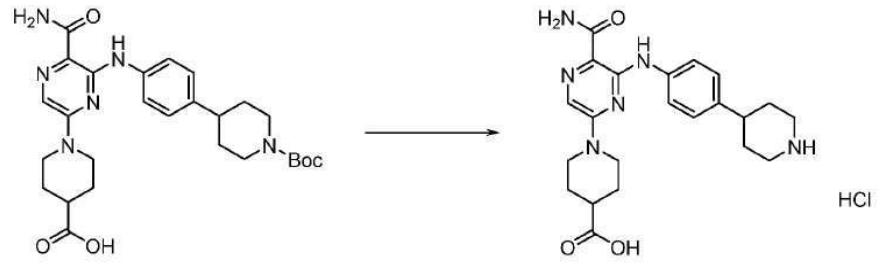
[1153] 단계 1: 1-[6-[4-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)아닐리노]-5-카바모일-피라진-2-일]피페리딘-4-카복실산.



[1154]

[1155] MeOH(75.0 mL) 및 DMSO(5.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[[3-시아노-6-(4-에톡시카보닐-1-피페리딜)피라진-2-일]아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트의 용액에 실온에서 KOH(1.41 g, 25.1 mmol)에 이어 30% 수성 H_2O_2(1.3 mL, 13 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 교반한 다음 추가의 KOH(512 mg, 9.13 mmol) 및 30% 수성 H_2O_2(0.70 mL, 6.9 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, MeCN(2.0 mL)을 적가하였다. 휘발물을 감압하에 증발시키고, 잔사를 물(50 mL)로 희석시켰다. 2 M 수성 $NaHSO_4$(50 mL)를 이어서 가하고, 수득되는 현탁액을 여과하였다. 수집된 고체를 물(3 x 50 mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(5.56 g, 93%)을 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). MS (ESI) $[M-H]^-$ 523.5.

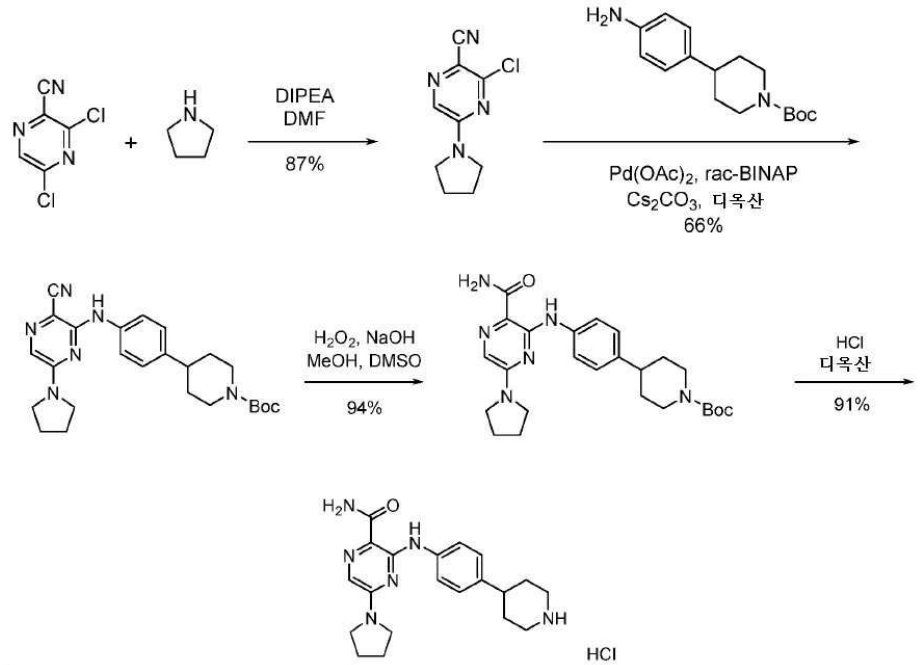
[1156] 단계 2: 1-[5-카바모일-6-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피라진-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드.



[1157]

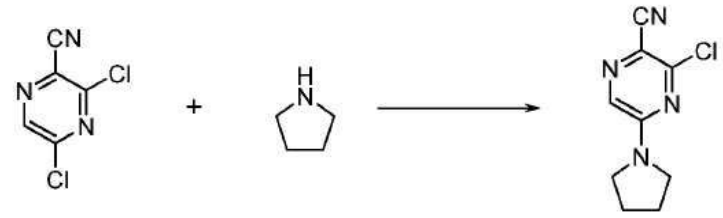
[1158] 무수 1,4-디옥산(50.0 mL) 중 1-[6-[4-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)아닐리노]-5-카바모일-피라진-2-일]피페리딘-4-카복실산(5.56 g, 10.6 mmol)의 용액에 실온에서 HCl(디옥산 중 4 M, 21 mL, 84 mmol)을 가하고 수득되는 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 HCl(디옥산 중 4 M, 21 mL, 84 mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 4시간 동안 실온에서 추가로 교반하였다. 수득되는 현탁액을 Et_2O(100 mL)로 희석시켰다. 수득되는 고체를 여과하고 MeCN(50 mL), DCM(50 mL) 및 Et_2O(50 mL)로 세척하였다. 고체를 MeOH(100 mL) 속에 현탁시키고 30분 동안 교반한 다음 Et_2O(100 mL)을 가하였다. 수득되는 현탁액을 여과하고, 고체를 Et_2O(50 mL)로 세척한 다음 감압하에 건조시켜 표제 화합물(5.17 g, 99%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 9.19 - 9.09 (m, 1H), 9.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 6H), 1.64 - 1.53 (m, 2H). *-COOH 신호는 관찰되지 않았다. MS (ESI) $[M+H]^+$ 425.3.

[1159] 실시예 64: 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)-5-(피롤리딘-1-일)피라진 2-카복스아미드의 합성.



[1160]

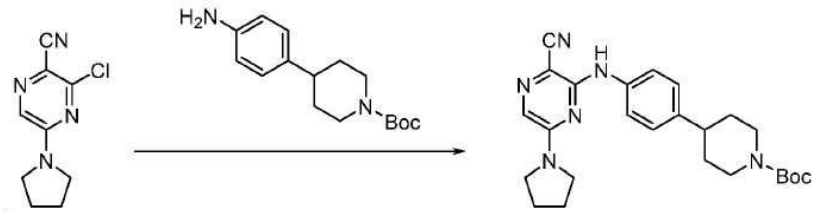
[1161] 단계 1: 3-클로로-5-피롤리딘-1-일-피라진-2-카보니트릴.



[1162]

[1163] 무수 DMF(20.0 mL) 중 피롤리딘 (1.52 mL, 18.2 mmol) 및 3,5-디클로로피라진-2-카보니트릴 (3.17 g, 18.2 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA(3.81 mL, 21.9 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고 수득되는 고체를 여과로 수집한 다음 감압하에 건조시켜 표제 화합물(3.3 g, 87%)을 고체로서 수득하였다. MS (ESI) $[M+H]^+$ 209.1.

[1164] 단계 2: 3급-부틸 4-[4-[(3-시아노-6-피롤리딘-1-일-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.

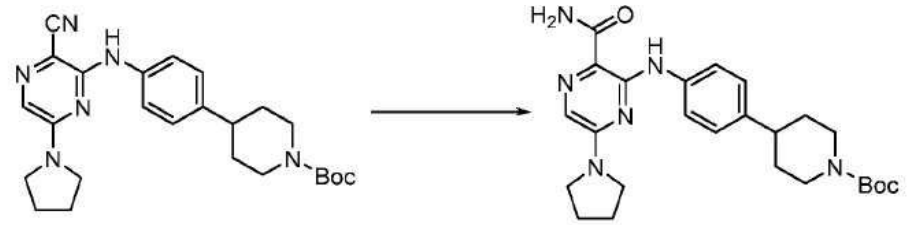


[1165]

[1166] 무수 디옥산(60.0 mL) 중 3-클로로-5-피롤리딘-1-일-피라진-2-카보니트릴(3.40 g, 16.3 mmol), 3급-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.5 0 g, 16.3 mmol), rac-BINAP (1.13 g, 1.81 mmol) 및 Cs_2CO_3(15.9 g, 48.9 mmol)의 혼합물을 N_2로 10분 동안 탈기시켰다. $Pd(OAc)_2$(406 mg, 1.81 mmol)를 이후에 가하고 수득되는 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 현탁액을 셀라이트 상에서 여과하고 DCM(100 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 물질을 MeOH(50 mL) 속에 현탁시키고 2분 동안 초음파처리하였다. 수득되는 고체를 여과하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(4.80 g, 66%)을 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.01 - 1.84

(m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). MS (ESI) $[M-Boc+2H]^+$ 349.3.

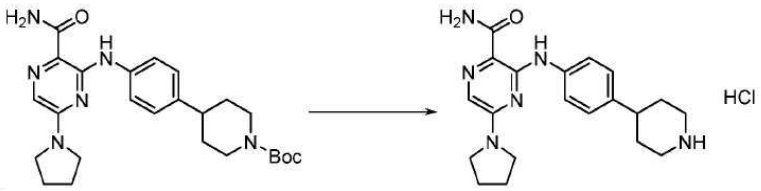
[1167] 단계 3: 3급-부틸 4-[4-[(3-카바모일-6-피롤리딘-1-일-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트.



[1168]

[1169] MeOH(100.0 mL) 및 DMSO(10.0 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[(3-시아노-6-피롤리딘-1-일-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(4.80 g, 10.7 mmol)의 용액에 실온에서 NaOH(수 중 4 M, 5.35 mL 21.4 mmol)에 이어서 H_2O_2(수 중 30%, 4.85 mL, 42.8 mmol)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반한 다음 물(100 mL)을 가하고. 수득되는 고체를 여과하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(4.70 g, 94%)을 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 2.95 - 2.70 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

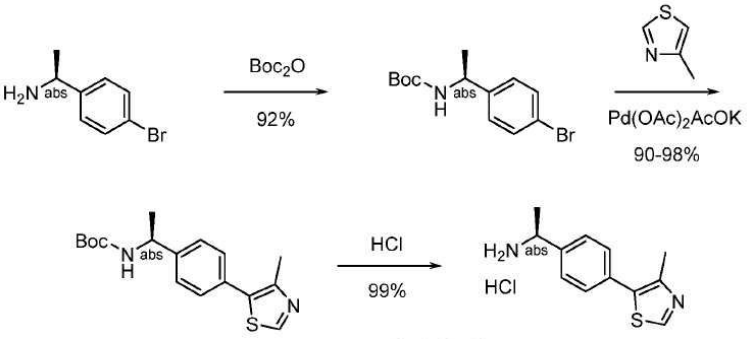
[1170] 단계 4: 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]-5-피롤리딘-1-일-피라진-2-카복스아미드 하이드로클로라이드.



[1171]

[1172] DCM(75 mL) 및 MeOH(25 mL) 중 3급-부틸 4-[4-[(3-카바모일-6-피롤리딘-1-일-피라진-2-일)아미노]페닐]피페리딘-1-카복실레이트(4.80 g, 10.3 mmol)의 용액에 실온에서 HCl(20.0 mL, 80.0 mmol, 디옥산 중 4.0 M)을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, DCM으로 세척한 다음 감압하에 건조시켜 표제 화합물(3.78 g, 91%)을 황색-오렌지색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.42 (s, 1H), 8.97 - 8.76 (m, 2H), 7.82 - 7.59 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 4H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 4H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 367.2.

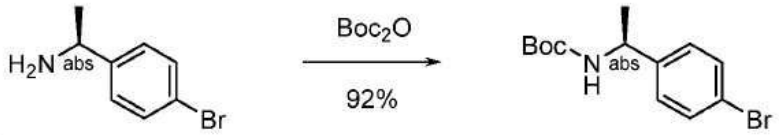
[1173] **실시예 65: (S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄-1-아민 염화수소[중간체 1]의 합성**



(*S*)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄-1-아민 하이드로겐 클로라이드[중간체 1]

[1174]

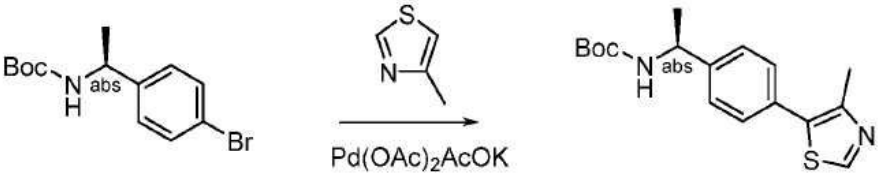
[1175] 단계 1: 3급-부틸 N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트.



[1176]

[1177] DCM(250 mL) 중 (1S)-1-(4-브로모페닐)에탄아민(25.0 g, 125 mmol) 및 BOC 무수물(32.7 g, 150 mmol)의 용액에 0℃에서, TEA(34.8 mL, 250 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물(250 mL)로 희석시키고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층 염수(100 mL)로 세척한 다음 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득되는 고체를 헥산(400 mL)으로 연마하고, 여과하고 헥산(500 mL)으로 세척하여 표제 화합물을 고체(34.5 g, 92%)로서 수득하였다. MS (ESI) $[M-tBu]^+$ 244.0, 246.0.

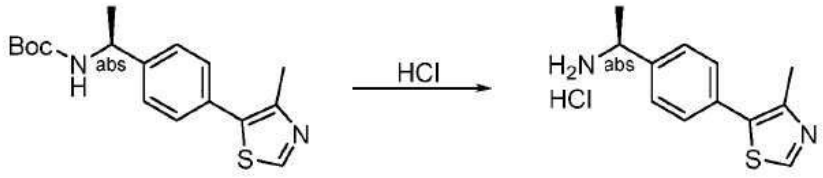
[1178] 단계 2: 3급-부틸 N-[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바메이트.



[1179]

[1180] DMA(100 mL) 중 3급-부틸 N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)에틸]카바메이트(15.0 g, 50.0 mmol), 아세트산칼륨(9.81 g, 100 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(112 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 4-메틸티아졸(9.10 mL, 100 mmol)에 가하였다. 혼합물을 질소로 퍼징(purging)하고 감압하에 둔 다음(3회 주기) 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(250 mL)로 희석시켰다. 수득되는 고체를 여과하고 물(500 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 오븐 속에서 65℃에서 18시간 동안 건조시켜 표제 화합물 15.6 g, 98%)을 수득하였다. MS (ESI) $[M+H]^+$ 319.2.

[1181] 단계 3: (1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에탄아민 하이드로클로라이드 [중간체 1].

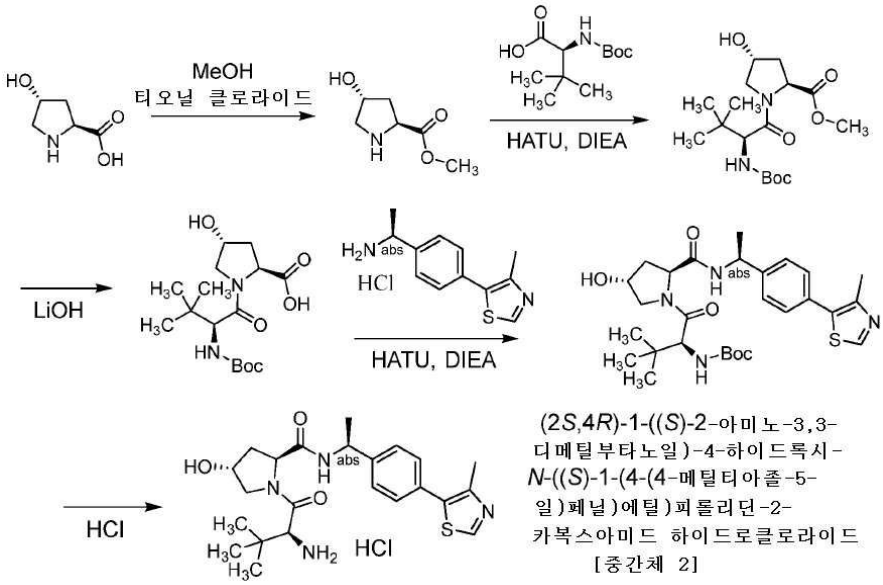


[중간체 1]

[1182]

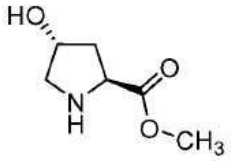
[1183] DCM(200 mL) 중 3급-부틸 N-[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바메이트 (17.4 g, 54.6 mmol)의 용액에 0℃에서 HCl(디옥산 중 4M, 200 mL, 800 mmol)을 가하고 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르(50 mL)로 희석시키고 수득되는 고체를 여과하였다. 고체를 에테르(500 mL)로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 고체(15.0 g, quant)로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 8.69 (br s, 3H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 4.44 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 202.2.

[1184] **실시예 66: (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복스아미드 하이드로클로라이드 [중간체 2]의 합성.**



[1185]

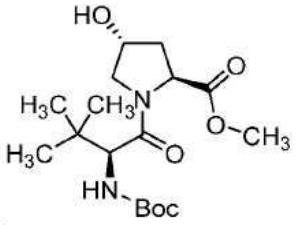
[1186] 단계 1: 메틸 (2S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트.



[1187]

[1188] MeOH(300 mL) 중 (2S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(10.0 g, 76.3 mmol)의 용액에 0℃에서 $SOCl_2$(10.0 mL, 137 mmol)를 질소 하에 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.

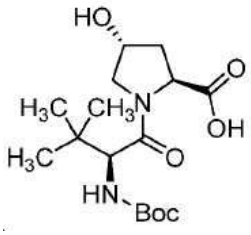
[1189] 단계 2: 메틸 (2S,4R)-1-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트.



[1190]

[1191] DCM(250 mL) 중 메틸 (2S,4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트의 용액에 실온에서, (2R)-2-[(3급-부톡시카보닐아미노)메틸]-3,3-디메틸-부탄산(18.7 g, 80.9 mmol) 및 HATU(43.5 g, 114 mmol)를 순차적으로 가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 DIEA(65 mL, 380 mmol)를 15분에 걸쳐 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5% 시트르산(400 mL) 및 DCM(200 mL)으로 희석시키고 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 1M NaOH(2 x 200 mL) 및 염수(200 mL)로 세척한 다음, 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $[M-BOC]^+$ 259.3.

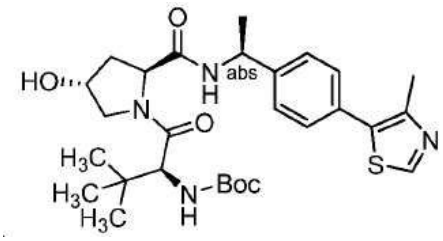
[1192] 단계 3: (2S,4R)-1-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산.



[1193]

[1194] MeOH(372 mL) 및 THF(372 mL) 중 메틸 (2S,4R)-1-[(2S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸-부타노일]-4-하이드록시-피롤리딘-2-카복실레이트(27.4 g, 76.4 mmol)의 용액에 실온에서 수산화리튬 일수화물(7.40 g, 176 mmol)을 가하고 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 증발시켰다. 잔사를 1M NaOH(300 mL)으로 희석시키고 에테르(250 mL)로 세척하였다. 수성 층을 pH 4로 산성화하고 EtOAc(2 x 300 mL)로 추출하였다. 이후에, pH를 1로 조절하고 혼합물을 EtOAc(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층 염수(300 mL)로 세척한 다음, 건조(Na_2SO_4)시키고, 감압하에 여과하여 표제 화합물을 발포체(31 g)로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI) $[M-tBu]^+$ 289.1.

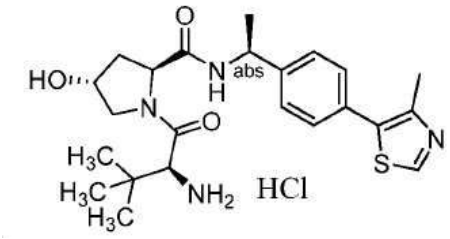
[1195] 단계 4: 3급-부틸 N-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]카바메이트.



[1196]

[1197] DCM(775 mL) 중 (2S,4R)-1-[(2S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸-부타노일]-4-하이드록시-피롤리딘-2-카복실산(27.3 g, 79.2 mmol), (1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에탄아민 하이드로클로라이드(20.2 g, 79.2 mmol) 및 HATU(45.2 g, 119 mmol)의 혼합물에 0℃에서 DIEA(68.0 mL, 396 mmol)를 서서히 가하고 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 5% 시트르산(500 mL)으로 희석시키고 층을 분리하였다. 유기 층을 1M NaOH(2 x 300 mL) 및 염수(300 mL)로 세척한 다음 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 수득되는 고체를 최소량의 MeOH 속에 용해시킨 다음 침전이 관찰될 때까지 물을 가하였다. 수득되는 고체를 여과하고, 에테르(400 mL)로 세척한 다음 진공 오븐 속에서 60℃에서 건조시켜 표제 화합물을 고체(34 g, 79%)로서 수득하였다. MS (ESI) $[M+H]^+$ 545.3.

[1198] 단계 5: (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-하이드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복스아미드 하이드로클로라이드.

