(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0117577
(43) 공개일자 2023년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *A61K 47/55* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7018973
(22) 출원일자(국제) 2021년11월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/058424
(87) 국제공개번호 WO 2022/099117
국제공개일자 2022년05월12일
(30) 우선권주장
63/110,688 2020년11월06일 미국(US)

(71) 출원인
프렐루드 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 19803 델라웨어 윌밍톤 익스페리멘탈 스테이션 이400/3213 파우더 밀 로드 200
(72) 발명자
루, 리앙
미국 19707 델라웨어 호케신 선플라워 서클 605
콤즈, 앤드류, 폴
미국 19348 펜실베이니아 케넷 스퀘어 와와셋 로드 939
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 **BRM을 표적으로 하는 화합물 및 연관된 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은, 표적 단백질 결합 모이어티(moiety) 및 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 포함하는 이작용성 화합물, 및 관련된 사용 방법을 제공한다.

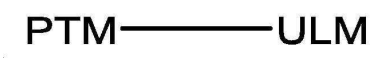
(52) CPC특허분류
A61K 31/5025 (2013.01)
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
배쉬, 코리, 하워드
미국 19940 델라웨어 델마르 오크 브랜치 로드 14456
세티, 루파
미국 19422 펜실베이니아 블루 벨 앰벌리 드라이브 712
다이, 차오펭
미국 19707 델라웨어 호케신 블랙버드 드라이브 513
버쉬, 클레어, 레이저
미국 19342 펜실베이니아 글렌 밀스 코벤트리 레인 2309
로즈, 존 에이.
미국 19702 델라웨어 뉴어크 셰린 드라이브 10
로스, 다니엘 줄리 빔
미국 19805 델라웨어 윌밍턴 노스 밴크로프트 파크웨이 1109
메이, 송
미국 19808 델라웨어 윌밍턴 모넷 서클 151

명 세 서

청구범위

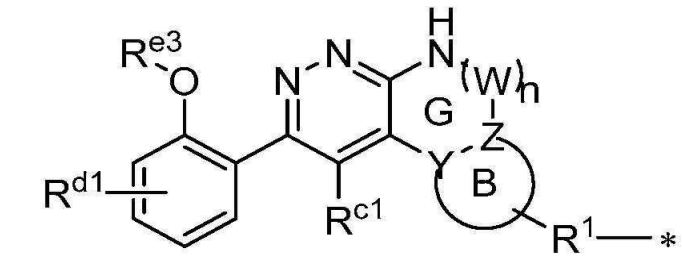
청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



(I)

(상기 식에서, PTM은 화학식 IA의 모이어티(moiety)이고:



(IA),

여기서,

R^1은 공유 결합이거나, 또는 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이고;

*는 ULM에 대한 부착점이고;

n은 0 내지 3이고;

각각의 W는 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, -C(O)-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$이며; 여기서 n이 2 또는 3일 때에는, 단지 하나의 W만이 -C(O)-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2-$이고, 나머지 다른 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이고;

R^{c1} 및 R^{d1}은 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{1-4} 알콕실이고;

R^{e3}은 H, $-C(O)R^f$, 또는 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, R^f 및 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 치환된 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

Z 및 Y는 각각 독립적으로 N이거나; CR^h(여기서, R^h는 H이거나 부재함)이거나; 또는, R^1이 Z에 부착되는 경우, Z는 C이고, Y는 N 또는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이거나; 또는, R^1이 Y에 부착되는 경우, Y는 C이고, Z는 N 또는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이고;

B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴 고리, 또는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이며, 여기서 고리 B는 Y 및 Z를 통해 고리 G에 융합되고; ULM은 세레블론(Cereblon) E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티임).

청구항 2

제1항에 있어서, R^1은 공유 결합인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티인, 화합물:

$-(A)_q-$

(상기 식에서,

q는 1 내지 14의 정수이고;

각각의 A는 독립적으로, 결합, $CR^{1a}R^{1b}$, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN)$, $NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 아릴, 또는 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-S-C_1-C_8$알킬, $-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬$)(C_1-C_8$알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬$)_2$, $-C≡C-C_1-C_8$알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=C(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$이고;

R^{1a} 또는 R^{1b}는 각각 독립적으로, 다른 기에 선택적으로 연결되어, 0 내지 4개의 R^{1e} 기로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성할 수 있음).

청구항 4

제3항에 있어서, q는 5이고, R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티인, 화합물:

$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$

(상기 식에서,

각각의 A_1, A_3 및 A_5는 독립적으로, 결합, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO_2(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ $SO_2NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SONR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(=NR^{1c})(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ $SO(=NR^{1c})NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CONR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}CONR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}SO_2NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CR^{1a}=CR^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C≡C(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SiR^{1a}R^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)R^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)OR^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 A_2 및 A_4는 독립적으로, 결합, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11

원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-S-C_1-C_8$알킬, $-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬$)(C_1-C_8$알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬$)_2$, $-C\equiv C-C_1-C_8$알킬, $-C\equiv CH$, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=C(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2N-(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로, H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).

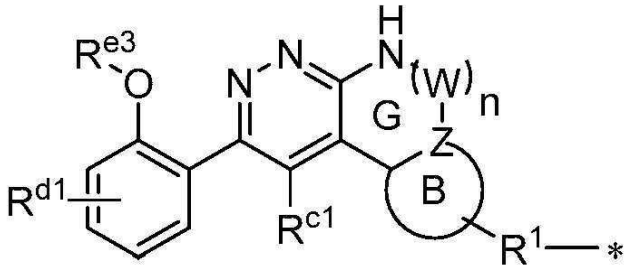
청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, R^1은 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}=CR^{1b})-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는

NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A- (여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-(CO)-(여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-, 또는 -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-인, 화합물.

청구항 6

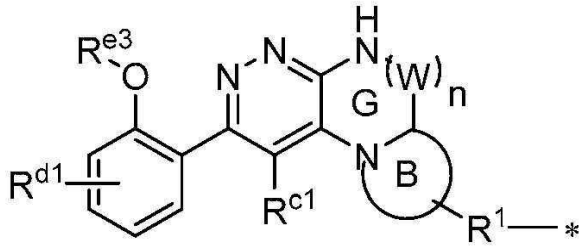
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-1의 화합물인, 화합물:



(IA-1).

청구항 7

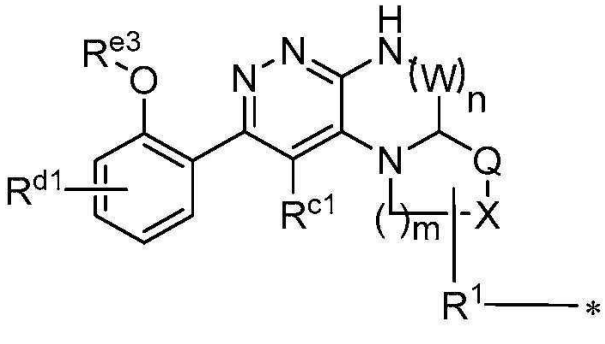
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-2의 화합물인, 화합물:



(IA-2).

청구항 8

제1항 내지 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-3의 화합물인, 화합물:



(IA-3)

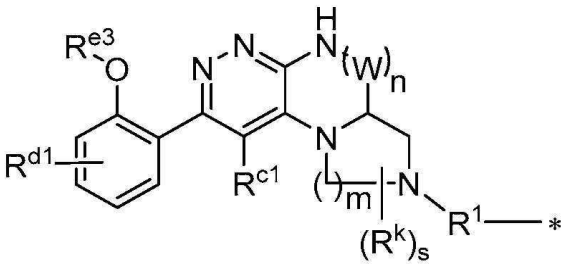
(상기 식에서,

m은 1 내지 3이고;

X는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, 또는 NH이거나; 또는, R^1이 X에 부착되는 경우, X는 -CH- 또는 N이고; Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_2-$, -C(O)-, 선택적으로 치환된 $-CH_2C(O)-$, -S(O)-, $-S(O)_2-$, 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)_2-$, 또는 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)-$임).

청구항 9

제1항 내지 제5항 또는 제7항 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-4의 화합물인, 화합물:



(IA-4)

(상기 식에서,

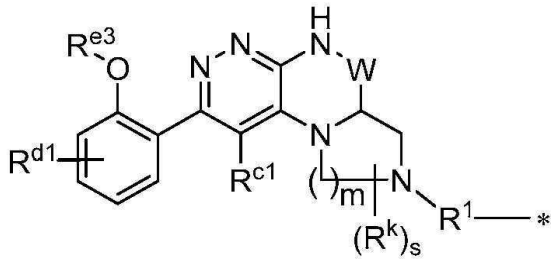
m은 1 내지 3이고;

각각의 R^k는 독립적으로 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고;

s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7임).

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화학식 IA-4의 화합물은 화학식 IA-5의 화합물인, 화합물:



(IA-5).

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2인, 화합물.

청구항 12

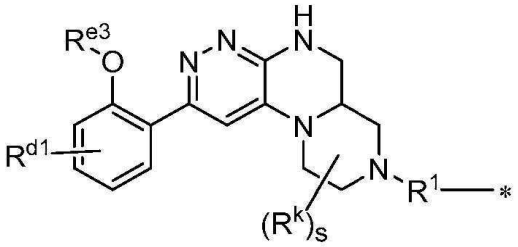
제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 W는 선택적으로 치환된 $-CH_2$이고; n이 2 또는 3일 때에는, 단지 하나의 W만이 -C(O)-, -S(O)-, 또는 $-S(O)_2$-이고, 나머지 다른 W는 $-CH_2$- 또는 치환된 $-CH_2$-인, 화합물.

청구항 13

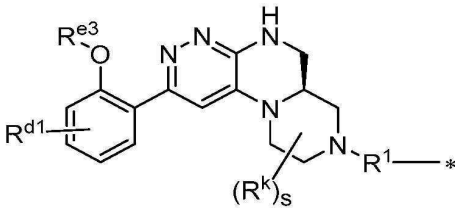
제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 W는 -C(O)-인, 화합물.

청구항 14

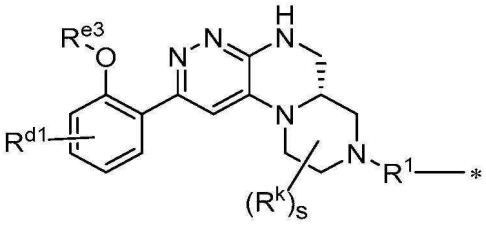
제11항에 있어서, 상기 화학식 IA-5의 화합물은 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물인, 화합물:



(IA-6);



(IA-6a); 또는



(IA-6b).

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{e3}은 H인, 화합물.

청구항 16

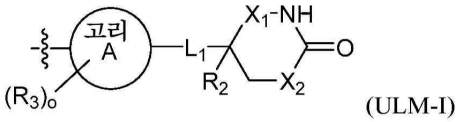
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^{d1}은 H인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제13 중 어느 한 항에 있어서, R^{c1}은 H인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, ULM은 화학식 ULM-I을 갖는 모이어티인, 화합물:



(ULM-I)

(상기 식에서,

~~~ 는 PTM에 대한 부착점이고;

고리 A는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클 기이고,

L_1은 결합, -O-, -S-, $-NR^a-$, $-C(R^a)_2-$ $-C(O)NR^a-$이고;

X_1은 결합, -C(O)-, -C(S)-, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, SO_2-, -S(O), $P(O)R^b-$ 또는 $-P(O)OR^b-$이고;

X_2는 $-C(R^a)_2-$, $-NR^a-$ 또는 -S-이고;

R_2는 H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^a$, $-OR^b$ 또는 $-SR^b$이고;

각각의 R_3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$,
~~~

$-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, D, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1$-C_{10}알킬, $-C_2$-C_{10} 알케닐, $-C_2$-C_{10} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, D, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이고;

각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, D, $-C_1$-C_{10} 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, $-OC_1$-C_6알킬, -O-사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이거나; 또는

R^c와 R^d는, 이들 둘 모두가 부착된 원자와 함께, 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알케닐 기를 형성하고;

o는 1, 2, 3, 4, 또는 5임).

청구항 19

제18항에 있어서, 고리 A는 모노사이클릭 헤테로아릴, 바이사이클릭 헤테로아릴 또는 트라이사이클릭 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, o는 1인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, o는 2인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, o는 3인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, o는 4인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, o는 5인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 결합인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 $-C(O)NR^a-$인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, X_1은 -C(O)-인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 $-C(R^a)_2-$인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 H인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬인, 화합물.

청구항 31

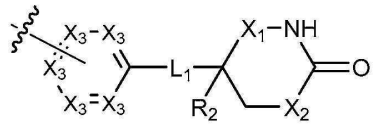
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R_3은 H인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 R_3은 C_{1-6}알킬인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, ULM-I은 하기 화학식의 화합물인, 화합물:

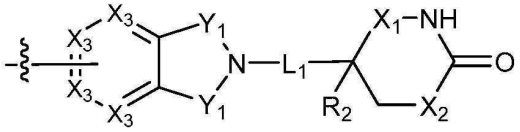


(ULM-IA)

(상기 식에서,

각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고, 적어도 하나의 X_3은 N 또는 N-옥사이드이고;

~~~ 는 PTM에 대한 부착점임); 또는

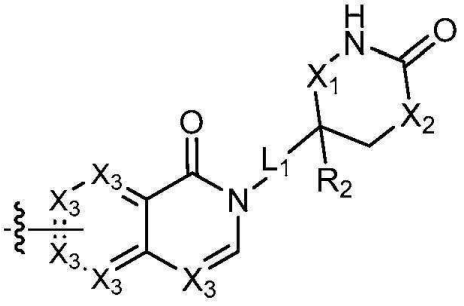


(ULM-IB)

(상기 식에서,

각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고;

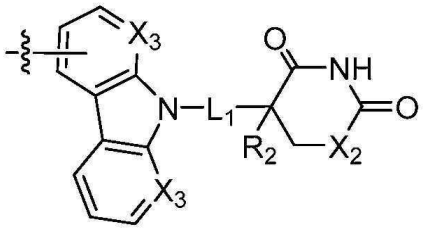
각각의 Y_1은 독립적으로 -C(O)- 또는 $-C(R^a)_2-$이고, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-이고; ~~~는 PTM에 대한 부착점임); 또는



(ULM-IC)

(상기 식에서,
~~~

각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고, 〰 는 PTM에 대한 부착점임); 또는



(ULM-ID)

(상기 식에서,

각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고, 〰 는 PTM에 대한 부착점임).

청구항 34

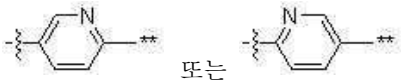
제18항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 적어도 하나의 N 원자를 갖는 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 적어도 하나의 N 원자를 갖는 모노사이클릭 헤테로아릴은 피리딘 또는 피리다진인, 화합물.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 고리 A는 하기인, 화합물:



(상기 식에서, 〰 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점임).

청구항 37

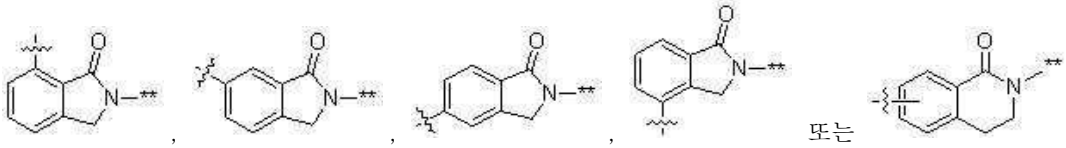
제18항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 적어도 하나의 N 원자를 갖는 바이사이클릭 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, 적어도 하나의 N 원자를 갖는 바이사이클릭 헤테로아릴은 아이소인돌린-온, 아이소인돌린-다이온, 아이소퀴놀린-온 또는 아이소퀴놀린-다이온인, 화합물.

청구항 39

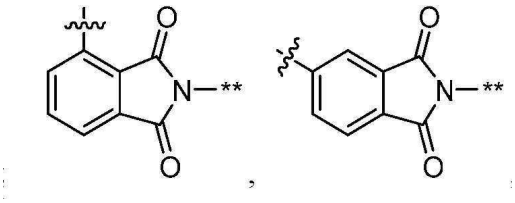
제37항 또는 제38항에 있어서, 고리 A는 하기인, 화합물:



(상기 식에서, 〰 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점임).

청구항 40

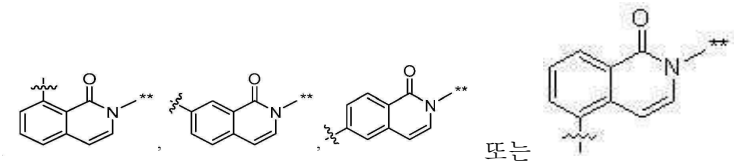
제37항 또는 제38항에 있어서, 고리 A는 하기인, 화합물:



(상기 식에서, 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점임).

청구항 41

제37항 또는 제38항에 있어서, 고리 A는 하기인, 화합물:



(상기 식에서, 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점임).

청구항 42

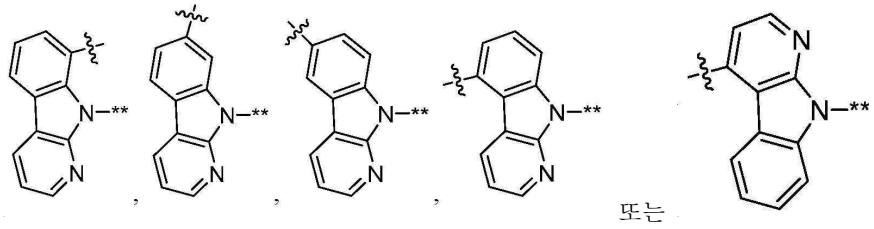
제18항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 적어도 하나의 N 원자를 갖는 트라이사이클릭 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, 적어도 하나의 N 원자를 갖는 트라이사이클릭 헤테로아릴은 카르바졸, 피리도-인돌 또는 피롤로-다이피리딘인, 화합물.

청구항 44

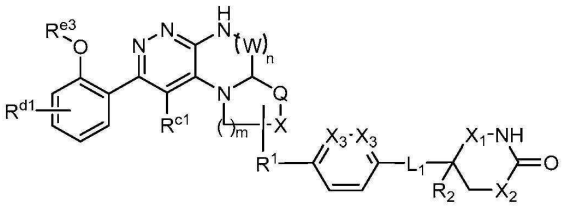
제42항 또는 제43항에 있어서, 고리 A는 하기인, 화합물:



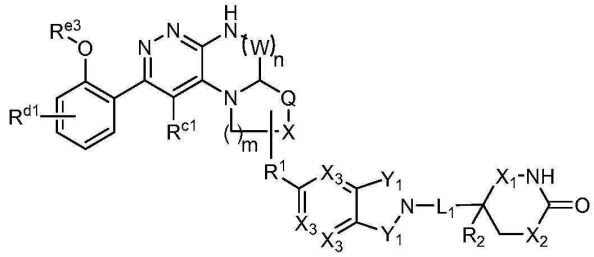
(상기 식에서, 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점임).

청구항 45

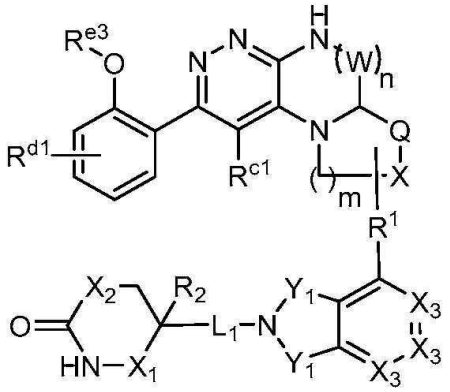
제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 또는 화학식 IA-13의 화합물인, 화합물:



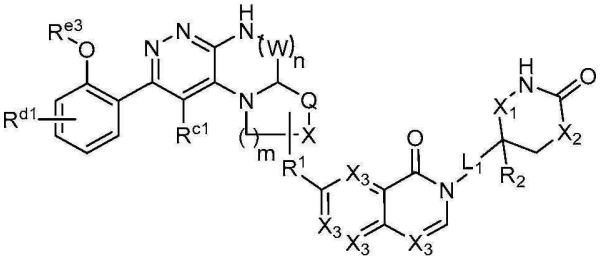
(IA-7), 또는



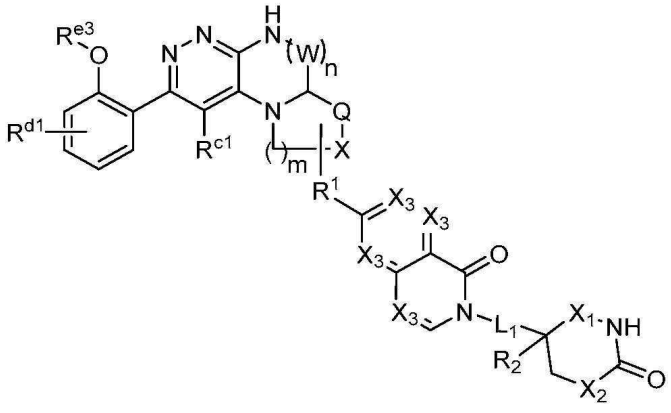
(IA-8), 또는



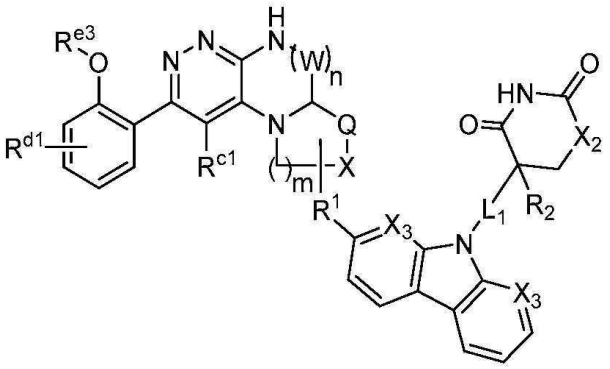
(IA-9), 또는



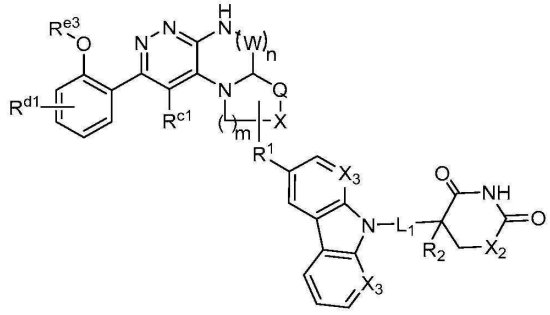
(IA-10), 또는



(IA-11), 또는



(IA-12), 또는



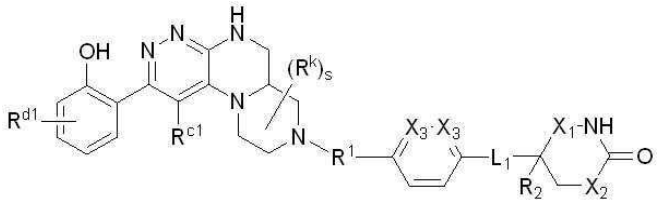
(IA-13).

청구항 46

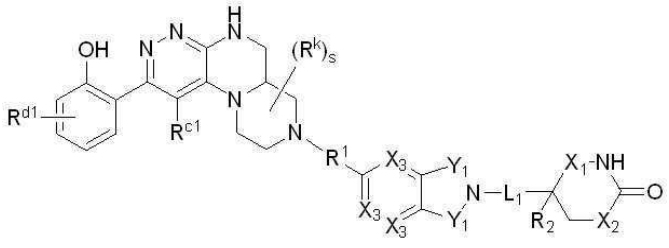
제45항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-8 또는 IA-9의 화합물인, 화합물.

청구항 47

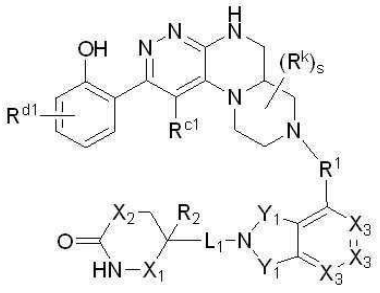
제45항 또는 제46항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 또는 화학식 IA-13a의 화합물인, 화합물:



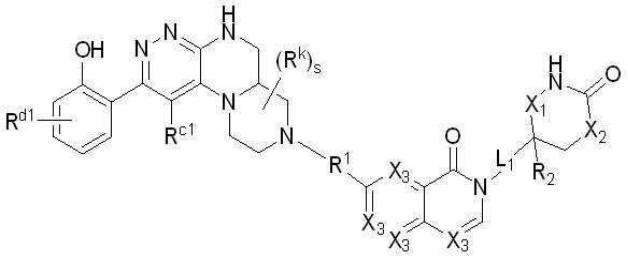
(IA-7a), 또는



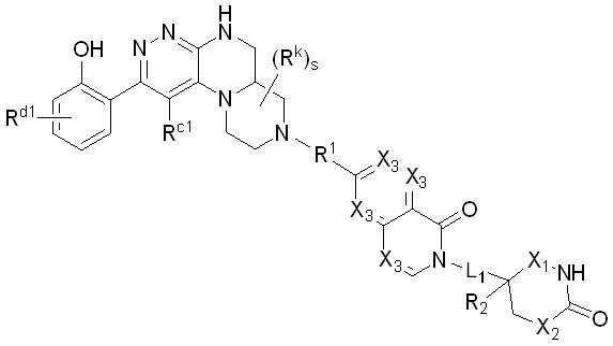
(IA-8a), 또는



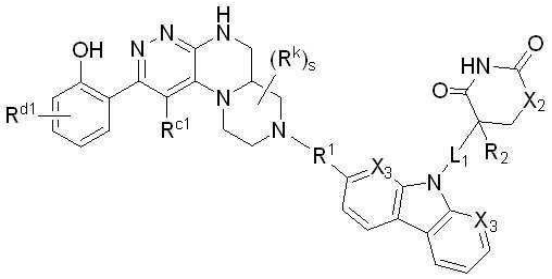
(IA-9a), 또는



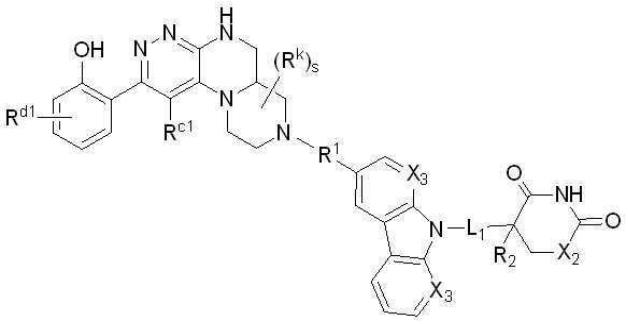
(IA-10a), 또는



(IA-11a), 또는



(IA-12a), 또는



(IA-13a)

(상기 식에서,

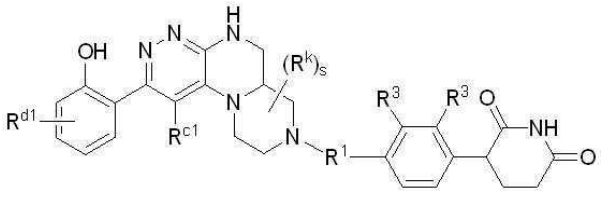
각각의 R^k는 독립적으로 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고;

s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

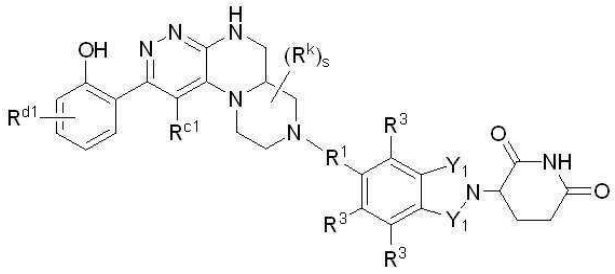
Y_1은 독립적으로 -C(O)- 또는 $-CH_2-$이고, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-임).

청구항 48

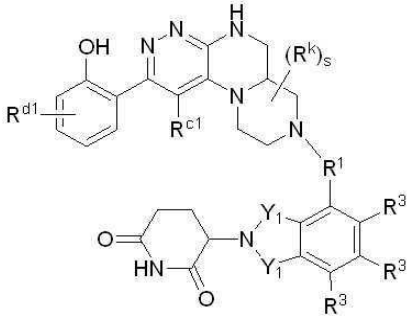
제47항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 또는 화학식 IA-13b의 화합물인, 화합물:



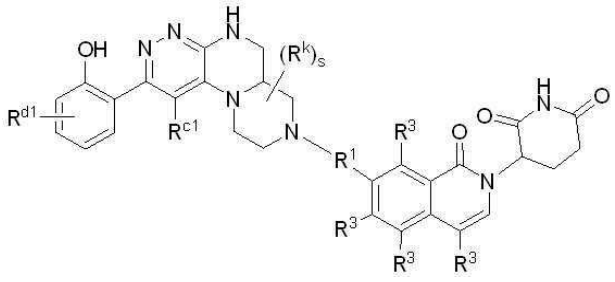
(IA-7b), 또는



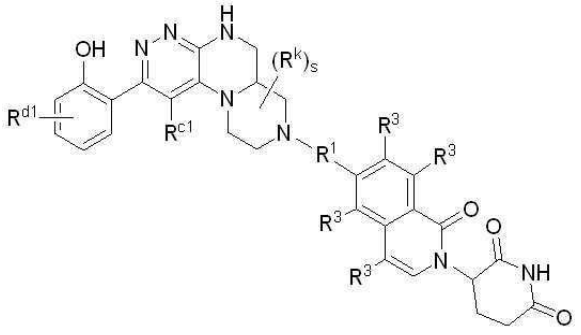
(IA-8b), 또는



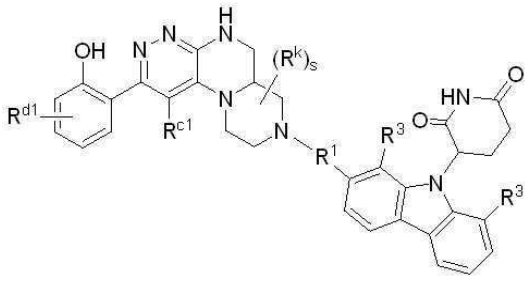
(IA-9b), 또는



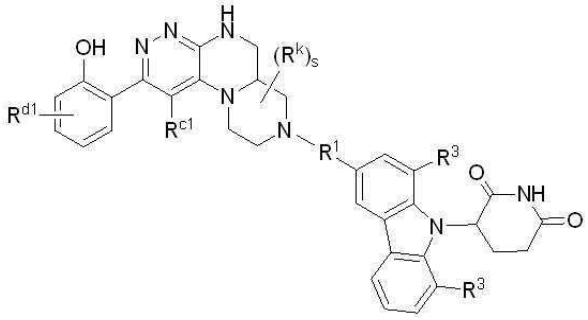
(IA-10b), 또는



(IA-11b), 또는



(IA-12b), 또는



(IA-13b)

(상기 식에서,

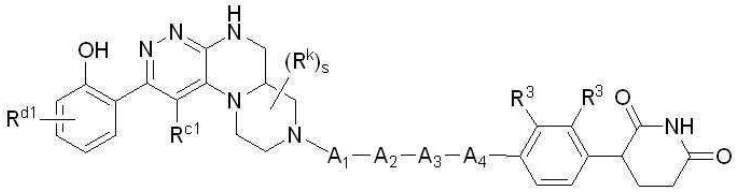
각각의 R^k는 독립적으로 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고;

s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

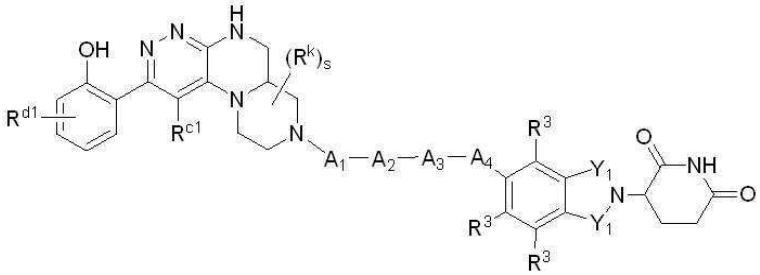
각각의 Y_1은 독립적으로 -C(O)- 또는 $-CH_2-$이고, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-임).

청구항 49

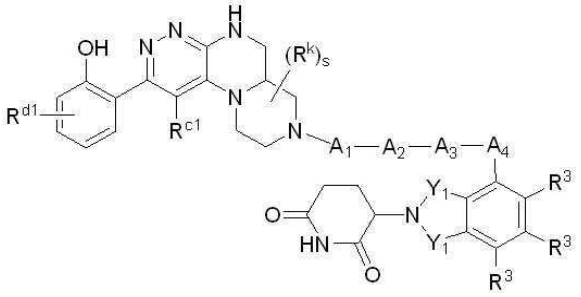
제48항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물인, 화합물:



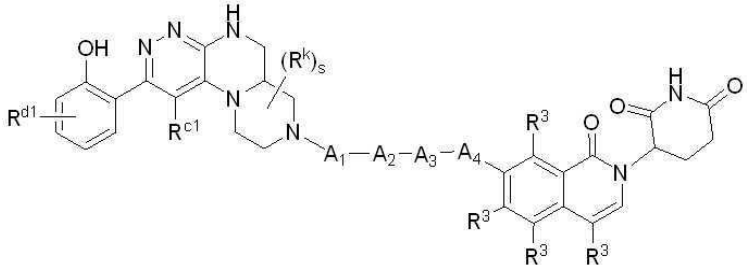
(IA-7c), 또는



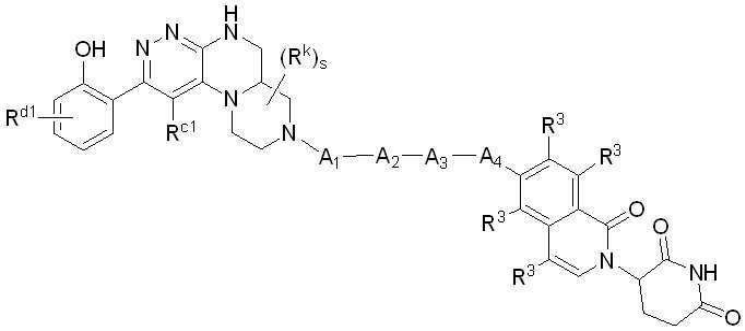
(IA-8c), 또는



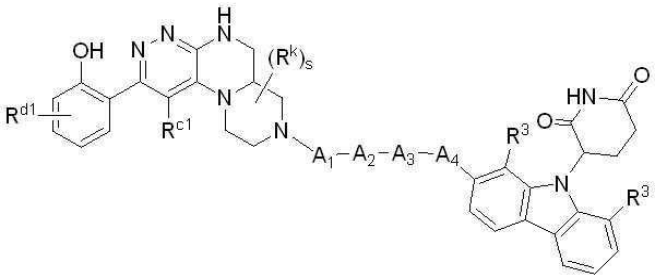
(IA-9c), 또는



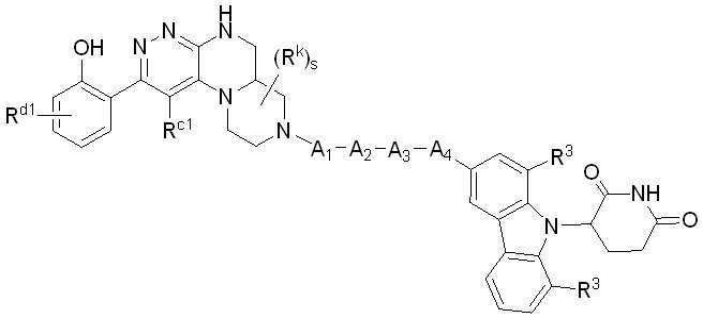
(IA-10c), 또는



(IA-11c), 또는



(IA-12c), 또는



(IA-13c)

(상기 식에서,

각각의 R^k는 독립적으로 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고;

s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

각각의 Y_1은 독립적으로 -C(O)- 또는 $-CH_2-$이고, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-이고;

A_1은 결합, $-(CR^1R^2)_n$, $-O(CR^1R^2)_n$, $-S(CR^1R^2)_n$,-C=O, -C(=O)O, $-C(=O)NR^3$, $-SO_2$, -SO, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고;

A_2는 결합, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

A_3은 결합, $-(CR^1R^2)_n$, $-(O-(CR^1R^2)_n$, $-S(CR^1R^2)_n$, -C=O, $-SO_2$, SO, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

A_4는 결합, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

여기서 각각의 A_1, A_2, A_3 및 A_4는 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN, $-OR^3$, NR^cR^d, NO_2, $-SR^3$, $-C=OR^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^3R^3$, $-SO_2R^b$, $-SOR^b$, $-S(=O)(=NR^b)N$, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고;

선택적으로, 각각의 A_1, A_2, A_3, A_4 상의 2개의 치환체는 결합되어 추가의 3원 내지 8원 고리를 형성함).

청구항 50

제49항에 있어서,

A_1은 $-CR_1R_2$, -C(=O)O, 또는 $-C(=O)NR^3$이고;

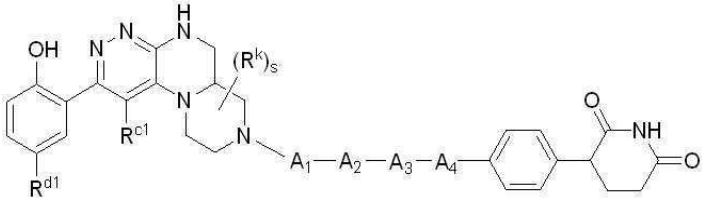
A_2는 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬이며, 이들은 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN 또는 OR^3으로 선택적으로 치환되고;

A_3은 $-(CR^1R^2)_n$이고;

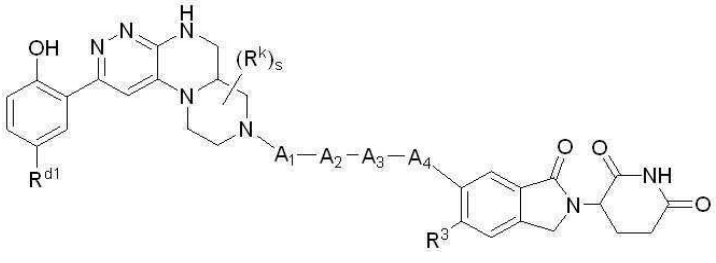
A_4는 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이며, 이들은 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN 또는 OR^3으로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 51

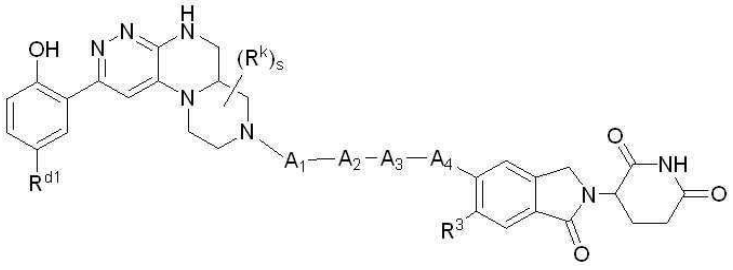
제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7d, 화학식 IA-8d1, 화학식 IA-8d2, 화학식 IA-8d3, 화학식 IA-9d1, 화학식 IA-9d2, 화학식 IA-9d3, 화학식 IA-10d, 화학식 IA-11d, 화학식 IA-12d 또는 화학식 IA-13d의 화합물인, 화합물:



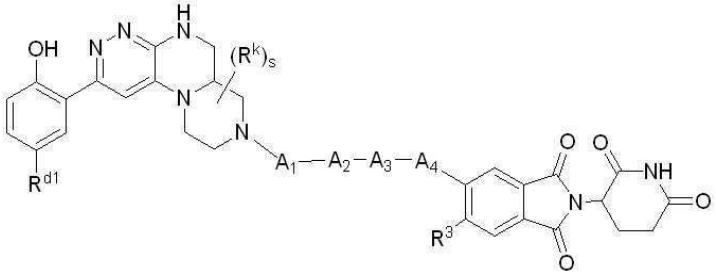
(IA-7d), 또는



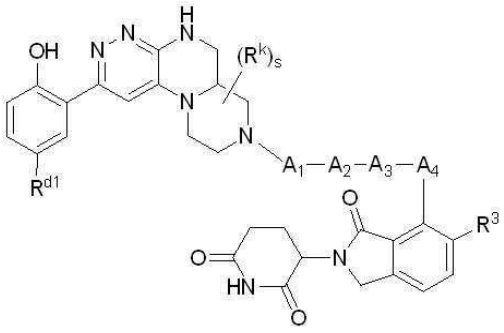
(IA-8d1), 또는



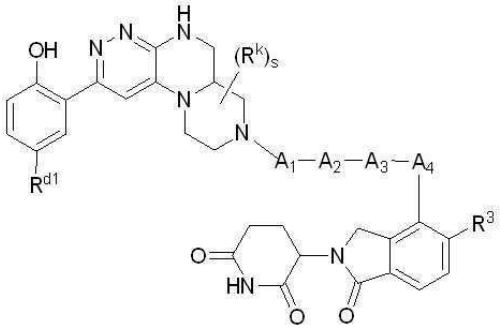
(IA-8d2), 또는



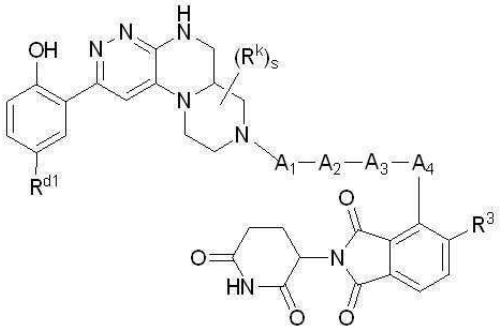
(IA-8d3), 또는



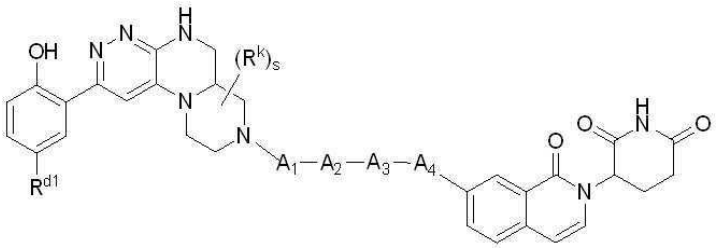
(IA-9d1), 또는



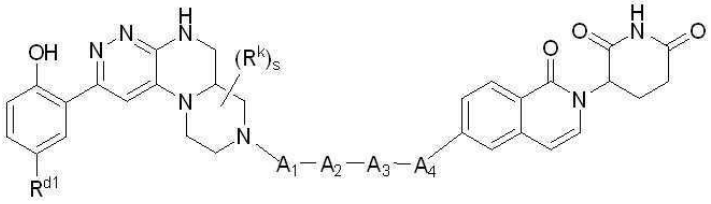
(IA-9d2), 또는



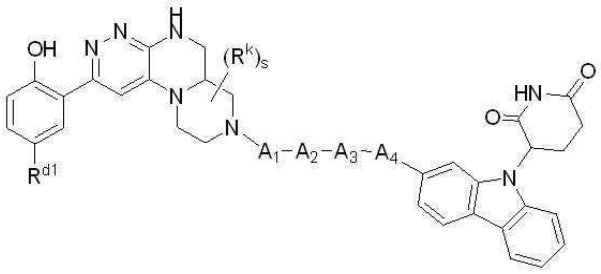
(IA-9d3), 또는



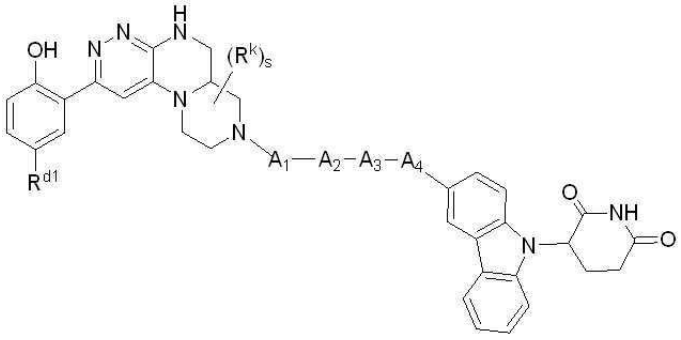
(IA-10c), 또는



(IA-11c), 또는



(IA-12c), 또는



(IA-13c)

(상기 식에서,

각각의 R^k는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이고;

s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R^{d1}은 H 또는 F이고;

R^3은 H 또는 F이고;

A_1은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이고;

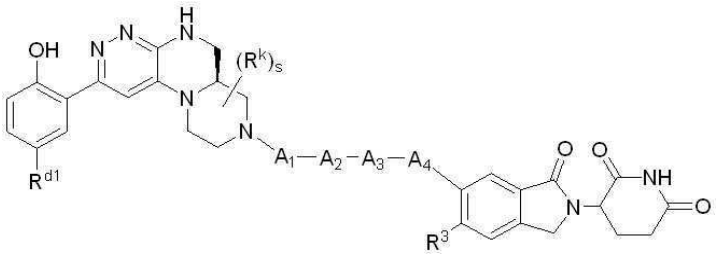
A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이고;

A_3은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이고;

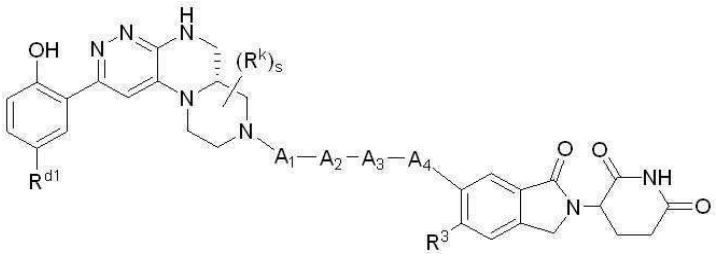
A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬임).

청구항 52

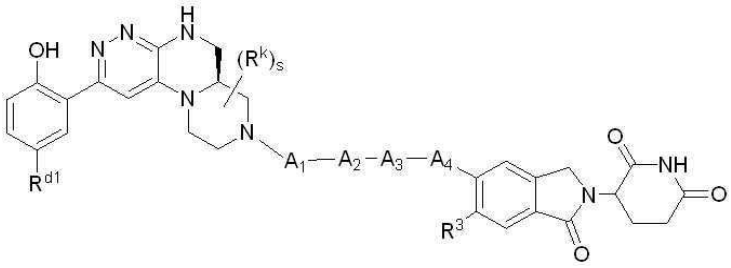
제51항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물인, 화합물:



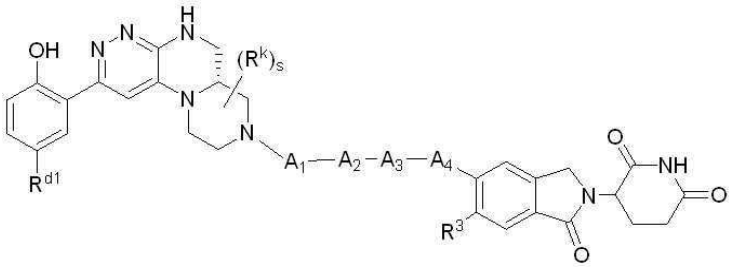
(IA-8d1a), 또는



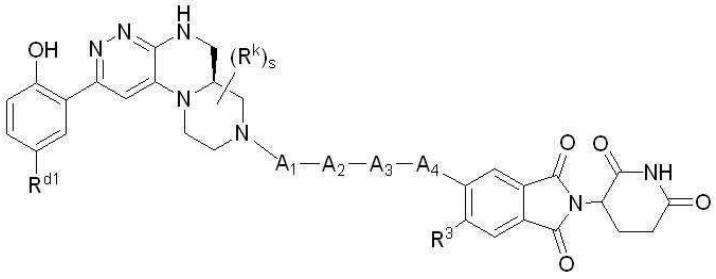
(IA-8d1b), 또는



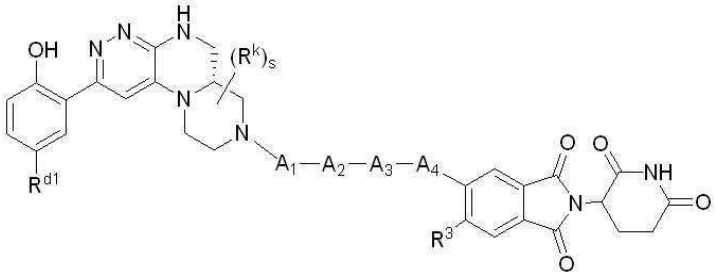
(IA-8d2a), 또는



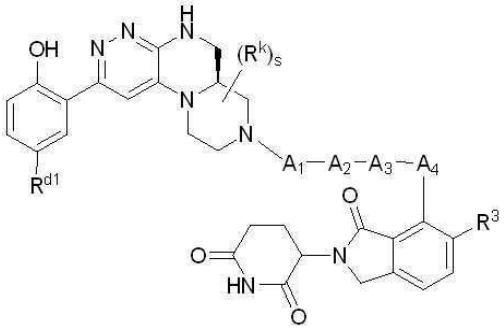
(IA-8d2b), 또는



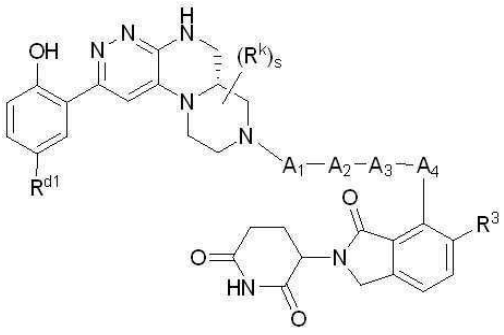
(IA-8d3a), 또는



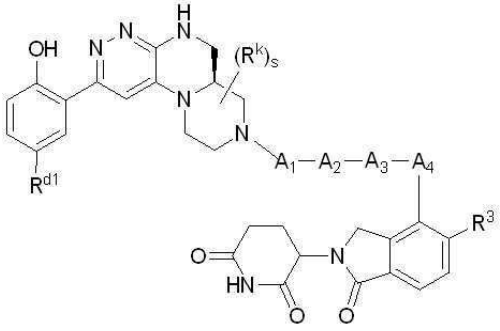
(IA-8d3b), 또는



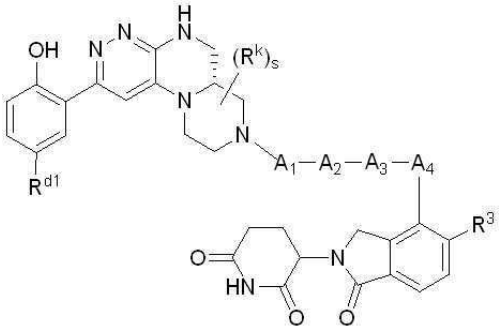
(IA-9d1a), 또는



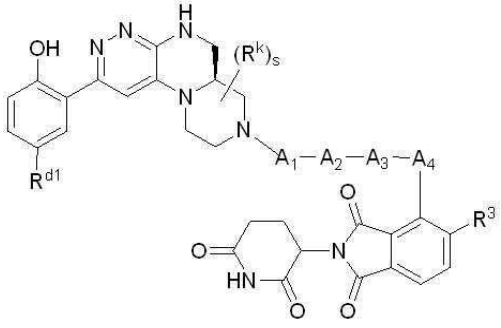
(IA-9d1b), 또는



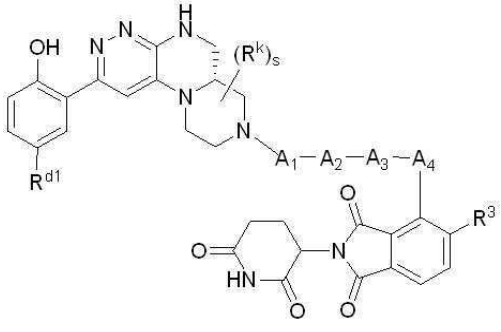
(IA-9d2a), 또는



(IA-9d2b), 또는



(IA-9d3a), 또는



(IA-9d3b)

(상기 식에서,

각각의 R^k는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이고;

s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R^{d1}은 H 또는 F이고;

R^{3}은 H 또는 F이고;

A_1은 $-CR_1R_2$ 또는 -C=O이고;

A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이고;

A_3은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이고;

A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬임).

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, A_1은 $-CH_2$인, 화합물.

청구항 54

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, A_1은 -C=O인, 화합물.

청구항 55

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, A_3은 $-CR^1R^2$인, 화합물.

청구항 56

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, A_3은 -C=O인, 화합물.

청구항 57

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A_2는 피페리딘인, 화합물.

청구항 58

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A_2는 피페라진인, 화합물.

청구항 59

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A_2는 피롤리딘인, 화합물.

청구항 60

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A_2는 아제티딘인, 화합물.

청구항 61

제49항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, A_4는 피페리딘인, 화합물.

청구항 62

제49항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, A_4는 피페라진인, 화합물.

청구항 63

제49항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, A_4는 피롤리딘인, 화합물.

청구항 64

제49항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, A_1는 아제티딘인, 화합물.

청구항 65

제1항 또는 제3항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은

3-(5-(2-(4-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-일)프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-((E)-2-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)비닐)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-(2-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(2-((*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)프로필)-9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)옥시)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온;
또는

이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 66

제1항 또는 제3항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 에틸)피페리딘-1-일)프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 에틸)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-일) 에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-((E)-2-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 비닐)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 에톡시)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일) 메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필) 피페라진-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에틸) 피페라진-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에톡시) 피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시) 피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 에틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-일) 피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b] 인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)옥시) 피리미딘-5-일)피페리딘-1-일) 프로필)-9H-피리도[2,3-b] 인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온;

N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일) 피콜린아미드;

3-(6-(3-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린

-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)아제티딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-하이드록시-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)(메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로-4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

5-(4,4-다이플루오로-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸) 피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)-4-메틸피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)-

2-메틸모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((4-(2-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일) 아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일) 프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(3-플루오로-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 모르폴리노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 모르폴리노)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)사이클로부틸)아미노) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1S,3r)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-

8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)사이클로부틸)아미노) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)사이클로부틸)아미노) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)모르폴리노) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아미노) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일 (6aS)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르복실레이트;

3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일 (6aS)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르복실레이트;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-1,4-다이아제판-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3,3-다이메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인

돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-2,9-다이아자스피로 [5.5]운데칸-2-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)사이클로헥실)옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,6aS)-5-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)사이클로헥실) 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((4-((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((6-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,3-다이메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((3-(하이드록시메틸)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸) 모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)모르폴리노) 아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)
피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)
피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

(3-(4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸피페리딘-1-일)프로필) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-2-메틸피페리딘-1-일)프로필) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)
메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((6-에틸-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 다이하이드로겐 포스페이트;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-하이드록시사이클로프로판-1-카르복실레이트;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-아미노사이클로프로판-1-카르복실레이트;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)
바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((5-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)설포닐)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리

다진-8-카르복스아미드;

(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-아자스피로 [3.3]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-7-아자스피로 [3.5]노난-7-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일) 에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,5S,6s)-6-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.

0]헥산-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸) 아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)모르폴리노)에틸) 피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일] 메틸]피페리딘-1-일]에틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]사이클로헥실]아미노] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-메틸피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]사이클로헥실]아미노]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)사이클로헥실) 메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[8-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]-3-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-

1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[1-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-플루오로-4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

1-[[1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]메틸]-4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-4-카르보니트릴;

1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-4-카르보니트릴;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(1S,5R)-3-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아이소인돌-1,3-다이온;

5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온;

5-[3,3-다이플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4R)-3-플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타

아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]아이소인돌-1,3-다이온;

5-[3,3-다이플루오로-4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]메틸] 피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[6-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(1S,5R)-6-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]-3-아자바이사이클로 [3.2.0]헵탄-3-일]아이소인돌-1,3-다이온;

5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피롤리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온;

5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-하이드록시페닐)-13-메틸-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐] 피페리딘-1-일] 메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

3-(6-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-[5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-하이드록시페닐)-13-메틸-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온;

3-[5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온;

3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필) 피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)-[1,3'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-[1,3'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

(3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로폭시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피페리딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노

[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-[1,3'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)에틸)아미노) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)사이클로헥실)(메틸)아미노)에틸)아미노)
아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피롤리딘-3-일)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)에틸)(메틸) 아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)부틸)(메틸) 아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-플루오로-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-플루오로-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-다이온;

3-(6-(4-((2-(하이드록시메틸)-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-(하이드록시메틸)-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로폭시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

(R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페닐) 아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페녹시)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)피페리딘-1-일)에틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필) 피페리딘-1-일)에틸) 피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로판-2-일)피페리딘-1-일) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다

이온;

3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3,3-다이메틸피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0] 헥산-3-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

5-(4-((3,3-다이플루오로-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일) 아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-4,7-다이아자스피로[2.5]옥탄-7-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸) 피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]

피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸) 모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

3-(6-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸) 아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸) 아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라

지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온;

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 68

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 암을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제67항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 암은 SMARCA4 결실된 암인, 방법.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, 상기 암은 편평-세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 간세포 암종, 및 신장 세포 암종, 방광, 장(bowel), 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 두부(head), 신장, 간, 폐, 경부(neck), 난소, 췌장, 전립선, 및 위의 암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질병; 육종, 예컨대 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지질육종, 근육종, 말초 신경상피종, 활막육종, 신경교종, 성상세포종, 핍지교종, 뇌실막종, 교아세포종, 신경아세포종, 신경절신경종, 신경절교종, 수아세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 수막 육종, 신경섬유종, 및 슈반세포종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름스 종양 및 기형암종인, 방법.

청구항 71

제68항 또는 제69항에 있어서, 상기 암은 T-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병(T-ALL), T-세포 계통 림프아구성 림프종(T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전(pre)-B-세포 ALL, 전-B-세포 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML인, 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 상기 폐암은 SMARCA4 결핍 비소세포 폐암인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 11월 6일자로 출원된 미국 가출원 제63/110,688호의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은, 표적 단백질 결합 모이어티(moiety) 및 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티를 포함하는 이작용성 화합물, 및 관련된 사용 방법을 제공한다. 본 이작용성 화합물은 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 유용하며, 이는 특히, SMARCA2(Switch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF)-Related, Matrix-Associated, Actin-Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily A, Member 2)(즉, BRAHMA 또는 BRM)에 관한 조절제로서, 이것은 본 발명에 따른 이작용성 화합물에 의해 분해되고/되거나 달리 억제된다.

배 경 기 술

[0005] 인간 SWI/SNF(SWItch/Sucrose Non-Fermentable) 복합체는 ATP-의존성 염색질 리모델러(remodeler)이다. 이들 큰 복합체는 DNA 접근성을 조절함으로써 필수 세포 과정, 예컨대 전사, DNA 수복 및 복제에 있어서 중요한 역할을 한다.

[0006] 최대 20개의 표준 SWI/SNF 하위단위를 인코딩하는 유전자에서의 돌연변이가 모든 인간 암의 거의 20%에서 관찰되며, 이때 돌연변이의 최고 빈도는 횡문근양 종양, 여성 암(난소암, 자궁암, 자궁경부암 및 자궁내막암을 포함함), 폐 선암종, 위 선암종, 흑색종, 식도, 및 신장 투명 세포 암종에서 관찰된다.

[0007] SMARCA2(BRM) 및 SMARCA4(BRG1)는 촉매 ATPase 도메인을 함유하는 하위단위이며, 이들은 히스톤-DNA 접촉부의 섭동에서 SWI/SNF의 기능에 본질적이며, 그럼으로써 전사 인자, 및 유전자 활성화 및 억제를 촉진시키는 동종 DNA 요소에 대한 접속점을 제공한다.

[0008] SMARCA2와 SMARCA4는 고도의 상동성(최대 75%)을 공유한다. SMARCA4는 원발성 종양에서 빈번하게 돌연변이되는데(즉, 결실되거나 비활성화되는데), 이는 특히, 폐암(12%), 흑색종, 간암 및 췌장암에서 그러하다. SMARCA2는 SMARCA4-돌연변이(결실된) 암 세포주에서 상위 필수 유전자들 중 하나이다. 이는 SMARCA4 결실된 암 세포는 세포 증식, 생존 및 성장과 같은 세포 기능을 위한 그들의 염색질 리모델링 활성을 위하여 오로지 SMARCA2 ATPase 활성에만 의존하기 때문이다. 따라서, SMARCA2를 표적화하는 것은 SMARCA4-관련 또는 결핍된 암에서 유망한 치료적 접근법이 될 수 있다(유전자적 합성 치사성).

[0009] 이전 연구들은 RNAi와 같은 유전자 발현 조작을 사용한 강한 합성 치사성을 입증해 왔으며; SMARCA4 돌연변이된 암 세포에서 SMARCA2 유전자 발현을 하향조절하는 것은 암 세포 증식의 억제를 가져온다. 그러나, SMARCA2/4 브로모도메인 억제제(예를 들어, PFI-3)는 세포 증식 억제에 대해 전무한 내지 미소한 효과를 나타낸다(문헌 [Vangamudi *et al.* Cancer Res 2015]). 유전자 발현 하향조절과 소분자-기반 접근법 사이의 이러한 표현형 불일치는 본 발명자들을 SMARCA4 결핍 암에서의 단백질 분해 이중특이성 분자에 대한 연구로 이끌었다.

[0010] SMARCA2는 또한 다발성 골수종 발현 t(4;14) 염색체 전좌에 있어서 역할을 하는 것으로 보고되어 있다(문헌 [Chooi *et al.* Cancer Res abstract 2018]). SMARCA2는 NSD2와 상호작용하여 유전자 발현(예컨대, PRL3 및 CCND1)을 조절한다. shRNA에 의한 SMARCA2 유전자 발현 하향조절은 세포 주기 S기를 감소시키고 t(4;14) MM 세포의 세포 증식을 억제한다.

[0011] SMARCA2 및/또는 SMARCA4를 억제하는 치료용 화합물이 필요하다.

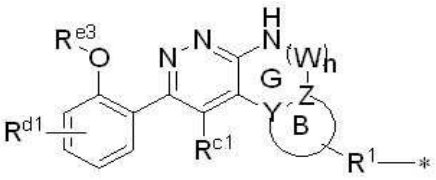
발명의 내용

[0012] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0013] PTM———ULM (I)

[0014] (상기 식에서,

[0015] PTM은 화학식 IA의 모이어티이고:

[0016]  (IA),

[0017] 여기서,

[0018] R^1은 공유 결합이거나, 또는 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이고;

[0019] *는 ULM에 대한 부착점이고;

[0020] n은 0 내지 3이고;

[0021] 각각의 W는 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$이며, 여기서 n이 2 또는 3일 때에는, 단지 하나의 W만이 $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$이고, 나머지 다른 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이고;

[0022] R^{c1} 및 R^{d1}은 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{1-4} 알콕실이고;

[0023] R^{e3}은 H, $-C(O)R^{f}$, 또는 $-P(O)(OR^{g})_2$이며; 여기서, R^{f} 및 R^{g}는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 치환된 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

[0024] Z 및 Y는 각각 독립적으로 N이거나; CR^{h}(여기서, R^{h}는 H이거나 부재함)이거나; 또는, R^{1}이 Z에 부착되는 경우, Z는 C이고, Y는 N 또는 CR^{h}(여기서, R^{h}는 H임)이거나; 또는, R^{1}이 Y에 부착되는 경우, Y는 C이고, Z는 N 또는 CR^{h}(여기서, R^{h}는 H임)이고;

[0025] B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴 고리, 또는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이며, 여기서 고리 B는 Y 및 Z를 통해 고리 G에 융합되고;

[0026] ULM은 세레블론(Cereblon) E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티임).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시 형태들을 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

[0028] 값의 범위가 제공되는 경우, 그러한 범위의 상한치와 하한치 사이의, 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 하한치 단위의 10분의 1까지의 각각의 개재 값(예컨대, 다수의 탄소 원자를 함유하는 기의 경우에, 이 경우에는 이 범위 내에 속하는 각각의 탄소 원자수가 제공됨), 및 그러한 기재된 범위 내의 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한치 및 하한치가 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있으며, 이들은 또한 언급된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 한계치를 제외하고 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계치들 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 그러한 포함된 한계치들 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위가 또한 본 발명 내에 포함된다.

[0029] 하기 용어가 본 발명을 설명하는 데 사용된다. 용어가 본 명세서에 구체적으로 정의되지 않은 경우, 그 용어는 문맥상 그 용어를 본 발명을 설명하는 데 있어서의 그의 사용에 적용하는 당업자에 의해 당업계에서 승인된 의미로 주어진다.

[0030] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 첨부된 청구범위에서, 부정관사("a" 및 "an")는 문맥상 명백히 달리 지시하지 않는 한 본 명세서에서 관사의 문법상 목적어의 하나 또는 하나 초과(예를 들어, 적어도 하나)를 지칭하는 데 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0031] 용어 "공동투여" 및 "공동투여하는" 또는 "병용 요법"은 병행 투여(concurrent administration)(동시에 2개 이상의 치료제의 투여), 및 시간 변동 투여(time varied administration)(추가의 치료제 또는 치료제들의 투여의 시점과 상이한 시점에서의 하나 이상의 치료제의 투여) - 이들 치료제가 동시에 어느 정도까지, 바람직하게는 유효량으로 환자에 존재하는 한 - 둘 모두를 지칭한다. 소정의 바람직한 태양에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 본 화합물은, 특히 항암제를 포함한 적어도 하나의 추가의 생물활성제와 병용하여 공동투여된다. 특히 바람직한 태양에서, 화합물들의 공동투여는 항암 활성을 포함한 상승적 활성 및/또는 요법을 가져온다.

[0032] 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "화합물"은 본 명세서에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하고, 호변이성질체, 위치이성질체, 기하 이성질체, 및 적용가능한 경우, 입체이성질체 - 광학 이성질체(거울상 이성질체) 및 이의 다른 입체이성질체(부분입체 이성질체)를 포함함 - 뿐만 아니라, 약제학적으로 허용되는 염 및 유도체 - 문맥상 적용가능한 경우 이의 전구약물 및/또는 중수소화 형태를 포함함 - 를 포함한다. 고려되는 중수소화 소분자는 약물 분자 내에 함유된 수소 원자들 중 하나 이상이 중수소로 대체된 것들이다.

[0033] 용어 '화합물'은, 문맥상 그의 사용 내에서, 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 또한 개시된 화합물의 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세미 혼합물을 포함함)뿐만 아니라, 특정 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체적으로 풍부화한 혼합물과 같은 다른 화합물을 포함할 수 있다. 이 용어는 활성 부위로의 화합물의 투여 및 전달을 촉진하도록 개질된 화합물의 전구약물 형태와 관련해서도 언급된다. 본 화합물을 기

재하는 데 있어서, 특히, 그와 관련된 다수의 치환체 및 변수가 기재됨에 유의한다. 본 명세서에 기재된 분자는 이하에서 일반적으로 기재되는 바와 같은 안정한 화합물임이 당업자에 의해 이해된다.

[0034] 용어 "유비퀴틴 리가제"는, 특정 기질 단백질에 대한 유비퀴틴의 전달을 촉진하여, 분해를 위한 기질 단백질을 표적화하는 단백질들의 패밀리를 지칭한다. 예를 들어, 단독으로의 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 조합된 E3 유비퀴틴 리가제 단백질은 표적 단백질 상의 라이신에 대한 유비퀴틴의 부착을 야기하고, 후속으로 프로테아좀에 의한 분해를 위한 특정 단백질 기질을 표적화한다. 따라서, 단독으로의 또는 E2 유비퀴틴-접합 효소와 복합체를 형성한 E3 유비퀴틴 리가제는 표적화된 단백질에 대한 유비퀴틴의 전달을 담당한다. 일반적으로, 유비퀴틴 리가제는 폴리유비퀴틴화에 관여하여, 두 번째 유비퀴틴이 첫 번째 유비퀴틴에 부착되고; 세 번째 유비퀴틴이 두 번째 유비퀴틴에 부착되고, 등등이 된다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의해 분해하기 위한 단백질을 표시한다. 그러나, 일부 유비퀴틴화 사건은 단일-유비퀴틴화로 제한되는데, 여기서는 단지 단일 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가제에 의해 기질 분자에 부가된다. 단일-유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위하여 프로테아좀으로 표적화되지 않고, 대신에, 예를 들어 유비퀴틴에 결합할 수 있는 도메인을 갖는 다른 단백질에 대한 결합을 통해, 그들의 세포 위치 또는 기능이 변경될 수 있다. 문제를 더욱 복잡하게 하는 것은, 유비퀴틴 상의 상이한 라이신들이 E3에 의해 표적화되어 사슬을 형성할 수 있다는 것이다. 가장 흔한 라이신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 폴리유비퀴틴을 제조하는 데 사용되는 라이신으로서, 이것이 프로테아좀에 의해 인식된다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "세레블론(CRBN) E3 유비퀴틴 리가제"는 Cullin RING E3 유비퀴틴 리가제 복합체의 기질 인식 하위단위를 지칭한다. CRBN은, 유비퀴틴화 및 표적 단백질의 후속 프로테아좀 분해를 유도하기 위해 이작용성 단백질 가수분해-표적화 키메라(PROTAC)에 의해 동원되는 가장 일반적인 E3 리간드 중 하나이다(문헌[Maniaci C. et al., *Bioorg Med Chem.* 2019, 27(12): 2466-2479]).

[0036] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그 자체로서의 또는 다른 치환체의 일부로서의 용어 "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 최대 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 탄소 원자의 수는 지정된다(즉, C_1-C_8은 1 내지 8개의 탄소를 의미한다). 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, t-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등이 포함된다. 알킬 기는 본 명세서에 제공된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 C_1-C_6 알킬이며; 일부 실시 형태에서, 그것은 C_1-C_4 알킬이다.

[0037] 탄소 원자수의 범위(예를 들어, C_1-C_6)가 본 명세서에 사용되는 경우, 모든 범위뿐만 아니라 개개의 탄소 원자수도 포함된다. 예를 들어, "C_1-C_3"은 C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_3, C_1, C_2, 및 C_3을 포함한다.

[0038] 본 명세서에 정의된 치환체와 조합하여 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된"은 치환체가 본 명세서에 제공된 바와 같은 하나 이상의 적합한 작용기 또는 다른 치환체로 대체된 하나 이상의 수소를 가질 수 있지만, 그것이 요구되지는 않는다는 것을 의미한다. 예를 들어, 치환체는 하기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다: -H, D, -할로, -C_1-C_8알킬, -O-C_1-C_8알킬, -C_1-C_6할로알킬, -S-C_1-C_8알킬, -NHC$_1$-C_8알킬, -N(C_1-C_8알킬)2, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, -NH_2, -SH, -SO_2C_1-C_8알킬, SO(NH)C_1-C_8알킬, P(O)(OC$_1$-C_8알킬)(C_1-C_8알킬), -P(O)(OC$_1$-C_8알킬)$_2$, -C≡C-C_1-C_8알킬, -C≡CH, -CH=CH(C_1-C_8알킬), -C(C_1-C_8알킬)=CH(C_1-C_8알킬), -C(C_1-C_8알킬)=C(C_1-C_8알킬)$_2$, -Si(OH)$_3$, -Si(C_1-C_8알킬)$_3$, -Si(OH)(C_1-C_8알킬)$_2$, -C(O)C_1-C_8알킬, -CO_2H, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -NO_2, -SF_5, -SO_2NHC$_1$-C_8알킬, -SO_2N(C_1-C_8알킬)$_2$, -SO(NH)NHC$_1$-C_8알킬, -SO(NH)N(C_1-C_8알킬)$_2$, -SONHC$_1$-C_8알킬, -SON(C_1-C_8알킬)$_2$, -CONHC$_1$-C_8알킬, -CON(C_1-C_8알킬)$_2$, -N(C_1-C_8알킬)CONH(C_1-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)CON(C_1-C_8알킬)$_2$, -NHCONH(C_1-C_8알킬), -NHCON(C_1-C_8알킬)$_2$, -$NHCONH_2$, -N(C_1-C_8알킬)SO_2NH(C_1-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)SO_2N(C_1-C_8알킬)$_2$, -$NHSO_2$NH(C_1-C_8알킬), -$NHSO_2$N(C_1-C_8알킬)$_2$, 또는 -$NHSO_2NH_2$. 일부 실시 형태에서, 상기 선택적인 치환체 각각은 그 자체가 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0039] 용어 "선택적으로 치환된 -CH_2-"는 "-CH_2-" 또는 "치환된 -CH_2-"를 지칭한다. 치환된 -CH_2-는 -CH(치환체)- 또는 -C(치환체)(치환체)-로도 지칭될 수 있으며, 여기서 각각의 치환체는 독립적으로 본 명세서에 기재된 선택적

인 치환체로부터 선택된다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 3원 내지 12원 사이클릭 알킬 기를 지칭하고, 가교 사이클 및 스피로사이클(예를 들어, 아다만탄)을 포함한다. 사이클로알킬 기는 완전 포화 또는 부분 불포화될 수 있다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하는데, 여기서는 (본 명세서에 정의된 바와 같은) 단일 사이클로알킬 고리가 헤테로사이클, 카르보사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성할 수 있다. 그러한 다중 축합 고리 시스템은 다중 축합 고리의 카르보사이클 또는 헤테로사이클 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리들은 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음이 이해되어야 한다. (사이클로알킬에 대해 상기에 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리 시스템의 부착점이 사이클로알킬 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 사이클로알킬 기의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헵틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 인데닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 스피로[3.3]헵타닐, 및 스피로[3.4]옥타닐이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 사이클로알킬 기는 3원 내지 7원 사이클로알킬이다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 C_2-C_{12} 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 C_2-C_6 알케닐이다.

[0042] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 C_2-C_{12} 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 C_2-C_6 알키닐이다.

[0043] 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"는 그들의 통상적인 의미로 사용되며, 산소 원자("옥시"), 아미노기("아미노") 또는 티오 기를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬 기를 지칭한다. 용어 "알킬아미노"는 모노-, 다이-알킬아미노 기를 포함하며, 이때 알킬 부분들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0044] 그 자체로서의 또는 다른 치환체의 일부로서의 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다.

[0045] 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 S, O, P 및 N으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예시적인 헤테로알킬은 알킬 에테르, 2차 및 3차 알킬 아민, 알킬 아미드, 알킬 설파이드 등을 포함한다. 이 기는 말단기 또는 가교기(bridging group)일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 가교기와 관련하여 사용될 때 노르말 사슬에 대한 언급은 가교기의 2개의 말단 위치를 연결하는 원자들의 직접 사슬을 지칭한다.

[0046] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 단일 전-탄소 방향족 고리, 또는 고리들 중 적어도 하나가 방향족인 다중 축합 전-탄소 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 소정 실시 형태에서, 아릴 기는 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 아릴은 페닐 라디칼을 포함한다. 아릴은 또한, 적어도 하나의 고리가 방향족이고 나머지 다른 고리들이 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있는, 약 9 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함한다. 그러한 다중 축합 고리 시스템은 다중 축합 고리 시스템의 임의의 카르보사이클 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 옥소 기로 선택적으로 치환된다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 상기에 정의된 바와 같은 다중 축합 고리 시스템의 부착점이 방향족 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음이 이해되어야 한다. 아릴 기의 비제한적인 예에는 페닐, 인데닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 탄소 이외의 적어도 하나의 원자를 갖는 단일 방향족 고리를 지칭하며, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고; "헤테로아릴"은 또한 적어도 하나의 그러한 방향족 고리를 갖는 다중 축합 고리 시스템을 포함하며, 이러한 다중 축합 고리 시스템은 이하에서 추가로 설명된다. 따라서, "헤테로아릴"은 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 4개의 헤테로원자의 단일 방향족 고리를 포함한다. 황 및 질소

원자는 또한, 고리가 방향족이면, 산화 형태로 존재할 수 있다. 예시적인 헤테로아릴 고리 시스템은 피리딜, 피리미디닐, 옥사졸릴 또는 푸릴을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. "헤테로아릴"은 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하며, 여기서 상기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기는 헤테로아릴(예를 들어, 나프티리디닐, 예컨대 1,8-나프티리디닐을 형성함), 헤테로사이클(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프티리디닐, 예컨대 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐을 형성함), 카르보사이클(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴을 형성함) 및 아릴(예를 들어, 인다졸릴을 형성함)로부터 선택되는 하나 이상의 고리와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성한다. 따라서, 헤테로아릴(단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 헤테로아릴 고리 내에 약 1 내지 20개의 탄소 원자 및 약 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴(단일 방향족 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 또한 헤테로아릴 고리 내에 약 5 내지 12개 또는 약 5 내지 10개의 구성원을 가질 수 있다. 다중 축합 고리 시스템은 축합 고리의 카르보사이클 또는 헤테로사이클 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리들은 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음이 이해되어야 한다. (헤테로아릴에 대해 상기에 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리 시스템의 부착점이 헤테로아릴 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 다중 축합 고리 시스템에 대한 부착점은 탄소 원자 및 헤테로원자(예를 들어, 질소)를 포함하는 헤테로아릴 고리의 임의의 적합한 원자에 있을 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 예시적인 헤테로아릴은 피리딜, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 티에닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살릴, 퀴나졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로아이소퀴놀리닐 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 티아나프테닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 퀴나졸리닐-4(3H)-온, 트라이아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인다졸 및 3b,4,4a,5-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[3,4]사이클로-펜타[1,2-c]피라졸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일 실시 형태에서, 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 단일 방향족 고리를 지칭한다. 예를 들어, 이 용어는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5원 및 6원 모노사이클릭 방향족 고리를 포함한다. 헤테로아릴의 비제한적인 예에는 피리딜, 푸릴, 티아졸, 피리미딘, 옥사졸, 및 티아다이아졸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 고리 내에 탄소 이외의 적어도 하나의 원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭하며, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이 용어는 또한 적어도 하나의 그러한 포화 또는 부분 불포화 고리를 갖는 다중 축합 고리 시스템을 포함하며, 이러한 다중 축합 고리 시스템은 이하에서 추가로 설명된다. 따라서, 이 용어는 고리 내에 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 단일 포화 또는 부분 불포화 고리(예를 들어, 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리)를 포함한다. 이 고리는 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 옥소 기로 치환될 수 있고, 황 및 질소 원자는 또한 그들의 산화된 형태로 존재할 수 있다. 예시적인 헤테로사이클은 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐 및 피페리디닐을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 용어 "헤테로사이클"은 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함하는데, 여기서는 (본 명세서에 정의된 바와 같은) 단일 헤테로사이클 고리가 헤테로사이클, 카르보사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성할 수 있다(헤테로사이클은, 예를 들어 1,8-데카하이드로나프티리디닐을 형성하고, 카르보사이클은, 예를 들어 데카하이드로퀴놀릴을 형성함). 따라서, 헤테로사이클(단일 포화 또는 단일 부분 불포화 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 헤테로사이클 고리 내에 약 2 내지 20개의 탄소 원자 및 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는다. 그러한 다중 축합 고리 시스템은 다중 축합 고리의 카르보사이클 또는 헤테로사이클 부분 상에서 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 옥소 기로 선택적으로 치환될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 고리들은, 원자가 요건에 의해 허용될 때, 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리들은 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 헤테로사이클(단일 포화 또는 단일 부분 불포화 고리 또는 다중 축합 고리 시스템)은 헤테로사이클 고리 시스템 내에 약 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하여 약 3 내지 20개의 원자를 갖는다. (헤테로사이클릴에 대해 상기에 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리 시스템의 부착점이 헤테로사이클릭 고리의 임의의 위치에 있을 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 헤테로사이클 또는 헤테로사이클 다중 축합 고리 시스템에 대한 부착점은 탄소 원자 및 헤테로원자(예를 들어, 질소)를 포함하는 헤테로사이클릭 고리의 임의의 적합한 원자에 있을 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 일 실시 형태에서, 용어 '헤테로사이클'은 C_{2-20} 헤테로사이클을 포함한다. 일 실시 형태에서, 용어 '헤테로사이클'은 C_{2-7} 헤테로사이클을 포함한다. 일 실시 형태에서, 용어 '헤테로사이

클'은 C_{2-5} 헤테로사이클을 포함한다. 일 실시 형태에서, 용어 '헤테로사이클'은 C_{2-4} 헤테로사이클을 포함한다. 예시적인 헤테로사이클은 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 다이하이드로옥사졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴, 벤족사지닐, 다이하이드로옥사졸릴, 크로마닐, 1,2-다이하이드로피리디닐, 2,3-다이하이드로벤조푸라닐, 1,3-벤조다이옥솔릴, 1,4-벤조다이옥사닐, 스피로[사이클로프로판-1,1′-아이소인돌리닐]-3′-온, 아이소인돌리닐-1-온, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 이미다졸리딘-2-온 N-메틸피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 하이단토인, 다이옥솔란, 프탈이미드, 1,4-다이옥산, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피란, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘, 트로판, 2-아자스피로[3.3]헵탄, (1R,5S)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, (1s,4s)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, (1R,*4R*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 피롤리딘-2-온을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일 실시 형태에서, 용어 "헤테로사이클"은 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭, 포화 또는 부분 불포화, 3원 내지 8원 고리를 지칭한다. 예를 들어, 이 용어는 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭, 포화 또는 부분 불포화, 4원, 5원, 6원, 또는 7원 고리를 포함한다. 헤테로사이클의 비제한적인 예에는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페리딘, 피페라진, 옥시란, 모르폴린, 및 티오모르폴린이 포함된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "9원 또는 10원 헤테로바이사이클"은 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 부분 불포화 또는 방향족 융합 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 용어 '9원 또는 10원 헤테로바이사이클'은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 고리에 융합된 벤조 고리를 갖는 바이사이클릭 고리 시스템을 포함한다.

[0049] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 규소(Si)를 포함하는 것으로 의미된다. 질소 및 황은 가능할 때 산화된 형태일 수 있다.

[0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "키랄"은 거울상 파트너가 서로 겹쳐질 수 없는 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비-키랄"은 그들의 거울상 파트너 위에 겹쳐질 수 있는 분자를 지칭한다.

[0051] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "입체이성질체"는, 동일한 화학 구성을 갖지만 공간에서의 원자들 또는 기들의 배열에 관하여 상이한 화합물들, 예를 들어 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체를 지칭한다.

[0052] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 발명에 따른 조성물에 의한 치료 - 예방적 치료를 포함함 - 가 제공되는 동물, 바람직하게는 인간 또는 가축 동물을 기재하기 위해 본 명세서 전체에 걸쳐 사용된다. 특정 동물, 예컨대 인간 환자에 특이적인 감염, 질환 또는 질병 상태의 치료를 위하여, 용어 '환자'는 가축 동물, 예컨대 개 또는 고양이 또는 농장 동물, 예컨대 말, 소, 양 등을 포함한 특정 동물을 지칭한다. 일반적으로, 본 명세서에서, 용어 '환자'는 이 용어를 사용한 문맥으로부터 달리 언급되거나 내포되지 않는 한 인간 환자를 지칭한다.

[0053] 용어 "유효한"은 그의 의도된 사용의 문맥 내에서 사용될 때 의도된 결과를 달성하는 화합물, 조성물 또는 성분의 양을 기재하는 데 사용된다. 용어 '유효한'은 모든 다른 유효량 또는 유효 농도 용어를 포함하는데, 이들은 본 출원에 달리 기재되거나 사용되지 않는다.

[0054] "약제학적으로 허용되는"은 동물, 예를 들어 인간에서 사용하기 위한, 연방 또는 주정부의 규제 기관, 또는 미국 이외의 국가의 상응 기관, 또는 미국 약전 또는 다른 일반적으로 승인된 약전에 언급된 기관에 의해 승인되거나 승인될 수 있는 것을 의미한다.

[0055] "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되고, 모(parent) 화합물의 원하는 약리학적 활성을 지니는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비독성 염이며, 무기 또는 유기 산 부가 염 및 염기 부가 염일 수 있다. 구체적으로, 그러한 염은 하기를 포함한다: (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등에 의해 형성되거나; 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄퍼설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등에 의해 형성되는 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체될 때 형성되는 염; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, N-메틸글루카민 등과의 배위화합물. 염은 추가로 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네

슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하며; 화합물이 염기성 작용기를 포함하는 경우, 비독성 유기산 또는 무기산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 포함한다.

[0056] "약제학적으로 허용되는 부형제"는 비독성이면서 생물학적 내약성을 나타내며, 그 밖에 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 약리학적 조성물에 첨가되거나, 아니면 작용제(agent)의 투여를 촉진시키도록 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되고 이것과 상용성인 불활성 물질을 지칭한다. 부형제의 예에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분 종류, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[0057] "용매화물"은 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 지칭한다.

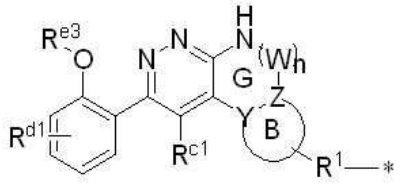
[0058] 질병 또는 장애의 "치료하는" 또는 "치료"는 일 실시 형태에서, 질병 또는 장애를 개선하는(예를 들어, 질병의 발생 또는 적어도 하나의 이의 임상 증상을 정지시키거나 감소시키는) 것을 지칭한다. 다른 실시 형태에서 "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 의해 인식될 수 없는 적어도 하나의 신체적 파라미터를 개선하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애를 신체적으로(예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 모두를 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.

[0059] 일 태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0060] PTM———ULM (I)

[0061] (상기 식에서,

[0062] PTM(Protein Targeting Moiety, 단백질 표적화 모이어티)은 화학식 IA의 모이어티이고:

[0063]  (IA),

[0064] 여기서,

[0065] R^1은 공유 결합이거나, 또는 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이고; *는 ULM에 대한 부착점이고;

[0066] n은 0 내지 3이고;

[0067] 각각의 W는 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$이며, 여기서 n이 2 또는 3일 때에는, 단지 하나의 W만이 $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$이고, 나머지 다른 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이고;

[0068] R^{c1} 및 R^{d1}은 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{1-4} 알콕실이고;

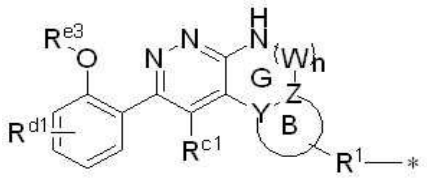
[0069] R^{e3}은 H, $-C(O)R^f$, 또는 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, R^f 및 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 치환된 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

[0070] Z 및 Y는 각각 독립적으로 N이거나; CR^h(여기서, R^h는 H이거나 부재함)이거나; 또는, R^1이 Z에 부착되는 경우, Z는 C이고, Y는 N 또는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이거나; 또는, R^1이 Y에 부착되는 경우, Y는 C이고, Z는 N 또는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이고;

[0071] B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴 고리, 또는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이며, 여기서 고리 B는 Y 및 Z를 통해 고리 G에 융합되고; ULM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티임).

[0072] 일부 태양에서, 화학식 I의 화합물은 PTM을 포함한다. 본 발명에 따르면, 화학식 I의 화합물에서의 PTM은 화학

식 IA의 모이어티이다:

[0073]  (IA).

[0074] 본 발명에 따르면, B는 Y 및 Z를 통해 고리 "C"에 융합된 고리이다.

[0075] 일부 태양에서, 화학식 IA에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리, 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴 고리, 또는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이다.

[0076] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리이다.

[0077] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 비치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리이며, 여기서 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 또는 시아노이다.

[0078] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 비치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴 고리이다.

[0079] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 비치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴 고리이며, 여기서 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 또는 시아노이다.

[0080] 다른 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 비치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이다.

[0081] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 비치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 B는 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이며, 여기서 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 시아노이다.

[0082] 일부 태양에서, 화학식 IA에서의 n은 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시 형태에서, n은 0이다. 다른 실시 형태에서, n은 1이다. 다른 실시 형태에서, n은 2이다. 다른 실시 형태에서, n은 3이다.

[0083] 일부 태양에서, 화학식 IA에서의 각각의 W는 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$이며, 여기서 n이 2 또는 3일 때에는, 단지 하나의 W만이 $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$일 수 있고, 나머지 다른 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이다. W가 치환된 $-CH_2-$일 때의 바람직한 치환체는 D, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, 및 C_{1-4}알콕실을 포함한다.

[0084] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 W는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$이다. 다른 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 W는 $-CH_2-$이다. W가 치환된 $-CH_2-$일 때의 바람직한 치환체는 D, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, 및 C_{1-4}알콕실을 포함한다.

[0085] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 W는 $-C(O)-$이다.

[0086] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 W는 $-S(O)-$이다.

[0087] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 W는 $-S(O)_2-$이다.

[0088] 본 발명의 실시 형태에서, n이 2 또는 3일 때에는, 단지 하나의 W만이 $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$일 수 있고, 나머지 다른 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이다. W가 치환된 $-CH_2-$일 때의 바람직한 치환체는 D, C_{1-3}알킬, C_{1-3}할로알킬, 및 C_{1-4}알콕실을 포함한다.

[0089] 일부 태양에서, 화학식 IA에서의 R^{c1} 및 R^{d1}은 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{1-4} 알콕실이다.

[0090] 일부 실시 형태에서, R^{c1}은 H이다.

[0091] 일부 실시 형태에서, R^{c1}은 D이다.

[0092] 일부 실시 형태에서, R^{c1}은 할로, 예를 들어 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이다.

[0093] 일부 실시 형태에서, R^{c1}은 C_{1-3} 알킬, 예를 들어 $-C_1$ 알킬, $-C_2$ 알킬, $-C_3$ 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

[0094] 일부 실시 형태에서, R^{c1}은 C_{1-3} 할로알킬, 예를 들어 $-C_1$ 할로알킬, $-C_2$ 할로알킬, $-C_3$ 할로알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등이다.

[0095] 일부 실시 형태에서, R^{c1}은 C_{1-4} 알콕실, 예를 들어 $-C_1$ 알콕실, $-C_2$ 알콕실, $-C_3$ 알콕실, $-C_4$ 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ 등이다.

[0096] 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 H이다.

[0097] 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 D이다.

[0098] 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 할로, 예를 들어 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이다.

[0099] 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 C_{1-3} 알킬, 예를 들어 $-C_1$ 알킬, $-C_2$ 알킬, $-C_3$ 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

[0100] 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 C_{1-3} 할로알킬, 예를 들어 $-C_1$ 할로알킬, $-C_2$ 할로알킬, $-C_3$ 할로알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등이다.

[0101] 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 C_{1-4} 알콕실, 예를 들어 $-C_1$ 알콕실, $-C_2$ 알콕실, $-C_3$ 알콕실, $-C_4$ 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ 등이다.

[0102] 일부 태양에서, 화학식 IA에서의 R^{e3}은 H, $-C(O)R^f$, 또는 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, R^f 및 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 치환된 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0103] 일부 실시 형태에서, R^{e3}은 H이다.

[0104] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 치환된 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0105] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 H이다. 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 $-C_1$ 알킬, $-C_2$ 알킬, $-C_3$ 알킬, $-C_4$ 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

[0106] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 C_{1-4} 치환된 알킬, 예를 들어 $-C_1$ 치환된 알킬, $-C_2$ 치환된 알킬, $-C_3$ 치환된 알킬, 및 $-C_4$ 치환된 알킬이다.

[0107] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 C_{3-8} 사이클로알킬, 예를 들어 C_3 사이클로알킬, C_4 사이클로알킬, C_5 사이클로알킬, C_6 사이클로알킬, C_7 사이클로알킬, 및 C_8 사이클로알킬이다.

[0108] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 예를 들어 C_3 치환된 사이클로알킬, C_4 치환된 사이클로알킬, C_5 치환된 사이클로알킬, C_6 치환된 사이클로알킬, C_7 치환된 사이클로알킬, 및 C_8 치환된 사이클로알킬이다.

[0109] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 예를 들어 C_3

헤테로사이클로알킬, C_4 헤테로사이클로알킬, C_5 헤테로사이클로알킬, C_6 헤테로사이클로알킬, C_7 헤테로사이클로알킬, 및 C_8 헤테로사이클로알킬이다.

[0110] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-C(O)R^f$이며, 여기서 R^f는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬, 예를 들어 C_3 치환된 헤테로사이클로알킬, C_4 치환된 헤테로사이클로알킬, C_5 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6 치환된 헤테로사이클로알킬, C_7 치환된 헤테로사이클로알킬, 및 C_8 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0111] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 각각의 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 치환된 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0112] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 각각의 R^g는 H이다.

[0113] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 각각의 R^g는 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 $-C_1$ 알킬, $-C_2$ 알킬, $-C_3$ 알킬, $-C_4$ 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

[0114] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 하나의 R^g는 H이고, 나머지 다른 하나의 R^g는 C_{1-4} 알킬, 예를 들어 $-C_1$ 알킬, $-C_2$ 알킬, $-C_3$ 알킬, $-C_4$ 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

[0115] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 적어도 하나의 R^g는 C_{1-4} 치환된 알킬, 예를 들어 $-C_1$ 치환된 알킬, $-C_2$ 치환된 알킬, $-C_3$ 치환된 알킬, 및 $-C_4$ 치환된 알킬이다.

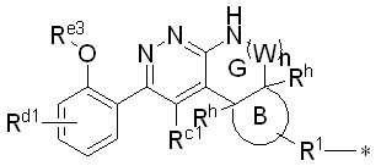
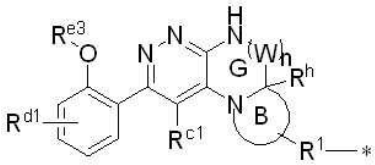
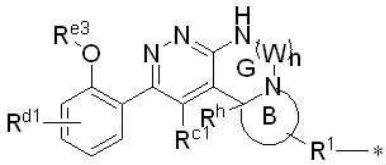
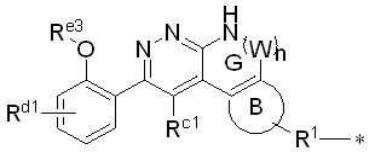
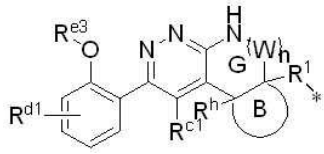
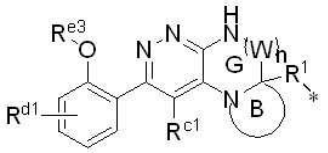
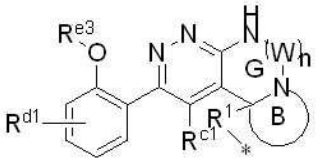
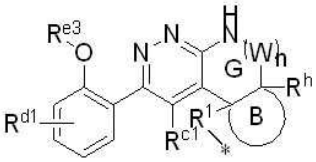
[0116] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 적어도 하나의 R^g는 C_{3-8} 사이클로알킬, 예를 들어 C_3 사이클로알킬, C_4 사이클로알킬, C_5 사이클로알킬, C_6 사이클로알킬, C_7 사이클로알킬, 및 C_8 사이클로알킬이다.

[0117] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 적어도 하나의 R^g는 C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 예를 들어 C_3 치환된 사이클로알킬, C_4 치환된 사이클로알킬, C_5 치환된 사이클로알킬, C_6 치환된 사이클로알킬, C_7 치환된 사이클로알킬, 및 C_8 치환된 사이클로알킬이다.

[0118] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 적어도 하나의 R^g는 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 예를 들어 C_3 헤테로사이클로알킬, C_4 헤테로사이클로알킬, C_5 헤테로사이클로알킬, C_6 헤테로사이클로알킬, C_7 헤테로사이클로알킬, 및 C_8 헤테로사이클로알킬이다.

[0119] 다른 실시 형태에서, R^{e3}은 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, 적어도 하나의 R^g는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬, 예를 들어 C_3 치환된 헤테로사이클로알킬, C_4 치환된 헤테로사이클로알킬, C_5 치환된 헤테로사이클로알킬, C_6 치환된 헤테로사이클로알킬, C_7 치환된 헤테로사이클로알킬, 및 C_8 치환된 헤테로사이클로알킬이다.

[0120] 일부 태양에서, 화학식 IA에서의 Z 및 Y는 각각 독립적으로 N이거나, 또는 CR^h(여기서, R^h는 H이거나, 또는 n이 1 내지 3일 때에는 부재할 있어서 이중 결합이 Z와 Y 사이에 형성됨)이거나, 또는, R^1이 Z에 부착되는 경우, Z는 C이고, Y는 N 또는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이거나; 또는, R^1이 Y에 부착되는 경우, Y는 C이고, Z는 N 또는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이다. 이들 실시 형태의 예는 하기를 포함한다:

[0121]  ;  ;  ;  (n은 1 내지 3임);  ;  ;  ; 및  .

[0122] 일부 실시 형태에서, Z는 N이다.

[0123] 다른 실시 형태에서, Z는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이다.

[0124] 다른 실시 형태에서, Z는 CR^h(여기서, R^h는 부재함)이고, Z는 이중 결합에 의해 Y에 결합된다.

[0125] 일부 실시 형태에서, Z는 C이고, R^1에 부착된다.

[0126] 일부 실시 형태에서, Y는 N이다.

[0127] 다른 실시 형태에서, Y는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이다.

[0128] 다른 실시 형태에서, Y는 CR^h(여기서, R^h는 부재함)이고, Y는 이중 결합에 의해 Z에 결합된다.

[0129] 일부 실시 형태에서, Y는 C이고, R^1에 부착된다.

[0130] 일부 실시 형태에서, PTM은 화학식 IA의 모이어티이며, 여기서 *는 ULM에 대한 부착점이다.

[0131] 일부 태양에서, 화학식 IA에서의 R^1은 공유 결합이거나, 또는 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이다.

[0132] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 공유 결합이다.

[0133] 다른 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 PTM과 ULM을 연결하는 화학적 모이어티이다.

[0134] PTM 모이어티와 ULM 모이어티를 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티는 당업계에 알려져 있다. 이들 모이어티는 때때로 당업계에서 "링커(linker)"로 지칭된다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 당업계에 알려진 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이다.

[0135] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 미국 특허 출원 공개 제2019/0300521호에 기재된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0136] 다른 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 미국 특허 출원 공개 제2019/0255066호에 기재된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0137] 다른 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 국제 특허 출원 공개 WO 2019/084030호에 기재된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0138] 다른 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 국제 특허 출원 공개 WO 2019/084026호에 기재된 바와 같은 PTM과 ULM을 연결하는 데 사용되는 화학적 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0139] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA에서의 R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학 구조 단위이다:

[0140] $-(A)_q-$

[0141] (상기 식에서,

[0142] q는 1 내지 14의 정수이고;

[0143] 각각의 A는 독립적으로, 결합, $CR^{1a}R^{1b}$, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN)$, $NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0144] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-S-C_1-C_8$알킬, $-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬$)(C_1-C_8$알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬$)_2$, $-C≡C-C_1-C_8$알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=C(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$이거나; 또는 문맥상 허용되는 경우에, R^{1a} 또는 R^{1b}는 다른 기에 연결되거나 서로 연결되어, 0 내지 4개의 R^{1e} 기로 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성함).

[0145] 이들 실시 형태에서, q는 연결된 A 기의 수를 나타낸다. 예를 들어, q가 1일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-$이고; q가 2일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-$이고; q가 3일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-$이고; q가 4일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-$이고; q가 5일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$이고; q가 6일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-$이고; q가 7일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-$이고; q가 8일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-$이고; q가 9일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-$이고; q가 10일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-$이고; q가 11일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-$이고; q가 12일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-$이고; q가 13일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-$이고; q가 14일 때, $-(A)_q-$는 $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-A_{14}-$이다.

[0146] 일부 실시 형태에서, q는 5이고, R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티이다:$-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$

[0147] (상기 식에서, 각각의 A_1, A_3 및 A_5는 독립적으로, 결합, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO_2(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO_2NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SONR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(=NR^{1c})(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(=NR^{1c})NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CONR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}CONR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-}$

$_4$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}SO_2NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CR^{1a}=CR^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C\equiv C(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SiR^{1a}R^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)R^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)OR^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 A_2 및 A_4는 독립적으로, 결합, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, $-C_1$-C_8알킬, $-O-C_1$-C_8알킬, $-C_1$-C_6할로알킬, $-S-C_1$-C_8알킬, $-NHC_1$-C_8알킬, $-N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1$-C_8알킬, $SO(NH)C_1$-C_8알킬, $P(O)(OC_1$-C_8알킬$)(C_1$-C_8알킬), $-P(O)(OC_1$-C_8알킬$)_2$, $-C\equiv C-C_1$-C_8알킬, $-C\equiv CH$, $-CH=CH(C_1$-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)=CH(C_1$-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)=C(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1$-C_8알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-C(O)C_1$-C_8알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$-C_8알킬, $-SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1$-C_8알킬, $-SO(NH)N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SONHC_1$-C_8알킬, $-SON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-CONHC_1$-C_8알킬, $-CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)CONH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1$-C_8알킬), $-NHCON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-NHSO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로, H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0148] 일부 실시 형태에서, q는 4이고, R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티이다:$-A_1-A_2-A_3-A_4-$

[0149] 상기 식에서,

[0150] 각각의 A_{1-4}는 독립적으로, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, $C\equiv C$, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0151] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, $-C_1$-C_8알킬, $-O-C_1$-C_8알킬, $-C_1$-C_6할로알킬, $-S-C_1$-C_8알킬, $-NHC_1$-C_8알킬, $-N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1$-C_8알킬, $SO(NH)C_1$-C_8알킬, $P(O)(OC_1$-C_8알킬$)(C_1$-C_8알킬), $-P(O)(OC_1$-C_8알킬$)_2$, $-C\equiv C-C_1$-C_8알킬, $-C\equiv CH$, $-CH=CH(C_1$-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)=CH(C_1$-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)=C(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1$-C_8알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-C(O)C_1$-C_8알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$-C_8알킬, $-SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1$-C_8알킬, $-SO(NH)N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SONHC_1$-C_8알킬, $-SON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-CONHC_1$-C_8알킬, $-CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)CONH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1$-C_8알킬), $-NHCON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-NHSO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로, H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0152] 다른 실시 형태에서, q는 3이고, R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티이다:-A_1-A_2-A_3-

[0153] (상기 식에서,

[0154] 각각의 A_{1-3}은 독립적으로, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0155] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, -C_1-C_8알킬, -O-C_1-C_8알킬, -C_1-C_6할로알킬, -S-C_1-C_8알킬, $-NHC_1$-C_8알킬, $-N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1$-C_8알킬, SO(NH)C_1-C_8알킬, $P(O)(OC_1$-C_8알킬$)(C_1$-C_8알킬), $-P(O)(OC_1$-C_8알킬$)_2$, -C≡C-C_1-C_8알킬, -C≡CH, -CH=CH(C_1-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)$=CH(C_1-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)$=$C(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1$-C_8알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1$-C_8알킬$)_2$, -C(O)C_1-C_8알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$-C_8알킬, $-SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1$-C_8알킬, $-SO(NH)N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SONHC_1$-C_8알킬, $-SON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-CONHC_1$-C_8알킬, $-CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)CONH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1$-C_8알킬), $-NHCON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-NHSO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로, H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0156] 다른 실시 형태에서, q는 2이고, R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티이다:-A_1-A_2-

[0157] (상기 식에서,

[0158] 각각의 A_{1-2}는 독립적으로, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0159] 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, -C_1-C_8알킬, -O-C_1-C_8알킬, -C_1-C_6할로알킬, -S-C_1-C_8알킬, $-NHC_1$-C_8알킬, $-N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1$-C_8알킬, SO(NH)C_1-C_8알킬, $P(O)(OC_1$-C_8알킬$)(C_1$-C_8알킬), $-P(O)(OC_1$-C_8알킬$)_2$, -C≡C-C_1-C_8알킬, -C≡CH, -CH=CH(C_1-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)$=CH(C_1-C_8알킬), $-C(C_1$-C_8알킬$)$=$C(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1$-C_8알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1$-C_8알킬$)_2$, -C(O)C_1-C_8알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$-C_8알킬, $-SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1$-C_8알킬, $-SO(NH)N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-SONHC_1$-C_8알킬, $-SON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-CONHC_1$-C_8알킬, $-CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)CONH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)CON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1$-C_8알킬), $-NHCON(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-N(C_1$-C_8알킬$)SO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1$-C_8알킬), $-NHSO_2N(C_1$-C_8알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로, H, D, 선택적으로 치환된

C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0160] 다른 실시 형태에서, q는 1이고, R^1은 하기 화학식으로 나타낸 화학적 모이어티이다:

[0161] $-A_1$

[0162] (상기 식에서,

[0163] 각각의 A_1은 독립적으로, O, S, SO, SO_2, NR^{1c}, SO_2NR^{1c}, $SONR^{1c}$, $SO(=NR^{1c})$, $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$, $CONR^{1c}$, $NR^{1c}CONR^{1d}$, $NR^{1c}C(O)O$, $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$, CO, $CR^{1a}=CR^{1b}$, C≡C, $SiR^{1a}R^{1b}$, $P(O)R^{1a}$, $P(O)OR^{1a}$, $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$, 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로, -H, D, -할로, $-C_1-C_8$알킬, $-O-C_1-C_8$알킬, $-C_1-C_6$할로알킬, $-S-C_1-C_8$알킬, $-NHC_1-C_8$알킬, $-N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 3원 내지 11원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, -O-(3원 내지 11원 사이클로알킬), -S-(3원 내지 11원 사이클로알킬), NH-(3원 내지 11원 사이클로알킬), N(3원 내지 11원 사이클로알킬)$_2$, N-(3원 내지 11원 사이클로알킬)(C_1-C_8알킬), -OH, $-NH_2$, -SH, $-SO_2C_1-C_8$알킬, $SO(NH)C_1-C_8$알킬, $P(O)(OC_1-C_8$알킬$)(C_1-C_8$알킬), $-P(O)(OC_1-C_8$알킬$)_2$, $-C≡C-C_1-C_8$알킬, -C≡CH, $-CH=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=CH(C_1-C_8$알킬), $-C(C_1-C_8$알킬$)=C(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8$알킬$)_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-C(O)C_1-C_8$알킬, $-CO_2H$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8$알킬, $-SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8$알킬, $-SO(NH)N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-SONHC_1-C_8$알킬, $-SON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-CONHC_1-C_8$알킬, $-CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)CONH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)CON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH(C_1-C_8$알킬), $-NHCON(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-N(C_1-C_8$알킬$)SO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8$알킬), $-NHSO_2N(C_1-C_8$알킬$)_2$, 또는 $-NHSO_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1c} 및 R^{1d}는 각각 독립적으로, H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0164] 일부 실시 형태에서, R^1은 공유 결합, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}=CR^{1b})-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴) $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-(여기서, A

는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A- (여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-(CO)-(여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-, 또는 -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-이다.

[0165] 일부 실시 형태에서, R^1은 -CR^{1a}=CR^{1b}-, 예컨대 -CH=CH-이다.

[0166] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, 예를 들어 $-(CH_2)_{1-5}-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 등이다.

[0167] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 $-(CH_2)_{1-5}-O-$, $-(CH_2)_{1-5}-S-$, $-(CH_2)_{1-5}-NH-$, 또는

[0168] $-(CH_2)_{0-2}-(C(CH_3)_2)-(CH_2)_{0-2}-O-$이다.

[0169] 다른 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 $-(CH_2)_{1-5}-O-(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-5}-S-(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-5}-NH-(CH_2)_{1-5}-$이다.

[0170] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, 예컨대 $-(C\equiv C)-(CH_2)_2-$ 등이다.

[0171] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-, 예컨대 $-CH_2-$사이클로부틸-이다.

[0172] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, 예컨대 $-CH_2-$사이클로부틸-CH_2- 등이다.

[0173] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, 예컨대 $-CH_2-$아제티디닐-CH_2-이다.

[0174] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-, 예컨대 $-CH_2-$아제티디닐-이다.

[0175] 일부 실시 형태에서, R^1은 -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴) $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, 예컨대 -아제티디닐-CH_2-, -피롤리디닐-CH_2-, -피페리디닐-CH_2- 등이다.

[0176] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 $-CH_2-$사이클로프로필-CH_2-O- 등이다.

[0177] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}, 예컨대 $-CH_2-$피페리디닐-CH_2CH_2-O- 등이다.

[0178] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 $-CH_2-$아제티디닐-O- 등이다.

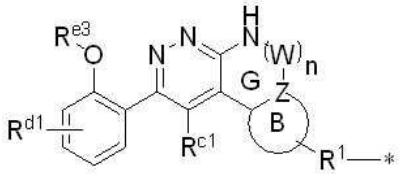
[0179] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}, 예컨대 $-CH_2-O-$아제티디닐-, $-CH_2-NH-$아제티디닐- 등이다.

[0180] 다른 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 $-CH_2-O-$사이클로부틸렌-, $-CH_2-NH-$사이클로부틸렌- 등이다.

[0181] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), 예컨대 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$

O-이다.

[0182] 일부 태양에서, 화학식 IA의 화합물에서의 Y는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이고, 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-1을 갖는다:



[0183] (IA-1)

[0184] (상기 식에서, R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, W, Z, B, n, 및 R^1은 화학식 IA에 대해 전술된 바와 같음).

[0185] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-1에서의 n은 1이다.

[0186] 화학식 IA-1의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 W는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$이다.

[0187] 화학식 IA-1의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이며, 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 알킬아미노이다.

[0188] 화학식 IA-1의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 W는 $-CH_2-$이다.

[0189] 화학식 IA-1의 화합물의 일부 실시 형태에서, 1개의 W는 -C(O)-이다.

[0190] 화학식 IA-1의 화합물의 일부 실시 형태에서, 1개의 W는 -S(O)-이다.

[0191] 화학식 IA-1의 화합물의 일부 실시 형태에서, 1개의 W는 $-S(O)_2-$이다.

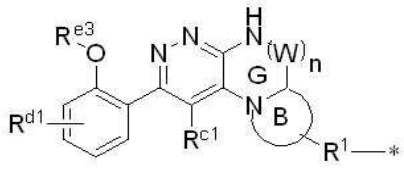
[0192] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-1에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리이다.

[0193] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-1에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 사이클로알킬 고리이며, 여기서 선택적인 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 또는 시아노이다.

[0194] 다른 실시 형태에서, 화학식 IA-1에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이다.

[0195] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-1에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이며, 여기서 선택적인 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 시아노이다.

[0196] 다른 태양에서, 화학식 IA의 화합물에서의 Y는 N이고, Z는 CR^h(여기서, R^h는 H임)이고, 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-2를 갖는다:



[0197] (IA-2)

[0198] (상기 식에서, R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, W, B, n, 및 R^1은 화학식 IA에 대해 전술된 바와 같음).

[0199] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-2에서의 n은 1이다.

[0200] 화학식 IA-2의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이다.

[0201] 화학식 IA-2의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이며, 여기서 치환체는 알킬, 알콕시, 알킬아미노이다.

[0202] 화학식 IA-2의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 W는 $-CH_2-$이다.

[0203] 화학식 IA-2의 화합물의 일부 실시 형태에서, 1개의 W는 -C(O)-이다.

[0204] 화학식 IA-2의 화합물의 일부 실시 형태에서, 1개의 W는 -S(O)-이다.

[0205] 화학식 IA-2의 화합물의 일부 실시 형태에서, 1개의 W는 $-S(O)_2-$이다.

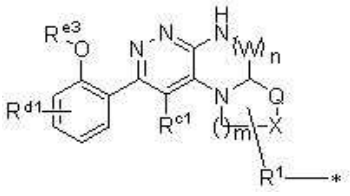
[0206] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-2에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이다.

[0207] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-2에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이며, 여기서 선택적인 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 시아노이다.

[0208] 다른 실시 형태에서, 화학식 IA-2에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이다.

[0209] 일부 실시 형태에서, 화학식 IA-2에서의 B는 선택적으로 치환된 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이며, 여기서 선택적인 치환체는 하이드록시, 할로겐, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 또는 시아노이다.

[0210] 일부 태양에서, 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-3의 화합물이다:

[0211]  (IA-3)

[0212] (상기 식에서,

[0213] m은 1 내지 3이고;

[0214] X는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, 또는 NH이거나; 또는, R^1이 X에 부착되는 경우, X는 -CH- 또는 N이고;

[0215] Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_2-$, -C(O)-, 선택적으로 치환된 $-CH_2C(O)-$, -S(O)-, $-S(O)_2-$, 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)_2-$, 또는 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)-$이고; R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, W, Z, B, n, 및 R^1은 화학식 IA에 대해 전술된 바와 같음).

[0216] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 화학식 IA-3의 화합물의 다른 실시 형태에서, n은 2이다. 화학식 IA-3의 화합물의 다른 실시 형태에서, n은 3이다.

[0217] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, X는 -CH-이다.

[0218] 화학식 IA-3의 화합물의 다른 실시 형태에서, X는 NH이다.

[0219] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^1이 X에 부착되는 경우, X는 CH이다.

[0220] 화학식 IA-3의 화합물의 다른 실시 형태에서, R^1이 X에 부착되는 경우, X는 N이다.

[0221] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$이다.

[0222] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$이며, 여기서 선택적인 치환체는 알킬, 알콕시, 또는 알킬아미노이다.

[0223] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_2-$이다.

[0224] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_2-$이며, 여기서 선택적인 치환체는 알킬, 알콕시, 또는 알킬아미노이다.

[0225] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 -C(O)-이다.

[0226] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2C(O)-$이다.

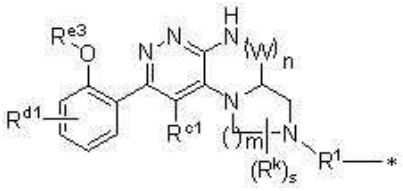
[0227] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 -S(O)-이다.

[0228] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 $-S(O)_2-$이다.

[0229] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)_2-$이다.

[0230] 화학식 IA-3의 화합물의 일부 실시 형태에서, Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)-$이다.

[0231] 일부 태양에서, 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-4의 화합물이다:

[0232]  (IA-4)

[0233] (상기 식에서,

[0234] R^k는 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고; s는 0 내지 7이고; m은 1 내지 3이고; R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, W, n, 및 R^1은 화학식 IA에 대해 전술된 바와 같음).

[0235] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 화학식 IA-4의 화합물의 다른 실시 형태에서, n은 2이다. 화학식 IA-4의 화합물의 다른 실시 형태에서, n은 3이다.

[0236] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 화학식 IA-4의 화합물의 다른 실시 형태에서, m은 2이다. 화학식 IA-4의 화합물의 다른 실시 형태에서, m은 3이다.

[0237] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 0이다. 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 1이다. 화학식 IA-4의 화합물의 다른 실시 형태에서, s는 2이다. 화학식 IA-4의 화합물의 다른 실시 형태에서, s는 3이다.

[0238] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 H이다.

[0239] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 D이다.

[0240] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 F이다.

[0241] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 C_{1-3} 알킬, 예를 들어 C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

[0242] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 C_{1-3} 할로알킬, 예를 들어 C_1 할로알킬, C_2 할로알킬, C_3 할로알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등이다.

[0243] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 C_{1-4} 알콕실, 예를 들어 C_1 알콕실, C_2 알콕실, C_3 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ 등이다.

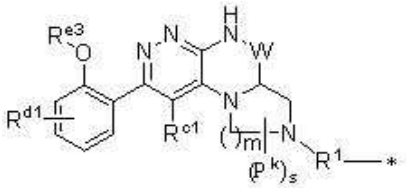
[0244] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 치환된 C_{1-3} 알킬, 예를 들어 치환된 C_1 알킬, 치환된 C_2 알킬, 치환된 C_3 알킬 등이다.

[0245] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 예를 들어 치환된 C_1 할로알킬, 치환된 C_2 할로알킬, 치환된 C_3 할로알킬 등이다.

[0246] 화학식 IA-4의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 치환된 C_{1-4} 알콕실, 예를 들어 치환된 C_1 알콕실, 치환된 C_2

알콕실, 치환된 C_3 알콕실 등이다.

[0247] 일부 태양에서, 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-5의 화합물이다:

[0248]  (IA-5)

[0249] (상기 식에서,

[0250] R^k는 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{1-4} 알콕실이고; m은 1 내지 3이고; s는 0 내지 3이고; R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, W, 및 R^1은 화학식 IA에 대해 전술된 바와 같음).

[0251] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 화학식 IA-5의 화합물의 다른 실시 형태에서, m은 2이다. 화학식 IA-5의 화합물의 다른 실시 형태에서, m은 3이다.

[0252] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 0이다. 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 1이다. 화학식 IA-5의 화합물의 다른 실시 형태에서, s는 2이다. 화학식 IA-5의 화합물의 다른 실시 형태에서, s는 3이다.

[0253] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 H이다.

[0254] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 D이다.

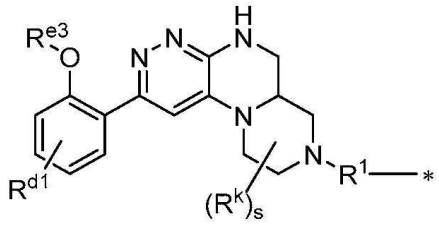
[0255] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 F이다.

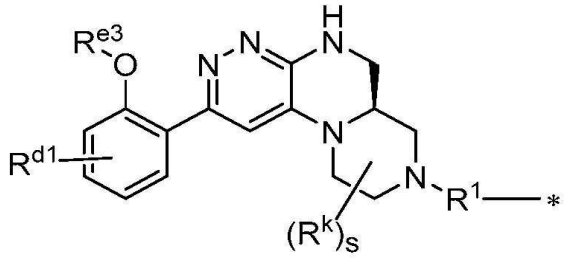
[0256] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 C_{1-3} 알킬, 예를 들어 C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

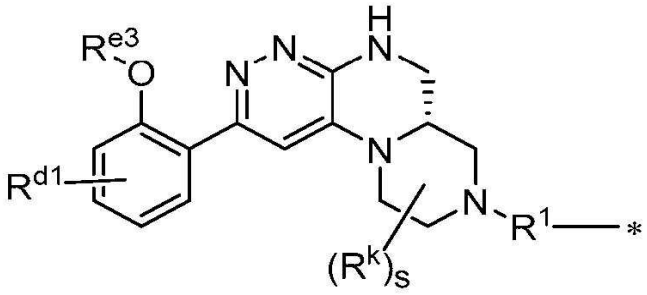
[0257] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 C_{1-3} 할로알킬, 예를 들어 C_1 할로알킬, C_2 할로알킬, C_3 할로알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등이다.

[0258] 화학식 IA-5의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 H 또는 C_{1-4} 알콕실, 예를 들어 C_1 알콕실, C_2 알콕실, C_3 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ 등이다.

[0259] 일부 태양에서, 화학식 IA의 화합물은 화학식 IA-6, 화학식 IA-6a 또는 화학식 IA-6b의 화합물이다:

[0260]  (IA-6),

[0261]  (IA-6a), 또는

[0262]  (IA-6b)

[0263] (상기 식에서, R^k는 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{1-4} 알콕실이고; s는 0 내지 3이고; R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, 및 R^1은 화학식 IA에 대해 전술된 바와 같음).

[0264] 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 IA-6의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 IA-6a의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화학식 IA-6b의 화합물이다.

[0265] 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 0이다. 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 1이다. 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 다른 실시 형태에서, s는 2이다. 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 다른 실시 형태에서, s는 3이다.

[0266] 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 H이다.

[0267] 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 D이다.

[0268] 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 F이다.

[0269] 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 C_{1-3} 알킬, 예를 들어 C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 등이다.

[0270] 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 C_{1-3} 할로알킬, 예를 들어 C_1 할로알킬, C_2 할로알킬, C_3 할로알킬, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ 등이다.

[0271] 화학식 IA-6, IA-6a 또는 IA-6b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^k는 H 또는 C_{1-4} 알콕실, 예를 들어 C_1 알콕실, C_2 알콕실, C_3 알콕실, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ 등이다.

[0272] 일부 태양에서, 본 발명의 화합물에서의 ULM 모이어티는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제(CRBN)에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가제 결합 모이어티이다. CRBN에 결합하는 그러한 ULM 모이어티는 당업자에게 알려져 있다. 소분자가 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제에 결합하는지의 여부를 결정하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Lai A.C., Crews C.M. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(2):101-114]을 참조한다.

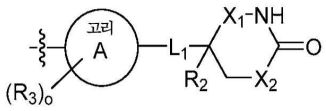
[0273] 일부 실시 형태에서, ULM은 이전에 기재된 ULM이다.

[0274] 다른 실시 형태에서, ULM은 국제 특허 출원 공개 WO 2020/010227호에 기재된 ULM 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0275] 다른 실시 형태에서, ULM은 국제 특허 출원 공개 WO 2020/081450호에 기재된 ULM 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0276] 다른 실시 형태에서, ULM은 국제 특허 출원 공개 WO 2018/102725호에 기재된 ULM 모이어티이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0277] 일부 실시 형태에서, ULM은 화학식 ULM-I을 갖는 모이어티이다:



(ULM-I)

[0278]

[0279] (상기 식에서,

[0280] 〰 는 PTM 화학식 IA의 R^1에 대한 부착점이고;

[0281] 고리 A는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 기이고,

[0282] L_1은 결합, -O-, -S-, $-NR^a-$, $-C(R^a)_2-$ $-C(O)NR^a-$이고;

[0283] X_1은 결합, -C(O)-, -C(S)-, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, SO_2-, -S(O), $P(O)R^b-$ 또는 $-P(O)OR^b-$이고;

[0284] X_2는 $-C(R^a)_2-$, $-NR^a-$ 또는 -S-이고;

[0285] R_2는 H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^a$, $-OR^b$ 또는 $-SR^b$이고;

[0286] 각각의 R_3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ 또는 $-S(O)_2R^b$이고;

[0287] 각각의 R^a는 독립적으로 H, D, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1-C_{10}$알킬, $-C_2-C_{10}$ 알케닐, $-C_2-C_{10}$ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이고;

[0288] 각각의 R^b는 독립적으로 H, D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이고;

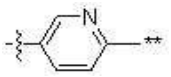
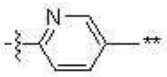
[0289] 각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, D, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-OC_1-C_6$알킬, -O-사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이거나;

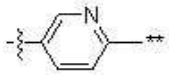
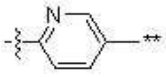
[0290] 또는 R^c와 R^d는, 이들 둘 모두가 부착된 원자와 함께, 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알케닐 기를 형성하고;

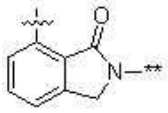
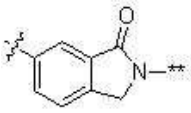
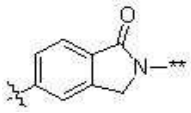
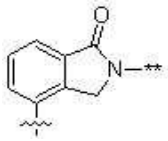
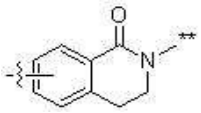
[0291] o는 1, 2, 3, 4, 또는 5임).

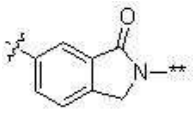
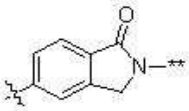
[0292] ULM-I의 일부 실시 형태에서, 고리 A는 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 기이다. ULM-1의 일부 실시 형태에서, 고리 A는 헤테로아릴 바이사이클릭이다. ULM-1의 일부 실시 형태에서, 고리 A는 헤테로아릴 트라이사이클릭이다. ULM-1의 일부 실시 형태에서, 고리 A는

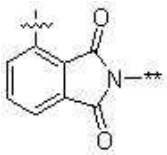
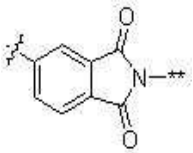
헤테로바이사이클로알킬이다. ULM-1의 일부 실시 형태에서, 고리 A는 헤테로트라이사이클로알킬이다.

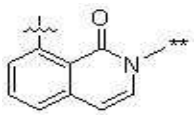
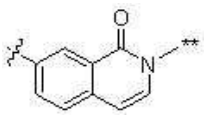
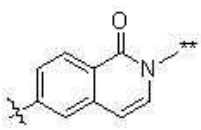
[0293] ULM-I의 다른 실시 형태에서, 고리 A는 적어도 하나의 N 원자를 갖는 모노사이클릭 헤테로아릴이다. ULM-I의 다른 실시 형태에서, 고리 A는 피리딘 또는 피리다진이다. ULM-I의 다른 실시 형태에서, 고리 A는  또는  이며, 여기서 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

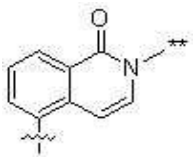
[0294] 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

[0295] ULM-I의 다른 실시 형태에서, 고리 A는 적어도 하나의 N 원자를 갖는 바이사이클릭 헤테로아릴이다. ULM-I의 다른 실시 형태에서, 고리 A는 아이소인돌린-온, 아이소인돌린-다이온, 아이소퀴놀린-온 또는 아이소퀴놀린-다이온이다. ULM-I의 다른 실시 형태에서, 고리 A는  ,  ,  ,  또는  이며; 여기서, 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

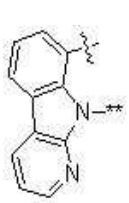
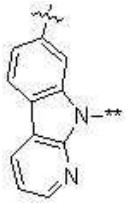
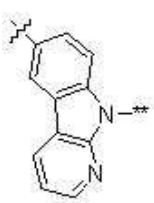
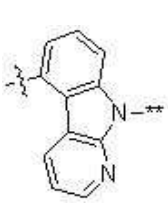
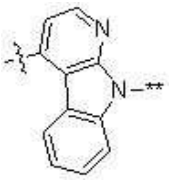
[0296] 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다. 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

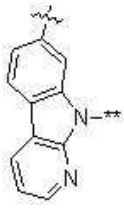
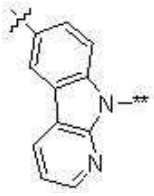
[0297] ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다. ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

[0298] ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  ,  ,  또는



이며; 여기서, 〰 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

[0299] ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는 적어도 하나의 N 원자를 갖는 트라이사이클릭 헤테로아릴이다. ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는 카르바졸, 피리도-인돌 또는 피롤로-다이피리딘이다. ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  ,  ,  ,  또는  이며; 여기서, 〰 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

[0300] ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 〰 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다. ULM-I의 또 다른 실시 형태에서, 고리 A는  이며, 여기서 〰 는 PTM에 대한 부착점이고, **는 L_1에 대한 부착점이다.

[0301] ULM-I의 일부 실시 형태에서, L_1은 결합, -O-, -S-, $-NR^a-$, $-C(R^a)_2-$, $-C(O)NR^a-$이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, L^1은 결합이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, L^1은 C_1-C_6 알킬렌이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, L^1은 $-C(O)NR^a-$이다.

[0302] ULM-I의 일부 실시 형태에서, X_1은 결합, -C(O)-, -C(S)-, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, SO_2-, -S(O), $P(O)R^b-$ 또는 $-P(O)OR^b-$이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, X_1은 결합이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, X_1은 -C(O)-이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, X_1은 $-CH_2-$이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, X_1은 $-CHCF_3-$이다.

[0303] ULM-I의 일부 실시 형태에서, X_2는 $-C(R^a)_2-$, $-NR^a-$ 또는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, X_2는 $-C(R^a)_2-$이다.

[0304] ULM-I의 일부 실시 형태에서, R_2는 H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, $-OR^a$, $-OR^b$ 또는 $-SR^b$이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, R_2는 H이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, R_2는 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0305] ULM-I의 일부 실시 형태에서, 각각의 R_3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C_1$-C_6알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6알키닐, C_0-C_1알크-아릴, C_0-C_1알크-헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^aR^c$, $-C(O)R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^d$,

$-S(O)R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-S(O)(=NR^b)R^b$, $-SF_5$, $-P(O)R^bR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-B(OR^d)(OR^c)$ 또는 $-S(O)_2R^b$이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R_3은 H이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, 각각의 R_3은 H이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R_3은 C_{1-6}알킬이다.

[0306] ULM-I의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^a는 독립적으로 H, D, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^b)NR^bR^c$, $-C(=NOR^b)NR^bR^c$, $-C(=NCN)NR^bR^c$, $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3, $-C_1$-C_{10}알킬, $-C_2$-C_{10} 알케닐, $-C_2$-C_{10} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이다. ULM-I의 일부 실시 형태에서, R^a는 H이다. 일부 실시 형태에서, R^a는 D이다. 일부 실시 형태에서, R^a는 $-C(O)R^b$이다. 일부 실시 형태에서, R^a는 $-C(O)OR^c$이다. 일부 실시 형태에서, R^a는 $-C(O)NR^cR^d$이다. 일부 실시 형태에서, R^a는 $-C(=NR^b)NR^bR^c$이다. 일부 실시 형태에서, R^a는 $C(=NOR^b)NR^bR^c$이다. 일부 실시 형태에서, R^a는 $-C(=NCN)NR^bR^c$이다. 다른 실시 형태에서, R^a는 $-P(OR^c)_2$, $-P(O)R^cR^b$, $-P(O)OR^cOR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^d$, SiR^b_3 등이다. 또 다른 실시 형태에서, R^a는 $-C_1$-C_{10}알킬, $-C_2$-C_{10} 알케닐, $-C_2$-C_{10} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐 등이다.

[0307] ULM-I의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^b는 독립적으로 H, D, $-C_1$-C_6 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^b는 H이다. 일부 실시 형태에서, R^b는 D이다. 일부 실시 형태에서, R^b는 $-C_1$-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^b는 $-C_2$-C_6 알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^b는 $-C_2$-C_6 알키닐이다. 다른 실시 형태에서, R^b는 아릴이다. 다른 실시 형태에서, R^b는 사이클로알킬이다. 다른 실시 형태에서, R^b는 사이클로알케닐이다. 다른 실시 형태에서, R^b는 헤테로아릴이다. 다른 실시 형태에서, R^b는 헤테로사이클로알킬이다. 다른 실시 형태에서, R^b는 헤테로사이클로알케닐이다.

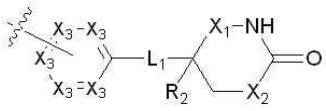
[0308] ULM-I의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^c 또는 R^d는 독립적으로 H, D, $-C_1$-C_{10} 알킬, $-C_2$-C_6 알케닐, $-C_2$-C_6 알키닐, $-OC_1$-C_6알킬, -O-사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 H이다. 일부 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 D이다. 일부 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 $-C_1$-C_{10} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 $-C_2$-C_6 알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 $-C_2$-C_6 알키닐이다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 $-OC_1$-C_6알킬이다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 -O-사이클로알킬이다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 아릴이다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 사이클로알킬이다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 사이클로알케닐이다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 헤테로아릴이다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 헤테로사이클로알킬이다.

[0309] ULM-I의 다른 실시 형태에서, R^c와 R^d는, 이들 둘 모두가 부착된 원자와 함께, 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알케닐 기를 형성한다. 다른 실시 형태에서, R^c 또는 R^d는 헤테로사이클로알케닐이다. 또 다른 실시 형태에서, R^c와 R^d는, 이들 둘 모두가 부착된 원자와 함께, 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알케닐 기를 형성한다. 또 다른 실시 형태에서, R^c와 R^d는 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 또 다른 실시 형태에서, R^c와 R^d는 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 또 다른 실시 형태에서, R^c와 R^d는 모노사이클릭 헤테로사이클로알케닐 기를 형성한다. 또 다른 실시 형태에서, R^c와 R^d는 멀티사이

클릭 헤테로사이클로알케닐 기를 형성한다.

[0310] ULM-1의 일부 실시 형태에서, o는 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시 형태에서, o는 1이다. 일부 실시 형태에서, o는 2이다. 다른 실시 형태에서, o는 3이다. 다른 실시 형태에서, o는 4이다. 또 다른 실시 형태에서, o는 5이다.

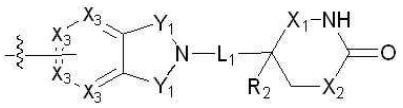
[0311] 일부 실시 형태에서, ULM-I은 하기 화학식의 화합물이다:

[0312]  (ULM-IA)

[0313] (상기 식에서,

[0314] 각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고, 적어도 하나의 X_3은 N 또는 N-옥사이드이고;

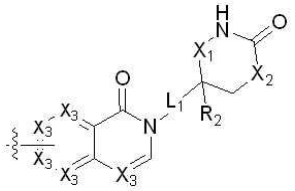
[0315] 〰 는 PTM에 대한 부착점임); 또는

[0316]  (ULM-IB)

[0317] (상기 식에서,

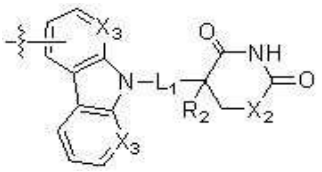
[0318] 각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고;

[0319] 각각의 Y는 독립적으로 -C(O)- 또는 $-C(R^a)_2-$이고, 적어도 하나의 Y는 -C(O)-이고; 〰는 PTM에 대한 부착점임); 또는

[0320]  (ULM-IC)

[0321] (상기 식에서,

[0322] 각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고, 〰 는 PTM에 대한 부착점임); 또는

[0323]  (ULM-ID)

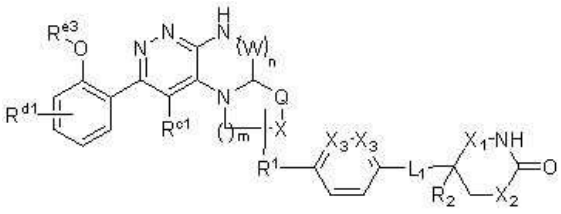
[0324] (상기 식에서,

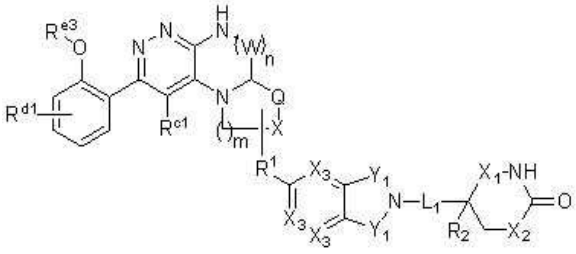
[0325] 각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고, 〰 는 PTM에 대한 부착점임).

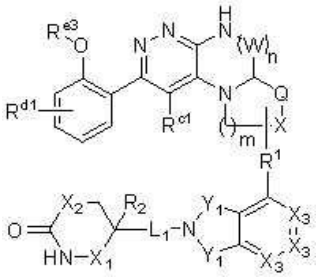
[0326] ULM-IA, ULM-IB, ULM-IC, 또는 ULM-ID의 일부 실시 형태에서, X_2는 $-C(R^a)_2-$이고,

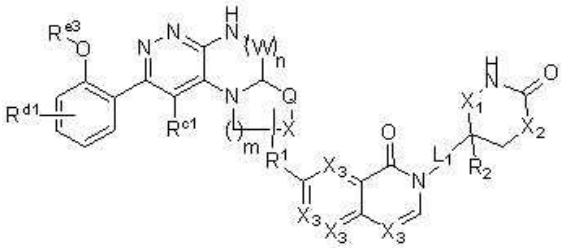
[0327] R_2는 H이다.

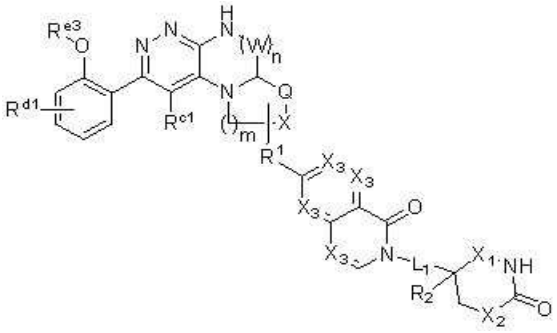
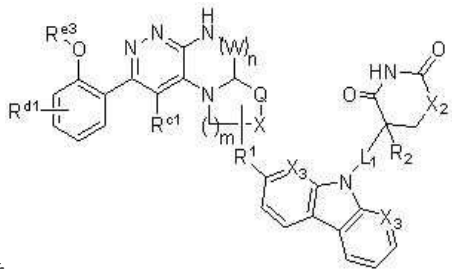
[0328] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 또는 화학식 IA-13을 갖는 것들이다:

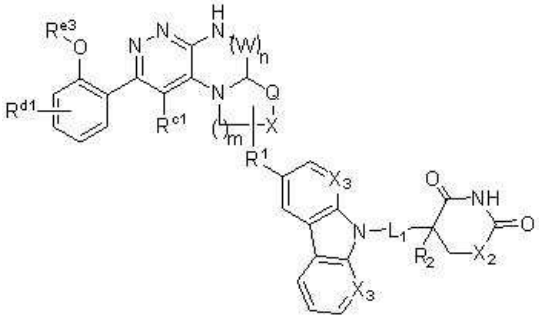
[0329]  (IA-7), 또는

[0330]  (IA-8), 또는

[0331]  (IA-9), 또는

[0332]  (IA-10), 또는

 (IA-11), 또는  (IA-12), 또는

[0333]  (IA-13)

[0334] (상기 식에서,

[0335] 각각의 W는 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$이며; 여기서, n이 2 또는 3일 때에는, 단지 하나의 W만이 $-C(O)-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$일 수 있고, 나머지 다른 W는 $-CH_2-$ 또는 치환된 $-CH_2-$이고;

[0336] n은 0 내지 3이고;

[0337] m은 1 내지 3이고;

[0338] X는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, 또는 NH이거나; 또는, R^1이 X에 부착되는 경우, X는 -CH- 또는 N이고;

[0339] Q는 선택적으로 치환된 $-CH_2-$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_2-$, $-C(O)-$, 선택적으로 치환된 $-CH_2C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)_2-$, 또는 선택적으로 치환된 $-CH_2S(O)-$이고;

[0340] R^{c1} 및 R^{d1}은 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{1-4} 알콕실이고;

[0341] R^{e3}은 H, $-C(O)R^f$, 또는 $-P(O)(OR^g)_2$이며; 여기서, R^f 및 R^g는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 치환된 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

[0342] R^1은 공유 결합, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬, 0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}=CR^{1b})-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴) $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-A-, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-A-

(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A- (여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-$(CR^{1a}=CR^{1b})$-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(C≡C)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-A-(CO)-(여기서, 각각의 A는 독립적으로 O, S, 또는 NR^{1c}, -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-CO-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-A-(CO)-(여기서, A는 O, S, 또는 NR^{1c}임), -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 사이클로알킬)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-, 또는 -(0 내지 6개의 R^{1a} 및/또는 R^{1b} 기로 선택적으로 치환된 3원 내지 11원 헤테로사이클릴)-$(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$-이고;

[0343] L_1은 결합, -O-, -S-, -NR^a-, -$C(R^a)_2$- -C(O)NR^a-이고;

[0344] X_1은 결합, -C(O)-, -C(S)-, -CH_2-, -$CHCF_3$-, SO_2-, -S(O), P(O)R^b- 또는 -P(O)OR^b-이고;

[0345] X_2는 -$C(R^a)_2$-, -NR^a- 또는 -S-이고;

[0346] R_2는 H, D, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕실, C_{1-4} 할로알킬, -CN, -OR^a, -OR^b 또는 -SR^b이고;

[0347] 각각의 X_3은 독립적으로 N, N-옥사이드 또는 CR^3이고;

[0348] 각각의 Y는 독립적으로 -C(O)- 또는 -$C(R^a)_2$-이고, 적어도 하나의 Y는 -C(O)-임).

[0349] 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 다른 실시 형태에서, n은 2이다. 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 다른 실시 형태에서, n은 3이다.

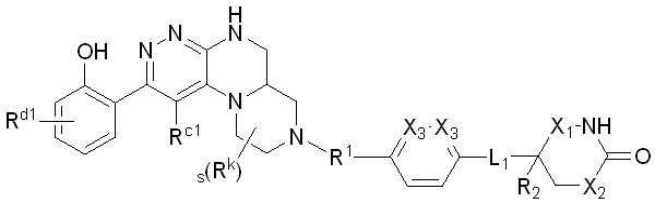
[0350] 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 다른 실시 형태에서, m은 2이다. 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 다른 실시 형태에서, m은 3이다.

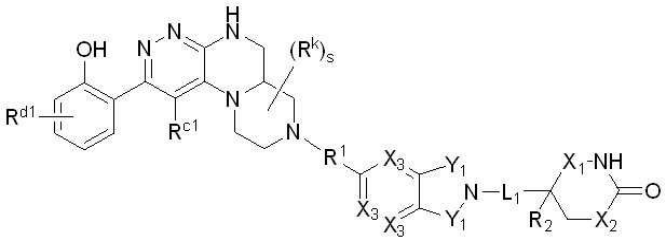
[0351] 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{c1} 및 R^{d1}은 각각 H이다.

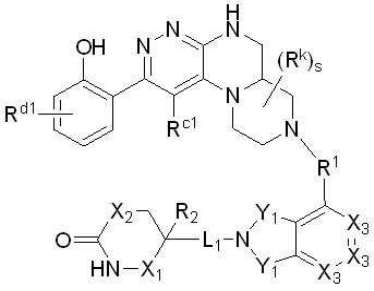
[0352] 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{e3}은 H이다.

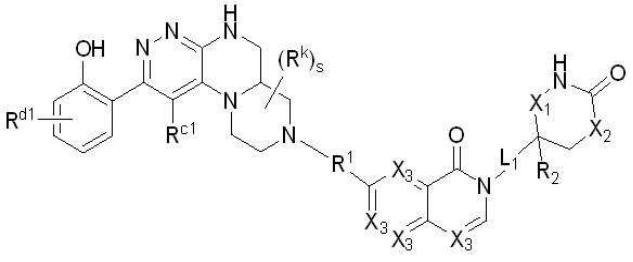
[0353] 화학식 IA-7, 화학식 IA-8, 화학식 IA-9, 화학식 IA-10, 화학식 IA-11, 화학식 IA-12 및 화학식 IA-13의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{c1}, R^{d1}, 및 R^{e3}은 각각 H이다.

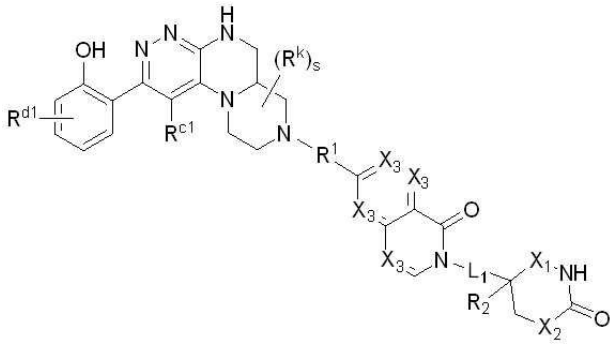
[0354] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 또는 화학식 IA-13a를 갖는 것들이다:

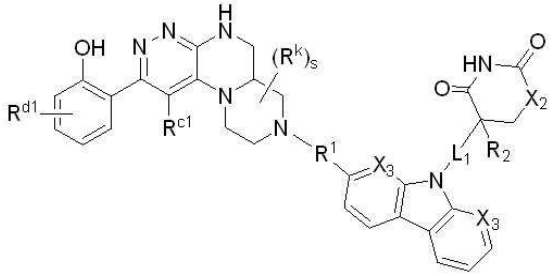
[0355]  (IA-7a), 또는

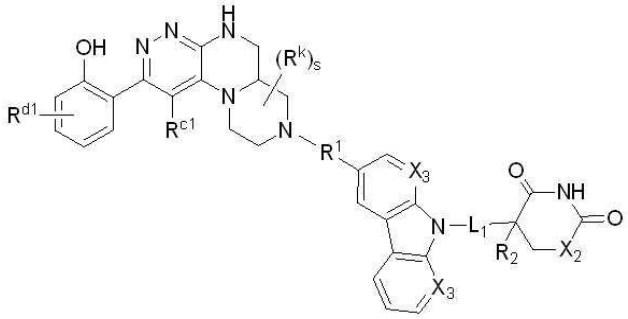
 (IA-8a), 또는

[0356]  (IA-9a), 또는

[0357]  (IA-10a), 또는

[0358]  (IA-11a), 또는

 (IA-12a), 또는

[0359]  (IA-13a)

[0360] (상기 식에서,

[0361] 각각의 R^k는 독립적으로 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고;

[0362] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0363] 각각의 Y_1은 독립적으로 -C(O)- 또는 $-CH_2-$이고, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-이고;

[0364] R^{d1}, R^{c1}, R^1, R^2, X_1, X_2 및 X_3은 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0365] 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 0이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 1이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 2이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 3이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 4이다.

[0366] 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R^k는 H이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 R^k는 H이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화

학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^k는 H이다.

[0367] 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R^k는 C_{1-6}알킬이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 R^k는 C_{1-6}알킬이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^k는 C_{1-6}알킬이다.

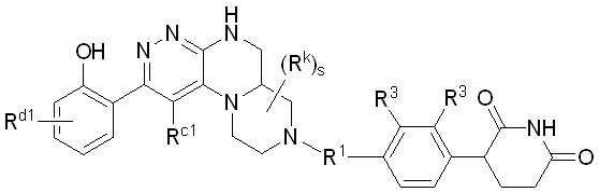
[0368] 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R^k는 메틸이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 R^k는 메틸이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^k는 메틸이다.

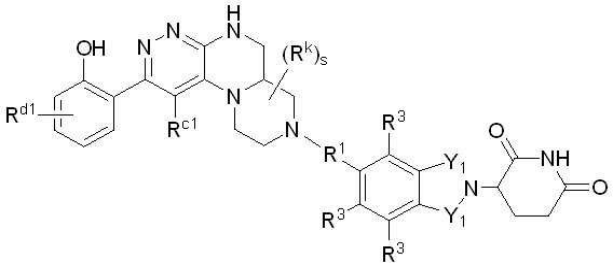
[0369] 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 Y_1은 -C(O)-이다.

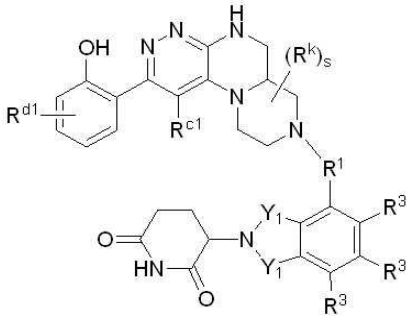
[0370] 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y_1은 $-CH_2-$이다. 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 Y_1은 $-CH_2-$이다.

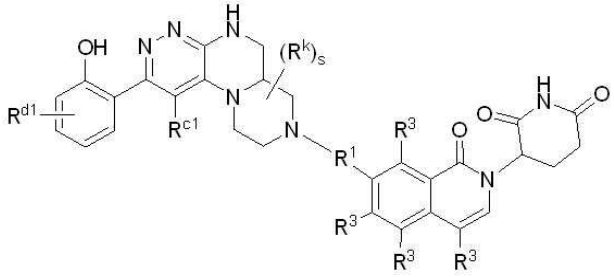
[0371] 화학식 IA-7a, 화학식 IA-8a, 화학식 IA-9a, 화학식 IA-10a, 화학식 IA-11a, 화학식 IA-12a 및 화학식 IA-13a의 화합물의 일부 실시 형태에서, 하나의 Y_1은 $-CH_2-$이고, 나머지 다른 하나의 Y_1은 -C(O)-이다.

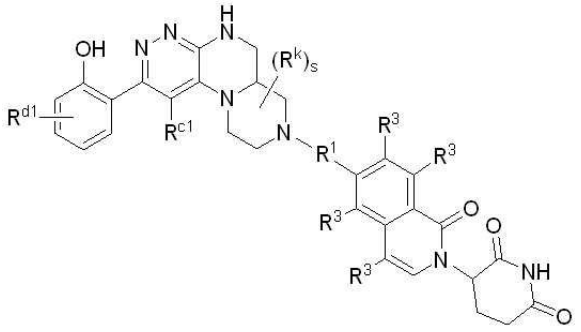
[0372] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 또는 화학식 IA-13b를 갖는 것들이다:

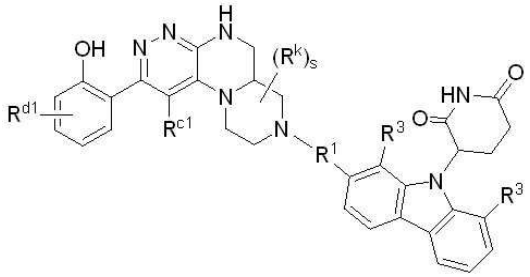
[0373] 
(IA-7b), 또는

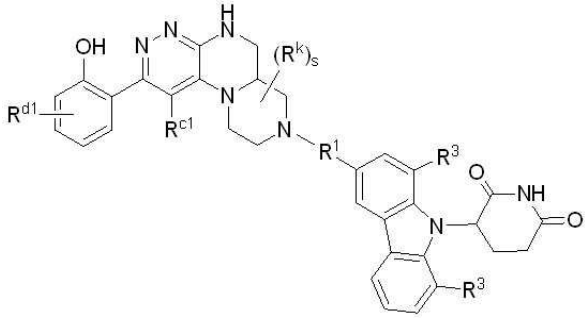
[0374] 
(IA-8b), 또는

[0375]  (IA-9b), 또는

[0376]  (IA-10b), 또는

[0377]  (IA-11b), 또는

[0378]  (IA-12b), 또는

[0379]  (IA-13b)

[0380] (상기 식에서,

[0381] 각각의 R^k는 독립적으로 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고;

[0382] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0383] 각각의 Y_1은 독립적으로 -C(O)- 또는 $-CH_2-$이고, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-이고;

[0384] R^{d1}, R^{c1}, R^1 및 R^3은 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0385] 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 0이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 1이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 2이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 3이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, s는 4이다.

[0386] 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R^k는 H이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 R^k는 H이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^k는 H이다.

[0387] 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R^k는 C_{1-6}알킬이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 R^k는 C_{1-6}알킬이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^k는 C_{1-6}알킬이다.

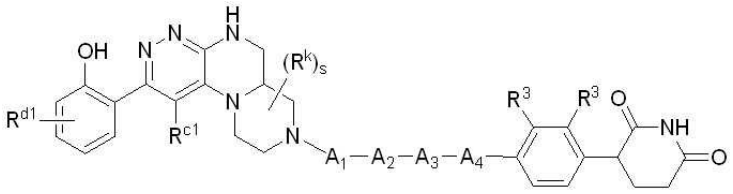
[0388] 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 R^k는 메틸이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 2개의 R^k는 메틸이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 R^k는 메틸이다.

[0389] 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 Y_1은 -C(O)-이다.

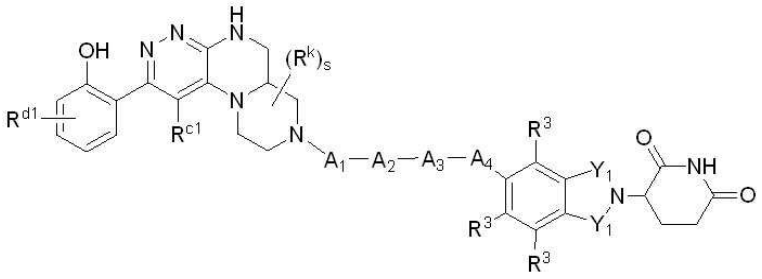
[0390] 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 Y_1은 $-CH_2-$이다. 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 Y_1은 $-CH_2-$이다.

[0391] 화학식 IA-7b, 화학식 IA-8b, 화학식 IA-9b, 화학식 IA-10b, 화학식 IA-11b, 화학식 IA-12b 및 화학식 IA-13b의 화합물의 일부 실시 형태에서, 하나의 Y_1은 $-CH_2-$이고, 나머지 다른 하나의 Y_1은 -C(O)-이다.

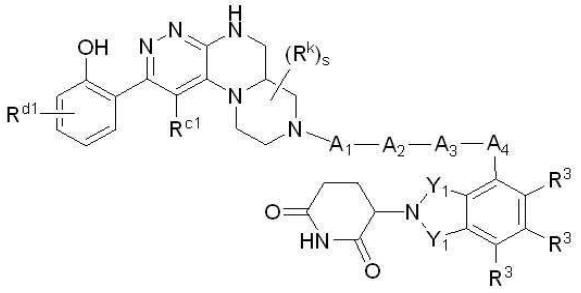
[0392] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c를 갖는 것들이다:

[0393] 

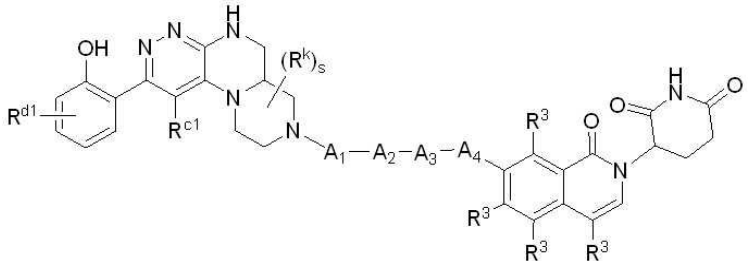
(IA-7c), 또는



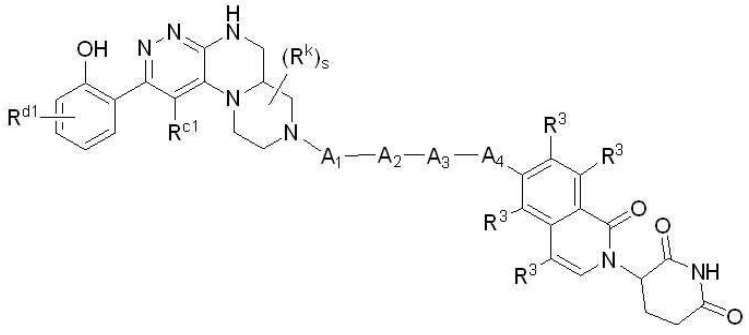
(IA-8c), 또는



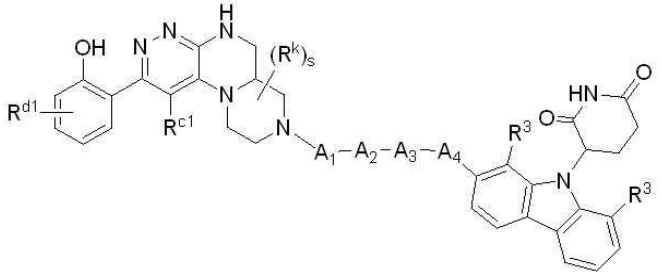
(IA-9c), 또는



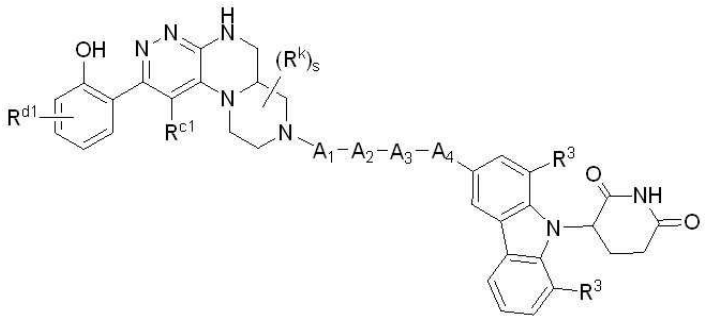
(IA-10c), 또는



(IA-11c), 또는



(IA-12c), 또는



[0394] (IA-13c)

[0395] (상기 식에서,

[0396] 각각의 R^k는 독립적으로 H, D, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-4} 알콕실, 치환된 C_{1-3} 알킬, 치환된 C_{1-3} 할로알킬, 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실이고;

[0397] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0398] 각각의 Y_1은 독립적으로 -C(O)- 또는 $-CH_2-$이고, 적어도 하나의 Y_1은 -C(O)-이고;

[0399] A_1은 결합, $-(CR^1R^2)_n$, -C=O, -C(=O)O, $-C(=O)NR^3$, $-SO_2$, -SO, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0400] A_2는 결합, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0401] A_3은 결합, $-(CR^1R^2)_n$, -C=O, $-SO_2$, SO, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0402] A_4는 결합, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0403] 여기서 각각의 A_1, A_2, A_3 및 A_4는 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN, $-OR^3$, NR^cR^d, NO_2, $-SR^3$, $-C=OR^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^3R^3$, $-SO_2R^b$, $-SOR^b$, $-S(=O)(=NR^b)N$, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고;

[0404] 각각의 A_1, A_2, A_3, A_4 상의 2개의 치환체는 결합되어 추가의 3원 내지 8원 고리, 예컨대 스피로사이클을 형성할 수 있고;

[0405] R^{d1}, R^{c1} 및 R^3은 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0406] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 결합이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-(CR^1R^2)_n$이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 -C=O이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 -C(=O)O이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-C(=O)NR^3$이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-SO_2$이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 -SO이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 아릴이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 헤테로아릴이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-

10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 헤테로사이클로알킬이다.

[0407] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN, $-OR^3$, NR^cR^d, NO_2, $-SR^3$, $-C{=}OR^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^3R^3$, $-SO_2R^b$, $-SOR^b$, $-S(=O)(=NR^b)N$, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환된다.

[0408] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 결합이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 헤테로아릴이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 헤테로아릴이다.

[0409] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN, $-OR^3$, NR^cR^d, NO_2, $-SR^3$, $-C{=}OR^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^3R^3$, $-SO_2R^b$, $-SOR^b$, $-S(=O)(=NR^b)N$, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환된다.

[0410] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 결합이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 $-(CR^1R^2)_n$이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 -C=O이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 $-SO_2$이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 SO이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 아릴이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 헤테로아릴이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 헤테로사이클로알킬이다.

[0411] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN, $-OR^3$, NR^cR^d, NO_2, $-SR^3$, $-C{=}OR^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^3R^3$, $-SO_2R^b$, $-SOR^b$, $-S(=O)(=NR^b)N$, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환된다.

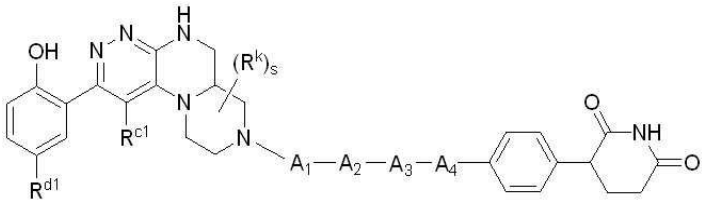
[0412] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-

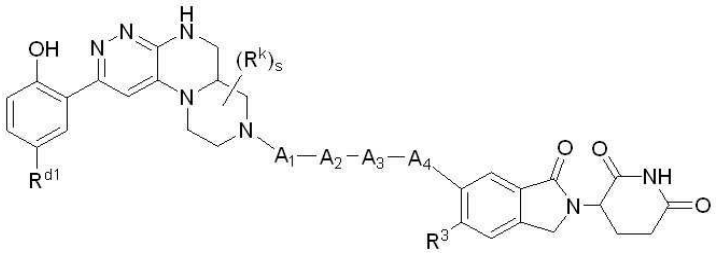
13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 결합이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 헤테로아릴이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 헤테로아릴이다.