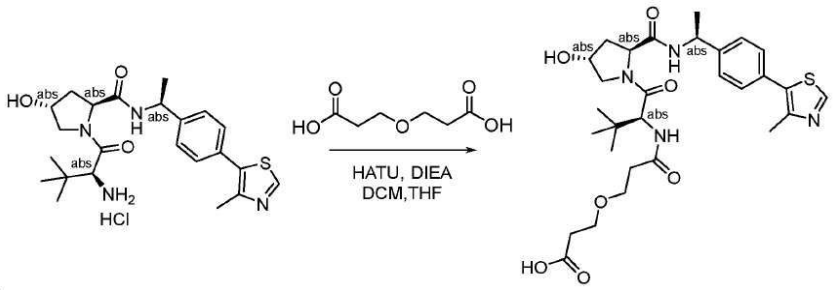


[1199]

[1200] DCM(200 mL) 중 3급-부틸 N-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]카바메이트(34.0 g, 62.0 mmol)의 용액에 0℃에서 HCl 용액(디옥산 중 4M, 200 mL, 800 mmol)을 가하고 혼합물을 실온으로 가온시키고 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(150 mL)로 희석시키고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 증발시키고 PhMe(2 x 100 mL)와 함께 공

증발시켜 표제 화합물을 고체(30.6 g, 92%, 9 중량%의 PhMe 함유)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 4.93 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 3.91 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 445.2.

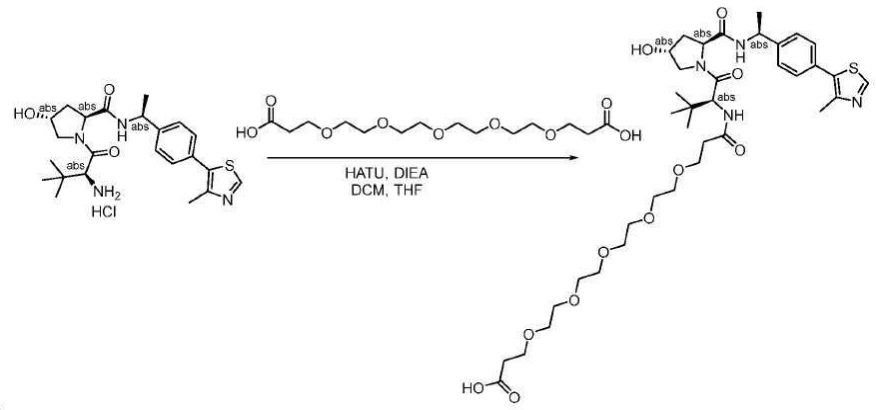
[1201] **실시예 67: 3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로판산의 합성**



[1202]

[1203] DCM(30 mL) 중 3-(2-카복시에톡시)프로판산(1.5 g, 9.4 mmol) 및 HATU(2.6 g, 6.9 mmol)의 용액에 DIEA(5.3 mL, 31 mmol)를 서서히 가하고 용액을 5분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물에 중간체 2(3.0 g, 6.2 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M NaOH(5.0 mL)로 희석시키고 5분 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 5% 시트르산을 사용하여 pH 5로 산성화하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(7 x 50 mL) 및 DCM(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 역상 크로마토그래피로 C18 상에서 10 내지 30% 구배의 MeCN 및 물(0.1% 암모늄 포르메이트/포름산 함유)을 사용하여 정제함으로써 3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로판산을 고체(1.28 g, 35%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 4.92 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.9, 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 589.3.

[1204] **실시예 68: 3-[2-[2-[2-[2-[3-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]아미노]-3-옥소-프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산의 합성**.



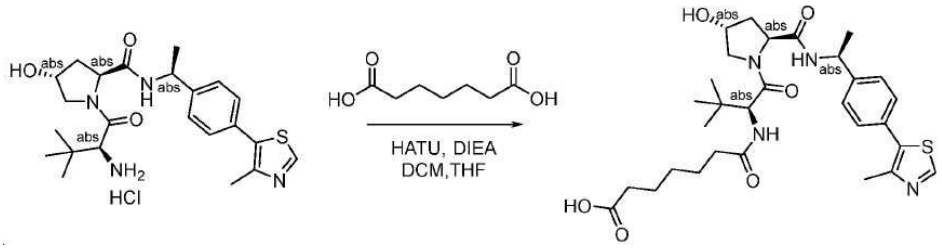
[1205]

[1206] DCM(20 mL) 중

[1207] 3-[2-[2-[2-[2-(2-카복시에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]프로판산(2.0 g, 5.9 mmol) 및 HATU(1.65 g, 4.34 mmol)의 용액에 DIEA(3.38 mL, 19.7 mmol)를 서서히 가하고 용액을 5분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물에 중간체 2(1.9 g, 4.0 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 1M NaOH(10 mL)로

희석시키고 5분 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 5% 시트르산을 사용하여 pH 5로 산성화하고 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(7 x 50 mL) 및 DCM(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 역상 크로마토그래피로 C18 상에서 10 내지 30% 구배의 ACN 및 물(0.1% 암모늄 포르메이트/포름산 함유)을 사용하여 정제함으로써 (S)-21-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)-22,22-디메틸-19-옥소-4,7,10,13,16-펜타옥사-20-아자트리코사노산을 고체(1.38 g, 46%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 4.98 - 4.84 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 6H), 3.54 - 3.41 (m, 16H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 765.4.

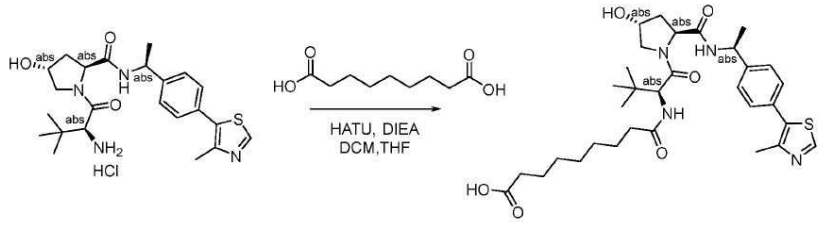
[1208] **실시예 69: 7-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]아미노]-7-옥소-헵탄산의 합성**



[1209]

[1210] DCM(70.0 mL) 중 중간체 2(1.75 g, 3.64 mmol), 헵탄디오산(874 mg, 5.46 mmol) 및 HATU(1.94 g, 5.09 mmol)의 용액에 0℃에서 DIEA(3.11 mL, 18.2 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M NaOH(50 mL)로 희석시키고 1시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 1M NaOH(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 pH 5 내지 6으로 산성화하고 EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 역상 크로마토그래피로 C18 상에서 10 내지 60% 구배의 MeCN 및 물(0.1% 암모늄 포르메이트/포름산 함유)을 사용하여 추가로 정제함으로써 7-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-7-옥소헵탄산을 고체(0.924 g, 43%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 4.92 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.9, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 587.3.

[1211] **실시예 70: 9-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]아미노]-9-옥소-노난산**

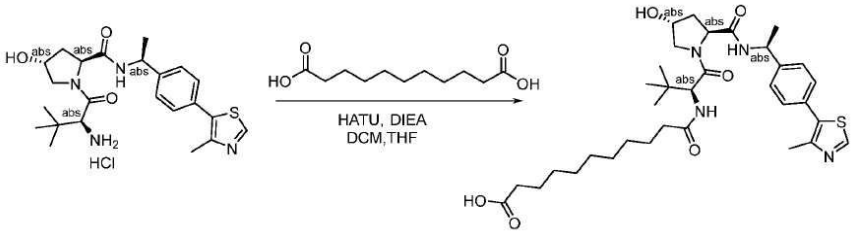


[1212]

[1213] DCM(20 mL) 및 THF(20 mL) 중 중간체 2(2.0 g, 4.2 mmol), 노난디오산(1.2 g, 6.2 mmol) 및 HATU(2.1 g, 5.4 mmol)의 용액에 0℃에서 DIEA(3.56 mL, 20.8 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M NaOH(50 mL)로 희석시키고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 5로 산성화시키고 수성 층을 EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 역상 크로마토그

래피로 C18 상에서 10 내지 40% 구배의 MeCN 및 물(0.1% 암모늄 포르메이트/포름산 함유)를 사용하여 정제함으로써 9-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-9-옥소노난산을 고체(1.00 g, 39%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 6H), 0.94 (s, 9H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 615.7.

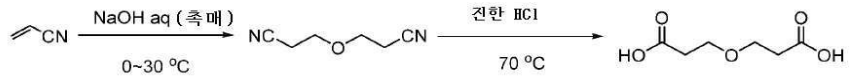
[1214] **실시예 71: 11-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-하이드록시-2-[[(1S)-1-[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]아미노]-11-옥소-운데칸산**

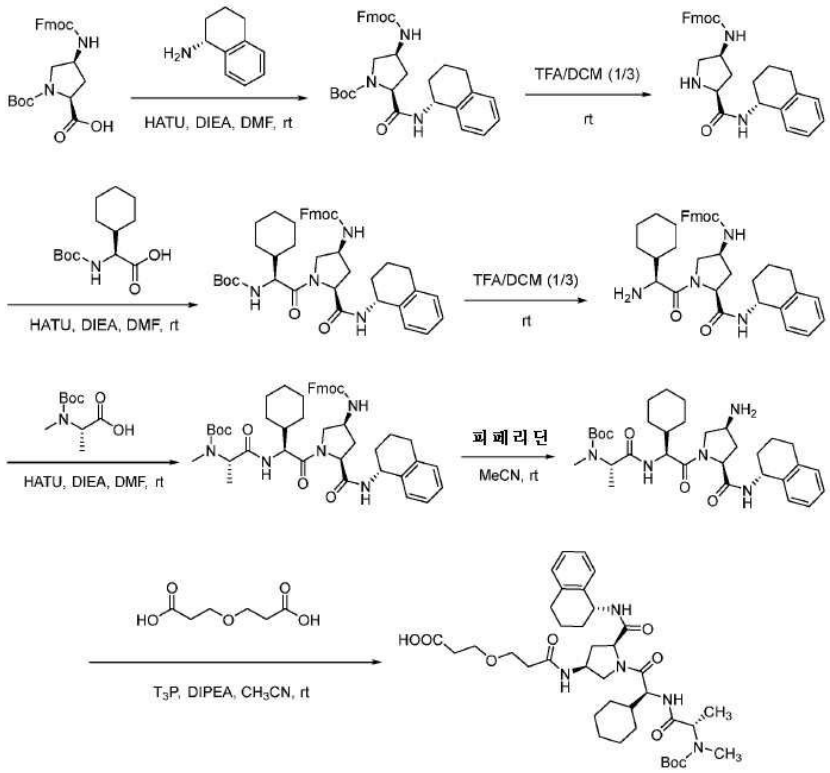


[1215]

[1216] DCM(20 mL) 및 THF(20 mL) 중 중간체 2(2.0 g, 4.2 mmol), 운데칸디오산(1.4 g, 6.2 mmol) 및 HATU(2.4 g, 6.2 mmol)의 용액에 0℃에서 DIEA(3.56 mL, 20.8 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M NaOH(50 mL)로 희석시키고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 5로 산성화하고 수성 층을 EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 감압하에 농축시켰다. 물질을 역상 크로마토그래피로 C18 상에서 10 내지 40% 구배의 MeCN 및 물(0.1% 암모늄 포르메이트/포름산 함유)을 사용하여 정제함으로써 11-(((S)-1-((2S,4R)-4-하이드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-11-옥소운데칸산을 고체(832 mg, 31%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 5.09 (br s, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.9, 8.4, 4.6 Hz, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 10H), 0.94 (s, 9H). MS (ESI) $[M+H]^+$ 643.4.

[1217] **실시예 72: 3-(3-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로판산의 제조.**

[1218]




[1219]

[1220] 단계 1: 3,3'-옥시디프로판니트릴.

[1221] 수성 NaOH(3 mL, 40 중량%)의 교반된 용액에 아크릴로니트릴(17.5 g, 330 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 용액을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 100 mL의 H_2O로 희석시키고 HCl(2 N)을 사용하여 pH 7로 중화시켰다. 수성 용액을 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 3,3'-옥시디프로판니트릴(4.1 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 3.74 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 6.3 Hz, 4H).

[1222] 단계 2: 3,3'-옥시디프로피온산.

[1223] 3,3'-옥시디프로판니트릴(4.1 g, 33 mmol) 및 농축된 HCl(38 mL)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 30 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3,3'-옥시디프로피온산(3.2 g, 2개의 단계에 걸쳐 12%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 4H), 2.42 - 2.40 (m, 4H).

[1224] 단계 3: (2S,4S)-3급-부틸 4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-2-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트.

[1225] DMF(100 mL) 중 (2S,4S)-4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산(10 g, 22.2 mmol), (R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민(3.26 g, 22.2 mmol) 및 DIEA(14.28 g, 111 mmol)의 용액에 HATU(9.26 g, 24.4 mmol)를 가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 200 mL의 H_2O를 가하여 퀀칭시킨 다음 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 (2S,4S)-3급-부틸 4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-2-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(12.0 g, 93 %)를 백색 고체로서 수득하였다. ($C_{35}H_{39}N_3O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 582.3; 실측치, 582.0.

[1226] 단계 4: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((3S,5S)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-

3-일)카바메이트 TFA 염.

[1227] DCM(120 mL) 중 (2S,4S)-3급-부틸 4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-2-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(12 g, 26.54 mmol)의 교반 용액에 TFA(40 mL)를 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((3S,5S)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)카바메이트 TFA 염(13 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{30}H_{31}N_3O_3$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 482.2; 실측치, 482.0.

[1228] 단계 5: 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[(3S,5S)-1-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)카보닐]아미노]-2-사이클로헥실아세틸]-5-[[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]카바모일]피롤리딘-3-일]카바메이트.

[1229] DMF(150 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3S,5S)-5-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-3-일카바메이트 TFA 염(13 g, 27.0 mmol), DIEA(17.44 g, 135 mmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐아미노)-2-사이클로헥실아세트산(6.95 g, 27.0 mmol)의 교반 용액에 HATU(12.33 g, 32.4 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 200 mL H_2O를 가하여 퀀칭시키고 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 10 내지 40% 에틸 아세테이트로 정제함으로써 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[(3S,5S)-1-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)카보닐]아미노]-2-사이클로헥실아세틸]-5-[[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]카바모일]피롤리딘-3-일]카바메이트(5.2 g, 27%)를 무색 오일로서 수득하였다. ($C_{43}H_{52}N_4O_6$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 721.4; 실측치, 721.0.

[1230] 단계 6: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3S,5S)-1-((S)-2-아미노-2-사이클로헥실아세틸)-5-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-3-일카바메이트 TFA 염.

[1231] DCM(90 mL) 중 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[(3S,5S)-1-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)카보닐]아미노]-2-사이클로헥실아세틸]-5-[[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]카바모일]피롤리딘-3-일]카바메이트(5.2 g, 7.22 mmol)의 교반된 용액에 TFA(30 mL)를 가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3S,5S)-1-((S)-2-아미노-2-사이클로헥실아세틸)-5-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-3-일카바메이트 TFA 염(4.48 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. ($C_{38}H_{44}N_4O_4$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 621.3; 실측치, 621.0.

[1232] 단계 7: 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[(3S,5S)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)카보닐](메틸)아미노]프로판아미도]-2-사이클로헥실아세틸]-5-[[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]카바모일]피롤리딘-3-일]카바메이트.

[1233] DMF(50 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3S,5S)-1-((S)-2-아미노-2-사이클로헥실아세틸)-5-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-3-일카바메이트(4.48 g, 7.22 mmol), DIEA(4.66 g, 36.1 mmol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(1.46 g, 7.22 mmol)의 교반 용액에 HATU(3.3 g, 8.68 mmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 100 mL의 H_2O를 가하여 퀀칭시키고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 20 내지 60% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[(3S,5S)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)카보닐](메틸)아미노]프로판아미도]-2-사이클로헥실아세틸]-5-[[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]카바모일]피롤리딘-3-일]카바메이트(5.2 g, 89%)를 무색 오일로서 수득하였다. ($C_{47}H_{59}N_5O_7$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 806.4; 실측치, 806.0.

[1234] 단계 8: 3급-부틸 (S)-1-((S)-2-((2S,4S)-4-아미노-2-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소에틸아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트.

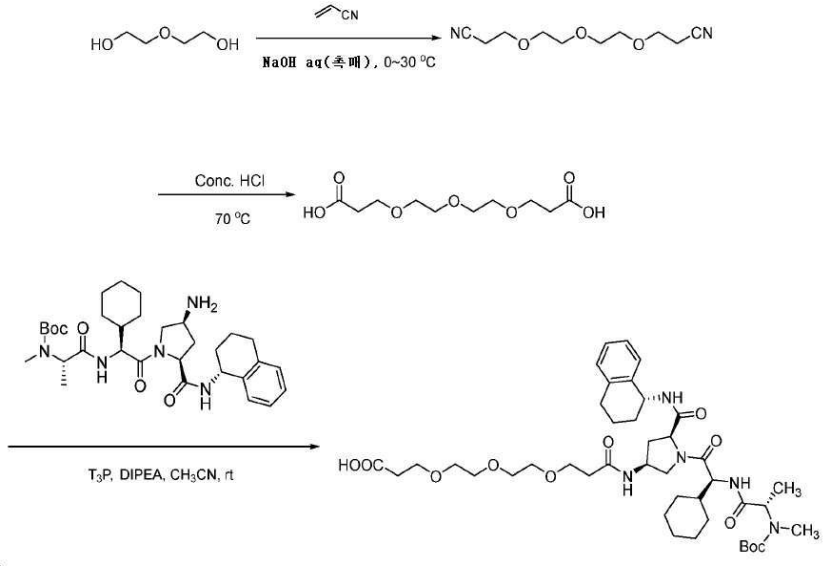
[1235] 아세토니트릴(80 mL) 중 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[(3S,5S)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)카보닐](메틸)아미노]프로판아미도]-2-사이클로헥실아세틸]-5-[[(1R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일]카바모일]피롤리딘-

3-일]카바메이트(5.2 g, 6.46 mmol)의 교반 용액에 피페리딘(5.2 mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수 중 5 내지 95% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 (S)-1-((S)-2-((2S,4S)-4-아미노-2-((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일카바모일)피롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소에틸아미노)-1-옥소프로판-2-일(메틸)카바메이트(3.1656 g, 84%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 - 8.12 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.39 - 6.99 (m, 4H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 5H), 2.50 - 2.27 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.50 (m, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.29 - 0.85 (m, 9H). ($C_{32}H_{49}N_5O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 584.4; 실측치, 584.4.

[1236] 단계 9: 3-(3-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로판산.

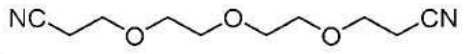
[1237] 아세토니트릴(30 mL) 중 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-아미노-2-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트 (1.5 g, 2.57 mmol), 3,3'-옥시디프로피온산(2.78 g, 12.86 mmol) 및 DIEA(1.65 g, 12.86 mmol)의 교반 용액에 T_3P(12.3 g, 10.28 mmol, 에틸 아세테이트 중 50%)를 질소 하에 가하였다. 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 50 mL의 H_2O를 가하여 퀀칭시키고 수용액을 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수 중 5 내지 50% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 3-(3-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로판산(1.0929 g, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 3H), 5.07 - 5.06 (m, 1H), 4.63 - 4.30 (m, 4H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 4H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.67 - 2.41 (m, 5H), 2.04 - 1.61 (m, 11H), 1.49 (s, 9H), 1.38 - 1.00 (m, 8H). ($C_{38}H_{57}N_5O_9$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 728.4; 실측치, 728.7.

[1238] 실시예 73: 3-(2-(2-(3-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로폭시)에톡시)에톡시)프로판산.



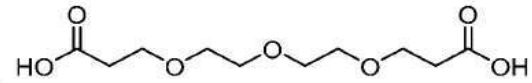
[1239]

[1240] 단계 1: 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))디프로판니트릴.

[1241] 

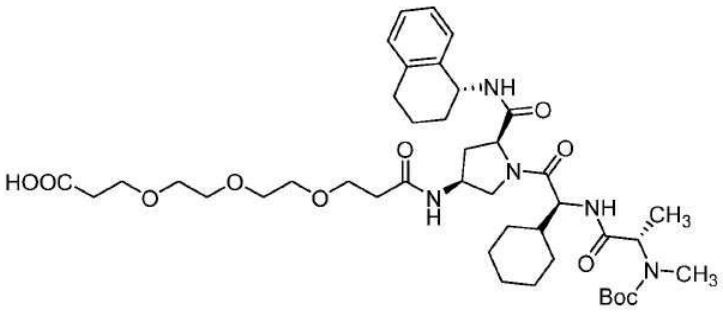
[1242] 2,2'-옥시비스(에탄-1-올)(15 g, 141 mmol) 및 수성 NaOH(1.7 mL, 40 중량%)의 교반 용액에 아크릴로니트릴(17.25 g, 325 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 용액을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 100 mL의 H_2O로 희석하고 HCl(2 N)로 pH 7로 중화시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))디프로판니트릴(26 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.72 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.67 (s, 8H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 4H).

[1243] 단계 2: 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))디프로피온산.

[1244] 

[1245] 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))디프로판니트릴(26 g, 123 mmol) 및 진한 HCl(140 mL)을 70℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 고체를 여과에 의해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 30 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))디프로피온산(20.9 g, 2개 단계에 걸쳐 70%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 4H), 3.51 - 3.47 (m, 8H), 2.44 (t, J = 6.3 Hz, 4H).