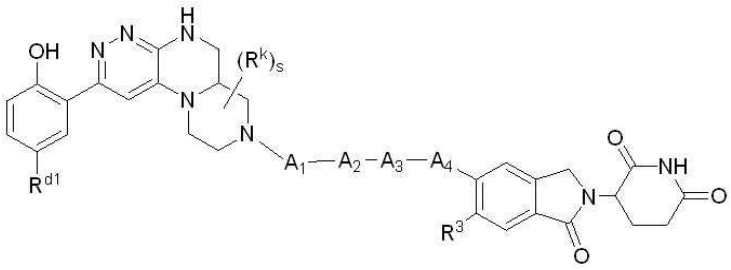
[0413] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 D, 할로, 알킬, 할로알킬, -CN, $-OR^3$, NR^cR^d, NO_2, $-SR^3$, $-C{=}OR^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^3R^3$, $-SO_2R^b$, $-SOR^b$, $-S(=O)(=NR^b)N$, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환된다.

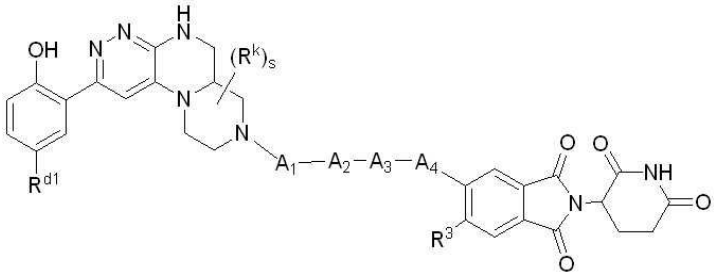
[0414] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, 각각의 A_1, A_2, A_3, A_4 상의 2개의 치환체는 결합되어 추가의 3원 내지 8원 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 3원 내지 8원 고리는 스피로사이클이다.

[0415] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-7d, 화학식 IA-8d1, 화학식 IA-8d2, 화학식 IA-8d3, 화학식 IA-9d1, 화학식 IA-9d2, 화학식 IA-9d3, 화학식 IA-10d, 화학식 IA-11d, 화학식 IA-12d 또는 화학식 IA-13d를 갖는 것들이다:

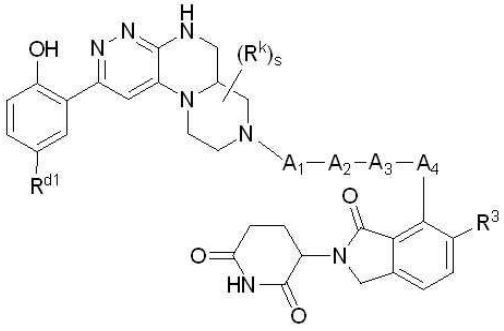
[0416] 
(IA-7d), 또는


(IA-8d1), 또는

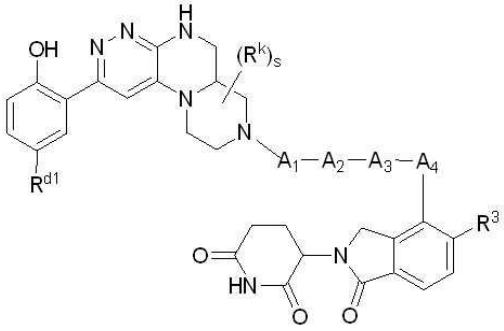
[0417] 
(IA-8d2), 또는



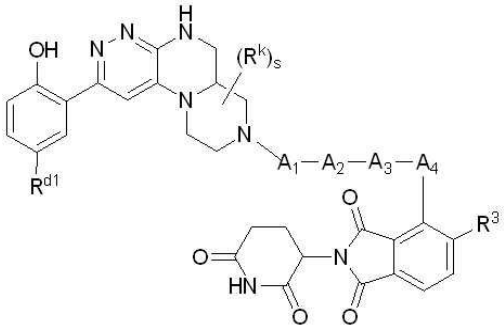
[0418] (IA-8d3), 또는



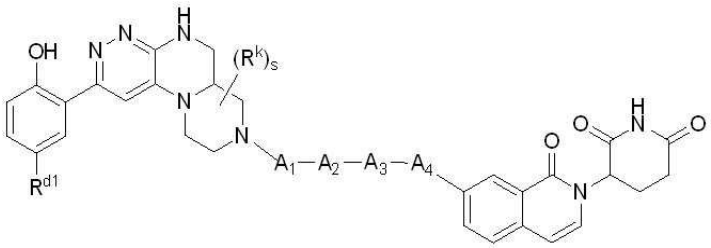
[0419] (IA-9d1), 또는



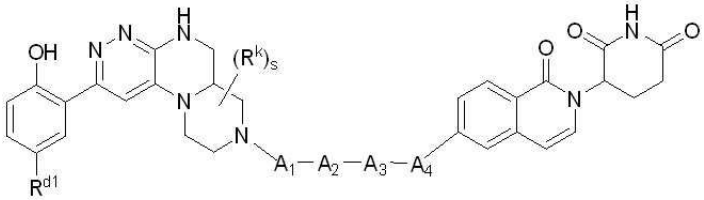
[0420] (IA-9d2), 또는



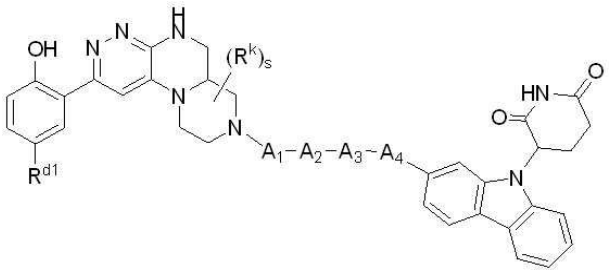
[0421] (IA-9d3), 또는

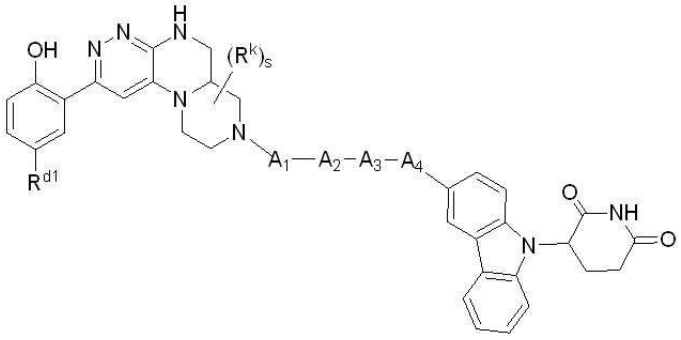


[0422] (IA-10d), 또는



[0423] (IA-11d), 또는

[0424]  (IA-12d), 또는

[0425]  (IA-13d)

[0426] (상기 식에서,

[0427] 각각의 R^k는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0428] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0429] R^{d1}은 H 또는 F이고;

[0430] R^3은 H 또는 F이고;

[0431] A_1은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이고;

[0432] A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이고;

[0433] A_3은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이고;

[0434] A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬임).

[0435] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 H 또는 F이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 H이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 F이다.

[0436] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^3은 H 또는 F이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^3은 H이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^3은 F이다.

[0437] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-CR^1R^2$

이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 -C=O이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-CH_2$이다.

[0438] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다.

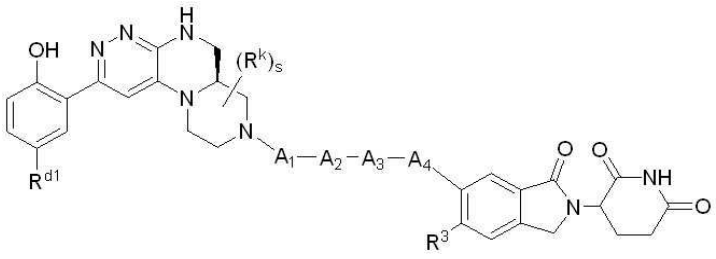
[0439] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 $-CR^1R^2$이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 -C=O이다.

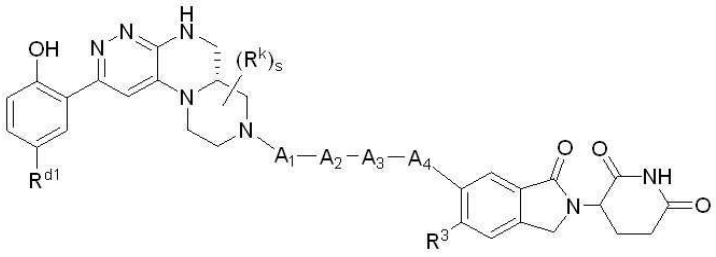
[0440] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다.

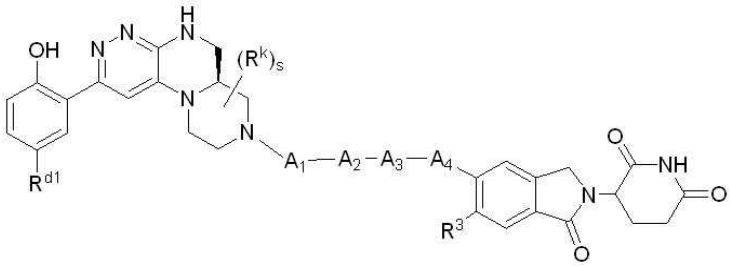
[0441] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피페리딘, 피페라진, 아제티딘 또는 피롤리딘이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피페리딘이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피페라진이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피롤리딘이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 아제티딘이다.

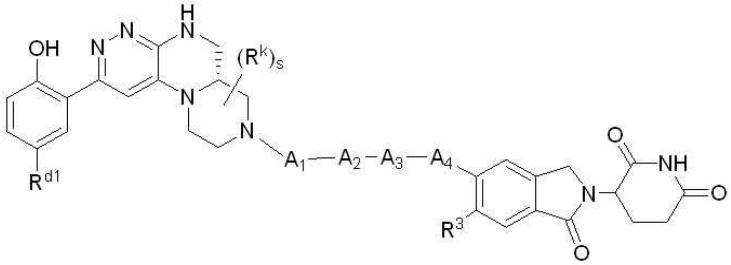
[0442] 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피페리딘, 피페라진, 아제티딘 또는 피롤리딘이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피페리딘이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피페라진이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피롤리딘이다. 화학식 IA-7c, 화학식 IA-8c, 화학식 IA-9c, 화학식 IA-10c, 화학식 IA-11c, 화학식 IA-12c 또는 화학식 IA-13c의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 아제티딘이다.

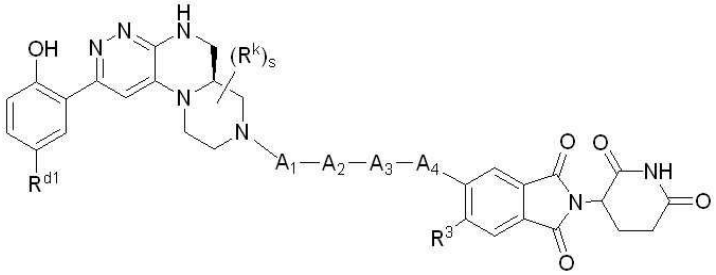
[0443] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b를 갖는 것들이다:

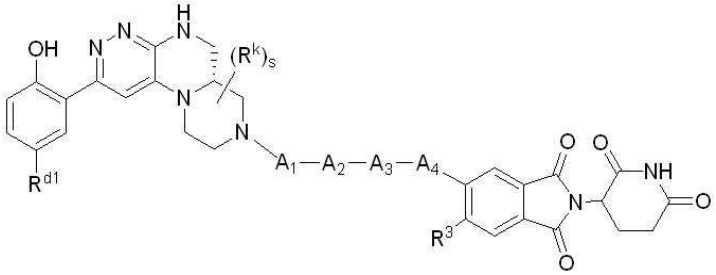
[0444]  (IA-8d1a), 또는

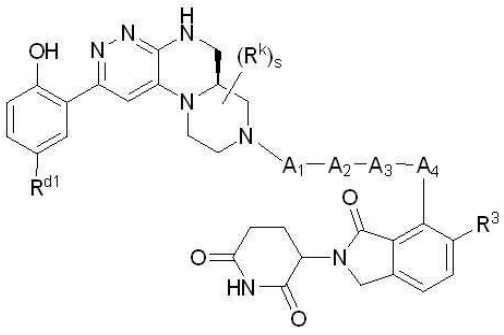
[0445]  (IA-8d1b), 또는

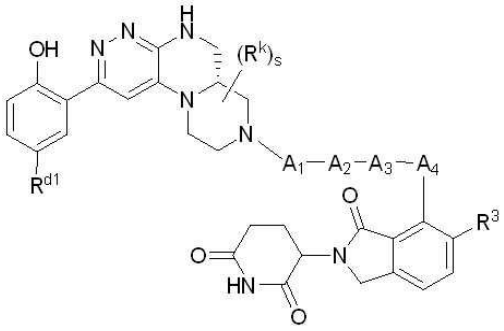
[0446]  (IA-8d2a), 또는

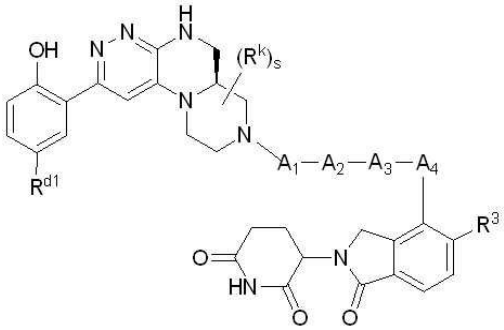
[0447]  (IA-8d2b), 또는

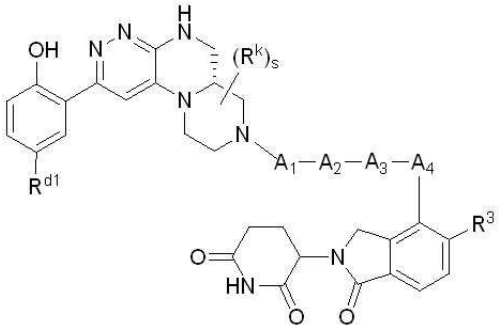
[0448]  (IA-8d3a), 또는

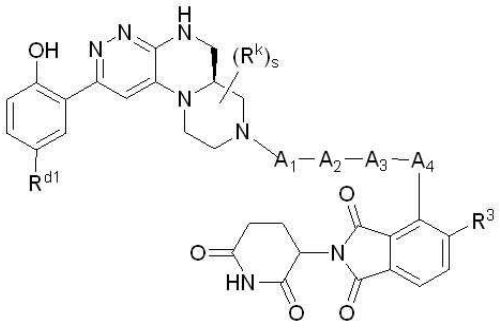
[0449]  (IA-8d3b), 또는

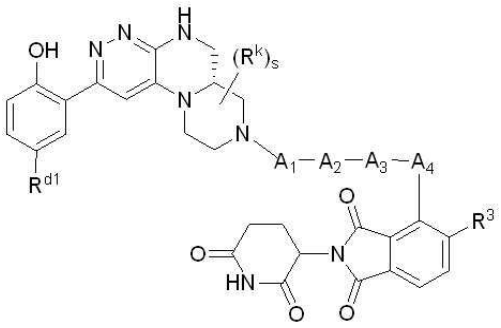
[0450]  (IA-9d1a), 또는

[0451]  (IA-9d1b), 또는

[0452]  (IA-9d2a), 또는

[0453]  (IA-9d2b), 또는

[0454]  (IA-9d3a), 또는



[0455] (IA-9d3b)

[0456] (상기 식에서,

[0457] 각각의 R^k는 독립적으로 H 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0458] s는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0459] R^{d1}은 H 또는 F이고;

[0460] R^3은 H 또는 F이고;

[0461] A_1은 $-CH_2$ 또는 -C=O이고;

[0462] A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이고;

[0463] A_3은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이고;

[0464] A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬임).

[0465] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 H 또는 F이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 H이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^{d1}은 F이다.

[0466] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^3은 H 또는 F이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^3은 H이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, R^3은 F이다.

[0467] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-CH_2$ 또는 -C=O이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_1은 $-CH_2$이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시

형태에서, A_1은 -C=O이다.

[0468] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다.

[0469] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피페리딘, 피페라진, 아제티딘 또는 피롤리딘이다.

[0470] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피페리딘이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피페라진이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 아제티딘이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_2는 피롤리딘이다.

[0471] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 $-CR^1R^2$ 또는 -C=O이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 $-CR^1R^2$이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_3은 -C=O이다.

[0472] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 3원 내지 8원 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 3원 내지 8원 사이클로알킬이다.

[0473] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피페리딘, 피페라진, 아제티딘 또는 피롤리딘이다.

[0474] 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피페리딘이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피페라진이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 아제티딘이다. 화학식 IA-8d1a, 화학식 IA-8d1b, 화학식 IA-8d2a, 화학식 IA-8d2b, 화학식 IA-8d3a, 화학식 IA-8d3b, 화학식 IA-9d1a, 화학식 IA-9d1b, 화학식 IA-9d2a, 화학식 IA-9d2b, 화학식 IA-9d3a, 또는 화학식 IA-9d3b의 화합물의 일부 실시 형태에서, A_4는 피롤리딘이다.

[0475] 본 명세서에 기재된 모든 아속을 포함하여, 본 발명의 화합물은 다수의 입체 중심을 가질 수 있음이 명백할 것이다. 그 결과로서, 본 화합물(및 본 명세서에 기재된 아속)의 다수의 입체이성질체(거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체)가 존재한다. 본 발명은 본 발명에 의해 포함된 임의의 화합물의 각각의 입체이성질체뿐만 아니라, 상기 입체이성질체들의 혼합물을 고려하고 포함한다.

[0476] (본 명세서에 기재된 모든 아속을 포함하여) 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이 또한 본 발명의 범주 내에 있다.

[0477] (본 명세서에 기재된 모든 아속을 포함하여) 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체가 또한 본 발명에 의해 고려된다.

[0478] *약제학적 조성물 및 투여 방법*

[0479] 대상 약제학적 조성물은 전형적으로 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 치료적 유효량을 제공하도록 제형화된다. 필요한 경우, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 배위 착물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 - 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제(멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함함), 투과 향상제, 가용화제 및 애쥬번트(adjuvant)를 포함함 - 를 함유한다.

[0480] 대상 약제학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 작용제와 배합하여 투여될 수 있으며, 이때 하나 이상의 다른 작용제들은 또한 전형적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 필요한 경우, 본 발명의 하나 이상의 화합물과 다른 작용제(들)는 혼합되어 제제로 형성될 수 있거나, 두 성분 모두를 별개의 제제로 제형화하여 그들을 개별적으로 또는 동시에 병용하여 사용할 수 있다.

[0481] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물 형태로 제공되는 하나 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% 미만(또는 상기 수치들 중 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치) w/w, w/v 또는 v/v이다.

[0482] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% 초과(또는 상기 수치들 중 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치) w/w, w/v, 또는 v/v이다.

[0483] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지

대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0484] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0485] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, 또는 0.0001 g 이하(또는 상기 수치들 중 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치)이다.

[0486] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, 또는 10 g 초과(또는 상기 수치들 중 임의의 2개의 수치를 포함하여 이들에 의해 정의되는 범위의 수치)이다.

[0487] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양은 0.0001 내지 10 g, 0.0005 내지 9 g, 0.001 내지 8 g, 0.005 내지 7 g, 0.01 내지 6 g, 0.05 내지 5 g, 0.1 내지 4 g, 0.5 내지 4 g, 또는 1 내지 3 g의 범위이다.

[0488] 본 발명에 따른 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서는, 하루당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg 및 하루당 5 내지 40 mg의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 하루당 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료하려는 대상체, 치료하려는 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호도 및 경험에 좌우될 것이다.

[0489] 본 발명의 약제학적 조성물은 전형적으로 본 발명의 활성 성분(예를 들어, 본 발명의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 배위 착물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 - 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 향상제, 가용화제 및 애쥬번트를 포함하지만 이로 한정되지 않음 - 를 함유한다.

[0490] 비제한적인 예시적인 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법이 하기에 기재된다.

[0491] *경구 투여용 약제학적 조성물*

[0492] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경구 투여에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는 경구 투여용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0493] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 경구 투여용 고체 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 고체 약제학적 조성물은 (i) 본 발명의 화합물의 유효량; 선택적으로, (ii) 제2 작용제의 유효량; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 약제학적 부형제를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (iv) 유효량의 제3 작용제를 추가로 함유한다.

[0494] 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 경구 소비에 적합한 액체 약제학적 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 분리된 투여 형태(dosage form), 예컨대 캡슐, 카세이(cachet), 또는 정제로 제시될 수 있거나, 각각 분말로서의 또는 과립 형태의 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 액체 또는 에어로졸 스프레이, 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 현탁액, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼으로서

제시될 수 있다. 그러한 투여 형태는 임의의 조제 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 활성 성분을 담체와 회합되게 하는 단계를 포함하며, 이때 담체는 하나 이상의 필요한 성분을 구성한다. 일반적으로, 조성물은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 친밀하게 혼합하고, 이어서 필요하다면, 생성물을 원하는 외형으로 형상화함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 선택적으로, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 같은, 그러나 이로 한정되지 않는 부형제와 혼합된, 자유-유동 형태의 활성 성분, 예컨대 분말 또는 과립을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 촉촉하게 된 분말형 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0495] 본 발명은 물이 일부 화합물의 분해를 촉진시킬 수 있기 때문에 활성 성분을 포함하는 무수 약제학적 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 예를 들어, 물은 보관 수명(shelf-life) 또는 시간 경과에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위하여 장기간 저장을 시뮬레이션하는 수단으로서 약제학적 기술분야에서 (예를 들어, 5%로) 첨가될 수 있다. 본 발명의 무수 약제학적 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스를 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물 및 투여 형태는 제조, 패키징, 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우 무수 상태로 제조될 수 있다. 무수 약제학적 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 처방 키트(formulary kit) 내에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 패키징될 수 있다. 적합한 패키징의 예에는 기밀 포일, 플라스틱 등, 단위 용량 용기, 블리스터 팩, 및 스트립 팩이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0496] 활성 성분은 통상적인 약제학적 배합 기법에 따라 약제학적 담체와 친밀한 혼합물로 배합될 수 있다. 담체는 투여를 위해 요구되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물을 제조함에 있어서, 임의의 통상적인 약제학적 매질이, 예를 들어 경구 액체 제제(예컨대, 현탁액, 용액, 및 엘릭서(elixir)) 또는 에어로졸의 경우에 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 등과 같은 담체로서 사용될 수 있거나, 경구 고체 제제의 경우에는, 일부 실시 형태에서 락토스의 사용을 채택하지 않고서, 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 및 붕해제와 같은 담체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체는 고형 경구 제제의 경우 분말, 캡슐, 및 정제를 포함한다. 필요하다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있다.

[0497] 약제학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 소듐 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말형 트래거캔스, 구아 검, 셀룰로스 및 이의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 사전-젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0498] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예에는 활석, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말형 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 사전-젤라틴화된 전분, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0499] 수성 환경에 노출될 때 붕해되는 정제를 제공하기 위하여 본 발명의 조성물에 붕해제가 사용될 수 있다. 너무 많은 붕해제는 정제가 병 안에서 붕해되게 할 수 있다. 너무 적은 붕해제는 붕해가 일어나기에 불충분할 수 있으며, 이에 따라 투여 형태로부터의 활성 성분(들)의 방출 속도 및 방출 정도를 변경시킬 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 화합물의 투여 형태를 형성하기 위하여, 활성 성분(들)의 방출을 해롭게 변경시키기에 너무 적지도 너무 많지도 않은 충분한 양의 붕해제가 사용될 수 있다. 사용되는 붕해제의 양은 제형 유형 및 투여 방식에 기초하여 변동될 수 있으며, 당업자가 용이하게 식별가능할 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량%의 붕해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕해제가 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는 데 사용될 수 있는 붕해제는 한천-한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴라크릴린 포타슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 사전-젤라틴화된 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0500] 본 발명의 약제학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는 데 사용될 수 있는 윤활제는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경질 광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 활석, 수소화 식물성 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 올리브유,

옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레에이트, 한천, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 추가의 윤활제는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 선택적으로 약제학적 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

[0501] 경구 투여를 위해 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 요구되는 경우, 그 안의 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료와 배합될 수 있으며, 그렇게 요구되는 경우, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합과 같은 희석제와 함께, 유화제 및/또는 현탁화제와 배합될 수 있다.

[0502] 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위한 알려진 기법에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제형은 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0503] 본 발명의 약제학적 조성물 및 투여 형태를 형성하는 데 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 즉, 친수성 계면활성제들의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친유성 계면활성제들의 혼합물이 사용될 수 있거나, 적어도 하나의 친수성 계면활성제와 적어도 하나의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0504] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 적어도 10일 수 있는 반면, 적합한 친유성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 약 10 미만일 수 있다. 비이온성 양친매성 화합물의 상대 친수성 및 소수성을 특성화하는 데 사용되는 경험적 파라미터가 친수성-친유성 균형("HLB" 값)이다. HLB 값이 낮은 계면활성제일수록 더 친유성이거나 더 소수성이고, 오일 중에서 더 큰 용해도를 갖는 반면, HLB 값이 높은 계면활성제일수록 더 친수성이고, 수용액 중에서 더 큰 용해도를 갖는다.

[0505] 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 약 10 초과인 화합물뿐만 아니라, HLB 스케일이 일반적으로 적용가능하지 않은 음이온성, 양이온성, 또는 쯔비터이온성 화합물인 것으로 여겨진다. 유사하게, 친유성(예를 들어, 소수성) 계면활성제는 HLB 값이 약 10 이하인 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 산업적, 약제학적 및 화장품 에멀젼의 제형을 가능하게 하는 데 일반적으로 사용되는 대략적인 가이드일 뿐이다.

[0506] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성 중 어느 하나일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄염; 푸시드산 염; 아미노산, 올리고펩티드, 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드, 및 폴리펩티드의 글리세라이드 유도체; 레시틴 및 수소화 레시틴; 리소레시틴 및 수소화 리소레시틴; 인지질 및 이의 유도체; 리소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도쿠세이트; 아실 락틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석시닐화 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0507] 상기 언급된 군 내에서, 이온성 면활성제는 예로서, 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도쿠세이트; 아실락틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화 타르타르산 에스테르; 석시닐화 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0508] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP -포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 석시닐화 모노글리세라이드, 모노/다이글리세라이드의 모노/다이아세틸화 타르타르산 에스테르, 모노/다이글리세라이드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레에이트, 리놀레에이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 설페이트, 터아세틸 설페이트, 도쿠세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0509] 친수성 비이온성 계면활성제는 하기를 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다: 알킬글루코사이드; 알킬말토사이드; 알킬티오글루코사이드; 라우릴 마크로골글리세라이드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예컨대 폴리에틸렌

글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 다이에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리올과 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산, 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원의 친수성 에스테르 교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 이의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 이의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 및 폴리올과 트라이글리세라이드, 식물성 오일, 및 수소화 식물성 오일로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원의 친수성 에스테르 교환 생성물. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨, 또는 당류일 수 있다.

[0510] 다른 친수성-비이온성 계면활성제는 제한 없이, PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 다이라우레이트, PEG-12 올레에이트, PEG-15 올레에이트, PEG-20 올레에이트, PEG-20 다이올레에이트, PEG-32 올레에이트, PEG-200 올레에이트, PEG-400 올레에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 다이스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 다이라우레이트, PEG-25 글리세릴 트라이올레에이트, PEG-32 다이올레에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵유, PEG-50 수소화 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화 피마자유, PEG-60 수소화 피마자유, PEG-60 옥수수유, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세라이드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토 스테롤, PEG-30 대두 스테롤, PEG-20 트라이올레에이트, PEG-40 소르비탄 올레에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토코페릴 PEG-100 석시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올레에이트, Tween 40, Tween 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노 라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머를 포함한다.

[0511] 적합한 친유성 계면활성제는 단지 예로서 하기를 포함한다: 지방 알코올; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알코올 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 다이-글리세라이드의 락트산 유도체; 폴리올과 글리세라이드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산, 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원의 소수성 에스테르 교환 생성물; 유용성(oil-soluble) 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 혼합물. 이 군 내에서, 바람직한 친유성 계면활성제는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함하거나, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 및 트라이글리세라이드로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원을 갖는 폴리올의 소수성 에스테르 교환 생성물이다.

[0512] 일 실시 형태에서, 조성물은 본 발명의 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하도록 그리고 본 발명의 화합물의 침전을 최소화하도록 가용화제를 포함할 수 있다. 이는 비경구 사용을 위한 조성물, 예를 들어 주사용 조성물에 특히 중요할 수 있다. 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키거나, 조성물을 안정하거나 균질한 용액 또는 분산물로서 유지하기 위해 가용화제가 또한 첨가될 수 있다.

[0513] 적합한 가용화제의 예에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 알코올 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 아이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄다이올 및 이들의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 다이메틸 아이소소르바이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체; 평균 분자량이 약 200 내지 약 6000인 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라하이드로푸르푸릴 알코올 PEG 에테르(글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아미드 및 다른 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ε-카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-하이드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 다이메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트라이부틸시트레이트, 아세틸 트라이에틸시트레이트, 아세틸 트라이부틸 시트레이트, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트라이아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 다이아세테이트, ε-카프로락톤 및 이들의 이성질체, δ-발레로락톤 및 이들의 이성질체, β-부티로락톤 및 이들의 이성

질체; 및 당업계에 알려진 다른 가용화제, 예컨대 다이메틸 아세트아미드, 다이메틸 아이소소르바이드, N-메틸피롤리돈, 모노옥타노인, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 물.

[0514] 가용화제들의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 예에는 트라이아세틴, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 다이메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 및 다이메틸 아이소소르바이드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 특히 바람직한 가용화제는 소르비톨, 글리세롤, 트라이아세틴, 에틸 알코올, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0515] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 주어진 가용화제의 양은 생체허용가능한 양으로 제한될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 상황에서는, 예를 들어 약물의 농도를 최대화하기 위하여, 생체허용가능한 양을 훨씬 초과하여 가용화제의 양을 포함하는 것이 유리할 수 있는데, 이때 과량의 가용화제는 조성물을 대상체에게 제공하기 전에 통상적인 기법, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 제거된다. 따라서, 존재하는 경우, 가용화제는 약물 및 다른 부형제의 합계 중량을 기준으로 10%(중량 기준), 25%, 50%), 100%, 또는 최대 약 200%>의 중량비로 존재할 수 있다. 필요하다면, 예를 들어 5%>, 2%>, 1%) 또는 심지어 더 적은 매우 소량의 가용화제가 또한 사용될 수 있다. 전형적으로, 가용화제는 약 1%(중량 기준)> 내지 약 100%, 더 전형적으로는 약 5%> 내지 약 25%>의 양으로 존재할 수 있다.

[0516] 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 첨가제 및 부형제는, 제한 없이, 탈점착제(detackifier), 소포제, 완충제, 중합체, 산화방지제, 방부제, 킬레이트제, 점도 조절제, 등장화제, 향미제, 착색제, 취기제(odorant), 불투명화제, 현탁화제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0517] 게다가, 가공을 촉진하거나, 안정성을 향상시키거나, 또는 다른 이유로 산 또는 염기가 조성물 내로 도입될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기의 예에는 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 규산알루미늄마그네슘, 합성 규산알루미늄, 합성 하이드로탈사이트, 수산화알루미늄마그네슘, 다이아이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, 트라이에탄올아민, 트라이에틸아민, 트라이아이소프로판올아민, 트라이메틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등이 포함된다. 약제학적으로 허용되는 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 아이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등의 염인 염기가 또한 적합하다. 다양성자산의 염, 예컨대 인산나트륨, 인산수소이나트륨, 및 인산이수소나트륨이 또한 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 편리하고 약제학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예에는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄이 포함될 수 있지만 이로 한정되지 않는다.

[0518] 적합한 산은 약제학적으로 허용되는 유기산 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예에는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등이 포함된다. 적합한 유기산의 예에는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 아이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄설폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등이 포함된다.

[0519] 주사용 약제학적 조성물.

[0520] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 주사에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는 주사용 약제학적 조성물을 제공한다. 조성물 내의 작용제의 성분 및 양은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0521] 주사에 의한 투여를 위해 도입될 수 있는 본 발명의 신규 조성물의 형태는 참깨유, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩유를 사용하는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀젼뿐만 아니라, 만니톨, 덱스트로스, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약제학적 비히클을 사용하는 엘릭서를 포함한다.

[0522] 식염수 중 수용액이 또한 통상적으로 주사를 위해 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 이들의 적합한 혼합물), 사이클로덱스트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다.

적절한 유동성은, 예를 들어, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지를 위하여 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 가져올 수 있다.

[0523] 멸균 주사용 용액은, 필요에 따라 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분들과 함께 적절한 용매 중에 필요한 양으로 본 발명의 화합물을 도입시킨 후 멸균 여과하여 제조된다. 일반적으로, 분산물은 다양한 멸균된 활성 성분을 베이스 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 소정의 바람직한 제조 방법은 진공-건조 및 냉동-건조 기법인데, 이러한 기법은 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 활성 성분 + 임의의 추가의 필요한 성분의 분말을 생성한다.

[0524] *국소(예를 들어, 경피) 전달용 약제학적 조성물*

[0525] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경피 전달에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는 경피 전달용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0526] 본 발명의 조성물은 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 폼, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 에멀젼, 식염수 용액, 다이메틸설폭사이드(DMSO)-기반 용액과 같이, 국부 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반고체, 또는 액체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 일반적으로, 더 높은 밀도를 갖는 담체는 활성 성분에 대해 연장된 노출을 갖는 영역을 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제형은 선택된 영역에 대한 활성 성분의 더 즉각적인 노출을 제공할 수 있다.

[0527] 약제학적 조성물은 또한 피부의 각질층 투과성 장벽을 가로지르는 치료용 분자의 증가된 침투를 가능하게 하거나, 그의 전달을 돕는 화합물인 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이들 침투-향상 분자들 중 다수가 국소 제형 분야에서 훈련된 자들에게 알려져 있다.

[0528] 그러한 담체 및 부형제의 예에는 습윤제(예를 들어, 우레아), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알코올(예를 들어, 에탄올), 지방산(예를 들어, 올레산), 계면활성제(예를 들어, 아이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭사이드, 테르펜(예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0529] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 다른 예시적인 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 그러한 경피 패치는 제어된 양으로 본 발명의 화합물의 연속 또는 불연속 주입을, 다른 작용제와 함께 또는 그것 없이, 제공하는 데 사용될 수 있다.

[0530] 약제학적 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참조한다. 그러한 패치는 연속식으로, 펄스식(pulsatile)으로, 또는 약제학적 작용제의 요구 전달에 따라 구성될 수 있다.

[0531] *흡입용 약제학적 조성물*

[0532] 흡입용 또는 취입용 조성물은 약제학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 전술된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로에 의해 투여된다. 바람직하게 약제학적으로 허용되는 용매 중의 조성물은 불활성 가스의 사용에 의해 네뷸라이징될 수 있다. 네뷸라이징된 용액은 네뷸라이징 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 네뷸라이징 장치는 안면 마스크 텐트(face mask tent), 또는 간헐적 양압 호흡기(intermittent positive pressure breathing machine)에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 제형을 적절한 방식으로 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0533] *기타 약제학적 조성물*

[0534] 약제학적 조성물은 또한 본 명세서에 기재된 조성물, 및 설하, 협측, 직장, 골내, 안구내, 비강내, 경막외, 또는 척수내 투여에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제로부터 제조될 수 있다. 그러한 약제학적 조성물의 제조는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002]; 문헌[Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York,

1990]; 문헌[Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg]; 문헌[Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001]; 문헌[Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000]; 문헌[Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하며; 이들 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0535] 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있게 하는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복막내 또는 주입을 포함함), 국소(예를 들어, 경피 적용), 직장 투여, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달을 통한 방법 또는 흡입을 통한 방법을 포함한다. 화합물은 또한 지방내 또는 수강내로 투여될 수 있다.

[0536] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 정맥내 주사에 의해 투여된다.

[0537] 투여되는 화합물의 양은 치료되는 대상체, 장애 또는 질환의 중증도, 투여 속도, 화합물의 체내동태 및 처방 의사의 재량에 좌우될 것이다. 그러나, 유효 투여량은 단회 용량 또는 분할 용량으로 하루당 kg 체중당 약 0.001 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg 인간의 경우, 이는 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이 될 것이다. 일부 경우에, 상기 범위의 하한보다 낮은 투여량 수준이 충분하고도 그 이상일 수 있는 반면, 다른 경우에는, 훨씬 더 큰 용량을, 예를 들어 그러한 더 큰 용량을 하루 전체에 걸쳐 투여하기 위하여 여러 작은 용량으로 나눔으로써, 어떠한 유해한 부작용도 야기하지 않고서 사용될 수 있다.

[0538] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 단회 용량으로 투여된다.

[0539] 전형적으로, 그러한 투여는 작용제를 신속하게 도입하기 위하여, 주사, 예를 들어 정맥내 주사에 의해 수행될 것이다. 그러나, 적절한 경우에 다른 경로가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 단회 용량이 또한 급성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0540] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 다회 용량으로 투여된다. 투여는 하루당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과일 수 있다. 투여는 1개월에 약 1회, 매 2주마다 약 1회, 1주에 약 1회, 또는 격일로 약 1회일 수 있다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물과 다른 작용제는 함께 하루당 약 1회 내지 하루당 약 6회 투여된다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물 및 작용제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시 형태에서, 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 초과 동안 계속된다. 일부 경우에, 연속 투여는 필요한 만큼 오래 달성되고 유지된다.

[0541] 본 발명의 화합물의 투여는 필요한 만큼 오래 계속될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 만성 효과의 치료를 위하여 계속해서 만성적으로 투여된다.

[0542] 본 발명의 화합물의 유효량은 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로를 포함한 유사한 유용성을 갖는 작용제의 임의의 허용된 투여 방식에 의해, 동맥내 주사에 의해, 정맥내, 복막내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소, 또는 흡입제로서, 단회 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.

[0543] 본 발명의 조성물은 또한, 예를 들어 스텐트와 같은 함침되거나 코팅된 장치, 또는 동맥-삽입된 원통형 중합체를 통해 전달될 수 있다. 그러한 투여 방법은, 예를 들어 풍선 혈관성형술과 같은 시술에 따라 재협착의 예방 또는 개선에 도움이 될 수 있다. 이론에 의해 구애되지 않고서, 본 발명의 화합물은 재협착에 기여하는 동맥벽에서 평활근 세포의 이동 및 증식을 늦추거나 억제할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 스텐트의 스트럿(strut)으로부터의, 스텐트 이식편으로부터의, 이식편으로부터의, 또는 스텐트의 커버 또는 시스(sheath)로부터의 국부 전달에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 매트릭스와 혼합된다. 그러한 매트릭스는 중합체 매트릭스일 수 있고, 화합물을 스텐트에 결합시키는 역할을 할 수 있다. 그러한 사용에 적합한 중합체 매트릭스는, 예를 들어 락톤-기반 폴리에스테르 또는 코폴리에스테르, 예컨대 폴리락타이드, 폴리카프로락톤글리콜라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 폴리아미노산, 다당류, 폴리포스파젠, 폴리 (에테르-에스테르) 공중합체(예를 들어, PEO-PLLA); 폴리다이메틸실록산, 폴리(에틸렌-비닐아세테이트), 아크릴레이트-기반 중합체 또는 공중합체(예를 들어, 폴리하이드록시에틸 메틸메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리디돈), 플루오르화 중합체, 예컨대 폴리테트라플루오로에틸렌 및 셀룰로스 에스테르를 포함한다. 적합한 매트릭스는 비분해성일 수 있거나, 시간에 따라 분해되어 화합물 또는 화합물들을 방출할 수 있다. 본 발명의 화합물은 딥

/스핀 코팅, 분무 코팅, 딥-코팅, 및/또는 브러시 코팅과 같은 다양한 방법에 의해 스텐트의 표면에 적용될 수 있다. 화합물은 용매 중에 있는 상태로 적용될 수 있고, 용매는 증발되게 할 수 있으며, 이에 따라 스텐트 상에 화합물의 층을 형성할 수 있다. 대안적으로, 화합물은 스텐트 또는 이식편의 몸체 내에, 예를 들어 미세채널 또는 미세기공 내에 위치될 수 있다. 이식될 때, 화합물은 스텐트의 몸체로부터 확산되어 동맥 벽과 접촉하게 된다. 그러한 스텐트는 그러한 미세기공 또는 미세채널을 수용하도록 제조된 스텐트를 적합한 용매 중 본 발명의 화합물의 용액 중에 딥핑한 후, 용매를 증발시킴으로써 제조될 수 있다. 스텐트의 표면 상의 과량의 약물은 추가의 짧은 용매 세척을 통해 제거될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 스텐트 또는 이식편에 공유 결합될 수 있다. 생체내에서 분해되어 본 발명의 화합물의 방출로 이어지는 공유 링커가 사용될 수 있다. 에스테르, 아미드 또는 무수물 결합과 같은 임의의 생체-불안정한(bio-labile) 결합이 그러한 목적에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 추가로 혈관성형술 동안 사용되는 풍선으로부터 혈관내로 투여될 수 있다. 본 발명의 제형의 심막(pericard)을 통한 또는 외막(advential) 적용을 통한 화합물의 혈관외 투여가 또한 재협착을 감소시키기 위해 수행될 수 있다.

[0544] 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 다양한 스텐트 장치가, 예를 들어 하기 참고문헌에 개시되어 있으며, 이들 모두는 본 명세서에 참고로 포함된다: 미국 특허 제5451233호; 미국 특허 제5040548호; 미국 특허 제5061273호; 미국 특허 제5496346호; 미국 특허 제5292331호; 미국 특허 제5674278호; 미국 특허 제3657744호; 미국 특허 제4739762호; 미국 특허 제5195984호; 미국 특허 제5292331호; 미국 특허 제5674278호; 미국 특허 제5879382호; 미국 특허 제6344053호.

[0545] 본 발명의 화합물은 투여량으로 투여될 수 있다. 화합물 약동학적 특성에서의 대상체간 변동성으로 인해, 투여 계획(dosing regimen)의 개별화가 최적 요법에 필요한 것으로 당업계에 알려져 있다. 본 발명의 화합물에 대한 투여는 본 발명에 비추어 일상적인 실험에 의해 찾을 수 있다.

[0546] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 작용제를 포함하는 조성물로 투여되고, 그러한 작용제가 본 발명의 화합물보다 더 짧은 반감기를 가질 때, 그러한 작용제 및 본 발명의 화합물의 단위 용량 형태는 그에 맞추어 조정될 수 있다.

[0547] 대상 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 지속 방출 제형, 용액, 현탁액으로서 경구 투여에 적합하거나, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀젼으로서 비경구 주사에 적합하거나, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적합하거나, 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 정확한 투여량의 단회 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제, 및 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 게다가, 그것은 다른 의약적 또는 약제학적 작용제, 담체, 애쥬번트 등을 포함할 수 있다.

[0548] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 용액 중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 그러한 투여 형태는 필요하다면 적합하게 완충될 수 있다.

[0549] *사용 방법*

[0550] 본 방법은 전형적으로 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 화합물들의 대상 병용물의 치료적 유효량은 의도된 적용(시험관내 또는 생체내), 또는 치료되는 대상체 및 질병 상태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질병 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 변동될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어 증식 감소 또는 표적 단백질의 활성의 하향조절을 유도하게 될 용량에 적용된다. 특정 용량은 선택된 특정 화합물, 준수해야 할 투여 계획, 그것이 다른 화합물과 병용하여 투여되는지의 여부, 투여 시기, 그것이 투여되는 조직, 및 그것을 운반하는 물리적 전달 시스템에 따라 변동될 것이다.

[0551] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 이중특이성 형식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0552] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 세포 내의 표적 단백질을 분해하는 데 사용하기 위한 이중특이성 형식의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0553] 소정 실시 형태에서, 표적 단백질을 분해하는 방법은 이중특이성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 세포에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 화합물은 표적 단백질을 분해하는 데 효과적이다.

[0554] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 SMARCA2 및/또는 SMARCA4가 역할을 하는 질병 또는 장애의 치료 또는 예방에 사

용하기 위한, 이중특이성 형식의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0555] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 SWI/SNF 돌연변이가 역할을 하는 질병 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 이중특이성 형식의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0556] 소정 실시 형태에서, 표적 단백질은 SMARCA2, SMARCA4 및/또는 PB1이다.

[0557] 소정 실시 형태에서, 표적 단백질 복합체는 세포 내의 SWI/SNF이다.

[0558] 소정 실시 형태에서, SMARCA2 또는 SMARCA4에 의존성인 질병 또는 장애는 암을 포함한다.

[0559] 소정 실시 형태에서, SWI/SNF 복합체에 의존성인 질병 또는 장애는 암을 포함한다.

[0560] 단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 항암제와 병용하여 본 화합물에 의해 치료될 수 있는 예시적인 암은 편평-세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 간세포 암종, 및 신장 세포 암종, 방광, 장(bowel), 유방, 자궁경부, 결장, 식도, 두부(head), 신장, 간, 폐, 경부(neck), 난소, 췌장, 전립선, 및 위의 암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질병; 육종, 예컨대 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지질육종, 근육종, 말초 신경상피종, 활막 육종, 신경교종, 성상세포종, 핍지교종, 뇌실막종, 교아세포종, 신경아세포종, 신경절신경종, 신경절교종, 수아세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 수막육종, 신경섬유종, 및 슈반세포종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름스 종양 및 기형암종을 포함한다.

[0561] 소정 실시 형태에서, 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 암은, 예를 들어 T-세포 계통 급성 림프아구성 백혈병(T-ALL), T-세포 계통 림프아구성 림프종(T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전-B-세포 ALL, 전-B-세포 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML을 포함한다.

[0562] 추가의 소정 실시 형태에서, 암은 SMARCA2 및/또는 SMARAC4-의존성 암이다.

[0563] 소정 실시 형태에서, 본 발명은 SMARCA2 및/또는 SMARCA4에 의존성인 질병 또는 장애(암)에 사용하기 위한, 이중특이성 형식의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0564] 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약제학적 조성물은 단독으로 또는 의학적 요법과 병용하여, 임의의 기재된 질병을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 의학적 요법은, 예를 들어 수술 및 방사선 요법(예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접 방사선 요법, 전신 방사성 동위원소)을 포함한다.

[0565] 다른 태양에서, 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약제학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 작용제와 병용하여, 임의의 기재된 질병을 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0566] 다른 방법에서, 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약제학적 조성물은 핵 수용체 작용제의 효능제(agonist)와 병용하여 투여될 수 있다.

[0567] 다른 방법에서, 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약제학적 조성물은 핵 수용체 작용제의 길항제(antagonist)와 병용하여 투여될 수 있다.

[0568] 다른 방법에서, 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 이를 포함하는 약제학적 조성물은 항증식제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0569] *병용 요법*

[0570] 암 및 다른 증식성 질병을 치료하기 위하여, 본 발명의 화합물은 화학요법제, 핵 수용체의 효능제 또는 길항제, 또는 다른 항증식제와 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 의학적 요법, 예컨대 수술 또는 방사선 요법, 예를 들어 감마-방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접요법, 및 전신 방사성 동위원소와 병용하여 사용될 수 있다. 적합한 화학요법제의 예에는 아바렐릭스, 알데슬레우킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 올-트랜스 레틴산, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, 블레오마이신, 보르테좀비, 보르테조밉, 부설판 정맥내 투여제(busulfan intravenous), 부설판 경구 투여제(busulfan oral), 칼루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세툭시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카

르바진, 닥티노마이신, 달테파린 소듐, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐레우킨, 데닐레우킨 디프티톡스, 덱스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맙, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 풀베스트란트, 게피티닙, 젬시타빈, 젬투주맙, 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티욱세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토푸린, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈, 노페투모맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파노비노스타트, 파니투무맙, 페가스파르가세, 페그필그라스팀, 페메트렉세드 다이소듐, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카세, 리툭시맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토락톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보린스타트 및 졸레드로네이트 중 임의의 것이 포함된다.

[0571] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 후성유전학적 조절인자를 표적화하는 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 후성유전학적 조절인자의 예에는 브로모도메인 억제제, 히스톤 라이신 메틸트랜스퍼라제 억제제, 히스톤 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 히스톤 데메틸라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 히스톤 아세틸라제 억제제, 및 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제가 포함된다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는, 예를 들어 보리노스타트를 포함한다. 히스톤 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제 억제제는 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제(PRMT), 예컨대 PRMT5, PRMT1 및 PRMT4의 억제제를 포함한다. DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 DNMT1 및 DNMT3의 억제제를 포함한다.

[0572] 암 및 다른 증식성 질병을 치료하기 위하여, 본 발명의 화합물은 표적화된 요법과 병용하여 사용될 수 있으며, 이러한 표적화된 요법에는 JAK 키나제 억제제(예를 들어, 룩솔리티닙), PI3 키나제 억제제 - PI3K-델타 선택적 및 넓은 스펙트럼 PI3K 억제제를 포함함 -, MEK 억제제, 사이클린 의존성 키나제 억제제 - CDK4/6 억제제 및 CDK9 억제제를 포함함 -, BRAF 억제제, mTOR 억제제, 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉), HDAC 억제제(예를 들어, 파노비노스타트, 보리노스타트), DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 텍사메타손, 브로모 및 엑스트라 터미널(bromo and extra terminal) 패밀리 구성원(BET) 억제제, BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙, 아칼라브루티닙), BCL2 억제제(예를 들어, 베네토클락스), 이중 BCL2 패밀리 억제제(예를 들어, BCL2/BCLxL), PARP 억제제, FLT3 억제제, 또는 LSD1 억제제가 포함된다.

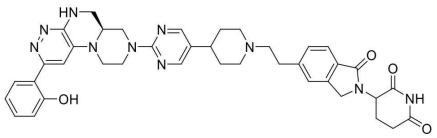
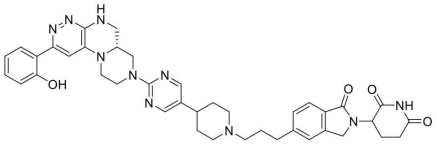
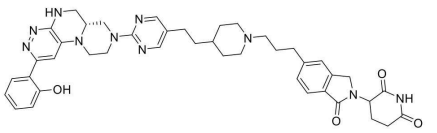
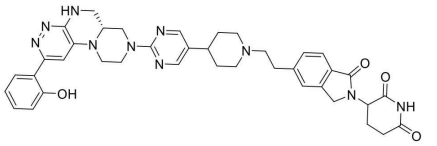
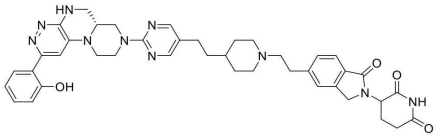
[0573] 일부 실시 형태에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 단일클론 항체이다. 일부 실시 형태에서, 항-PD-1 단일클론 항체는 니볼루맙, 펨브롤리주맙(MK-3475로도 알려짐), 또는 PDR001이다. 일부 실시 형태에서, 항-PD-1 단일클론 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시 형태에서, 항-PD1 항체는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시 형태에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-L1 단일클론 항체이다. 일부 실시 형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙, 두르발루맙, 또는 BMS-935559이다. 일부 실시 형태에서, 면역 관문 분자의 억제제는 CTLA-4의 억제제, 예를 들어 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시 형태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

[0574] 일부 실시 형태에서, 작용제는 알킬화제, 프로테아좀 억제제, 코르티코스테로이드, 또는 면역조절제이다. 알킬화제의 예에는 사이클로포스파미드(CY), 멜팔란(MEL), 및 벤다무스틴이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 프로테아좀 억제제는 카르필조밉이다. 일부 실시 형태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손(DEX)이다. 일부 실시 형태에서, 면역조절제는 레날리도미드(LEN) 또는 포말리도미드(POM)이다.

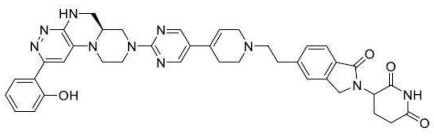
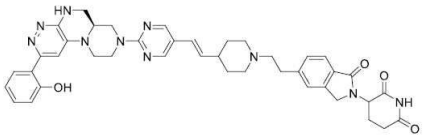
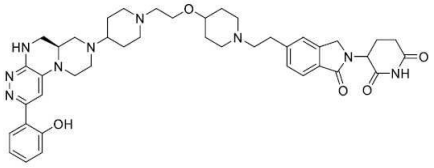
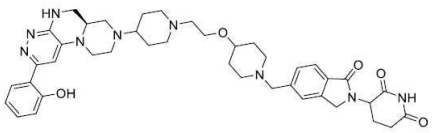
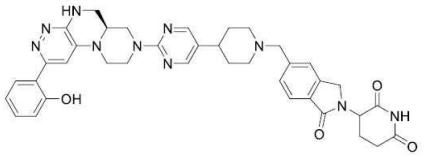
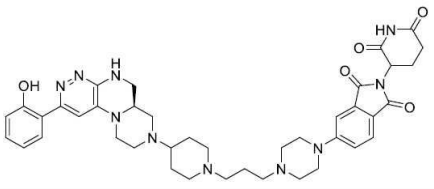
[0575] 본 발명의 화합물은 표에 제시된 것들을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0576] [표 1]

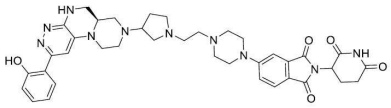
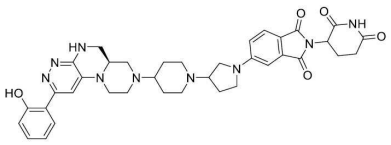
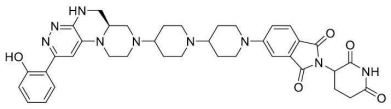
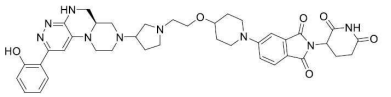
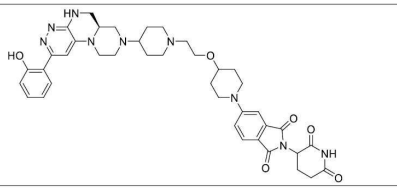
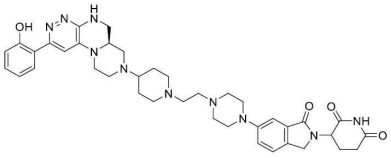
화합물

실시예	구조	명칭
1		3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
2		3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
3		3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 에틸)피페리딘-1-일)프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
4		3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
5		3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 에틸)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

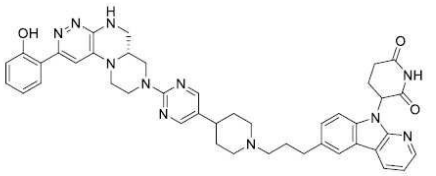
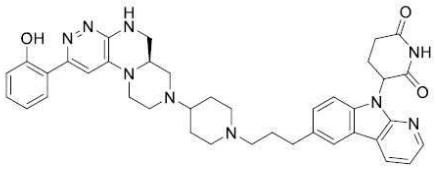
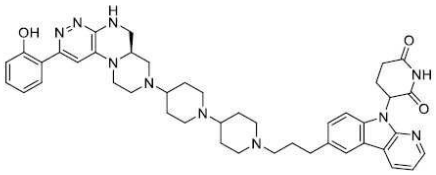
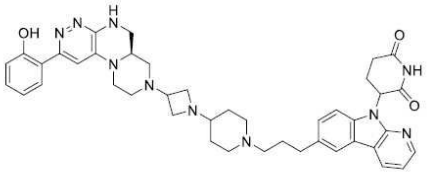
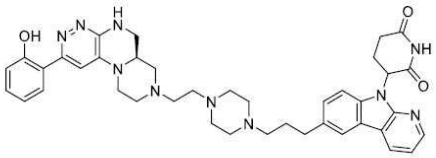
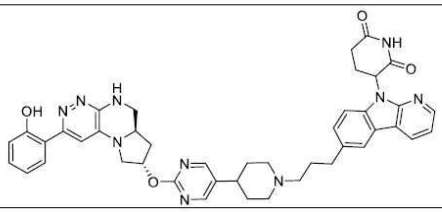
[0577]

실시예	구조	명칭
6		3-(5-(2-(4-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-일) 에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온
7		3-(5-(2-(4-((*E*)-2-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 비닐)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
8		3-(5-(2-(4-(2-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 에톡시)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
9		3-(5-((4-(2-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일) 메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온
10		3-(5-((4-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
11		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온

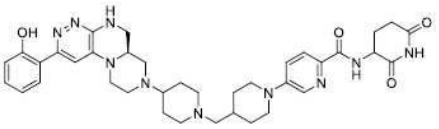
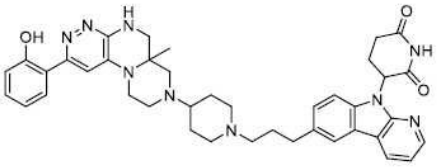
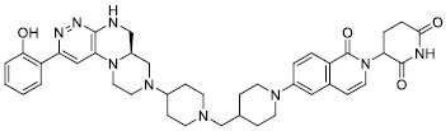
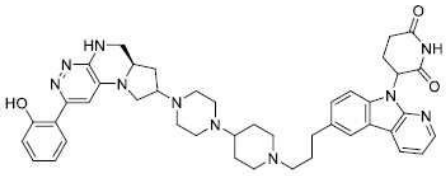
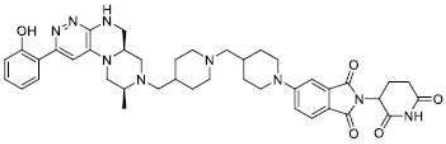
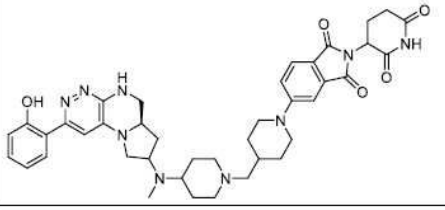
[0578]

실시예	구조	명칭
12		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피롤리딘-1-일) 에틸)피페라진-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
13		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
14		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온
15		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피롤리딘-1-일) 에톡시)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
16		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 에톡시)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
17		3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 에틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

[0579]

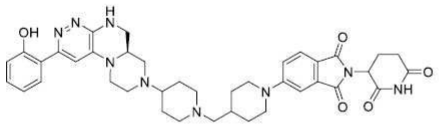
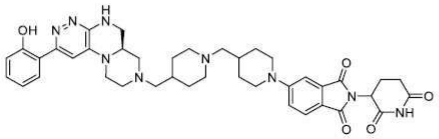
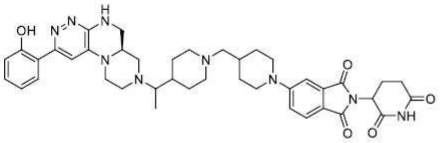
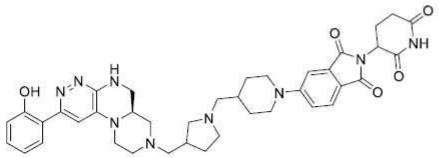
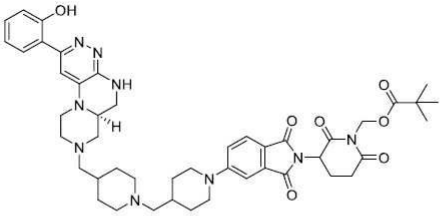
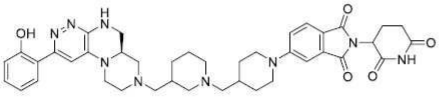
실시예	구조	명칭
18		3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온
19		3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온
20		3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온
21		3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-일) 피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온
22		3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b] 인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온
23		3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)옥시) 피리미딘-5-일)피페리딘-1-일) 프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온

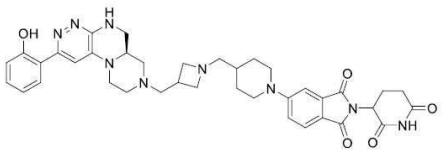
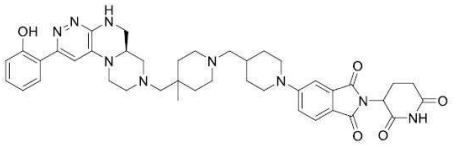
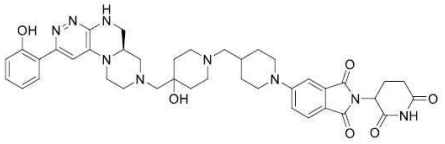
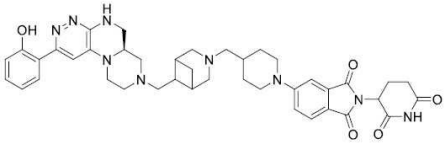
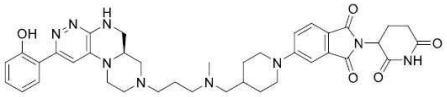
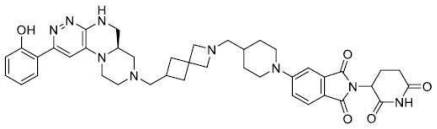
[0580]

실시예	구조	명칭
24		N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드
25		3-(6-(3-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온
26		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온
27		3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온
28		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
29		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

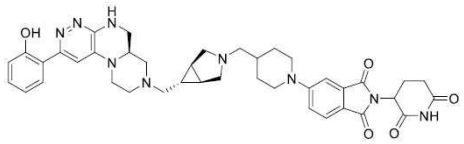
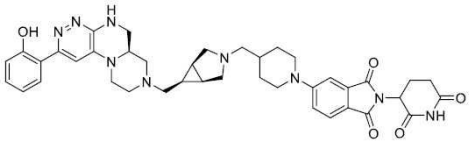
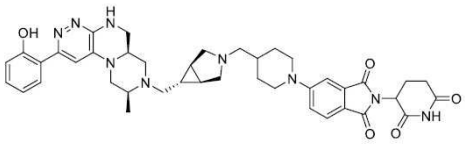
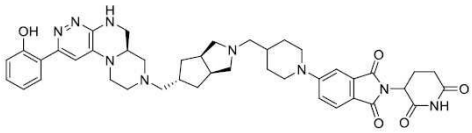
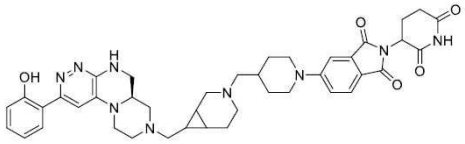
[0581]

[0582]

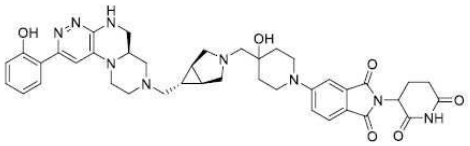
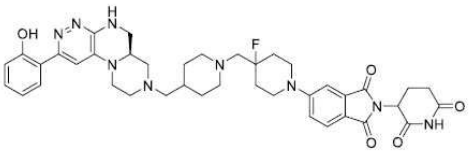
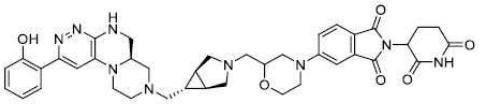
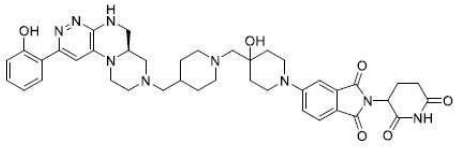
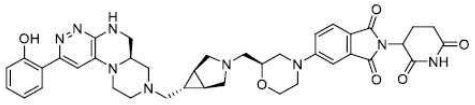
실시예	구조	명칭
30		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
31		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
32		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
33		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피롤리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
34		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트
35		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

실시예	구조	명칭
36		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)아제티딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
37		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
38		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-하이드록시-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
39		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
40		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)(메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
41		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

[0583]

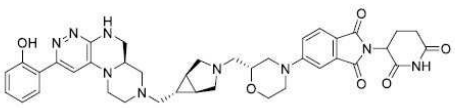
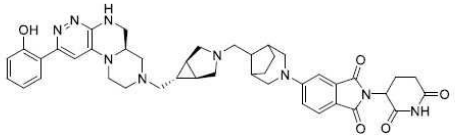
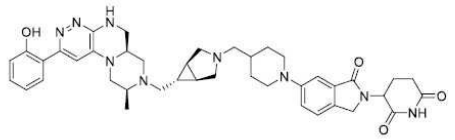
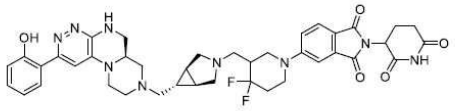
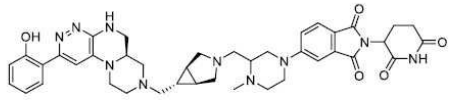
실시예	구조	명칭
42		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
43		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
44		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
45		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
46		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

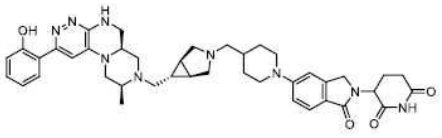
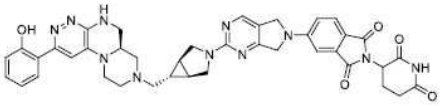
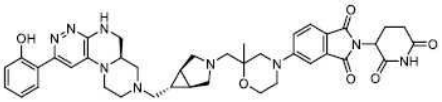
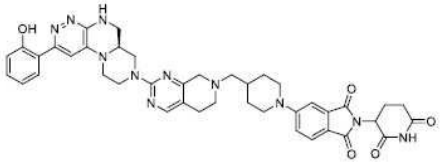
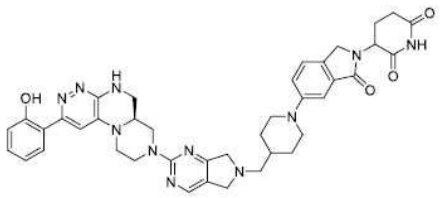
[0584]

실시예	구조	명칭
47		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
48		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로-4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
49		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온
50		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
51		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온

[0585]

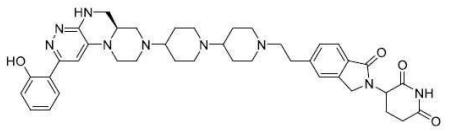
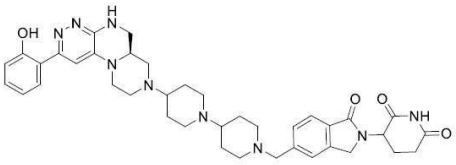
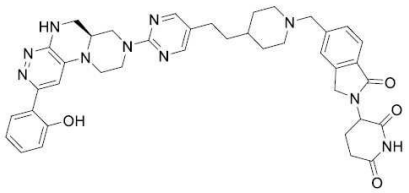
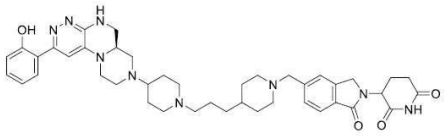
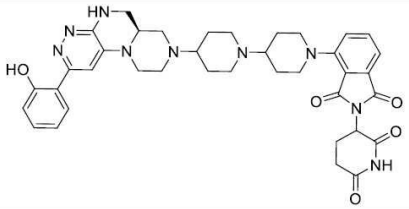
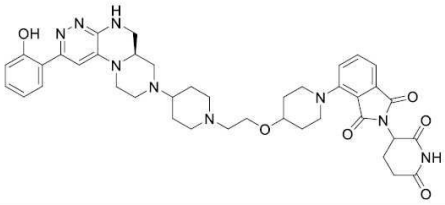
[0586]

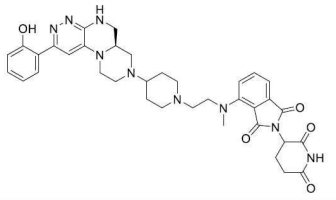
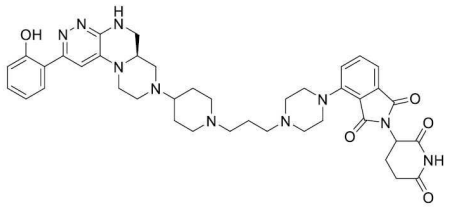
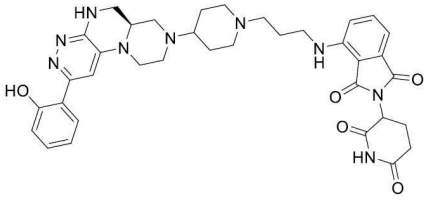
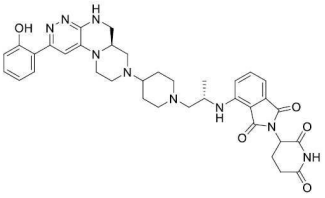
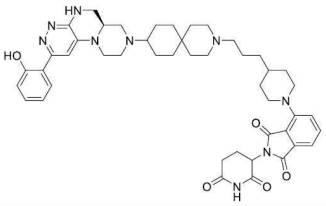
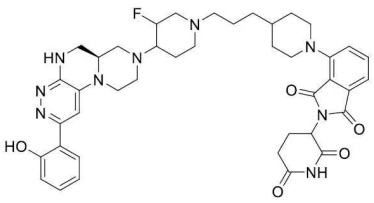
실시예	구조	명칭
52		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온
53		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
54		3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
55		5-(4,4-다이플루오로-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
56		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메틸피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

실시예	구조	명칭
57		3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
58		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온
59		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-2-메틸모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온
60		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
61		3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

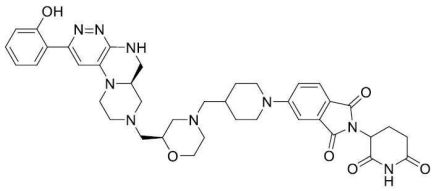
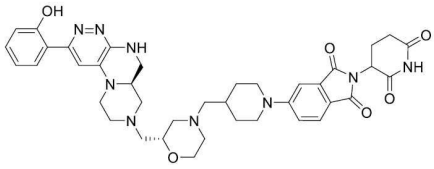
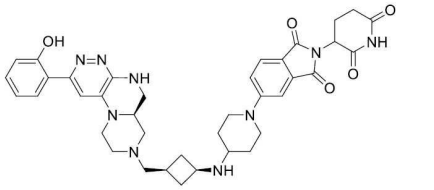
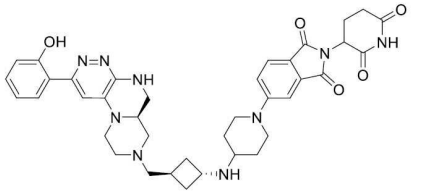
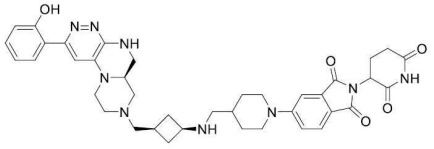
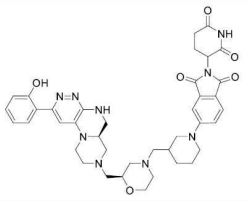
[0587]

[0588]

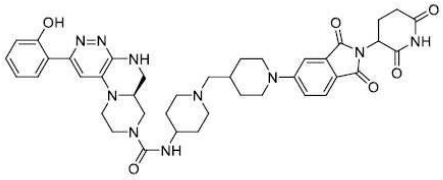
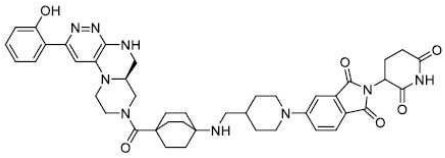
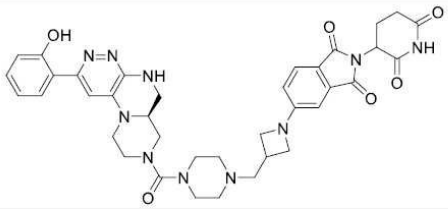
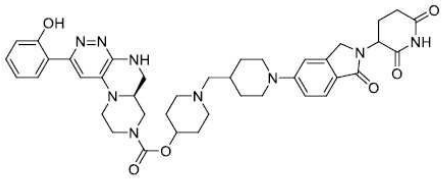
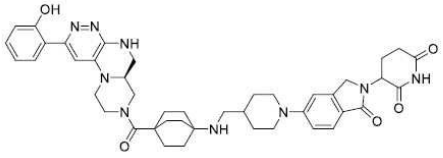
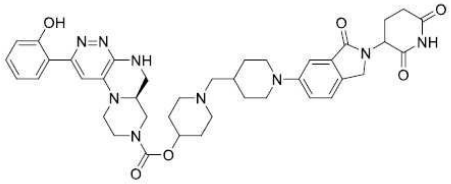
실시예	구조	명칭
62		3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
63		3-(5-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
64		3-(5-((4-(2-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
65		3-(5-((4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
66		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온
67		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

실시예	구조	명칭
68		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
69		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
70		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
71		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)아미노) 아이소인돌린-1,3-다이온
72		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
73		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(3-플루오로-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

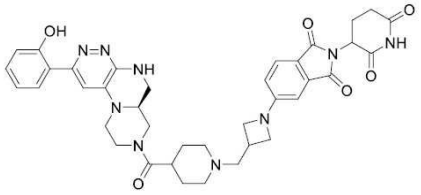
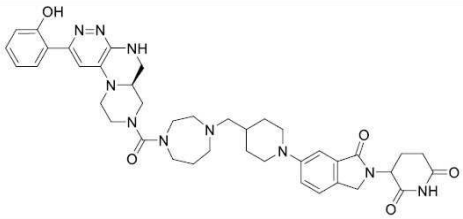
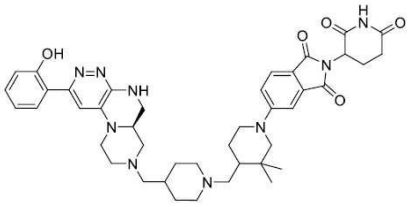
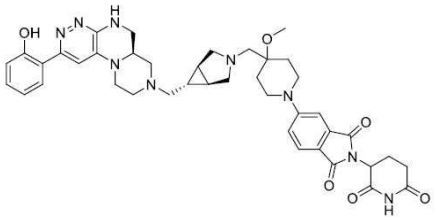
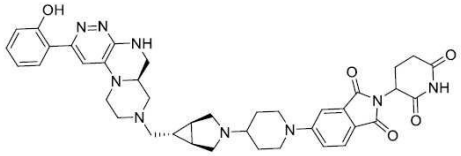
[0589]

실시예	구조	명칭
74		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 모르폴리노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
75		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 모르폴리노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
76		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 사이클로부틸)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
77		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1S,3r)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 사이클로부틸)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
78		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 사이클로부틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
79		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 모르폴리노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

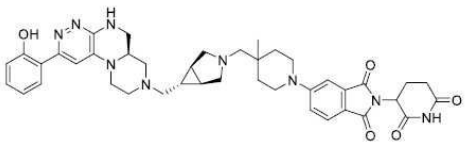
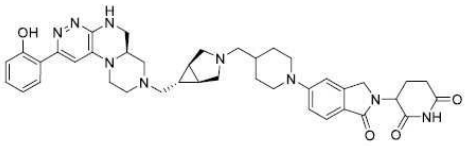
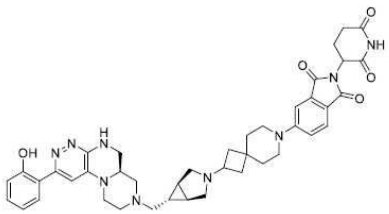
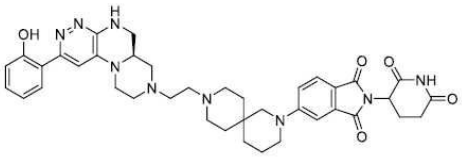
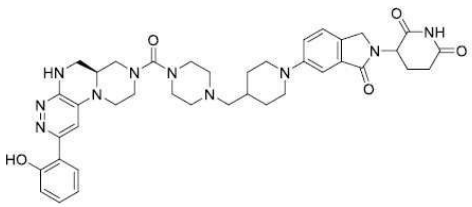
[0590]

실시예	구조	명칭
80		(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드
81		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
82		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
83		1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일 (6aS)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르복실레이트
84		3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르보닐) 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아미노) 메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
85		1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일 (6aS)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르복실레이트

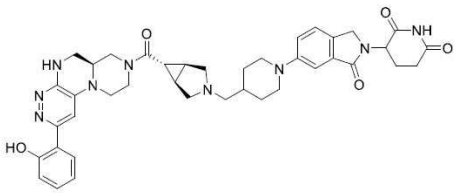
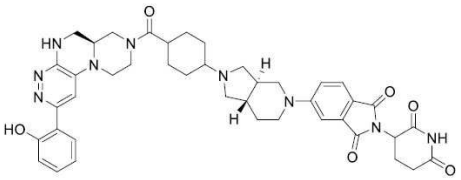
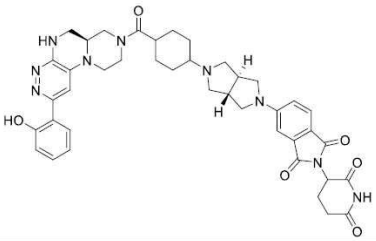
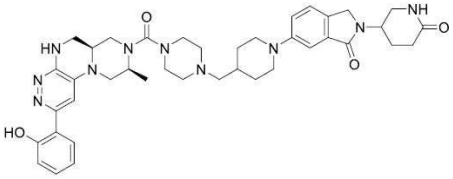
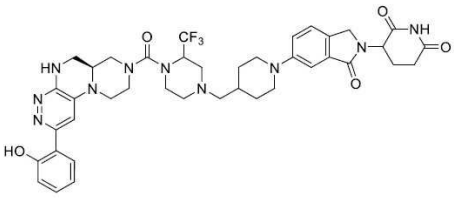
[0591]

실시예	구조	명칭
86		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
87		3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-1,4-다이아제판-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
88		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)-3,3-다이메틸피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
89		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
90		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

[0592]

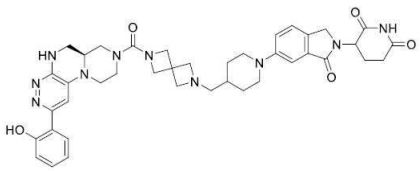
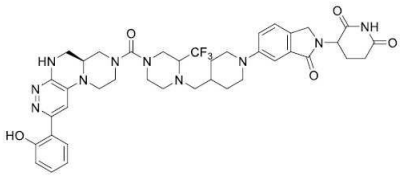
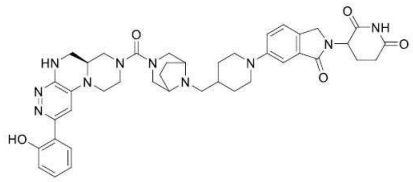
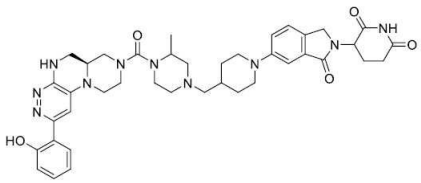
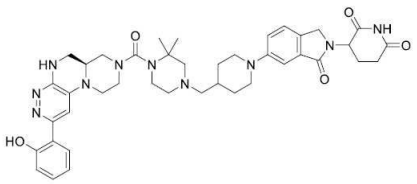
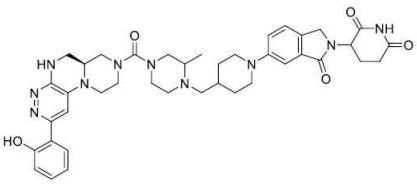
실시예	구조	명칭
91		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
92		3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
93		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
94		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-2,9-다이아자스피로 [5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온
95		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

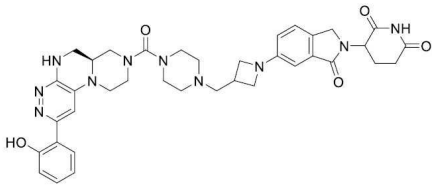
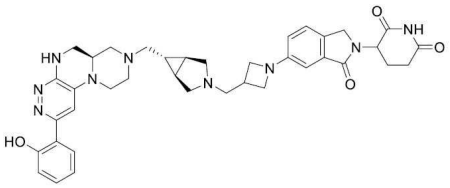
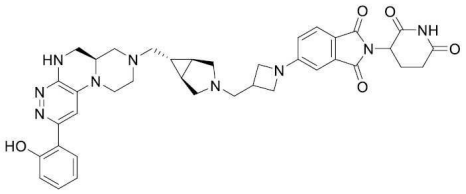
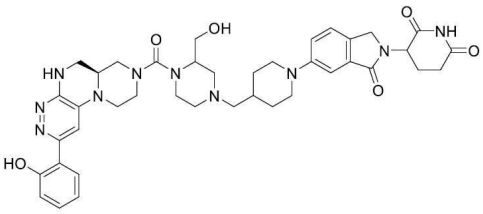
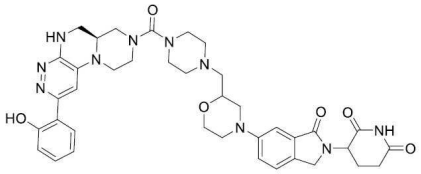
[0593]

실시예	구조	명칭
96		3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
97		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르보닐)사이클로헥실)옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온
98		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,6aS)-5-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르보닐)사이클로헥실)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)아이소인돌린-1,3-다이온
99		3-(6-(4-((4-((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
100		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

[0594]

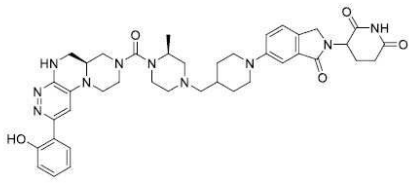
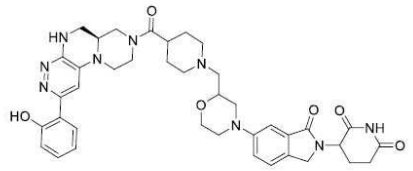
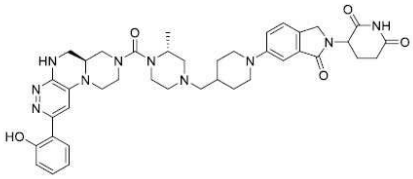
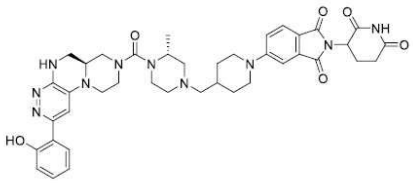
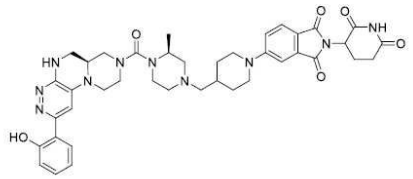
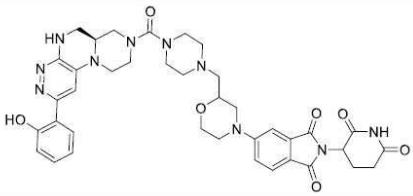
[0595]

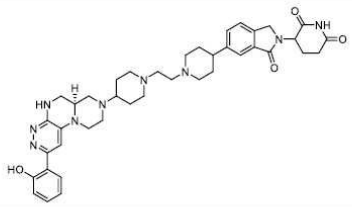
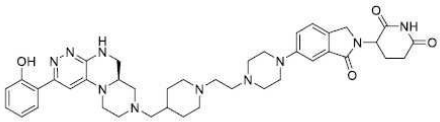
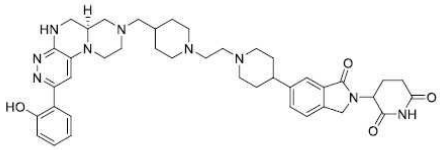
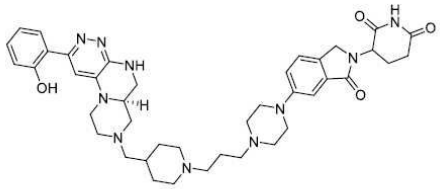
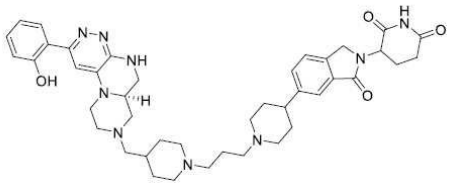
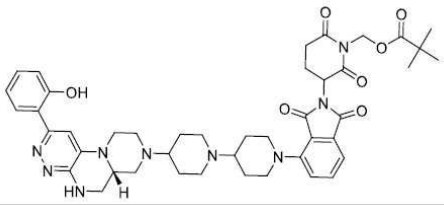
실시예	구조	명칭
101		3-(6-(4-((6-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
102		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
103		3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
104		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
105		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,3-다이메틸피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
106		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

실시예	구조	명칭
107		3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
108		3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
109		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
110		3-(6-(4-((3-(하이드록시메틸)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
111		3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸) 모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

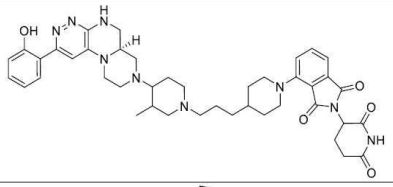
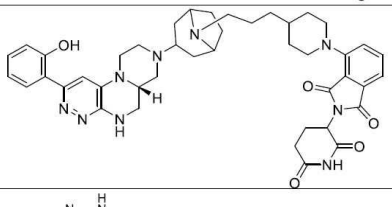
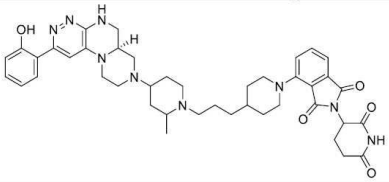
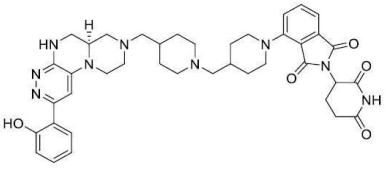
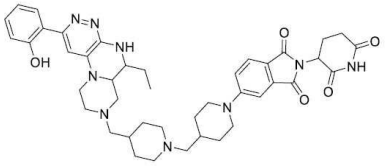
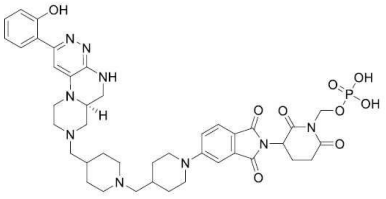
[0596]

[0597]

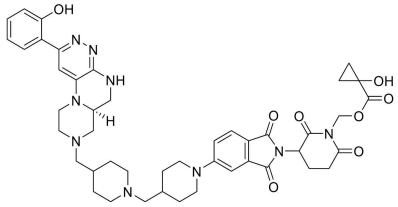
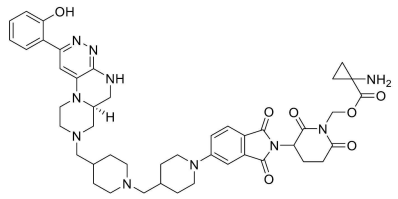
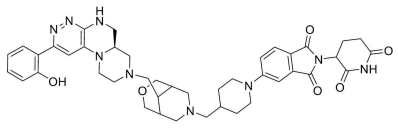
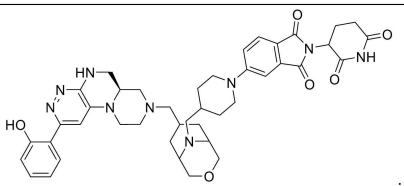
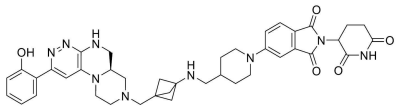
실시예	구조	명칭
112		3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
113		3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
114		3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
115		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
116		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
117		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸) 모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온

실시예	구조	명칭
118		3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
119		3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에틸) 피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
120		3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온
121		3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)프로필) 피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
122		3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
123		(3-(4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘] -1'-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트

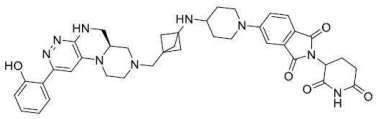
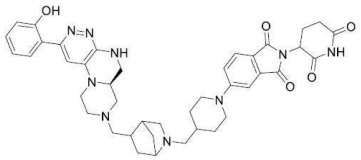
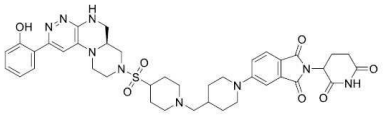
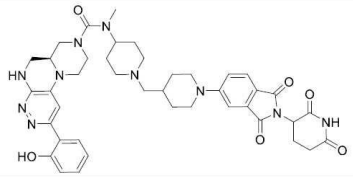
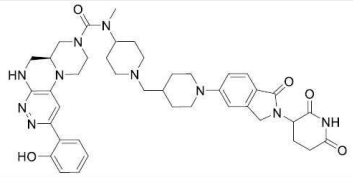
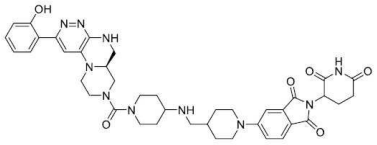
[0598]

실시예	구조	명칭
124		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
125		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
126		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-2-메틸피페리딘-1-일)프로필) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
127		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
128		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((6-에틸-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
129		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 다이하이드로겐 포스페이트

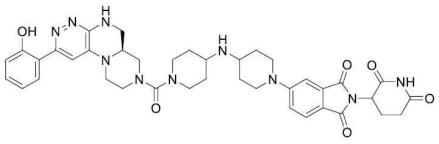
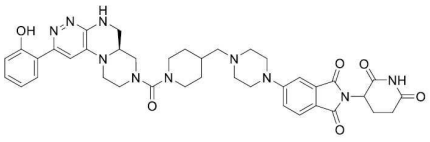
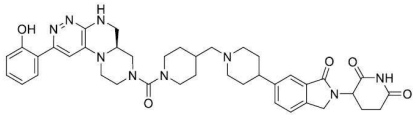
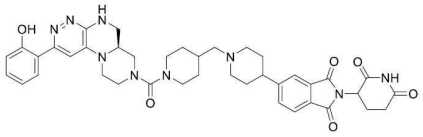
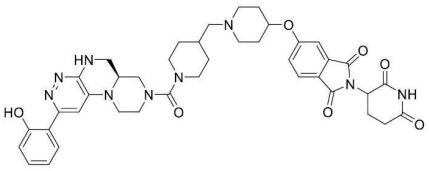
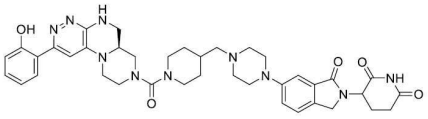
[0599]

실시예	구조	명칭
130		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-하이드록시사이클로프로판-1-카르복실레이트
131		(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-아미노사이클로프로판-1-카르복실레이트
132		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
133		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
134		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

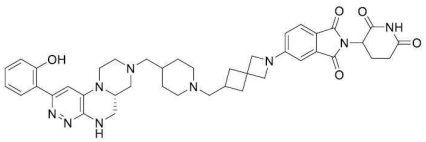
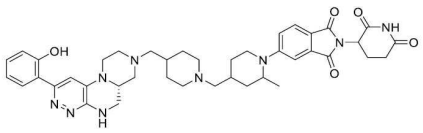
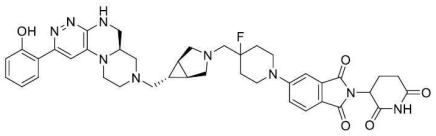
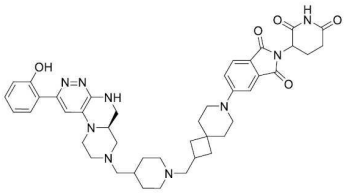
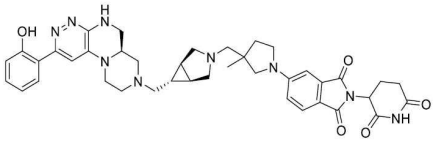
[0600]

실시예	구조	명칭
135		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
136		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((5-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
137		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)설포닐) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
138		(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드
139		(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드
140		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)아미노) 메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온

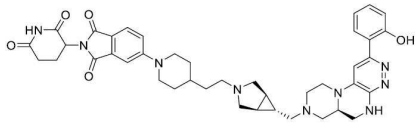
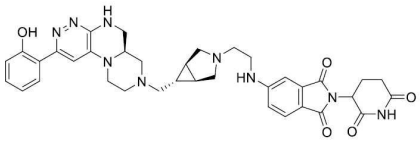
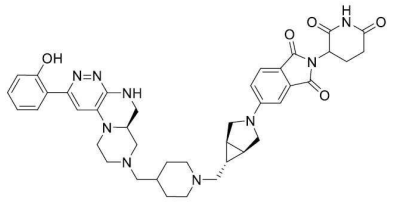
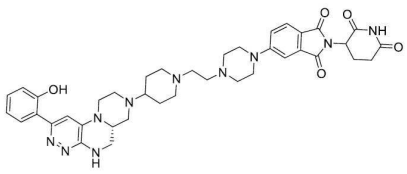
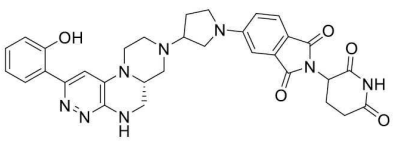
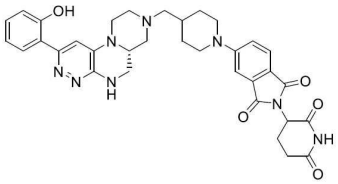
[0601]

실시예	구조	명칭
141		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
142		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
143		3-(6-(1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온
144		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아이소인돌린-1,3-다이온
145		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
146		3-(6-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온

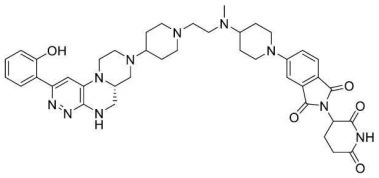
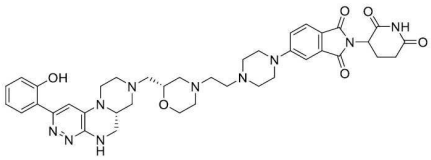
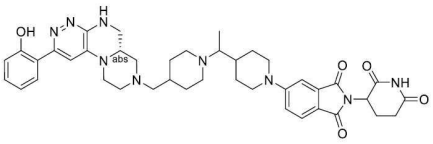
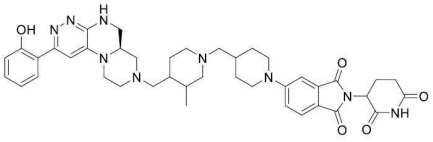
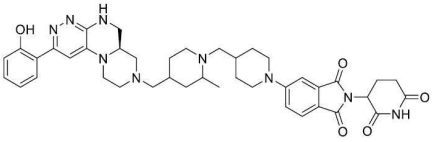
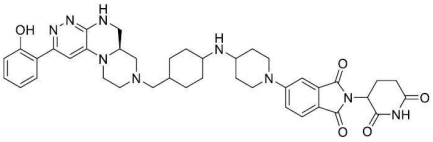
[0602]

실시예	구조	명칭
147		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
148		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
149		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
150		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)-7-아자스피로 [3.5]노난-7-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
151		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-pyrazino[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

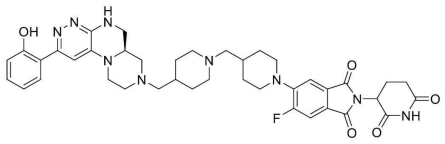
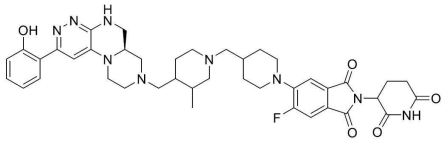
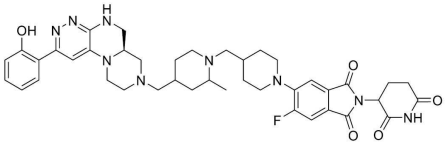
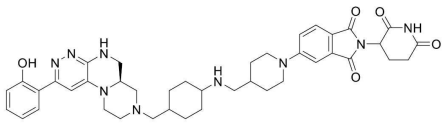
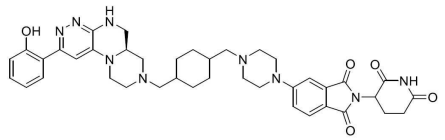
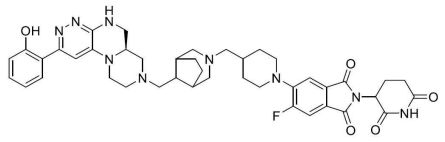
[0603]

실시예	구조	명칭
152		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
153		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
154		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,5S,6s)-6-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
155		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
156		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
157		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

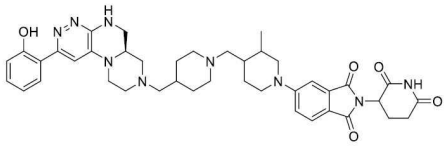
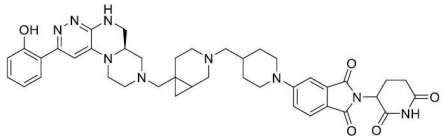
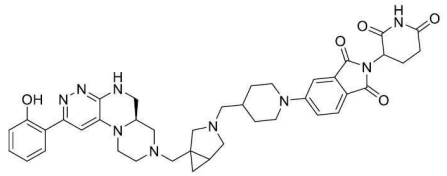
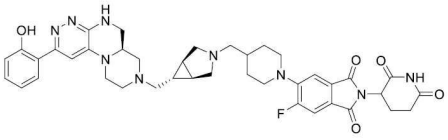
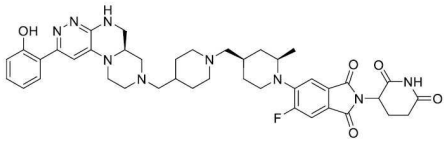
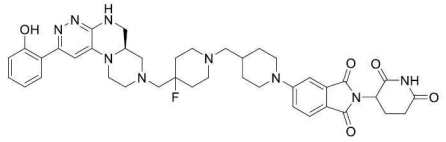
[0604]

실시예	구조	명칭
158		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
159		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)모르폴리노)에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
160		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]에틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
161		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
162		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
163		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]사이클로헥실]아미노]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온

[0605]

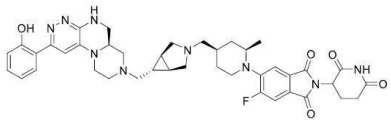
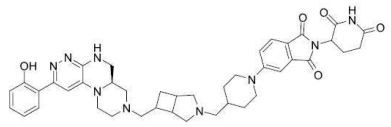
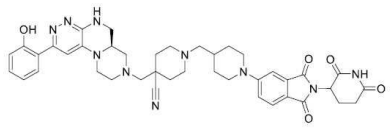
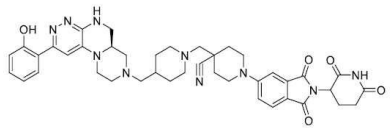
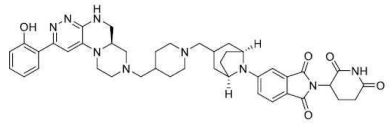
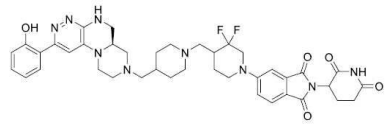
실시예	구조	명칭
164		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
165		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-메틸피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
166		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
167		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]사이클로헥실]아미노]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
168		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)사이클로헥실)메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
169		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[8-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온

[0606]

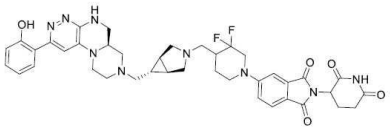
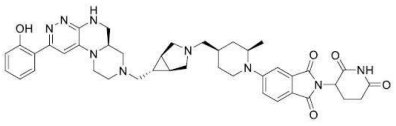
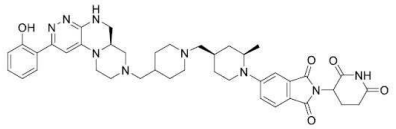
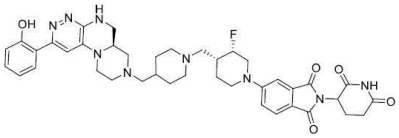
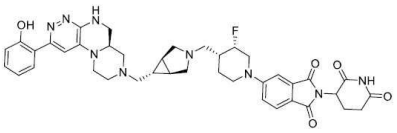
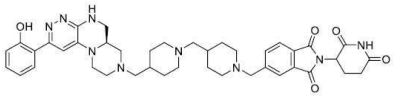
실시예	구조	명칭
170		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]-3-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
171		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
172		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[1-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
173		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
174		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일] 메틸]피페리딘-1-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
175		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-플루오로-4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온

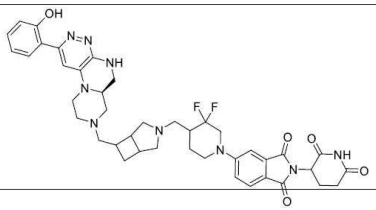
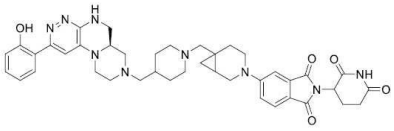
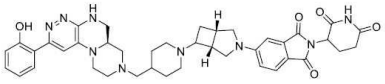
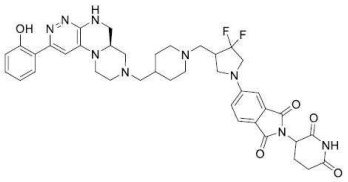
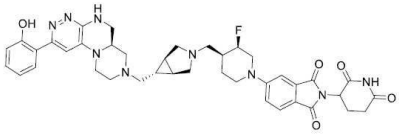
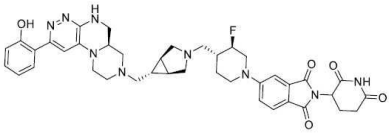
[0607]

[0608]

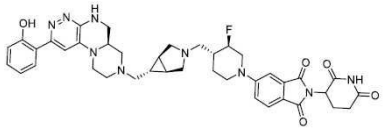
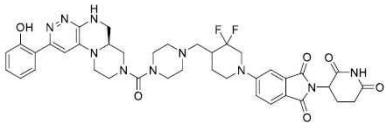
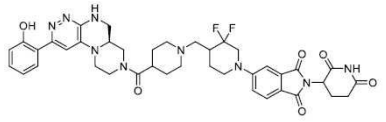
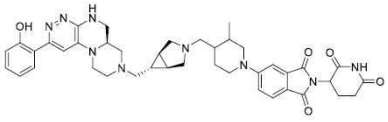
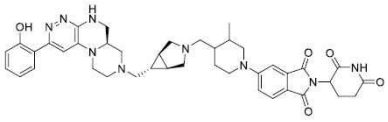
실시예	구조	명칭
176		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
177		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
178		1-[[1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]메틸]-4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-4-카르보니트릴
179		1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일] 메틸]피페리딘-4-카르보니트릴
180		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(1S,5R)-3-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아이소인돌-1,3-다이온
181		5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸] 피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온

[0609]

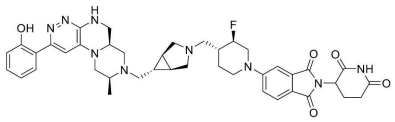
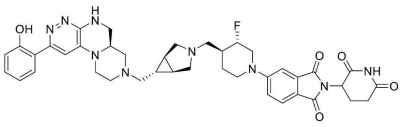
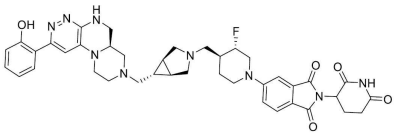
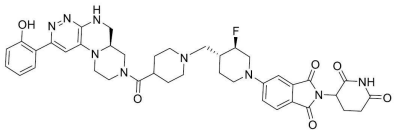
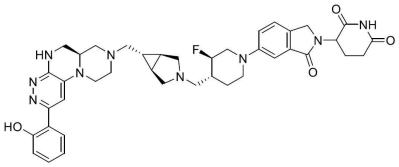
실시예	구조	명칭
182		5-[3,3-다이플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸] 피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온
183		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
184		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
185		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4R)-3-플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
186		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸] 피페리딘-1-일] 아이소인돌-1,3-다이온
187		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일] 메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]I so 인돌-1,3-다이온

실시예	구조	명칭
188		5-[3,3-다이플루오로-4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온
189		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[6-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]아이소인돌-1,3-다이온
190		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(1S,5R)-6-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]아이소인돌-1,3-다이온
191		5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일] 메틸]피페리딘-1-일]메틸] 피롤리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온
192		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
193		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온

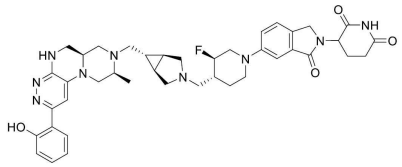
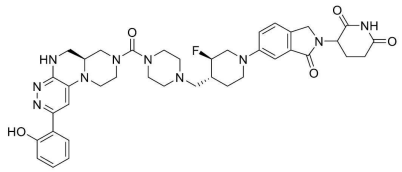
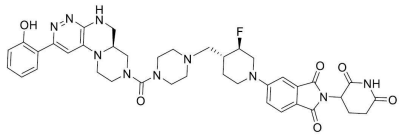
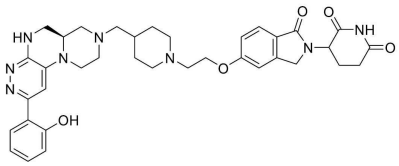
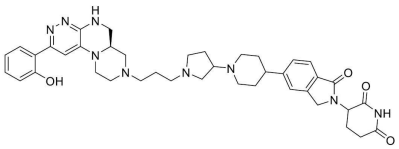
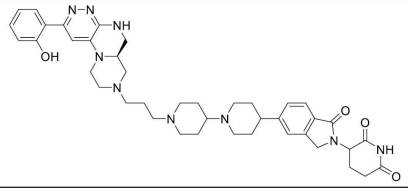
[0610]

실시예	구조	명칭
194		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시메닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
195		5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시메닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐] 피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온
196		5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시메닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐] 피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온
197		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시메닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
198		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시메닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

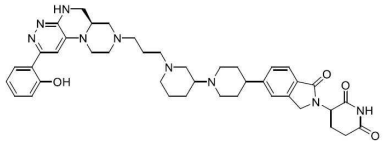
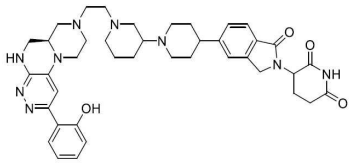
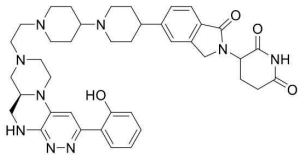
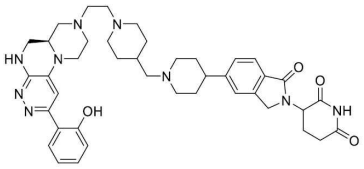
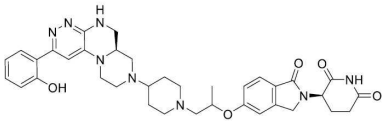
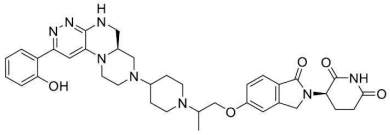
[0611]

실시예	구조	명칭
199		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-하이드록시페닐)-13-메틸-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
200		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일] 아이소인돌-1,3-다이온
201		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
202		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐] 피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
203		3-(6-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

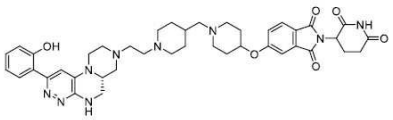
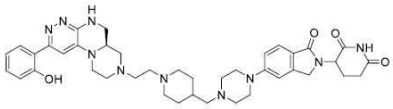
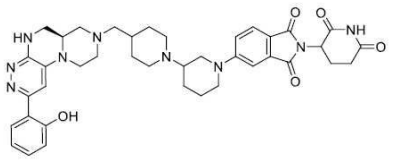
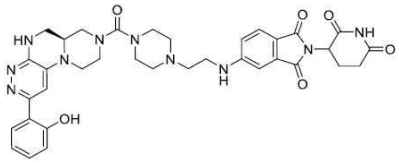
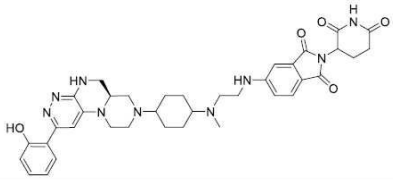
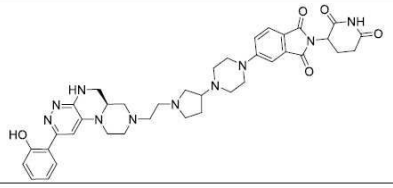
[0612]

실시예	구조	명칭
204		3-[5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-하이드록시페닐)-13-메틸-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸] 피페리딘-1-일]-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온
205		3-[5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온
206		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐] 피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온
207		3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
208		3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필) 피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
209		3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

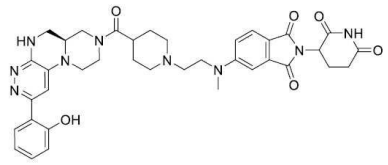
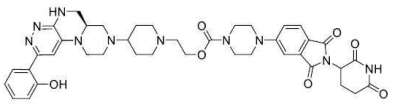
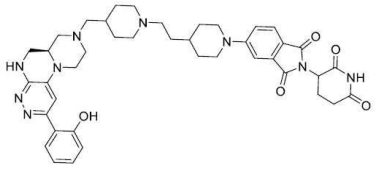
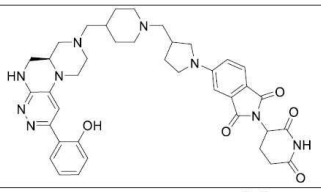
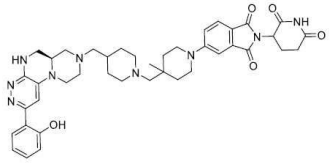
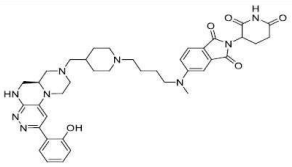
[0613]

실시예	구조	명칭
210		3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)-[1,3'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
211		3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-[1,3'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
212		3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
213		3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
214		(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 프로판-2-일)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
215		(3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-pyrazino[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 프로폭시)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온

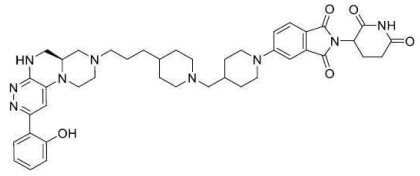
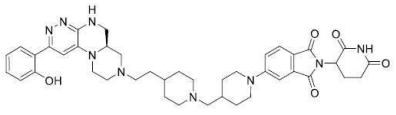
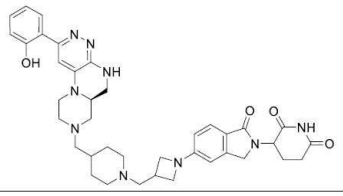
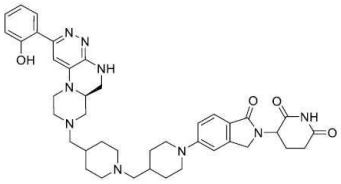
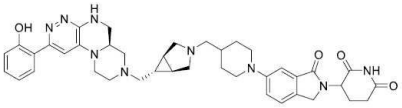
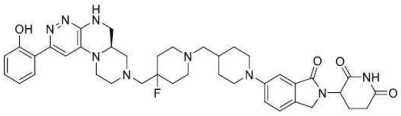
[0614]

실시예	구조	명칭
216		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)에틸) 피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시) 아이소인돌린-1,3-다이온
217		3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
218		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-[1,3'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온
219		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)에틸)아미노) 아이소인돌린-1,3-다이온
220		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)사이클로헥실) (메틸) 아미노)에틸)아미노) 아이소인돌린-1,3-다이온
221		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피롤리딘-3-일)피페라진-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온

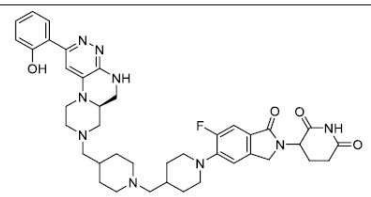
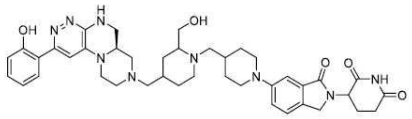
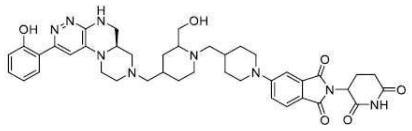
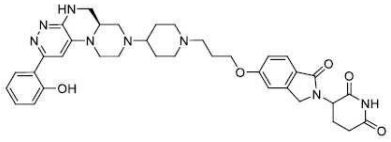
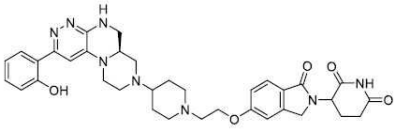
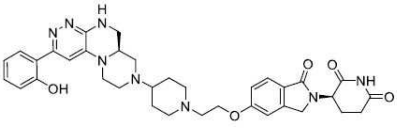
[0615]

실시예	구조	명칭
222		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
223		2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트
224		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
225		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
226		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
227		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)부틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온

[0616]

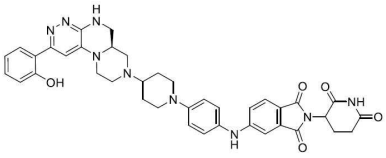
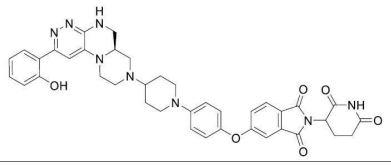
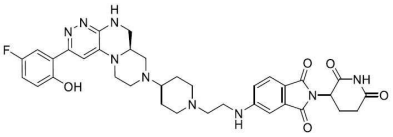
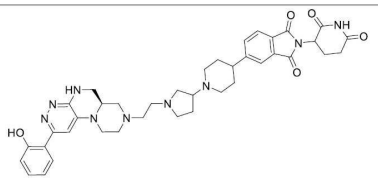
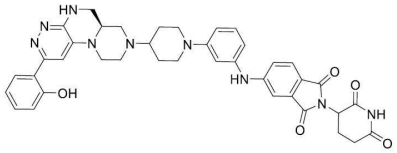
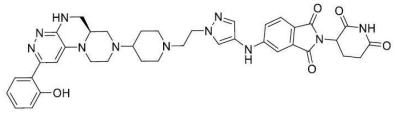
실시예	구조	명칭
228		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
229		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
230		3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
231		3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
232		3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
233		3-(6-(4-((4-플루오로-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

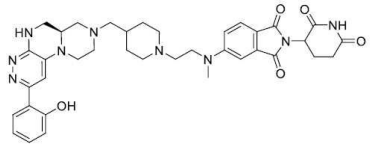
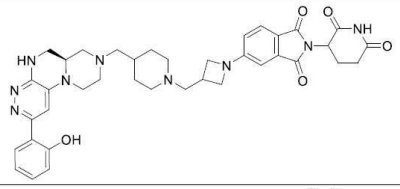
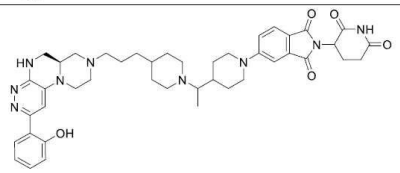
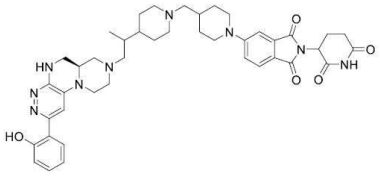
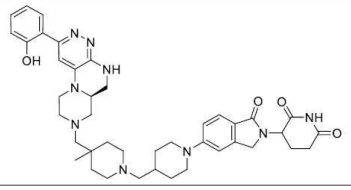
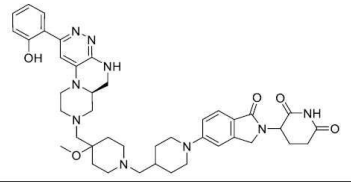
[0617]

실시예	구조	명칭
234		3-(6-플루오로-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
235		3-(6-(4-((2-(하이드록시메틸)-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
236		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-(하이드록시메틸)-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
237		3-(5-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로폭시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
238		3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
239		(R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

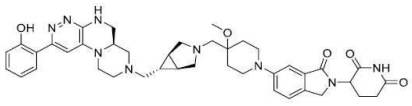
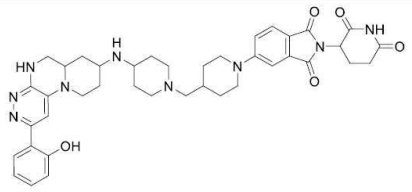
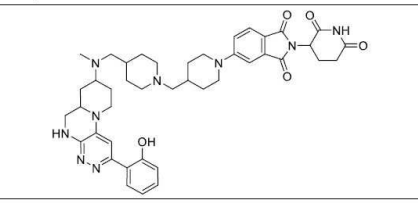
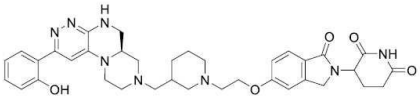
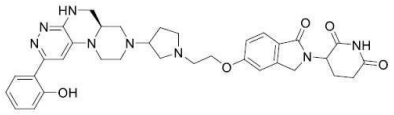
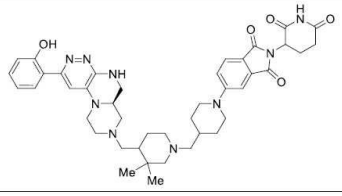
[0618]

[0619]

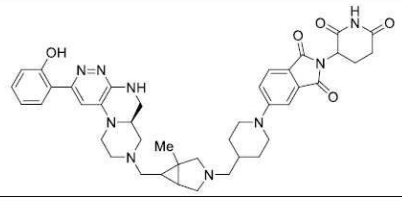
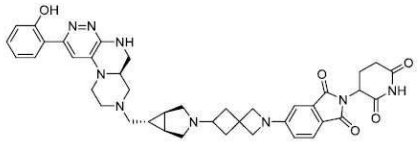
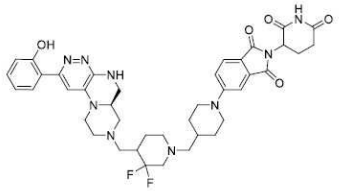
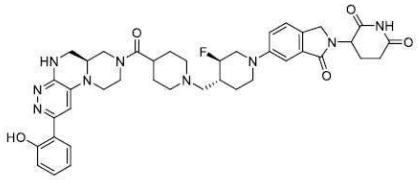
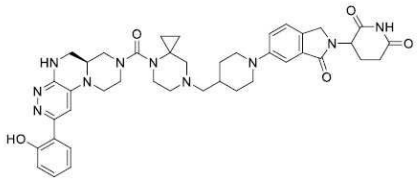
실시예	구조	명칭
240		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페닐) 아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
241		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페녹시)아이소인돌린-1,3-다이온
242		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
243		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)아이소인돌린-1,3-다이온
244		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
245		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온

실시예	구조	명칭
246		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온
247		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
248		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필) 피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
249		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로판-2-일) 피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
250		3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일) 메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
251		3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

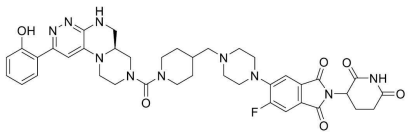
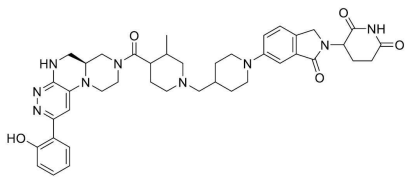
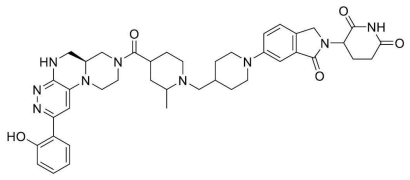
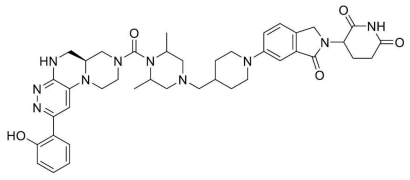
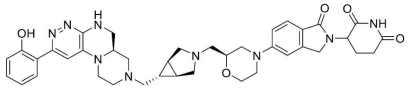
[0620]

실시예	구조	명칭
252		3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
253		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
254		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(메틸) 아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
255		3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
256		3-(5-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
257		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3,3-다이메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

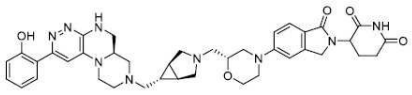
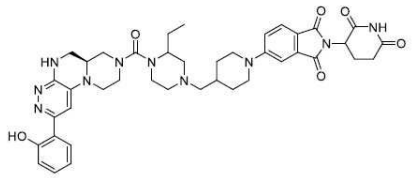
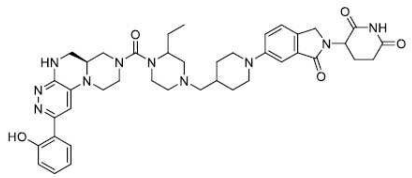
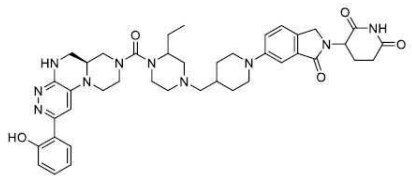
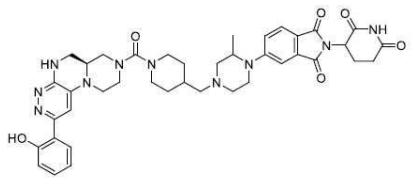
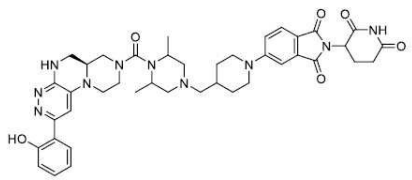
[0621]

실시예	구조	명칭
258		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-1-메틸-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
259		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
260		5-(4-((3,3-다이플루오로-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
261		3-(6-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
262		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-4,7-다이아자스피로[2.5]옥탄-7-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

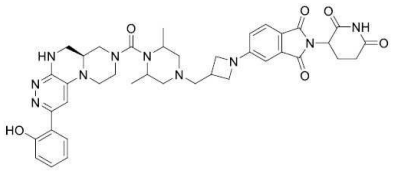
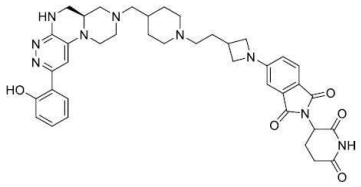
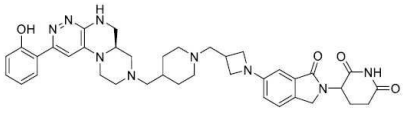
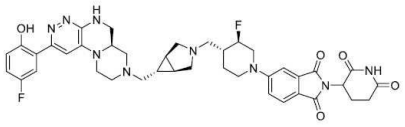
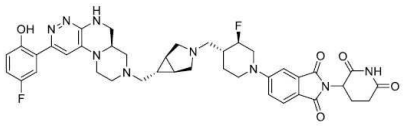
[0622]

실시예	구조	명칭
263		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸) 피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
264		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
265		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르보닐)-2-메틸피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
266		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
267		3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일) 메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

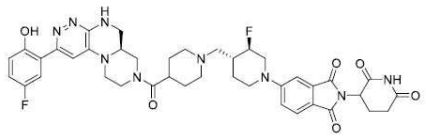
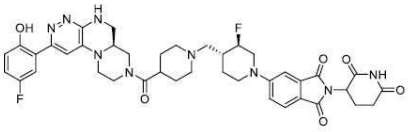
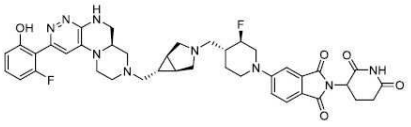
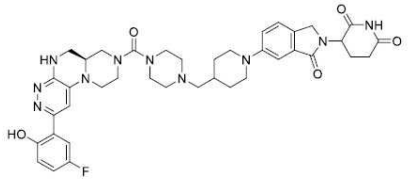
[0623]

실시예	구조	명칭
268		3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
269		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
270		3-(6-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온
271		3-(6-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온
272		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
273		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온

[0624]

실시예	구조	명칭
274		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
275		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
276		3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온
277		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
278		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온

[0625]

실시예	구조	명칭
279		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
280		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온
281		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온
282		3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르보닐) 피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

[0626]

[0627] 본 발명의 화합물은 문헌에 알려진 수많은 예비 반응을 사용하여 제조될 수 있다. 하기 반응도식은 본 발명의 화합물을 제조하는 것과 관련된 일반적인 지침을 제공한다. 당업자는 반응도식에 나타낸 제조를 유기 화학에 관한 일반적인 지식을 사용하여 변형하거나 최적화하여 본 발명의 다양한 화합물을 제조할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 예시적인 합성 방법이 하기 반응도식에 제공된다.

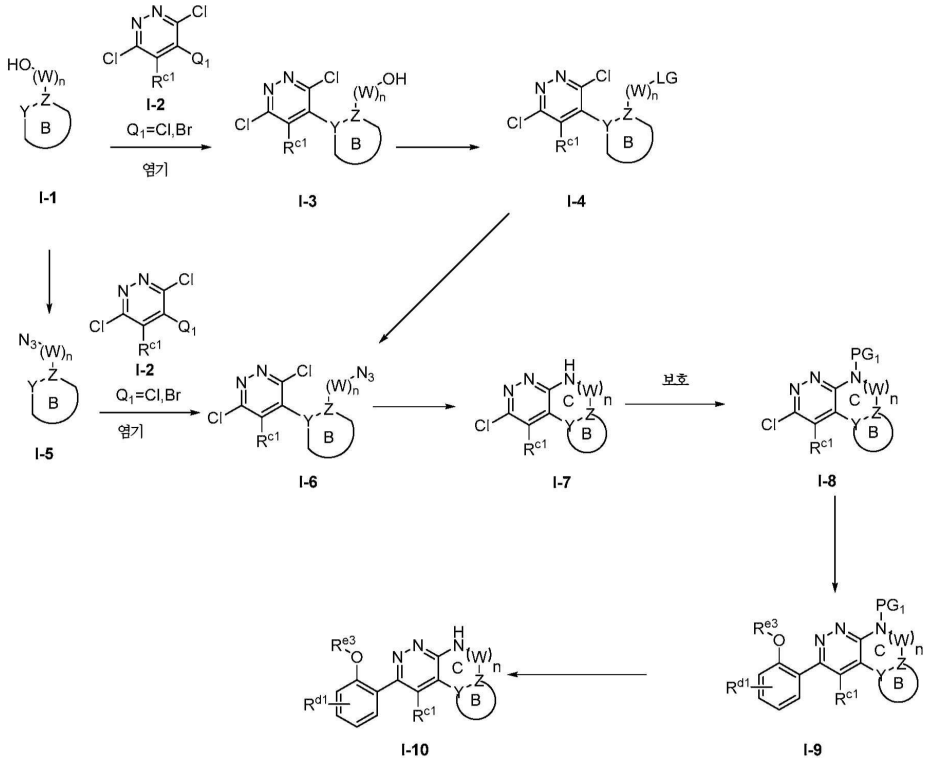
[0628] 본 명세서 내에 기재된 개념 중 일부를 예시하기 위해 하기 실시예가 제공된다. 이들 실시예는 일 실시 형태를 제공하는 것으로 여겨지지만, 본 명세서에 기재된 더 일반적인 실시 형태들을 제한하는 것으로 여겨져서는 안 된다.

[0629] **실시예**

[0630] *일반적인 합성 절차*

[0631] 본 명세서에 기재된 화합물은 하기 합성 반응도식 및 일반적인 합성 절차에 따라 제조될 수 있다.

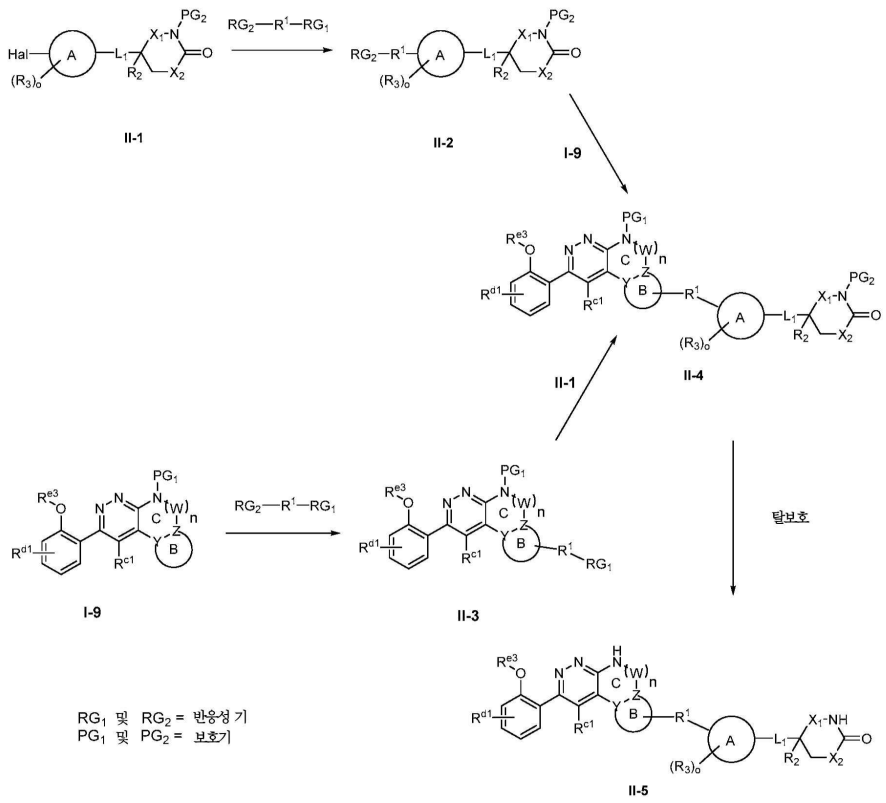
[0632] **반응도식 I**



[0633]

[0634] 화학식 I-10의 화합물이, 예를 들어 **반응도식** I에 제시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 승온에서 염기(예를 들어, Cs_2CO_3, $NaHCO_3$, DIPEA)의 존재 하에서 I-1과 화합물 I-2 사이의 S_NAr 반응을 수행하여 알코올 I-3을 얻을 수 있다. I-3의 하이드록실 기를 적절한 조건(예컨대 비제한적으로, $SOCl_2$, 또는 CBr_4/PPh_3, 또는 $MsCl/Et_3N$에 의한 처리) 하에서 이탈기(LG)로 전환시켜 화합물 I-4를 얻을 수 있으며, 이를 NaN_3를 사용하여 상응하는 아지드 I-6으로 변환시킬 수 있다. 대안적으로, 화합물 I-1은 PPh_3/NaN_3/DEAD에 의한 처리 시에 아지드 I-5로 전환될 수 있다. 염기의 존재 하에서 I-5와 화합물 I-2 사이의 S_NAr 반응을 수행하여 화합물 I-6을 얻을 수 있다. PPh_3 또는 Pd/H_2를 사용하여 화합물 I-6의 아지도 기를 상응하는 아민으로 환원시킨 후에, 분자내 환화를 수행하여 화합물 I-7을 얻을 수 있다. -NH 기를 적절한 기(예를 들어, Boc, SEM, Bn 등)로 보호하여 화합물 I-8을 얻을 수 있으며, 이를 적절한 보론산 또는 보론산 에스테르(예를 들어, 2-하이드록시페닐보론산)를 사용하여, 표준 스즈키 조건 하에서(예를 들어, 팔라듐 촉매, 예컨대 비제한적으로, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 또는 다이클로로메탄과의 착물인 [1,1′-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 및 염기(예를 들어, 카르보네이트 염기)의 존재 하에서) 화합물 I-9로 전환시킬 수 있다. 보호기를 제거하여 화합물 I-10(여기서, W, Y, Z, B, C, n, R^{c1}, R^{d1}, 및 R^{e3}은 본 명세서에 그리고 상기에 정의된 바와 같음)을 얻을 수 있다.

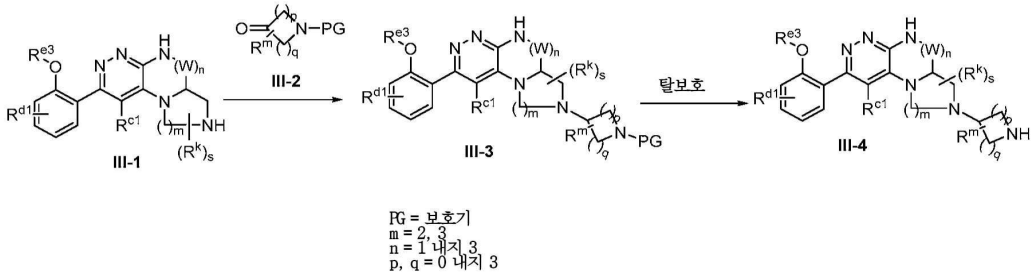
[0635] **반응도식 II**



[0636]

[0637] 화학식 **II-5**의 화합물이, 예를 들어 **반응도식 II**에 제시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 적절한 합성 방법(예컨대 비제한적으로, S_NAr 반응, 스즈키 커플링, 부흐발트 반응, 또는 구리(I)-촉매된 알키닐화 등)을 사용하여 화합물 **II-1**을 R_1과 커플링하여 화합물 **II-2**를 얻을 수 있다. 화합물 **I-8**을 적절한 합성 방법(예컨대 비제한적으로, S_N2 반응, S_NAr 반응, 환원적 아미노화, 브흐발트 반응, 아미드 형성, 미츠노부 반응, 올레핀 복분해 등)을 사용하여 도입하여 화합물 **II-4**를 얻을 수 있다. 대안적으로, **I-9**와 R_1의 커플링 후, 상기 언급된 적절한 합성 방법을 사용하여 **II-1**을 도입함으로써 **II-4**의 합성이 달성될 수 있다. 보호기를 제거하여 화학식 **II-5**의 화합물(여기서, W, B, C, Y, Z, X, X_1, X_2, L_1, n, o, R^1, R_2, R_3, R^{c1}, R^{d1}, 및 R^{e3}은 본 명세서에 그리고 상기에 정의된 바와 같음)을 얻을 수 있다.

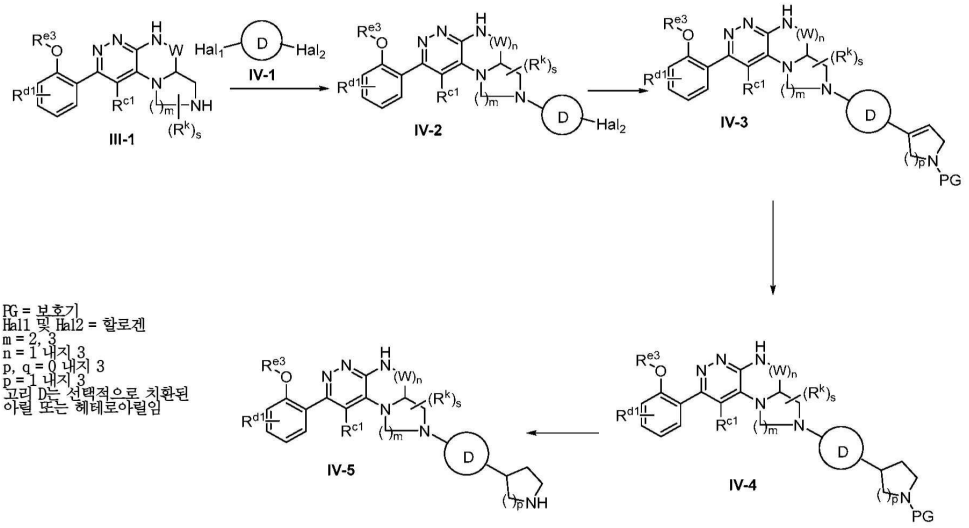
[0638] **반응도식 III**



[0639]

[0640] 화학식 **III-4**의 화합물이, 예를 들어 **반응도식 III**에 제시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 환원성 조건(예를 들어, $NaBH_3CN$) 하에서 화합물 **III-1**과 화합물 **III-2** 사이의 환원적 아미노화를 수행하여 화합물 **III-3**을 얻을 수 있다. 표준 조건 하에서 보호기를 제거하여(예를 들어, PG = Boc; TFA에 의한 탈보호) 화학식 **III-4**의 화합물(여기서, W, X, Q, m, n, p, q, R^{c1}, R^{d1}, R^m, R^k 및 R^{e3}은 본 명세서에 그리고 상기에 정의된 바와 같음)을 얻을 수 있다.

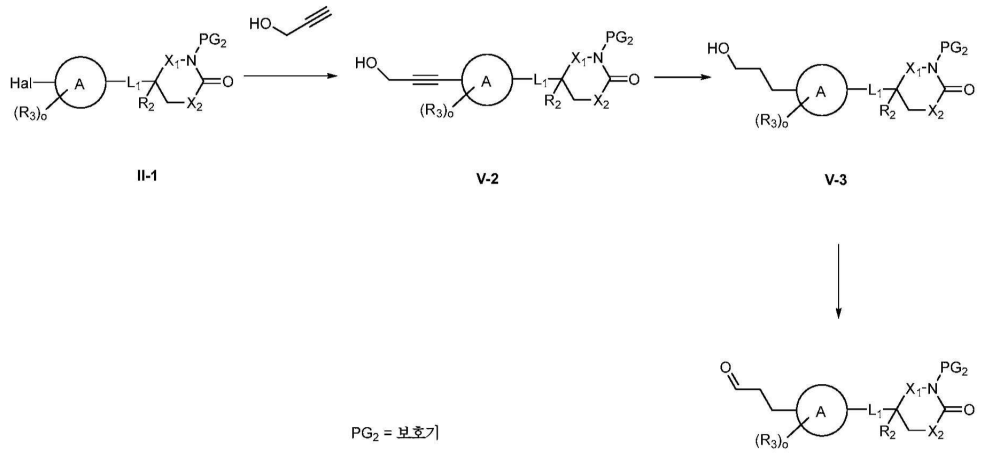
[0641] **반응도식 IV**



[0642]

[0643] 화학식 **IV-5**의 화합물이, 예를 들어 **반응도식 IV**에 제시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 화합물 **III-1**과 5-브로모-2-클로로-피리미딘 사이의 S_NAr 반응을 수행하여 화합물 **IV-2**를 얻을 수 있다. 후속으로 스즈키 반응을 수행하여 화합물 **IV-3**을 얻을 수 있다. 적절한 조건(예를 들어, Pd/C 촉매된 수소화) 하에서 알켄을 환원시킨 후, 보호기를 제거하여(예를 들어, PG = Boc, TFA에 의한 탈보호) 화학식 **IV-5**의 화합물(여기서, W, D, m, n, p, s, R^{c1}, R^{d1}, R^{k} 및 R^{e3}은 본 명세서에 그리고 상기에 정의된 바와 같음)을 얻을 수 있다.

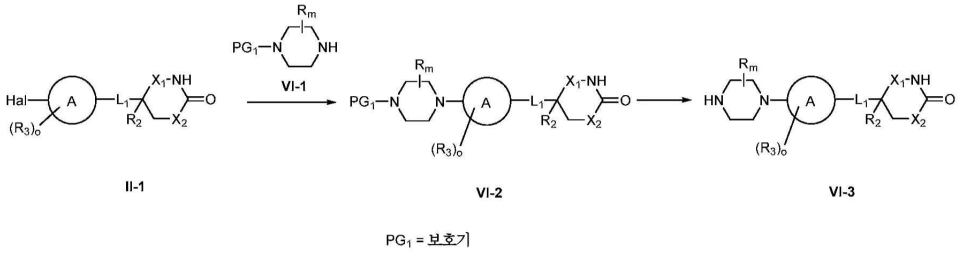
[0644] **반응도식 V**



[0645]

[0646] 화학식 **V-4**의 화합물이, 예를 들어 **반응도식 V**에 제시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 화합물 **II-1**의 Cu(I)-촉매된 알키닐화를 수행하여 화합물 **V-2**를 얻을 수 있다. 적절한 조건(예를 들어, Pd/C 촉매된 수소화) 하에서 알킨을 환원시킨 후, 하이드록실 기의 산화(예를 들어, 데스-마틴(Dess-Martin) 시약 또는 TEMPO)를 수행하여 화학식 **V-4**의 알데하이드(여기서, X_1, X_2, L_1, o, R_2, 및 R_3은 본 명세서에 그리고 상기에 정의된 바와 같음)를 얻는다.

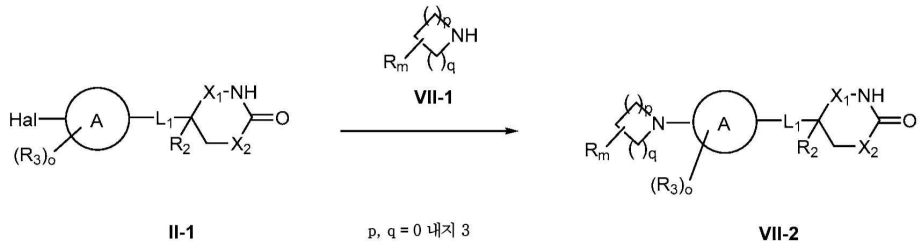
[0647] **반응도식 VI**



[0648]

[0649] 화학식 **VI-3**의 화합물이, 예를 들어 **반응도식 IV**에 제시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 합성 방법(예컨대 비제한적으로, S_NAr 반응, 부흐발트 반응 등)을 사용하여 화합물 **II-1**과 화합물 **VI-1** 사이의 커플링을 수행하여 화합물 **VI-2**를 얻을 수 있다. 보호기를 제거하여 화학식 **VI-3**의 화합물(여기서, X_1, X_2, L_1, o, R_2, R_m, 및 R_3은 본 명세서에 그리고 상기에 정의된 바와 같음)을 얻을 수 있다.

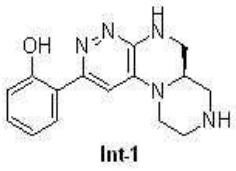
[0650] **반응도식 VII**



[0651]

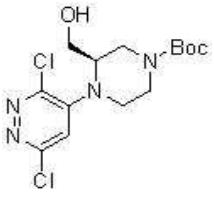
[0652] 화학식 **VII-2**의 화합물이, 예를 들어 **반응도식 VII**에 제시된 순서를 사용하여 합성될 수 있다. 합성 방법(예컨대 비제한적으로, SNAr 반응, 부흐발트 반응 등)을 사용하여 화합물 **II-1**과 화합물 **VII-1** 사이의 커플링을 수행하여 화합물 **VII-2**(여기서, X_1, X_2, L_1, o, p, q, R_2, R_m, 및 R_3은 본 명세서에 그리고 상기에 정의된 바와 같음)를 얻을 수 있다.

[0653] **중간체 1: (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-2-일)페놀 (Int-1)**



[0654]

[0655] *단계 1: tert-부틸 (R)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 합성*

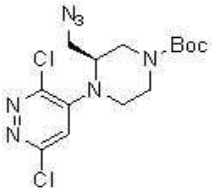


[0656]

[0657] DMF(24 mL) 중 3,4,6-트라이클로로피리다진(5.7 g, 31.08 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(5.95 mL, 34.2 mmol) 및 *tert*-부틸 (*R*)-3-(하이드록시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트(7.1 g, 32.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 45℃로 냉각시키고, 물(17 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을, 침전물이 형성될 때까지 35℃에서 30분 동안 교반하였다. 물(23 mL)의 추가 분량을 서서히 투입하고, 혼합물을 0℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 황백색(off-white) 고체로서 *tert*-부틸 (*R*)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-

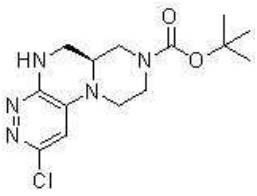
3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(8.5 g, 75.3% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{21}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 363.1; 실측치: 363.1.

[0658] *단계 2: tert-부틸 (R)-3-(아지도메틸)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성*

[0659] 

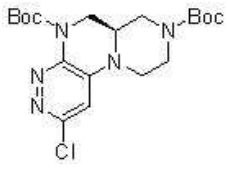
[0660] THF(150 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-(하이드록시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트(5.45 g, 15 mmol) 및 트라이페닐포스핀(4.72 g, 18 mmol)의 용액에, 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(3.54 mL, 18 mmol) 및 DPPA(3.9 mL, 18 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물로 켄칭(quenching)하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜 조(crude) *tert*-부틸 (*R*)-3-(아지도메틸)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(19.4 g, 100% 수율)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. 추정치: 100% 수율, 30% 순도. LCMS m/z: $C_{14}H_{20}Cl_2N_7O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 388.1; 실측치: 388.0.

[0661] *단계 3: tert-부틸 (S)-2-클로로-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트의 합성*

[0662] 

[0663] THF(200 mL) 중 조 *tert*-부틸 (*R*)-3-(아지도메틸)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트(30% 순도, 20.3 g, 15.7 mmol)의 교반된 용액에, 트라이페닐포스핀(4.94 g, 18.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)과 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(8.2 mL, 47.1 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 20시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL) 및 물(100 mL)로 희석시켰다. 수성 층을 분리하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 *tert*-부틸 (*S*)-2-클로로-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(3.1 g, 60% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{21}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 326.1; 실측치: 326.2.

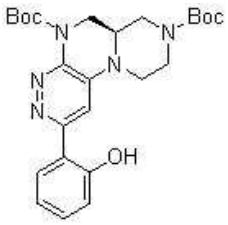
[0664] *단계 4: 다이-tert-부틸 (R)-2-클로로-6a,7,9,10-테트라하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-5,8(6H)-다이카르복실레이트의 합성*

[0665] 

[0666] DCM(120 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-2-클로로-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(3.1 g, 9.52 mmol)의 교반된 용액에, 다이-*tert* 부틸 다이카르보네이트(6.23 g, 28.6 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(1.16 g, 9.52 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 DCM(120 mL) 및 포화 NH_4Cl 수용액(50 mL)으로 희석시켰다. 추가 1시간 후에, 수성 층을 분리하고, DCM으로 추

출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 50% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 다이-*tert*-부틸 (*R*)-2-클로로-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트(3.9 g, 96% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{29}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 426.2; 실측치: 426.3.

[0667] *단계 5: 다이-tert-부틸 (R)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,9,10-테트라하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5,8(6H)-다이카르복실레이트의 합성*

[0668] 

[0669] 1,4-다이옥산(110 mL) 중 다이-*tert*-부틸 (*R*)-2-클로로-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트 및 2-하이드록시페닐 보론산(1.94 g, 14.1 mmol)의 용액에, 실온에서 탄산칼륨(3.89 g, 28.2 mmol) 및 다이클로로메탄과의 착물인 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(0.58 g, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 105℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 200 내지 300 메시, EtOAc/헥산 = 2/1)로 정제하여, 백색 고체로서 다이-*tert*-부틸 (*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트(2.6 g, 5.4 mmol, 76.3% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{25}H_{34}N_5O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 484.3; 실측치: 484.3.

[0670] *단계 6: (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀의 합성*

[0671] DCM(10 mL) 중 다이-*tert*-부틸 (*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트(1.3 g, 2.69 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 2,2,2-트라이플루오로아세트산(4.1 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축 건조시켰다. 잔류물을 MeOH/DCM(1/6, 400 mL) 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(80 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 수성 층을 분리하고, MeOH/DCM(1/6, 80 mL x 4)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 조 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(700 mg, 92% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 284.2; 실측치: 284.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,) δ 14.8 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 3.92-3.94 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H).

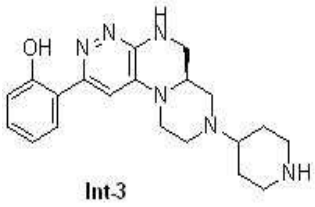
[0672] **중간체 2: (*S*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-2-일)페놀 (Int-2)**

[0673] 

Int-2

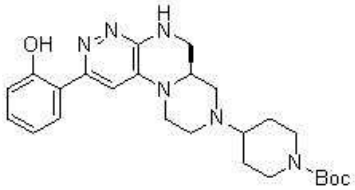
[0674] 중간체 1에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 단계 1에서 *tert*-부틸 (*S*)-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 *tert*-부틸 (*R*)-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{15}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 284.2; 실측치: 284.1.

[0675] **중간체 3: (*S*)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(Int-3)**

[0676] 

Int-3

[0677] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성*

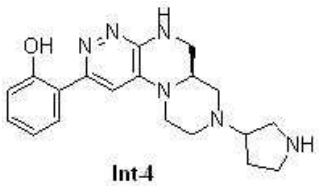
[0678] 

[0679] 메탄올(5 mL) 중 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-2-일)페놀(350 mg, 1.24 mmol) 및 Boc-피페리돈(1.23 g, 6.18 mmol)의 용액에, 실온에서 시아노붕수소화나트륨(233 mg, 3.71 mmol) 및 아세트산(74.2 mg, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 200 내지 300 메시 크기, DCM/MeOH = 1/20)로 정제하여, 고체로서 *tert*-부틸 (*S*)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 0.81mmol, 65.9% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{25}H_{35}N_6O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 467.3; 실측치: 467.2.

[0680] *단계 2: (S)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀의 합성*

[0681] DCM(3 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.43 mmol)의 용액에, 실온에서 2,2,2-트라이플루오로아세트산(3.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에서 농축 건조시켜 조 (*S*)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(150 mg, 0.41 mmol, 95.5% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{20}H_{27}N_6O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 367.2; 실측치: 367.2.

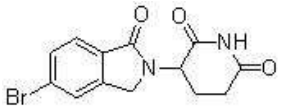
[0682] **중간체 4: 2-((6a*S*)-8-(피롤리딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(Int-4)**

[0683] 

Int-4

[0684] 중간체 3에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 단계 1에서 Boc-3-피롤리디논을 Boc-피페리돈 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{19}H_{25}N_6O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 353.2; 실측치: 353.3.

[0685] **중간체 5: 3-(6-브로모-3-옥소-1*H*-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(Int-5)**

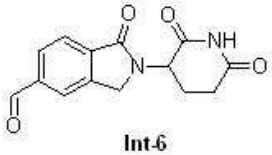


Int-5

[0686]

[0687] DMF(30 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(3.08 g, 10 mmol)의 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-다이온, HCl(Accela, 카탈로그 #: SY030429, 1.81 g, 11 mmol) 및 탄산칼륨(4.15 g, 30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 농축 건조시켰다. 물(50 mL)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 생성된 고체를 EtOAc로 세척하여, 담회색 고체로서 3-(6-브로모-3-옥소-1*H*-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(2.1 g, 65% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{13}H_{12}BrN_2O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 323.0; 실측치: 323.1.

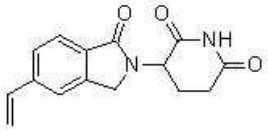
[0688] **중간체 6: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-카르브알데하이드(Int-6)**



Int-6

[0689]

[0690] *단계 1: 3-(1-옥소-5-비닐아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성*



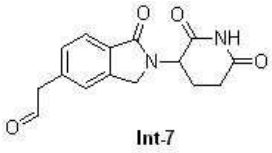
[0691]

[0692] 1,4-다이옥산(2.4 mL) 중 3-(6-브로모-3-옥소-1*H*-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(100 mg, 0.31 mmol), 다이클로로메탄과의 착물인 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(25 mg, 0.03 mmol), 포타슘 비닐트라이플루오로보레이트(83 mg, 0.62 mmol) 및 탄산세슘(302 mg, 0.93 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 물(30 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 MeOH/DCM(1/6)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과액을 감압 하에서 농축시키고 및 0 내지 5% MeOH/DCM을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 주황색 고체로서 3-(1-옥소-5-비닐아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(80 mg, 96% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 271.1; 실측치: 271.1.

[0693] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-카르브알데하이드의 합성*

[0694] 0℃에서 1,4-다이옥산(2 mL) 및 물(2 mL) 중 3-(1-옥소-5-비닐아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(70 mg, 0.26 mmol)의 용액에 과요오드산나트륨(222 mg, 1.04 mmol) 및 오스뮴산칼륨(8.6 mg, 0.03 mmol)을 첨가한 후, 2,6-루티딘(60 uL, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 물로 희석시키고 MeOH/DCM(1/6)으로 추출하고, 합한 유기 상을 Na_2SO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 0% 내지 5% MeOH/DCM으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-카르브알데하이드(45 mg, 64% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{13}N_2O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 273.1; 실측치: 273.2.

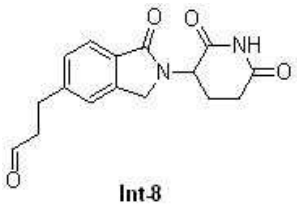
[0695] **중간체 7: 2-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)아세트알데하이드(Int-7)**



[0696] Int-7

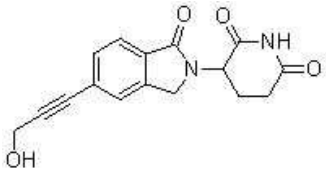
[0697] N_2 분위기 하에서 Pd(*t*-Bu_3P)$_2$(158 mg, 0.31 mmol) 및 무수 불화아연(320 mg, 3.09 mmol)이 담긴 5 mL 바이알에 DMF(4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. DMF(4 mL) 중 3-(6-브로모-3-옥소-1*H*-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(200 mg, 0.62 mmol)을 첨가한 후, 비닐옥시트라이메틸실란(0.92 mL, 6.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하고, MeOH/DCM(1/6, 40 mL)으로 희석시키고, 물로 세척하고, DCM/MeOH로 2회 추출하고, 이어서 염수로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 이어서 5% MeOH/DCM으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)아세트알데하이드(108 mg, 61% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 287.1; 실측치: 287.2.

[0698] **중간체 8: 3-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)프로파날(Int-8).**



[0699] Int-8

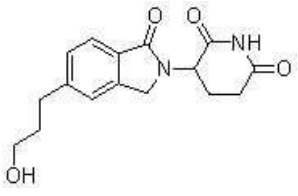
[0700] *단계 1: 3-(5-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성*



[0701]

[0702] N_2 하에서 3-(6-브로모-3-옥소-1*H*-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(168.0 mg, 0.52 mmol), 요오드화구리(I)(9.9 mg, 0.05 mmol), 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(37 mg, 0.05 mmol)의 혼합물이 담긴 격막 캡이 구비된 4 mL 바이알에 DMF(3 mL) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(0.9 mL, 5.2 mmol)을 투입하였다. 혼합물을 3분 동안 계속 N_2로 스파징하고, 스파징 내로 프로프-2-인-1-올(90 μL, 1.56 mmol)을 1분 투입하였다. 혼합물을 60℃에서 20시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 MeOH/DCM(1/6, 30 mL)으로 희석시키고, 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 생성된 여과액을 NH_4Cl 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 10% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 3-(5-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(136 mg, 88% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 299.1; 실측치: 299.1.

[0703] *단계 2: 3-(5-(3-하이드록시프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성*



[0704]

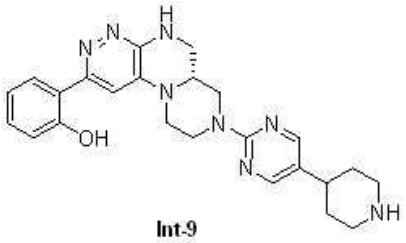
[0705] 메탄올(10 mL) 중 3-(5-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(100 mg,

0.34 mmol) 및 탄소 상의 10% 팔라듐(36 mg, 0.34 mmol)의 혼합물을 H_2 분위기 하에서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 시린지 필터에 통과시키고, 생성된 용액에 새로운 탄소 상의 10% 팔라듐(36 mg, 0.34 mmol)을 투입하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 생성된 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 10% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-(3-하이드록시프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(60 mg, 59% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{19}N_2O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 303.1; 실측치: 303.1.

[0706] *단계 3: 3-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)프로파날*

[0707] DCM(1 mL) 및 THF(1 mL) 중 3-(5-(3-하이드록시프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(12 mg, 0.04 mmol)의 현탁액에 데스-마틴 퍼요오디난(33 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)을 첨가하고, 반응물을 MeOH/DCM(1/6, 10 mL x 3)으로 추출하였다.합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 이어서 5% MeOH/DCM으로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 황백색 고체로서 3-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)프로파날(8 mg, 67% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{17}N_2O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 301.1; 실측치: 301.1

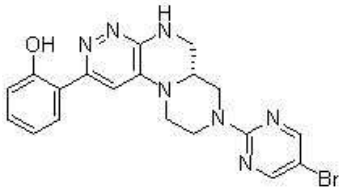
[0708] **중간체 9: (*R*)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(Int-9).**



Int-9

[0709]

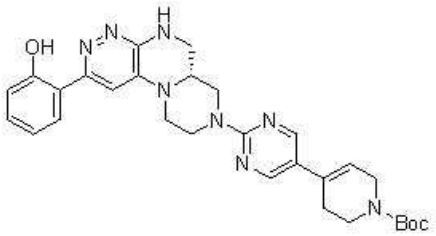
[0710] *단계 1: (R)-2-(8-(5-브로모피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀의 합성*



[0711]

[0712] N_2 하에서 5-브로모-2-클로로피리미딘(75 mg, 0.39 mmol) 및 (*S*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(100 mg, 0.35 mmol)의 혼합물이 담긴 격막이 구비된 20 mL 바이알에 에탄올(2 mL) 및 DMF(1.5 mL)를 투입한 후, Et_3N(60 μL, 0.43 mmol)을 투입하였다. 반응 혼합물을 95 ℃에서 2시간 동안 교반하여, 베이지색 침전물 현탁액으로서 조 (*R*)-2-(8-(5-브로모피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀을 얻었다. 조 현탁액을 후속 반응에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{19}H_{19}BrN_7O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 440.1/442.1; 실측치: 439.9/441.9.

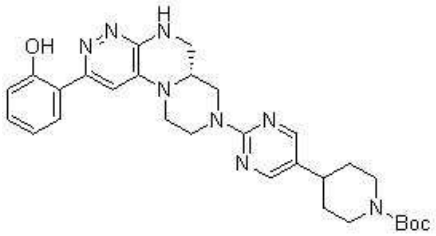
[0713] *단계 2: tert-부틸 (R)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 합성*



[0714]

[0715] DMF(1.1 mL) 및 에탄올(1.5 mL) 중 (*R*)-2-(8-(5-브로모피리미딘-2-일)-6,6*a*,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀의 조 현탁액이 담긴 격막 캡이 구비된 20 mL 바이알에 *N*-Boc-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-보론산 피나콜 에스테르(97 mg, 0.31 mmol), 탄산칼륨(98 mg, 0.71 mmol), 다이클로로메탄과의 착물인 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(21 mg, 0.03 mmol), 및 추가의 DMF(0.70 mL)를 투입하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 N_2로 스파징하고, 이어서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl(10 mL) 및 물(50 mL), 그리고 염수(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피(25 g SiO_2, DCM 중 0→6% MeOH, DCM 중에 습윤-로딩됨)로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 가열하여(약 50℃), 베이지색 고체로서 *tert*-부틸 (*R*)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트(86 mg, 0.16 mmol, 61% 수율(2개의 단계에 걸침))를 얻었다. LCMS m/z: $C_{29}H_{35}N_8O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 543.3; 실측치: 543.1.