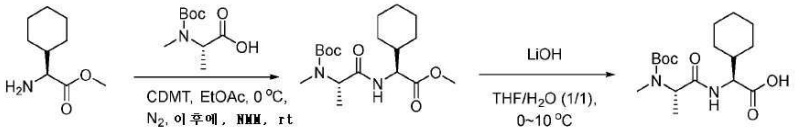
[1246] 단계 3: 3-(2-(2-(3-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로폭시)에톡시)에톡시)프로판산.

[1247] 

[1248] 아세토니트릴(20 mL) 중 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-아미노-2-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(1.0 g, 1.71 mmol), 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-디일))비스(옥시))디프로피온산(1.15 g, 3.43 mmol) 및 DIEA(1.1 g, 8.57 mmol)의 교반 용액에 T_3P(8.66 g, 6.86 mmol, EtOAc 중 50%)를 질소 하에 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 50 mL의 H_2O를 첨가하여 퀀칭시켰다. 수성 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 제조-HPLC로 다음 조건: [(컬럼: X Bridge 제조 OBD C18 컬럼 30×150mm 5um; 이동상 A: 물(10mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유동 속도: 60 mL/min; 구배: 28% B 내지 44% B로 7분; 254/220 nm]을 사용하여 정제함으로써 3-(2-(2-(3-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-3-옥소프로폭시)에톡시)에톡시)프로판산(215.4 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 - 6.98 (m, 3H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 4.51 - 4.49 (m, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 3H), 4.09 (t, J = 8.7

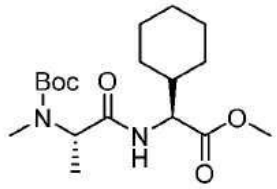
Hz, 1H), 3.60 - 3.58 (m, 4H), 3.49 (s, 8H), 2.75 - 2.73 (m, 5H), 2.35 - 2.31 (m, 5H), 1.99 - 1.50 (m, 11H), 1.40 (s, 9H), 1.30 - 0.82 (m, 9H). ($C_{42}H_{65}N_5O_{11}$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 816.5; 실측치, 816.5.

[1249] 실시예 74: (S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노) 프로판아미도)-2-사이클로헥실아세트산.



[1250]

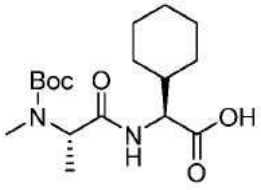
[1251] 단계 1: 메틸 (S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세테이트.



[1252]

[1253] 에틸 아세테이트(300 mL) 중 (S)-메틸-2-아미노 사이클로헥실 아세테이트 하이드로클로라이드(70.0 g, 0.34 mol) 및 (S)-2-(3급-부톡시카보닐(메틸)아미노)프로판산(69.0 g, 0.34 mol)의 용액을 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진(CDMT)(64.7 g, 0.37 mol)으로 질소 하에 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 N-메틸모르폴린(85.8 g, 0.85 mol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 고체 침전물을 여과 제거하고 에틸 아세테이트로 세정하였다. 여액을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척한 다음 10% 시트르산 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 메틸 (S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세테이트(85.0 g, 71%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ($C_{18}H_{32}N_2O_5$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 357.2; 실측치, 357.0.

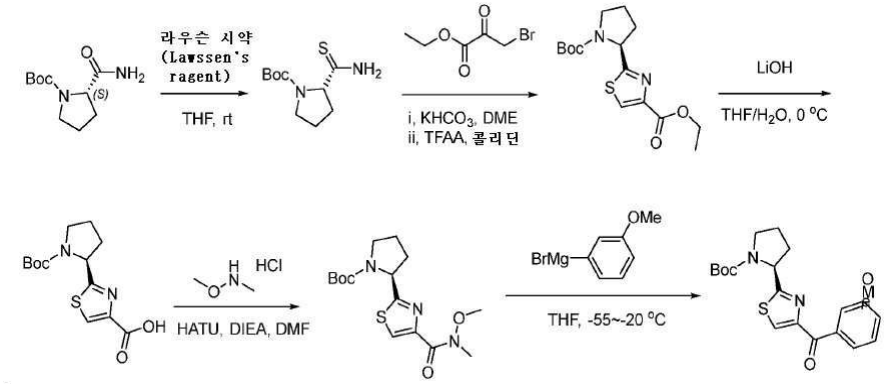
[1254] 단계 2: (S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세트산.

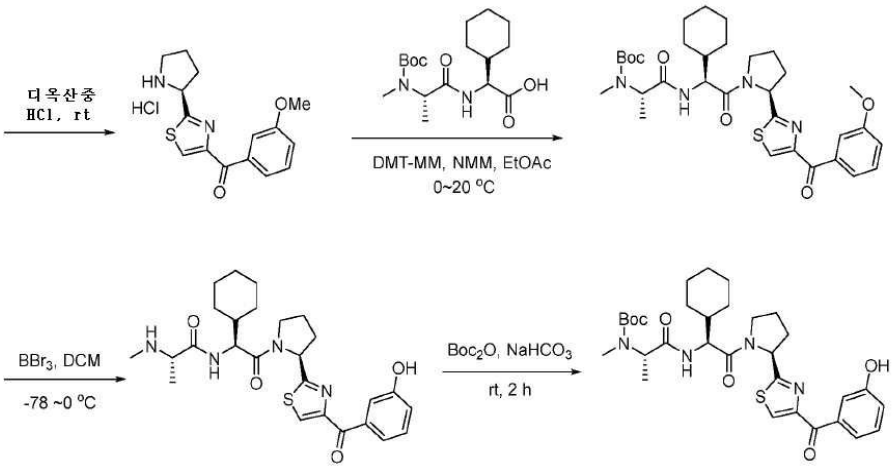


[1255]

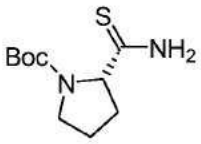
[1256] THF(1.2 L) 중 메틸 (S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노) 프로판아미도)-2-사이클로헥실아세테이트(85.0 g, 0.24 mol)의 용액에 0 내지 10℃의 온도로 유지시킨 수(1.2 L) 중 LiOH-H_2O(25.2 g, 0.60 mol)의 용액을 질소 하에 가하였다. 수득되는 혼합물을 0 내지 10℃에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고 수성 상의 pH 값을 시트르산으로 ~3으로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 (S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세트산(100 g, 조 물질)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{17}H_{30}N_2O_5$) $[M-H]^-$에 대한 MS (ESI) 계산치: 341.2; 실측치, 341.0.

[1257] **실시예 75: 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트.**

[1258] 

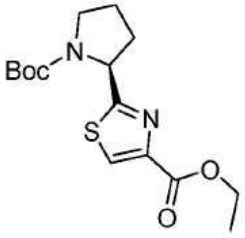
[1259] 

[1260] 단계 1: 3급-부틸 (S)-2-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트.

[1261] 

[1262] 테트라하이드로푸란(1.2 L) 중 3급-부틸 (2S)-2-카바모일피롤리딘-1-카복실레이트(100 g, 466.72 mmol)의 용액에 라우슨 시약(lawesson's reagent)(113 g, 279.70 mmol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 3급-부틸 (S)-2-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트(110 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{10}H_{18}N_2O_2S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 231.1; 실측치, 231.0.

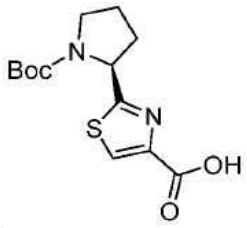
[1263] 단계 2: 에틸 (S)-2-(1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카복실레이트.

[1264] 

[1265] 디메톡시에탄(1.5 L) 중 3급-부틸 (S)-2-카바모티오일피롤리딘-1-카복실레이트(100.0 g, 0.44 mol) 및 중탄산칼륨(348.0 g, 3.48 mol)의 혼합물에 에틸 3-브로모-2-옥소프로파노에이트(253.1 g, 1.30 mol)를 실온에서 적가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 0℃로 냉각시킨 다음 트리플루오로아세트산(365.4

g, 1.74 mol) 및 콜리딘(298.2 g, 2.78 mol)을 상기 용액에 0℃에서 적가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가하여 퀀칭시키고 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 HCl(0.5 N) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 10 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 에틸 (S)-2-(1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카복실레이트(51.5 g, 2개의 단계에 걸쳐 34%)를 갈색 고체로서 수득하였다. ($C_{15}H_{22}N_2O_4S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 327.1; 실측치, 327.0.

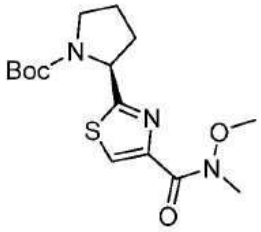
[1266] 단계 3: (S)-2-(1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카복실산.



[1267]

[1268] THF(300 mL) 및 물(200 mL) 중 에틸 (S)-2-(1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카복실레이트 (51.5 g, 0.16 mol)의 혼합물에 수(100 mL) 중 수산화리튬 수화물(26.5 g, 0.63 mol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 수득되는 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 진공 하에 제거하였다. 잔사를 200 mL의 물로 희석시키고 pH 값을 HCl(6 N)로 3으로 조절하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 (S)-2-(1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카복실산(45.0 g, 95%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ($C_{13}H_{18}N_2O_4S$) $[M-H]^-$에 대한 MS (ESI) 계산치: 297.1; 실측치, 297.0.

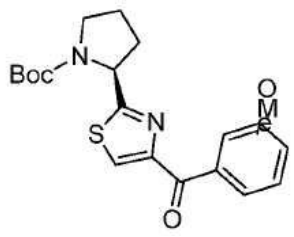
[1269] 단계 4: 3급-부틸 (S)-2-(4-(메톡시(메틸)카바모일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트.



[1270]

[1271] DMF(500 mL) 중 (S)-2-(1-(3급-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카복실산(90.0 g, 0.30 mol), 메톡시(메틸)아민 염화수소(43.6 g, 0.45 mol), HATU(114.0 g, 0.30 mol) 및 DIEA(96.7 g, 0.75 mol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 40 내지 80% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 (S)-2-(4-(메톡시(메틸)카바모일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(60.0 g, 59%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{15}H_{23}N_3O_4S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 342.1; 실측치, 342.0.

[1272] 단계 5: 3급-부틸 (S)-2-(4-(3-메톡시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트.

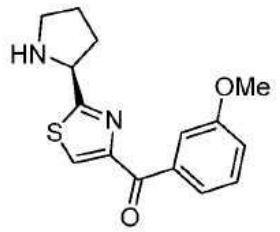


[1273]

[1274] 무수 THF(300 mL) 중 3급-부틸 (S)-2-(4-(메톡시(메틸)카바모일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(30.0 g, 88.0 mmol)의 용액에 (3-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드(THF 중 1M, 530 mL, 0.53 mol)를 -55℃에서 질소 하

에 적가하였다. 수득되는 혼합물을 4시간 동안 -20℃ 이하에서 교반하였다. 이후에, 반응물을 포화된 NH_4Cl 수용액을 0℃에서 첨가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 (S)-2-(4-(3-메톡시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(24 g, 70%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{20}H_{24}N_2O_4S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 389.1; 실측치, 389.0.

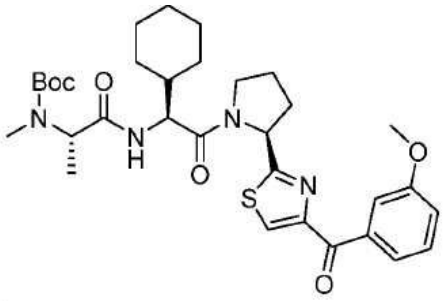
[1275] 단계 6: (S)-(3-메톡시페닐)(2-(피롤리딘-2-일)티아졸-4-일)메타논 HCl 염.



[1276]

[1277] HCl(디옥산 중 4 M, 200 mL) 중 3급-부틸 (S)-2-(4-(3-메톡시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(24 g, 61.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 (S)-(3-메톡시페닐)(2-(피롤리딘-2-일)티아졸-4-일)메타논 HCl 염(26 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하고, 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{20}H_{16}N_2O_2S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 289.1; 실측치, 289.0.

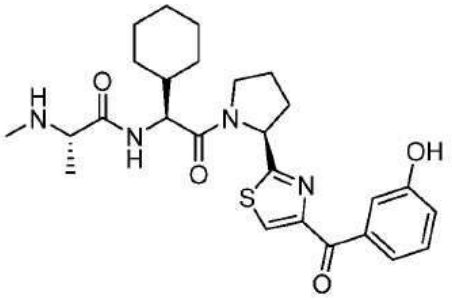
[1278] 단계 7: 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-메톡시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트.



[1279]

[1280] 에틸 아세테이트(400 mL) 중 4-[(3-메톡시페닐)카보닐]-2-[(2S)-피롤리딘-2-일]-1,3-티아졸(25 g, 86.70 mmol) 및 (2S)-2-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)카보닐](메틸)아미노]프로판아미도]-2-사이클로헥실아세트산(29.7 g, 86.73 mmol)의 용액에 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸 모르폴리늄 클로라이드(DMT-MM)(26.35 g, 95.47 mmol) 및 4-메틸모르폴린(21.9 g, 216.83 mmol)을 0℃에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 물을 첨가하여 퀀칭시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-메톡시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(24 g, 46%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{32}H_{44}N_4O_6S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 613.3; 실측치, 613.0.

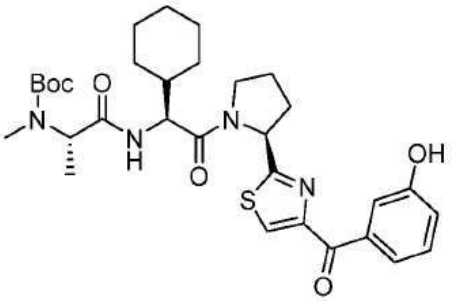
[1281] 단계 8: (S)-N-((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드.



[1282]

[1283] 디클로로메탄(120 mL) 중 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-메톡시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(9.0 g, 14.69 mmol)의 용액에 BBr_3(10.9 g, 44.1 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 수득되는 혼합물을 0℃ 이하에서 4시간 동안 질소 하에 교반하였다. 이후에, 반응물을 물을 조심스럽게 가하여 퀀칭시키고 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 (S)-N-((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드(9 g, 조 물질)를 담갈색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ($C_{26}H_{34}N_4O_4S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 499.2; 실측치, 499.0.

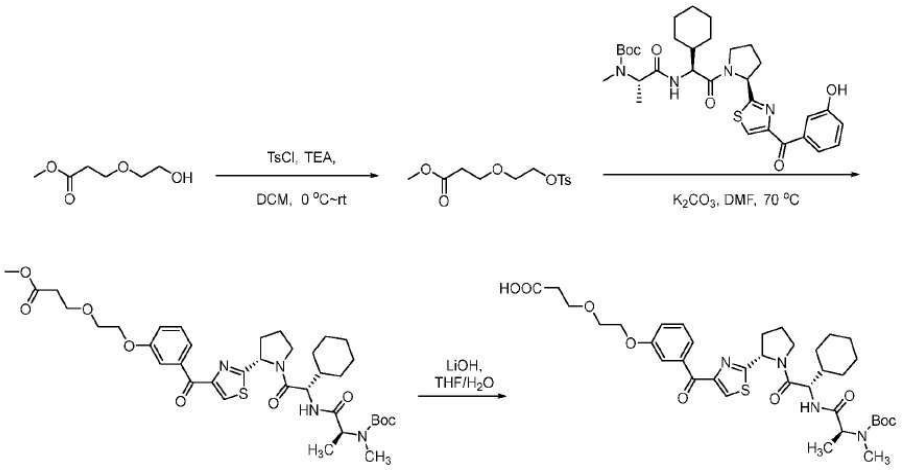
[1284] 단계 9: 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트.



[1285]

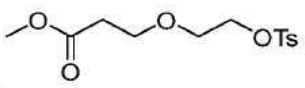
[1286] 디옥산(120 mL) 중 (S)-N-((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-2-(메틸아미노)프로판아미드(10 g, 20.05 mmol) 및 중탄산나트륨(3.6 g, 43.21 mmol)의 용액에 디옥산(30 mL) 중 Boc_2O(5.6 g, 25.48 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(5.2 g, 2개의 단계에 걸쳐서 59%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{31}H_{42}N_4O_6S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 599.3; 실측치, 599.3. ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.60 (br, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.54 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 6.79 (br, 1H), 5.68 - 5.47 (m, 1H), 4.85 - 4.64 (m, 2H), 4.00 - 3.59 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.58 - 2.09 (m, 4H), 1.87 - 1.58 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 - 0.81 (m, 5H).

[1287] **실시예 76: 3-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)프로판산의 합성**



[1288]

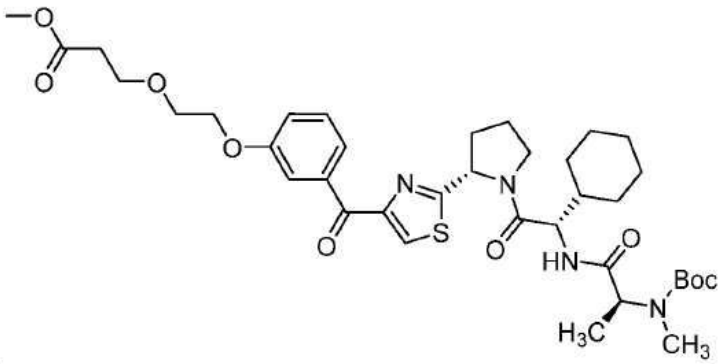
[1289] 단계 1: 메틸 3-[2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시]프로파노에이트.



[1290]

[1291] 디클로로메탄(15 mL) 중 메틸 3-(2-하이드록시에톡시)프로파노에이트(1.00 g, 6.7 mmol)의 용액에 트리에틸아민(1.72 g, 13.2 mmol) 및 p-TsCl(1.54 g, 8.1 mmol)을 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물을 첨가하여 퀀칭시키고 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 메틸 3-[2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시]프로파노에이트(1.05 g, 51%)를 황색 오일로서 수득하였다 ($C_{13}H_{18}O_6S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 303.1; 실측치, 303.0.

[1292] 단계 2: 메틸 3-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)프로파노에이트.

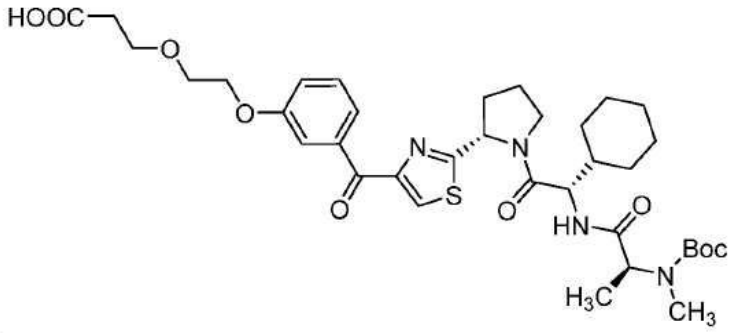


[1293]

[1294] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 메틸 3-[2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시]프로파노에이트(1.05 g, 3.5 mmol)의 용액에 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(1.32 g, 2.2 mmol) 및 탄산칼륨(607 mg, 4.4 mmol)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 메틸 3-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)프로파노에이트(1.0 g, 62%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{36}H_{50}N_4O_9S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 715.3; 실측치, 715.0.

[1295] 단계 3: 3-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아

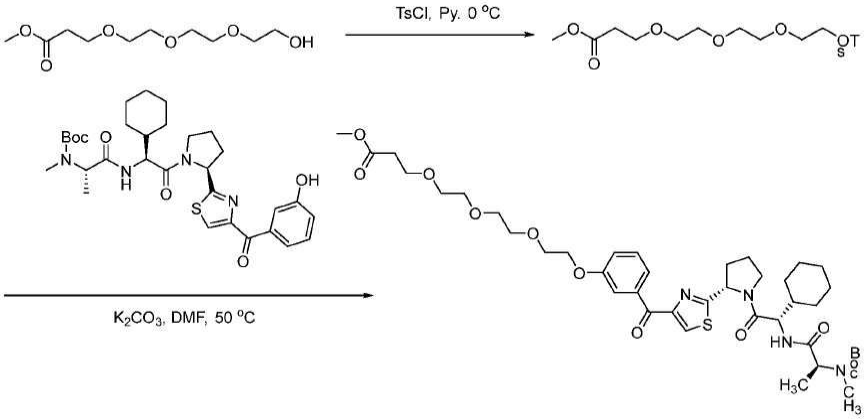
세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)프로판산.



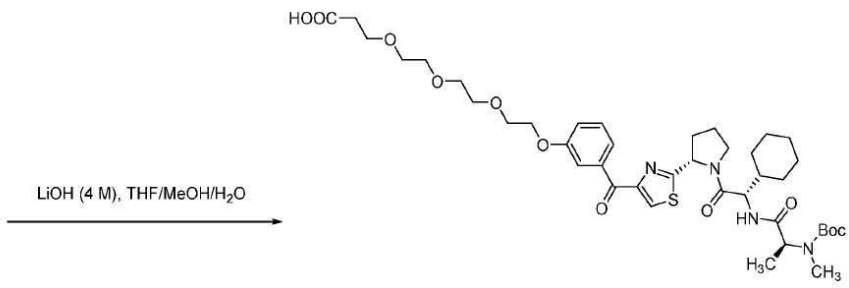
[1296]

[1297] 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 H_2O(5 mL) 중 3-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노) 프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)프로판산(1.0 g, 1.37 mmol)의 용액에 수산화리튬 수화물(115 mg, 2.75 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 pH를 HCl(2 N)로 ~3으로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 역상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수중 5 내지 55% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 3-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)프로판산(733.9 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 5.70 - 5.46 (m, 1H), 4.71 - 4.42 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.72 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.03 (m, 4H), 1.89 - 1.55 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.37 - 1.35 (m, 3H), 1.30 - 0.95 (m, 5H). ($C_{36}H_{50}N_4O_9S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 715.3; 실측치, 715.5.

[1298] **3-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로판산의 제조**

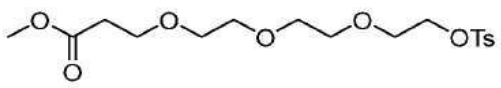


[1299]



[1300]

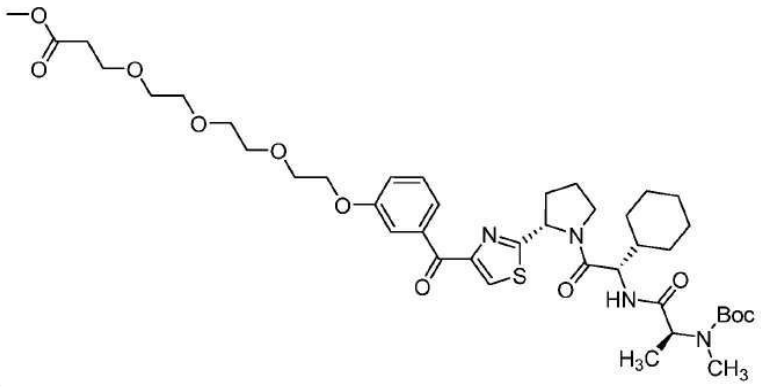
[1301] 단계 1: 메틸 3-(2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트.



[1302]

[1303] 피리딘(10 mL) 중 메틸 3-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(1 g, 4.23 mmol)의 용액에 p-TsCl(1.2 g, 6.29 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 메틸 3-(2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(1.0 g, 60%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{17}H_{26}O_8S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 391.1; 실측치, 391.0.

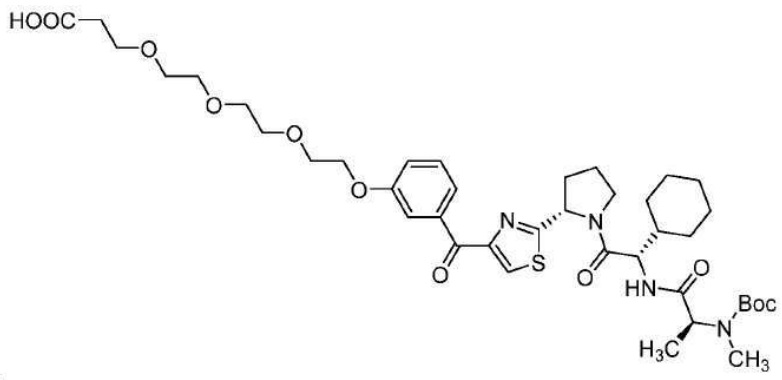
[1304] 단계 2: 메틸 3-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트.



[1305]

[1306] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 메틸 3-(2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(1.0 g, 2.56 mmol)의 용액에 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(1.2 g, 2.00 mmol) 및 탄산칼륨(400 mg, 2.89 mmol)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 조 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 10 내지 60% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 메틸 3-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(1.0 g, 61%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ($C_{41}H_{60}N_4O_{11}S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 817.4; 실측치, 817.0.

[1307] 단계 3: 3-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로판산.

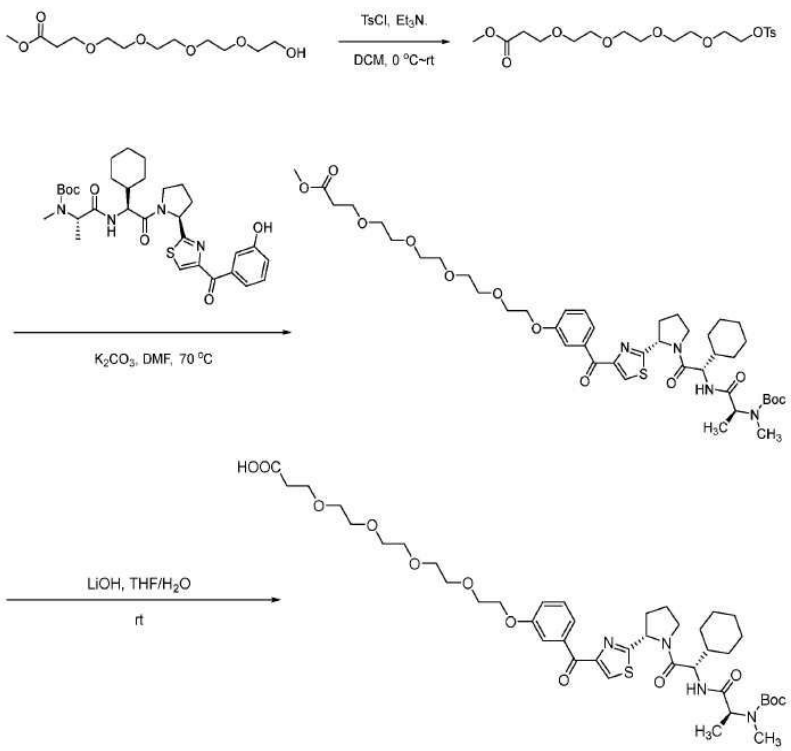


[1308]

[1309] 테트라하이드로푸란(4 mL) 및 MeOH(4 mL) 중 메틸 3-(2-[2-[2-(3-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-[[(3급-부톡시)

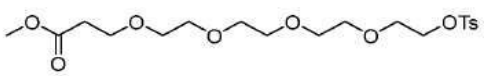
카보닐](메틸)아미노]프로판아미도]-2-사이클로헥실아세틸]피롤리딘-2-일]-1,3-티아졸-4-카보닐]페녹시)에톡시]에톡시]에톡시)프로파노에이트(1.0 g, 1.22 mmol)의 용액에 수산화리튬 용액(4 M, 2 mL)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 pH를 HCl(2 N)로 ~3으로 조절하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수중 10 내지 80% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 3-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로판산(573.3 mg, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 5.73 - 5.46 (m, 1H), 4.69 - 4.35 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 3.86 (m, 4H), 3.78 - 3.56 (m, 10H), 2.88 (s, 3H), 2.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 - 2.11 (m, 4H), 1.86 - 1.53 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 - 0.99 (m, 5H). ($C_{40}H_{58}N_4O_{11}S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 803.4; 실측치, 803.7.

[1310] **실시예 77: 1-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오산(oic acid)의 합성**



[1311]

[1312] 단계 1: 메틸 1-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]- 3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트.

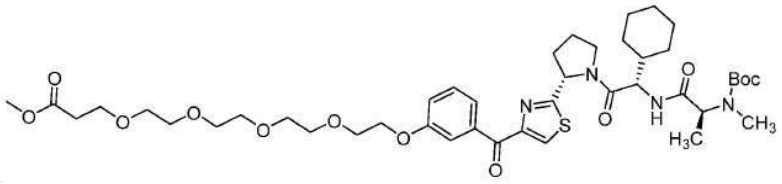


[1313]

[1314] 디클로로메탄(20 mL) 중 메틸 1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(970 mg, 3.46 mmol)의 용액에 트리에틸아민(700 mg, 6.93 mmol) 및 p-TsCl(990 mg, 5.19 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 메틸 1-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(1.28 g, 85%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{19}H_{30}O_9S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 435.2; 실측치, 435.0.

[1315] 단계 2: 메틸 1-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실

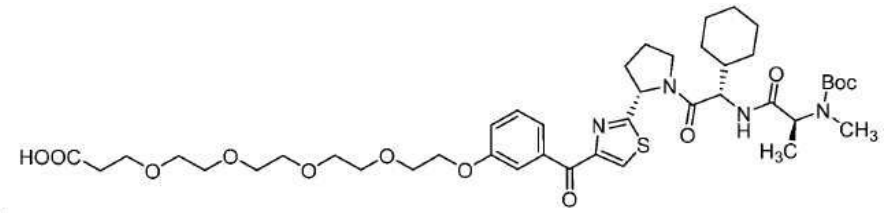
아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트.



[1316]

[1317] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 메틸 1-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(1.28 g, 2.95 mmol)의 용액에 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-1-사이클로헥실-2-((S)-2-(4-(3-하이드록시벤조일)티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(1.17 g, 1.96 mmol) 및 탄산칼륨(370 mg, 2.68 mmol)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 메틸 1-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(1.2 g, 60%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ($C_{43}H_{64}N_4O_{12}S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 861.4; 실측치, 861.0.

[1318] 단계 3: 1-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오산.

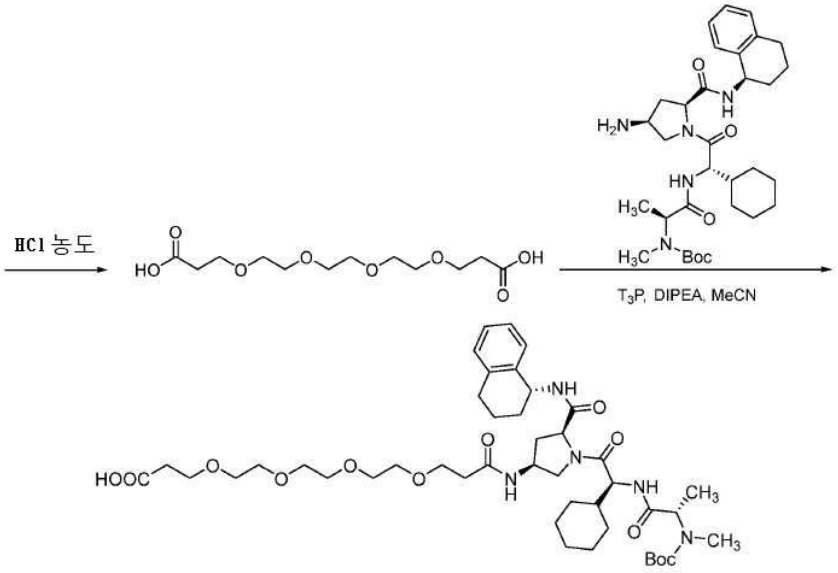


[1319]

[1320] 테트라하이드로푸란(10 mL) 및 H_2O(10 mL) 중 1-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(1.2 g, 1.39 mmol)의 용액에 수산화리튬 수화물(140 mg, 3.33 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 pH를 HCl(2 N)로 ~3으로 조절하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 수중 10 내지 80% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 1-(3-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)피롤리딘-2-일)티아졸-4-카보닐)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오산(805.2 mg, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 5.50 - 5.45 (m, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 2H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.85 (m, 4H), 3.77 - 3.66 (m, 6H), 3.66 - 3.56 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 - 2.08 (m, 3H), 1.88 - 1.55 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 - 1.04 (m, 6H). ($C_{42}H_{62}N_4O_{12}S$) $[M+H]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 847.4; 실측치, 847.8.

[1321] **실시예 78: 16-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-16-옥소-4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸산.**

[1322]



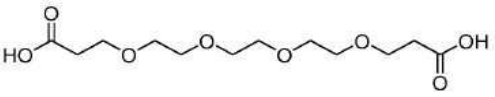
[1323]

[1324] 단계 1: 4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸디니트릴.

[1325]

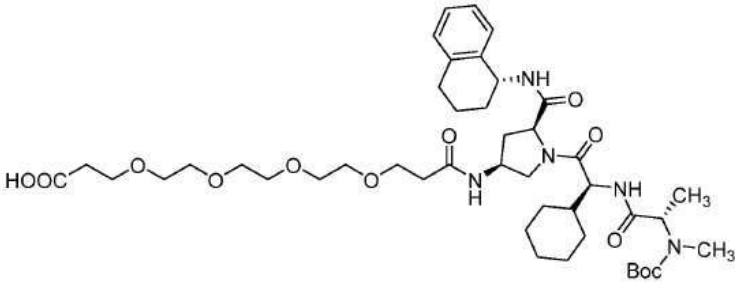
[1326] 2,2'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(에탄-1-올)(15 g, 99.90 mmol) 및 수성 NaOH(1.2 mL, 40 중량%)의 용액에 아크릴로니트릴(12.2 g, 230 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 용액을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물 100 mL의 H_2O를 첨가하여 퀀칭시키고, HCl(1 N)로 pH 7로 조절하였다. 수용액을 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸디니트릴(15 g, 59%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.72 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.69 - 3.62 (m, 12H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 4H).

[1327] 단계 2: 4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸디오산.

[1328] 

[1329] 진한 HCl(68 mL)을 4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸디니트릴(15 g, 58.60 mmol)에 가하였다. 용액을 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 30 내지 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸디오산(10.0 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 3.51 - 3.48 (m, 12H), 2.44 (t, J = 6.4 Hz, 4H).

[1330] 단계 3: 16-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-16-옥소-4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸산.

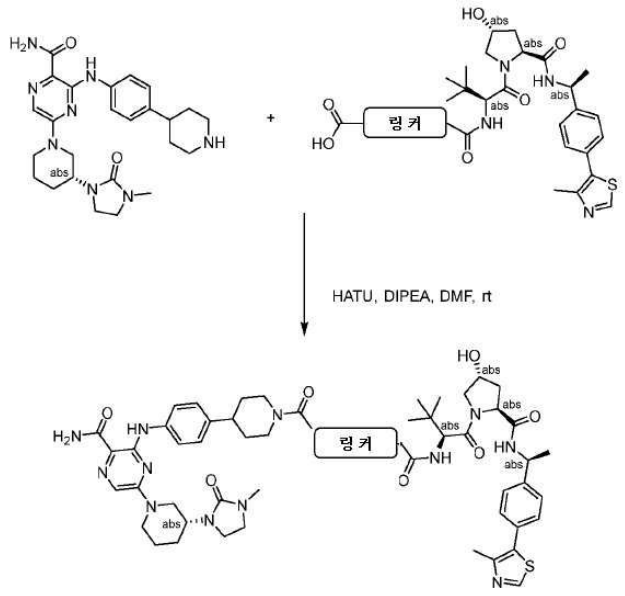


[1331]

[1332] 아세토니트릴(30 mL) 중 3급-부틸 ((S)-1-(((S)-2-((2S,4S)-4-아미노-2-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카바메이트(1.5 g, 2.57 mmol), 4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸디오산(5.0 g, 12.90 mmol) 및 DIEA(1.7 g, 12.86 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 T_3P(6.5 g, 10.28 mmol)를 가하였다. 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 50 mL의 H_2O를 가하여 퀀칭시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 Na_2SO_4 위에서 건조시켜 잔사를 수득하고 이를 역상 FC로 H_2O 중 5 내지 50% 아세토니트릴을 사용하여 정제함으로써 16-(((3S,5S)-1-((S)-2-((S)-2-((3급-부톡시카보닐)(메틸)아미노)프로판아미도)-2-사이클로헥실아세틸)-5-(((R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)카바모일)피롤리딘-3-일)아미노)-16-옥소-4,7,10,13-테트라옥사헥사데칸산(511.2 mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 5.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.38 (m, 4H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.59 (m, 11H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 5H), 2.60 - 2.41 (m, 5H), 1.93 - 1.83 (m, 6H), 1.82 - 1.66 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 0.98 (m, 9H). ($C_{44}H_{69}N_5O_{12}$) $[M+1]^+$에 대한 MS (ESI) 계산치: 860.7; 실측치, 860.7.

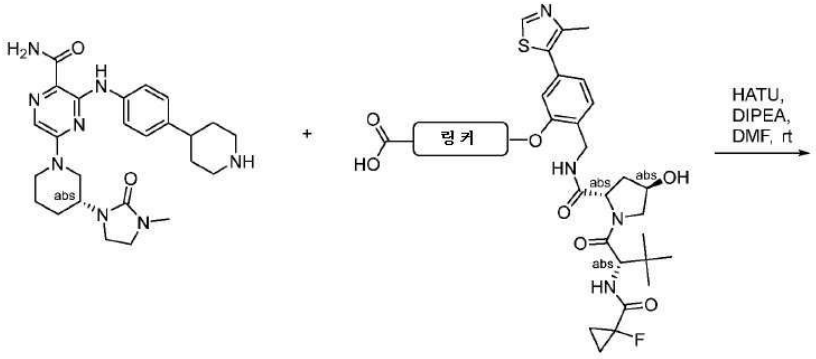
[1333] **실시예 79: 커플링 화학을 사용한 CTM 합성을 위한 일반적인 과정.**

[1334] 일반적인 커플링 1:

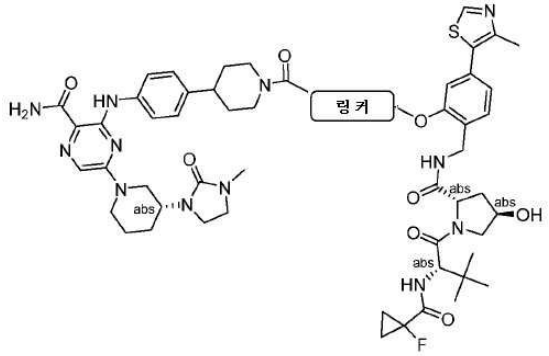


[1335]

[1336] 전형적인 과정에서, 아민(1 equiv), 산(1.1 equiv), HATU(1.2 equiv), DIPEA(3 equiv) 및 DMF(0.2 M)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H_2O 중 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 목적한 생성물을 수득하였다.

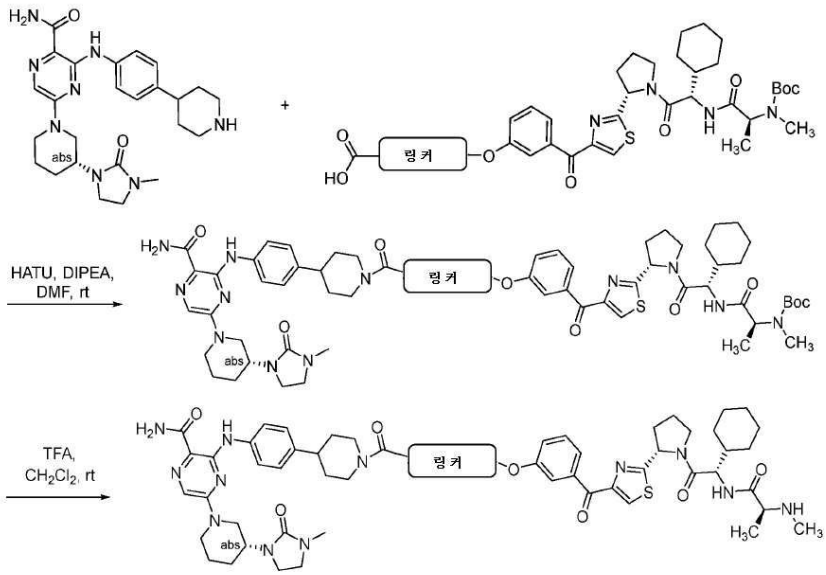


[1337]



[1338]

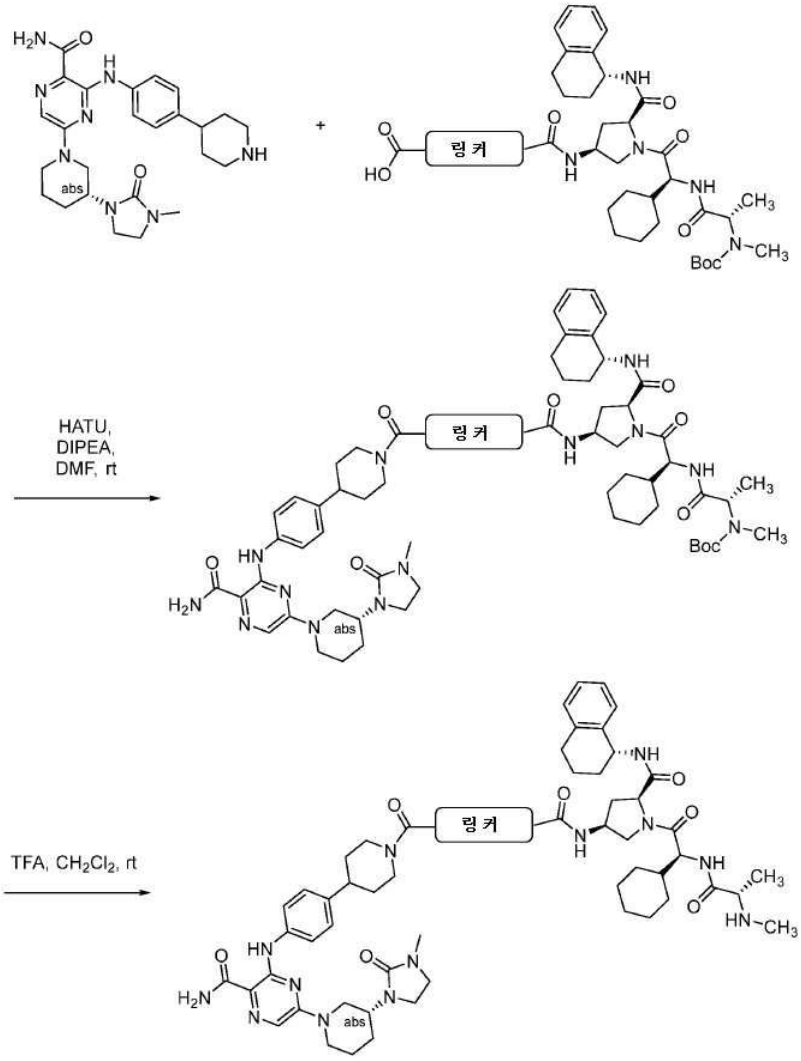
[1339] 전형적인 과정에서, 아민(1 equiv), 산(1.1 equiv), HATU(1.2 equiv), DIPEA(3 equiv) 및 DMF(0.2 M)를 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H_2O 중 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 목적한 생성물을 수득하였다.