[0716] *단계 3: tert-부틸 (R)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트*



[0717]

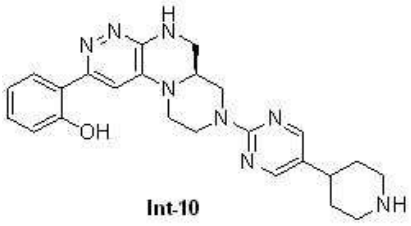
[0718] *tert*-부틸 (*R*)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트(86.5 mg, 0.16 mmol) 및 10 중량% 다이하이드록시팔라듐(습윤)(23 mg, 0.02 mmol)의 혼합물이 담긴 격막 캡이 구비된 4 mL 바이알에 메탄올(0.30 mL) 및 THF(3 mL)를 투입하였다. 혼합물을 30초 동안 N_2, 이어서 2분 동안 H_2로 스파징하고, H_2 벌룬으로 톱핑(topping)하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N_2로 스파징하고, 추가의 10 중량% 다이하이드록시팔라듐(습윤)(25 mg, 0.02 mmol)을 투입하고, 30초 동안 N_2, 이어서 2분 동안 H_2로 스파징하고, H_2 벌룬으로 톱핑하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N_2로 스파징하고, 추가의 10 중량% 다이하이드록시팔라듐(습윤)(10 mg, 0.01 mmol)을 투입하고, 30초 동안 N_2, 이어서 2분 동안 H_2로 스파징하고, H_2 벌룬으로 톱핑하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.45 um PTFE를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 조 *tert*-부틸 (*R*)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트(87 mg, 0.16 mmol, 100% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{29}H_{37}N_8O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 545.3; 실측치: 545.1.

[0719] *단계 4: (R)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

[0720] *tert*-부틸 (*R*)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트(87 mg, 0.16 mmol)가 담긴 격막 캡이 구비된 20 mL

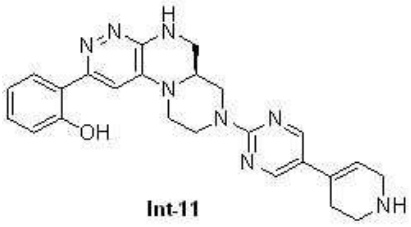
바이알에 DCM(2.5 mL)을 투입한 후, TFA(600 mL, 7.8 mmol)를 투입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 흑색 잔류물로서 (*R*)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀의 TFA 염(120 mg)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{29}N_8O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 445.2; 실측치: 445.0.

[0721] **중간체 10: (*S*)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀**

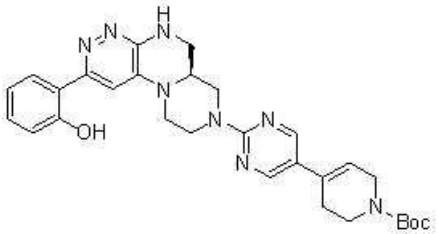
[0722] 

[0723] 중간체 9에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 단계 1에서 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-2-일)페놀을 (*S*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{24}H_{29}N_8O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 445.2; 실측치: 445.1.

[0724] **중간체 11 (S)-2-(8-(5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(Int-11)**

[0725] 

[0726] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트*

[0727] 

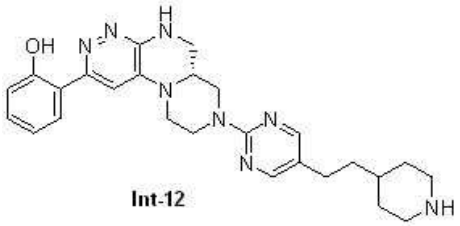
[0728] 중간체 9의 단계 1 및 단계 2에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 단계 1에서 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-2-일)페놀을 (*S*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{29}H_{35}N_8O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 543.3; 실측치: 543.2

[0729] *단계 2: (S)-2-(8-(5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

[0730] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(65 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA(0.46 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, DCM/MeOH 1:6(50 mL) 중에 재용해시키고, 이것에 $NaHCO_3$(10 mL)를 투입하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 DCM/MeOH(1:6)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하

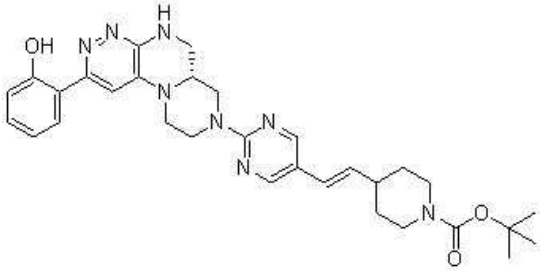
고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 원하는 생성물(48 mg, 90% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{27}N_8O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 443.2; 실측치: 443.2.

[0731] **중간체 12: (R)-2-(8-(5-(2-(피페리딘-4-일)에틸)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(Int-12)**

[0732] 

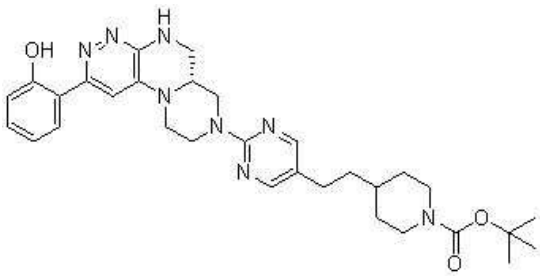
Int-12

[0733] *단계 1: tert-부틸 (R,E)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트*

[0734] 

[0735] N_2 하에서 (*E*)-*tert*-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트(35 mg, 0.10 mmol), 탄산칼륨(33 mg, 0.24 mmol), 및 다이클로로메탄(7.1 mg, 0.01 mmol)과의 착물인 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)의 혼합물이 담긴 격막 캡이 구비된 4 mL 바이알에, DMF(0.37 mL) 및 에탄올(0.49 mL) 중 (*R*)-2-(8-(5-브로모피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(0.9 mL, 0.09 mmol)의 텔레스코핑된(telescoped) 조 반응 혼합물을 투입하였다. 반응 혼합물을 추가 DMF(0.65 mL)(용해성 문제로 인해)로 희석시키고, 1분 동안 N_2로 스파징하고, 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL), 포화 NH_4Cl(5 mL), 및 물(5 mL)로 희석시키고, 셀라이트 플러그를 함유하는 PE 프릿을 통해 진공 여과하였다. 고체를 추가 EtOAc 및 물로 헹구었다. 유기 분획을 분리하고, 물(20 mL), 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 수성 분획을 합하고, EtOAc(20 mL)로 추출하고, 물(10 mL), 및 염수(10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, FCC(12 g SiO_2, DCM 중 0→5% MeOH, DCM 중에 습윤-로딩됨)로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에서 농축시키고, 가열하여(약 50℃), 황갈색 포말로서 *tert*-부틸 (*R,E*)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트(35 mg, 0.061 mmol, 70% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{31}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 571.3; 실측치: 571.2.

[0736] *단계 2: tert-부틸 (R)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트*

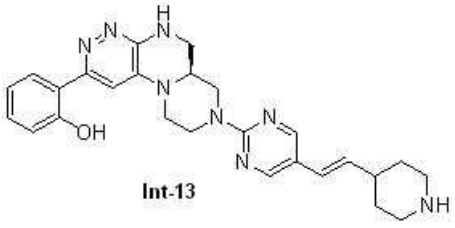
[0737] 

[0738] *tert*-부틸 (*R,E*)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일) 피리미딘-5-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트(35 mg, 0.06 mmol) 및 10 중량% 다이하이드록시팔라듐(습윤)(11.5 mg, 0.01 mmol)의 혼합물이 담긴 격막 캡이 구비된 4 mL 바이알에 메탄올(100 uL) 및 THF(1 mL)를 투입하였다. 혼합물을 30초 동안 N_2, 이어서 1분 동안 H_2로 스파징하고, H_2 벌룬으로 톱핑하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.45 um PTFE 프릿을 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 베이지색 고체로서 조 *tert*-부틸 (*R*)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(35 mg, 0.061 mmol, 100% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{31}H_{41}N_8O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 573.3; 실측치: 573.2.

[0739] *단계 3: (R)-2-(8-(5-(2-(피페리딘-4-일)에틸)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

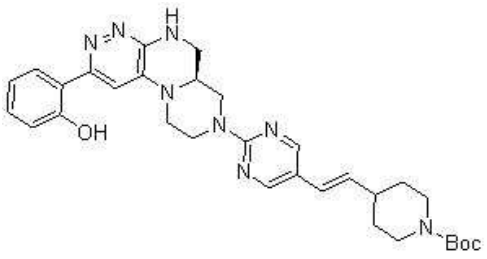
[0740] *tert*-부틸 (*R*)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(35 mg, 0.06 mmol)가 담긴 격막 캡이 구비된 4 mL 바이알에 DCM(1 mL)을 투입한 후, TFA(300 mL, 3.9 mmol)를 투입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 흑색 잔류물로서 (*R*)-2-(8-(5-(2-(피페리딘-4-일)에틸)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*] 피리다진-2-일)페놀의 TFA 염(45 mg)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{33}N_8O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 473.3; 실측치: 473.0.

[0741] **중간체 13: (S,E)-2-(8-(5-(2-(피페리딘-4-일)비닐)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(Int-13)**

[0742] 

Int-13

[0743] *단계 1:tert-부틸 (S,E)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트*

[0744] 

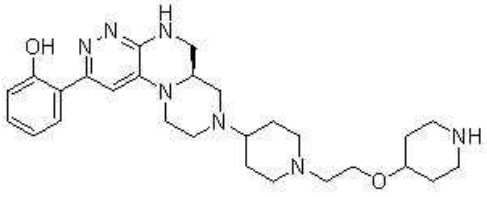
[0745] 중간체 12의 단계 1에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 (*S*)-2-(8-(5-브로모피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀을 (*R*)-2-(8-(5-브로모피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{31}H_{39}N_8O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 571.3; 실측치: 571.2.

[0746] *단계 2: (S,E)-2-(8-(5-(2-(피페리딘-4-일)비닐)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

[0747] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 (S,E)-4-(2-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트(12.0 mg, 0.02 mmol)의 용액에 TFA(0.3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시

키고, DCM/MeOH(1/6, 30 mL) 중에 재용해시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 수성 층을 DCM/MeOH(1/6)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과액을 진공 하에서 농축시켜 (S,E)-2-(8-(5-(2-(피페리딘-4-일)비닐)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(8 mg, 81% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{31}N_8O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 471.2; 실측치: 471.2.

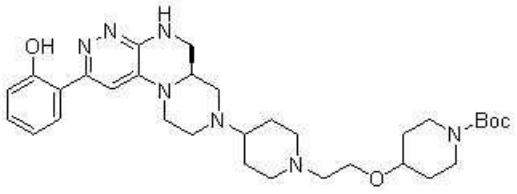
[0748] **중간체 14: (S)-2-(8-(1-(2-(피페리딘-4-일옥시)에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(Int-14)**



Int-14

[0749]

[0750] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트*



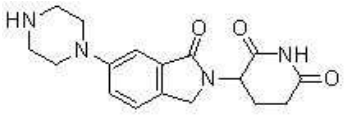
[0751]

[0752] DMF(2 mL) 중 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀(18 mg, 0.05 mmol) 및 tert-부틸 4-(2-옥소에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(14 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(31 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 15분 후에, 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 분취용 HPLC(Prep-HPLC)로 정제하였다. 분획을 수집하고, $NaHCO_3$로 중화시켰다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과액을 진공 하에서 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시) 피페리딘-1-카르복실레이트(16 mg, 55% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{32}H_{48}N_7O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 594.4; 실측치: 594.3.

[0753] *단계 2: (S)-2-(8-(1-(2-(피페리딘-4-일옥시)에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

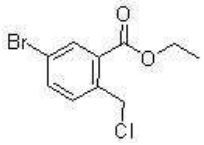
[0754] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시) 피페리딘-1-카르복실레이트(16 mg, 0.03 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 TFA(0.21 mL)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축 건조시키고, DCM/MeOH(1/6, 30 mL) 중에 재용해시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 수성 층을 DCM/MeOH(1/6)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과액을 진공 하에서 농축시켜 (S)-2-(8-(1-(2-(피페리딘-4-일옥시)에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(12 mg, 90% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{27}H_{40}N_7O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 494.3; 실측치: 494.2.

[0755] **중간체 15: 3-(1-옥소-6-(피페라진-1-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(Int-15)**



[0756] Int-15

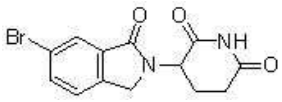
[0757] *단계 1: 에틸 5-브로모-2-(클로로메틸)벤조에이트*



[0758]

[0759] 6-브로모아이소벤조푸란-1(3*H*)-온(1.56 g, 7.33 mmol)이 담긴 100 mL 둥근바닥 플라스크에 무수 에탄올(22 mL)을 첨가하였다. 용액을 72℃로 가열하고, 이어서 염화티오닐(3.12 mL, 43.0 mmol)을 6시간에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 얼음 상의 물 중에 희석시키고, 이어서 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 FCC(12 g의 SiO_2, 헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고 농축시켜, 황갈색 오일/고체로서 에틸 5-브로모-2-(클로로메틸)벤조에이트(1.57 g, 5.65 mmol, 77.1% 수율)를 얻었다.

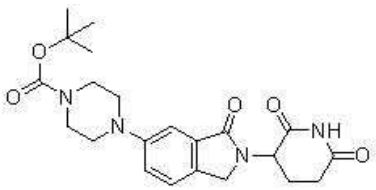
[0760] *단계 2: 3-(6-브로모-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*



[0761]

[0762] 에틸 5-브로모-2-(클로로메틸)벤조에이트(1.57 g, 5.66 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온, HCl(1.08 g, 6.56 mmol) 및 DMF(8 mL)가 담긴 40 ml 바이알에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(4.0 mL, 22.96 mmol)을 첨가하였다. 용액을 하룻밤 90℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 50 mL의 물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 고체를 EtOAc, 헥산 및 최소한의 메탄올로 세척하여, 담자색 고체 3-(6-브로모-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(1.12 g, 3.46 mmol, 61.2% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.39 (q, J = 12.3, 16.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H). LCMS m/z: $C_{13}H_{12}BrN_2O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 323.0/325.0; 실측치: 323.1/324.9

[0763] *단계 3: tert-부틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트*



[0764]

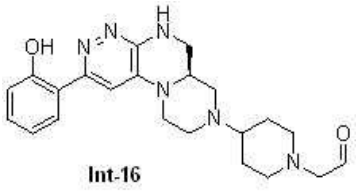
[0765] 3-(6-브로모-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(176.0 mg, 0.54 mmol), tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트(166.0 mg, 0.89 mmol), RuPhosPd G2(49.0 mg, 0.06 mmol) 및 탄산세슘(400.0 mg, 1.23 mmol)이 담긴 바이알에 DMSO(2 mL)를 첨가하였다. 용액을 질소로 3분 동안 스파징하고, 이어서 하룻밤 100℃로 가열하였다. 반응물을 다이옥산 중 4N HCl로 켄칭하고(pH = 약 7로 조정됨), DMSO 중에 50 mg/ml로 희석시켰다. 아세토니트릴을 사용하여 용액을 약 12 mg/ml로 추가로 희석시키고, 여과하였다. 여과액을 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters Sunfire C18, 물(0.1% TFA) 중 29.8 내지 49.8% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 정제하여, 백색 고체로서 *tert*-부틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트(48 mg, 0.11 mmol, 20.5% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{22}H_{29}N_4O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 429.2; 실측치:

429.1.

[0766] *단계 4: 3-(1-옥소-6-(피페라진-1-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

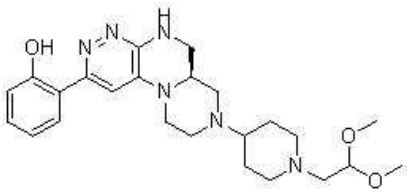
[0767] *tert*-부틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트(48.0 mg, 0.11 mmol) 및 1,4-다이옥산(0.50 mL)이 담긴 20 ml 바이알에 다이옥산 중 4N HCl(0.5 mL, 2 mmol)을 적가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 HCl 염으로서의 3-(3-옥소-5-피페라진-1-일-1H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(37 mg, 0.10 mmol, 90.5% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{21}N_4O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 329.2; 실측치: 329.0.

[0768] **중간체 16: (*S*)-2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)아세트알데하이드**

[0769] 

Int-16

[0770] *단계 1: (S)-2-(8-(1-(2,2-다이메톡시에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

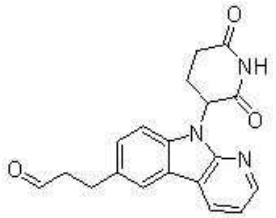
[0771] 

[0772] (*S*)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(11.0 mg, 0.03 mmol), 중탄산나트륨(29.0 mg, 0.35 mmol) 및 DMF(300 uL)가 담긴 20 ml 바이알에 2-브로모-1,1-다이메톡시에탄(5.0 uL, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 80℃로 가열하였다. 반응물을 5 ml의 MeOH 및 5 ml의 아세토니트릴로 희석시키고, 이어서 여과하였다. 용액을 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters Sunfire C18, 물(0.1% TFA) 중 5 내지 25% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 정제하여 TFA 염으로서의 (*S*)-2-(8-(1-(2,2-다이메톡시에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(9.3 mg, 0.013 mmol, 40.6% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{35}N_6O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 455.3; 실측치: 455.1.

[0773] *단계 2: (S)-2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)아세트알데하이드*

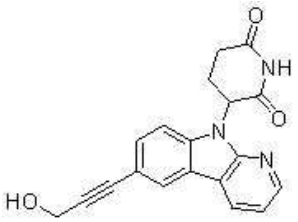
[0774] (*S*)-2-(8-(1-(2,2-다이메톡시에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀; 다이-2,2,2-트라이플루오로아세트산(9.3 mg, 0.01 mmol)이 담긴 바이알에, 1,4-다이옥산(200 μL) 및 6 M 염산(aq)(200.0 μL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여, 황색 고체로서 HCl 염으로서의 (*S*)-2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)아세트알데하이드(6.5 mg, 0.013 mmol, 99.1% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{22}H_{31}N_6O_3$ $[M+H_2O+H]^+$에 대한 계산치: 427.2; 실측치: 427.1.

[0775] **중간체 17: 3-(9-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌-6-일)프로파날(Int-17)**



[0776] Int-17

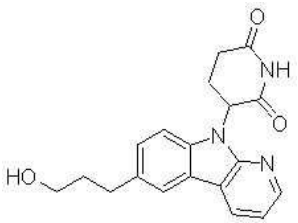
[0777] *단계 1: 3-(6-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온*



[0778]

[0779] DMF(5 mL) 중 3-(6-브로모-9*H*-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온(국제 특허 출원 공개 WO2020010227호에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 356.4 mg, 1.0 mmol), 비스(트라이페닐-포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(69.8 mg, 0.10 mmol), 및 요오드화구리(I)(18.9 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(1.73 mL, 9.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1분 동안 N_2로 스피징하였다. 프로프-2-인-1-올(0.17 mL, 2.99 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 N_2로 스파징하였다. 하룻밤 교반하면서 60℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 추가의 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(139.7 mg, 0.20 mmol), 요오드화구리(I)(37.9 mg, 0.20 mmol) 및 프로프-2-인-1-올(0.17 mL, 2.99 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 N_2로 다시 스파징하고, 이어서 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여, 주황색 고체로서 3-(6-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온(135 mg, 0.41 mmol, 41% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{16}N_3O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 334.1; 실측치: 333.9.

[0780] *단계 2: 3-(6-(3-하이드록시프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온*



[0781]

[0782] 3-(6-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온(133.0 mg, 0.40 mmol) 및 Pd/C(10 중량% Pd, 44.0 mg)가 담긴 바이알을 소기하고, N_2(4x)로 재충전하였다. EtOAc(8 mL) 및 MeOH(3.2 mL)를 서서히 첨가하고, 바이알을 소기하고, N_2(4x)로 재충전하였다. 이어서, 바이알을 소기하고, H_2(벌룬)(4x)로 재충전하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 바이알을 소기하고, N_2(4x) 및 추가의 Pd/C(10 중량% Pd, 88.0 mg)로 재충전하였다. 반응 혼합물을 전술된 바와 같이 H_2 분위기 하에 두고, 실온에서 추가 2일 동안 교반을 재개하였다. 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH를 사용하여 셀라이트 패드를 세척한 후, 여과액을 농축시켜 조 3-(6-(3-하이드록시프로필)-9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온(약 70% 순도, 대략 90 mg의 원하는 생성물, 68% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{19}H_{20}N_3O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 338.1; 실측치: 338.0.

[0783] *단계 3: 3-(9-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-9H-피리도[2,3-b]인돌-6-일)프로파날*

[0784] 0℃에서 DCM(4 mL) 중 조 3-(6-(3-하이드록시프로필)-9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온(84.0 mg, 0.25 mmol)에 데스-마틴 퍼요오디난(158.41 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 실온이 되게 하였다. 실온에서 3시간의 교반 후에, 반응물을 2 mL의 포화 Na_2CO_3 수용액 및 2 mL의 포화 $Na_2S_2O_3$ 수용액으로 희석시켰다. 혼합물을 1:1 THF/EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 주황색 고체로서 조 3-(9-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-9*H*-피리도[2,3-*b*]인돌-6-일) 프로파날(약 60% 순도)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{19}H_{18}N_3O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 336.1; 실측치: 336.0.

[0785] **중간체 18: (R)-4-플루오로-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀**

[0786] 

[0787] Int-18

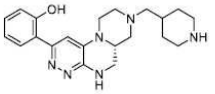
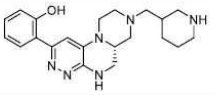
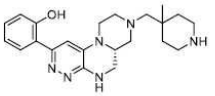
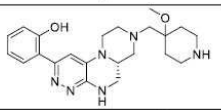
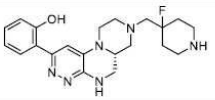
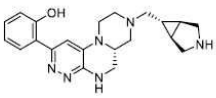
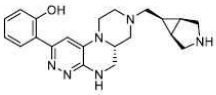
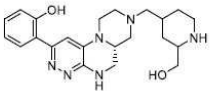
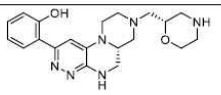
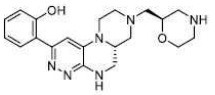
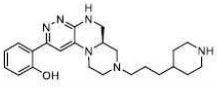
[0788] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-1의 제조에 기재된 절차에 의해 Int-18을 제조하였다. LCMS m/z: $[M+H]^+$에 대한 계산치: 302.1; 실측치: 302.1.

[0789] **중간체 19 내지 중간체 46:**

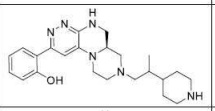
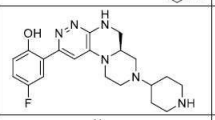
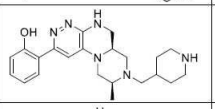
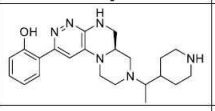
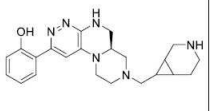
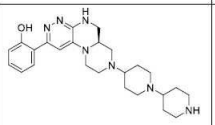
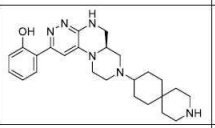
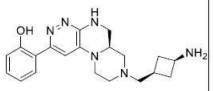
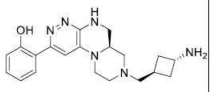
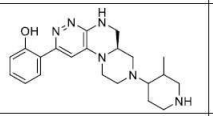
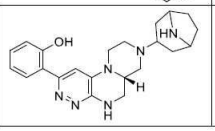
[0790] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-3을 제조하는 데 사용된 방법에 의해 하기 표 2에 제시된 중간체를 제조하였다.

[0791] [표 2]

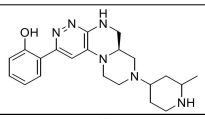
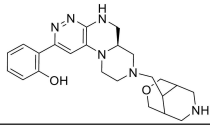
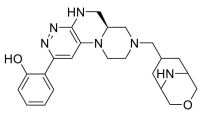
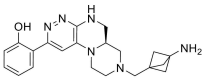
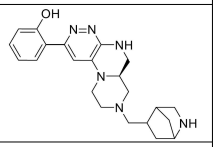
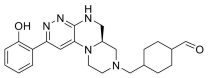
중간체 19 내지 중간체 46

중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-19		(S)-2-(8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	381.2	381.2
Int-20		2-((6aS)-8-(피페리딘-3-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	381.2	381.3
Int-21		(S)-2-(8-((4-메틸피페리딘-4-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	395.2	395.2
Int-22		(S)-2-(8-((4-메톡시피페리딘-4-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	411.2	411.3
Int-23		(S)-2-(8-((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	399.2	399.2
Int-24		2-((S)-8-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로 -5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀	379.2	379.1
Int-25		2-((S)-8-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로 -5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀	379.2	379.2
Int-26		2-((6aS)-8-((2-(하이드록시메틸)피페리딘-4-일) 메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로 -5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀	411.2	411.0
Int-27		2-((S)-8-(((S)-모르폴린-2-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	383.2	383.2
Int-28		2-((S)-8-(((R)-모르폴린-2-일) 메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로 -5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀	383.2	383.1
Int-29		(S)-2-(8-(3-(피페리딘-4-일) 프로필)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로 -5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀	409.3	409.3

[0792]

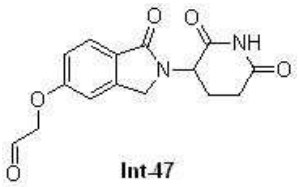
중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-30		2-((6aS)-8-(2-(피페리딘-4-일) 프로필)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로 -5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	409.3	409.2
Int-31		(S)-4-플루오로-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	385.2	385.3
Int-32		2-((6aS,9S)-9-메틸-8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	395.3	395.2
Int-33		2-((6aS)-8-(1-(피페리딘-4-일) 에틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	395.3	395.2
Int-34		2-((6aS)-8-((3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-7-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	393.2	393.1
Int-35		(S)-2-(8-([1,4'-바이피페리딘]-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	450.3	450.2
Int-36		(S)-2-(8-(3-아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	435.3	435.2
Int-37		2-((S)-8-(((1s,3R)-3-아미노사이클로부틸)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	367.2	367.1
Int-38		2-((S)-8-(((1r,3S)-3-아미노사이클로부틸)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	367.2	367.2
Int-39		2-((6aS)-8-(3-메틸피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	381.2	381.1
Int-40		2-((6aS)-8-(8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀	393.2	393.2

[0793]

중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-41		2-((6aS)-8-(2-메틸피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	381.2	381.2
Int-42		2-((6aS)-8-((3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	423.2	423.1
Int-43		2-((6aS)-8-((3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로 -5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀	423.2	423.2
Int-44		(S)-2-(8-((3-아미노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일) 메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	379.2	379.0
Int-45		2-((6aS)-8-((2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일) 메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀	393.2	393.1
Int-46		(S)-4-((2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 사이클로헥산-1-카르브알데하이드	408.2	408.2

[0794]

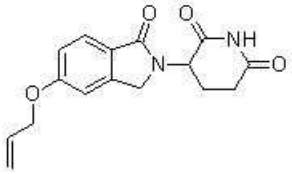
[0795] **중간체 47: 2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아세트알데하이드**



Int-47

[0796]

[0797] *단계 1: 3-(5-(알릴옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*



[0798]

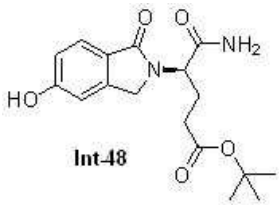
[0799] 0℃에서 DMF(2.5 mL) 중 3-(6-하이드록시-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(국제 특허 출원 공개 WO 2018/071606호에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 200 mg, 0.77 mmol) 및 K_2CO_3(106 mg, 0.77 mmol)의 교반된 혼합물에 알릴 브로마이드(102 mg, 0.85 mmol)를 서서히 첨가하였다. 30분 후에, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 25 ° 까지 가온하였다. 추가 14시간 후에, 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeOH를 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서의 원하는 생성물(52 mg, 0.17mmol, 22.5% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 301.1; 실측치: 301.2.

[0800] *단계 2: 2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아세트알데하이드(Int-18)*

[0801] DCM(30 mL) 중 3-(3-옥소-6-프로프-2-에녹시-1H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(177 mg, 0.59 mmol)의 교반된 혼합물에 -78℃에서 O_3를 첨가하였다. 10분 후에, 다이메틸 설파이드를 첨가하였다. 추가 1시간 후에, 혼합물을 농축시켜 조 생성물 2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-아이소인돌-5-일]옥시]아세트알데

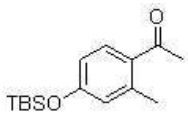
하이드(170 mg, 0.45 mmol, 76.3% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{15}N_2O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 303.1; 실측치: 303.1.

[0802] **중간체 48: tert-부틸 (R)-5-아미노-4-(5-하이드록시-1-옥소아이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**



[0803]

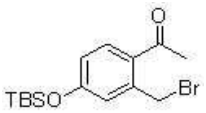
[0804] *단계 1: 1-(4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-메틸페닐)에탄-1-온*



[0805]

[0806] DCM(200 mL) 중 메틸 4-하이드록시-2-메틸벤조에이트(25.0 g, 150 mmol) 및 이미다졸(51.2 g, 752 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 TBSCl(34.0 g, 226 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후에, 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고, DCM(300 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서의 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1)로 정제하여 원하는 생성물(46.2 g, 140 mmol, 93.1% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{25}O_2Si$(M+H)+에 대한 계산치 = 265.2; 실측치: 265.3. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44-6.47 (m,2H), 3.63 (S, 3H), 2.34 (S, 3H), 0.77 (S, 9H), 0.00 (S, 6H).

[0807] *단계 2: 메틸 2-(브로모메틸)-4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시벤조에이트*



[0808]

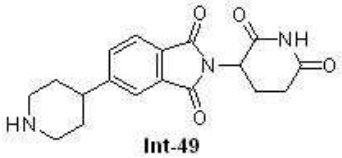
[0809] 사염화탄소(40 mL) 중 메틸 4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-메틸벤조에이트(3.0 g, 10.7 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 NBS(2.3 g, 12.8 mmol) 및 AIBN(0.09 g, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 80℃로 가열하였다. 추가 2.5시간 후에, 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 다이클로로메탄(100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(100 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서의 컬럼 크로마토그래피(PE)로 정제하여 메틸 2-(브로모메틸)-4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시벤조에이트(3.0 g, 8.3 mmol, 78% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{24}BrO_2Si$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 343.1; 실측치: 343.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.83 (S, 2H), 3.80 (S, 3H), 0.89 (S, 9H), 0.13 (S, 6H).

[0810] *단계 3: tert-부틸 (R)-5-아미노-4-(5-하이드록시-1-옥소아이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(Int-19)*

[0811] MeCN(70 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시벤조에이트(5.0 g, 13.91 mmol) 및 tert-부틸 (4R)-4,5-다이아미노-5-옥소펜타노에이트(2.81 g, 13.91 mmol)의 혼합물에 DIEA(9.2 mL, 55.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다.

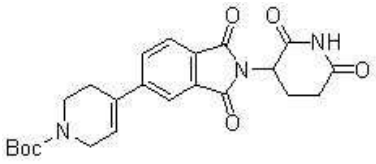
[0812] 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, EA(50 mL x 4)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서의 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 원하는 생성물(2.0 g, 5.5 mmol, 39.6% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{23}N_2O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 335.16; 실측치: 335.2.

[0813] **중간체 49: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



[0814] Int-49

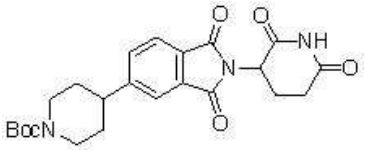
[0815] *단계1: tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1- 카르복실레이트*



[0816]

[0817] DMF(10 mL) 중 5-브로모-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온(500 mg, 1.48 mmol), N-Boc-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-보론산 피나콜 에스테르(459 mg, 1.48 mmol), K_3PO_4(787 mg, 3.71 mmol) 및 $Pd(dppf)_2Cl_2$(218 mg, 0.30 mmol)의 용액을 질소 하에서 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 1 / 1)로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 생성물(532 mg, 82% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{26}N_3O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 440.2; 실측치: 384.0 (M+H-56).

[0818] *단계 2: tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트*



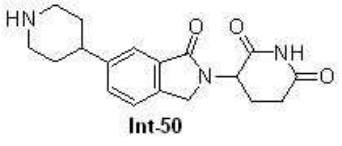
[0819]

[0820] THF(5 mL) 중 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(638 mg, 1.45 mmol) 및 Pd/C(10%, 15.4 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 수소 하에서 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜, 백색 고체로서 원하는 생성물(523 mg, 82% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{28}N_3O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 442.2; 실측치: 386.0 (M+H-56).

[0821] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-피페리딘-4-일아이소인돌-1,3-다이온*

[0822] DCM(4 mL) 중 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(523 mg, 1.18 mmol) 및 HCl/1,4-다이옥산(4 M, 3 mL, 11.9 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켜 HCl 염으로서의 원하는 생성물(403 mg, 100% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{18}H_{20}N_3O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 342.2; 실측치: 342.0.

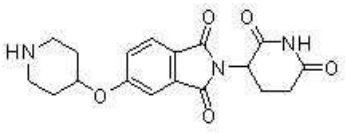
[0823] **중간체 50: 3-(1-옥소-6-(피페리딘-4-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



[0824] Int-50

[0825] 적절한 출발 물질을 사용하여, 중간체 49에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $C_{18}H_{22}N_3O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 328.2; 실측치: 328.2.

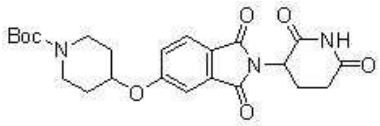
[0826] **중간체 51: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일옥시)아이소인돌린-1,3-다이온**



Int-51

[0827]

[0828] *단계 1: tert-부틸 4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트*



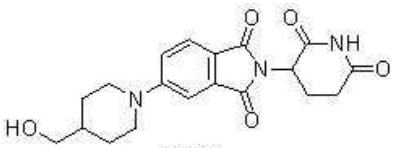
[0829]

[0830] DMF(10 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-하이드록시아이소인돌-1,3-다이온(미국 특허 출원 공개 제20180099940호에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 500 mg, 1.82 mmol), tert-부틸 4-(4-메틸페닐)설포닐옥시피페리딘-1-카르복실레이트(648 mg, 1.82 mmol)의 교반된 용액에 K_2CO_3(756 mg, 5.47 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃로 가열하였다. 16시간 후에, 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 조 tert-부틸 4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(680 mg, 1.49 mmol, 81.5% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{28}N_3O_7$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 458.2; 실측치: $(M+H-100)^+$ = 358.2

[0831] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일옥시)아이소인돌린-1,3-다이온*

[0832] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]옥시피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.44 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 다이옥산 중 4M HCl(1.25 mL, 5 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 TFA 염으로서의 원하는 생성물(128 mg, 0.36 mmol, 81.9% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{18}H_{20}N_3O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 358.2; 실측치: 358.2

[0833] **중간체 52: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온:**



Int-52

[0834]

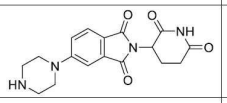
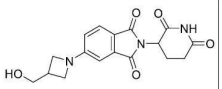
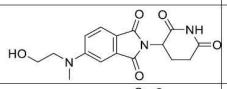
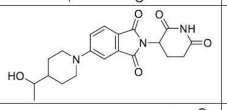
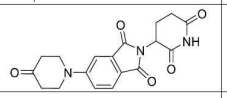
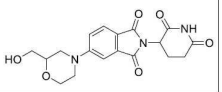
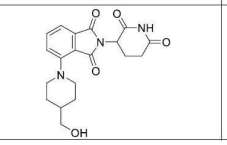
[0835] *N*-메틸피롤리돈(7.2 mL) 중 2-(2,6-다이옥소-3-피페리디닐)-5-플루오로-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온(1.00 g, 3.62 mmol) 및 4-피페리딘메탄올(625 mg, 5.43 mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(2.52 mL, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 에틸 아세테이트(80 mL)로 희석시키고, 포화 염화나트륨 수용액(60 mL), 그리고 이어서 물(60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 유기 층을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0 내지 100% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(1.22 g, 91%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{21}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 372.1; 실측치: 372.1.

[0836] **중간체 53 내지 중간체 60:**

[0837] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-52를 제조하는 데 사용된 방법에 의해 하기 표 3에 제시된 중간체를 제조하였다.

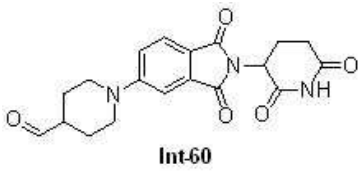
[0838] [표 3]

중간체 53 내지 중간체 60

중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-53		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	343.1	343.1
Int-54		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	344.1	344.1
Int-55		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[2-하이드록시에틸 (메틸)아미노]아이소인돌-1,3-다이온	332.1	332.2
Int-56		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	386.2	386.1
Int-57		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-옥소피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	356.1	356.0
Int-58		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(하이드록시메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온	374.1	374.1
Int-59		2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	372.2	372.2

[0839]

[0840] **중간체 60: 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드**



Int-60

[0841]

[0842] DCM(25 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(500 mg, 1.35 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 데스-마틴 퍼요오디난(1.71 g, 4.04 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(447 mg, 0.63 mmol, 46.7% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{20}N_3O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 370.2; 실측치: 370.0.

[0843] **중간체 61: 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카르브알데하이드**

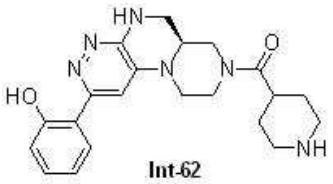


Int-61

[0844]

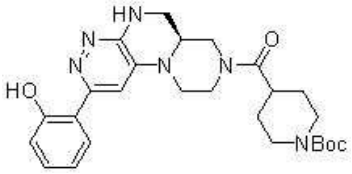
[0845] 적절한 출발 물질을 사용하여, 중간체 60에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $C_{19}H_{20}N_3O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 370.1; 실측치: 370.0.

[0846] **중간체 62: (S)-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(피페리딘-4-일)메타논:**

[0847] 

Int-62

[0848] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성*

[0849] 

[0850] 0℃에서 *N,N*-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 *N*-Boc-아이소니페코트산(60 mg, 0.262 mmol)의 교반 중인 용액에 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(150 mg, 0.394 mmol) 및 트라이에틸아민(211 μL, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 2-[(10R)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-4-일]페놀; 다이하이드로클로라이드(80 mg, 0.253 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 23℃로 가온하면서 추가 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-C18, 물(0.1% TFA) 중 20.2 내지 40.2% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 황백색 고체로서 tert-부틸 (S)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 트라이플루오로아세트산 염(113 mg, 73%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{34}N_6O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 495.3; 실측치: 495.2

[0851] *단계 2: (S)-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(피페리딘-4-일)메타논의 합성*

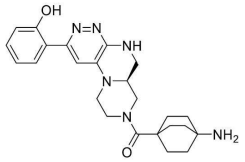
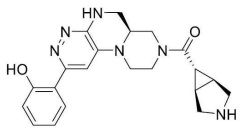
[0852] 다이클로로메탄(7.1 mL) 중 트라이플루오로아세트산 염 tert-부틸 (S)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트(113 mg, 0.186 mmol)의 교반 중인 용액에 트라이플루오로아세트산(956 μL, 12.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 황백색 오일로서 (S)-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(피페리딘-4-일)메타논의 트라이플루오로아세트산 염(94 mg, 99%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{21}H_{26}N_6O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 395.2; 실측치: 395.1.

[0853] **중간체 63 및 중간체 64:**

[0854] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-62를 제조하는 데 사용된 방법에 의해 하기 표 4에 제시된 중간체를 제조하였다.

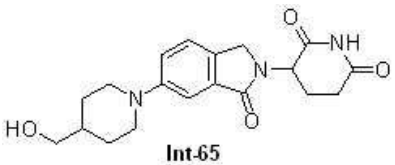
[0855] [표 4]

중간체 63 및 중간체 64

중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-63		(S)-(4-아미노바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메타논	435.2	435.1
Int-64		((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메타논	393.2	393.1

[0856]

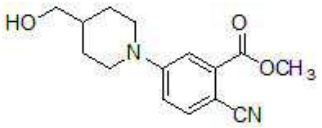
[0857] **중간체 65: 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Int-65

[0858]

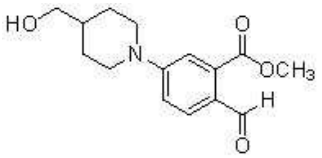
[0859] *단계 1: 메틸 2-시아노-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성*



[0860]

[0861] 다이메틸 설폭사이드(22.3 mL) 중 메틸 2-시아노-5-플루오로벤조에이트(2.00 g, 11.2 mmol) 및 4-피페리딘메탄올(1.67 g, 14.5 mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(5.83 mL, 33.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 분액 깔때기에 옮겼다. 희석된 반응 혼합물을 포화 염화나트륨 수용액(50 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 유기 층을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0 내지 100% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 메틸 2-시아노-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(3.02 g, 98% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{18}N_2O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 275.1; 실측치: 275.1.

[0862] *단계 2: 메틸 2-포르밀-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성*



[0863]

[0864] 피리딘(26.3 mL) 중 메틸 2-시아노-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(3.00 g, 10.9 mmol), 차아인산나트륨 1수화물(11.7 g, 111 mmol), 및 아세트산(12.7 mL, 222 mmol)의 용액에 물 중 슬러리(28 mL)로서의 라니 니켈(1.97 g, 33.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 8시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 세척하였다. 여과액을 분액 깔때기에 옮겼다. 희석된 생성물 혼합물을 물(150 mL)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(75 x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 유기 층을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0 내지 100% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로

정제하여, 황색 오일로서 메틸 2-포르밀-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(2.31 g, 76%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{19}NO_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 278.1; 실측치: 278.1.

[0865] *단계 3: 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온의 합성*

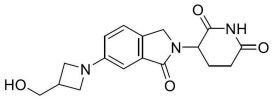
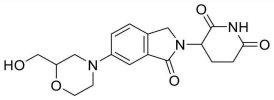
[0866] 다이클로로메탄(48.8 mL) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(48.8 mL) 중 메틸 2-포르밀-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(2.40 g, 8.65 mmol)의 교반 중인 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(1.85 g, 11.3 mmol)를 첨가한 후, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(3.77 mL, 21.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 냉각된 반응 혼합물에 아세트산(5.94 mL, 104 mmol)을 첨가한 후, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(5.50 g, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃로 서서히 가온되게 하고, 추가 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 물(10 mL)로 희석시켰다. 희석된 생성물 혼합물을 추가의 가스 발생이 관찰되지 않을 때까지 포화 중탄산나트륨 수용액으로 염기성화하였다. 염기성화된 생성물 혼합물을 여과하였다. 체류물(retentate)을 물(10 mL x 2)로 세척하였다. 체류물을 수집하고, 진공 하에 두어서, 회백색 고체로서 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(1.95 g, 63%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{23}N_3O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 358.1; 실측치: 358.1.

[0867] **중간체 66 및 중간체 67:**

[0868] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-65를 제조하는 데 사용된 방법에 의해 하기 표 5에 제시된 중간체를 제조하였다.

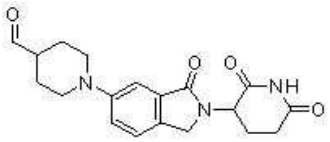
[0869] [표 5]

중간체 66 및 중간체 67

중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-66		3-(6-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	330.1	330.2
Int-67		3-(6-(2-(하이드록시메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	360.1	360.1

[0870]

[0871] **중간체 68: 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드**

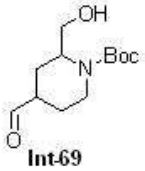


Int-68

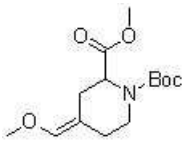
[0872]

[0873] DCM(10 mL) 및 DMF(2 mL) 중 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(191 mg, 0.53 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 데스-마틴 퍼요오디난(453 mg, 1.07 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μm, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(116 mg, 0.33 mmol, 61.1% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 356.2; 실측치: 356.2.

[0874] **중간체 69: tert-부틸 4-포르밀-2-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트**

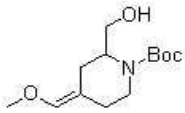
[0875] 

[0876] *단계 1: 1-O-tert-부틸 2-O-메틸 (4E)-4-(메톡시메틸리덴)피페리딘-1,2-다이카르복실레이트*

[0877] 

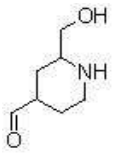
[0878] THF(45 mL) 중 (메톡시메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드(3.36 g, 9.79 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 포타슘 tert-부톡사이드(1.10 g, 9.79 mmol)를 첨가하였다. 0.5시간 후에, THF(6 mL) 중 1-O-tert-부틸 2-O-메틸 4-옥소피페리딘-1,2-다이카르복실레이트(840 mg, 3.26 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고, 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 (PE / EA = 5 / 1)을 사용하는 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 1-O-tert-부틸 2-O-메틸 (4E)-4-(메톡시메틸리덴)피페리딘-1,2-다이카르복실레이트(795 mg, 2.79 mmol, 85.3% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{24}NO_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 286.2; 실측치: 186.2 (M+H-100).

[0879] *단계 2: tert-부틸 (4Z)-2-(하이드록시메틸)-4-(메톡시메틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트*

[0880] 

[0881] THF(50 mL) 및 MeOH(2.6 mL) 중 1-O-tert-부틸 2-O-메틸 (4Z)-4-(메톡시메틸리덴) 피페리딘-1,2-다이카르복실레이트(795 mg, 2.79 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 $LiBH_4$(606 mg, 27.86 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 tert-부틸 (4Z)-2-(하이드록시메틸)-4-(메톡시메틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트(902 mg, 2.63 mmol, 94.4% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{13}H_{24}NO_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 258.2; 실측치: 158.2 (M+H-100).

[0882] *단계 3: 2-(하이드록시메틸)피페리딘-4-카르브알데하이드*

[0883] 

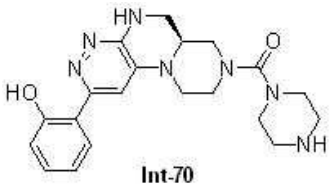
[0884] THF(20 mL) 중 tert-부틸 (4Z)-2-(하이드록시메틸)-4-(메톡시메틸리덴) 피페리딘-1-카르복실레이트(902 mg, 3.51 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 6N HCl(5.80 mL, 34.80 mmol)을 첨가하였다. 20시간 후에, 생성된 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석시키고, EA로 추출하였다. 수성 상을 동결건조시켜, 조 물질로서 2-(하이드록시메틸)피페리딘-4-카르브알데하이드(480 mg, 3.35 mmol, 95.6% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_7H_{14}NO_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 144.2; 실측치: 144.2.

[0885] *단계 4: tert-부틸 4-포르밀-2-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트*

[0886] 물(5 mL) 중 2-(하이드록시메틸)피페리딘-4-카르브알데하이드(480 mg, 3.35 mmol)의 용액에 TEA(1.40 mL, 10.1 mmol), DMAP(41.0 mg, 0.34 mmol), 및 $(Boc)_2O$(1.46 g, 6.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 20

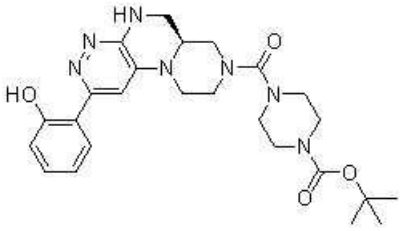
시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EA로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜, 조 물질로서 tert-부틸 4-포르밀-2-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(247 mg, 1.02 mmol, 30.3% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{12}H_{22}NO_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 244.2; 실측치: 144.2 (M+H-100).

[0887] 중간체 70: [(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7] 테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]-피페라진-1-일메타논:

[0888] 

Int-70

[0889] *단계 1: tert-부틸 4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-카르복실레이트:*

[0890] 

[0891] 0℃에서 다이클로로메탄(4.2 mL) 중 tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트(237 mg, 1.27 mmol, 3 eq) 및 피리딘(171 μL, 2.12 mmol, 5.0 eq)의 교반 중인 용액에 트라이포스겐(189 mg, 0.635 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 다이클로로메탄(50 mL)으로 희석시키고, 1 N 염산 수용액이 담긴 분액 깔때기에 옮겼다. 수성 층을 다이클로로메탄(50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 유기 층을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 다이클로로메탄(4.2 mL) 중에 용해시켰다. 다이클로로메탄 중 잔류물의 교반 중인 용액에 2-[(10R)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀(120 mg, 0.424 mmol, 1.00 eq)을 첨가하고, 트라이에틸아민(295 μL, 2.12 mmol, 5.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 생성물 혼합물을 메탄올(16 mL)로 희석시키고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-C18, 물(0.1% TFA) 중 18.6 내지 38.6% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 투명 오일로서 tert-부틸 4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-카르복실레이트의 트라이플루오로아세트산 염(235 mg, 91%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{25}H_{33}N_7O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 496.3; 실측치: 496.2.

[0892] *단계 2: [(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]-피페라진-1-일메타논.*

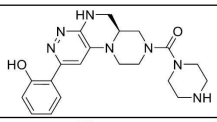
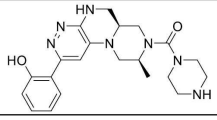
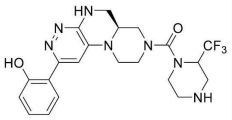
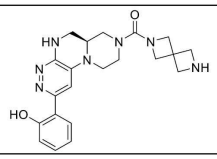
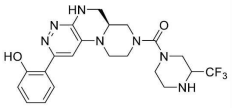
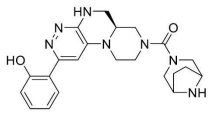
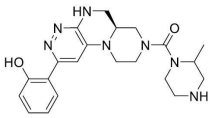
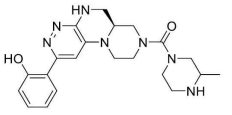
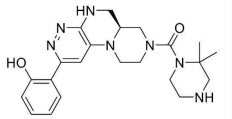
[0893] 다이클로로메탄(7.2 mL) 중 tert-부틸 4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-카르복실레이트의 트라이플루오로아세트산 염(220 mg, 361 mmol, 1.00 eq)의 교반 중인 용액에 2,2,2-트라이플루오로아세트산(911 μL, 11.9 mmol, 33 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켜, 분홍색 오일로서 [(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]-피페라진-1-일메타논의 트라이플루오로아세트산 염(182 mg, 99%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{25}N_7O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 396.2; 실측치: 396.2.

[0894] **중간체 71 내지 중간체 86:**

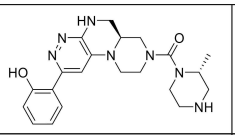
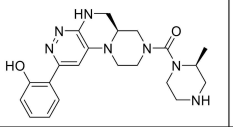
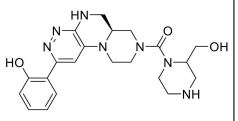
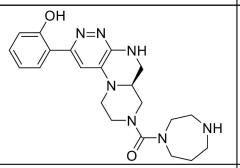
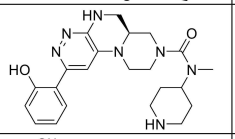
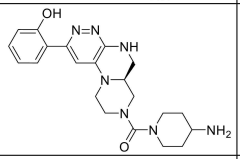
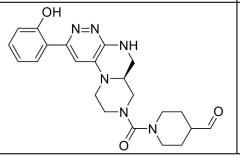
[0895] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-70을 제조하는 데 사용된 방법에 의해 하기 표 6에 제시된 중간체를 제조하였다.

[0896] [표 6]

중간체 71 내지 중간체 86

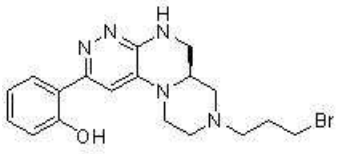
중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-71		(S)-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(피페라진-1-일)메타논	396.2	396.1
Int-72		((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일) (피페라진-1-일)메타논	410.2	410.1
Int-73		((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(2-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메타논	464.2	464.2
Int-74		(S)-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메타논	408.2	408.1
Int-75		((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(3-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메타논	464.2	464.1
Int-76		(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메타논	422.2	422.1
Int-77		((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(2-메틸-피페라진-1-일)메타논	410.2	410.1
Int-78		((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(3-메틸-피페라진-1-일)메타논	410.2	410.1
Int-79		(S)-(2,2-다이메틸피페라진-1-일)(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메타논	424.2	424.1

[0897]

Int-80		((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)((R)-2-메틸-피페라진-1-일)메타논	410.2	410.1
Int-81		((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)((S)-2-메틸-피페라진-1-일)메타논	410.2	410.1
Int-82		(2-(하이드록시메틸)피페라진-1-일)((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메타논	426.2	426.1
Int-83		(S)-(1,4-다이아제판-1-일)(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)메타논	410.2	410.1
Int-84		(S)-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드	424.2	424.2
Int-85		(S)-(4-아미노피페리딘-1-일)(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메타논	410.2	410.0
Int-86		(S)-1-(2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-4-카르브알데하이드	423.2	423.1

[0898]

[0899] **중간체 87: (S)-2-(8-(3-브로모프로필)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀**

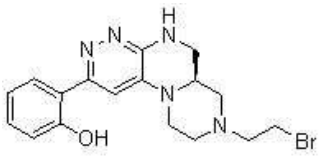


Int-87

[0900]

[0901] DMF(0.50 mL) 중 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀(50 mg, 0.18 mmol) 및 1,3-다이브로모프로판(39 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(0.09 mL, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 생성된 혼합물을 분취용 LCMS로 정제하여 원하는 생성물(13 mg, 0.032 mmol, 18.2% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{18}H_{23}BrN_5O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 404.1; 실측치: 404.0.

[0902] **중간체 88: (S)-2-(8-(2-브로모에틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀**



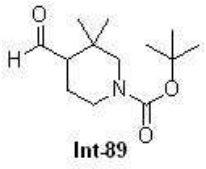
[0903]

[0904] Int-88

[0905] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-87의 제조에 기재된 절차에 의해 Int-88을 제조하였다. LCMS m/z: $[M+H]^+$에

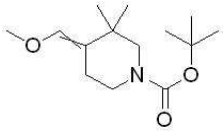
대한 계산치: 390.1; 실측치: 390.1.

[0906] **중간체 89: tert-부틸 4-포르밀-3,3-다이메틸피페리딘-1-카르복실레이트**



[0907]

[0908] *단계 1: tert-부틸 4-(메톡시메틸렌)-3,3-다이메틸피페리딘-1-카르복실레이트*



[0909]

[0910] THF(10 mL) 중 (메톡시메틸)트라이페닐포스포늄 클로라이드(1.5 g, 4.4 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 NaHMDS(THF 중 2 M, 2.2 mL, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, THF(6 mL) 중 3,3-다이메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르(500 mg, 2.2 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃ 내지 25℃에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(20 mL)로 희석시키고, EA(20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE:EA = 5:1)으로 정제하여, 무색 오일로서 원하는 생성물(170 mg, 0.53 mmol, 24.2% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{26}NO_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 256.2; 실측치: LCMS [M+H]: 256.3.

[0911] *단계 2: tert-부틸 4-포르밀-3,3-다이메틸피페리딘-1-카르복실레이트*

[0912] DCM(3 mL) 및 물(1 mL) 중 tert-부틸 (4E)-4-(메톡시메틸리덴)-3,3-다이메틸피페리딘-1-카르복실레이트(170.0 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 2,2,2-트라이클로로아세트산(653 mg, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 혼합물을 H_2O(20.0 mL)로 희석시키고, DCM(20.0 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 tert-부틸 4-포르밀-3,3-다이메틸피페리딘-1-카르복실레이트(150 mg, 0.55 mmol, 84.0% 수율)를 얻었다. LCMS: $C_{13}H_{24}NO_3$에 대한 계산치: 242.2; 실측치: LCMS [M+H]: 242.3.

[0913] **중간체 89: 2-(6a-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀**



[0914]

[0915] *단계 1: 1,4-다이-tert-부틸 2-메틸 피페라진-1,2,4-트라이카르복실레이트*

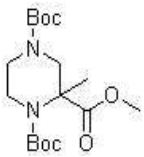


[0916]

[0917] 아세톤(50 mL) 중 1,4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산(5.0 g, 15.1 mmol) 및 탄산칼륨(4.18 g, 30.3 mmol)의 용액에, 실온에서 요오도메탄(2.17 g, 15.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EA(100 mL) 중에 용해시키고, 염수(100 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 진공 중에서 농축시켜, 백색 고체로서 1,4-다이-*tert*-부틸 2-메틸 피페라진-1,2,4-트라이카르복실레이트(5.2 g, 15.1 mmol, 99.7% 수율)를 얻었다. LCMS: $C_{16}H_{29}N_2O_6$

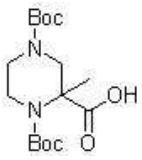
$[M+H]^+$에 대한 계산치: 345.2; 실측치: 345.2.

[0918] *단계 2: 1,4-다이-tert-부틸 2-메틸 2-메틸피페라진-1,2,4-트라이카르복실레이트*

[0919] 

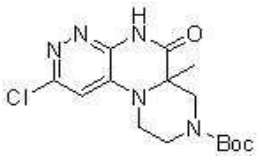
[0920] THF(100 mL) 중 1,4-다이-*tert*-부틸 2-메틸 피페라진-1,2,4-트라이카르복실레이트(5.2 g, 15.1 mmol)의 용액에 -78℃에서 LiHMDS(2.8 g, 16.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 요오도메탄(6.4 g, 45.3 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(100 mL)으로 켄칭하고, EA(200 mL)로 희석시키고, 물(2 x 100 mL), 이어서 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 조 물질을 PE : EA = 3 : 1 내지 1 : 1로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100 내지 200 메시 크기)로 정제하여, 황색 오일로서 1,4-다이-*tert*-부틸 2-메틸 2-메틸피페라진-1,2,4-트라이카르복실레이트(5.0 g, 13.9 mmol, 91.4% 수율)를 얻었다. LCMS: $C_{17}H_{31}N_2O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 359.2; 실측치: 359.3.

[0921] *단계 3: 1,4-비스(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸피페라진-2-카르복실산*

[0922] 

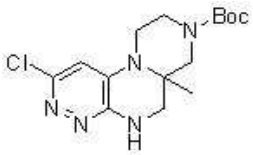
[0923] THF(12 mL)/메탄올(2 mL)/물(2 mL) 중 1,4-다이-*tert*-부틸 2-메틸 2-메틸피페라진-1,2,4-트라이카르복실레이트(5.0 g, 13.9 mmol)의 용액에 LiOH(713 mg, 17.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 PE(100 mL x 2)로 세척하였다. 수성 층의 pH를 1 N HCl을 사용하여 3 내지 4로 조정하고, 이어서 EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, 감압 하에서 농축시켜, 백색 고체로서 생성물 1,4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)-2-메틸피페라진-2-카르복실산(4.5 g, 13.1 mmol, 93.7% 수율)을 얻었다. LCMS: $C_{16}H_{29}N_2O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 345.2; 실측치: 345.2.

[0924] *단계 4: tert-부틸 2-클로로-6a-메틸-6-옥소-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트*

[0925] 

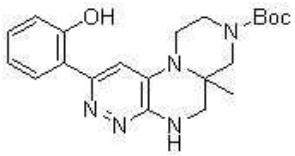
[0926] DCM(25 mL) 중 1,4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)-2-메틸피페라진-2-카르복실산(4.2 g, 12.2 mmol)의 용액에 DMF(1 mL) 및 염화옥살릴(4.6 g, 36.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, DMF(25 mL), DIEA(10.1 mL, 61.0 mmol), 및 5-브로모-6-클로로피리다진-3-아민(5.1 g, 24.4 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(100 mL)로 희석시키고, 염수(30 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 진공 중에서 농축시키고, PE : EA = 1 : 1로 용리되는 분취용 TLC로 정제하여, 황색 고체로서 *tert*-부틸 2-클로로-6a-메틸-6-옥소-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(1.5 g, 4.2 mmol, 34.7% 수율)를 얻었다. LCMS: $C_{15}H_{21}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 354.1; 실측치: 354.1.

[0927] *단계 5: tert-부틸 2-클로로-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트*

[0928] 

[0929] THF(8 mL) 중 *tert*-부틸 2-클로로-6a-메틸-6-옥소-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(87.3 mg, 0.25 mmol)의 용액에 THF 중 BH_3(1 M, 0.74 mL, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(20 mL)로 희석시키고, 80℃에서 추가 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 분취용 TLC(DCM : MeOH = 10 : 1)로 정제하여, 황색 고체로서 *tert*-부틸 2-클로로-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(40.0 mg, 0.12 mmol, 47.7% 수율)를 얻었다. LCMS: $C_{15}H_{23}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 340.2; 실측치: 340.1.

[0930] *단계 6: tert-부틸 2-(2-하이드록시페닐)-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트*

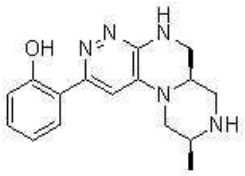
[0931] 

[0932] 1,4-다이옥산(10 mL) 및 물(1 mL) 중 2-하이드록시페닐보론산(731 mg, 5.3 mmol), 탄산칼륨(1.1 g, 7.95 mmol) 및 *tert*-부틸 2-클로로-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(900 mg, 2.65 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)_2Cl_2$(216 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 105℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EA(200 mL)로 희석시키고, 염수(100 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 PE : EA = 3 : 1 내지 1 : 1로 용리되는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100 내지 200 메시 크기)로 정제하여, 황색 고체로서 *tert*-부틸 2-(2-하이드록시페닐)-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(1.0 g, 2.51 mmol, 95.0% 수율)를 얻었다. LCMS: $C_{21}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 398.2; 실측치: 398.2.

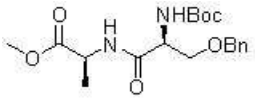
[0933] *단계 7:_2-(6a-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

[0934] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 2-(2-하이드록시페닐)-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(60.0 mg, 0.15 mmol)의 용액에 TFA(1.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 H_2O(0.1% HCl) 중 CH_3CN = 5.0% 내지 95%로 용리되는 분취용 HPLC로 정제하여, HCl 염으로서의 2-(6a-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(45.0 mg, 0.13 mmol, 87.9% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, CD3OD) δ 7.54-7.52 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.65-3.44 (m, 5H), 3.24-3.12 (m, 2H), 1.55 (m, 3H). LCMS: $C_{16}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 298.2; 실측치: 298.2.

[0935] **중간체 91: 2-((6a*R*,9*S*)-9-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀**

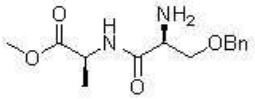
[0936] 

[0937] *단계 1: 메틸 O-벤질-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-세릴-L-알라니네이트*

[0938] 

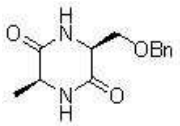
[0939] CH_2Cl_2(451 mL) 중 *O*-벤질-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-세린(20.0 g, 67.7 mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸 수화물(11.0 g, 81.3 mmol)의 교반된 현탁 용액에, 0℃에서 DIPEA(14.2 mL, 81.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 EDCI(15.6 g, 81.3 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 5분에 걸쳐 DIPEA(14.2 mL, 81.3 mmol) 및 DMF(30 mL) 중 *L*-세린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(11.3 g, 81.3 mmol)의 혼합물 용액에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물에 물(500 mL)을 첨가하고, DCM(300 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트와 헵탄, 0% 내지 100%)로 정제하여 메틸 *O*-벤질-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-세릴-*L*-알라니네이트(26.1 g, 수율: 99%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{29}N_2O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 381.2; 실측치: 381.0.

[0940] *단계 2: 메틸 O-벤질-L-세릴-L-알라니네이트*

[0941] 

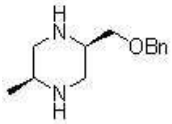
[0942] DCM(260 mL) 중 메틸 *O*-벤질-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-세릴-*L*-알라니네이트(26.1 g, 68.6 mmol)의 용액에, 실온에서 TFA(51.4 mL, 672.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 통해 pH 7 내지 pH 8로 염기성화하고, DCM(100 mL x 3)으로 추출하고, 염수(100 mL x 1)로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다(16.9 g의 조 물질). LCMS m/z: $C_{14}H_{21}N_2O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 281.1; 실측치: 281.0.

[0943] *단계 3: (3S,6S)-3-((벤질옥시)메틸)-6-메틸피페라진-2,5-다이온*

[0944] 

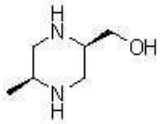
[0945] 다이옥산(169 mL) 중 메틸 *O*-벤질-*L*-세릴-*L*-알라니네이트(16.9 g, 60.3 mmol)의 용액에, 100℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다(백색 고체가 침전되었다). 백색 침전물을 여과하고, 수집하고, 차가운 MTBE(100 mL)로 세척하여 (3*S*,6*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-6-메틸피페라진-2,5-다이온(11 g, 수율: 73%)을 얻었다.

[0946] *단계 4: (2R,5S)-2-((벤질옥시)메틸)-5-메틸피페라진*

[0947] 

[0948] THF(201 mL) 중 (3*S*,6*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-6-메틸피페라진-2,5-다이온(9.0 g, 36.3 mmol)의 용액에, 빙수조 하에서 보란 다이메틸 설파이드 착물(27.5 mL, 290 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 빙수조 하에서 냉각시키고, MeOH(200 mL)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, pH 3이 될 때까지 1 N HCl 수용액을 첨가하고, 이어서 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 12로 염기성화하고, $CHCl_3$(200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다(9.8 g의 조 물질). LCMS m/z: $C_{13}H_{21}N_2O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 221.2; 실측치: 221.2.

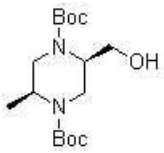
[0949] *단계 5: ((2R,5S)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올*



[0950]

[0951] DCM(13 mL) 중 (2*R*,5*S*)-2-((벤질옥시)메틸)-5-메틸피페라진(0.29 g, 1.3 mmol)의 용액에, -78℃에서 DCM 중 1 M BCl_3 용액(5.2 mL, 5.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 빙수조 하에서 냉각시키고, MeOH(10 mL)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다(0.23 g의 조 물질). LCMS m/z: $C_6H_{15}N_2O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 131.1; 실측치: 131.0.

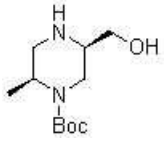
[0952] *단계 6: 다이-tert-부틸 (2R,5S)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피페라진-1,4-다이카르복실레이트*



[0953]

[0954] DCM(376 mL) 중 ((2*R*,5*S*)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올(9.0 g, 69.1 mmol)의 용액에, 0℃에서 TEA(120.0 mL, 864.0 mmol), 및 다이-tert-부틸 다이카르보네이트(45.3 g, 207.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 농축 건조시켰다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다(24.0 g의 조 물질). LCMS m/z: $C_{16}H_{31}N_2O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 331.2; 실측치: 331.0.

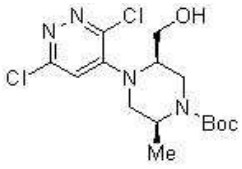
[0955] *단계 7: tert-부틸 (2S,5R)-5-(하이드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트*



[0956]

[0957] EtOH(78.5 mL) 중 다이-*tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피페라진-1,4-다이카르복실레이트(14.0 g, 42.4 mmol)의 용액에 물(78.5 mL) 중 NaOH(8.5 g, 211.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, pH 9가 될 때까지 1 N HCl 수용액을 첨가하고, $CHCl_3$(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM과 MeOH(0.1% TEA를 함유함), 0% 내지 10%)로 정제하여 *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(2.7 g, 수율: 28%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{11}H_{23}N_2O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 231.2; 실측치: 231.1.

[0958] *단계 8: tert-부틸 (2S,5R)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-5-(하이드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트*

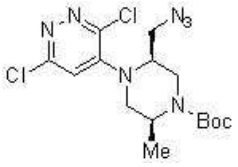


[0959]

[0960] DMF(1.75 mL) 중 3,4,6-트라이클로로피리다진(406 mg, 2.21 mmol)의 용액에, 주위 온도에서 DMF(1.75 mL) 중 DIPEA(0.59 mL, 3.39 mmol) 및 *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(15 mL)로 희석시키고, EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 수집하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 EtOAc 및 헵탄(10 내지 100%)의 혼합물로 용리되는 플래시 컬럼

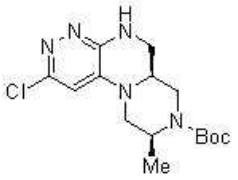
크로마토그래피로 정제하여, 황색 점성 오일로서 원하는 생성물 *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-5-(하이드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(408 mg)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 377.1; 실측치: 377.0.

[0961] *단계 9: tert-부틸 (2S,5R)-5-(아지도메틸)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트*

[0962] 

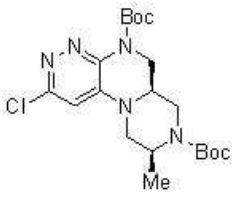
[0963] THF(7.8 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-5-(하이드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(408 mg, 1.08 mmol) 및 트라이페닐포스핀(397 mg, 1.51 mmol)의 용액에, 0℃에서 DIAD(0.298 mL, 1.51 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, DPPA(0.328 mL, 1.51 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였으며, 이 시점에서 LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었으며, HPLC 분석은 출발 물질의 소멸을 확인시켜 주었다. 용매 THF를 증발시키고, 포화 $NaHCO_3$(15 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 조 생성물을 EtOAc 및 헵탄(10 내지 50%)의 혼합물로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 생성물, *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-5-(아지도메틸)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(608 mg)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{22}Cl_2N_7O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 402.1; 실측치: 401.8.

[0964] *단계 10: tert-부틸 (6aS,9S)-2-클로로-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트*

[0965] 

[0966] THF(45 mL) 중 트라이페닐포스핀(5.5 g, 20.8 mmol) 및 *tert*-부틸 (2*S*,5*R*)-5-(아지도메틸)-4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(7 g, 17.3 mmol)의 용액을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 물(4.5 mL) 및 DIPEA(9 mL, 51.9 mmol)을 반응 혼합물에 투입하였다. 반응물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 용매를 감압 하에서 증발에 의해 제거하였다. 잔류 오일을 물(40 mL)로 희석시키고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 증발시켰다. 조 잔류물을 EtOAc 및 헵탄(10 내지 100%)의 혼합물로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 원하는 생성물, *tert*-부틸 (6a*S*,9*S*)-2-클로로-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(1.5 g)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{23}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 340.2; 실측치: 340.0.

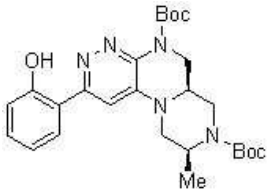
[0967] *단계 11: 다이-tert-부틸 (6aR,9S)-2-클로로-9-메틸-6a,7,9,10-테트라하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-5,8(6H)-다이카르복실레이트*

[0968] 

[0969] DCM(24 mL) 중 *tert*-부틸 (6a*S*,9*S*)-2-클로로-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-카르복실레이트(1.5 g, 4.41 mmol)의 용액에, 0℃에서 TEA(1.23 mL, 8.83mmol), 및 Boc

무수물(1.35 g, 6.18 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 출발 물질은 완전히 소비되지 않았으며, DMAP(54 mg, 0.44 mmol) 및 여분의 Boc 무수물(0.675 g, 0.70 eq)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 추가로 교반하였으며, 이 시점에서 HPLC 분석은 출발 물질의 소멸을 나타내었다. 반응물에 NH_4Cl(30 mL)을 첨가하고, DCM(30 mL x 3)으로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 조 물질을 EtOAc 및 헵탄(10 내지 50%)의 혼합물로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물, 다이-*tert*-부틸 (6a*R*,9*S*)-2-클로로-9-메틸-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트(1.1 g)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{31}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 440.2; 실측치: 440.1.

[0970] *단계 12: 다이-tert-부틸 (6aR,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-6a,7,9,10-테트라하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5,8(6H)-다이카르복실레이트*

[0971] 

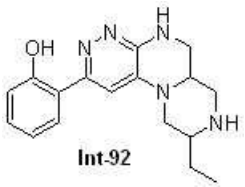
[0972] 1,4-다이옥산(39 mL) 및 물(3.8 mL) 중 다이-*tert*-부틸 (6a*R*,9*S*)-2-클로로-9-메틸-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트(1.1 g, 2.5 mmol), 2-하이드록시페닐보론산(0.345 g, 2.5 mmol), K_3PO_4(1.33 g, 6.25 mmol), 및 Xphos Pd G2(79 mg, 0.1 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 여분의 2-하이드록시페닐보론산(0.207 g, 1.5 mmol), K_3PO_4(0.319 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 추가로 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 물(60 mL)로 희석시키고, DCM(60 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, EtOAc 및 헵탄(10 내지 50%)의 혼합물로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물, 다이-*tert*-부틸 (6a*R*,9*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트(1.07 g)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{36}N_5O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 498.3; 실측치: 498.4.

[0973] *단계 13: 2-((6aR,9S)-9-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

[0974] *i*-PrOAc 중 2 M HCl(21 mL)을 다이-*tert*-부틸 (6a*R*,9*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-6a,7,9,10-테트라하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5,8(6*H*)-다이카르복실레이트(1.07 g, 2.15 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 출발 물질을 초기에 용해시켰으며, 5분 후에 침전되었다. 고체를 여과하고, EtOAc 및 헵탄을 소량씩 나누어서 세척하고, 공기 유동(air-flow) 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 원하는 생성물, 2-((6a*R*,9*S*)-9-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(626 mg)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 298.2; 실측치: 298.0.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 6.0, 2H), 4.25 (dd, *J* = 15.0, 3.0, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 12.0, 6.0, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.0, 3H).

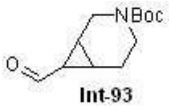
[0975] **중간체 92: 2-(9-에틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀**

[0976] 

[0977] 적절한 출발 물질을 사용하여, 중간체 91에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하

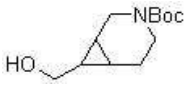
였다. LCMS m/z: $C_{17}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: m/z = 312.2; 실측치: 312.1.

[0978] **중간체 93: tert-부틸 7-포르밀-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트**

[0979] 

Int-93

[0980] *단계 1: tert-부틸 7-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트*

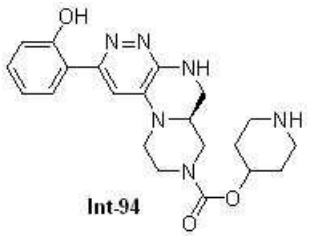
[0981] 

[0982] 0℃에서 THF(5 mL) 중 3-(tert-부틸) 7-에틸 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,7-다이카르복실레이트(136 mg, 0.51 mmol)의 교반 중인 용액에 수소화알루미늄리튬(1 M, 0.51 mL, 0.51 mmol)을 첨가하였다. 10분 후에, 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 1.5시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 0℃로 다시 냉각시키고, 이어서 추가의 수소화알루미늄리튬(1 M, 0.15 mL, 0.15 mmol)을 적가하였다. 5분 후에, 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 추가 30분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 포화 Na_2SO_4 수용액으로 켄칭하고, 이어서 실온으로 가온되게 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 MTBE(2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1x)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 이어서 농축시켜 tert-부틸 7-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(80 mg, 0.35 mmol, 70%)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_8H_{14}NO_3^+$ $[M-tBu+2H]^+$에 대한 계산치 = 172.1; 실측치: 172.0.

[0983] *단계 2: tert-부틸 7-포르밀-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트*

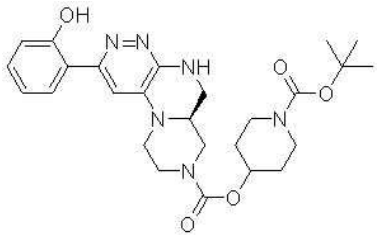
[0984] DCM(1.8 mL) 중 tert-부틸 7-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(40 mg, 0.18 mmol)에, 실온에서 데스-마틴 퍼요오디난(187 mg, 0.44 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 이어서 포화 Na_2CO_3 수용액(2 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(2x)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수(1x)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 7-포르밀-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(추정된 정량적 수율 = 40 mg)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_8H_{12}NO_3^+$ $[M-tBu+2H]^+$에 대한 계산치 = 170.1; 실측치: 169.9.

[0985] **중간체 94: 피페리딘-4-일 (S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트**

[0986] 

Int-94

[0987] *단계 1: 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일 (S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트*

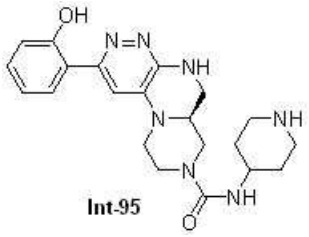
[0988] 

[0989] DMF(1.2 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(69.6 mg, 0.35 mmol) 및 1,1'-카르보닐다이이미다졸(90.7 mg, 0.56 mmol)이 담긴 20 mL 바이알에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.2 mL, 1.15 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1.5시간 후에, 반응 혼합물을 DMF(0.8 mL) 중 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(104.0 mg, 0.29 mmol)의 교반 중인 용액에 적가하고, 반응물을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 냉동고에서 하룻밤 저장하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 15 mL의 MeOH 중에 희석시키고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 분취용 LCMS(CSH-C18, 23.2 내지 43.2% ACN/물(0.1% TFA를 함유함), 5분) 상에서 정제하여, 분말로서 원하는 생성물을 얻었다. 다음 단계를 위해 정량적 수율을 추정하였다.

[0990] *단계 2: 피페리딘-4-일 (S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트*

[0991] 1,4-다이옥산(2.75 mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일 (S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트가 담긴 20 mL 바이알에 1,4-다이옥산 중 HCl(4 M, 2.74 mL, 10.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 직접 농축시켜, 베이지색 분말로서 피페리딘-4-일 (S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트의 HCl 염(50.6 mg, 0.08 mmol)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{21}H_{27}N_6O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 411.2; 실측치: 411.1.+

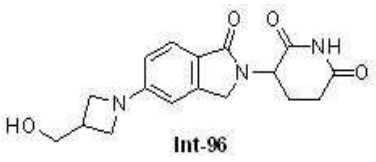
[0992] **중간체 95: (S)-2-(2-하이드록시페닐)-N-(피페리딘-4-일)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드**

[0993] 

Int-95

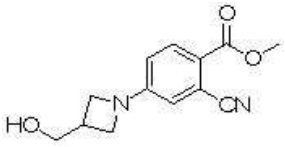
[0994] 적절한 출발 물질을 사용하여, 중간체 94에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 HCl 염으로서의 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $C_{21}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 410.2; 실측치: 410.1.

[0995] **중간체 96: 3-(5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**

[0996] 

Int-96

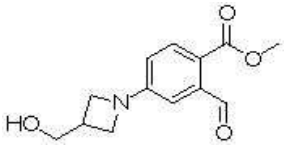
[0997] *단계 1: 메틸 2-시아노-4-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)벤조에이트*

[0998] 

[0999] DMSO(30 mL) 중 메틸 2-시아노-4-플루오로벤조에이트(2.70 g, 15.1 mmol), K_2CO_3(7.80 g, 60.3 mmol) 및 아제티딘-3-일메탄올 하이드로클로라이드(2.05 g, 16.6 mmol)의 용액을 110℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EA(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 5 / 1)로 정제하여, 황색 고체로서 메틸 2-시아노-4-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]벤조에이트(2.80 g, 11.4 mmol, 75.4% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{13}H_{15}N_2O_3$ $(M+H)^+$에

대한 계산치 = 247.1; 실측치: 247.2.