[1340]

[1341] 전형적인 과정에서, 아민(1 equiv), 산(1.1 equiv), HATU(1.2 equiv), DIPEA(3 equiv) 및 DMF(0.2 M)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. EtOAc 및 H_2O 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 다음 단계로 수행하였다.

[1342] TFA(20 equiv) 및 CH_2Cl_2(0.1 M)을 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고 혼합물을 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H_2O 중 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 목적한 생성물을 수득하였다.



[1343]

[1344] 아민(1 equiv), 산(1.1 equiv), HATU(1.2 equiv), DIPEA(3 equiv) 및 DMF(0.2 M)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. EtOAc 및 H_2O 가하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 다음 단계로 수행하였다.

[1345] TFA(20 equiv) 및 CH_2Cl_2(0.1 M)를 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고 혼합물을 HPLC(0.1% TFA가 들어있는 H_2O 중 5 내지 95% MeCN)로 정제하여 목적한 생성물을 수득하였다.

[1346] **표 1의 예시적인 화합물에 대한 물리적 데이타.**

[1347] ^1H NMR 스펙트럼 및 질량 분광법(LCMS) 데이타를 표 1에 보고된 예시적인 화합물에 대해 수득하였다. 이러한 실험 데이타는 표 2에 제공된다.

[1348] [표 2]

표 1 의 예시적인 화합물에 대한 물리적 데이타.

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 0H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 3H), 2.76 – 2.67 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.48 (s, 10H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.77 (s, 1H), 1.57 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 2H).	LCMS: $C_{35}H_{38}N_{10}O_6$ 요구치: 694, 실측치: m/z = 695 $[M+H]^+$.
2	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.25 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 6.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 16.7, 7.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (dd, J = 6.1, 2.3 Hz, 5H), 5.48 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 4H), 5.34 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 4.84 (ddd, J = 12.3, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.76 (dddd, J = 15.7, 13.2, 8.1, 6.0 Hz, 25H), 3.65 – 3.41 (m, 16H), 3.41 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.32 – 3.13 (m, 6H), 2.96 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.05 – 1.73 (m, 19H), 1.81 (s, 13H), 1.76 – 1.52 (m, 24H), 1.19 (s, 1H), 1.09 (d, J = 18.8 Hz, 1H).	LCMS $C_{43}H_{54}N_{10}O_9$ 요구치: 855, 실측치: m/z = 856 $[M+H]^+$.

[1349]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 1H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 4.98 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.53 (dt, J = 10.7, 4.9 Hz, 5H), 3.19 (dd, J = 9.3, 7.3 Hz, 3H), 3.03 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.81 (ddd, J = 17.0, 13.8, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.59 (m, 4H), 1.51 (d, J = 12.6 Hz, 1H).	LCMS $C_{42}H_{51}N_{11}O_{10}$ 요구치: 870, 실측치: m/z = 871 $[M+H]^+$.
4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.09 – 4.88 (m, 1H), 4.41 – 4.02 (m, 5H), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 3.70 – 3.44 (m, 7H), 3.16 (ddt, J = 22.1, 14.8, 8.7 Hz, 11H), 3.08 – 3.00 (m, 5H), 3.00 – 2.77 (m, 5H), 2.64 (s, 4H), 2.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.96 (dt, J = 12.3, 5.7 Hz, 2H), 1.89 – 1.62 (m, 9H), 1.54 – 1.40 (m, 1H).	LCMS $C_{44}H_{54}N_{12}O_8$ 요구치: 879, 실측치: m/z = 880 $[M+H]^+$.

[1350]

[1351]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.85 – 6.72 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 33.8, 12.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 3.34 – 3.07 (m, 10H), 3.05 – 2.75 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.58 – 2.46 (m, 3H), 2.38 (ddd, J = 9.8, 7.7, 2.1 Hz, 2H), 2.20 (ddd, J = 8.4, 6.5, 4.4 Hz, 2H), 1.98 (ddt, J = 15.2, 9.4, 3.3 Hz, 2H), 1.87 (qd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 7H), 1.47 (d, J = 11.3 Hz, 1H).	LCMS $C_{44}H_{56}N_{12}O_7$ 요구치: 865, 실측치: m/z = 866 $[M+H]^+$.
6	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.87 – 6.72 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.11 (m, 4H), 3.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.28 – 3.07 (m, 8H), 3.01 – 2.79 (m, 3H), 2.62 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.56 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 3H), 2.34 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 3H), 2.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94 (dd, J = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 7H), 1.54 – 1.40 (m, 1H).	LCMS $C_{40}H_{48}N_{10}O_7$ 요구치: 781, 실측치: m/z = 782 $[M+H]^+$.
7	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 10.8 Hz, 3H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.15 (m, 4H), 3.47 – 3.33 (m, 1H), 3.33 – 3.12 (m, 5H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.33 – 2.15 (m, 1H), 2.05 – 1.40 (m, 9H), 1.15 (s, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{53}N_{13}O_7$ 요구치: 887, 실측치: m/z = 888 $[M+H]^+$.

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
8	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.31 – 3.14 (m, 6H), 3.03 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 16.8, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.95 (ddt, J = 12.9, 5.4, 3.3 Hz, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 6H).	LCMS $C_{38}H_{43}N_{11}O_7$ 요구치: 766, 실측치: m/z = 767 $[M+H]^+$.
9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.36 – 3.14 (m, 4H), 3.04 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 12.2, 6.2, 3.7 Hz, 1H), 1.73 (dtd, J = 18.4, 11.8, 10.7, 5.3 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H).	LCMS $C_{38}H_{44}N_{10}O_7$ 요구치: 753, 실측치: m/z = 754 $[M+H]^+$.
10	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 – 11.13 (m, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 50.5, 13.4 Hz, 2H), 3.63 – 3.08 (m, 9H), 3.00 – 2.76 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 3H), 2.05 – 1.39 (m, 11H), 1.14 (s, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{54}N_{10}O_8$ 요구치: 862, 실측치: m/z = 863 $[M+H]^+$.

[1352]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
11	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 – 11.16 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 4H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.06 (m, 4H), 3.60 – 3.33 (m, 4H), 3.33 – 3.02 (m, 11H), 3.01 – 2.73 (m, 3H), 2.64 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.62 – 2.46 (m, 2H), 2.02 – 1.41 (m, 12H), 1.16 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	LCMS: $C_{47}H_{58}N_{12}O_7$ 요구치: 902, 실측치: m/z = 903 $[M+H]^+$.
12	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.36 – 4.14 (m, 3H), 3.61 – 3.44 (m, 5H), 3.34 – 3.14 (m, 4H), 3.11 – 2.80 (m, 9H), 2.64 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H).	LCMS: $C_{45}H_{57}N_{13}O_6$ 요구치: 875, 실측치: m/z = 876 $[M+H]^+$.
13	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (dd, J = 42.3, 5.8 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 2H), 3.34 – 3.10 (m, 4H), 3.04 – 2.78 (m, 4H), 2.67 – 2.53 (m, 4H), 2.29 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 33.6 Hz, 3H), 1.82 – 1.40 (m, 7H), 1.17 (d, J = 1.9 Hz, 3H).	LCMS: $C_{47}H_{60}N_{12}O_6$ 요구치: 888, 실측치: m/z = 889 $[M+H]^+$.

[1353]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
14	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (d, J = 56.8 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 20.1, 15.6, 8.0 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.15 (m, 5H), 3.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.11 (m, 5H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 – 2.47 (m, 4H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 0H), 1.10 (d, J = 3.3 Hz, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_8$ 요구치: 877, 실측치: m/z = 878 $[M+H]^+$.
15	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.71 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.45 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 33.5, 12.9 Hz, 2H), 3.83 – 3.60 (m, 3H), 3.52 – 3.32 (m, 6H), 3.12 (dd, J = 12.8, 10.6 Hz, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 4H), 2.87 – 2.81 (m, 2H), 2.78 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 2.65 (s, 1H), 2.51 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 4H), 2.03 – 1.79 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{49}N_{11}O_5$ 요구치: 763, 실측치: m/z = 764 $[M+H]^+$.
16	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.73 – 7.51 (m, 4H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 5.18 (ddd, J = 19.2, 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 53.8, 36.6, 16.1 Hz, 4H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.32 (m, 3H), 3.16 – 2.69 (m, 9H), 2.67 – 2.38 (m, 2H), 2.26 – 1.55 (m, 9H), 1.39 (s, 1H), 1.25 (s, 2H).	LCMS: $C_{42}H_{52}N_{10}O_5$ 요구치: 776, 실측치: m/z = 777 $[M+H]^+$.

[1354]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
17	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 3H), 3.58 – 3.49 (m, 3H), 3.04 – 2.79 (m, 8H), 2.65 – 2.47 (m, 7H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 6H), 1.63 – 1.36 (m, 5H), 1.17 (s, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{51}N_{11}O_5$ 요구치: 777, 실측치: m/z = 778 $[M+H]^+$.
18	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 11.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 9.15 (d, J = 83.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 6H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.31 – 7.14 (m, 4H), 5.05 (dt, J = 12.7, 5.2 Hz, 2H), 4.37 – 4.01 (m, 3H), 3.09 – 2.72 (m, 8H), 2.62 (s, 4H), 2.07 – 1.63 (m, 12H), 1.28 – 1.04 (m, 5H).	LCMS: $C_{44}H_{54}N_{10}O_7$ 요구치: 834, 실측치: m/z = 835 $[M+H]^+$.
19	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 28.7, 12.9 Hz, 2H), 3.68 – 3.45 (m, 23H), 3.40 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.13 (m, 3H), 3.05 – 2.71 (m, 7H), 2.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.48 (d, J = 12.9 Hz, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{50}N_{12}O_8$ 요구치: 850, 실측치: m/z = 851 $[M+H]^+$.

[1355]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
20	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (ddd, J = 21.3, 6.8, 2.8 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 16.1, 10.8 Hz, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 4H), 3.08 – 2.79 (m, 4H), 2.67 – 2.51 (m, 8H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 5H), 1.81 – 1.41 (m, 8H), 1.16 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	LCMS: $C_{48}H_{62}N_{12}O_6$ 요구치: 902, 실측치: m/z = 903 $[M+H]^+$.
21	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 15.5, 10.4 Hz, 3H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 3.05 – 2.73 (m, 3H), 2.65 – 2.48 (m, 6H), 2.37 – 2.10 (m, 4H), 1.98 – 1.83 (m, 3H), 1.82 – 1.30 (m, 11H), 1.07 (s, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{54}N_{10}O_5$ 요구치: 790, 실측치: m/z = 791 $[M+H]^+$.
22	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 46.1, 13.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.15 (m, 8H), 3.07 – 2.77 (m, 7H), 2.68 – 2.47 (m, 5H), 2.07 – 1.83 (m, 6H), 1.81 – 1.41 (m, 6H), 1.16 (d, J = 1.9 Hz, 3H).	LCMS: $C_{48}H_{60}N_{12}O_7$ 요구치: 916, 실측치: m/z = 917 $[M+H]^+$.

[1356]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
23	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 25.5, 15.3 Hz, 2H), 4.34 – 4.18 (m, 2H), 3.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.11 (m, 4H), 3.06 – 2.79 (m, 4H), 2.70 – 2.46 (m, 8H), 2.40 – 2.21 (m, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.18 (m, 12H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{10}O_6$ 요구치: 804, 실측치: m/z = 805 $[M+H]^+$.
24	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 32.0, 12.9 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.48 (m, 11H), 3.38 – 3.16 (m, 4H), 3.10 – 2.82 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 5H), 1.63 – 1.28 (m, 3H).	LCMS: $C_{47}H_{59}N_{11}O_{10}$ 요구치: 937, 실측치: m/z = 938 $[M+H]^+$.
25	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 8H), 3.44 – 3.34 (m, 3H), 3.29 – 3.09 (m, 4H), 3.04 – 2.75 (m, 4H), 2.62 (s, 4H), 1.92 (qd, J = 6.9, 4.2, 3.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.20 (m, 7H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_8$ 요구치: 849, 실측치: m/z = 850 $[M+H]^+$.

[1357]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
26	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.16 (m, 4H), 3.32 – 3.11 (m, 5H), 3.01 – 2.80 (m, 3H), 2.68 – 2.50 (m, 6H), 2.38 – 2.20 (m, 3H), 1.98 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.40 (m, 8H), 1.13 (s, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{54}N_{10}O_6$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 $[M+H]^+$.
27	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 52.2, 13.5 Hz, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 4H), 2.99 – 2.75 (m, 3H), 2.63 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 4H), 2.02 – 1.43 (m, 10H), 1.13 (s, 3H).	LCMS: $C_{48}H_{61}N_{11}O_{10}$ 요구치: 951, 실측치: m/z = 952 $[M+H]^+$.
28	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 49.9, 13.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 4H), 2.99 – 2.75 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.59 – 2.47 (m, 3H), 2.00 – 1.43 (m, 7H), 1.12 (s, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_8$ 요구치: 863, 실측치: m/z = 864 $[M+H]^+$.

[1358]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
29	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.33 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 6H), 2.67 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.83 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 1.77 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.69 (s, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.25 (s, 1H).	LCMS $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 804, 실측치: m/z = 805 $[M+H]^+$.
30	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 11.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 1H), 5.08 (ddd, J = 15.5, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.02 (m, 10H), 3.28 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 3H), 3.10 (d, J = 15.2 Hz, 5H), 3.04 – 2.74 (m, 4H), 2.71 (s, 4H), 2.60 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 2.04 (dq, J = 11.9, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 1.81 (td, J = 18.8, 16.1, 10.1 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{43}N_{11}O_6$ 예측치: 761.8. 실측치: [M+H}: 762.7
31	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 3H), 7.51 – 7.25 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.85 (m, 8H), 2.70 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 2.15 – 1.68 (m, 7H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (qd, J = 17.9, 16.1, 8.7 Hz, 2H).	LCMS $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 804, 실측치: m/z = 805 $[M+H]^+$.

[1359]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
32	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.10 – 2.81 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 1.45 (m, 19H), 1.26 (d, J = 17.1 Hz, 4H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ 요구치: 831, 실측치: m/z = 832 $[M+H]^+$.
33	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.19 (m, 3H), 3.81 (s, 4H), 3.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 4H), 2.96 (dt, J = 36.5, 13.5 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 3H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{11}O_5$ 요구치: 775, 실측치: m/z = 776 $[M+H]^+$.
34	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 3.05 – 2.83 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H).	LCMS: $C_{38}H_{41}N_{11}O_6$ 요구치: 747, 실측치: m/z = 748 $[M+H]^+$.

[1360]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
35	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.76 – 3.44 (m, 6H), 3.44 – 3.19 (m, 5H), 3.18 – 2.83 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.66 – 2.30 (m, 5H), 2.20 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.68 (m, 4H), 1.61 – 1.54 (m, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 789, 실측치: m/z = 790 $[M+H]^+$.
36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 24.1, 12.5 Hz, 3H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 3.42 – 3.19 (m, 4H), 3.09 – 2.88 (m, 3H), 2.76 – 2.23 (m, 14H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 3H), 1.69 – 1.54 (m, 3H), 1.48 – 1.32 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{48}N_{10}O_5$ 요구치: 748, 실측치: m/z = 749 $[M+H]^+$.
37	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 3.67 – 3.49 (m, 4H), 3.41 – 3.22 (m, 2H), 3.16 (ddd, J = 13.0, 9.8, 3.1 Hz, 2H), 3.10 – 2.83 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 789, 실측치: m/z = 790 $[M+H]^+$.

[1361]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.60 (ddt, J = 10.9, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 3H), 3.08 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (ddt, J = 12.5, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.74 (td, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 0.76 (tt, J = 6.5, 3.3 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{12}O_6$ 요구치: 830, 실측치: m/z = 831 $[M+H]^+$.
39	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 31.1, 12.9 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.61 (tt, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 3H), 3.12 – 2.83 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (td, J = 14.9, 14.4, 4.1 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.00 (dt, J = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 1.70 – 1.51 (m, 5H), 0.75 (s, 1H).	LCMS: $C_{44}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 829, 실측치: m/z = 830 $[M+H]^+$.

[1362]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
40	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.60 (ddt, J = 11.1, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 5H), 3.09 – 2.98 (m, 4H), 3.00 – 2.82 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 3H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.01 (ddt, J = 11.3, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 5H), 1.64 (s, 2H), 1.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{54}N_{12}O_6$ 요구치: 846, 실측치: m/z = 847 $[M+H]^+$.
41	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 11.0, 6.3, 5.1 Hz, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 4H), 3.06 – 2.93 (m, 5H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 6H), 1.60 (p, J = 10.6, 9.1 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (qd, J = 12.5, 3.9 Hz, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_6$ 요구치: 845, 실측치: m/z = 846 $[M+H]^+$.

[1363]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
42	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.47 – 3.20 (m, 5H), 3.17 (dd, J = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 4H), 3.06 – 2.83 (m, 3H), 2.76 – 2.31 (m, 14H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.59 – 1.50 (m, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{50}N_{12}O_6$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 $[M+H]^+$.
43	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.39 – 3.20 (m, 4H), 3.12 – 2.78 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.41 (m, 5H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 6H), 1.59 – 1.53 (m, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{50}N_{12}O_6$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 $[M+H]^+$.

[1364]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
44	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.47 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.18 (dd, J = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.82 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (p, J = 1.8 Hz, 9H), 2.19 – 1.97 (m, 4H), 1.90 – 1.47 (m, 10H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 817, 실측치: m/z = 818 $[M+H]^+$.
45	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.40 – 3.23 (m, 4H), 3.10 – 2.75 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.66 – 2.36 (m, 6H), 2.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 3H), 1.88 – 1.69 (m, 7H), 1.67 – 1.56 (m, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 817, 실측치: m/z = 818 $[M+H]^+$.

[1365]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
46	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 41.4, 13.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 24.1, 13.2 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 12.1, 7.9 Hz, 1H), 3.27 (dt, J = 17.7, 7.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 4.9 Hz, 5H), 3.06 – 2.81 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.45 (m, 7H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{12}O_6$ 요구치: 832, 실측치: m/z = 833 $[M+H]^+$.
47	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.17 (m, 4H), 3.60 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 3H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 3.04 – 2.78 (m, 5H), 2.61 (s, 5H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.71 (m, 5H), 1.71 – 1.46 (m, 3H).	LCMS $C_{38}H_{42}N_{10}O_6$ 요구치: 735, 실측치: m/z = 736 $[M+H]^+$.
48	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 9.37 (s, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 26.6, 12.8 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 63.9, 12.6 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 13.8 Hz, 4H), 3.33 – 3.07 (m, 10H), 3.07 – 2.77 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.18 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 4H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.34 (q, J = 11.7 Hz, 1H).	LCMS $C_{43}H_{52}N_{12}O_6$ 요구치: 833, 실측치: m/z = 833.3 $[M+H]^+$.

[1366]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
49	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 4H), 3.28 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.06 – 2.85 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 8H), 1.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.21 (dd, J = 24.7, 13.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 4H).	LCMS $C_{43}H_{52}N_{12}O_6$ 요구치: 833, 실측치: m/z = 833.6 $[M+H]^+$.
50	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.3 Hz, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 40.2, 12.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.62 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.07 – 2.78 (m, 10H), 2.73 (s, 4H), 1.88 – 1.65 (m, 11H), 1.57 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 11.0 Hz, 2H).	LCMS $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ 요구치: 832, 실측치: m/z = 833 $[M+H]^+$.

[1367]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
51	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 39.9, 12.8 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.11 – 2.80 (m, 8H), 2.73 (s, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 9H), 1.70 – 1.48 (m, 4H), 1.17 (d, J = 12.6 Hz, 2H).	LCMS $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ 요구치: 832, 실측치: m/z = 833 $[M+H]^+$.
52	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.57 (dddd, J = 38.9, 22.7, 9.5, 5.5 Hz, 4H), 3.17 (dd, J = 10.4, 6.7 Hz, 2H), 3.11 – 2.82 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.91 – 1.46 (m, 10H).	LCMS $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 $[M+H]^+$.
53	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 44.5 Hz, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (d, J = 37.7 Hz, 3H), 1.90 – 1.72 (m, 6H), 1.58 (d, J = 13.4 Hz, 1H).	LCMS $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 790, 실측치: m/z = 791 $[M+H]^+$.

[1368]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
54	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 34.4, 12.7 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 2H), 3.63 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.09 – 2.82 (m, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 4H), 2.05 (ddd, J = 20.5, 11.7, 8.1 Hz, 3H), 1.92 – 1.71 (m, 6H), 1.60 (q, J = 12.2 Hz, 4H).	LCMS $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 804, 실측치: m/z = 805 $[M+H]^+$.
55	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.75 – 7.59 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 2H), 4.34 (dd, J = 24.7, 13.0 Hz, 5H), 3.58 (dt, J = 52.0, 4.9 Hz, 9H), 3.43 – 3.20 (m, 8H), 3.14 – 2.81 (m, 6H), 2.72 (s, 5H), 2.67 – 2.54 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.6, 5.7, 3.1 Hz, 2H), 1.92 – 1.48 (m, 30H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 803, 실측치: m/z = 804 $[M+H]^+$.
56	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 2H), 11.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.24 (m, 4H), 3.63 (dq, J = 11.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 3.43 – 2.88 (m, 18H), 2.71 (s, 5H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 7.4, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.92 – 1.42 (m, 17H).	LCMS: $C_{46}H_{59}N_{11}O_5$ 요구치: 845, 실측치: m/z = 846 $[M+H]^+$.

[1369]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
57	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 2H), 7.76 (d, J = 48.5 Hz, 6H), 7.59 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 2H), 4.53 – 4.26 (m, 6H), 3.61 (q, J = 6.2 Hz, 5H), 3.53 – 3.19 (m, 22H), 3.13 – 2.87 (m, 5H), 2.77 – 2.55 (m, 15H), 2.09 – 1.28 (m, 34H).	LCMS: $C_{48}H_{61}N_{11}O_7$ 요구치: 903, 실측치: m/z = 904 $[M+H]^+$.
58	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 56.3, 12.9 Hz, 2H), 3.70 – 3.52 (m, 4H), 3.00 (dt, J = 26.6, 12.2 Hz, 3H), 2.90 (s, 7H), 2.73 (d, J = 12.7 Hz, 9H), 2.15 – 1.95 (m, 4H), 1.79 (dt, J = 20.2, 13.5 Hz, 6H), 1.69 – 1.46 (m, 2H).	LCMS $C_{39}H_{44}N_{10}O_6$ 요구치: 749, 실측치: m/z = 750 $[M+H]^+$.
59	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 9.46 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 26.3, 12.6 Hz, 2H), 3.86 – 3.54 (m, 12H), 3.34 – 3.15 (m, 13H), 3.13 – 2.81 (m, 9H), 2.71 (s, 4H), 2.59 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 5H), 1.67 – 1.51 (m, 1H).	LCMS $C_{42}H_{50}N_{12}O_6$ 요구치: 819, 실측치: m/z = 820 $[M+H]^+$.

[1370]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
60	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 9.71 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 3.87 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 3H), 3.39 – 3.17 (m, 11H), 3.12 – 2.81 (m, 7H), 2.71 (s, 4H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.02 (dq, J = 9.7, 4.5, 4.0 Hz, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 3H), 1.64 – 1.50 (m, 1H).	LCMS $C_{41}H_{48}N_{12}O_6$ 요구치: 805, 실측치: m/z = 806 $[M+H]^+$.
61	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (d, J = 33.3 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 – 4.12 (m, 5H), 3.55 (t, J = 6.4 Hz, 8H), 3.36 – 3.13 (m, 6H), 3.09 – 2.77 (m, 7H), 2.72 – 2.49 (m, 7H), 1.98 – 1.36 (m, 9H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{11}O_7$ 요구치: 835, 실측치: m/z = 836 $[M+H]^+$.
62	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.89 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 38.9, 13.0 Hz, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 6H), 3.03 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 17.9, 14.2, 5.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 4H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.13 (tt, J = 10.2, 5.9 Hz, 3H), 1.96 – 1.80 (m, 3H), 1.66 (q, J = 12.6, 11.9 Hz, 1H).	LCMS $C_{41}H_{48}N_{12}O_7$ 요구치: 821, 실측치: m/z = 822 $[M+H]^+$.

[1371]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
63	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.00 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 5.12 (ddd, J = 12.6, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 40.7, 13.3 Hz, 2H), 3.92 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 14.8, 10.5, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (ddt, J = 10.2, 7.1, 3.0 Hz, 4H), 3.35 – 3.25 (m, 31H), 3.18 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 6H), 2.47 (dt, J = 13.8, 6.7 Hz, 2H), 2.31 – 2.07 (m, 3H), 2.01 – 1.86 (m, 4H), 1.81 (qd, J = 12.8, 11.7, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (dt, J = 16.0, 11.9 Hz, 1H).	LCMS $C_{41}H_{46}N_{10}O_8$ 요구치: 807, 실측치: m/z = 808 $[M+H]^+$.
64	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 – 10.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 42.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.74 (m, 4H), 4.96 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 36.2, 13.0 Hz, 3H), 3.93 (dt, J = 45.1, 6.2 Hz, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 6H), 3.02 – 2.67 (m, 5H), 2.62 (d, J = 10.8 Hz, 5H), 2.07 – 1.86 (m, 4H), 1.83 – 1.62 (m, 5H).	LCMS $C_{36}H_{40}N_{10}O_7$ 요구치: 725, 실측치: m/z = 726 $[M+H]^+$.

[1372]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
65	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (t, J = 12.2 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 28.7, 12.7 Hz, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 5H), 3.02 – 2.76 (m, 4H), 2.59 (s, 5H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 6H), 1.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H).	LCMS $C_{36}H_{40}N_{10}O_6$ 요구치: 709, 실측치: m/z = 710 $[M+H]^+$.
66	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (d, J = 22.6 Hz, 1H), 11.03 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 – 7.44 (m, 4H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 17.4, 7.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 28.1, 8.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.60 – 6.31 (m, 2H), 4.99 (ddd, J = 23.5, 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 4.15 – 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.07 – 2.69 (m, 6H), 2.64 (d, J = 10.6 Hz, 5H), 2.21 (s, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 3H), 1.73 (q, J = 14.5, 13.9 Hz, 4H), 1.51 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (s, 2H).	LCMS $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 819 $[M+H]^+$.
67	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.23 (m, 2H), 3.64 (dt, J = 22.8, 5.9 Hz, 11H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 31.4 Hz, 4H), 2.93 (ddd, J = 17.1, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.66 (dt, J = 32.6, 6.8 Hz, 5H), 2.02 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 1.84 (td, J = 7.6, 6.8, 3.3 Hz, 2H), 1.73 – 1.45 (m, 6H).	LCMS: $C_{39}H_{47}N_9O_6$ 요구치: 737, 실측치: m/z = 738 $[M+H]^+$.

[1373]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
68	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 – 3.48 (m, 6H), 3.43 (dt, J = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 3H), 3.04 – 2.83 (m, 5H), 2.76 – 2.54 (m, 8H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 5H), 1.58 – 1.51 (m, 1H).	LCMS: $C_{38}H_{45}N_{13}O_6$ 요구치: 779, 실측치: m/z = 780 $[M+H]^+$
69	1H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 11.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.67 – 4.27 (m, 4H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 31.8, 11.0 Hz, 4H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 3.52 – 3.20 (m, 6H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 3H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 7H), 1.75 – 1.58 (m, 2H), 1.46 – 1.29 (m, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_5$ 요구치: 802, 실측치: m/z = 802.7 [M+H]+

[1374]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
70	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 3H), 7.50 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 4.16 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 3.83 – 3.52 (m, 3H), 3.38 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.19 – 2.92 (m, 4H), 2.84 – 2.61 (m, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.16 (s, 27H), 2.07 – 2.00 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 5H), 1.70 (tt, J = 12.9, 6.6 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{44}N_{10}O_7$ 요구치: 776.9, 실측치: m/z = 777.6 $[M+H]^+$
71	^{1} H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 6.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 59.2, 13.0 Hz, 3H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.55 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 3.46 – 3.37 (m, 5H), 3.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.10 – 2.81 (m, 5H), 2.73 (s, 4H), 2.39 (d, J = 62.2 Hz, 8H), 2.19 – 1.95 (m, 7H), 1.95 – 1.67 (m, 9H), 1.58 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.19 (s, 4H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ 요구치: 832, 실측치: m/z = 832.7 $[M+H]^+$.

[1375]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
72	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.08 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 2.94 (t, J = 12.9 Hz, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.11 – 1.69 (m, 11H), 1.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.43 – 1.25 (m, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_5$ 요구치: 830, 실측치: m/z = 830.7 $[M+H]^+$
73	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 – 6.75 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 3.61 (dt, J = 15.9, 8.2 Hz, 7H), 3.16 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.02 (dt, J = 20.5, 10.8 Hz, 4H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.64 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 4H), 1.83 (ddd, J = 43.1, 32.8, 8.9 Hz, 7H), 1.63 (dd, J = 30.3, 13.7 Hz, 4H).	LCMS: $C_{42}H_{48}N_{10}O_7$ 요구치: 804.9, 실측치: m/z = 805.5 $[M+H]^+$
74	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (d, J = 33.7 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.14 (d, J = 31.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.53 (m, 5H), 7.35 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 6.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 46.0 Hz, 8H), 3.15 – 2.77 (m, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.04 (dt, J = 32.2, 10.9 Hz, 3H), 1.82 (q, J = 13.1 Hz, 4H), 1.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 80.8, 21.9 Hz, 4H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 803.9, 실측치: m/z = 804.7 $[M+H]^+$

[1376]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
75	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.07 – 7.84 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 3H), 5.18 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 32.7, 13.3 Hz, 4H), 3.41 – 3.23 (m, 8H), 3.17 – 2.85 (m, 7H), 2.71 (s, 4H), 2.63 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 28.5, 10.7 Hz, 6H), 1.67 – 1.52 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 818.7 $[M+H]^+$
76	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.96 – 7.78 (m, 3H), 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 41.0, 12.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 – 3.50 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 11.8, 5.2 Hz, 3H), 3.11 – 2.84 (m, 8H), 2.70 (d, J = 10.6 Hz, 5H), 2.61 (dd, J = 18.3, 3.3 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.13 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.68 (m, 3H), 1.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치: 775.9, 실측치: m/z =776.6 $[M+H]^+$
77	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 50.4, 13.0 Hz, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 3H), 3.60 (dt, J = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.13 – 2.80 (m, 7H), 2.72 – 2.56 (m, 5H), 2.39 – 2.23 (m, 3H), 2.01 (dd, J = 20.0, 10.3 Hz, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 8H), 1.54 (dd, J = 24.9, 12.3 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{49}N_{13}O_6$ 요구치: 807, 실측치: m/z = 808 $[M+H]^+$.

[1377]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
78	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 46.2, 13.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.79 – 3.54 (m, 3H), 3.14 – 2.81 (m, 4H), 2.76 – 2.56 (m, 5H), 2.24 – 1.69 (m, 10H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{47}N_{13}O_6$ 요구치: 793, 실측치: m/z = 794 $[M+H]^+$.
79	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 39.1, 12.9 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 3.35 – 3.15 (m, 11H), 3.09 – 2.83 (m, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.02 (qd, J = 7.5, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{43}N_{11}O_6$ 요구치: 761.8, 실측치: m/z =762.5 $[M+H]^+$
80	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 3H), 7.40 – 7.16 (m, 3H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.68 – 3.37 (m, 10H), 3.37 – 3.22 (m, 8H), 3.18 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (td, J = 14.4, 3.9 Hz, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.79 (q, J = 13.4, 10.1 Hz, 3H), 1.59 (dt, J = 17.9, 5.7 Hz, 9H).	LCMS: $C_{41}H_{48}N_{12}O_6$ 요구치: 804.9, 실측치: m/z = 805.7 $[M+H]^+$

[1378]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
81	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.16 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.85 – 7.65 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 11.2, 9.1 Hz, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 5H), 3.16 (dt, J = 16.2, 12.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.20 – 1.93 (m, 4H), 1.93 – 1.54 (m, 9H).	LCMS: $C_{41}H_{48}N_{12}O_6$ 요구치: 804.9, 실측치: m/z = 805.6 $[M+H]^+$
82	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.29 (dt, J = 22.6, 16.5 Hz, 3H), 4.19 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.71 (ddt, J = 11.3, 8.3, 4.1 Hz, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 – 3.23 (m, 4H), 3.16 (br, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 18.4, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.76 – 2.74 (m, 1H), 2.40 (dp, J = 13.5, 5.4, 5.0 Hz, 2H), 2.11 (ddd, J = 12.8, 7.6, 5.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{50}N_{12}O_5$ 요구치: 790, 실측치: m/z = 791 $[M+H]^+$.
83	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 49.6, 13.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 3.61 (dt, J = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.16 – 2.81 (m, 8H), 2.73 – 2.56 (m, 4H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.71 (m, 14H), 1.27 – 1.09 (m, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{51}N_{13}O_6$ 요구치: 821, 실측치: m/z = 822 $[M+H]^+$.

[1379]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
84	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 28.7, 13.7 Hz, 3H), 4.08 (td, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (tt, J = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 – 2.85 (m, 6H), 2.74 – 2.57 (m, 6H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 2.11 – 1.67 (m, 14H).	LCMS: $C_{38}H_{48}N_{12}O_5$ 요구치: 752, 실측치: m/z = 753 $[M+H]^+$.
85	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.09 – 4.96 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 – 3.54 (m, 5H), 3.45 – 3.17 (m, 3H), 3.13 – 2.93 (m, 4H), 2.92 – 2.68 (m, 6H), 2.66 – 2.20 (m, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.07 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치: 775, 실측치: m/z = 776 $[M+H]^+$

[1380]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
86	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.83 – 7.63 (m, 3H), 7.52 (q, J = 21.0, 15.4 Hz, 4H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 3H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.40 (d, J = 7.0 Hz, 9H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 3.04 – 2.77 (m, 7H), 2.73 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.70 (m, 7H), 1.58 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS: $C_{42}H_{51}N_{11}O_5$ 요구치: 789.9, 실측치: m/z = 790.7 $[M+H]^+$
87	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 41.1, 12.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.69 – 3.49 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.11 – 2.83 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.25 – 1.93 (m, 7H), 1.90 – 1.49 (m, 7H), 1.25 (s, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 817, 실측치: m/z = 818 $[M+H]^+$.

[1381]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
88	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.44 – 3.21 (m, 5H), 3.13 – 2.87 (m, 7H), 2.72 – 2.66 (m, 5H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.40 (m, 5H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 3H), 1.72 – 1.46 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{50}N_{12}O_5$ 요구치: 778, 실측치: m/z = 779 $[M+H]^+$.
89	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 1H), 3.47 – 3.22 (m, 6H), 3.21 – 2.93 (m, 7H), 2.87 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.75 – 2.32 (m, 12H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{13}O_6$ 요구치: 819, 실측치: m/z = 820 $[M+H]^+$
90	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.02 (d, J = 50.3 Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 5.20 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 28.1, 12.6 Hz, 3H), 3.17 – 2.80 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.82 (q, J = 11.2, 9.6 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{43}N_{11}O_7$ 요구치: 777.8, 실측치: m/z = 778.6 $[M+H]^+$

[1382]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
91	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 – 6.59 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 42.2, 13.2 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 3H), 3.38 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 3H), 3.08 – 2.77 (m, 8H), 2.70 (d, J = 14.7 Hz, 9H), 2.44 – 2.28 (m, 8H), 2.12 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{12}O_6$ 요구치: 831, 실측치: m/z = 831.7 $[M+H]^+$
92	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (q, J = 10.7, 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 43.8, 11.9 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (dd, J = 24.9, 13.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.70 (s, 5H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (q, J = 21.3, 17.4 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치: 775.9, 실측치: m/z = 776.7 $[M+H]^+$

[1383]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
93	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 1H), 3.41 – 3.20 (m, 2H), 3.10 – 2.84 (m, 11H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 7H), 1.57 – 1.53 (m, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 789, 실측치: m/z = 790 $[M+H]^+$
94	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 3H), 3.19 – 3.09 (m, 4H), 3.05 – 2.80 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.48 (m, 9H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 789, 실측치: m/z = 790 $[M+H]^+$

[1384]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
95	입체이성체 1: ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (q, J = 7.2, 5.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 92.6 Hz, 4H), 7.00 (s, 1H), 5.19 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.77 (dq, J = 10.4, 5.4, 4.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (dt, J = 10.2, 7.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 3.00 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 18.5, 14.0, 5.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.79 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 2H), 2.39 – 2.05 (m, 5H), 1.90 (dt, J = 30.1, 12.7 Hz, 4H), 1.75 – 1.59 (m, 2H). 입체이성체 2: ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.18 (ddd, J = 25.3, 12.6, 5.5 Hz, 2H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 4H), 3.13 (t, J = 11.8 Hz, 3H), 3.03 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 3H), 2.83 – 2.69 (m, 7H), 2.06 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 23.4 Hz, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.64 (d, J = 34.6 Hz, 4H).	입체이성체 1: LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 804, 실측치: m/z = 804.6 $[M+H]^+$ 입체이성체 2: LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 804, 실측치: m/z = 804.7 $[M+H]^+$

[1385]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
96	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 – 11.01 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 4H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 5H), 3.02 – 2.83 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 8H), 1.58 – 1.52 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치: 775, 실측치: m/z = 776 $[M+H]^+$
97	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.15 – 2.81 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.67 – 2.40 (m, 2H), 2.05 – 1.71 (m, 8H), 1.60 – 1.53 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치: 775, 실측치: m/z = 776 $[M+H]^+$
98	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.84 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 17.3 Hz, 3H), 4.24 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.39 – 3.20 (m, 5H), 3.16 (s, 4H), 2.95 (dt, J = 23.8, 12.3 Hz, 2H), 2.84 – 2.67 (m, 4H), 2.38 – 2.27 (m, 3H), 2.10 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 5H), 1.61 (q, J = 12.5 Hz, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_5$ 요구치: 759, 실측치: m/z = 760 $[M+H]^+$.

[1386]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
99	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.81 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 40 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 3H),), 4.24 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.37 – 3.22 (m, 5H), 3.17 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.85 – 2.61 (m, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 5H), 1.64 (s, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_5$ 요구치: 759, 실측치: m/z = 760 $[M+H]^+$.
100	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.12 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.68 – 7.51 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 4.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.46 – 3.23 (m, 5H), 3.16 – 2.95 (m, 5H), 2.86 – 2.72 (m, 8H), 2.22 – 2.15 (m, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 5H), 1.66 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H).	LCMS: $C_{39}H_{44}N_{10}O_6$ 요구치: 748.9, 실측치: m/z = 749.6 $[M+H]^+$

[1387]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
101	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.14 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.60 (dq, *J* = 10.4, 5.6, 4.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 5H), 2.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dt, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.67 (m, 8H), 1.58 (q, *J* = 12.0, 11.5 Hz, 3H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 813, 실측치: m/z = 814 $[M+H]^+$.
102	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.17 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 10.71 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 7.74 – 7.55 (m, 6H), 7.44 (s, 2H), 7.34 (dd, *J* = 11.6, 8.5 Hz, 3H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.48 – 6.33 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.96 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.08 – 3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 0H), 3.57 – 3.17 (m, 5H), 3.04 (dt, *J* = 25.2, 11.9 Hz, 4H), 2.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 0H), 2.74 – 2.63 (m, 3H), 2.48 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.24 (s, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 817, 실측치: m/z = 818 $[M+H]^+$.

[1388]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
103	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.14 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 17.9, 8.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 22.9, 8.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 0H), 6.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 0H), 5.82 (s, 1H), 5.05 – 4.87 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.33 (s, 0H), 3.72 (s, 2H), 3.52 – 3.22 (m, 5H), 3.14 – 2.85 (m, 3H), 2.83 – 2.63 (m, 5H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 817, 실측치: m/z = 818 $[M+H]^+$.
104	입체이성체 2: ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.18 (ddd, *J* = 25.3, 12.6, 5.5 Hz, 2H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 11.8 Hz, 3H), 3.03 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 3H), 2.83 – 2.69 (m, 7H), 2.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 23.4 Hz, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 34.6 Hz, 4H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 804, 실측치: m/z = 804.7 $[M+H]^+$
105	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.82 (ddd, *J* = 8.1, 6.2, 3.9 Hz, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 16.5, 8.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 5.20 – 5.00 (m, 1H), 4.36 (dt, *J* = 50.2, 13.1 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 13.1, 11.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.63 (m, 5H), 3.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 3H), 3.36 – 3.30 (m, 4H), 3.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 5H), 2.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.24 – 2.00 (m, 3H), 2.01 – 1.79 (m, 3H), 1.71 (d, *J* = 37.4 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 790, 실측치: m/z = 790.7 $[M+H]^+$

[1389]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
106	입체이성체 2: ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.83 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 12.6, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 24.2, 12.2 Hz, 5H), 3.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 4H), 3.18 – 2.99 (m, 5H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.80 – 2.76 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 22.6, 14.0 Hz, 3H), 1.94 (s, 5H), 1.72 (s, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 790, 실측치: m/z = 790.7 $[M+H]^+$
107	입체이성체 1: ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 4H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.46 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 5H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.84 (s, 4H), 2.81 – 2.67 (m, 4H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, J = 10.2 Hz, 4H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.51 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 6.7 Hz, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 790, 실측치: m/z = 790.5 $[M+H]^+$

[1390]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
108	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.19 (td, J = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 48.5 Hz, 3H), 4.33 (dd, J = 28.6, 12.0 Hz, 4H), 3.45 – 3.12 (m, 9H), 3.12 – 2.76 (m, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.26 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.73 (m, 7H), 1.58 (dd, J = 17.8, 9.0 Hz, 3H), 1.44 – 1.23 (m, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ 요구치: 818, 실측치: m/z = 818.7 $[M+H]^+$
109	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 2H), 3.70 – 3.48 (m, 3H), 3.29 – 3.07 (m, 3H), 3.06 – 2.80 (m, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 6H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.87 – 1.44 (m, 10H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ 요구치: 789, 실측치: m/z = 790 $[M+H]^+$
110	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 3.48 – 3.14 (m, 7H), 3.03 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.74 – 2.22 (m, 13H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{50}N_{12}O_5$ 요구치: 778, 실측치: m/z = 779 $[M+H]^+$

[1391]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
111	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 – 10.96 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.08 – 5.01 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.61 – 2.35 (m, 4H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.63 (m, 8H), 1.60 – 1.48 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치: 775, 실측치: m/z = 776 $[M+H]^+$
112	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.40 – 3.18 (m, 3H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.06 – 2.83 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.65 – 2.34 (m, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.91 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.59 – 1.52 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치:775, 실측치: m/z = 776 $[M+H]^+$
113	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.38 (m, 7H), 3.31 – 3.13 (m, 3H), 3.10 – 2.81 (m, 3H), 2.73 – 2.56 (m, 5H), 2.24 – 1.96 (m, 2H), 1.80 (q, J = 14.0, 9.8 Hz, 5H), 1.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{13}O_6$ 요구치: 819, 실측치: m/z = 820 $[M+H]^+$.