[1000] *단계 2: 메틸 2-포르밀-4-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)벤조에이트*

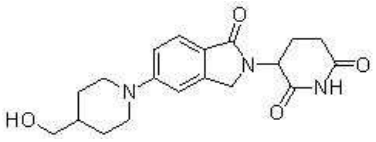
[1001] 

[1002] 물(4 mL), 아세트산(4 mL) 및 피리딘(8 mL) 중 차아인산나트륨 수화물(3.84 g, 44.7 mmol), 메틸 2-시아노-4-[3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]벤조에이트(1.10 g, 4.47 mmol)의 용액에 라니 니켈(236 mg, 2.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 하룻밤 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EA(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 5 / 1)로 정제하여, 황색 고체로서 원하는 생성물(500 mg, 2.00 mmol, 44.9% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{13}H_{16}NO_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 250.1; 실측치: 250.0.

[1003] *단계 3: 3-(5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1004] DMF(5 mL) 중 메틸 2-포르밀-4-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)벤조에이트(250 mg, 1.00 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(198 mg, 1.20 mmol) 및 DIPEA(0.27 mL, 1.63 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 AcOH(0.54 mL, 9.41 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(638 mg, 3.01 mmol)를 첨가하였다. 추가 16시간 후에, 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/ACN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μm, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(180 mg, 0.55 mmol, 54.5% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{20}N_3O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 330.1; 실측치: 330.0.

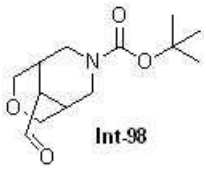
[1005] **중간체 97: 3-(5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**

[1006] 

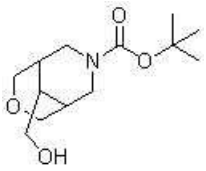
[1007] **Int-97**

[1008] 적절한 출발 물질을 사용하여, 중간체 96에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $[M+H]^+$에 대한 계산치: 358.2; 실측치: 358.0.

[1009] **중간체 98: *tert*-부틸 9-포르밀-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트**

[1010] 

[1011] *단계 1: tert-부틸 9-(하이드록시메틸)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트*

[1012] 

[1013] 0℃에서 THF(1 mL) 중 보란 테트라하이드로푸란(0.98 mL, 0.98 mmol)에 15분에 걸쳐 2,3-다이메틸-2-부텐(0.12 mL, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 다음으로, 0.5 mL의 THF 중 tert-부틸 9-메틸리덴-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트(50.0 mg, 0.21 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 5% 1 M 수산화

나트륨 수용액(1.0 mL, 1 mmol)을 서서히 첨가한 후, 물 중 30 중량% 과산화수소(0.09 mL, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, DCM(3x)으로 추출하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 *tert*-부틸 9-(하이드록시메틸)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트(53 mg, 0.21 mmol, 98.6% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_8H_{16}NO_2$ (M+H-100)$^+$에 대한 계산치: 158.1; 실측치: 158.0.

[1014] *단계 2: tert-부틸 9-포르밀-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트*

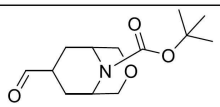
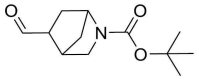
[1015] *tert*-부틸 9-(하이드록시메틸)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트(50.0 mg, 0.19 mmol)가 담긴 바이알에 데스-마틴 퍼요오디난(173.0 mg, 0.41 mmol) 및 DCM(2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 중탄산염을 첨가하고, 용액을 15분 동안 교반하였다. DCM을 사용하여 수층으로부터 생성물을 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 백색 고체로서 *tert*-부틸 9-포르밀-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카르복실레이트(49 mg, 0.19 mmol, 98.8% 수율)를 얻었다. 수율은 정량적으로 추정하였다. LCMS m/z: $C_8H_{14}NO_2$ (M+H-100)$^+$에 대한 계산치: 156.1; 실측치: 156.0.

[1016] **중간체 99 및 중간체 100:**

[1017] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-98을 제조하는 데 사용된 방법에 의해 하기 표 7에 제시된 중간체를 제조하였다.

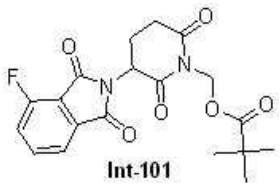
[1018] [표 7]

중간체 99 및 중간체 100

중간체	구조	명칭	계산치 (M+H-Boc)$^+$ m/z	실측치 (M+H-Boc)$^+$ m/z
Int-99		*tert-부틸* 7-포르밀-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-카르복실레이트	156.1	156.0
Int-100		tert-부틸 5-포르밀-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트	126.1	126.0

[1019]

[1020] **중간체 101: (3-(4-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트**

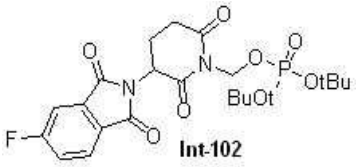


Int-101

[1021]

[1022] DMF(3 mL) 중 탄산세슘(324.0 mg, 1 mmol)의 용액에 2-(2,6-다이옥소-피페리딘-3-일)-4-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온(250.0 mg, 0.91 mmol)을 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 혼합물을 수 분 동안 교반하였다. DMF(1 mL) 중 클로로메틸 피발레이트(200.0 µL, 1.39 mmol)를 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM 및 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 12 g 실리카 컬럼 상으로 DCM 중에 습윤 로딩하고, 20분에 걸쳐 헥산 중 0 내지 60% EtOAC를 사용하여 정제하여, 투명 오일로서 (3-(4-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트(250 mg, 0.64 mmol, 70.8% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{19}FN_2NaO_6$ (M+Na)$^+$에 대한 계산치: 413.1; 실측치: 412.9.

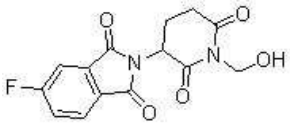
[1023] **중간체 102: 다이-tert-부틸 ((3-(5-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸) 포스페이트**



Int-102

[1024]

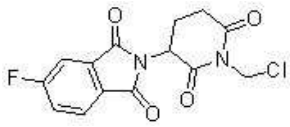
[1025] *단계 1: 5-플루오로-2-(1-(하이드록시메틸)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온*



[1026]

[1027] 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌-1,3-다이온(1.3 g, 4.71 mmol)의 용액에 물 중 37% 파라포름알데하이드(5.0 mL, 67.16 mmol)를 첨가하였다. 100℃에서 2시간 후에, 추가 분량의 물 중 37% 파라포름알데하이드(5.0 mL, 67.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 물 중에 희석시키고, 여과하여, 백색 고체로서 5-플루오로-2-(1-(하이드록시메틸)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(1.2 g, 3.91 mmol, 83.3% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (dd, J = 4.5, 8.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.3, 7.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 2.4, 8.3, 10.6 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 5.3, 13.2 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 3.03 (ddd, J = 5.5, 13.9, 17.4 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 2.4, 4.5, 17.4 Hz, 1H), 2.59 (qd, J = 4.4, 13.3 Hz, 1H), 2.09 (dtd, J = 2.4, 5.4, 13.0 Hz, 1H).

[1028] *단계 2: 2-(1-(클로로메틸)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온*



[1029]

[1030] 염화티오닐(360.0 μL, 4.96 mmol)을 얼음 상의 DMF(8.1 mL) 중 5-플루오로-2-(1-(하이드록시메틸)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(600.0 mg, 1.96 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 교반 중인 수용액(30 mL)에 서서히 첨가하였다. 침전물이 형성되었으며, 이를 여과하고, 물 및 헥산으로 세척하여, 백색 고체로서 2-(1-(클로로메틸)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온(575 mg, 1.77 mmol, 90.4% 수율)을 얻었다. 생성물은 LC-MS에서 이온화되지 않았으며, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1031] *단계 3: 다이-tert-부틸 ((3-(5-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸) 포스페이트*

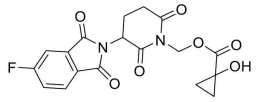
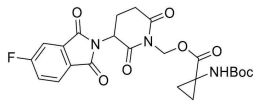
[1032] 2-(1-(클로로메틸)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온(200.0 mg, 0.62 mmol)이 담긴 바이알에 포타슘 다이-tert-부틸 포스페이트(200.0 mg, 0.81 mmol), DMF(6.1597 mL) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(150.0 μL, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM 중에 희석시키고, 물로 세척하였다. 수층을 DCM을 사용하여 2회 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 다이-*tert*-부틸 ((3-(5-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸) 포스페이트(300 mg, 0.60 mmol, 97.7% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{13}FN_2O_8P$ $(M-3tBu+1)^+$에 대한 계산치: 387.0; 실측치: 386.9.

[1033] **중간체 103 및 중간체 104:**

[1034] 적절한 출발 물질을 사용하여, Int-102를 제조하는 데 사용된 방법에 의해 하기 표 8에 제시된 중간체를 제조하였다.

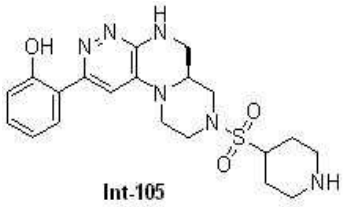
[1035] [표 8]

중간체 103 및 중간체 104

중간체	구조	명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
Int-103		(3-(5-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-하이드록시사이클로프로판-1-카르복실레이트	391.1	391.0
Int-104		(3-(5-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)사이클로프로판-1-카르복실레이트	490.1	390.0 $(M-Boc+H)^+$

[1036]

[1037] **중간체 105: (S)-2-(8-(피페리딘-4-일설포닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀**



Int-105

[1038]

[1039] DMF(1 mL) 중 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀; 다이하이드로클로라이드(30.0 mg, 0.08 mmol)의 용액에, 0℃에서 tert-부틸 4-(클로로설포닐)피페리딘-1-카르복실레이트(30.0 mg, 0.11 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(40.0 μL, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후에, 반응물을 10 mL의 메탄올 중에 희석시키고, 여과하고, 분취용 LCMS(CSH-C18, 5분에 걸쳐 물(0.1% TFA) 중 23.8 내지 43.8% 아세토니트릴)로 정제하여 tert-부틸 (S)-4-((2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)설포닐) 피페리딘-1-카르복실레이트를 얻었다. 이어서, tert-부틸 (S)-4-((2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)설포닐)피페리딘-1-카르복실레이트를 0.5 mL의 4 M HCl 다이옥산 및 0.5 mL의 다이옥산 중에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하여, HCl 염으로서의 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일설포닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(10 mg, 0.019 mmol, 23.6% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{27}N_6O_3S$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 431.2; 실측치: 431.0.

[1040] **중간체 106: 2-(6-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀**



Int-106

[1041]

[1042] *단계 1: tert-부틸 4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-포르밀피페라진-1-카르복실레이트*

[1043] DCM(70 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(3.96 g, 10.9 mmol)의 용액에, 0℃에서 데스-마틴 퍼요오디난(9.25 g, 21.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서

1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $Na_2S_2O_3$ 수용액(80 mL)으로 켄칭하고, DCM(80.0 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 조 *tert*-부틸 4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-포르밀피페라진-1-카르복실레이트(3.6 g, 9.97 mmol, 91.4% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{19}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 361.1; 실측치: 361.1.

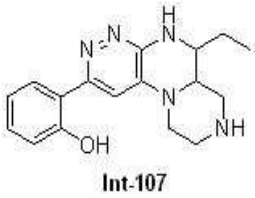
[1044] *단계 2: tert-부틸 4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-(1-하이드록시에틸)피페라진-1-카르복실레이트*

[1045] THF(70 mL) 중 *tert*-부틸 4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-포르밀피페라진-1-카르복실레이트(3.6 g, 9.97 mmol)의 용액에, 0℃에서 CH_3MgBr(Et_2O 중 1 M, 19.9 mL, 19.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액(80 mL)으로 켄칭하고, EA(80 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE : EA = 3 : 1)로 정제하여, 황색 고체로서 *tert*-부틸 4-(3,6-다이클로로피리다진-4-일)-3-(1-하이드록시에틸)피페라진-1-카르복실레이트(2.1 g, 5.6 mmol, 56.9% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 377.1; 실측치: 377.0.

[1046] *단계 3 내지 단계 7: 2-(6-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

[1047] 적절한 출발 물질을 사용하여, **Int-1**, 단계 2 내지 단계 6에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $C_{16}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 298.2; 실측치: 298.2.

[1048] **중간체 107: 2-(6-에틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀**

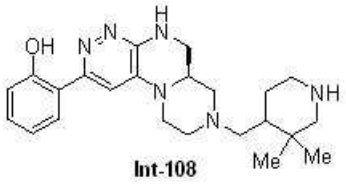


Int-107

[1049]

[1050] 적절한 출발 물질을 사용하여, 중간체 106에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $C_{17}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 312.2; 실측치: 312.1.

[1051] **중간체 108: 2-[(10*S*)-12-[(3,3-다이메틸피페리딘-4-일)메틸]-1,5,6,8,12-펜타아자-트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀**



Int-108

[1052]

[1053] *단계 1. tert-부틸 4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]-3,3-다이메틸피페리딘-1-카르복실레이트*

[1054] DMF(1.3 mL) 중 2-[(10*R*)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀 다이하이드로클로라이드(97 mg, 0.27 mmol)의 용액에 DIPEA(0.20 mL, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물에 3,3-다이메틸-1-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]피페리딘-4-카르복실산(50 mg, 0.19 mmol)을 첨가한 후, HATU(103 mg, 0.27 mmol, 1.40 eq)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물에 물(15 mL)을 첨가하고, DCM(15 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% EtOAc, 이어서 MeOH 중 100 내지 95% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(121 m

g)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{28}H_{39}N_6O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 523.3; 실측치: 523.2.

[1055] *단계 2. 2-[(10S)-12-[(3,3-다이메틸피페리딘-4-일)메틸]-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7] 테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀*

[1056] THF(1.1 mL) 중 *tert*-부틸 4-[(10*S*)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]-3,3-다이메틸피페리딘-1-카르복실레이트(60 mg, 0.04 mmol)의 용액에, 주위 온도에서 BH_3-THF 용액(1.38 mL)을 첨가하였다. 반응물을 66℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 조 물질(88 mg)을 다음 단계에 직접 사용하였다. 조 물질에 0.8 mL의 DCM 및 0.2 mL의 TFA를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(물(0.1% TFA) 중 10 내지 100% MeCN)로 정제하여 원하는 생성물(8 mg, TFA 염)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{33}N_6O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 409.3; 실측치: 409.3.

[1057] **중간체 109: tert-부틸 6-포르밀-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**

[1058] *단계 1. 1-벤질-3-메틸피롤-2,5-다이온*

[1059] 3-메틸푸란-2,5-다이온(2.0 mL; 22.3 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 100 mL 플라스크 내에 넣고, 벤질아민(2.43 mL; 22.3 mmol)을 적가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각되게 하고, EtOAc와 헵탄(1:2)의 혼합물로 용리되는 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 무색 오일로서 원하는 생성물(2.4 g, 수율: 53.6%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{12}H_{12}NO_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 202.1; 실측치: 202.1.

[1060] *단계 2. 에틸 5-벤질-6a-메틸-4,6-다이옥소-1,3a-다이하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실레이트*

[1061] THF(50 mL) 중 1-벤질-3-메틸피롤-2,5-다이온(2 g, 9.94 mmol)의 용액에, 주위 온도에서 에틸 다이아조아세테이트(톨루엔 중 15%; 18 mL)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 65℃로 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 40% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(1.2 g; 수율: 38.3%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{18}N_3O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 316.1; 실측치: 316.0.

[1062] *단계 3. 에틸 3-벤질-1-메틸-2,4-다이옥소-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트*

[1063] 에틸 5-벤질-6a-메틸-4,6-다이옥소-1,3a-다이하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-3-카르복실레이트(1.1 g, 3.6 mmol)를 둥근바닥 플라스크 내에 넣었다. 이 물질을 6시간 동안 170℃로 가열하였다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 75% EtOAc)로 직접 정제하여 원하는 생성물(553 mg; 수율: 53.0%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{18}NO_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 288.1; 실측치: 288.1.

[1064] *단계 4. (3-벤질-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올*

[1065] 0℃에서 THF(55 mL) 중 $LiAlH_4$(292 mg, 1.11 mmol)의 교반된 용액에 5.5 mL의 THF 중 에틸 3-벤질-1-메틸-2,4-다이옥소-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트(553 mg, 0.28 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 18시간 동안 66℃로 가열하였다. 반응물을 빙수조 내에서 냉각시키고, 0.6 mL의 15% NaOH 용액 및 2 mL의 물을 서서히 첨가하였다. 반응물에 1 g의 Na_2SO_4를 첨가하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 증발시켰다. 조 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100% EtOAc, 그리고 이어서 MeOH 중 100 내지 95% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(278 mg; 수율: 66.5%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{20}NO$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 218.2; 실측치: 218.3.

[1066] *단계 5. tert-부틸 6-(하이드록시메틸)-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트*

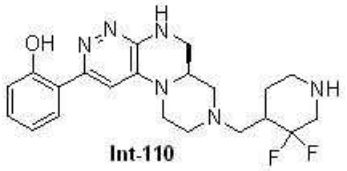
[1067] MeOH(7.8 mL) 중 (3-벤질-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(144 mg, 0.66 mmol)에 $Pd(OH)_2$(19 mg, 0.133 mmol) 및 $(Boc)_2O$(217 mg, 0.994 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 55 psi의 H_2 하에서 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과 케이크를 MeOH를 소량씩 나누어서 세척하였다. 합한 여과액을 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내

지 100% EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물(25 mg; 수율: 16.6%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_8H_{14}NO_3$ $(M+H-^tBu)^+$에 대한 계산치: 172.1; 실측치: 172.3.

[1068] *단계 6. tert-부틸 6-포르밀-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트*

[1069] DCM(0.55 mL) 중 *tert*-부틸 6-(하이드록시메틸)-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(25 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 빙조 하에서 데스-마틴 퍼요오디난(56 mg, 0.132 mmol, 1.20 eq)을 일부씩 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과 케이크를 DCM(20 mL)으로 세척하였다. 합한 여과액에 포화 중탄산나트륨 $NaHCO_3$ 용액(15 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 수성 층으로부터 분리하고, DCM(15 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 오토 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 5 내지 100% EtOAc)로 정제하여, 무색 오일로서 원하는 생성물(20 mg; 수율: 80.7%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_8H_{12}NO_3$ $(M+H-^tBu)^+$에 대한 계산치: 170.1; 실측치: 170.1.

[1070] **중간체 110: 2-[(10*S*)-12-[(3,3-다이플루오로피페리딘-4-일)메틸]-1,5,6,8,12-펜타아자-트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀**



Int-110

[1071]

[1072] *단계 1. tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트*

[1073] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(25 mg, 0.10 mmol) 및 피리딘(0.024 mL, 0.30 mmol)의 용액에, 0℃에서 Tf_2O(0.021 mL, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시켰다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

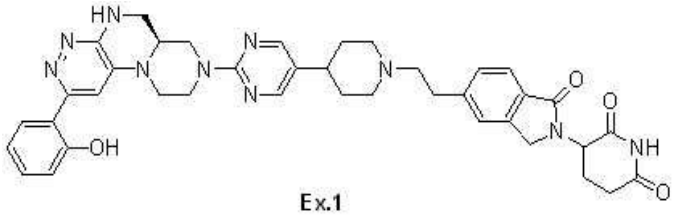
[1074] *단계 2. tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트*

[1075] THF(1 mL) 중 2-[(10*R*)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데크-5-엔-4-일]페놀 다이하이드로클로라이드(43 mg, 0.12 mmol)의 용액에, 실온에서 DIPEA(92.2 mg, 0.71 mmol)를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이 용액을 tert-부틸 3,3-다이플루오로-4-(트라이플루오로메틸설포닐옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(38 mg의 조 물질)에 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 30 내지 100% EtOAc)로 직접 정제하여, 황색 고체로서 원하는 생성물, *tert*-부틸 3,3-다이플루오로-4-[[(10*S*)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(40 mg, 0.077 mmol, 78.1% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{35}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 517.3; 실측치: 517.4.

[1076] *단계 3. 2-[(10S)-12-[(3,3-다이플루오로피페리딘-4-일)메틸]-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀*

[1077] DCM(0.8 mL) 중 *tert*-부틸 3,3-다이플루오로-4-[[(10*S*)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(40 mg, 0.078 mmol)의 교반된 용액에 TFA(0.2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시켜 조 물질(61 mg, TFA 염으로서)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{21}H_{27}F_2N_6O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 417.2; 실측치: 417.2.

[1078] **실시예 1: 3-(5-(2-(4-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex.1

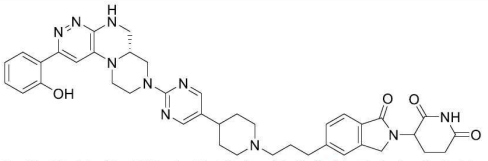
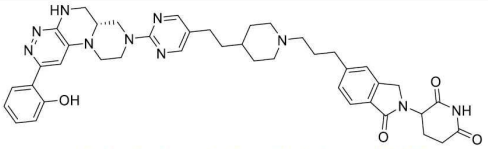
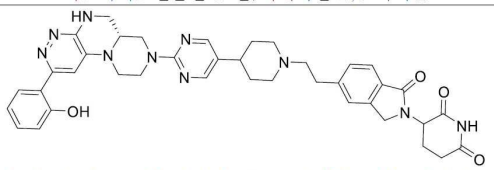
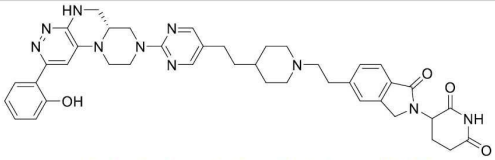
[1079]

[1080] DMF(2 mL) 중 2-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3*H*-아이소인돌-5-일] 아세트알데하이드(42.5 mg, 0.07 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 (*S*)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일) 피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일) 페놀(22.0 mg, 0.05 mmol) 및 아세트산(28 μL, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(31.3 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 추가 2시간 후에, 추가 배치의 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(31.3 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 MeOH(10 mL)로 희석시키고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과액을 분취용 HPLC로 정제하여, TFA 염으로서의 3-(5-(2-(4-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(28 mg, 60% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{39}H_{43}N_{10}O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 715.3; 실측치: 715.2.

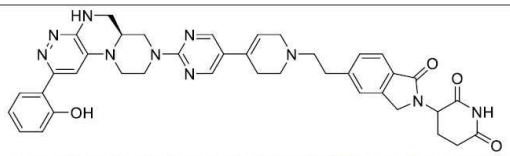
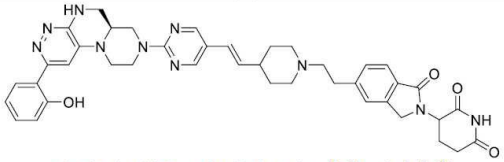
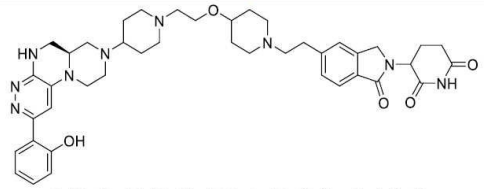
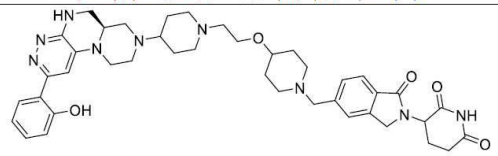
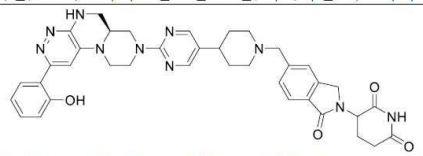
[1081] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 1의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 9의 실시예들을 제조하였다.

[1082] [표 9]

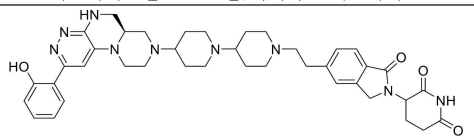
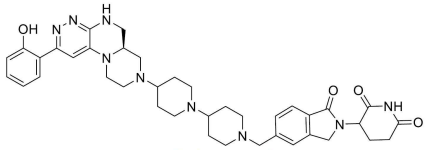
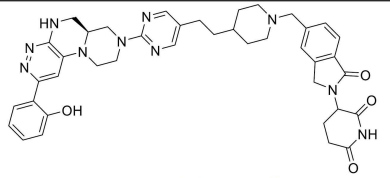
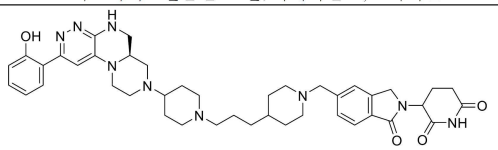
화합물 2 내지 화합물 10 및 화합물 62 내지 화합물 65

실시예	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
2	 3-(5-(3-(4-(2-((*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	729.4	729.3
3	 3-(5-(3-(4-(2-(2-((*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-일) 프로필)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	757.4	757.2
4	 3-(5-(2-(4-(2-((*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	715.3	715.2
5	 3-(5-(2-(4-(2-(2-((*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	743.4	743.2

[1083]

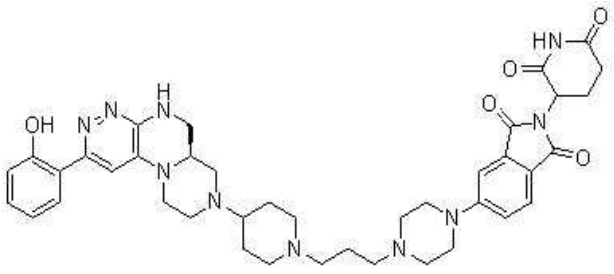
6	 3-(5-(2-(4-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	713.3	713.2
7	 3-(5-(2-(4-((*E*)-2-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)비닐)피페리딘-1-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온	741.3	741.2
8	 3-(5-(2-(4-(2-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일) 에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	764.4	764.2
9	 3-(5-((4-(2-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	750.4	750.2
10	 3-(5-((4-(2-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]	701.3	701.2

[1084]

	피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온		
62	 3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)에틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	720.4	720.3
63	 3-(5-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	706.3	706.2
64	 3-(5-((4-(2-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)에틸)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	729.4	729.2
65	 3-(5-((4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	748.4	748.2

[1085]

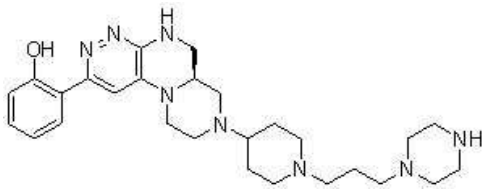
[1086] **실시예 11: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필) 피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex.11

[1087]

[1088] *단계 1: (S)-2-(8-(1-(3-(피페라진-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

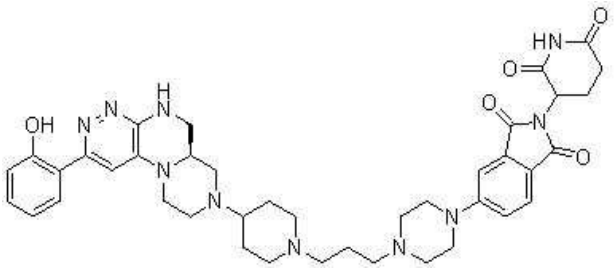


[1089]

[1090] DMF(0.50 mL) 중 (*S*)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노

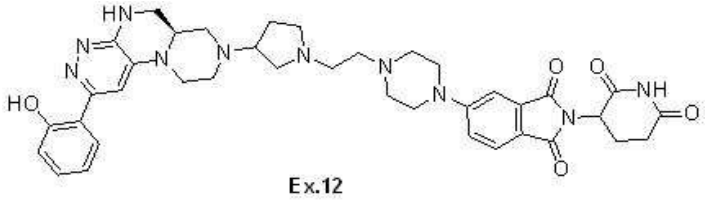
[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(10.0 mg, 0.03 mmol)의 교반된 용액에, 50℃에서 트라이에틸아민(0.02 mL, 0.11 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-브로모프로필)피페라진-1-카르복실레이트(25.1 mg, 0.08 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 12시간 후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트(1 mL) 중에 용해시키고, 염산(0.2 mL, 1.2 mmol)으로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜, HCl 염으로서의 (*S*)-2-(8-(1-(3-(피페라진-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(6 mg, 0.011 mmol, 41% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{27}H_{41}N_8O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 493.3; 실측치: 493.1.

[1091] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온*

[1092] 

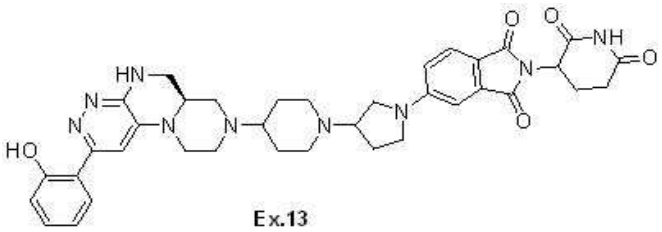
[1093] 마이크로파 튜브 내의 NMP(1 mL) 중 (*S*)-2-(8-(1-(3-(피페라진-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀의 하이드로클로라이드(5.54 mg, 0.01 mmol)에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.01 mL, 0.05 mmol), 및 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌-1,3-다이온(2.97 mg, 0.01 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 150℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 C-18 컬럼을 사용하는 분취용 LC/MS 상에서 어떠한 후처리(workup) 없이 직접 정제하여, TFA 염으로서의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일) 피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(2.1 mg, 0.0021 mmol, 20% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{49}N_{10}O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 749.3; 실측치: 749.2.

[1094] **실시예 12: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에틸) 피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**

[1095] 
Ex.12

[1096] 실시예 11에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 단계 1에서 2-((6a*S*)-8-(1-(2-(피페라진-1-일)에틸)피롤리딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀을 (*S*)-2-(8-(1-(3-(피페라진-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하고, tert-부틸 4-(2-브로모에틸)피페라진-1-카르복실레이트를 tert-부틸 4-(3-브로모프로필)피페라진-1-카르복실레이트 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{38}H_{45}N_{10}O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 721.3; 실측치: 721.1.

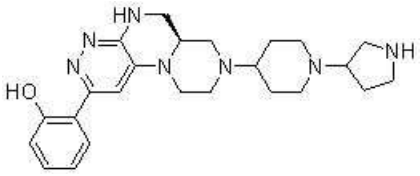
[1097] **실시예 13: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex.13

[1098]

[1099] *단계 1: 2-((6aS)-8-(1-(피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



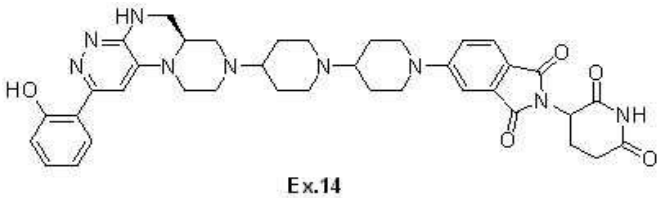
[1100]

[1101] 메탄올(3 mL) 중 (*S*)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(40.0 mg, 0.11 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(44.5 mg, 0.24 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(92.1 mg, 0.44 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 12시간 후에, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM으로 희석시켰다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 DCM(0.1% NH_4OH) 중 10% MeOH를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 정제된 화합물을 에틸 아세테이트(3 mL) 중에 용해시키고, 6M 염산(aq)(0.25 mL, 1.5 mmol)으로 처리하였다. 2시간 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 염산으로서의 2-((6a*S*)-8-(1-(피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(25 mg, 0.053 mmol, 48.5% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{34}N_7O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 436.3; 실측치: 436.1.

[1102] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

[1103] 실시예 11의 단계 2에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 2-((6a*S*)-8-(1-(피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀을 (*S*)-2-(8-(1-(3-(피페라진-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{37}H_{42}N_9O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 692.3; 실측치: 692.1.

[1104] **실시예 14: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일) 아이소인돌린-1,3-다이온**

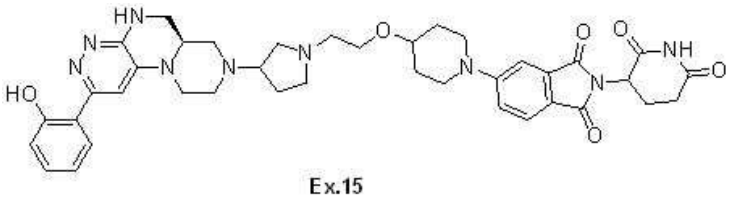


Ex.14

[1105]

[1106] 실시예 13에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 단계 1에서 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 tert-부틸 3-옥소-피롤리딘-1-카르복실레이트 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{38}H_{44}N_9O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 706.3; 실측치: 706.2.

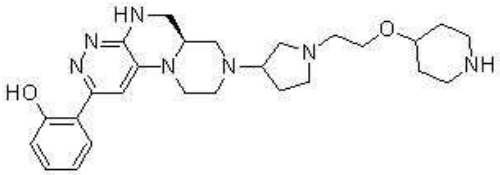
[1107] **실시예 15: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에톡시) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex.15

[1108]

[1109] *단계 1: 2-((6aS)-8-(1-(2-(피페리딘-4-일옥시)에틸)피롤리딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



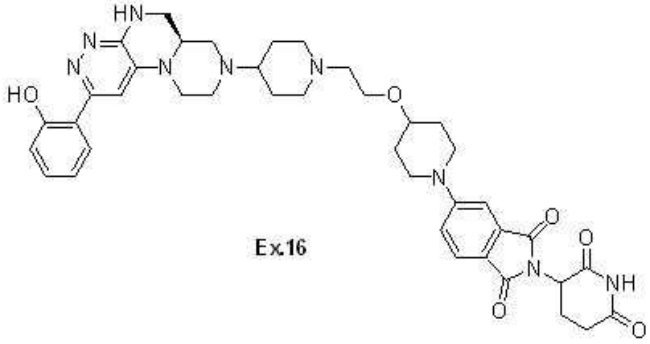
[1110]

[1111] 중간체 14에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 단계 1에서 2-((6aS)-8-(피롤리딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{26}H_{38}N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 480.3; 실측치: 480.1.

[1112] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온*

[1113] 실시예 11의 단계 2에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 2-((6aS)-8-(1-(2-(피페리딘-4-일옥시)에틸)피롤리딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (S)-2-(8-(1-(3-(피페라진-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{39}H_{46}N_9O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 736.3; 실측치: 736.2.

[1114] **실시예 16: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**

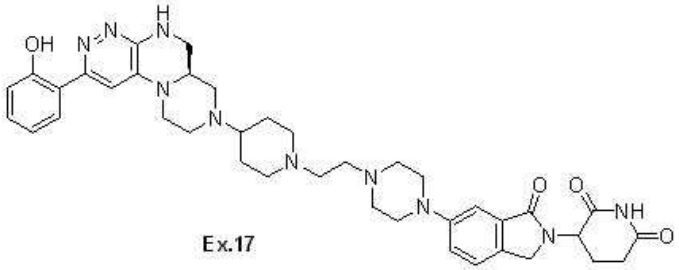


Ex.16

[1115]

[1116] 실시예 11의 단계 2에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 (S)-2-(8-(1-(2-(피페리딘-4-일옥시)에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (S)-2-(8-(1-(3-(피페라진-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{40}H_{48}N_9O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 750.4; 실측치: 750.2.

[1117] **실시예 17: 3-(6-(4-(2-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**

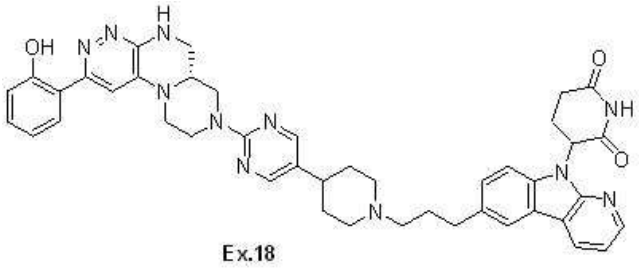


Ex.17

[1118]

[1119] DCM(200 μL) 및 메탄올(10 μL) 중 3-(1-옥소-6-(피페라진-1-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(6.1 mg, 0.02 mmol) 및 (*S*)-2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일) 아세트알데하이드; 다이하이드로클로라이드(6.5 mg, 0.01 mmol)의 용액에, 실온에서 소듐 아세테이트(6.5 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 10분 후에, 시아노붕수소화나트륨(4.3 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 추가 1시간 후에, 반응물을 10 mL의 MeOH 중에 희석시키고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters Sunfire C18, 물(0.1% TFA) 중 5.3 내지 25.3% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 정제하여, 백색 고체로서 TFA 염으로서의 3-(6-(4-(2-(4-((*S*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(0.90 mg, 0.00063 mmol, 4.6% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{39}H_{49}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 721.4; 실측치: 721.1.

[1120] **실시예 18: 3-(6-(3-(4-(2-((*R*)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)프로필)-9*H*-피리도 [2,3-*b*]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온**

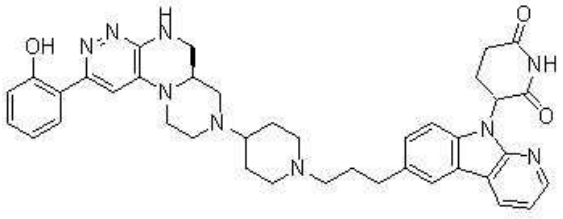


Ex.18

[1121]

[1122] DMF(7.6 mL) 중 (R)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(50.9 mg, 0.098 mmol)의 혼합물에 3-(9-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-9H-피리도[2,3-b]인돌-6-일)프로파날(약 60% 순도, 55 mg, 0.098 mmol), 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(62 mg, 0.295 mmol) 및 아세트산(17 μL, 0.295 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 MeCN으로 희석시키고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH Fluoro-Phenyl, H_2O(0.1% TFA) 중 16 내지 30% MeCN)로 정제하여, TFA 염으로서의 3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일) 프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온(30 mg, 0.302 mmol, 31% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{43}H_{46}N_{11}O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 764.4; 실측치: 764.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.19 (bs, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.33 (bs, 1H), 8.52 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.10 (s, 2H), 7.64 - 7.45 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 - 6.92 (m, 2H), 6.04 (bs, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 4H), 3.40 - 3.21 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.87 (m, 5H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 5H), 1.92 - 1.74 (m, 2H).

[1123] **실시예 19: 3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온**

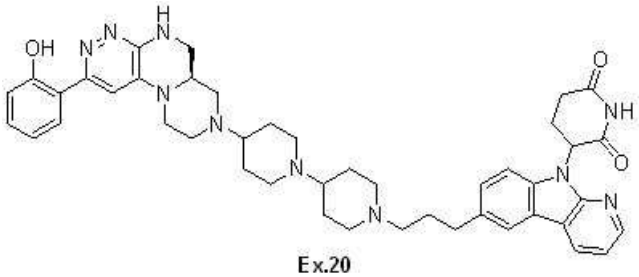


Ex.19

[1124]

[1125] 실시예 18에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (R)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{39}H_{44}N_9O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 686.4; 실측치: 686.2.

[1126] **실시예 20: 3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b] 인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온**

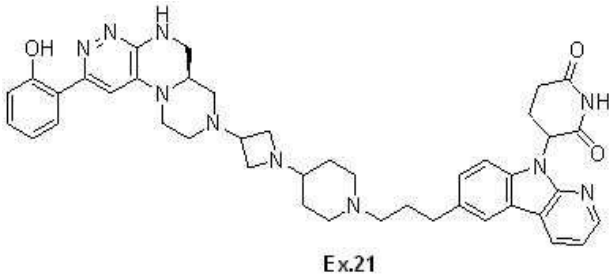


Ex.20

[1127]

[1128] 실시예 18에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 (S)-2-(8-([1,4'-바이피페리딘]-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (R)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{44}H_{53}N_{10}O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 769.4; 실측치: 769.2.

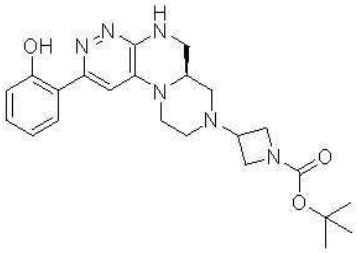
[1129] **실시예 21: 3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex.21

[1130]

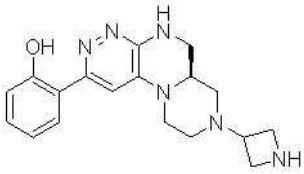
[1131] *단계 1: tert-부틸 (S)-3-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-카르복실레이트*



[1132]

[1133] DCM(1 mL) 중 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(20 mg, 0.071 mmol) 및 tert-부틸 3-옥소- 아제티딘-1-카르복실레이트(12.1 mg, 0.071 mmol)의 용액이 담긴 격막이 구비된 바이알에 아세트산(4 μL, 0.071 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(45 mg, 0.212 mmol)를 투입하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 추가의 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(24 mg, 0.14 mmol), 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(30 mg, 0.14 mmol) 및 DMF(1 mL)를 투입하였다. 반응물을 실온에서 12 내지 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 MeCN으로 희석시키고, 분취용 LCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/ACN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 13.9 내지 33.9% ACN)로 정제하여, TFA 염으로서의 tert-부틸 (S)-3-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-카르복실레이트(21.5 mg, 0.039 mmol, 55% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{31}N_6O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 439.2; 실측치: 439.1.

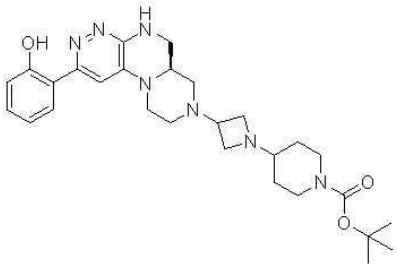
[1134] *단계 2: (S)-2-(8-(아제티딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀*



[1135]

[1136] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-카르복실레이트(21.5 mg, 0.039 mmol)의 용액이 담긴 격막이 구비된 바이알에 트라이플루오로아세트산(60 μL, 0.778 mmol)을 투입하였다. 반응 용액을 하룻밤 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켜, TFA 염으로서의 (S)-2-(8-(아제티딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율, 0.039 mmol)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{18}H_{23}N_6O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 339.2; 실측치: 339.0.

[1137] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(3-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트*

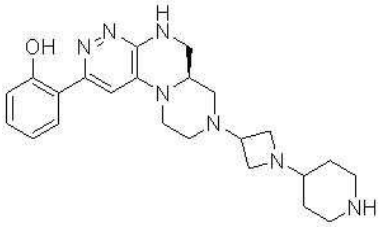


[1138]

[1139] DMF(1.3 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-카르복실레이트(21.5 mg, 0.039 mmol) 및 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(39 mg, 0.195 mmol)의 용액이 담긴 격막이 구비된 바이알에 아세트산(2.2 μL, 0.039 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(41 mg, 0.195 mmol)를 투입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 물 및 MeCN으로 희석시키고, 분취용 LCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/ACN, 60 mL/분, 구배: 5분에 걸쳐 12.9 내지 32.9% ACN)로 정제하여, TFA 염으로서의

tert-부틸 (S)-4-(3-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6.8 mg, 0.009 mmol, 23% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{28}H_{40}N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 522.3; 실측치: 522.3.

[1140] *단계 4: (S)-2-(8-(1-(피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



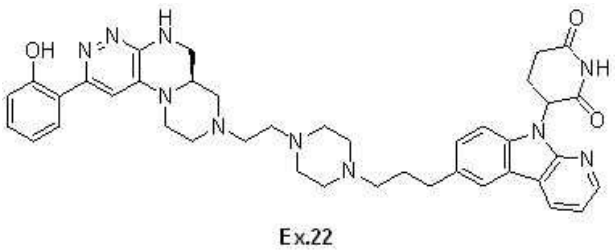
[1141]

[1142] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-카르복실레이트(6.8 mg, 0.009 mmol)의 용액이 담긴 격막이 구비된 바이알에 트라이플루오로아세트산(14 μL, 0.181 mmol)을 투입하였다. 반응 용액을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켜, TFA 염으로서의 (S)-2-(8-(1-(피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율, 0.009 mmol)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{32}N_7O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 422.3; 실측치: 422.2.

[1143] *단계 4: 3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1144] 실시예 18에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 (S)-2-(8-(1-(피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (R)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일) 피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일) 페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{42}H_{49}N_{10}O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 741.4; 실측치: 741.2.

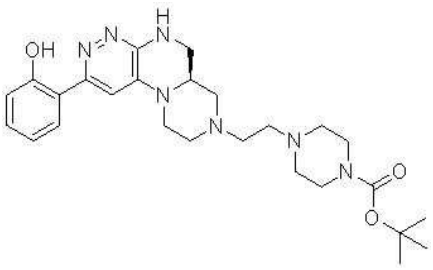
[1145] **실시예 22: 3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex.22

[1146]

[1147] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트*

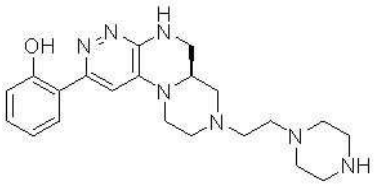


[1148]

[1149] MeOH(2 mL) 중 (S)-2-(8-(1-(피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노

[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세테이트)(15.0 mg, 0.053 mmol) 및 *tert*-부틸 4-(2-옥소에틸)피페라진-1-카르복실레이트(16.3 mg, 0.071 mmol)의 혼합물에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(33.7 mg, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 *tert*-부틸 4-(2-옥소에틸)피페라진-1-카르복실레이트(18.0 mg, 0.079 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(35.0 mg, 0.165 mmol)를 투입하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 이어서 물 및 MeOH/MeCN으로 희석시키고, 분취용 LCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/ACN (유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 12.6 내지 32.6% ACN)로 정제하여, TFA 염으로서의 *tert*-부틸 (S)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트(15.6 mg, 0.022 mmol, 41% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{38}N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 496.3; 실측치: 496.2.

[1150] *단계 2: (S)-2-(8-(2-(피페라진-1-일)에틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

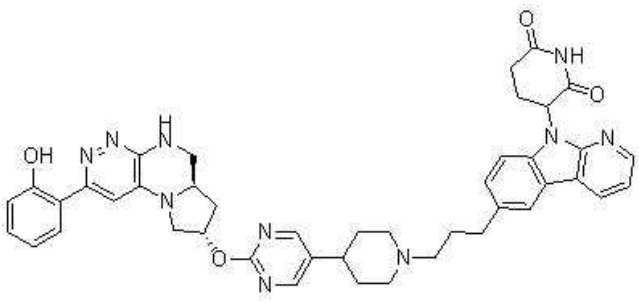
[1151] 

[1152] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-카르복실레이트(10.9 mg, 0.022 mmol)의 용액이 담긴 격막이 구비된 바이알에 트라이플루오로아세트산(33 μL, 0.431 mmol)을 투입하였다. 반응 용액을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시켜, TFA 염으로서의 (S)-2-(8-(2-(피페라진-1-일)에틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율, 0.022 mmol)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{21}H_{30}N_7O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 396.3; 실측치: 396.2.

[1153] *단계 3: 3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페라진-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일) 피페리딘-2,6-다이온*

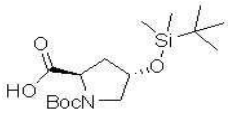
[1154] 실시예 18에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 (S)-2-(8-(2-(피페라진-1-일)에틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (R)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{42}H_{49}N_{10}O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 715.4; 실측치: 715.2.

[1155] **실시예 23: 3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로-피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)옥시)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온**

[1156] 

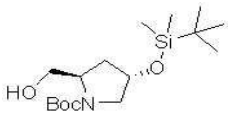
Ex.23

[1157] *단계 1: (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카르복실산*

[1158] 

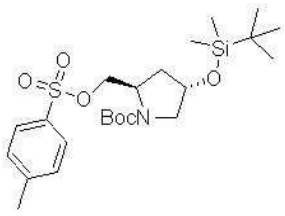
[1159] DCM(7 mL) 및 DMF(1.4 mL) 중 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복실산(1.0 g, 4.3 mmol) 및 이미다졸(1.47 g, 21.6 mmol)의 용액이 담긴 둥근바닥 플라스크에 *tert*-부틸다이메틸실릴 클로라이드(1.43 g, 9.51 mmol)를 투입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 물에 붓고, DCM(25 mL)으로 추출하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 20% MTBE/헥산(v/v)(50 mL) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(7 mL) 및 THF(7 mL) 중에 용해시켰다. 물(9 mL) 중 수산화리튬(176 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 1 N HCl을 사용하여 pH = 약 2로 산성화하고, 20% MTBE/헥산(v/v)(3 x 50 mL)으로 추출하고, 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카르복실산(추정된 정량적 수율, 4.3 mmol)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{11}H_{24}NO_3Si$ $(M+2H-Boc)^+$에 대한 계산치: 246.2; 실측치: 246.1.

[1160] *단계 2: tert-부틸 (2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트*

[1161] 

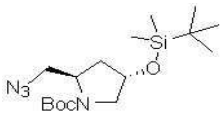
[1162] 0℃에서 THF(16 mL) 중 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카르복실산(1.5 g, 4.3 mmol)의 용액이 담긴 둥근바닥 플라스크에 $BH_3 \cdot SMe_2$(0.82 mL, 8.6 mmol)를 적하식으로 투입하였다. 용액을 실온으로 가온되게 하고, 24시간 동안 교반되게 하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하고, 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(추정된 정량적 수율, 4.3 mmol)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{12}H_{26}NO_4Si$ $(M+2H-tBu)^+$에 대한 계산치: 276.2; 실측치: 276.0.

[1163] *단계 3: tert-부틸 (2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-((토실옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트*

[1164] 

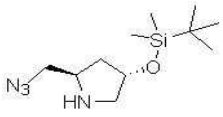
[1165] 0℃에서 DCM(8.6 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(하이드록시메틸) 피롤리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 4.3 mmol) 및 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(1.0 g, 5.4 mmol)의 용액에 피리딘(2.6 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 23시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석시키고, 물(2 x 50 mL), 10 중량% 시트르산(2 x 50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서의 컬럼 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)로 정제하여, 투명 오일로서 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-((토실옥시)메틸) 피롤리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 3.3 mmol, 76% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{18}H_{32}NO_4SSi$ $(M+2H-Boc)^+$에 대한 계산치: 386.2; 실측치: 386.1.

[1166] *단계 4: tert-부틸 (2R,4S)-2-(아지도메틸)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트*

[1167] 

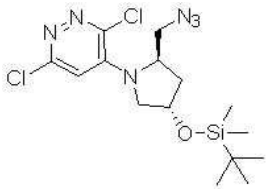
[1168] DMSO(5.1 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-((토실옥시) 메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.0 mmol)의 용액에 아지드화나트륨(170 mg, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, MTBE로 희석시키고, 이어서 물(4 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 투명 오일로서 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-2-(아지도메틸)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(343 mg, 94% 수율)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z: $C_{12}H_{25}N_4O_3Si$ $(M+2H-tBu)^+$에 대한 계산치: 301.2; 실측치: 301.0.

[1169] *단계 5: (2R,4S)-2-(아지도메틸)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘*

[1170] 

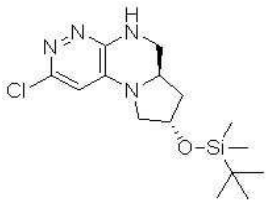
[1171] DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,4*S*)-2-(아지도메틸)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시) 피롤리딘-1-카르복실레이트(343 mg, 0.96 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1.5 mL, 19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 2 N $NaOH_{(aq)}$를 사용하여 pH = 약 12로 염기성화하였다. 반응 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고, 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 투명 오일로서 (2*R*,4*S*)-2-(아지도메틸)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘(165 mg, 67% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z: $C_{11}H_{25}N_4OSi$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 257.2; 실측치: 257.1.

[1172] *단계 4: 4-((2R,4S)-2-(아지도메틸)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-3,6-다이클로로피리다진*

[1173] 

[1174] DMF(1 mL) 중 (2*R*,4*S*)-2-(아지도메틸)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘(1.48 g, 5.8 mmol, 1.5 eq) 및 3,4,6-트라이클로로피리다진(124 mg, 0.68 mmol)의 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(120 μL, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 20시간 동안 교반하고, 이어서 물에 붓고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(4 x 50 mL), 이어서 염수(50 mL)로 세척하고, 이어서 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 4-((2*R*,4*S*)-2-(아지도메틸)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시) 피롤리딘-1-일)-3,6-다이클로로피리다진(144 mg, 56% 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z: $C_{15}H_{25}Cl_2N_6OSi$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 403.1/405.1; 실측치: 403.0/405.0. ^1H NMR (400 ㎒, DMSO) δ 7.41 (s, 1H), 4.59 (tt, *J* = 7.6, 3.7 ㎐, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.3, 3.4 ㎐, 1H), 3.69 (dd, *J* = 13.2, 4.5 ㎐, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 5H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.06 (s, 3H).

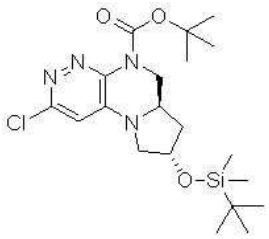
[1175] *단계 5: (6aR,8S)-8-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진*



[1176]

[1177] THF(4 mL) 중 4-((2*R*,4*S*)-2-(아지도메틸)-4-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-3,6-다이클로로피리다진(144 mg, 0.36 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(103 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 80분 동안 교반하였다. 물(0.4 mL) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(190 μL, 1.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-5,6,6a, 7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진(120 mg의 조 물질, 0.36 mmol, 추정된 정량적 수율)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS m/z: $C_{15}H_{26}ClN_4OSi$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 341.2/343.2; 실측치: 341.0/342.9.

[1178] *단계 6: tert-부틸 (6aR,8S)-8-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트*



[1179]

[1180] DCM(3.6 mL) 중 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진(120 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트(234 mg, 1.1 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(43.6 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트(156 mg, 0.71 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(21.8 mg, 0.18 mmol)을 투입하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 이어서 감압 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여, 백색 고체로서 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((*tert*-부틸-다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(97 mg, 0.22 mmol, 62% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{34}ClN_4O_3Si$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 441.2/443.2; 실측치: 441.1/443.0.

[1181] *단계 7: tert-부틸 (6aR,8S)-2-클로로-8-하이드록시-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트*

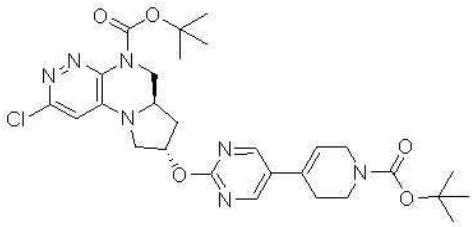


[1182]

[1183] 0℃에서 THF(25 mL) 중 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(550 mg, 1.25 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1 M, 3.1 mL, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서 실온에서 19시간 동안 교반되게 하였다. NH_4Cl(포화 수용액)을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여, 황색을 띤 주황색 고체로서 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-2-클로로-8-하이드록시-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다

진-5(6*H*)-카르복실레이트(251 mg, 0.77 mmol, 62% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{20}ClN_4O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 327.1/329.1; 실측치: 327.0/328.9.

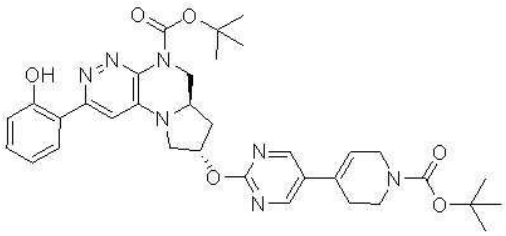
[1184] *단계 8: tert-부틸 (6aR,8S)-8-((5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일) 피리미딘-2-일)옥시)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트*



[1185]

[1186] 0℃에서 DMF(1 mL) 중 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-2-클로로-8-하이드록시-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(22 mg, 1.25 mmol) 및 *tert*-부틸 4-(2-클로로피리미딘-5-일)-3,6-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트의 혼합물에 수소화나트륨(5.0 mg, 0.125 mmol, 광유 중 60 중량% 분산물)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분에 걸쳐 실온으로 가온되게 하고, 이어서 3시간 동안 교반하면서 60℃로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되게 하고, 추가의 수소화나트륨(5.5 mg, 0.14 mmol, 광유 중 60 중량% 분산물)을 투입하였다. 혼합물을 60℃에서 추가 2시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭하고, EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하고, 물 및 염수(25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여, 황색 오일로서 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((5-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5] 피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(13 mg, 0.022 mmol, 44% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{28}H_{37}ClN_7O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 586.3/588.3; 실측치: 586.1/588.1.

[1187] *단계 9: tert-부틸 (6aR,8S)-8-((5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일) 피리미딘-2-일)옥시)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-5(6H)-카르복실레이트*

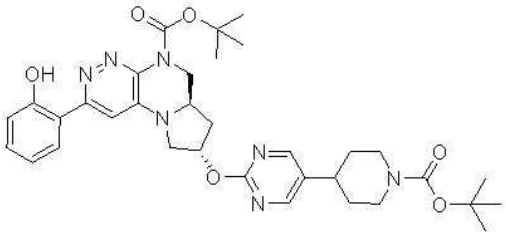


[1188]

[1189] 1,4-다이옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((5-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(13 mg, 0.022 mmol), 2-하이드록시페닐보론산(6.1 mg, 0.044 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) (다이클로로메탄 부가물)(1.8 mg, 0.002 mmol) 및 탄산칼륨(12 mg, 0.089 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 스파징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 추가의 2-하이드록시페닐보론산(6.0 mg, 0.044 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(다이클로로메탄 부가물)(5 mg, 0.006 mmol), 탄산칼륨(12 mg, 0.087 mmol) 및 물(0.2 mL)을 투입하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/DCM)로 정제하여 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((5-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로-피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(11 mg, 0.017 mmol, 77% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{34}H_{42}N_7O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 644.3; 실측치: 644.2.

[1190] *단계 10: tert-부틸 (6aR,8S)-8-((5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-2-(2-하이드*

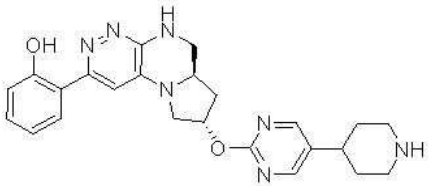
록시페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트



[1191]

[1192] 혼합물 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((5-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(11 mg, 0.017 mmol) 및 $Pd(OH)_2/C$(10 중량% Pd(습윤), 8.6 mg)가 담긴 격막이 구비된 바이알을 소기하고, N_2(3x)로 재충전하였다. 바이알에 THF(2 mL), MeOH(0.5 mL) 및 포름산(1.3 μL, 0.034 mmol)을 투입하였다. 바이알을 소기하고, N_2(3x)로 신속하게 재충전하였다. 바이알을 소기하고, H_2(5x, 벌룬)로 신속하게 재충전하고, 혼합물을 40℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되게 하고, N_2로 퍼지하였다. 추가의 $Pd(OH)_2/C$(10 중량% Pd(습윤), 4.3 mg)를 첨가한 후, 포름산(25 μL, 0.66 mmol), THF(1 mL) 및 MeOH(0.1 mL)를 첨가하였다. 바이알을 소기하고, N_2(3x)로 신속하게 재충전하였다. 바이알을 소기하고, H_2(5x, 벌룬)로 신속하게 재충전하고, 혼합물을 40℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 N_2로 퍼지하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이것을 후속으로 MeOH로 세척하였다. 생성된 용액을 농축 건조시키고, 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/ACN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 34.0 내지 54.0% ACN)로 정제하여, TFA 염으로서의 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((5-(1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로-피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(2 mg, 0.003 mmol)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{34}H_{44}N_7O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 646.3; 실측치: 646.3.

[1193] *단계 11: 2-((6aR,8S)-8-((5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



[1194]

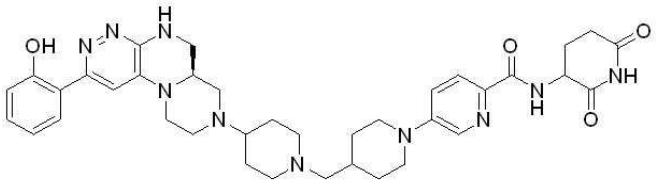
[1195] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 (6a*R*,8*S*)-8-((5-(1-(*tert*-부톡시-카르보닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,8,9-테트라하이드로-피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-5(6*H*)-카르복실레이트(2 mg, 0.0026 mmol)의 용액이 담긴 격막이 구비된 바이알에 트라이플루오로아세트산(12 μL, 0.16 mmol)을 투입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 농축시켜, TFA 염으로서의 2-((6a*R*,8*S*)-8-((5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율, 0.0026 mmol)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{24}H_{28}N_7O_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 446.2; 실측치: 446.2.

[1196] *단계 12: 3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로 [1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)옥시)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1197] 실시예 18에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 2-((6a*R*,8*S*)-8-((5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로-피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀을 (*R*)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일) 피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일) 페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{43}H_{45}N_{10}O_4$ $[M+H]^+$에 대한

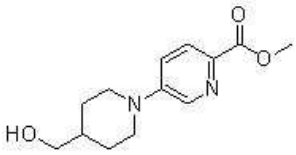
계산치 = 765.4; 실측치: 765.1.

[1198] **실시예 24: N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)피콜린아미드**



[1199] **Ex. 24**

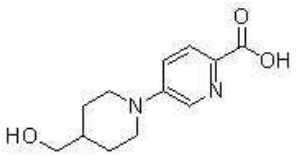
[1200] *단계 1: 메틸 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜리네이트*



[1201]

[1202] DMSO(1.6 mL) 중 메틸 5-플루오로피콜리네이트(500 mg, 3.22 mmol)에 K_2CO_3(535 mg, 3.87 mmol) 및 피페리딘-4-일메탄올(445 mg, 3.87 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 45분 동안 교반하고, 이어서 물에 붓고, DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수(1x)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 이어서 농축시켜 메틸 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜리네이트(추정된 정량적 수율 = 807 mg)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{13}H_{19}N_2O_{32}^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 251.1; 실측치: 251.0.

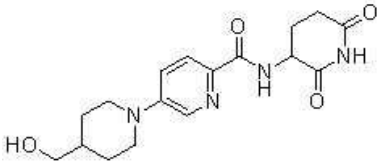
[1203] *단계 2: 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린산*



[1204]

[1205] THF(5 mL) 중 메틸 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜리네이트(807 mg, 3.22 mmol)에 물(10 mL) 중 NaOH(653 mg, 16.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. HCl 수용액(6 N, 3.3 mL, 19.8 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 톨루엔(약 5 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 약 1분 동안 초음파 처리하고, 이어서 농축시켜, 황색 반고체로서 조 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린산(추정된 정량적 수율 = 762 mg(HCl 염으로서))을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{12}H_{17}N_2O_3^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 237.1; 실측치: 237.0.

[1206] *단계 3: N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드*

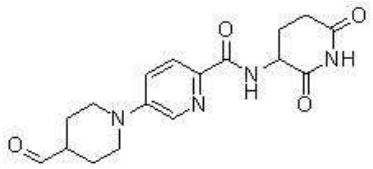


[1207]

[1208] DCM(4 mL) 중 HCl 염으로서의 조 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린산 (100 mg, 0.37 mmol)의 현탁액에 트라이에틸아민(0.36 mL, 2.57 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 1분 동안 초음파 처리하고, 이어서 2분 동안 교반하였다. HATU(209 mg, 0.55 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 2분 동안 교반하였다. 3-아미노피페리딘-2,6-다이온(121 mg, 0.73 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 PTFE 프릿을 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 10% MeOH/DCM)를 통해 정제하여, 황백색 고체로서 N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드(45

mg, 0.13 mmol, 35%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{23}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 347.2; 실측치: 347.1.

[1209] *단계 3: N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-포르밀피페리딘-1-일)피콜린아미드*

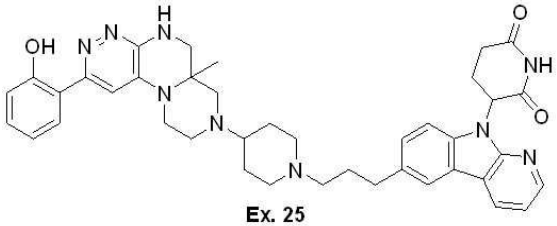
[1210] 

[1211] 0℃에서 MeCN(1 mL) 중 N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드(10 mg, 0.03 mmol)에 데스-마틴 퍼요오디난(18 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가의 데스-마틴 퍼요오디난(37 mg, 0.09 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 PTFE 프릿을 통해 여과하였다. 여과 케이크를 MeCN/DCM으로 세척한 후, 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 5% MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 이어서 DCM(약 5 mL) 중에 흡수시키고, 다시 농축시켜 N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-포르밀피페리딘-1-일)피콜린아미드(7.4 mg, 0.02 mmol, 74%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{21}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 345.2; 실측치: 345.1.

[1212] *단계 4: N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드*

[1213] DMF(1 mL) 중 트리스(HCl) 염으로서의 N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드(10 mg, 0.03 mmol) 및 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(17 mg, 0.35 mmol)에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(25 mg, 0.12 mmol), 이어서 AcOH(6.6 μL, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반하고, 이어서 물 및 MeCN을 사용하여 5 mL까지 희석시키고, 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 6.2 내지 26.2% MeCN)를 통해 정제하였다. 생성물을 추가의 분취용 HPLCMS 전개(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 5 내지 25% MeCN)를 통해 추가로 정제하여, 황백색 고체로서 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산)으로서의 N-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드(1.0 mg, 1.0 μmol, 3%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{37}H_{47}N_{10}O_4^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 695.4; 실측치: 695.2.

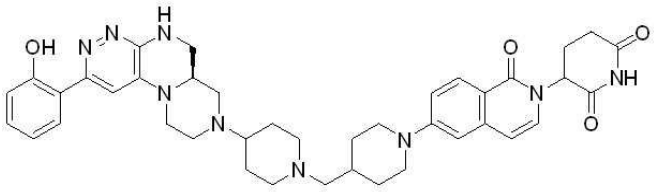
[1214] **실시예 25: 3-(6-(3-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-6a-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온**

[1215] 
Ex. 25

[1216] 실시예 18에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였는데, 단, 여기서는 2-(6a-메틸-8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀을 (R)-2-(8-(5-(피페리딘-4-일)피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀 대신 사용하였다. LCMS m/z: $C_{40}H_{46}N_9O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 700.4; 실측치: 700.2.

[1217] **실시예 26: 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다**

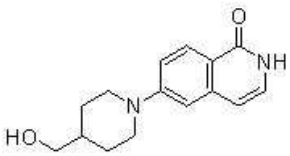
이온



Ex. 26

[1218]

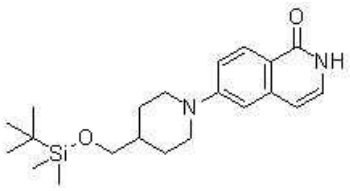
[1219] *단계 1: 6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온*



[1220]

[1221] DMSO(4.4 mL) 중 6-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온(500 mg, 3.06 mmol)에 N,N-다이아이소프로필에틸아민을 첨가한 후, 피페리딘-4-일메탄올을 첨가하였다. 120℃에서 48시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되게 두고, 이어서 8 mL의 물로 희석시켰다. 현탁액을 5분 동안 교반하고, 이어서 PTFE 필터를 통해 여과하였다. 고체를 물(3x)로 세척하고, 이어서 공기 건조시켰다. 6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온(790 mg, 3.06 mmol, 정량적)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{19}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 259.1; 실측치: 259.0.

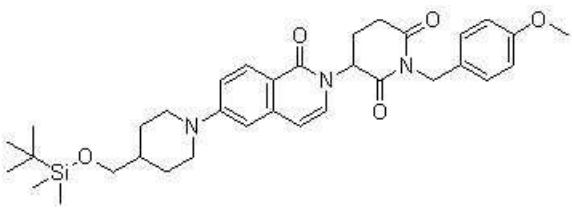
[1222] *단계 2: 6-(4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온*



[1223]

[1224] DMF(7.65 mL) 중 6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온(790 mg, 3.06 mmol) 및 이미다졸(458 mg, 6.73 mmol)에 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(922 mg, 6.12 mmol)를 첨가하였다. 60℃에서 50분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되게 두고, -20℃ 냉동고에서 하룻밤 저장하였다. 실온으로 가온되게 두고, 이어서 2 mL의 물로 희석시켰다. PTFE 필터를 통해 여과하고, 고체를 물(3x)로 세척하고, 공기 건조시켰다. 6-(4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온(1110 mg, 2.98 mmol, 97%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{21}H_{33}N_2O_2Si^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 373.2; 실측치: 373.2.

[1225] *단계 3: 3-(6-(4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)-1-(4-메톡시벤질)피페리딘-2,6-다이온*

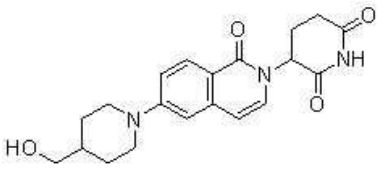


[1226]

[1227] 0℃에서 THF(4 mL) 중 6-(4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온(293 mg, 0.79 mmol) 및 18-크라운-6(42 mg, 0.16 mmol)에 수소화나트륨(38 mg, 0.94 mmol, 광유 중 60 중량% 분산물)을 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반되게 두었다. THF(2 mL) 중 1-(4-메톡시벤질)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일 트라이플루오로메탄설포네이트(300 mg, 0.78 mmol)를 적가하고, 반응물을 약 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하였다. 수성 층을 EtOAc(3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(1x)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 이어서 농축시켰다. 생성된 고체를 PTFE 프릿 필터에 옮기고, MeOH(3x)로

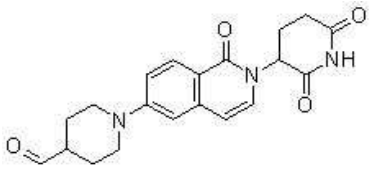
세척하였다. 황백색 고체로서 3-(6-(4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)-1-(4-메톡시벤질)피페리딘-2,6-다이온(265 mg, 0.44 mmol, 56%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{34}H_{46}N_3O_5Si^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 604.3; 실측치: 604.2.

[1228] *단계 4: 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1229] 

[1230] DCM(5.5 mL) 중 3-(6-(4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)-1-(4-메톡시벤질)피페리딘-2,6-다이온(100 mg, 0.17 mmol)에 TfOH(1.32 mL, 14.9 mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 이어서 포화 $NaHCO_3$수용액을 사용하여 서서히 중화시켰다. 수성 층을 DCM(5x)으로 추출하고, 이어서 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 6.3 내지 26.3% MeCN)를 통해 정제하여, TFA 염으로서의 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(72 mg, 0.15 mmol, 90%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{24}N_3O_4^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 370.2; 실측치: 370.1.

[1231] *단계 5: 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르브알데하이드*

[1232] 

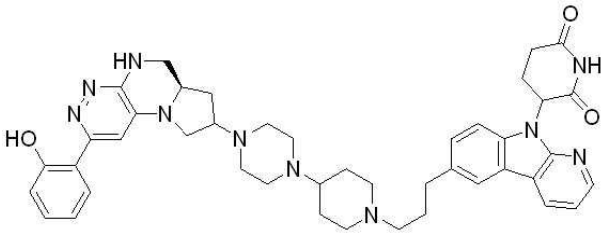
[1233] 0℃에서 MeCN(5 mL) 중 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(72 mg, 0.15 mmol)에 데스-마틴 퍼요오디난(95 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 실온으로 가온되게 하였다. 15분 후, 추가의 MeCN(5 mL)을 첨가하고, 실온에서 계속 교반하였다. 3시간 후, 포화 Na_2SO_3 수용액(5 mL) 및 포화 Na_2CO_3 수용액(5 mL)으로 희석시키고, 약 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 수성 층을 1:1 THF/EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1x)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 이어서 농축시켜 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(추정된 정량적 수율 = 55 mg)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{20}H_{22}N_3O_4^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 368.2; 실측치: 368.1.

[1234] *단계 6: 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1235] DMF(1 mL) 중 조 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(4 mg, 0.01 mmol) 및 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(12 mg, 0.05 mmol), 이어서 아세트산(3 μL, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 물 및 MeCN을 사용하여 5 mL까지 희석시키고, 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 6.7 내지 26.7% MeCN)를 통해 정제하였다. 황백색 고체로서 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)피페리딘-2,6-다이온(0.8 mg, 0.75 μmol, 7%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{48}N_9O_4^+$ $[M+H]^+$에

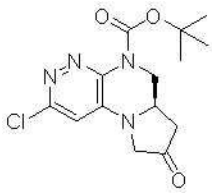
대한 계산치 = 718.4; 실측치: 718.2.

[1236] **실시예 27: 3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온**



[1237] Ex. 27

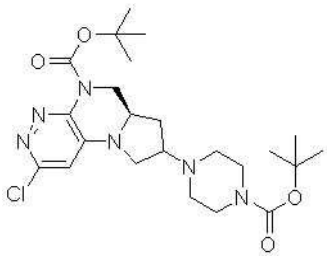
[1238] *단계 1: tert-부틸 (R)-2-클로로-8-옥소-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트*



[1239]

[1240] -78℃에서 DCM(2 mL) 중 염화옥살릴(58 μL, 0.67 mmol)에 DMSO(97 μL, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. DCM(8 mL) 중 tert-부틸 (6aR,8S)-2-클로로-8-하이드록시-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트(100 mg, 0.31 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(0.21 mL, 1.53 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 하룻밤 교반되게 하였다. 반응물을 물로 희석시키고, DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수(1x)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 0 내지 100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 tert-부틸 (R)-2-클로로-8-옥소-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트(35 mg, 0.11 mmol, 35% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{18}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 325.1; 실측치: 325.0.

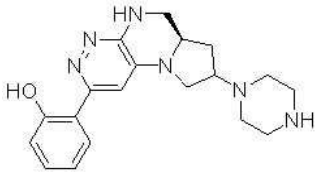
[1241] *단계 2: tert-부틸 (6aR)-8-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트*



[1242]

[1243] DCM(1 mL) 중 조 tert-부틸 (R)-2-클로로-8-옥소-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트(약 40 내지 50% 순도, 18 mg, 0.057 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(16 mg, 0.085 mmol)에 아세트산(3.2 μL, 0.057 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(36 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응물을 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액, 이어서 염수(1x)로 세척하였다. DCM 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (6aR)-8-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트(추정된 정량적 수율, 28 mg)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{23}H_{36}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 495.2; 실측치: 495.1.

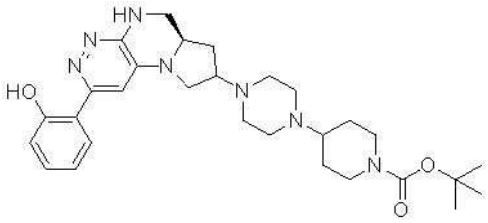
[1244] *단계 3: 2-((6aR)-8-(피페라진-1-일)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



[1245]

[1246] 다이옥산(1 mL) 및 물(0.25 mL) 중 조 tert-부틸 (6aR)-8-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-2-클로로-6a,7,8,9-테트라하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-5(6H)-카르복실레이트(약 14 mg, ~0.028 mmol), K_2CO_3(54 mg, 0.39 mmol), 2-하이드록시페닐보론산(23.5 mg, 0.17 mmol), 및 $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(14 mg, 0.017 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N_2로 스파징하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각되게 하였다. 반응물을 농축시켰다. DCM(1 mL) 및 TFA(1 mL, 13.1 mmol)를 잔류물에 첨가하고, LC-MS에 의거하여 완전한 탈보호가 관찰될 때까지 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 5 내지 25% MeCN)를 통해 정제하여, 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세테이트) 염으로서의 2-((6aR)-8-(피페라진-1-일)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율 = 약 20 mg)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{25}N_6O^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 353.2; 실측치: 353.1.

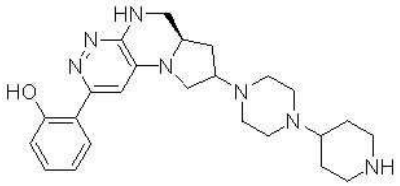
[1247] *단계 4: tert-부틸 4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트*



[1248]

[1249] DMF(1 mL) 중 2-((6aR)-8-(피페라진-1-일)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(6 mg, 0.009 mmol) 및 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(6.9 mg, 0.035 mmol)에 아세트산(2 μL, 0.035 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(9.2 mg, 0.043 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(3.4 mg, 0.017 mmol), 아세트산(2 μL, 0.035 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(9.2 mg, 0.043 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH 및 물로 켄칭하고, 짧게 교반하고, MeCN로 희석시키고, 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 12.6 내지 32.6% MeCN)를 통해 정제하여, 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세테이트) 염으로서의 tert-부틸 4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(추정된 정량적 수율 = 7.6 mg)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{29}H_{42}N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 536.3; 실측치: 536.3.

[1250] *단계 5: 2-((6aR)-8-(4-(피페리딘-4-일)피페라진-1-일)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



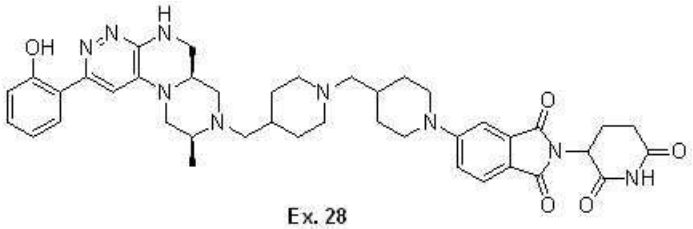
[1251]

[1252] MeOH(1 mL) 중 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세테이트) 염(7.6 mg, 0.014 mmol)으로서의 tert-부틸 4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 HCl(다이옥산 중 4 N, 0.43 mL, 1.73 mmol)을 첨가하였다. LC-MS에 의거하여 완전한 탈보호가 관찰될 때까지 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 농축시켜, 테트라하이드로클로라이드 염으로서의 2-((6aR)-8-(4-(피페리딘-4-일)피페라진-1-일)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율 = 5 mg)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{24}H_{34}N_7O$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 436.3; 실측치: 436.2.

[1253] *단계 6: 3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1254] DMF(1 mL) 중 테트라하이드로클로라이드 염으로서의 2-((6aR)-8-(4-(피페리딘-4-일)피페라진-1-일)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(4 mg, 0.007 mmol) 및 3-[9-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)피리도[2,3-b]인돌-6-일]프로파날(약 60% 순도, 5 mg, 0.009 mmol)에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(4.8 mg, 0.022 mmol), 이어서 아세트산(2 μL, 0.035 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 물로 켄칭하고, MeCN으로 희석시켰다. 반응물을 분취용 HPLCMS(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm, 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 7.7 내지 27.7% MeCN)를 통해 정제하여, 황백색 고체로서 테트라(2,2,2-트라이플루오로아세테이트) 염으로서의 3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)프로필)-9H-피리도[2,3-b]인돌-9-일)피페리딘-2,6-다이온(0.8 mg, 0.66 μmol, 10% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{43}H_{51}N_{10}O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 755.4; 실측치: 755.2.