[1392]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
114	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 2H), 5.13 – 4.95 (m, 1H), 4.48 – 4.22 (m, 3H), 4.11 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.01 (d, J = 10.9 Hz, 9H), 2.73 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.62 (s, 4H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.82 (d, J = 11.0 Hz, 5H), 1.64 – 1.50 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{54}N_{12}O_6$ 요구치: 859, 실측치: m/z = 858.7 $[M+H]^+$
115	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 18.5, 7.8 Hz, 3H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.58 – 6.44 (m, 2H), 4.50 – 4.23 (m, 3H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 3.21 – 2.93 (m, 9H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (d, J = 19.4 Hz, 7H), 2.40 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 2.10 (t, J = 15.1 Hz, 5H), 1.88 – 1.53 (m, 12H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_5$ 요구치: 816, 실측치: m/z = 816.9 $[M+H]^+$
116	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.42 – 4.15 (m, 4H), 3.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.69 – 3.47 (m, 4H), 3.04 (dd, J = 61.3, 12.4 Hz, 5H), 2.82 – 2.57 (m, 6H), 1.92 (d, J = 95.5 Hz, 8H), 1.25 (s, 5H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_5$ 요구치: 801, 실측치: m/z = 802 $[M+H]^+$

[1393]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
117	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 10.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.36 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 – 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.35 – 4.11 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.52 (s, 0H), 3.48 (d, J = 8.2 Hz, 0H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.39 – 3.24 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 24.0, 12.3 Hz, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (s, 0H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.79 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 1.69 (s, 8H), 1.27 (s, 2H), 1.15 – 1.04 (m, 0H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{11}O_5$ 요구치: 803, 실측치: m/z = 804 $[M+H]^+$
118	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.84 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 5.57 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.56 – 4.30 (m, 3H), 4.28 – 4.08 (m, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.45 – 3.15 (m, 6H), 3.15 – 2.88 (m, 7H), 2.63 – 2.49 (m, 6H), 2.14 (ddt, J = 10.5, 5.5, 2.8 Hz, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 5H), 1.74 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.19 (m, 3H).	LCMS: $C_{38}H_{48}N_{12}O_5$ 요구치: 752, 실측치: m/z = 753 $[M+H]^+$

[1394]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
119	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 8.2, 7.2 Hz, 2H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 3.98 (m, 5H), 3.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 7H), 3.17 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.13 – 2.95 (m, 6H), 2.93 – 2.81 (m, 5H), 2.60 (qd, J = 12.6, 5.5 Hz, 3H), 2.23 (dtd, J = 13.6, 5.2, 3.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 6H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{13}O_5$ 요구치: 831, 실측치: m/z = 832 $[M+H]^+$
120	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 5.89 – 5.72 (m, 2H), 5.57 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 50.3, 13.4 Hz, 3H), 3.92 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 3.69 (dd, J = 12.1, 8.5 Hz, 4H), 3.58 – 3.16 (m, 7H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 9H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 15.5, 6.1 Hz, 2H), 2.59 (qd, J = 12.9, 4.9 Hz, 5H), 2.24 – 2.03 (m, 10H), 1.95 – 1.80 (m, 8H), 1.68 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.37 (q, J = 12.6 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{52}N_{12}O_5$ 요구치: 780, 실측치: m/z = 781 $[M+H]^+$

[1395]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
121	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 2H), 4.41 (dd, J = 37.5, 13.0 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 6H), 3.40 – 3.36 (m, 3H), 3.20 – 3.06 (m, 4H), 3.02 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.77 – 2.49 (m, 3H), 2.41 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.77 (m, 10H), 1.69 (dd, J = 27.1, 14.7 Hz, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{52}N_{12}O_5$ 요구치: 859, 실측치: m/z = 860 $[M+H]^+$
122	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 3H), 3.64 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.43 (tdd, J = 21.4, 11.4, 5.2 Hz, 4H), 3.09 – 2.63 (m, 12H), 2.50 (s, 1H), 2.42 – 2.10 (m, 8H), 2.04 – 1.97 (m, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 6H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.37 (q, J = 11.0, 10.5 Hz, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{56}N_{10}O_5$ 요구치: 816, 실측치: m/z = 817 $[M+H]^+$
123	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.17 – 8.03 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.21 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.33 – 3.03 (m, 8H), 2.92 (ddd, J = 18.4, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.88 (d, J = 44.4 Hz, 3H), 1.76 – 1.45 (m, 11H).	LCMS: $C_{39}H_{45}N_9O_5$ 요구치: 719.8, 실측치: m/z = 720.6 $[M+H]^+$

[1396]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
124	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 18.4, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 2.03 (dt, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 1.83 (s, 4H), 1.65 (dq, J = 33.5, 5.5 Hz, 10H).	LCMS: $C_{38}H_{43}N_9O_5$ 요구치: 705.8, 실측치: m/z = 706.7 $[M+H]^+$
125	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.34 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 21.8, 8.3 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.65 (m, 3H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.47 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 3.12 – 2.83 (m, 4H), 2.83 – 2.62 (m, 3H), 2.53 (s, 1H).	LCMS: $C_{37}H_{38}N_{10}O_5$ 요구치: 702.8, 실측치: m/z = 703.7 $[M+H]^+$
126	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.08 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.83 – 3.65 (m, 5H), 3.13 (t, J = 10.9 Hz, 3H), 2.88 (ddt, J = 24.4, 16.0, 12.6 Hz, 4H), 2.63 – 2.55 (m, 3H), 2.31 (dd, J = 12.3, 6.9 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 9.5, 5.9 Hz, 3H), 1.92 (h, J = 7.9, 5.9 Hz, 4H), 1.58 (q, J = 7.4, 6.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_9O_6$ 요구치: 761.9, 실측치: m/z = 762.8 $[M+H]^+$

[1397]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
127	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 8.10 – 7.96 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.18 (m, 5H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 6.5 Hz, 5H), 3.01 – 2.79 (m, 6H), 2.03 (tdd, J = 22.6, 13.7, 10.1 Hz, 6H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.33 (qd, J = 15.6, 15.1, 5.7 Hz, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{41}N_{10}F_3O_4$ 요구치: 782.8, 실측치: m/z = 783.8 $[M+H]^+$
128	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 – 6.75 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 3.61 (dt, J = 15.9, 8.2 Hz, 7H), 3.16 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.02 (dt, J = 20.5, 10.8 Hz, 4H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.64 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 4H), 1.83 (ddd, J = 43.1, 32.8, 8.9 Hz, 7H), 1.63 (dd, J = 30.3, 13.7 Hz, 4H).	LCMS: $C_{38}H_{37}N_1F_3O_5$ 요구치: 770.8, 실측치: m/z = 771.8 $[M+H]^+$

[1398]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
129	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.06 (d, J = 14.2 Hz, 5H), 2.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.71 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 0H), 2.09 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.90 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 13.6 Hz, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{54}N_{12}O_4$ 요구치: 778, 실측치: m/z = 779 $[M+H]^+$
130	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.97 – 2.91 (m, 3H), 2.86 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.18 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 5H), 1.77 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.59 (m, 3H), 1.25 – 1.16 (m, 3H).	LCMS: $C_{42}H_{54}N_{12}O_5$ 요구치: 806, 실측치: m/z = 807 $[M+H]^+$

[1399]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
131	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.17 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 – 8.17 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.72 (ddd, J = 13.1, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 45.9 Hz, 4H), 4.31 – 4.08 (m, 3H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.14 (d, J = 49.4 Hz, 6H), 2.89 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.75 (ddd, J = 18.5, 13.4, 5.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.13 (qd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.67 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.45 – 1.30 (m, 2H).	LCMS: $C_{36}H_{45}N_{13}O_6$ 요구치: 755, 실측치: m/z = 756 $[M+H]^+$
132	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 12.38 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.54 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (dq, J = 11.0, 5.4, 4.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 4H), 2.77 – 2.64 (m, 3H), 2.31 – 2.21 (m, 3H), 1.99 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 1H), 1.35 (qd, J = 12.3, 4.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{35}H_{45}N_{13}O_5$ 요구치: 727, 실측치: m/z = 728 $[M+H]^+$

[1400]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
133	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.14 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.79 – 5.75 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 6H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 5H), 2.82 – 2.73 (m, 0H), 2.14 (s, 4H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.03 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 5H), 1.40 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.32 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{59}N_9O_4$ 요구치: 731, 실측치: m/z = 732 $[M+H]^+$
134	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 18.5, 7.8 Hz, 3H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.58 – 6.44 (m, 2H), 4.50 – 4.23 (m, 3H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 3.21 – 2.93 (m, 9H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (d, J = 19.4 Hz, 7H), 2.40 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 2.10 (t, J = 15.1 Hz, 5H), 1.88 – 1.53 (m, 12H).	LCMS: $C_{41}H_{59}N_9O_4$ 요구치: 815, 실측치: m/z = 816 $[M+H]^+$
135	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.05 – 2.82 (m, 5H), 2.51 (p, J = 1.7 Hz, 5H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 5H), 1.70 – 1.52 (m, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{12}O_5$ 요구치: 816, 실측치: m/z = 817 $[M+H]^+$

[1401]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
136	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.54 – 6.48 (m, 2H), 5.18 (dd, *J* = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.67 – 3.53 (m, 3H), 3.31 (d, *J* = 13.5 Hz, 8H), 3.09 – 2.79 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 3H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 5H), 1.61 (dq, *J* = 23.4, 12.0 Hz, 4H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{13}O_5$ 요구치: 832, 실측치: m/z = 832 $[M+H]^+$
137	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 10.70 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.83 – 5.69 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 3.47 – 3.28 (m, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 3.06 (dt, *J* = 19.7, 12.2 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.85 – 2.61 (m, 3H), 2.38 (dt, *J* = 23.8, 7.2 Hz, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 6H), 1.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.47 – 1.24 (m, 2H).	LCMS: $C_{39}H_{46}N_{12}O_6$ 요구치: 778, 실측치: m/z = 779 $[M+H]^+$

[1402]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
138	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.65 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.42 – 4.15 (m, 4H), 3.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.69 – 3.47 (m, 4H), 3.04 (dd, *J* = 61.3, 12.4 Hz, 5H), 2.82 – 2.57 (m, 6H), 1.92 (d, *J* = 95.5 Hz, 8H), 1.25 (s, 5H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_5$ 요구치: 801, 실측치: m/z = 802 $[M+H]^+$
139	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.04 (td, *J* = 23.5, 20.0, 12.5 Hz, 4H), 2.84 (t, *J* = 12.6 Hz, 3H), 2.61 (t, *J* = 14.6 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.28 (q, *J* = 11.6, 9.9 Hz, 2H), 1.96 (dh, *J* = 17.4, 9.5, 8.4 Hz, 3H), 1.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 1.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.21 (q, *J* = 12.8, 12.4 Hz, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{10}O_5$ 요구치: 786, 실측치: m/z = 787 $[M+H]^+$

[1403]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
140	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.92 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.40 (dt, *J* = 17.0, 7.8 Hz, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.02 (dt, *J* = 27.3, 12.5 Hz, 2H), 2.81 – 2.58 (m, 5H), 2.43 (s, 1H), 2.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{46}N_{10}O_6$ 요구치: 774, 실측치: m/z = 775 $[M+H]^+$
141	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.42 (dt, *J* = 25.7, 8.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.01 (dt, *J* = 26.3, 12.4 Hz, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 4H), 2.58 (q, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.83 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 1.67 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.28 (q, *J* = 13.4, 13.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{12}O_5$ 요구치: 816, 실측치: m/z = 817 $[M+H]^+$

[1404]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
142	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (d, *J* = 46.5 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.17 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.45 – 4.18 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 29.2 Hz, 3H), 3.16 – 2.92 (m, 5H), 2.88 (ddd, *J* = 17.8, 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 17.5 Hz, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.17 – 1.91 (m, 5H), 1.79 (dd, *J* = 30.2, 12.0 Hz, 7H), 1.70 – 1.46 (m, 5H).	LCMS: $C_{44}H_{55}N_{13}O_5$ 요구치: 845, 실측치: m/z = 846 $[M+H]^+$
143	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.01 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.94 (dt, *J* = 10.7, 6.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.42 (dq, *J* = 29.1, 8.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.09 – 2.94 (m, 6H), 2.90 – 2.74 (m, 4H), 2.58 (qd, *J* = 12.7, 5.6 Hz, 3H), 2.32 (dt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 2H), 2.21 (dt, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 6H), 1.92 – 1.79 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.41 (qd, *J* = 12.2, 3.9 Hz, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{56}N_{12}O_5$ 요구치: 844, 실측치: m/z = 845 $[M+H]^+$

[1405]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
144	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 20.0, 8.6 Hz, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.66 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.42 (dq, *J* = 28.9, 8.0 Hz, 2H), 3.10 – 2.88 (m, 8H), 2.88 – 2.50 (m, 7H), 2.32 (td, *J* = 7.9, 3.3 Hz, 2H), 2.20 – 1.96 (m, 7H), 1.92 – 1.79 (m, 6H), 1.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{54}N_{10}O_5$ 요구치: 814, 실측치: m/z = 815 $[M+H]^+$
145	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 10.73 (d, *J* = 22.4 Hz, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 52.9, 11.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 3.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 3.38 (dq, *J* = 31.6, 8.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 3.06 (dt, *J* = 22.9, 11.9 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.61 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.85 (dd, *J* = 23.8, 14.3 Hz, 4H), 1.66 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.46 – 1.25 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{48}N_{12}O_5$ 요구치: 776, 실측치: m/z = 777 $[M+H]^+$

[1406]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
146	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 33.4, 15.6, 9.9 Hz, 3H), 3.55 (td, *J* = 9.5, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 3H), 3.02 (dt, *J* = 31.3, 12.1 Hz, 4H), 2.93 – 2.63 (m, 4H), 2.32 (td, *J* = 8.1, 3.4 Hz, 3H), 2.16 – 1.96 (m, 6H), 1.86 (qd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{10}O_6$ 요구치: 802, 실측치: m/z = 803 $[M+H]^+$
147	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.15 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 42.9 Hz, 3H), 4.22 (d, *J* = 21.2 Hz, 3H), 4.03 – 3.86 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 49.3 Hz, 6H), 2.89 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 18.5, 6.3 Hz, 2H), 1.67 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 2H).	LCMS: $C_{39}H_{46}N_{12}O_6$ 요구치: 778, 실측치: m/z = 779 $[M+H]^+$

[1407]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
148	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 18.8, 9.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 3H), 2.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.09 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 32.7, 11.1 Hz, 3H).	LCMS: $C_{37}H_{37}N_9O_5S$ 요구치: 719, 실측치: m/z = 720 $[M+H]^+$
149	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.56 (dd, J = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.40 (dt, J = 10.3, 7.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 17.4, 14.1, 5.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 4H).	LCMS: $C_{39}H_{45}N_9O_5$ 요구치: 719, 실측치: m/z = 720 $[M+H]^+$

[1408]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
150	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 – 7.93 (m, 6H), 7.76 – 7.58 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.21 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.38 – 3.01 (m, 9H), 2.92 (ddd, J = 17.7, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.87 (d, J = 57.7 Hz, 5H), 1.56 (d, J = 11.3 Hz, 5H).	LCMS: $C_{37}H_{37}N_9O_5S$ 요구치: 719.8, 실측치: m/z =720.3 $[M+H]^+$
151	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 2.99 – 2.77 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.68 (d, J = 42.6 Hz, 7H).	LCMS: $C_{36}H_{35}N_9O_5S$ 요구치: 705.8, 실측치: m/z = 706.3 $[M+H]^+$
152	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 10.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.36 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 – 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.35 – 4.11 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.52 (s, 0H), 3.48 (d, J = 8.2 Hz, 0H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.39 – 3.24 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 24.0, 12.3 Hz, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (s, 0H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.79 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 1.69 (s, 8H), 1.27 (s, 2H), 1.15 – 1.04 (m, 0H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{11}O_5$ 요구치: 803, 실측치: m/z = 804 $[M+H]^+$

[1409]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
153	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (d, J = 80.3 Hz, 2H), 11.09 (s, 1H), 8.75 – 8.48 (m, 2H), 8.20 – 7.98 (m, 2H), 7.93 – 7.61 (m, 3H), 7.47 – 7.13 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (m, 27H), 2.90 (ddd, J = 16.8, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 1H), 1.72 (d, J = 53.4 Hz, 8H).	LCMS: $C_{44}H_{52}N_{10}O_6$ 요구치: 816, 실측치: m/z = 817 $[M+H]^+$
154	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.12 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 21.8, 7.8 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 48.4, 13.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.46 – 3.22 (m, 3H), 3.16 – 2.89 (m, 5H), 2.88 – 2.62 (m, 6H), 2.19 – 2.01 (m, 5H), 1.68 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.46 – 1.12 (m, 4H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_6$ 요구치: 845, 실측치: m/z = 846 $[M+H]^+$.
155	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.11 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 31.4, 11.6 Hz, 2H), 3.52 – 3.22 (m, 8H), 3.22 – 2.89 (m, 5H), 2.89 – 2.64 (m, 9H), 2.19 – 2.04 (m, 6H), 1.93 – 1.56 (m, 4H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{11}O_6$ 요구치: 791, 실측치: m/z = 792 $[M+H]^+$.

[1410]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
156	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 39.6, 12.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.12 – 2.84 (m, 6H), 2.77 – 2.58 (m, 7H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 3H), 1.88 – 1.49 (m, 14H), 1.33 – 1.23 (m, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{56}N_{12}O_5$ 요구치: 832, 실측치: m/z = 833 $[M+H]^+$.
157	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.07 – 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.48 – 3.16 (m, 4H), 3.06 (dt, J = 33.2, 12.3 Hz, 1H), 2.91 – 2.70 (m, 6H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.40 (m, 8H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_7$ 요구치: 791, 실측치: m/z = 792 $[M+H]^+$.
158	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 9.07 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.21 – 4.92 (m, 3H), 4.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.17 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.48 – 3.29 (m, 4H), 3.29 – 3.01 (m, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.43 (m, 9H).	LCMS: $C_{40}H_{44}N_{10}O_8$ 요구치: 792, 실측치: m/z = 793 $[M+H]^+$.

[1411]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
159	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.17 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.85 – 3.67 (m, 3H), 3.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (q, J = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 3.35 – 3.15 (m, 5H), 3.12 – 2.57 (m, 8H), 1.70 (td, J = 14.5, 7.4 Hz, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_9O_7$ 요구치: 763, 실측치: m/z = 764 $[M+H]^+$.
160	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.17 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 3H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.88 – 3.65 (m, 3H), 3.59 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.18 (m, 5H), 3.10 – 2.62 (m, 8H), 1.38 – 1.16 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{47}N_9O_6$ 요구치: 749, 실측치: m/z = 750 $[M+H]^+$.
161	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.19 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.63 (m, 10H), 3.58 (td, J = 9.5, 8.4, 3.3 Hz, 1H), 3.47 (q, J = 9.2, 8.7 Hz, 1H), 3.34 – 3.17 (m, 3H), 3.11 – 2.62 (m, 6H), 2.20 – 2.00 (m, 4H).	LCMS: $C_{38}H_{43}N_9O_6$ 요구치: 721, 실측치: m/z = 722 $[M+H]^+$.

[1412]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
162	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.28 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.87 – 3.66 (m, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.17 (m, 5H), 3.11 – 2.64 (m, 7H), 2.49 (p, J = 7.5 Hz, 2H).	LCMS: $C_{37}H_{41}N_9O_5$ 요구치: 691, 실측치: m/z = 692 $[M+H]^+$.
163	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 3H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 5H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.07 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 3H), 2.82 (dt, J = 23.4, 12.1 Hz, 4H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.83 (m, 5H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.59 (p, J = 5.8 Hz, 4H), 1.37 (q, J = 12.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_9O_4$ 요구치: 732, 실측치: m/z = 733 $[M+H]^+$.

[1413]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
164	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.81 (dt, J = 20.5, 12.0 Hz, 3H), 2.64 (qt, J = 12.6, 5.9 Hz, 2H), 2.21 (dq, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 2.12 (ddt, J = 13.1, 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.97 (q, J = 13.6, 12.5 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.59 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.25 (q, J = 12.3, 11.5 Hz, 2H).	LCMS: $C_{37}H_{47}N_9O_4$ 요구치: 682, 실측치: m/z = 683 $[M+H]^+$.
165	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.34 (tt, J = 15.5, 8.8 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 2.97 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (dt, J = 13.7, 5.3 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 4H), 1.82 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.26 (q, J = 12.3, 11.9 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{53}N_{11}O_5$ 요구치: 780, 실측치: m/z = 781 $[M+H]^+$.

[1414]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
166	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.10 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 3H), 3.52 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.5, 6.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 15.5, 9.8 Hz, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 3H), 2.27 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.80 (dd, J = 24.4, 12.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 12.7 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{54}N_{12}O_4$ 요구치: 779, 실측치: m/z = 780 $[M+H]^+$.
167	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 6H), 3.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 2.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.71 (q, *J* = 12.0, 10.8 Hz, 5H), 2.28 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 25.4, 11.2 Hz, 3H), 2.02 (d, *J* = 14.9 Hz, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.64 (s, 4H), 1.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H).	LCMS: $C_{37}H_{48}N_{10}O_3$ 요구치: 681, 실측치: m/z = 682 $[M+H]^+$.

[1415]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
168	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 2.97 (p, J = 13.0, 12.5 Hz, 4H), 2.72 (td, J = 18.2, 11.1 Hz, 3H), 2.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.25 (d, J = 22.7 Hz, 4H), 0.85 (s, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ 요구치: 776, 실측치: m/z = 777 $[M+H]^+$.
169	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 2.97 (p, J = 13.0, 12.5 Hz, 4H), 2.72 (td, J = 18.2, 11.1 Hz, 3H), 2.50 (s, 0H), 2.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.64 (s, 1H), 1.25 (d, J = 22.7 Hz, 4H), 0.85 (s, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{46}N_{10}O_6$ 요구치: 775, 실측치: m/z = 776 $[M+H]^+$.

[1416]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
170	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.25 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 3.64 (d, J = 12.0 Hz, 6H), 3.53 – 3.25 (m, 6H), 3.14 – 3.01 (m, 6H), 2.92 – 2.67 (m, 5H), 2.20 – 2.04 (m, 3H), 2.04 – 1.85 (m, 7H), 1.85 – 1.61 (m, 4H), 1.49 (dd, J = 17.1, 8.4 Hz, 1H), 1.31 (q, J = 11.9, 11.5 Hz, 3H).	LCMS: $C_{38}H_{50}N_{10}O_4$ 요구치: 710.9, 실측치: m/z = 711.7 $[M+H]^+$
171	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.14 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.92 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.87 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 17.6 Hz, 4H), 3.68 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 3.51 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 3H), 3.00 (d, J = 13.1 Hz, 9H), 2.85 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 2.79 – 2.66 (m, 5H), 2.05 (d, J = 14.4 Hz, 4H), 1.82 (d, J = 33.6 Hz, 6H), 1.58 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.36 (td, J = 23.5, 13.1 Hz, 5H).	LCMS: $C_{38}H_{49}N_9O_5$ 요구치: 711.9, 실측치: m/z = 712.8 $[M+H]^+$

[1417]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
172	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.63 (s, 7H), 3.39 – 3.30 (m, 3H), 3.15 – 3.01 (m, 5H), 3.01 – 2.68 (m, 5H), 2.61 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 5H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.65 (m, 3H), 1.48 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.28 (dd, J = 17.7, 6.5 Hz, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{51}N_9O_5$ 요구치: 761.9, 실측치: m/z = 762.8 $[M+H]^+$
173	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.55 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.84 – 4.69 (m, 1H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.45 – 3.24 (m, 4H), 3.22 – 3.02 (m, 5H), 2.93 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.81 (qd, J = 14.0, 12.4, 4.6 Hz, 3H), 2.19 (qd, J = 15.0, 14.0, 5.3 Hz, 2H), 2.09 – 1.82 (m, 8H), 1.75 (dd, J = 38.7, 21.6 Hz, 3H), 1.61 – 1.42 (m, 1H), 1.34 (dt, J = 16.9, 10.8 Hz, 3H).	LCMS: $C_{39}H_{50}N_{10}O_5$ 요구치: 738.9, 실측치: m/z = 739.8 $[M+H]^+$

[1418]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
174	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.64 (m, 4H), 3.64 – 3.41 (m, 6H), 3.34 – 3.21 (m, 4H), 3.14 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 16.1 Hz, 5H), 2.89 – 2.67 (m, 8H), 1.79 (s, 5H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{47}N_9O_6$ 요구치: 749.9, 실측치: m/z = 750.9 $[M+H]^+$
175	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 6H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 9.9, 6.4 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 17.4, 14.1, 5.6 Hz, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 3H), 2.40 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.60 (m, 5H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_9O_6F_2$ 요구치: 785.9, 실측치: m/z = 786.8 $[M+H]^+$

[1419]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
176	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.36 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 35.6, 6.2 Hz, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 15.4 Hz, 3H), 3.65 – 3.53 (m, 5H), 3.15 (dd, J = 20.9, 10.6 Hz, 2H), 2.97 – 2.75 (m, 4H), 2.62 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 3H), 2.01 – 1.83 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_9O_6$ 요구치: 747.9, 실측치: m/z =748.8 $[M+H]^+$
177	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.00 (q, J = 11.5, 10.1 Hz, 6H), 3.83 – 3.39 (m, 23H), 3.13 – 3.00 (m, 4H), 2.93 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.81 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.08 – 1.82 (m, 9H), 1.58 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.33 (q, J = 12.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_9O_5$ 요구치: 773.9, 실측치: m/z = 774.9 $[M+H]^+$

[1420]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
178	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 5H), 7.37 – 7.17 (m, 4H), 5.06 (dd, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 5H), 4.37 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.08 (p, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 6H), 2.93 – 2.72 (m, 3H), 2.61 (qd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 2.24 (dtd, *J* = 13.7, 5.3, 3.6 Hz, 2H), 2.10 (dp, *J* = 10.6, 5.2, 4.5 Hz, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 4H).	LCMS: $C_{44}H_{52}N_{10}O_6$ 요구치: 804.0, 실측치: m/z = 804.8 $[M+H]^+$
179	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 4H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 4H), 1.71 – 1.56 (m, 9H), 1.33 – 1.22 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{50}N_{10}O_4$ 요구치: 734, 실측치: m/z = 735 $[M+H]^+$.
180	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 3H), 3.10 – 2.90 (m, 4H), 2.85 – 2.60 (m, 11H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.50 (m, 13H), 1.19 – 1.08 (m, 2H).	LCMS: $C_{42}H_{56}N_{12}O_4$ 요구치: 792, 실측치: m/z = 793 $[M+H]^+$.

[1421]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
181	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 2.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.80 (ddd, *J* = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 6H), 2.26 (qd, *J* = 12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 5H), 1.71 – 1.57 (m, 9H), 1.13 (dt, *J* = 12.6, 9.3 Hz, 2H).	LCMS: $C_{38}H_{50}N_{10}O_3$ 요구치: 694, 실측치: m/z = 695 $[M+H]^+$.
182	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.74 – 8.68 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.21 – 3.16 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.83 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 5H), 1.27 – 1.18 (m, 3H).	LCMS: $C_{38}H_{48}N_{10}O_4$ 요구치: 708, 실측치: m/z = 709

[1422]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
183	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.00 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.37 (m, 6H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 6H), 6.02 (s, 1H), 5.12 – 4.95 (m, 1H), 4.66 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.57 – 4.35 (m, 5H), 4.29 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 2H), 3.72 (dt, J = 23.0, 6.3 Hz, 5H), 3.44 – 3.23 (m, 4H), 3.21 – 2.90 (m, 3H), 2.71 – 2.49 (m, 6H), 1.92 – 1.45 (m, 9H), 1.44 – 1.35 (m, 3H), 1.31 – 0.95 (m, 6H).	LCMS: $C_{64}H_{93}N_{13}O_{11}$ 요구치: 1219, 실측치: m/z = 1220 $[M+H]^+$.
184	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.07 – 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.48 – 3.16 (m, 4H), 3.06 (dt, J = 33.2, 12.3 Hz, 1H), 2.91 – 2.70 (m, 6H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.40 (m, 8H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_7$ 요구치: 791, 실측치: m/z = 792 $[M+H]^+$.
185	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 3H), 2.60 – 2.32 (m, 4H), 2.17 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.44 (m, 15H), 1.14 – 1.05 (m, 2H).	LCMS $C_{38}H_{49}N_9O_3$ 요구치: 679, 실측치: 680 $[M + H]^+$.

[1423]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
186	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.01 (s, 1H), 9.17 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 14.1, 8.1 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 7.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 3H), 3.82 – 3.67 (m, 3H), 3.50 – 3.07 (m, 3H), 2.68 – 2.31 (m, 5H), 2.12 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 6H), 1.64 (dt, J = 48.0, 7.5 Hz, 3H), 1.41 – 1.16 (m, 5H), 0.99 (s, 8H).	LCMS: $C_{59}H_{79}FN_{12}O_8S$ 요구치: 1134, 실측치: m/z = 1135 $[M+H]^+$.
187	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.01 (s, 1H), 9.17 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 14.1, 8.1 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 7.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 3H), 3.82 – 3.67 (m, 3H), 3.50 – 3.07 (m, 3H), 2.68 – 2.31 (m, 5H), 2.12 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 6H), 1.64 (dt, J = 48.0, 7.5 Hz, 3H), 1.41 – 1.16 (m, 5H), 0.99 (s, 8H).	LCMS: $C_{57}H_{75}FN_{12}O_8S$ 요구치: 1106, 실측치: m/z = 1107 $[M+H]^+$.

[1424]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
188	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.49 – 7.31 (m, 6H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.97 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 4.27 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.45 – 3.24 (m, 4H), 2.77 (s, 4H), 2.62 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.23 (td, J = 7.1, 3.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 27H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.41 (m, 11H), 1.34 (d, J = 8.4 Hz, 7H), 1.01 (s, 10H).	LCMS: $C_{57}H_{78}N_{12}O_7S$ 요구치: 1075, 실측치: m/z = 1076 $[M+H]^+$.
189	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.00 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (s, 5H), 7.28 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.97 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 4.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.64 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (tp, J = 13.1, 6.6, 6.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 13H), 1.94 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.25 (m, 11H), 1.01 (s, 10H).	LCMS: $C_{55}H_{74}N_{12}O_7S$ 요구치: 1046, 실측치: m/z = 1047 $[M+H]^+$.

[1425]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
190	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 3H), 3.67 – 3.53 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 3H), 3.10 – 2.89 (m, 6H), 2.81 – 2.62 (m, 6H), 2.51 (p, J = 1.8 Hz, 6H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.46 (m, 14H), 1.27 – 1.19 (m, 7H), 1.15 – 1.05 (m, 2H).	LCMS: $C_{42}H_{55}N_{11}O_4$ 요구치: 777, 실측치: m/z = 778 $[M+H]^+$.
191	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.71 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 7H), 3.07 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.96 (q, J = 10.8, 8.5 Hz, 4H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 5H), 2.01 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.70 (q, J = 6.0, 5.4 Hz, 2H), 1.64 (p, J = 5.8 Hz, 5H), 1.35 (q, J = 12.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{36}H_{46}N_{10}O_5$ 요구치: 698, 실측치: m/z = 699 $[M+H]^+$.

[1426]

화합물 번호	^{1}H NMR	질량 분광법 (LCMS)
192	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.10 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.71 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 4H), 3.42 – 3.23 (m, 4H), 3.15 – 3.01 (m, 4H), 3.02 – 2.93 (m, 6H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 6H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.32 (dd, *J* = 28.8, 16.0 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{52}N_{12}O_6$ 요구치: 796, 실측치: m/z = 797 $[M+H]^+$.
193	^{1}H NMR (500 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 4H), 3.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 4H), 3.30 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 41.7 Hz, 5H), 2.90 – 2.68 (m, 8H), 1.80 (d, *J* = 19.1 Hz, 5H), 1.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.48 – 1.27 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{47}N_9O_6$ 요구치: 749, 실측치: m/z = 750 $[M+H]^+$.

[1427]

[1428] **실시예 66: BTK 분해 검정.**

[1429] 세포 배양

[1430] TMD8 세포를 도쿄 의과치과대학(Tokyo Medical and Dental University)으로부터 입수하여 10% 열-불활성화된 FBS(Fisher로부터의 코닝 프리미엄 소 태아 혈청(Corning Premium Fetal Bovine Serum), MT35015CV)가 보충된 알파-MEM(Fisher 12571063) 속에서 성장시켰다.

[1431] 세포 BTK HTRF 검정

[1432] 본 발명의 화합물을 최종 DMSO 농도가 < 0.2%인 환저 96 웰 플레이트(well plate) 속의 50,000개의 TMD8 세포에 가하고 37℃ 5% CO_2에서 4시간 동안 항온처리하였다. BTK 수준을 Cisbio Total-BTK HTRF(균일한 시간-분해 형광성(Homologous Time-Resolved Fluorescence)) 키트(63ADK064PEG)를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 측정하였다. 요약하면, 세포를 1X 공급된 분해 완충제 속에서 30분 동안 항온처리하였다. 불투명한 백색의 저용적 96 웰 플레이트(Cisbio, 66PL96005) 속에서, 세포 분해물을 2개의 상이한 특이적인 BTK 항체, 즉, Eu^{3+}-크립테이트 FRET 공여체와 접합된 항체 및 d2 FRET 수용체와 접합된 항체와 배합하였다. 검정 대조군은 Eu^{3+}-크립테이트 FRET 공여체 항체만을 지닌 세포 분해물을 함유하는 웰 및 Cisbio에 의해 제공된 세포 또는 대조군 분해물이 없는 분해 완충액 및 HTRF 항체 둘 다를 함유하는 웰을 포함한다. HTRF 비는 (665 nm에서 수용체 신호 / 620 nm에서 공여체 신호) x 10^4으로서 계산하였다. 배경 HTRF 수준은 공여체를 함유하지만, 수용체, 항체는 함유하지 않는 대조군 웰로부터 측정하였다. 배경 HTRF 수준을 모든 샘플로부터 공제하였다. 판독물(readout)은 DMSO-처리된 세포의 HTRF 수준에 대한 HTRF 수준으로 기록하였다. 4개의 매개변수 비-선형 회귀(non-linear regression)를 GraphPad Prism 7.02에서 수행하여 DC_{50} 값을 수득하였다. DC_{50} 값은 표 3에 제공하며, 여기서 A < 5.0 nM, 5.0 nM ≤ B ≤ 15 nM, 및 15 nM < C이다.

[1433] [표 3]

BTK 분해 활성.

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
1	-
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	B
9	C
10	B
11	A
12	B

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
13	B
14	C
15	A
16	B
17	A
18	B
19	B
20	A
21	B
22	B
23	B
24	B

[1434]

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
25	B
26	B
27	B
28	B
29	A
30	B
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	B
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
56	A
57	A
58	B
59	A
60	A
61	A
62	C
63	C
64	C
65	C
66	A
67	C
68	-
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	B
77	A
78	A
79	C
80	A
81	C
82	A
83	A
84	C
85	A
86	A

[1435]

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
87	A
88	C
89	B
90	B
91	A
92	B
93	A
94	A
95	B
96	C
97	C
98	A
99	A
100	C
101	A
102	A
103	A
104	B
105	C
106	B
107	C
108	B
109	A
110	A
111	B
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	B
124	C
125	A
126	A
127	C
128	C
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A

[1436]

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
149	A
150	B
151	C
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	B
158	B
159	B
160	A
161	B
162	A
163	A
164	B
165	B
166	A
167	C
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	B
179	A

화합물 번호	세포 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
180	C
181	B
182	A
183	C
184	B
185	C
186	C
187	C
188	C
189	C
190	B
191	B
192	A
193	A

[1437]

[1438] **실시예 67: 아이올로스 분해 검정(Aiolos Degradation Assay).**

[1439] 유동 세포분석법 검정.

[1440] 동결된 사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 해동시키고 DMSO 또는 화합물로 24시간 동안 처리한 다음 고정시키고 Foxp3/전사 인자 고정/투과화 키트(Permeabilization Kit)(eBioscience, 00-5523)를 사용하여 투과하였다. 세포를 CD20(Biolegend 302330), CD3(BD Pharmingen 552127), 및 아이올로스(Biolegend 371106)에 대한 형광단-접합된 항체로 염색하였다. DMSO-처리된 PBMC의 추가의 세트를 CD20, CD3, 및 AlexaFluor 647-접합된 마우스 IgG1 동형 대조군 항체(Biolegend 400136)에 대해 염색하였다. 염색된 세포를 Attune NxT 음향 집중 유동 세포 분석기(Acoustic Focusing Flow Cytometer)(Thermo-Fisher A29004)를 사용하여 분석하고, 데이타를 FlowJo(v10.5.3) 및 GraphPad Prism(v7.00) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 단일 림프구를 B 세포(CD20+CD3-) 및 T 세포(CD3+CD20-)에 대해 게이팅(gating)하고, 아이올로스의 기하 평균 형광성 강도(geometric mean fluorescence intensity)(MFI)를 각각의 집단에 대해 계산하였다. 동형 대조군의 MFI를 각각의 집단에 대해 계산하여 배경 염색을 정량화하는데 사용하였다. 아이올로스 분해 퍼센트를 각각의 화합물-처리된 샘플에 대해 다음의 식을 사용하여 계산하였다:

$$분해\% = 100 \times \frac{(샘플\ MFI - 동형\ MFI)}{(DMSO\ MFI - 동형\ MFI)}$$

[1441]

[1442] 4개-매개변수 비-선형 회귀를 GraphPad Prism 7.02에서 수행하여 DC_{50} 값을 수득하였다. 아이올로스 T 세포 DC50 값을 표 4에 제공하며, 여기서 A < 10.0 nM, 10.0 nM ≤ B ≤ 1000 nM, 및 1000 nM < C이다.

[1443] [표 4]

아이올로스 분해 활성

화합물 번호	아이올로스 T 세포 DC_{50} (nM)	화합물 번호	아이올로스 T 세포 DC_{50} (nM)
14	C	61	C
17	B	64	B
25	A	75	C
29	C	78	B
30	A	92	A
31	B	99	C
34	B	123	C
37	B	155	B
38	B	156	A
51	B	157	C
53	B	166	C

[1444]

[1445] **실시예 68: 경구 투여를 사용한 마우스 BTK 분해 검정**

[1446] 본 발명의 화합물(실험 화합물)의 약력학적(pharmacodynamic) 프로파일을 측정하는 방법은 CD-1 또는 BALB/c 마우스에 화합물을 투여함으로써 수행하였다. 실험 화합물을 적합한 제형으로 제조하여 경구 위관 영양법(oral gavage)(PO)을 통해 사전 약력학적 및 내성 연구에 의해 알려진 바와 같은 적합한 용량 수준 및 빈도에서 투여하였다. 실험 화합물의 투여 후, 혈액 또는 비장내 BTK 수준을 유동 세포분석법 또는 HTRF를 사용하여 측정하였다. 유동 세포분석법을 통한 BTK 수준의 평가를 위해, 전혈 또는 비장을 우선 ACK RBC 분해 완충액으로 처리하여 적혈 세포의 분해를 용이하게 하였다. 이후에, 나머지 세포를 CD45, TCR 베타 및 CD45R(B220)에 대한 형광단-접합된 항체로 염색하였다. 세포 펠렛을 1x PBS로 세척하고 고정시키고 24시간 동안 Foxp3/전사 인자 고정/투과화 키트를 사용하여 투과시켰다. 이후에, 세포를 접합되지 않은 BTK 항체를 사용하여 세포내적으로 염색하고 형광단-접합된 제2 항체로 검출하였다. 염색된 세포를 Attune NxT 음향 집중 유동 세포분석기(Thermo-Fisher A29004)에서 작동시키고, 데이타를 FlowJo(v10.5.3) 및 GraphPad Prism(v7.00) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 림프구를 CD45+ TCR 베타- B220+로서 정의된 B 세포 및 CD45+ TCR 베타+ B220-로서 T 세포에 대해 게이팅하였다. BTK 기하 평균 형광 강도(MFI)를 B 및 T 세포에 대해 계산하였다. 각각의 실험 화합물 처리된 샘플에 대한 BTK 분해 퍼센트를 후술된 식을 사용하여 계산하였다:

$$분해\% = 100 \times \frac{(처리된\ 샘플\ B\ 세포\ BTK\ MFI - 처리된\ 샘플\ T\ 세포\ BTK\ MFI)}{(비히클\ B\ 세포\ BTK\ MFI - 비히클\ T\ 세포\ BTK\ MFI)}$$

[1447]

[1448] 경구 투여량에 대해 유의적인 BTK 분해를 입증한, 실험 화합물, 즉, 본 발명의 화합물을 표 5에 요약한다.

[1449] [표 5]

마우스 모델에서 경구 생이용능.

화합물 번호	경구 생이용능
44	예
70	예
71	예
72	예
73	예
74	예
131	예
150	예

[1450]

[1451] **기타 구현예**

[1452] 본 발명이 이의 상세한 설명과 함께 기술되어 있지만, 앞서의 기술은 본 발명의 영역을 설명하려는 것이며 첨부된 청구범위에 의해 정의된, 본 발명의 영역을 제한하려는 것이 아님을 이해하여야 한다. 다른 양태, 장점, 및

변형은 다음의 청구범위의 영역내에 있다.