[1255] **실시예 28: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일) 아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 28

[1256]

[1257] DMF(1 mL) 중 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(7.6 mg, 0.02 mmol)에 2-((6aS,9S)-9-메틸-8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(6.1 mg, 0.01 mmol), 이어서 아세트산(2 uL, 0.03 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(8.8 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 MeOH, 물, 및 MeCN으로 희석시키고, 짧게 교반하고, 이어서 PTFE 필터를 통해 여과하고, 분취용 HPLCMS(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분), 구배: 5분에 걸쳐 6.6 내지 26.6% MeCN)를 통해 정제하였다. 황색 고체로서 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(3.9 mg, 3.2 μmol, 39%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{41}H_{50}N_9O_5^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 748.4; 실측치: 748.2.

[1258] **실시예 29: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((6aR)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,8,9-헥사하이드로피롤로[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**

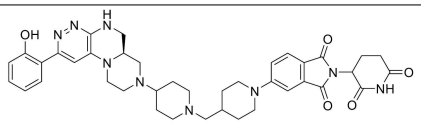
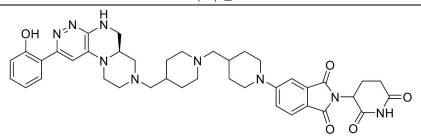
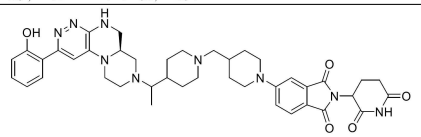
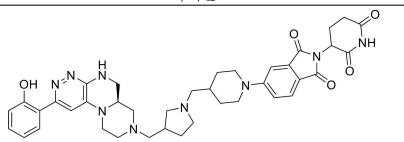
[1259] 적절한 출발 물질을 사용하여, 실시예 27에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $C_{40}H_{48}N_9O_5$+ [M+H]+에 대한 계산치 = 734.4; 실측치: 734.2.

[1260] **실시예 30 내지 실시예 33, 실시예 35 내지 실시예 46, 실시예 49, 실시예 51 내지 실시예 53, 실시예 55, 실시예 56, 실시예 59, 실시예 92, 실시예 93 및 실시예 257 내지 실시예 260:**

[1261] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 28의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 10의 실시예들을 제조하였다.

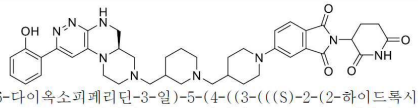
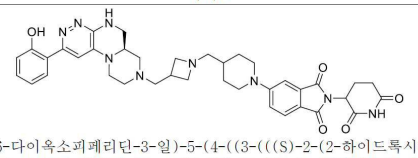
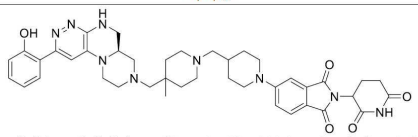
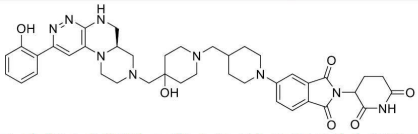
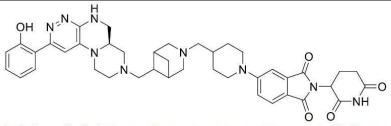
[1262] [표 10]

실시예 30 내지 실시예 33, 실시예 35 내지 실시예 46, 실시예 49, 실시예 51 내지 실시예 53, 실시예 55, 실시예 56, 실시예 59, 실시예 92, 실시예 93 및 실시예 257 내지 실시예 260:

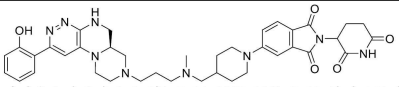
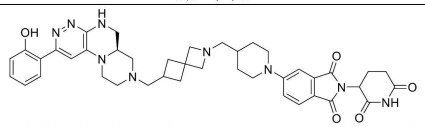
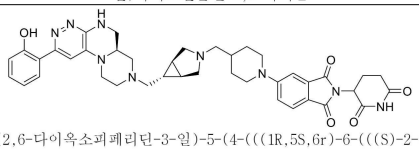
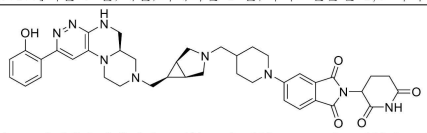
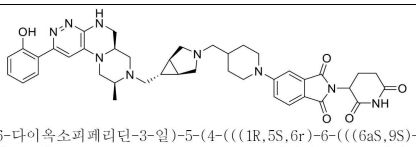
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
30	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	720.4	720.2
31	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	734.4	734.3
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.77 - 3.36 (m, 9H), 3.32 - 3.13 (m, 3H), 3.13 - 2.95 (m, 5H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.54 - 1.34 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H).		
32	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	748.4	748.2
33	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피롤리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-	720.4	720.1

[1263]

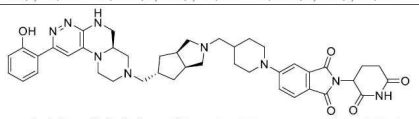
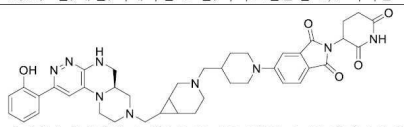
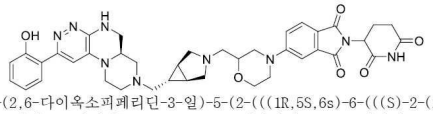
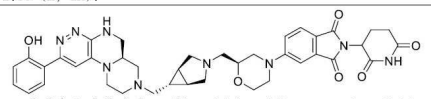
[1264]

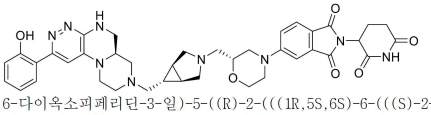
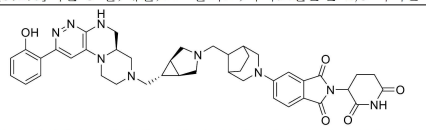
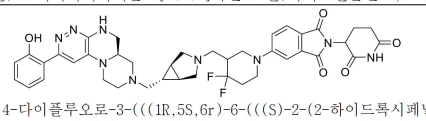
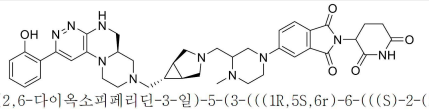
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	다이온		
35	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	734.4	734.2
36	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)아제티딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	706.3	706.3
37	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	748.4	748.3
38	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-하이드록시-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	750.4	750.2
39	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.2

[1265]

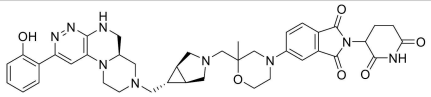
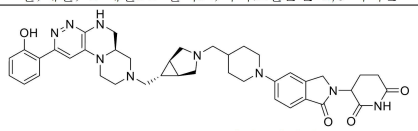
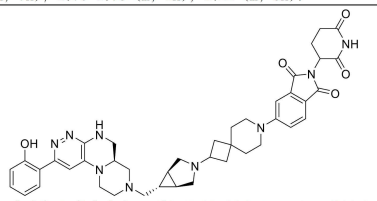
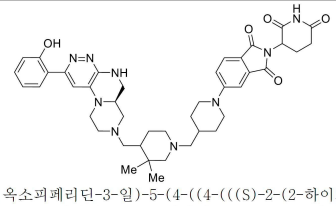
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
40	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)(메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	708.4	708.2
41	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.2
42	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	732.4	732.2
43	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	732.4	732.3
44	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.3

[1266]

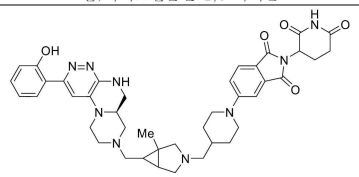
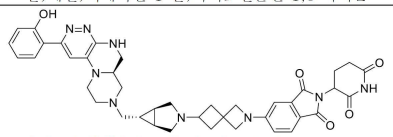
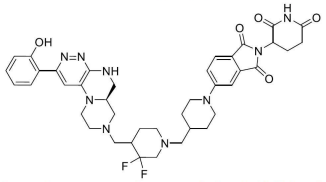
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.17 - 3.87 (m, 6H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 12.4, 7.5 Hz, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 4H), 3.10 - 2.93 (m, 4H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.49 - 1.30 (m, 5H).		
45	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 헥사하이드로사이클로펜타 [c]피롤-2(1H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	760.4	760.2
46	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.2
49	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온	734.3	734.2
	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 5H), 3.72 (dd, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 6H), 3.33 (s, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.62 (m, 7H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.0, 5.4, 2.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 1H).		
51	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온	734.3	734.2

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
52	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온	734.3	734.2
53	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온	758.4	758.3
55	 5-(4,4-다이플루오로-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸) 피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온	768.3	768.3
	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 3H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 3H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.41 (dd, *J* = 12.4, 7.5 Hz, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.92 – 2.66 (m, 4H), 2.67 – 2.50 (m, 1H), 2.30 – 2.06 (m, 3H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 1H).		
56	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메틸피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	747.4	747.2
	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.73 (m, 5H), 3.72 – 3.50 (m, 5H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 3H), 3.16 – 3.03 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 4H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 3H).		

[1267]

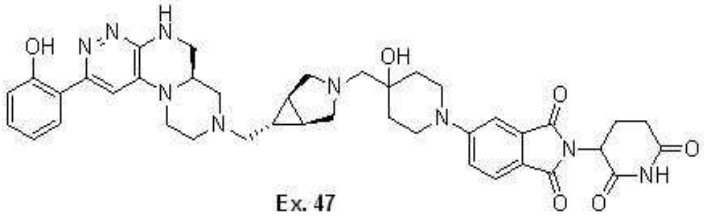
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
59	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-2-메틸모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온	748.4	748.3
92	 3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	718.4	718.3
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.07 (m, 5H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.06-3.82 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 6H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.72 - 2.52 (m, 5H), 2.20-2.17 (m, 7H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.22 (m, 3H).		
93	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아이소인돌린-1,3-다이온	758.4	758.5
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.07 (m, 5H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.06 - 3.82 (m, 4H), 3.61 -3.58(m, 2H), 3.09 -3.05 (m, 6H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.72 - 2.52 (m, 5H), 2.20-2.17 (m, 7H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.22 (m, 3H).		
257	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-	762.4	762.5

[1268]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	c]피리다진-8-일)메틸)-3,3-다이메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온		
258	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.4
259	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온	730.4	730.3
260	 5-(4-((3,3-다이플루오로-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온	770.4	770.5

[1269]

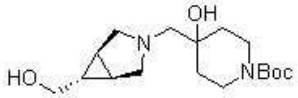
[1270] **실시예 47: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 47

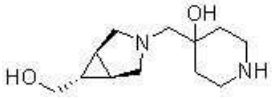
[1271]

[1272] *단계 1: tert-부틸 4-하이드록시-4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트*

[1273] 

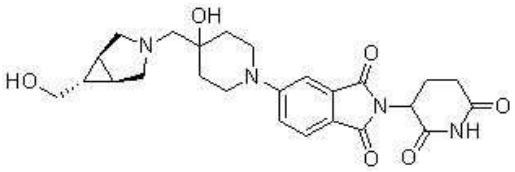
[1274] DMSO(5 mL) 중 ((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(150 mg, 0.70 mmol) 및 tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(96 mg, 0.84 mmol)에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.17 mL, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 약 20시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각되게 하였다. 반응물을 MeOH로 희석시키고, 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 10 내지 30% MeCN)를 통해 정제하였다. 합한 분획을 포화 Na_2CO_3 수용액을 사용하여 pH>10으로 염기성화하고, 이어서 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 염수(1 x 30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-하이드록시-4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(159 mg, 0.49 mmol, 69%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{31}N_2O_4^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 327.2; 실측치: 327.1.

[1275] *단계 2: 4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-4-올*

[1276] 

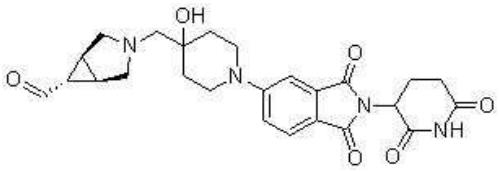
[1277] tert-부틸 4-하이드록시-4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(159 mg, 0.49 mmol)에 다이옥산 중 4 N HCl(6.1 mL, 24.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에, MeOH(3 mL)를 첨가하였다. 실온에서 추가 50분 동안 교반한 후에, 반응물을 농축시켜, 비스(HCl) 염으로서의 4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-4-올(추정된 정량적 수율 = 146 mg)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{12}H_{23}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 227.2; 실측치: 227.0.

[1278] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

[1279] 

[1280] NMP(2 mL) 중 비스(HCl) 염으로서의 4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-4-올(146 mg, 0.49 mmol) 및 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온(90 mg, 0.33 mmol)에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.28 mL, 1.63 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각되게 하였다. 반응물을 분취용 HPLCMS(Waters CSH-C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 7.2 내지 27.2% MeCN)를 통해 정제하였다. 합한 분획을 포화 Na_2CO_3 수용액으로 염기성화하고, 물로 희석시키고, DCM(2x 또는 3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(34 mg, 0.07 mmol, 22%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{25}H_{31}N_4O_6^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 483.2; 실측치: 483.1.

[1281] *단계 4: (1R,5S,6r)-3-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르브알데하이드*

[1282] 

[1283] DCM(2 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(34 mg, 0.07 mmol)에 데스-마틴 퍼요오디난(75 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 50분 동안 교반하고, 이 시점에서 추가의 데스-마틴 퍼요오디난(75 mg, 0.18 mmol) 및 DCM(2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화 Na_2CO_3 수용액(5 mL)으로 켄칭하고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 (1R,5S,6r)-3-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르브알데하이드(16.9 mg, 0.04 mmol, 50%)를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{25}H_{29}N_4O_6^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 481.2; 실측치: 481.1.

[1284] *단계 5: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

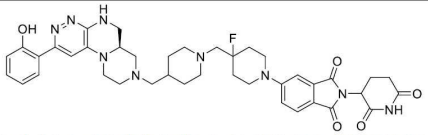
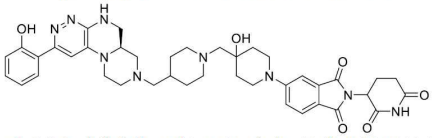
[1285] DCM(1 mL) 중 비스(염산) 염으로서의 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(15 mg, 0.04 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(15 μL, 0.08 mmol)을 (1R,5S,6r)-3-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르브알데하이드(16.9 mg, 0.04 mmol)에 첨가하였다. AcOH(10 μL, 0.18 mmol), 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(30 mg, 0.14 mmol) 및 DMF(1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 12분에 걸쳐 5 내지 23% MeCN)를 통해 정제하여, 황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(13 mg, 12 μmol, 34%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{46}N_9O_6^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 748.4; 실측치: 748.3.

[1286] **실시예 48 및 실시예 50:**

[1287] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 47의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 11의 실시예들을 제조하였다.

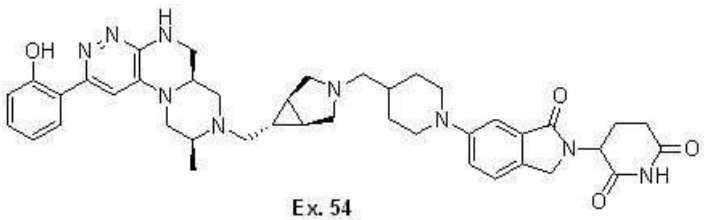
[1288] [표 11]

실시예 48 내지 실시예 50

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
48	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로-4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	752.4	752.3
50	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-하이드록시-4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	750.4	750.3

[1289]

[1290] **실시예 54: 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



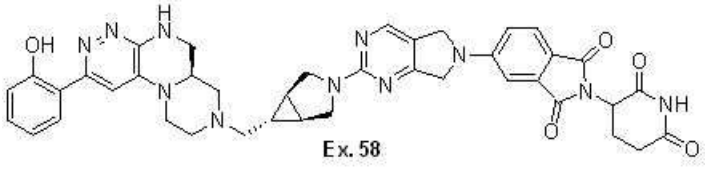
Ex. 54

[1291]

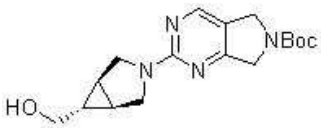
[1292] DMF(2 mL) 중 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 2-((6aS,9S)-8-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-9-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(20 mg, 0.03 mmol)에, TFA 염으로서의 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(29 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. AcOH(8 μL, 0.14 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(24 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서

MeCN/TFA 및 몇 방울의 물로 희석시켰다. 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 6 내지 26% MeCN)를 통해 조 반응물을 정제하여 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(5 mg, 4.7 μmol, 17%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{41}H_{50}N_9O_4$+ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 732.4; 실측치: 732.2.

[1293] **실시예 58: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온**

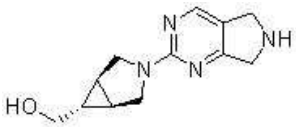
[1294] 
Ex. 58

[1295] *단계 1: tert-부틸 2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트*

[1296] 

[1297] NMP(2 mL) 중 tert-부틸 2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트(50 mg, 0.20 mmol) 및 (1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(33 mg, 0.29 mmoL)에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(55 μL, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 3.5시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각되게 하였다. 반응물을 MeCN으로 희석시키고, 분취용 HPLCMS(Waters SunFire C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 19 내지 39% MeCN)를 통해 정제하였다. 생성물을 함유하는 합한 분획을 포화 Na_2CO_3 수용액을 사용하여 pH >10으로 염기성화하고, 이어서 DCM(2x)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 이어서 농축시켜, 백색 고체로서 tert-부틸 2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트(46 mg, 0.14 mmol, 71%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{25}N_4O_3^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 333.2; 실측치: 333.1.

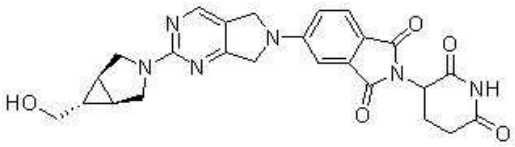
[1298] *단계 2: ((1R,5S,6r)-3-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올*

[1299] 

[1300] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트(46 mg, 0.14 mmol)에 TFA(1.05 mL, 13.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 약 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(1 mL), THF(1 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 고체 NaOH(37 mg, 0.91 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각되게 하였다. 최소한의 양의 2 N HCl(aq)을 첨가한 후, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화시켰다. 반응물을 농축시켜 조 ((1R,5S,6r)-3-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(추정된 정량적 수율 = 32 mg)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{12}H_{17}N_4O^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 233.1; 실측치: 233.1.

[1301] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산*

-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온



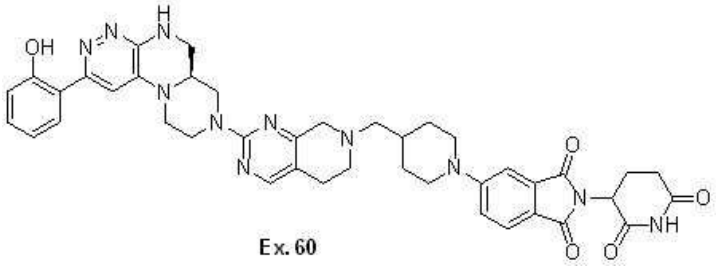
[1302]

[1303] NMP(1 mL) 중 조 ((1R,5S,6r)-3-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(32 mg, 0.14 mmol) 및 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온(76 mg, 0.28 mmol)에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(72 μL, 0.41 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 110℃에서 약 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각되게 하였다. 추가의 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(120 μL, 0.69 mmol)을 첨가하고, 반응물을 130℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 분취용 HPLCMS(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 13.7 내지 33.7% MeCN)를 통해 정제하였다. 생성물을 함유하는 합한 분획을 트라이에틸아민을 사용하여 pH = 약 10 내지 11로 염기성화하고, 이어서 농축시켜 조 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온(추정된 정량적 수율 = 67 mg)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{25}H_{25}N_6O_5^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 489.2; 실측치: 489.1.

[1304] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

[1305] DMSO(1 mL) 중 조 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온(67 mg, 0.14 mmol) 및 트라이에틸아민(154 μL, 1.1 mmol)에, DMSO(1 mL) 중 삼산화황 피리딘(66 mg, 0.41 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 약 2.5시간 동안 교반하였다. MeCN(2 mL) 중 비스(HCl) 염으로서의 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(25 mg, 0.07 mmol) 및 트라이에틸아민(19 μL, 0.14 mmol)을 첨가한 후, AcOH(0.12 mL, 2.07 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(123 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하고, 이어서 -80℃ 냉동고에서 하룻밤 저장하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 한 후, 1.5 mL의 분취물을 MeCN/MeOH/물로 희석시키고, 0.45 μm PTFE 시린지 필터를 통해 여과하고, 이어서 분취용 HPLCMS(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 10 내지 30% MeCN)를 통해 정제하여, 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((1R,5S,6r)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소인돌린-1,3-다이온(10 mg, 9.4 μmol, 14%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{40}N_{11}O_5^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 754.3; 실측치: 754.2.

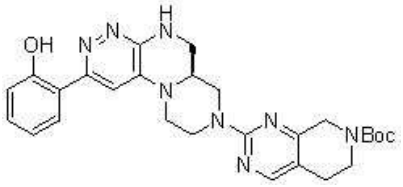
[1306] **실시예 60: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 60

[1307]

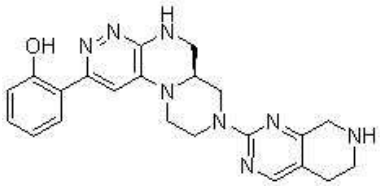
[1308] *단계 1: tert-부틸 (S)-2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-카르복실레이트*



[1309]

[1310] NMP(1 mL) 중 비스(HCl) 염으로서의 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-2-일)페놀(40 mg, 0.11 mmol)에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.37 mmol)을 첨가하였다. tert-부틸 2-클로로-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-카르복실레이트(25 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 반응물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 -80℃ 냉동고에서 하룻밤 저장하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 한 후에, 이것을 분취용 HPLCMS(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 22.1 내지 42.1% MeCN)를 통해 정제하였다. 생성물을 함유하는 합한 분획을 동결건조시켜, 베이지색 동결건조물로서 비스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 tert-부틸 (S)-2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-카르복실레이트(21 mg, 0.03 mmol, 30%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{27}H_{33}N_8O_3^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 517.3; 실측치: 517.1.

[1311] *단계 2: (S)-2-(8-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



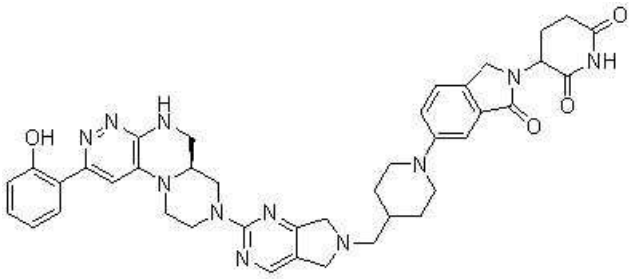
[1312]

[1313] DCM(1 mL) 중 비스(2,2,2-트라이플루오로아세트산)으로서의 tert-부틸 (S)-2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-카르복실레이트(21 mg, 0.03 mmol)에 TFA(0.22 mL, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 35분 동안 교반하고, 이어서 -80℃에서 하룻밤 저장하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고, 이어서 농축시켜, 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 (S)-2-(8-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율 = 21 mg)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{22}H_{25}N_8O^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 417.2; 실측치: 417.2.

[1314] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

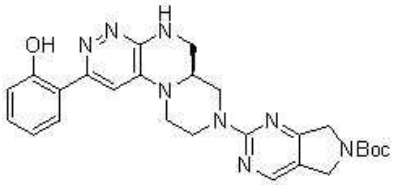
[1315] DMF(1 mL) 중 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 (S)-2-(8-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(11 mg, 0.74 mmol)에 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(7.0 mg, 0.02 mmol)를 첨가한 후, AcOH(5.4 μL, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 짧게 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(16 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 40분 동안 교반하고, 이어서 MeOH로 희석시키고, 분취용 HPLCMS(Waters CSH-C18, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 13.8 내지 33.8% MeCN)를 통해 정제하여, 황색 고체로서 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(6H)-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(6 mg, 5.5 μmol, 29%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{41}H_{44}N_{11}O_5^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 770.4; 실측치: 770.3.

[1316] **실시예 61: 3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



[1317] Ex. 61

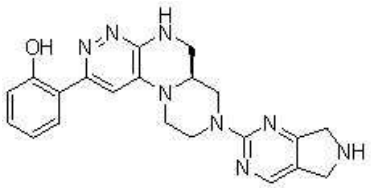
[1318] *단계 1: tert-부틸 (S)-2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트*



[1319]

[1320] NMP(1 mL) 중 비스(HCl) 염으로서의(R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(41 mg, 0.0.12 mmol)에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(65 μL, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 (균질해질 때까지) 짧게 초음파 처리하였다. tert-부틸 2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트(24 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 반응물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각되게 하고, 이어서 -80℃ 냉동고에서 하룻밤 저장하였다. 반응물을 실온으로 가온되게 한 후에, 이것을 분취용 HPLCMS(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 20.3 내지 40.3% MeCN)를 통해 정제하여, 베이지색 고체로서 비스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 tert-부틸 (S)-2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트(45 mg, 0.06 mmol, 67%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{31}N_8O_3^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 503.3; 실측치: 503.1.

[1321] *단계 2: (S)-2-(8-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



[1322]

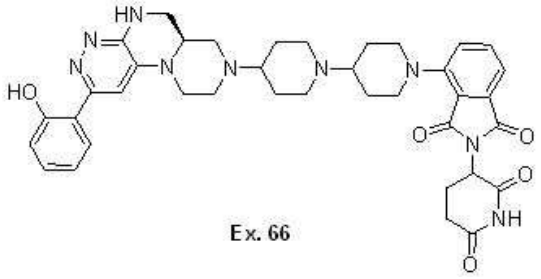
[1323] DCM(2 mL) 중 비스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 tert-부틸 (S)-2-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카르복실레이트(45 mg, 0.06 mmol)에 TFA(0.47 mL, 6.16 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, -80℃에서 하룻밤 저장하고, 이어서 농축시켜, 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서 (S)-2-(8-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(추정된 정량적 수율 = 46 mg)을 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{21}H_{23}N_8O^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 403.2; 실측치: 403.1.

[1324] *단계 3: 3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노*

[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온

[1325] DMSO(0.25 mL) 중 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(10 mg, 0.03 mmol) 및 트라이에틸아민(23 μL, 0.17 mmol)에, 실온에서 DMSO(0.25 mL) 중 삼산화황 피리딘(13 mg, 0.08 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. DMF(1 mL) 중 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 (S)-2-(8-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(12 mg, 0.02 mmol)을 첨가한 후, AcOH(19 μL, 0.34 mmol), 이어서 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(24 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반하고, 이어서 MeCN(약 1 mL)으로 희석시키고, 추가 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 0.45 μm PP 시린지 필터를 통해 여과하고, 분취용 HPLCMS(Waters CSH Flouro-Phenyl, 5 μm 입자 크기, 30x100 mm; 이동상: Aq(0.1% TFA)/MeCN(유량: 60 mL/분); 구배: 5분에 걸쳐 6.1 내지 26.1% MeCN)를 통해 정제하여, 백색 고체로서 트리스(2,2,2-트라이플루오로아세트산) 염으로서의 3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(9.2 mg, 8.5 μmol, 30%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{44}N_{11}O_4^+$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 742.4; 실측치: 742.3.

[1326] **실시예 66: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 66

[1327]

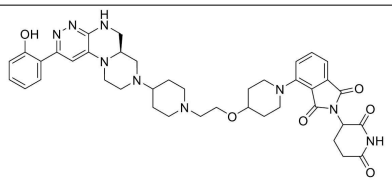
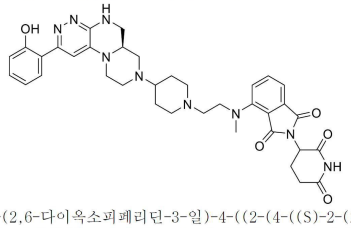
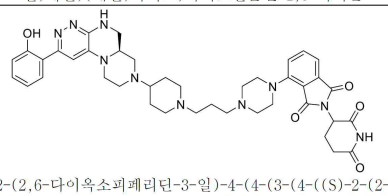
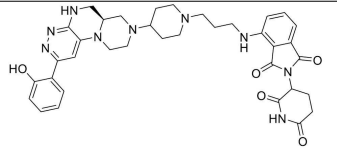
[1328] DMSO(0.50 mL) 중 (S)-2-(8-([1,4'-바이피페리딘]-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(10.0 mg, 0.02 mmol), 2-(2,6-다이옥소-피페리딘-3-일)-4-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온(12.29 mg, 0.04 mmol), 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(11.62 uL, 0.07 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4 mL의 MeOH로 희석시키고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 생성된 용액을 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 표제 화합물(8 mg, 51% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{38}H_{44}N_9O_5$ [M+H]+에 대한 계산치 = 706.3; 실측치: 706.2.

[1329] **실시예 67 내지 실시예 73:**

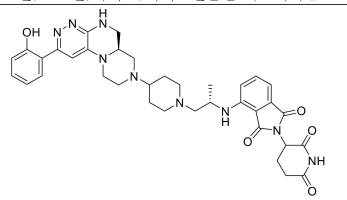
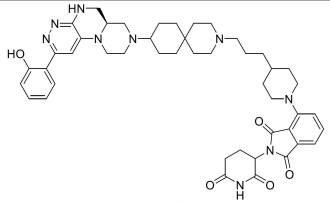
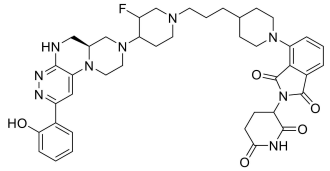
[1330] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 66의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 12의 실시예들을 제조하였다.

[1331] [표 12]

실시예 67 내지 실시예 73

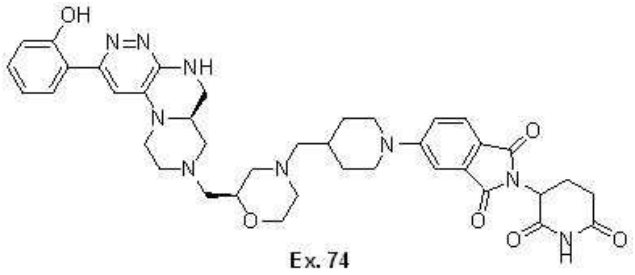
Ex.	구조 명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
67	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	750.4	750.2
68	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온		
69	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	749.4	749.2
70	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노	680.4	680.2

[1332]

Ex.	구조 명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로필)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온		
71	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	680.4	680.2
72	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	816.4	816.3
73	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(3-플루오로-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일) 피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	766.4	766.2

[1333]

[1334] **실시예 74: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)모르폴리노) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 74

[1335]

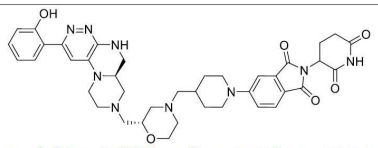
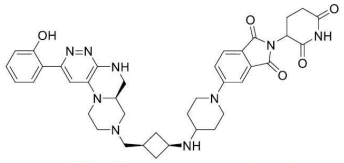
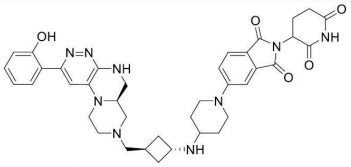
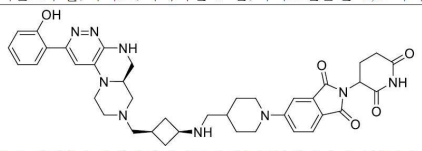
[1336] 2-((S)-8-(((R)-모르폴린-2-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(15.7 mg, 0.03 mmol), 소듐 아세테이트(6.0 mg, 0.05 mmol), 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(16.9 mg, 0.05 mmol), 및 에탄올(0.2 mL)이 담긴 4 mL 바이알에 DCM(0.6 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃로 가열하고, 10분 동안 교반하고, 이 시간 후에 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(19.0 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(0.5 mL)로 켄칭하고, 10 mL MeOH 중에 희석시키고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 5분에 걸쳐 7.8 내지 27.8% ACN/물(0.1% TFA)의 구배로 CSH-C18 컬럼을 사용하는 분취용 LCMS에서 정제하여, 황색 분말로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)모르폴리노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 TFA 염을 얻었다. LCMS m/z: $C_{39}H_{46}N_9O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 736.3; 실측치: 736.2.

[1337] **실시예 75 내지 실시예 81:**

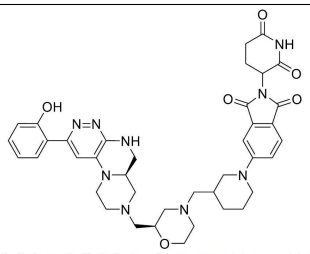
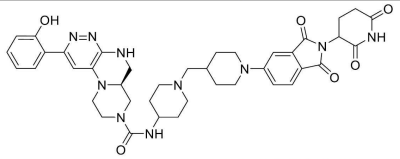
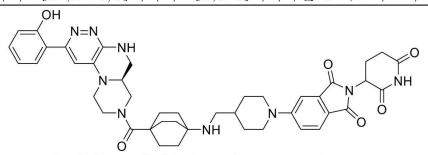
[1338] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 74의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 13의 실시예들을 제조하였다.

[1339] [표 13]

실시예 75 내지 실시예 81

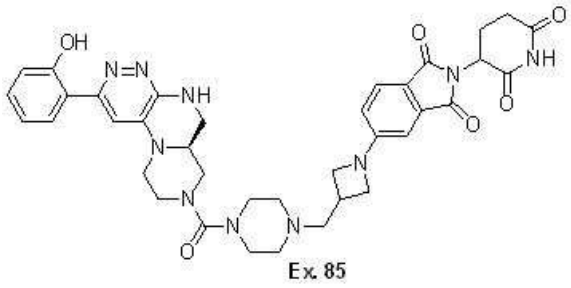
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
75	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)모르폴리노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	736.4	736.2
76	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)사이클로부틸)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	706.3	706.2
77	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1S,3r)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)사이클로부틸)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	706.3	706.1
78	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)사이클로부틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	720.4	720.2

[1340]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
79	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)모르폴리노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	736.4	736.2
80	 (6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드	763.3	763.2
81	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	788.4	788.3

[1341]

[1342] **실시예 82: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 85

[1343]

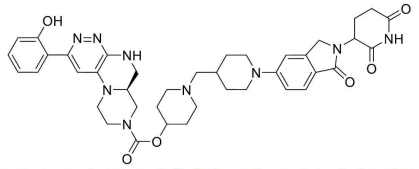
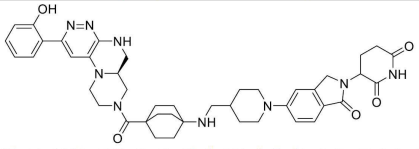
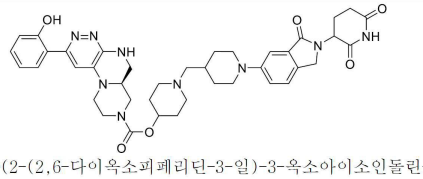
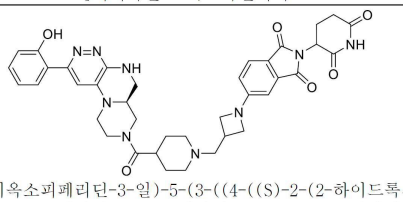
[1344] DMSO(1 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(28.7 mg, 0.08 mmol)이 담긴 4 mL 바이알에 트라이에틸아민(TEA, 0.07 mL, 0.50 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. DMSO(0.50 mL) 중 삼산화황 피리딘(40.1 mg, 0.25 mmol)의 용액을 적가하고, 이어서 혼합물을 실온으로 가온되게 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하고, LCMS에 의해 모니터링하였다. 2.5시간 후에, 반응 혼합물을 0℃로 되돌리고, DMSO(0.50 mL) 중 (S)-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(피페라진-1-일)메타논(22.0 mg, 0.05 mmol)의 용액을 첨가한 후, 아세트산(0.1 mL, 1.67 mmol), 이어서 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(88.5 mg, 0.42 mmol), 이어서 ACN(0.2 mL)을 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반하고, 이어서 물(2 mL)로 켄칭하고, ACN(1 mL)으로 희석시키고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 5분에 걸쳐 9 내지 29% ACN/물(0.1% TFA)의 구배로 CSH-C18 컬럼을 사용하는 분취용 LCMS에서 정제하여, 황색 분말로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 TFA 염(11.8 mg, 0.012 mmol)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{37}H_{41}N_{10}O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 721.3; 실측치: 721.1.

[1345] **실시예 83 내지 실시예 87:**

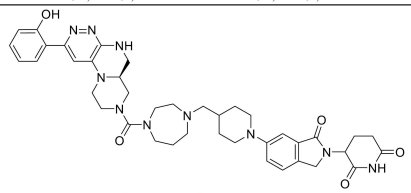
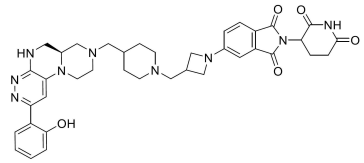
[1346] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 82의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 14의 실시예들을 제조하였다.

[1347] [표 14]

실시예 83 내지 실시예 87 및 실시예 247

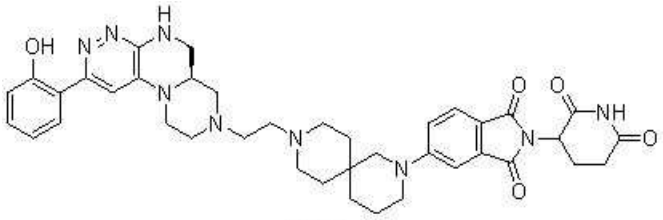
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
83	 1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일 (6aS)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트	750.4	750.2
84	 3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	774.4	774.3
85	 1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일 (6aS)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복실레이트	750.4	750.3
86	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	720.3	720.2

[1348]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.24 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.01 (dt, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 40.6, 12.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 4H), 3.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.31 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 4H), 2.71 - 2.52 (m, 2H), 2.05 - 1.77 (m, 7H).		
87	 3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-1,4-다이아제판-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	749.4	749.2
247	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	706.3	706.2

[1349]

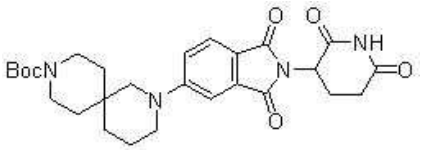
[1350] **실시예 94: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-2,9-다이아자스피로 [5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 94

[1351]

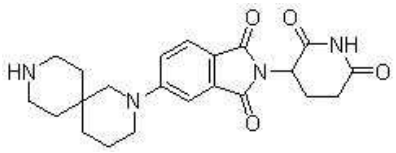
[1352] *단계 1: tert-부틸 2-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트의 합성*



[1353]

[1354] *N*-메틸-2-피롤리돈(1.8 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌-1,3-다이온(50 mg, 0.181 mmol) 및 tert-부틸 2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트(69.1 mg, 0.272 mmol)의 교반 중인 용액에 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(126 μL, 0.724 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 가열하고, 6시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 포화 탄산나트륨 수용액(50 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 유기 층을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0 내지 100% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 tert-부틸 2-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트(74 mg, 80%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{28}H_{38}N_4O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 511.3; 실측치: 511.2.

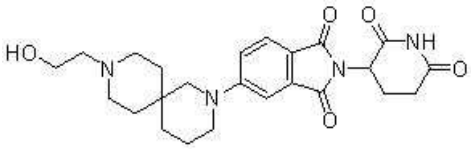
[1355] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*



[1356]

[1357] 다이클로로메탄(2.6 mL) 중 tert-부틸 2-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트(74 mg, 0.141 mmol)의 교반 중인 용액에 다이옥산 중 4 N 염산(0.176 mL, 0.703 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 염산 염(57 mg, 99%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{22}H_{26}N_4O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 411.2; 실측치: 411.2.

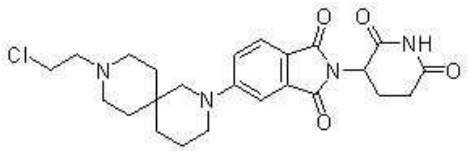
[1358] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-하이드록시에틸)-2,9-다이아자스피로[5.5] 운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*



[1359]

[1360] 아세토니트릴(2 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 염산 염(34.8 mg, 0.078 mmol) 및 트라이에틸아민(109 μL, 0.780 mmol)의 교반 중인 용액에 2-브로모에탄올(8.35 μL, 0.117 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 3시간 동안 교반되게 하였다. 생성물 혼합물을 메탄올(7 mL)로 희석시키고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-Flouro-Phenyl, 물(0.1% TFA) 중 8.5 내지 28.5% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-하이드록시에틸)-2,9-다이아자스피로 [5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(28 mg, 67%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{30}N_4O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 455.2; 실측치: 455.1.

[1361] *단계 4: 5-(9-(2-클로로에틸)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*



[1362]

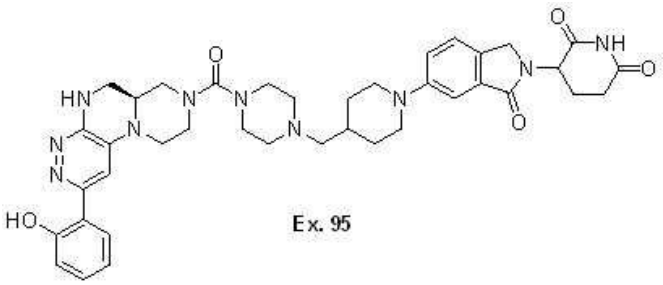
[1363] 0℃에서 다이클로로메탄(1 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-하이드록시에틸)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(18 mg, 0.0396 mmol) 및 트라이에틸아민(44.2 μL, 0.317 mmol)의 교반 중인 용액에 메탄설포닐 클로라이드(6.1 μL, 0.0792 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃로 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 아세토니트릴(3.5 mL)로 희석시키고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-Flouro-Phenyl, 물(0.1% TFA) 중 8.5 내지 28.5% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 황색 고체로서 5-(9-(2-클로로에틸)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(10 mg, 53%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{29}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 473.2; 실측치: 473.2.

[1364] *단계 5: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-2,9-다이아자스피로[5.5] 운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*

[1365] 아세토니트릴(1 mL) 중 2-[(10R)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀의 다이하이드로클로라이드(11.3 mg, 0.0317 mmol) 및 5-[2-(2-클로로에틸)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-9-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(12.4

mg, 0.0211 mmol)의 교반 중인 용액에 요오드화나트륨(3.2 mg, 0.0211 mmol) 및 탄산칼륨(14.6 mg, 0.106 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 아세토니트릴(3.5 mL)로 희석시키고, 여과하였다. 여과액을 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-Flouro-Phenyl, 6.9-26.9% 아세토니트릴 in 물(0.1% TFA), 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(9-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-2,9-다이아자스피로[5.5]운데칸-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(4.2 mg, 19%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{39}H_{45}N_9O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 720.3; 실측치: 720.2.

[1366] **실시예 95: 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex. 95

[1367]

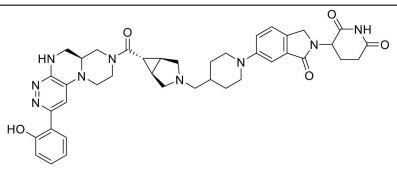
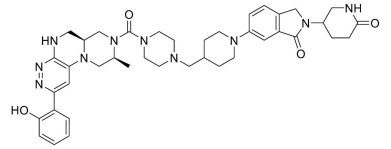
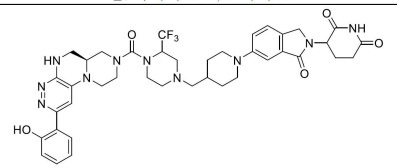
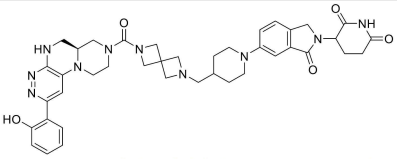
[1368] 다이메틸 설폭사이드(5.9 mL) 중 3-[5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온(421 mg, 1.18 mmol) 및 트라이에틸아민(985 μL, 7.07 mmol, 12 eq)의 교반 중인 용액에 다이메틸 설폭사이드(1.5 mL) 중 삼산화황-피리딘(562 mg, 3.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, N,N-다이메틸포름아미드(6.0 mL) 중 ([(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7] 테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]-피페라진-1-일메타논의 트라이플루오로아세트산 염(300 mg, 0.589 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 냉각된 반응 혼합물에 아세트산(842 μL, 14.7 mmol)을 첨가한 후, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(749 mg, 3.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온되게 하였다. 생성물 혼합물을 물(1.5 mL)로 희석시키고, 이어서 30분 동안 교반하였다. 희석된 생성물 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-Flouro-Phenyl, 물(0.1% TFA) 중 8.8 내지 28.7% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 백색 고체로서 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(54 mg, 48%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{39}H_{46}N_{10}O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 735.4; 실측치: 735.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 8H), 3.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 4H), 3.16 - 3.00 (m, 5H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.37 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H).

[1369] **실시예 96, 실시예 99 내지 실시예 117, 실시예 138 내지 실시예 141, 실시예 203 내지 실시예 205, 실시예 261, 실시예 262, 실시예 264 내지 실시예 266, 실시예 269 내지 실시예 275 및 실시예 282:**

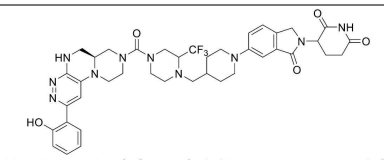
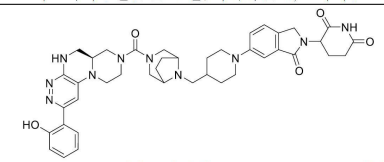
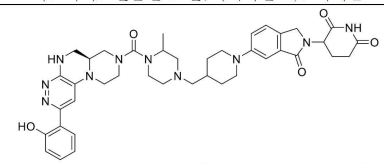
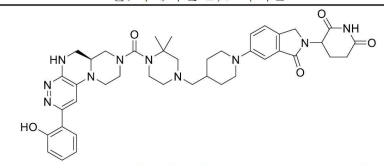
[1370] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 95의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 15의 실시예들을 제조하였다.

[1371] [표 15]

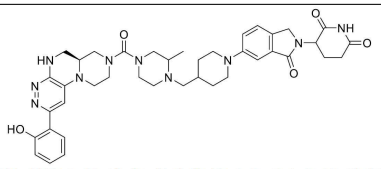
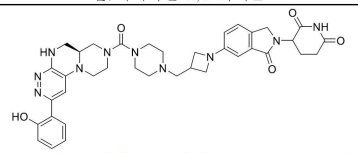
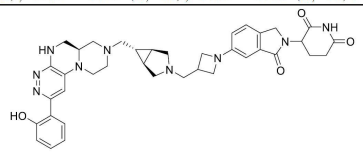
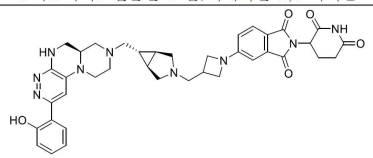
실시예 96, 실시예 99 내지 실시예 117, 실시예 138 내지 실시예 141, 실시예 203 내지 실시예 205, 실시예 261, 실시예 262, 실시예 264 내지 실시예 266, 실시예 269 내지 실시예 275 및 실시예 282

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
96	 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	732.3	732.2
99	 3-(6-(4-((4-((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	749.4	749.4
100	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	803.4	803.3
101	 3-(6-(4-((6-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	747.4	747.4

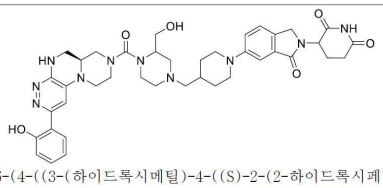
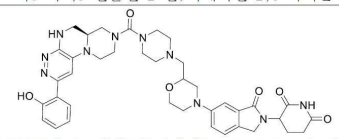
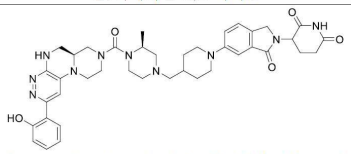
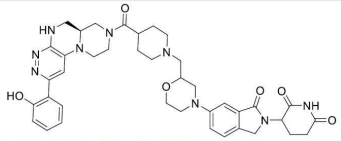
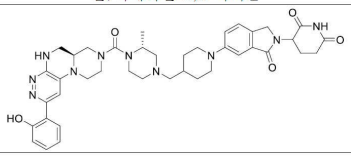
[1372]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
102	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-(트라이플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	803.4	803.3
103	 3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	761.4	761.3
104	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	749.4	749.3
105	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,3-다이메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	763.4	763.4

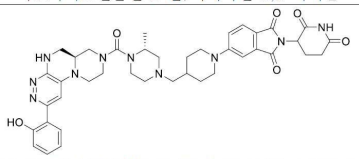
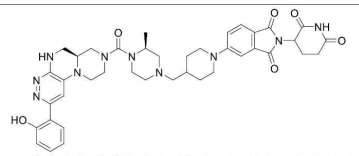
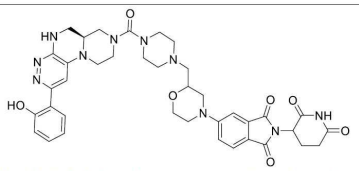
[1373]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
106	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	749.4	749.3
107	 3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	707.3	707.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 5.00 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 3H), 3.75 – 3.63 (m, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 5H), 3.46 – 3.40 (m, 4H), 3.19 – 3.10 (m, 4H), 3.01 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.88 – 2.73 (m, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.25 – 1.12 (m, 1H).		
108	 3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	690.3	690.2
109	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	704.3	704.2

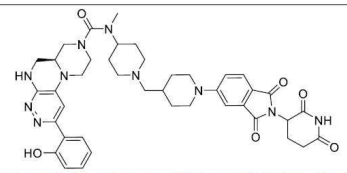
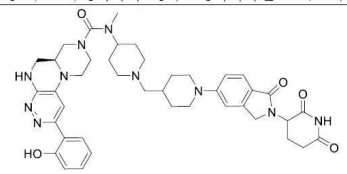
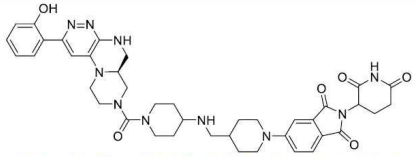
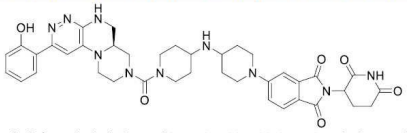
[1374]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
110	 3-(6-(4-((3-(하이드록시메틸)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	765.4	765.3
111	 3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	737.3	737.2
112	 3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	749.4	749.3
113	 3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	736.3	736.2
114		749.4	749.4

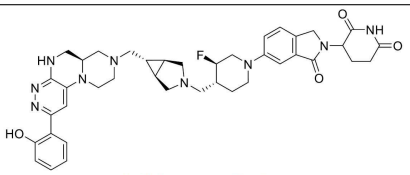
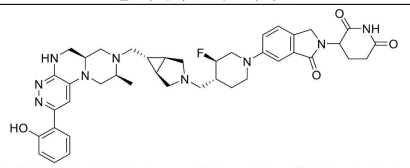
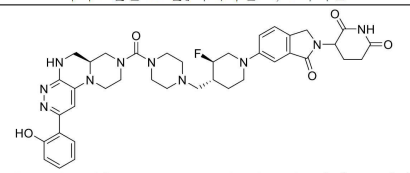
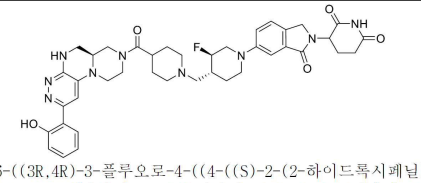
[1375]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온		
115	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸-피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	763.4	763.3
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 3.78 - 3.63 (m, 5H), 3.61 - 3.45 (m, 5H), 3.37 - 3.17 (m, 4H), 3.15 - 2.80 (m, 8H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.09 (br, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.92 (br, 1H), 1.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.31 (m, 5H).		
116	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸-피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	763.4	763.3
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 3.78 - 3.63 (m, 5H), 3.61 - 3.45 (m, 5H), 3.37 - 3.17 (m, 4H), 3.15 - 2.80 (m, 8H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.09 (br, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.92 (br, 1H), 1.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.31 (m, 5H).		
117	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)모르폴리노)아이소인돌린-1,3-다이온	751.3	751.2

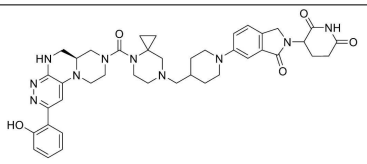
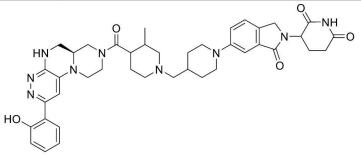
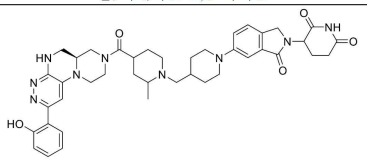
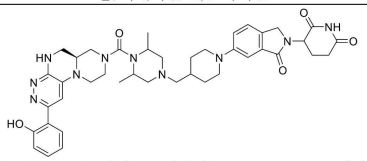
[1376]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
138	 (6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르복스아미드	777.4	777.3
139	 (6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-카르복스아미드	763.4	763.3
140	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	763.4	763.2
141	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	749.3	749.2

[1377]

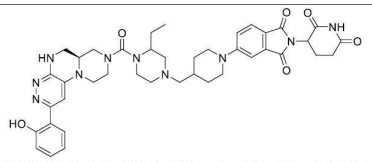
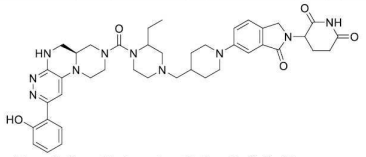
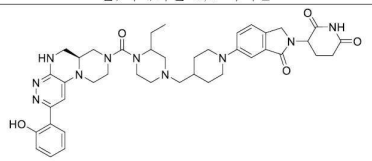
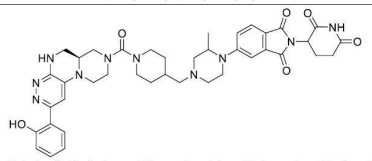
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
203	 3-(6-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	736.4	736.3
204	 3-[5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-하이드록시페닐)-13-메틸-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온	750.4	750.4
205	 3-[5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온	753.4	753.3
261	 3-(6-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	752.4	752.4

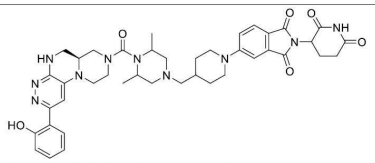
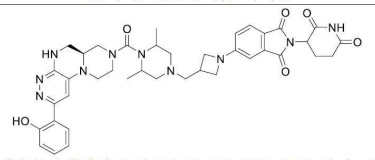
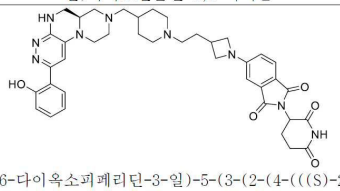
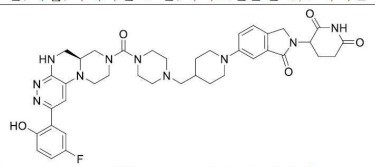
[1378]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
262	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-4,7-다이아자스피로[2.5]옥탄-7-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	761.4	761.2
264	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	748.4	748.3
265	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-2-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	748.4	748.2
266	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	763.4	763.4

[1379]

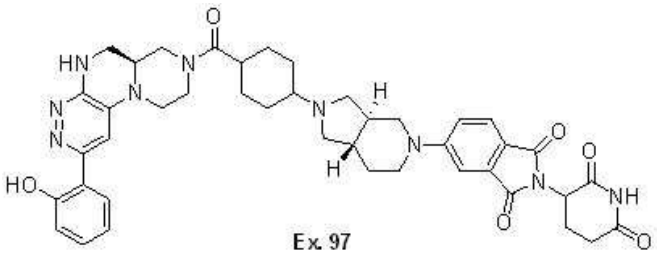
[1380]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
269	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	777.4	777.2
270	 3-(6-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	763.4	763.4
271	 3-(6-(4-((3-에틸-4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	763.4	763.3
272	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	763.4	763.2

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
273	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	777.4	777.2
274	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	749.3	749.3
275	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸)아제티딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	720.4	720.2
282	 3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	753.4	753.4

[1381]

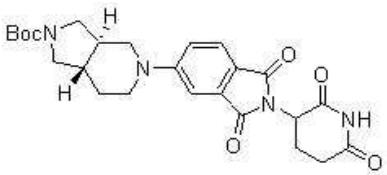
[1382] **실시예 97: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)사이클로헥실)옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 97

[1383]

[1384] *단계 1: tert-부틸 (3aR,7aS)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥타하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-카르복실레이트의 합성*

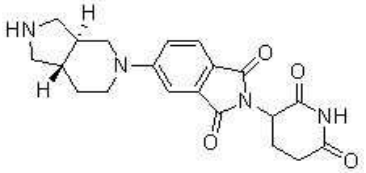


[1385]

[1386] N-메틸-2-피롤리디논(2.5 mL) 중 2-(2,6-다이옥소-3-피페리디닐)-5-플루오로-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온(60 mg, 0.265 mmol) 및 2-메틸-2-프로파닐 (3aR,7aS)-옥타하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-카르복실레이트(95.2 mg, 0.345 mmol)의 교반 중인 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(123 μL, 0.707 mmol)을

첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석시키고, 포화 염화나트륨 수용액(50 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 유기 층을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 0 내지 100% 에틸 아세테이트-헥산, 이어서 20% 메탄올-헥산으로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 오일로서 tert-부틸 (3aR,7aS)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥타하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-카르복실레이트(90 mg, 70%)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{25}H_{30}N_4O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 483.2; 실측치: 483.2.

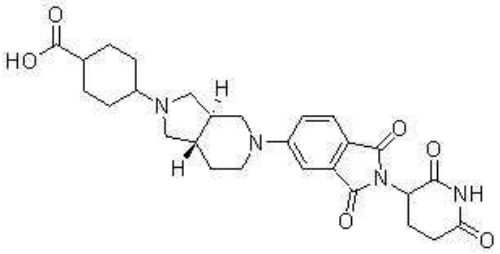
[1387] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*



[1388]

[1389] 다이클로로메탄(4 mL) 중 tert-부틸 (3aR,7aS)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥타하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-카르복실레이트(90.0 mg, 0.187 mmol)의 교반 중인 용액에 트라이플루오로아세트산(800 μL, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 황색 오일로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(91 mg, 99%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{22}N_4O_4$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 383.2; 실측치: 383.1.

[1390] *단계 3: 4-((3aS,7aS)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥타하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)사이클로헥산-1-카르복실산의 합성*



[1391]

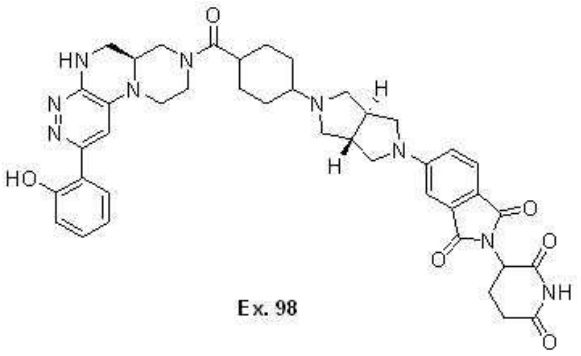
[1392] N,N-다이메틸포름아미드(500 μL) 및 아세토니트릴(500 μL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(22.5 mg, 0.0589 mmol) 및 4-옥소사이클로헥산-1-카르복실산(83.7 mg, 0.589 mmol)의 교반 중인 용액에 아세트산(16.8 μL, 0.295 mmol)을 첨가한 후, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(25 mg, 0.118 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물을 아세토니트릴로 희석시켰다. 희석된 생성물 혼합물을 여과하고, 여과액을 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-C18, 물(0.1% TFA) 중 21.1 내지 41.1% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 황색 고체로서 4-((3aS,7aS)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥타하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)사이클로헥산-1-카르복실산의 트라이플루오로아세트산 염(15 mg, 45%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{27}H_{32}N_4O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 509.2; 실측치: 509.2.

[1393] *단계 4: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 사이클로헥실)옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*

[1394] 0℃에서 *N,N*-다이메틸포름아미드(1 mL) 중 4-((3aS,7aS)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥타하이드로-2H-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)사이클로헥산-1-카르복실산의 트라이플루오로아세트산 염(15.0 mg, 0.0241 mmol)의 교반 중인 용액에 1-[비스(다이메틸아미노)-메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로

[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(14.3 mg, 0.0376)를 첨가한 후, 트라이에틸아민(20.1 μL, 0.145 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서 교반 중인 반응 혼합물에 2-[(10R)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-4-일] 페놀의 다이하이드로클로라이드(10.3 mg, 0.0289 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃로 가온되게 하고, 추가 1시간 동안 교반되게 하였다. 생성물 혼합물을 아세토니트릴(3.5 mL)로 희석시키고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Waters CSH-C18, 물(0.1% TFA) 중 12.5 내지 32.5% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨)를 사용하여 직접 정제하여, 황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)사이클로헥실)옥타하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피리딘-5-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 트라이플루오로아세트산 염(6.1 mg, 25.3%)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{42}H_{47}N_9O_6$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 774.4; 실측치: 774.3.

[1395] **실시예 98: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3aS,6aS)-5-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)사이클로헥실)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 98

[1396]

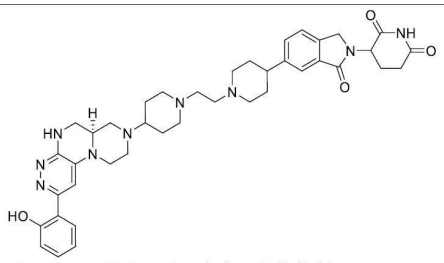
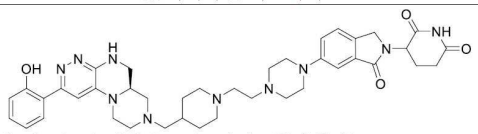
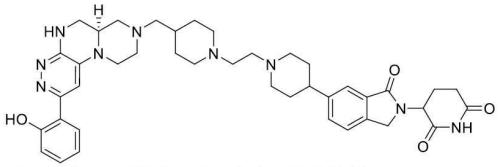
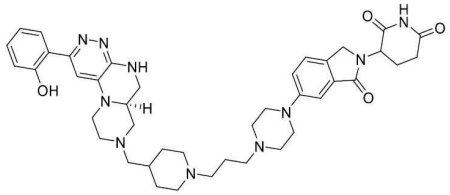
[1397] 적절한 출발 물질을 사용하여, 실시예 97에 대해 기재된 것들과 유사한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS m/z: $C_{40}H_{46}N_9O_3$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 700.4; 실측치: 700.2.

[1398] **실시예 118 내지 실시예 122:**

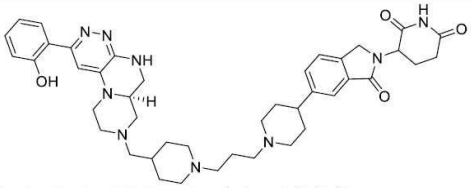
[1399] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 17의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 16의 실시예들을 제조하였다.

[1400] [표 16]

실시예 118 내지 실시예 122

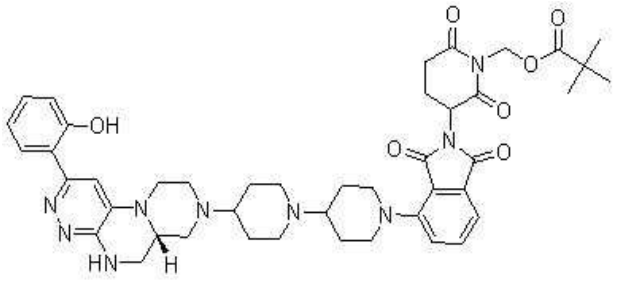
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
118	 3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	720.40	720.3
119	 3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	735.4	735.3
120	 3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	734.4	734.2
121	 3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	749.4	749.4

[1401]

122	 3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	748.43	748.2

[1402]

[1403] **실시예 123: (3-(4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트**



Ex. 123

[1404]

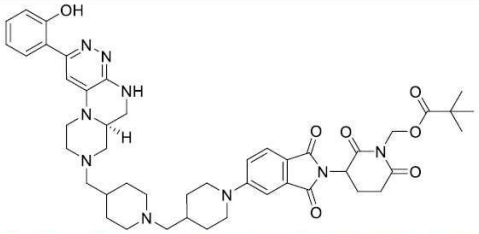
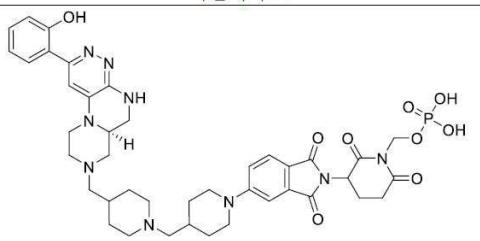
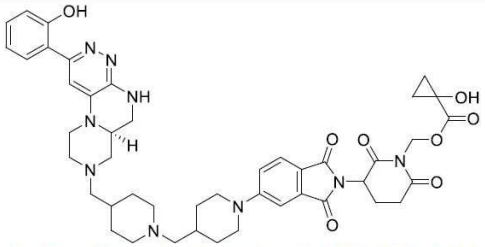
[1405] (S)-2-(8-([1,4'-바이피페리딘]-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀의 2,2,2-트라이플루오로아세트산(102.0 mg, 0.13 mmol), [3-(4-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일]메틸 2,2-다이메틸프로파노에이트(50.3 mg, 0.13 mmol), 및 NMP(1.3 mL)이 담긴 바이알에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(150.0 μm, 0.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 6.5시간 동안 110℃로 가열하였다. 반응물을 4 N HCl 다이옥산(0.23 mL, 0.90 mmol)으로 켄칭하였다. 조 물질을 25 mL의 메탄올 중에 희석시키고, 여과하고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm CSH-Fl-Ph 컬럼, 물(0.1% TFA) 중 14.4 내지 34.3% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨, 5분에 걸침)를 사용하여 정제하여, 황색 분말로서 (3-(4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-[1,4'-바이피페리딘]-1'-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트의 2,2,2-트라이플루오로아세트산(24.8 mg, 0.023 mmol, 18.1% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{44}H_{54}N_9O_7$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 820.41; 실측치: 820.3.

[1406] **실시예 34 및 실시예 129 내지 실시예 131:**

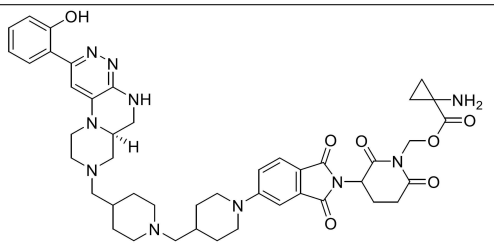
[1407] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 123의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 17의 실시예들을 제조하였다.

[1408] [표 17]

실시예 34 및 실시예 129 내지 실시예 131

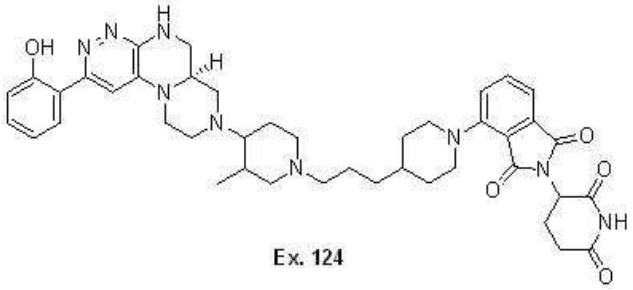
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
34	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트	848.4	848.3
129	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 다이하이드로겐 포스페이트	844.3	844.3
130	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-하이드록시사이클로프로판-1-카르복실레이트	848.4	848.4

[1409]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
131	 (3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 1-아미노사이클로프로판-1-카르복실레이트	847.4	847.3

[1410]

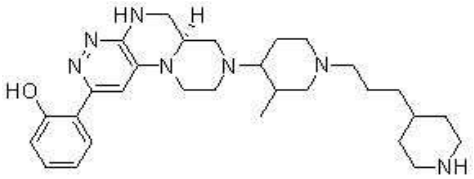
[1411] **실시예 124: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 124

[1412]

[1413] *단계 1: 2-((6aS)-8-(3-메틸-1-(3-(피페리딘-4-일)프로필)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



[1414]

[1415] 2-((6aS)-8-(3-메틸피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀의 다이하이드로클로라이드(20.0 mg, 0.04 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트(13.33 mg, 0.06 mmol)가 담긴 바이알에 DCM(1 mL) 및 에탄올(0.20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(26.58 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 추가 16시간 후에, 반응물을 10 mL의 MeOH 중에 용해시키고, 여과하고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Sunfire C18 컬럼, 물(0.1% TFA) 중 14.1 내지 34.1%의 아세토니트릴, 습윤 로딩됨, 5분에 걸침)를 사용하여 정제하여 tert-부틸 4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트를 얻었다. 이어서, tert-부틸 4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-카르복실레이트를 DCM(1 mL) 및 2,2,2-트라이플루오로아세트산(0.3 mL, 3.92 mmol) 중에 용해시켰다. 15분 후, 휘발성 물질을 제거하여, TFA 염으로서의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(30 mg, 0.04 mmol, 92.7% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{29}H_{44}N_7O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 506.4; 실측치: 506.2.

[1416] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

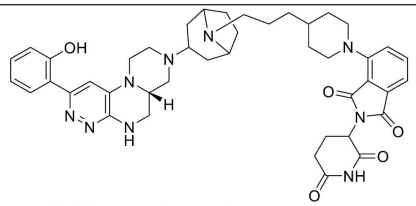
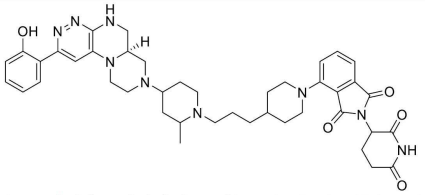
[1417] N,N-다이아이소프로필에틸아민(60.0 uL, 0.34 mmol), 2-((6aS)-8-(3-메틸피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀의 다이하이드로클로라이드의 2,2,2-트라이플루오로아세트산(30.0 mg, 0.04 mmol) 및 DMSO(700 uL)가 담긴 바이알에 2-(2,6-다이옥소-피페리딘-3-일)-4-플루오로아이소인돌린-1,3-다이온(15.0 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 100℃에서 3시간 후에, 반응물을 5 mL의 MeOH 중에 희석시키고, 여과하고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm Sunfire C18 컬럼, 물(0.1% TFA) 중 13 내지 33% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨, 5분에 걸침)를 사용하여 정제하였다. 생성물을 동결건조시켜, TFA 염으로서의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-[4-[3-[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]-3-메틸피페리딘-1-일]프로필]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(3 mg, 0.00264 mmol, 6.4453% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{42}H_{52}N_9O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 762.4; 실측치: 762.2.

[1418] **실시예 125 및 실시예 126:**

[1419] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 124의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 18의 실시예들을 제조하였다.

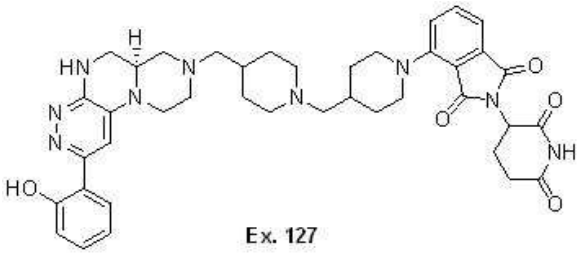
[1420] [표 18]

실시예 125 내지 실시예 126

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
125	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-8-아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-8-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	774.4	774.2
126	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)-2-메틸피페리딘-1-일)프로필)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	762.4	762.2

[1421]

[1422] **실시예 127: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일) 메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 127

[1423]

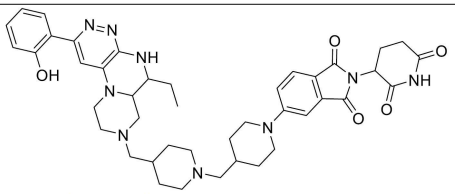
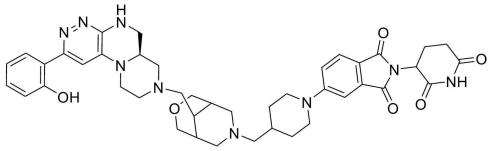
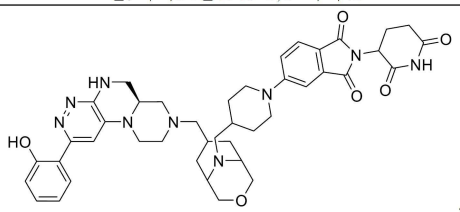
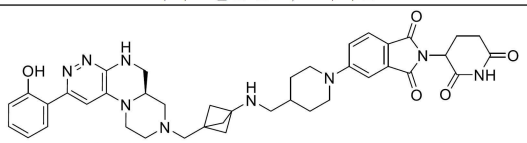
[1424] 1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-4-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(30.0 mg, 0.05 mmol)에 DCM(700 uL) 및 에탄올(150 μL) 중 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀의 다이하이드로클로라이드(30.0 mg, 0.06 mmol)를 첨가한 후, 소듐 아세테이트(20.0 mg, 0.24 mmol) 및 황산마그네슘(2.0 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 35℃에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(30.0 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 추가 1시간 후에, 반응 혼합물을 10 mL의 MeOH 중에 희석시키고, 여과하고, 분취용 LCMS(5 μm 10x3 cm CSH-FP 컬럼, 물(0.1% TFA) 중 5 내지 26% 아세토니트릴, 습윤 로딩됨, 5분에 걸침)를 사용하여 정제하여, 황색 고체로서 TFA 염으로서의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(15 mg, 0.01369 mmol, 26.761% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{48}N_9O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 734.4; 실측치: 734.2.

[1425] **실시예 128, 실시예 132 내지 실시예 137 및 실시예 142 내지 실시예 146:**

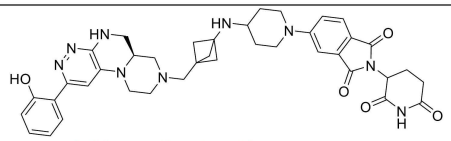
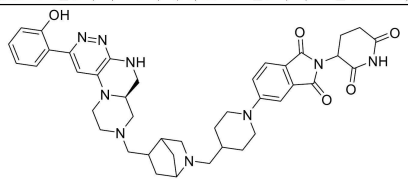
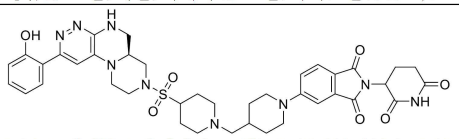
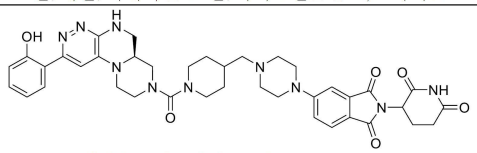
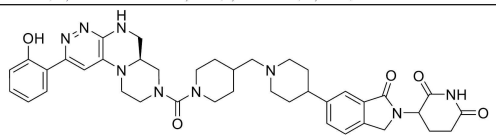
[1426] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 127의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 19의 실시예들을 제조하였다.

[1427] [표 19]

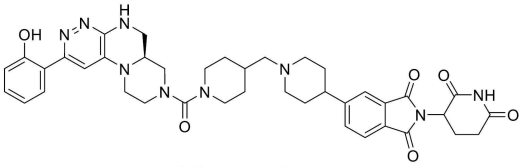
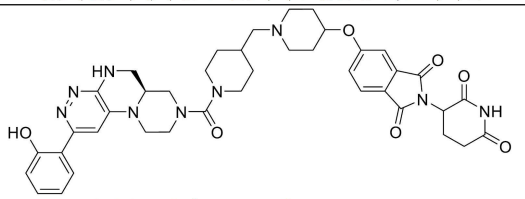
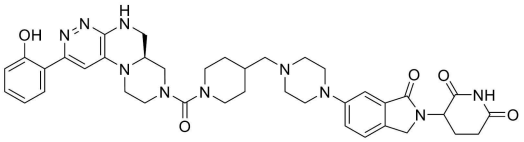
실시예 128, 실시예 132 내지 실시예 137 및 실시예 142 내지 실시예 146

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
128	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((6-에틸-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	762.4	762.3
132	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	776.4	776.2
133	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	776.4	776.3
134	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	732.4	732.2

[1428]

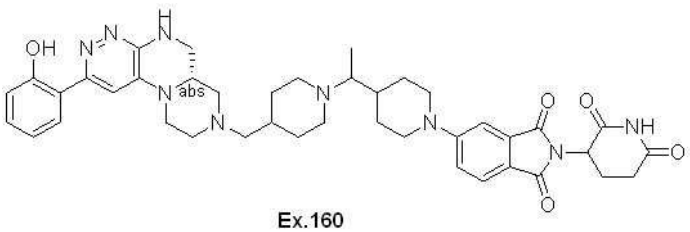
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
135	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	718.3	718.2
136	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((5-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.2
137	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)설포닐)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	784.3	784.2
142	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	749.3	749.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.04 (m, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 9H), 3.28 - 2.98 (m, 9H), 2.95 - 2.73 (m, 5H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.03 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.19 (s, 2H).		
143	 3-(6-(1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-	734.4	734.2

[1429]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온		
144	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아이소인돌린-1,3-다이온	748.4	748.2
145	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온	764.3	764.2
146	 3-(6-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	735.4	735.2
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.74 - 3.55 (m, 8H), 3.29 - 2.98 (m, 9H), 2.98 - 2.74 (m, 4H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 2H).		

[1430]

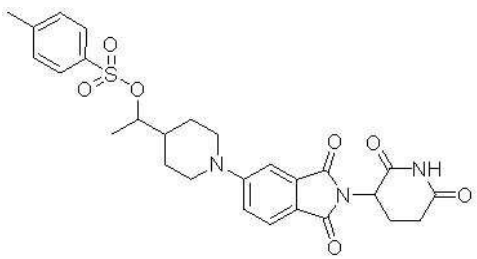
[1431] **실시예 160: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]에틸] 피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온**



Ex.160

[1432]

[1433] *단계 1: 1-[1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]에틸 4-메틸벤젠설포네이트*



[1434]

[1435] 피리딘(2.0 mL, 24.73 mmol) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(1-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(210 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 염화토실(156 mg, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 거의 소비될 때까지 추가의 TsCl을 매 2시간마다 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼(0 내지 100% EA/DCM) 상에서 정제하여 1-[1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(165 mg, 0.30578 mmol, 56.12% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{27}H_{30}N_3O_7S$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 540.2; 실측치: 540.2.

[1436] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]에틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온*

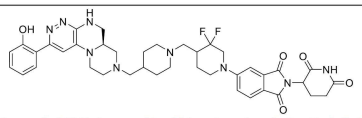
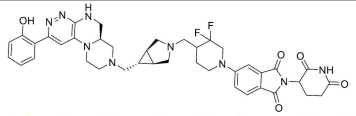
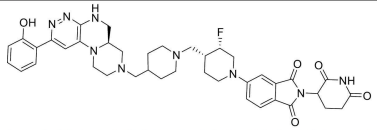
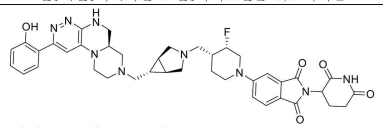
[1437] DMF(3 mL) 중 1-[1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(143 mg, 0.27 mmol), 2-[(10S)-12-(피페리딘-4-일메틸)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-4-일]페놀의 트라이하이드로클로라이드(65 mg, 0.13 mmol), 요오드화나트륨(199 mg, 1.33 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.14 mL, 0.80 mmol)의 혼합물을 130℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 LCMS(pH 2, CSHC18)에서 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[1-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]에틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(10 mg, 0.013 mmol, 10.1% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{41}H_{50}N_9O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 748.4; 실측치: 748.2.

[1438] **실시예 181, 실시예 182, 실시예 185, 실시예 186, 실시예 188, 실시예 191 내지 실시예 196, 실시예 199 내지 실시예 202, 실시예 206 및 실시예 276 내지 실시예 281:**

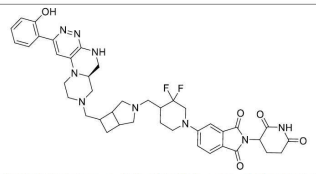
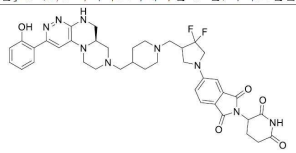
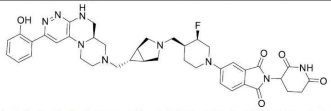
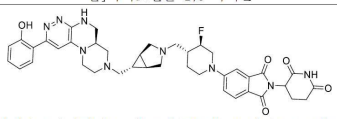
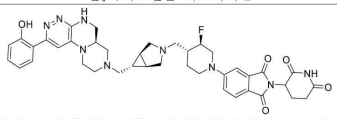
[1439] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 160의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 20의 실시예들을 제조하였다.

[1440] [표 20]

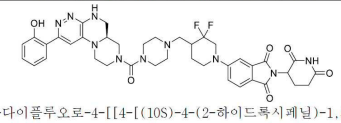
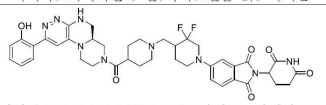
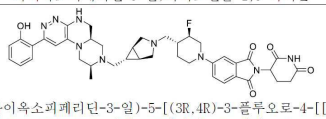
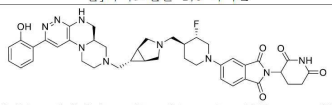
실시예 181, 실시예 182, 실시예 185, 실시예 186, 실시예 188, 실시예 191 내지 실시예 196, 실시예 199 내지 실시예 202, 실시예 206 및 실시예 276 내지 실시예 281

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
181	 5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온	770.4	770.3
182	 5-[3,3-다이플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온	768.4	768.2
185	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4R)-3-플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	752.4	752.2
186	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	750.3	750.2

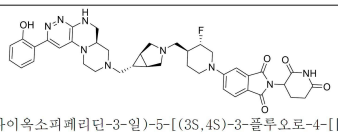
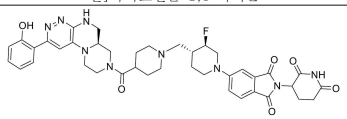
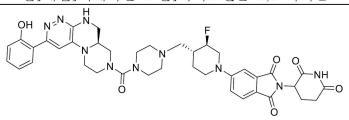
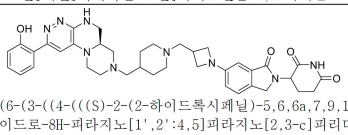
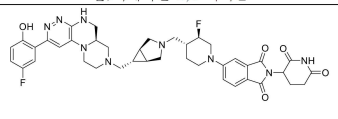
[1441]

188	 5-[3,3-다이플루오로-4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온	782.4	782.2
191	 5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피롤리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온	756.3	756.2
192	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	750.3	750.2
193	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	750.3	750.2
194	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-	750.3	750.2

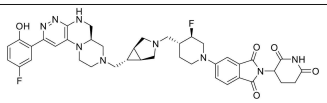
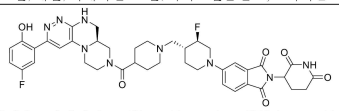
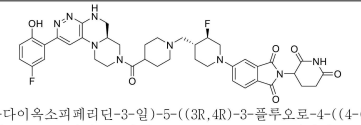
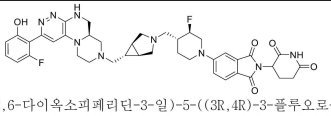
[1442]

	6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온		
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 53.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 5H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.52 - 3.38 (m, 5H) 3.38 - 3.21 (m, 5H), 3.16 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.34 (s, 1H), 3.52-3.38 (m, 5H).		
195	 5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온	785.3	785.2
196	 5-[3,3-다이플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온	784.3	784.2
199	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S,13S)-4-(2-하이드록시페닐)-13-메틸-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	764.4	764.2
200	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	750.3	750.2

[1443]

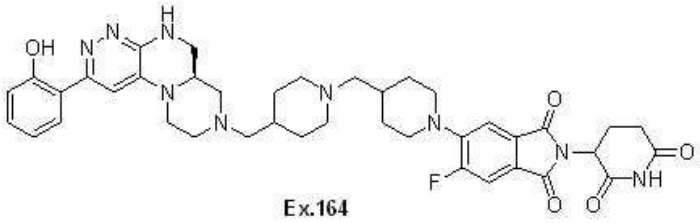
201	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3S,4S)-3-플루오로-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	750.3	750.3
202	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	766.3	766.2
206	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(3R,4R)-3-플루오로-4-[[4-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-카르보닐]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	767.3	767.2
276	 3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	692.4	692.2
277	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	768.3	768.3

[1444]

278	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	768.3	768.2
279	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	784.3	784.2
280	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-((4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	784.3	784.4
281	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,4R)-3-플루오로-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-플루오로-6-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	768.3	768.2

[1445]

[1446] **실시예 164: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온**



Ex.164

[1447]

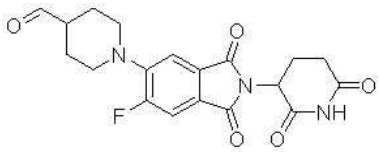
[1448] *단계 1: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온*



[1449]

[1450] NMP(1 mL) 중 4-피페리딘메탄올(70 mg, 0.61 mmol), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,6-다이플루오로아이소인돌-1,3-다이온(214 mg, 0.73 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.21 mL, 1.22 mmol)의 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼(0 내지 10% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(150 mg, 0.39 mmol, 63.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{21}FN_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 390.1; 실측치: 390.2.

[1451] *단계 2: 1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-카르브알데하이드*



[1452]

[1453] 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(150 mg, 0.39 mmol)을 실온에서 2시간 동안 DCM(5 mL) 중 데스-마틴 퍼요오디난(327 mg, 0.77 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 실리카 겔 컬럼(0 내지 10% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(110 mg, 0.28 mmol, 73.7% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{19}FN_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치: 388.1; 실측치: 388.2.

[1454] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온*

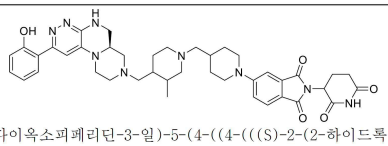
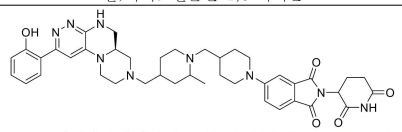
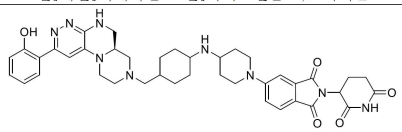
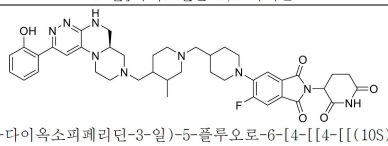
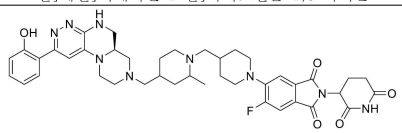
[1455] 1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-카르브알데하이드(28.09 mg, 0.08 mmol), 2-[(10S)-12-[(3-메틸피페리딘-4-일)메틸]-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-4-일]페놀(15.0 mg, 0.04 mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.02 mL, 0.11 mmol) 및 아세트산(0.01 mL, 0.15 mmol)의 혼합물을 5분 동안 DMF(1 mL) 중에서 교반하고, 이어서 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(40.3 mg, 0.19 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 분취용 LC-MS(pH 2)를 통해 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-메틸피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(5.0 mg, 0.066 mmol, 8.3% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{47}FN_9O_5$ $[M+H]+$에 대한 계산치: 752.4; 실측치: 752.2.

[1456] **실시예 161 내지 실시예 163, 실시예 165 내지 실시예 167, 실시예 169 내지 실시예 180, 실시예 183, 실시예 184 및 실시예 263:**

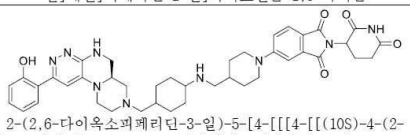
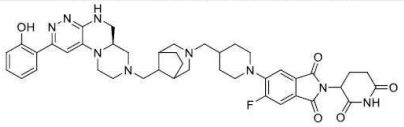
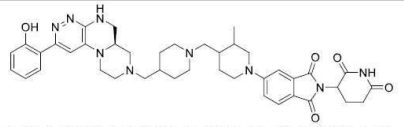
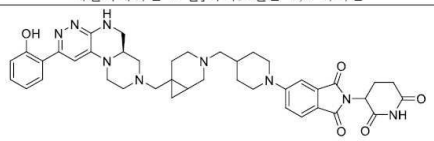
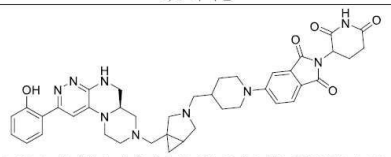
[1457] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 164의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 21의 실시예들을 제조하였다.

[1458] [표 21]

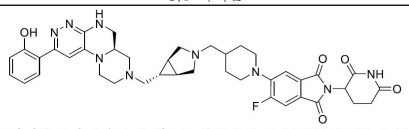
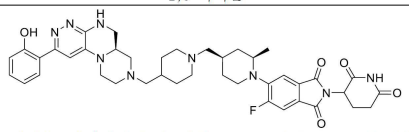
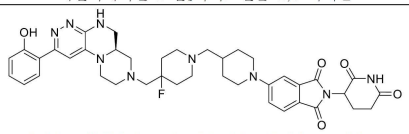
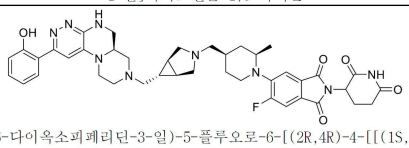
실시예 161 내지 실시예 163, 실시예 165 내지 실시예 167, 실시예 169 내지 실시예 180, 실시예 183, 실시예 184 및 실시예 263

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
161	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	748.4	748.4
162	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	748.4	748.4
163	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]사이클로헥실]아미노]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	734.4	734.3
165	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-메틸피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	766.4	766.4
166	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-	766.4	766.3

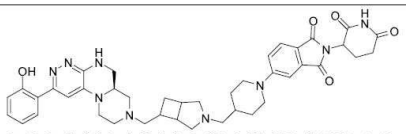
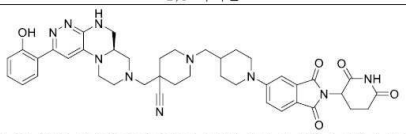
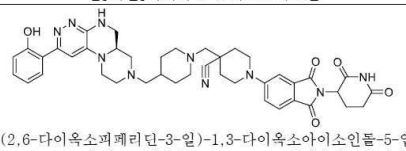
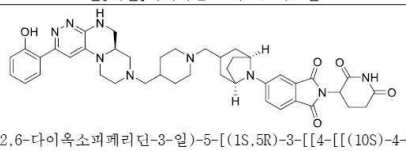
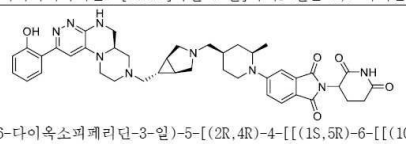
[1459]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온		
167	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시메닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]사이클로헥실]아미노]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	748.4	748.4
169	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[8-[[(10S)-4-(2-하이드록시메닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	778.4	778.2
170	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시메닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]-3-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	748.4	748.3
171	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시메닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	746.4	746.2
172	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[1-[[(10S)-4-(2-	732.4	732.2

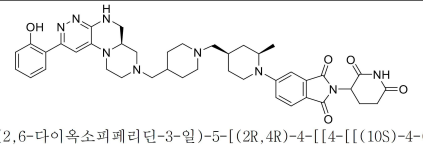
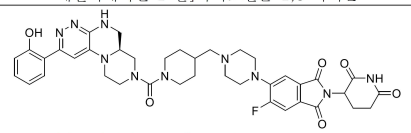
[1460]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온		
173	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	750.3	750.2
174	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	766.4	766.2
175	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[4-플루오로-4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	752.4	752.2
176	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	764.4	764.2

[1461]

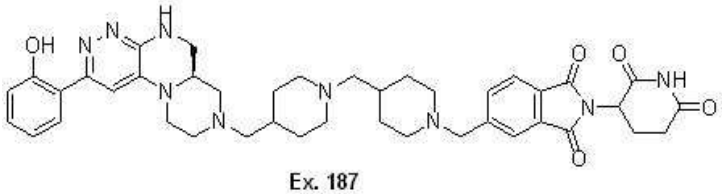
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
177	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[[6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]메틸]피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	746.4	746.2
178	 1-[[1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]피페리딘-4-일]메틸]-4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-4-카르보니트릴	759.4	759.2
179	 1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-4-카르보니트릴	759.4	759.4
180	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(1S,5R)-3-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일]아이소인돌-1,3-다이온	760.4	760.2
183	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(2R,4R)-4-[[(1S,5R)-6-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-	746.4	746.2

[1462]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	일]아이소인돌-1,3-다이온		
184	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]-2-메틸피페리딘-1-일]아이소인돌-1,3-다이온	748.4	748.2
263	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-(4-((1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	767.3	767.3

[1463]

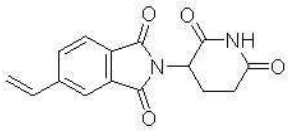
[1464] **실시예 187: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]아이소인돌-1,3-다이온**



Ex. 187

[1465]

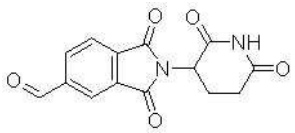
[1466] *단계 1: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-에테닐아이소인돌-1,3-다이온*



[1467]

[1468] 1,4-다이옥산(2.4 mL) 및 물(600 μm) 중 5-브로모-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온(300 mg, 0.89 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(0.3 mL, 1.78 mmol), 탄산세슘(580 mg, 1.78 mmol), 및 다이클로로메탄과의 착물인 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(145 mg, 0.18 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물로 세척하고, FCC(DCM 중 0 내지 8% MeOH)로 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-에테닐아이소인돌-1,3-다이온(103 mg, 0.36 mmol, 40.7% 수율)을 얻었다.

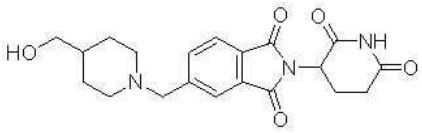
[1469] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-카르브알데하이드*



[1470]

[1471] 0℃에서 1,4-다이옥산(3 mL) 및 물(2.5 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-에테닐아이소인돌-1,3-다이온(203 mg, 0.71 mmol)의 용액에 과요오드산나트륨(611 mg, 2.9 mmol), 2,6-루티딘(0.17 mL, 1.43 mmol), 및 오스뮴산칼륨(23.7 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하고, 농축시키고, FCC(0 내지 10% EtOAc/DCM)로 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-카르브알데하이드(131 mg, 0.46 mmol, 64.1% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{11}N_2O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치: 287.1; 실측치: 287.2.

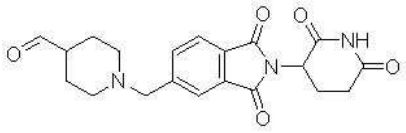
[1472] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸]아이소인돌-1,3-다이온*



[1473]

[1474] DMF(1 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-카르브알데하이드(110 mg, 0.38 mmol) 및 4-피페리딘메탄올(53 mg, 0.46 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(163 mg, 0.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실리카 겔 컬럼(0 내지 15% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸]아이소인돌-1,3-다이온(82 mg, 0.21 mmol, 55.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{24}N_3O_5$ $[M+H]^+$에 대한 계산치 = 386.2; 실측치: 386.1.

[1475] *단계 4: 1-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]메틸]피페리딘-4-카르브알데하이드*



[1476]

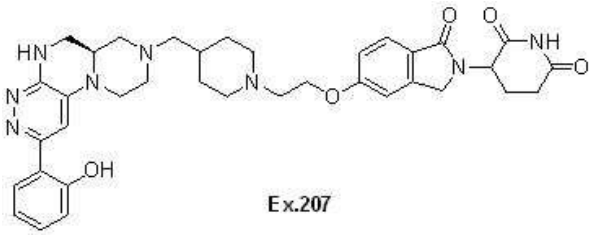
[1477] 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸]아이소인돌-1,3-다이온(82.0 mg,

0.21 mmol)을 실온에서 1시간 동안 DMF(1 mL) 중 데스-마틴 퍼요오디난(180 mg, 0.43 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 실리카 겔 컬럼(0 내지 10% MeOH/DCM) 상에서 정제하여 1-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]메틸]피페리딘-4-카르브알데하이드(60 mg, 0.16 mmol, 73.6% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{22}N_3O_5$ [M+H]+에 대한 계산치 = 384.2; 실측치: 384.1.

[1478] *단계 5: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]아이소인돌-1,3-다이온*

[1479] DMF(1 mL) 중 1-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌-5-일]메틸]피페리딘-4-카르브알데하이드(13.1 mg, 0.03 mmol), 2-[(10S)-12-(피페리딘-4-일메틸)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-4-일]페놀(13.0 mg, 0.03 mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.02 mL, 0.14 mmol), 아세트산(0.01 mL, 0.20 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(14.48 mg, 0.07 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 분취용 LCMS(pH 2)에서 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸]피페리딘-1-일]메틸] 아이소인돌-1,3-다이온(4.4 mg, 0.0059 mmol, 17.2% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{41}H_{50}N_9O_5$ [M+H]+에 대한 계산치 = 748.4; 실측치: 748.4.

[1480] **실시예 207: 3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex.207

[1481]

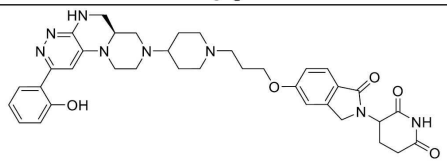
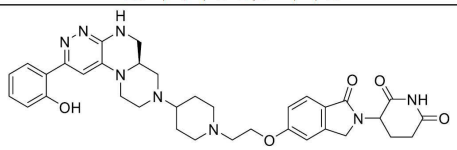
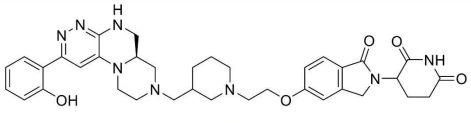
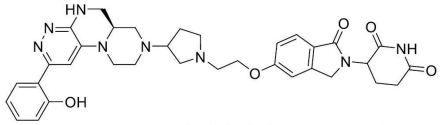
[1482] DMF(0.20 mL) 중 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(13.3 mg, 0.03 mmol) 및 2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-아이소인돌-5-일]옥시]아세트알데하이드(7.94 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에 AcOH(0.01 mL, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(11.1 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하고, 이어서 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(0.80 mg, 0.0011 mmol, 4.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{36}H_{43}N_8O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 667.3; 실측치: 667.2.

[1483] **실시예 237, 실시예 238, 실시예 255 및 실시예 256:**

[1484] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 207의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 22의 실시예들을 제조하였다.

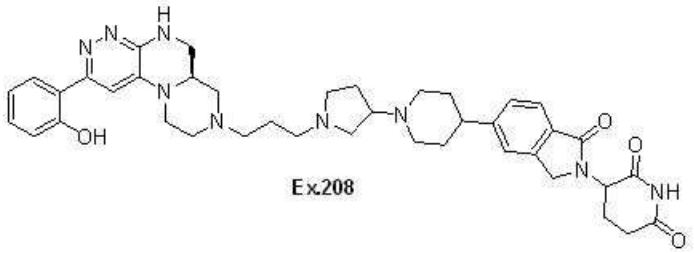
[1485] [표 22]

실시예 237, 실시예 238, 실시예 255 및 실시예 256

Ex.	구조 명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
237	 3-(5-(3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로폭시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	667.3	667.4
238	 3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	653.3	653.4
255	 3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	667.3	667.2
256	 3-(5-(2-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	639.3	639.2

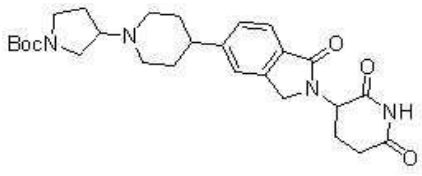
[1486]

[1487] **실시예 208: 3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



[1488]

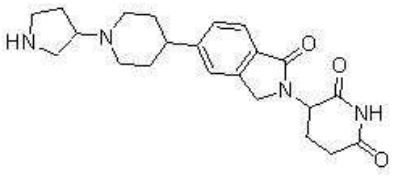
[1489] *단계 1: tert-부틸 3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일) 피롤리딘-1-카르복실레이트*



[1490]

[1491] DMF(5 mL) 중 3-(3-옥소-6-피페리딘-4-일-1H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(국제 특허 출원 공개 WO2019038717에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 100 mg, 0.31 mmol), Boc-3-피롤리디논(113 mg, 0.61 mmol) 및 AcOH(0.09 mL, 1.53 mmol)의 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(323 mg, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(110 mg, 0.22 mmol, 72.5% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{27}H_{37}N_4O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 497.3; 실측치: 497.2.

[1492] *단계 2: 3-(1-옥소-5-(1-(피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1493] 

[1494] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.20 mmol) 및 1,4-다이옥산 중 HCl(4 M, 0.35 mL, 1.41 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, tert-부틸 메틸 에테르로 세척하여 3-(1-옥소-5-(1-(피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(110 mg, 0.20 mmol, 98.9% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{22}H_{29}N_4O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 397.2; 실측치: 397.2.

[1495] *단계 3: 3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

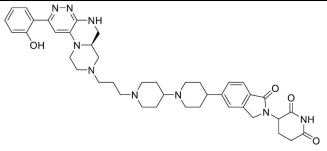
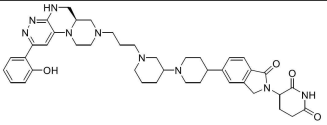
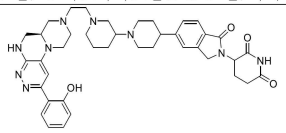
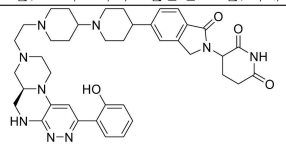
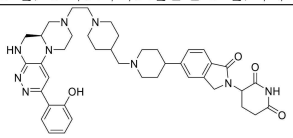
[1496] DMF(1 mL) 중 (S)-2-(8-(3-브로모프로필)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(18.0 mg, 0.04 mmol) 및 3-[3-옥소-6-(1-피롤리딘-3-일피페리딘-4-일)-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온(17.6 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 DIEA(0.01 mL, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(0.90 mg, 0.0010 mmol, 2.3% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{50}N_9O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 720.4; 실측치: 720.3.

[1497] **실시예 209 내지 실시예 213:**

[1498] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 208의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 23의 실시예들을 제조하였다.

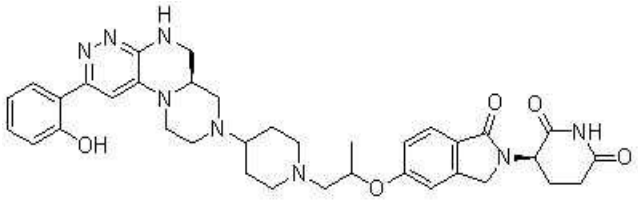
[1499] [표 23]

실시예 209 내지 실시예 213

Ex.	구조 명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
209	 3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	734.4	734.3
210	 3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)프로필)-[1,3'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	734.4	734.4
211	 3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-[1,3'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	720.4	720.4
212	 3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	720.4	720.3
213	 3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	734.4	734.4

[1500]

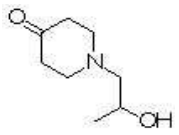
[1501] **실시예 214: (3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex.214

[1502]

[1503] *단계 1: 1-(2-하이드록시프로필)피페리딘-4-온*

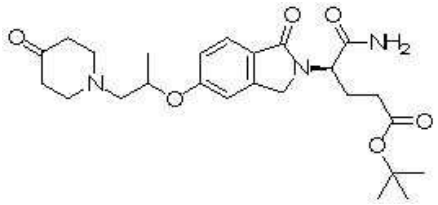


[1504]

[1505] 에탄올(10 mL) 중 피페리딘-4-온 하이드로클로라이드(3.00 g, 22.1 mmol) 및 Et_3N(625 mg, 7.44 mmol)의 용액에 2-메틸옥시란(2.57 g, 44.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물

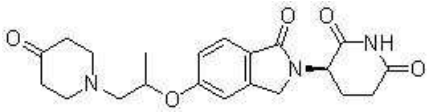
을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 내지 1/1)로 정제하여, 황색 오일로서 1-(2-하이드록시프로필)피페리딘-4-온(1.60 g, 10.2 mmol, 46.0% 수율)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.80 - 3.94 (m, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 2 H), 2.69 - 2.77 (m, 2 H), 2.33 - 2.55 (m, 6 H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

[1506] *단계 2: tert-부틸 (4R)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-((1-(4-옥소피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)아이소인돌린-2-일)펜타노에이트*

[1507] 

[1508] THF(10 mL) 중 1-(2-하이드록시프로필)피페리딘-4-온(254 mg, 1.61 mmol) 및 PPh_3(59.0 mg, 0.230 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (4R)-5-아미노-4-(6-하이드록시-3-옥소-1H-아이소인돌-2-일)-5-옥소펜타노에이트(450 mg, 1.35 mmol) 및 DIAD(51.0 mg, 1.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EA = 5/1 내지 1/1)로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 생성물(450 mg, 0.950 mmol, 70.6% 수율)을 얻었다.

[1509] *단계 3: (3R)-3-(1-옥소-5-((1-(4-옥소피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

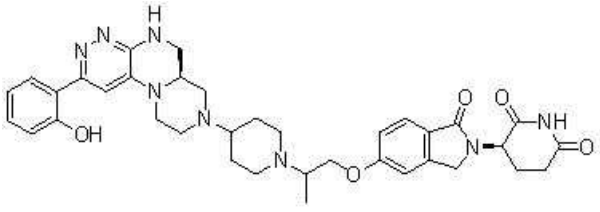
[1510] 

[1511] MeCN(10 mL) 중 tert-부틸 (4R)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-((1-(4-옥소피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)아이소인돌린-2-일)펜타노에이트(100 mg, 0.210 mmol) 및 TsOH(201 mg, 1.06 mmol)의 용액을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 uM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 갈색 고체로서 원하는 생성물(30.0 mg, 0.0550 mmol, 26.2% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{21}H_{26}N_3O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 400.3; 실측치: 400.2.

[1512] *단계 4: (3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1513] DMF(1 mL) 중 (3R)-3-(1-옥소-5-((1-(4-옥소피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(21.2 mg, 0.05 mmol), 아세트산(0.01 mL, 0.18 mmol) 및 (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(10.0 mg, 0.04 mmol)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(22.0 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하고, 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 (3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(1.90 mg, 0.0027 mmol, 7.7% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{36}H_{43}N_8O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 667.3; 실측치: 667.4.

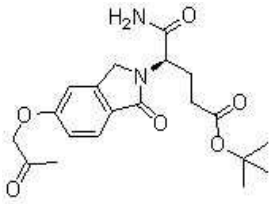
[1514] **실시예 215: (3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로폭시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex215

[1515]

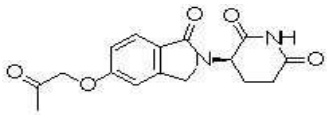
[1516] *단계 1: tert-부틸 (R)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(2-옥소프로폭시)아이소인돌린-2-일)펜타노에이트*



[1517]

[1518] DMF(1 mL) 중 tert-부틸 (R)-5-아미노-4-(5-하이드록시-1-옥소아이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(100 mg, 0.30 mmol) 및 1-브로모프로판-2-온(49.0 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(124 mg, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 1 / 1)로 정제하여 tert-부틸 (*R*)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(2-옥소프로폭시)아이소인돌린-2-일)펜타노에이트(58.0 mg, 0.150 mmol, 49.7% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{20}H_{27}N_2O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 391.2; 실측치: 391.2.

[1519] *단계 2: (R)-3-(1-옥소-5-(2-옥소프로폭시)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*



[1520]

[1521] MeCN(10 mL) 중 tert-부틸 (R)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(2-옥소프로폭시)아이소인돌린-2-일)펜타노에이트(58.0 mg, 0.150 mmol) 및 TsOH(256 mg, 1.49 mmol)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeOH를 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 갈색 고체로서 (R)-3-(1-옥소-5-(2-옥소프로폭시)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(48.0 mg, 0.11 mmol, 74.5% 수율)을 얻었다.

[1522] *단계 3: (3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)프로폭시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

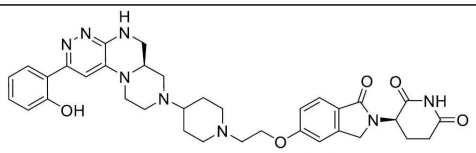
[1523] DMF(1 mL) 중 (R)-3-(1-옥소-5-(2-옥소프로폭시)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(40.0 mg, 0.13 mmol), (*S*)-2-(8-(피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]
피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀 하이드로클로라이드(51.0 mg, 0.13 mmol) 및 아세트산(0.04 mL, 0.63 mmol)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(134 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(1.5 mg, 0.0023 mmol, 1.8% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{36}H_{43}N_8O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 667.3; 실측치: 667.4.

[1524] **실시예 239:**

[1525] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 215의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 24의 실시예들을 제조하였다.

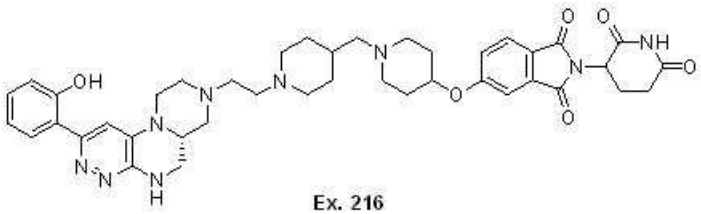
[1526] [표 24]

실시예 239

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
239	 (R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에톡시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	653.3	653.3

[1527]

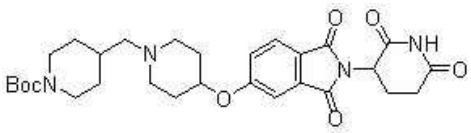
[1528] **실시예 216: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 216

[1529]

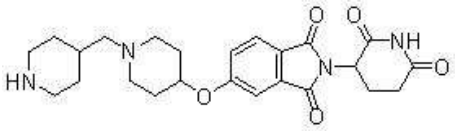
[1530] *단계 1: tert-부틸 4-((4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트*



[1531]

[1532] DMF(1 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-피페리딘-4-일옥시아이소인돌-1,3-다이온(71.0 mg, 0.20 mmol) 및 1-Boc-피페리딘-4-카르복스알데하이드(84.7 mg, 0.40 mmol)의 혼합물에 AcOH(0.06 mL, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(84.2 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(110 mg, 0.20 mmol, 99.9% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{29}H_{39}N_4O_7$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 555.2; 실측치: 555.2.

[1533] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(피페리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온*



[1534]

[1535] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 4-((4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.18 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 TFA(1.00 mL, 13.1 mmol)를 첨가하였다. 12시간 후에, 생성된 혼합물을 농축시켜 원하는 생성물(52.0 mg, 0.11 mmol, 63.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{31}N_4O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 455.2; 실측치: 455.2.

[1536] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온*

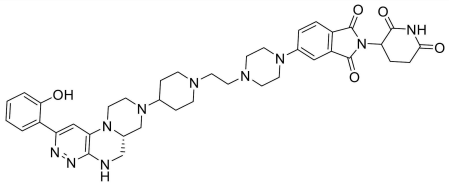
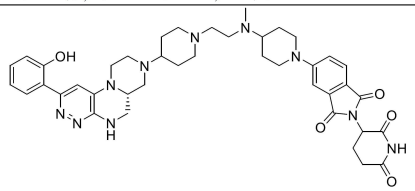
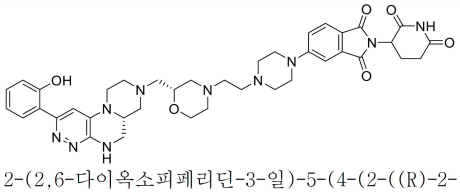
[1537] DMF(5 mL) 중 (S)-2-(8-(2-브로모에틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(55.4 mg, 0.14 mmol) 및 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(피페리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온(64.2 mg, 0.14 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 DIPEA(0.07 mL, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(4.5 mg, 0.0046 mmol, 3.2% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{41}H_{50}N_9O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 764.4; 실측치: 764.4.

[1538] **실시예 155, 실시예 158 및 실시예 159:**

[1539] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 216의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 25의 실시예들을 제조하였다.

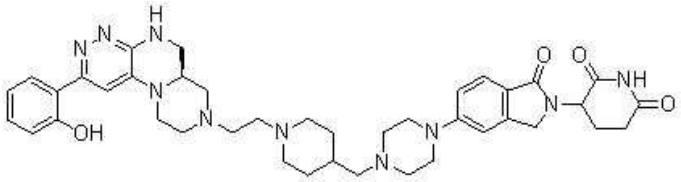
[1540] [표 25]

실시예 155, 실시예 158 및 실시예 159

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
155	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	735.4	735.3
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.29 (td, J = 13.1, 12.2, 5.9 Hz, 3H), 3.13 – 2.80 (m, 6H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 3H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H).		
158	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	763.4	763.4
159	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 모르폴리노)에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	751.4	751.2

[1541]

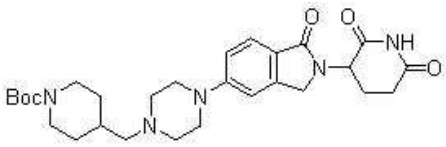
[1542] **실시예 217: 3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex. 217

[1543]

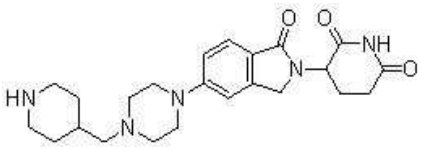
[1544] *단계 1: tert-부틸 4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트*



[1545]

[1546] DMF(2 mL) 중 3-(3-옥소-6-피페라진-1-일-1H-아이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-다이온(미국 특허 출원 공개 제20180125821호에 기재된 절차를 사용하여 제조됨, 65.0 mg, 0.20 mmol) 및 1-Boc-피페리딘-4-카르복스알데하이드(84.4 mg, 0.40 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 AcOH(0.06 mL, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(83.9 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 추가 16시간 후에, 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 tert-부틸 4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(72.0 mg, 0.14 mmol, 69.2% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{28}H_{40}N_5O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 526.3; 실측치: 426.2(M+H-100), 470.2(M+H-56).

[1547] *단계 2: 3-(1-옥소-5-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*



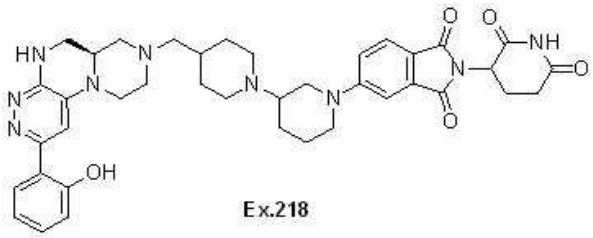
[1548]

[1549] DCM(4 mL) 중 tert-부틸 4-[[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(40.1 mg, 0.08 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 TFA(1.54 mL, 20.6 mmol)를 첨가하였다. 5시간 후에, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 3-(1-옥소-5-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(30.0 mg, 0.07 mmol, 92.5% 수율)을 얻었으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1550] *단계 3: 3-(5-(4-((1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1551] DMF(1 mL) 중 (S)-2-(8-(2-브로모에틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(50.0 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 3-[3-옥소-6-[4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일]-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-다이온(30.0 mg, 0.07 mmol) 및 DIPEA(0.03 mL, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 24시간 후에, 생성된 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(1.60 mg, 0.0021 mmol, 3.7% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{51}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 735.4; 실측치: 735.4.

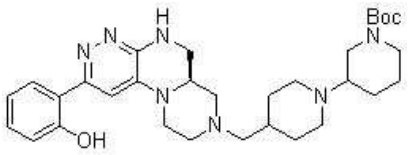
[1552] **실시예 218: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-[1,3'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex.218

[1553]

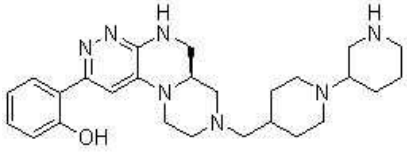
[1554] *단계 1: tert-부틸 4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-[1,3'-바이피페리딘]-1'-카르복실레이트*



[1555]

[1556] DMF(2 mL) 중 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(110 mg, 0.29 mmol) 및 1-Boc-3-피페리돈(115 mg, 0.58 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 AcOH(0.08 mL, 1.45 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(122 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 추가 16시간 후에, 생성된 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(176 mg, 0.25 mmol, 86.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{31}H_{46}N_7O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 564.4; 실측치: 564.4.

[1557] *단계 2: 2-((6aS)-8-([1,3'-바이피페리딘]-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



[1558]

[1559] MeOH(2 mL) 중 tert-부틸 4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-[1,3'-바이피페리딘]-1'-카르복실레이트(176 mg, 0.25 mmol)의 교반된 용액에, 10℃에서 MeOH 중 HCl(4 M, 0.62 mL, 2.50 mmol)을 첨가하였다. 20시간 후에, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(22 mg, 0.033 mmol, 13.3% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{38}N_7O$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 464.3; 실측치: 464.4.

[1560] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-[1,3'-바이피페리딘]-1'-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

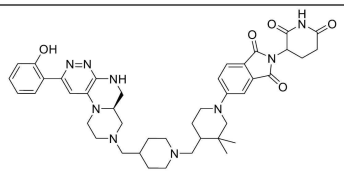
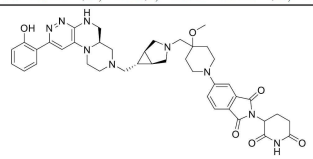
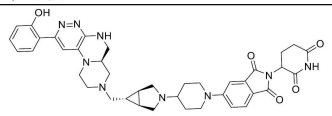
[1561] DMSO(0.20 mL) 중 2-((6aS)-8-([1,3'-바이피페리딘]-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(22.0 mg, 0.05 mmol) 및 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌-1,3-다이온(15.9 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 TEA(0.05 mL, 0.33 mmol) 및 K_2CO_3(13.1 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 130℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(1.1 mg, 0.0013 mmol, 2.8% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{39}H_{46}N_9O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 720.4; 실측치: 720.2.

[1562] **실시예 88 내지 실시예 91, 실시예 147 내지 실시예 152, 실시예 156, 실시예 157, 실시예 189, 실시예 190, 실시예 197 및 실시예 198:**

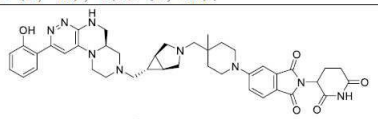
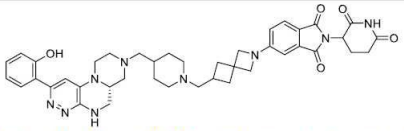
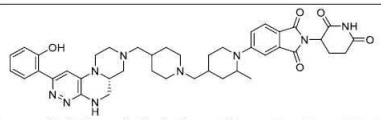
[1563] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 218의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 26의 실시예들을 제조하였다.

[1564] [표 26]

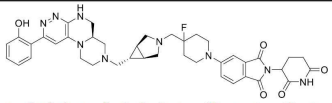
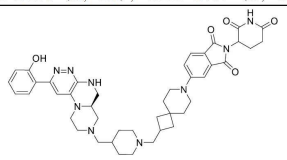
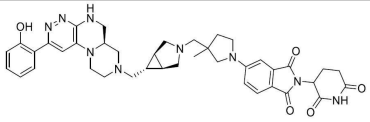
실시예 88 내지 실시예 91, 실시예 147 내지 실시예 152, 실시예 156, 실시예 157, 실시예 189, 실시예 190, 실시예 197 및 실시예 198

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
88	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일) 메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3,3-다이메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	761.4	761.3
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.66-7.64 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.46-7.44(m, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.85-3.71 (m,6H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.04-2.66 (m, 9H), 2.48-1.62 (m, 11H), 1.15-1.12 (m, 3H), 0.95-0.92 (m, 3H).		
89	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	762.4	762.3
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 3H), 3.07-2.82 (m, 9H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.43-2.42 (m, 1H), 2.24-1.92 (m, 3H), 1.74-1.36 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 5H), 0.97-0.89 (m, 1H).		
90	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	718.3	718.3
	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*= 6.7 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.89		

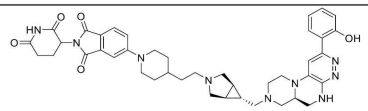
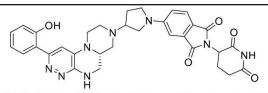
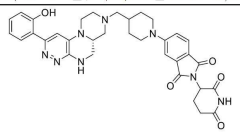
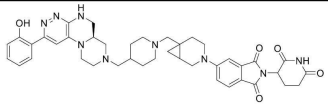
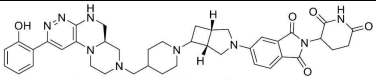
[1565]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	(d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J*= 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 3H), 3.58 (dd, *J*= 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.36 (d, *J*= 9.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 5H), 2.74 (d, *J*= 16.1 Hz, 6H), 2.39 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H), 2.12 - 1.91 (m, 4H), 1.55 (s, 4H), 1.28 (s, 3H).		
91	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	745.4	745.4
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.91 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 5H), 6.84 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J*= 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.02 (dd, *J*= 18.9, 11.0 Hz, 6H), 2.88 (d, *J*= 12.4 Hz, 4H), 2.27 (dd, *J*= 38.2, 8.3 Hz, 4H), 2.14 - 1.93 (m, 3H), 1.75 (t, *J*= 10.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 - 1.13 (m, 8H), 1.08 (s, 1H), 0.94 (s, 3H).		
147	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(6-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온	745.4	745.3
	^{1}H NMR (CD_3OD-d_4, 400 MHz): δ 7.63-7.64 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.63-6.65 (m, 1H), 5.05-5.08 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73-3.76 (m,1H), 3.57 (s, 5H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.15-2.18 (m, 5H).		
148	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	747.4	747.3
	^{1}H NMR (CD3OD-d_4, 400 MHz): δ 7.68-7.70 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.25-7.46 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 2H), 5.05-5.09 (m, 2H), 3.67-4.53 (m,7H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.07-3.24 (m, 8H), 2.70-2.87 (m, 3H), 1.65-2.60 (m, 11H), 1.19-1.43 (m, 7H).		

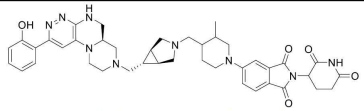
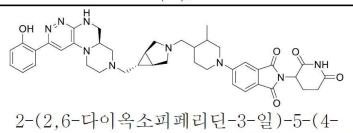
[1566]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
149	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-플루오로-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	750.3	750.3
	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.68-7.70 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.28-7.58 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 3H), 2.84-2.85 (m,2H), 2.64 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.11-2.14 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 3H), 1.58-1.75 (m,6H), 1.26 (s,3H).		
150	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일) 메틸)피페리딘-1-일)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)아이소인돌린-1,3-다이온	774.0	774.0
	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.5, 5.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.87 – 3.36 (m, 12H), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 – 2.59 (m, 8H), 2.26 – 1.97 (m, 7H), 1.87 – 1.60 (m, 7H), 1.49 (s, 2H).		
151	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	732.4	732.4
	^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 14.81(s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 4H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 3H),3.22 (m,1H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.07-3.01(m, 3H), 2.89-2.56 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H). 2.1-2.09 (m, 1H), 2.0-1.98 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.23 (s, 5H), 1.14-1.12 (m, 1H), 1.05 (m, 3H).		

[1567]

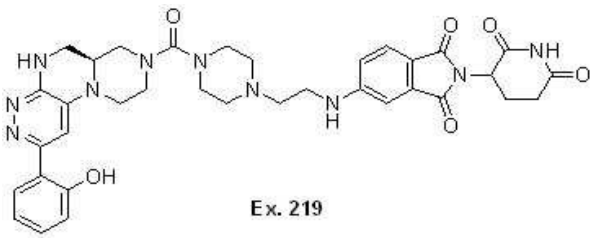
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
152	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.4
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.75 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 6.87 - 6.83 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.24 - 2.87 (m, 10H), 2.54 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.23 - 2.02 (m, 5H), 1.75 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.17 (dd, J = 24.4, 13.0 Hz, 6H).		
156	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	609.3	609.3
157	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	637.3	637.4
189	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[6-[[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]메틸]-3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]아이소인돌-1,3-다이온	746.4	746.4
190	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(1S,5R)-6-[4-[[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카-2(7),3,5-트라이엔-12-일]메틸] 피페리딘-1-일]-3-	732.4	732.3

[1568]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]아이소인돌-1,3-다이온		
197	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.4
198	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	746.4	746.3

[1569]

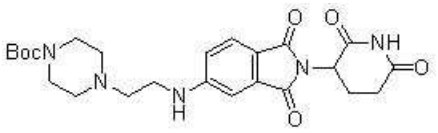
[1570] **실시예 219: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 219

[1571]

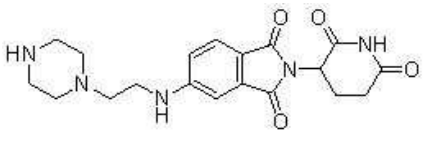
[1572] *단계 1: tert-부틸 4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아미노)에틸) 피페라진-1-카르복실레이트*



[1573]

[1574] NMP(4 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌-1,3-다이온(220 mg, 0.80 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)테트라하이드로-1-(2H)-피라진카르복실레이트(219 mg, 0.96 mmol) 및 DIPEA(0.39 mL, 2.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 140℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(500 mg, 0.79 mmol, 99.6% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{32}N_5O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 486.2; 실측치: 486.2.

[1575] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-피페라진-1-일에틸아미노)아이소인돌-1,3-다이온*



[1576]

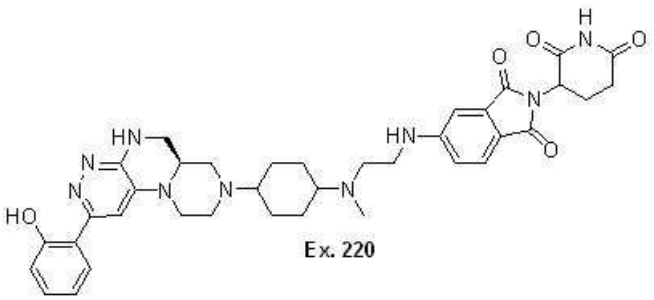
[1577] 1,4-다이옥산(4 mL) 중 tert-부틸 4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아미노)에틸)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 1.03 mmol)의 혼합물에 HCl/다이옥산(4 M)(2.57 mL, 10.3 mmol)을

첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 20시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여, HCl 염으로서의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-피페라진-1-일에틸아미노)아이소인돌-1,3-다이온(419 mg, 0.76 mmol, 73.9% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{24}N_5O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 386.0; 실측치: 386.0.

[1578] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페라진-1-일)에틸)아미노) 아이소인돌린-1,3-다이온*

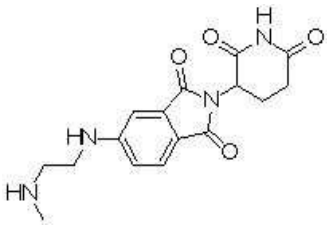
[1579] DCM(3 mL) 및 DMF(1 mL) 중 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(50.0 mg, 0.18 mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 DIPEA(0.06 mL, 0.35 mmol) 및 트라이포스겐(26.2 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(2-피페라진-1-일에틸아미노)아이소인돌-1,3-다이온(68.0 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(3.9 mg, 0.0044 mmol, 2.5% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{35}H_{39}N_{10}O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 695.2; 실측치: 695.0.

[1580] **실시예 220: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)사이클로헥실)(메틸) 아미노)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온**



[1581]

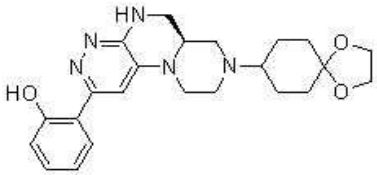
[1582] *단계 1: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온*



[1583]

[1584] NMP(5 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌-1,3-다이온(500 mg, 1.81 mmol), DIPEA(0.45 mL, 3.62 mmol) 및 tert-부틸 N-(2-아미노에틸)-N-메틸카르바메이트(347 mg, 1.99 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 uM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[2-(메틸아미노)에틸아미노] 아이소인돌-1,3-다이온(260 mg, 0.79 mmol, 43.5% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{19}N_4O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 331.1; 실측치: 331.2.

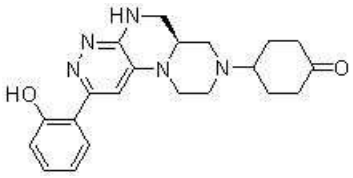
[1585] *단계 2: (S)-2-(8-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*



[1586]

[1587] DMF(5 mL) 중 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀 하이드로클로라이드(35 mg, 0.11 mmol) 및 1,4-다이옥사스피로[4,5]데칸-8-온(34 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 아세트산(0.02 mL, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(116 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 40 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(40 mg, 0.094 mmol, 86.3% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{30}N_5O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 424.2; 실측치: 424.0.

[1588] *단계 3: (S)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)사이클로헥산-1-온*

[1589] 

[1590] 물(5 mL) 중 (S)-2-(8-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(40 mg, 0.09 mmol)의 혼합물에 포름산(1.74 g, 37.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하여, 갈색 오일로서 조 생성물(35.0 mg, 0.092 mmol, 97.7% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{21}H_{26}N_5O_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 380.2; 실측치: 380.2.

[1591] *단계 4: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-((4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)사이클로헥실)(메틸)아미노)에틸) 아미노)아이소인돌린-1,3-다이온*

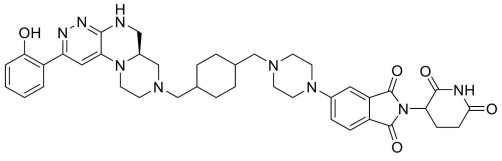
[1592] DMF(5 mL) 중 (S)-4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)사이클로헥산-1-온(20.0 mg, 0.05 mmol) 및 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온(17 mg, 0.05 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 아세트산(0.02 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(34 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 추가 16시간 후에, 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 40 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(0.8 mg, 0.001 mmol, 2.0% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{37}H_{44}N_9O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 694.3; 실측치: 694.2.

[1593] **실시예 68**

[1594] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 220의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 27의 실시예들을 제조하였다.

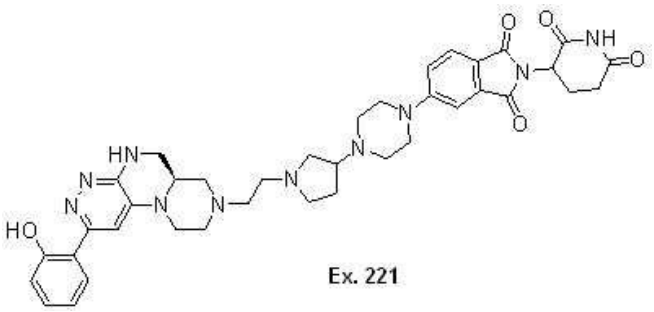
[1595] [표 27]

실시예 68

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
168	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸) 사이클로헥실)메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	734.4	734.3

[1596]

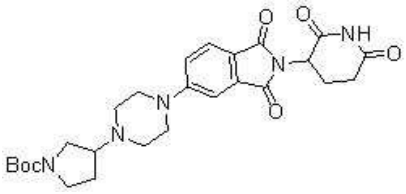
[1597] **실시예 221: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피롤리딘-3-일)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 221

[1598]

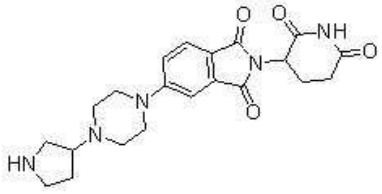
[1599] *단계 1: tert-부틸 3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트*



[1600]

[1601] DMF(1 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-피페라진-1-일아이소인돌-1,3-다이온(80.0 mg, 0.23 mmol) 및 Boc-3-피롤리디논(43.3 mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 AcOH(0.07 mL, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(99.0 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(122 mg, 97.0% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{34}N_5O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 512.2; 실측치: 412.1 (M+H-100).

[1602] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-피롤리딘-3-일피페라진-1-일)아이소인돌-1,3-다이온*



[1603]

[1604] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(122 mg, 0.24 mmol)의 교반된 용액에, 20℃에서 TFA(1.00 mL, 13.1 mmol)를 첨가하였다. 18시간 후에, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-피롤리딘-3-일피페라진-1-일)아이소인돌-1,3-다이온(94.0 mg, 96% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{21}H_{26}N_5O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 412.2; 실측치: 412.2.

[1605] *단계 3: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸)피롤리딘-3-일)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

[1606] DIPEA(0.02 mL, 0.15 mmol) 중 1,2-다이브로모에탄(36.5 mg, 0.19 mmol)의 혼합물에 DMF(0.40 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-피롤리딘-3-일피페라진-1-일)아이소인돌-1,3-다이온(20.0 mg, 0.05 mmol) 및 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(27.5 mg, 0.10 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 30

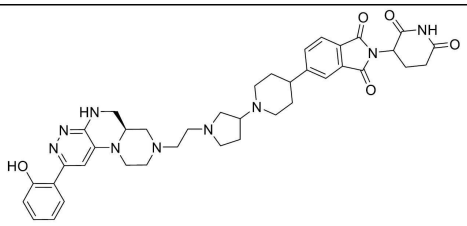
mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 40 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-[1-[2-[(10S)-4-(2-하이드록시페닐)-1,5,6,8,12-펜타아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카-2,4,6-트라이엔-12-일]에틸]피롤리딘-3-일]피페라진-1-일]아이소인돌-1,3-다이온(2.00 mg, 5.6% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{38}H_{45}N_{10}O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 721.4; 실측치: 721.2.

[1607] **실시예 243**

[1608] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 218의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 28의 실시예들을 제조하였다.

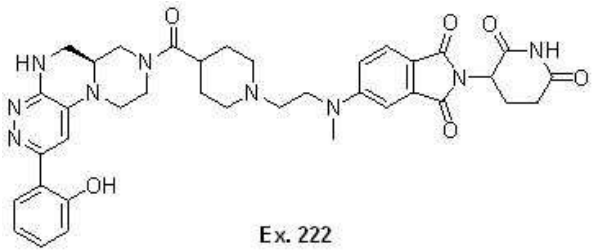
[1609] [표 28]

실시예 243

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
243	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)에틸) 피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)아이소인돌린-1,3-다이온	720.4	720.2

[1610]

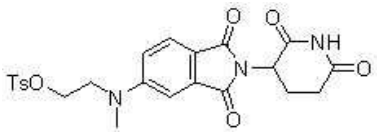
[1611] **실시예 222: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 222

[1612]

[1613] *단계 1: 2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)(메틸)아미노)에틸 4-메틸벤젠설포네이트*



[1614]

[1615] DCM(5 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[2-하이드록시에틸(메틸)아미노]아이소인돌-1,3-다이온(100.0 mg, 0.30 mmol), 염화토실(63.3 mg, 0.33 mmol) 및 Et_3N(0.13 mL, 0.91 mmol)의 용액을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeOH를 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 원하는 생성물(62.0 mg, 0.127 mmol, 42.3% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{24}N_3O_7S$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 486.1; 실측치:486.2.

[1616] *단계 2: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-카르보닐)피페리딘-1-일)에틸)(메틸) 아미노)아이소인돌린-1,3-*

다이온

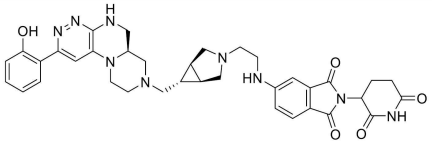
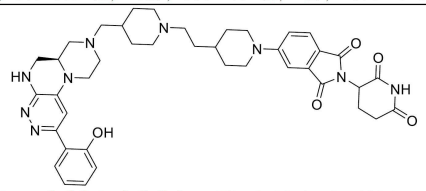
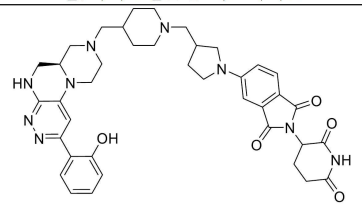
[1617] DMF(2 mL) 중 2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)(메틸)아미노) 에틸 4-메틸벤젠설포네이트(80.0 mg, 0.16 mmol), DIEA(0.08 mL, 0.49 mmol) 및 KI(82.1 mg, 0.49 mmol)의 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 냉각시킨 후에, (S)-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c] 피리다진-8-일)(피페리딘-4-일)메타논(39.5 mg, 0.10 mmol) 및 DIEA(0.04 mL, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 110℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 원하는 생성물(1.86 mg, 0.00263 mmol, 2.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{37}H_{42}N_9O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 708.3; 실측치: 708.1.

[1618] **실시예 153, 실시예 224 내지 실시예 229 및 실시예 245 내지 실시예 247**

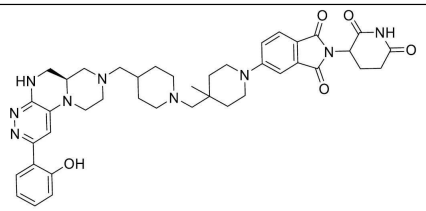
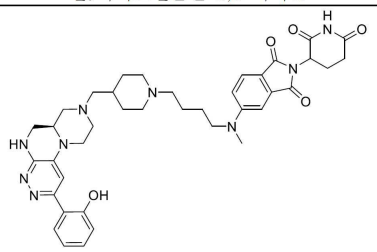
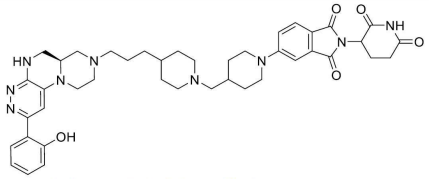
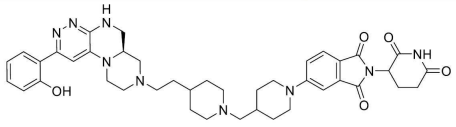
[1619] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 222의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 29의 실시예들을 제조하였다.

[1620] [표 29]

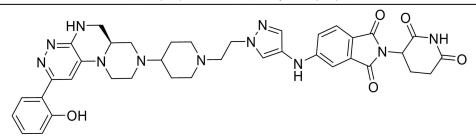
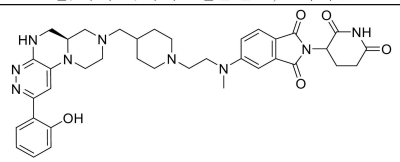
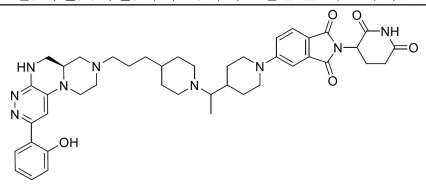
실시예 s 153, 실시예 224 내지 실시예 229 및 실시예 245 및 실시예 246, 및 실시예 248

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
153	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	678.3	678.3
	^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 7.75 (s, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4-7.3 m, 4H), 7.0 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 4.55-4.5 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 4H), 3.6-3.3 (m, 18H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.75-2.25 (m, 8H).		
224	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	748.4	748.2
225	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	720.4	720.2

[1621]

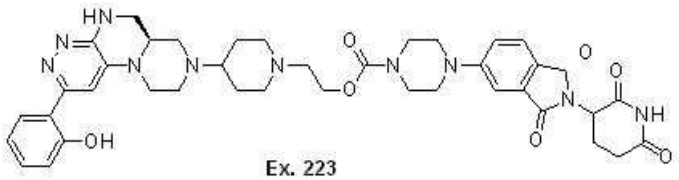
Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
226	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	748.4	748.2
227	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)부틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	722.2	722.2
228	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	762.4	762.2
229	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(2-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-	748.4	748.2

[1622]

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
	일)에틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온		
245	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	732.2	732.2
246	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	694.3	694.2
248	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로필)피페리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	776.4	776.2
	^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.66 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.44 (td, *J*= 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J*= 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*= 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*= 16.6, 8.6 Hz, 3H), 3.99 - 3.84 (m, 3H), 3.73 (dd, *J*= 12.3, 3.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J*= 24.2, 11.8 Hz, 6H), 3.40 (dd, *J*= 12.3, 7.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 4H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.26 - 2.03 (m, 4H), 1.61 (d, *J*= 12.3 Hz, 2H).		

[1623]

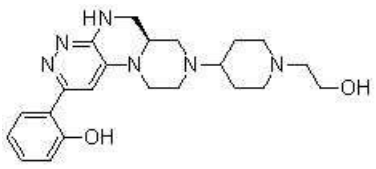
[1624] **실시예 223: 2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트**



Ex. 223

[1625]

[1626] *단계 1: (S)-2-(8-(1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀*

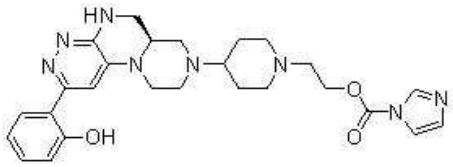


[1627]

[1628] DMF(2 mL) 중 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(70.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 2-브로모에탄올(29.4 mg, 0.24 mmol) 및 DIPEA(0.09 mL, 0.57 mmol)를 첨가하

였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 uM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(34.5 mg, 44.0% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{22}H_{31}N_6O_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 411.2; 실측치: 411.2.

[1629] *단계 2: (S)-2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸 1H-이미다졸-1-카르복실레이트*

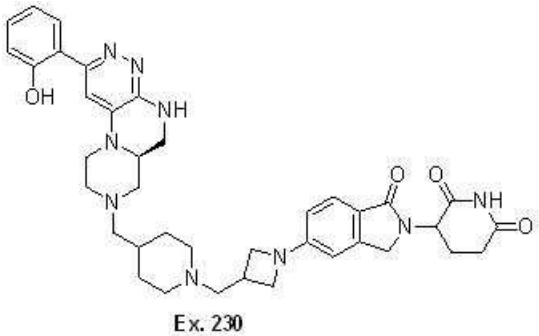
[1630] 

[1631] DMF(2.5 mL) 중 1,1'-카르보닐다이이미다졸(20.1 mg, 0.12 mmol)의 용액에 (S)-2-(8-(1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(34.0 mg, 0.08 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 원하는 생성물(17.0 mg, 41% 수율)을 얻었으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{26}H_{33}N_8O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 505.2; 실측치: 505.2.

[1632] *단계 3: 2-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸 4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르복실레이트*

[1633] THF(6 mL) 중 (S)-2-(4-(2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸 1H-이미다졸-1-카르복실레이트(17.0 mg, 0.03 mmol)의 용액에 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-피페라진-1-일아이소인돌-1,3-다이온(11.5 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(6.4 mg, 20% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{47}N_{10}O_7$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 779.2; 실측치: 779.2.

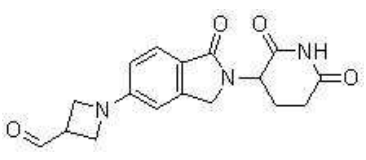
[1634] **실시예 230: 3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온**



Ex. 230

[1635]

[1636] *단계 1: 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-카르브알데하이드*

[1637] 

[1638] 0℃에서의 DMF(4 mL) 중 3-(5-(3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(100 mg, 0.30 mmol)의 혼합물에 데스-마틴 퍼요오디난(258 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고, 혼합물을 EA(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었으며, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{17}H_{18}N_3O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 328.1; 실측치: 328.0.

[1639] *단계 2: 3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

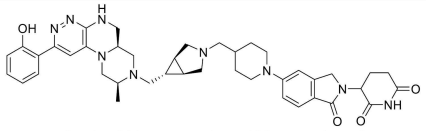
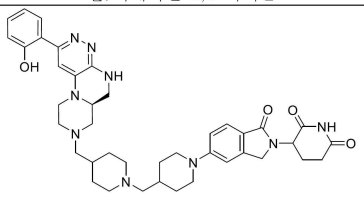
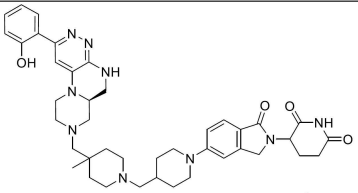
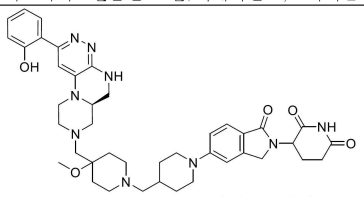
[1640] DMF(3 mL) 중 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(20 mg, 0.05 mmol) 및 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-카르브알데하이드(43 mg, 0.13 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 AcOH(0.02 mL, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(33 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/ACN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 40 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(1.1 mg, 0.00132 mmol, 2.52% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{38}H_{46}N_9O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 692.4; 실측치:692.2.

[1641] **실시예 57, 실시예 231, 실시예 250, 실시예 251, 실시예 267 및 실시예 268**

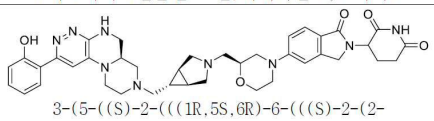
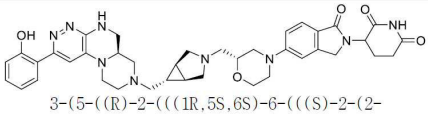
[1642] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 230의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 30의 실시예들을 제조하였다.

[1643] [표 30]

실시예 57, 실시예 231, 실시예 250, 실시예 251, 실시예 267 및 실시예 268

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
57	 3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-하이드록시페닐)-9-메틸-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	732.4	732.3
231	 3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	720.4	720.2
250	 3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	734.4	734.3
251	 3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-	750.4	750.2

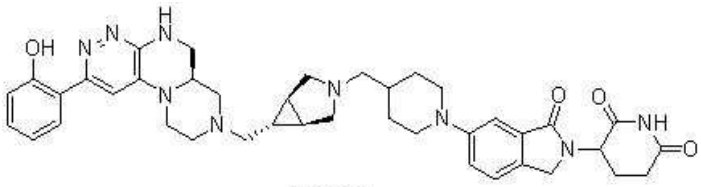
[1644]

	일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온		
267	 3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	720.4	720.4
268	 3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5] 피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)메틸)모르폴리노)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	720.4	720.3

[1645]

[1646] **실시예 232: 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노**

[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온



Ex. 232

[1647]

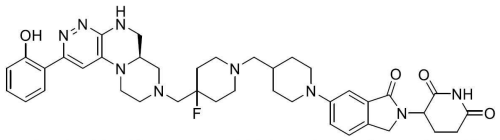
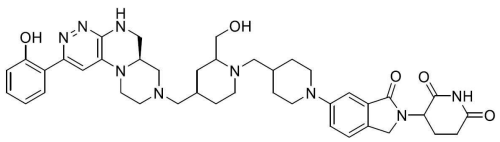
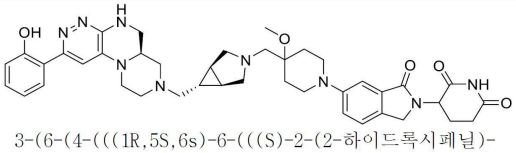
[1648] DMF(1 mL) 중 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(38.0 mg, 0.11 mmol) 및 2-((S)-8-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(15.0 mg, 0.04 mmol)의 용액에, 35℃에서 DIPEA(0.04 mL, 0.24 mmol), 및 AcOH(0.08 mL, 1.40 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(25.2 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 uM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(2.91 mg, 0.0032 mmol, 8.0% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{48}N_9O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 718.4; 실측치:718.4.

[1649] **실시예 233, 실시예 235 및 실시예 252**

[1650] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 232의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 31의 실시예들을 제조하였다.

[1651] [표 31]

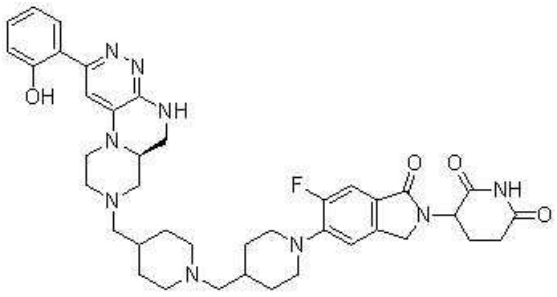
실시예 233, 실시예 235 및 실시예 252

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
233	 3-(6-(4-((4-플루오로-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5] 피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일) 메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	738.4	738.3
235	 3-(6-(4-((2-(하이드록시메틸)-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5] 피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸) 피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	750.4	750.5
252	 3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5] 피라지노 [2,3-c]피리다진-8-일)메틸)-3-아자바이사이클로 [3.1.0]헥산-3-일)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온	748.4	748.2

[1652]

[1653] **실시예 234: 3-(6-플루오로-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노**

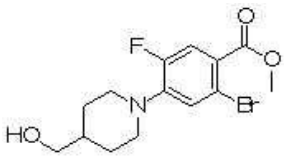
[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온



Ex.234

[1654]

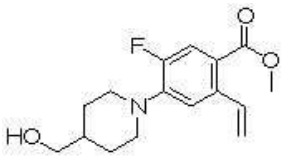
[1655] *단계 1: 메틸 2-브로모-5-플루오로-4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트*



[1656]

[1657] DMSO(20 mL) 중 메틸 2-브로모-4,5-다이플루오로벤조에이트(5.00 g, 19.9 mmol), DIPEA(10.4 mL, 59.8 mmol) 및 4-피페리딘메탄올(2.75 g, 23.9 mmol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EA(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 2 / 1)로 정제하여, 백색 고체로서 메틸 2-브로모-5-플루오로-4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]벤조에이트(3.90 g, 11.3 mmol, 56.6% 수율)를 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{18}BrFNO_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 346.0; 실측치: 346.0.

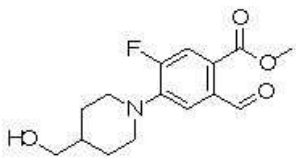
[1658] *단계 2: 메틸 5-플루오로-4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-비닐벤조에이트*



[1659]

[1660] 1,4-다이옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(1.07 g, 6.93 mmol), K_3PO_4(3.68 g, 17.33 mmol) 및 메틸 2-브로모-5-플루오로-4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트(2.00 g, 5.78 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에서 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, EA(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 2 / 1)로 정제하여 원하는 생성물(1.00 g, 3.41 mmol, 59.0% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{16}H_{20}FNO_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 294.1; 실측치: 294.2.

[1661] *단계 3: 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드*

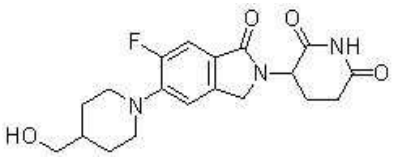


[1662]

[1663] DCM(20 mL) 중 메틸 메틸 5-플루오로-4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-2-비닐벤조에이트(1.00 g, 3.41 mmol)의 교반된 용액에, O_3를 -65℃에서 도입하였다. 10분 후에, 반응 혼합물은 청색으로 변하였다. O_3를 제거하고, O_2를 추가 10분 동안 계속 도입하였으며, 이어서 다이메틸설판(6 방울)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA =

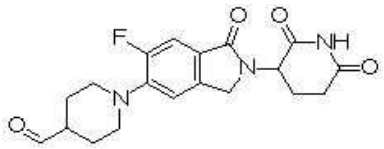
2 / 1)로 정제하여 원하는 생성물(280 mg, 0.95 mmol, 27.8% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{15}H_{19}FNO_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 296.1; 실측치: 296.1.

[1664] *단계 4: 3-(6-플루오로-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1665] 

[1666] DMF(5 mL) 중 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(350 mg, 1.19 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온 하이드로클로라이드(234 mg, 1.42 mmol), DIEA(0.32 mL, 1.92 mmol) 및 AcOH(0.64 mL, 11.12 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(754 mg, 3.56 mmol)를 첨가하였다. 16시간 후에, 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/ACN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여 원하는 생성물(120 mg, 0.32 mmol, 27.0% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{19}H_{23}FN_3O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 376.2; 실측치: 376.0.

[1667] *단계 5: 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드*

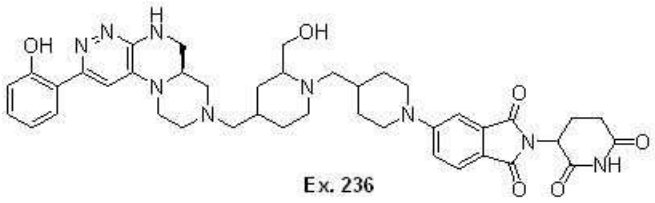
[1668] 

[1669] DMF(2 mL) 중 3-(6-플루오로-5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(70 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 데스-마틴 퍼요오디난(119 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 EA(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z: $C_{19}H_{21}FN_3O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 374.1; 실측치: 374.2.

[1670] *단계 6: 3-(6-플루오로-5-(4-((4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온*

[1671] DMF(3 mL) 중 (S)-2-(8-(피페리딘-4-일메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(24 mg, 0.06 mmol), DIEA(0.04 mL, 0.48 mmol), AcOH(0.09 mL, 1.61 mmol) 및 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(60.0 mg, 0.16 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(102 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/ACN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 40 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(21 mg, 0.028 mmol, 17.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{49}FN_9O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 738.4; 실측치:738.2.

[1672] **실시예 236: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-(하이드록시메틸)-4-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 236

[1673]

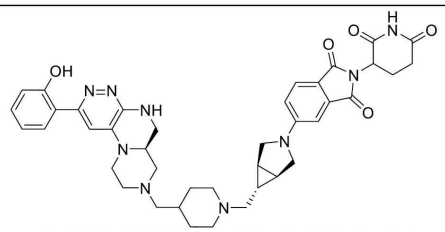
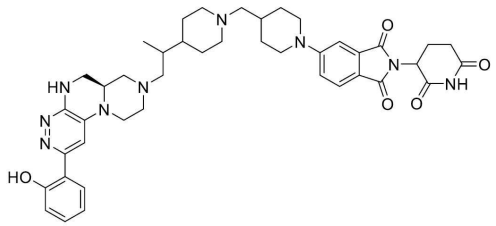
[1674] DMF(2 mL) 중 2-((6aS)-8-((2-(하이드록시메틸)피페리딘-4-일)메틸)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-2-일)페놀(28.0 mg, 0.07 mmol) 및 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(43.0 mg, 0.12 mmol)의 용액에, 35℃에서 AcOH(0.04 mL, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(43.4 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(20.8 mg, 0.023 mmol, 34.3% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{41}H_{50}N_9O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 764.4; 실측치: 764.4.

[1675] **실시예 154 및 실시예 249**

[1676] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 236의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 32의 실시예들을 제조하였다.

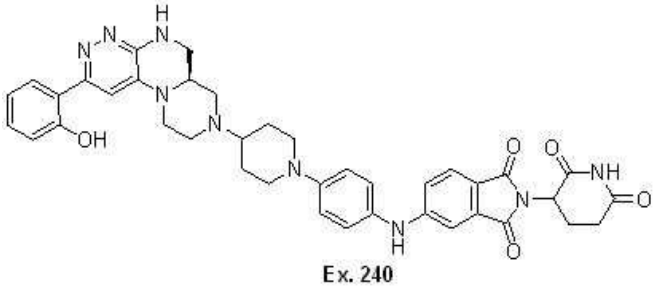
[1677] [표 32]

실시예 154 내지 실시예 249

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
154	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온	732.4	732.4
249	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)프로판-2-일) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	762.4	762.2

[1678]

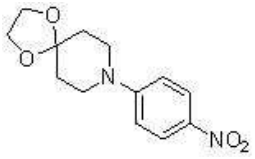
[1679] **실시예 240: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페닐) 아미노)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 240

[1680]

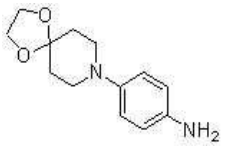
[1681] *단계 1: 8-(4-니트로페닐)-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸*



[1682]

[1683] DMF(10 mL) 중 1-플루오로-4-니트로벤젠(1.00 g, 7.09 mmol) 및 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4,5] 데칸(1.22 g, 8.50 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨(1.96 g, 14.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, EA(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 5 / 1)로 정제하여 8-(4-니트로페닐)-1,4-다이옥사-8-아자스피로 [4.5]데칸(1.87 g, 99% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{13}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 265.1; 실측치: 265.2.

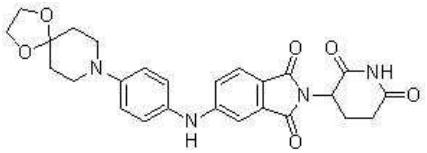
[1684] *단계 2: 4-(1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아닐린*



[1685]

[1686] 메탄올(20 mL) 중 8-(4-니트로페닐)-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(500 mg, 1.89 mmol)의 혼합물에 Pd/C(10%, 40.1 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 수소로 3회 퍼지하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 20℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜, 오일로서 4-(1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아닐린(550 mg, 95% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{13}H_{19}N_2O_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 235.1; 실측치: 235.2.

[1687] *단계 3: 5-((4-(1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)아미노)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

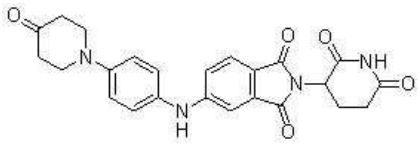


[1688]

[1689] 1,4-다이옥산(5 mL) 중 4-(1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아닐린(100 mg, 0.43 mmol), 5-브로모-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌-1,3-다이온(144 mg, 0.43 mmol), 바이페닐-2-일(다이사이클로헥실) 포스핀(15.0 mg, 0.04 mmol), 및 포타슘 tert-부톡사이드(67.1 mg, 0.60 mmol)의 혼합물에 팔라듐 다이아세테이트(19.5 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3분 동안 질소로 버블링하였다. 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 세척하고, EA(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE / EA = 2 / 1)로 정제하고, 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 40 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고

체로서 원하는 생성물(18 mg, 8.60% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{26}H_{27}N_4O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 491.2; 실측치: 491.0.

[1690] *단계 4: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(4-옥소피페리딘-1-일)아닐리노]아이소인돌-1,3-다이온*

[1691] 

[1692] 물(5 mL) 중 포름산(2.0 mL, 53.0 mmol)의 혼합물에 5-((4-(1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)아미노)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(18.0 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물, 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(4-옥소피페리딘-1-일)아닐리노]아이소인돌-1,3-다이온(100 mg, 0.0224 mmol, 61.0% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{23}N_4O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 447.17; 실측치: 446.8, 464.8.

[1693] *단계 5: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온*

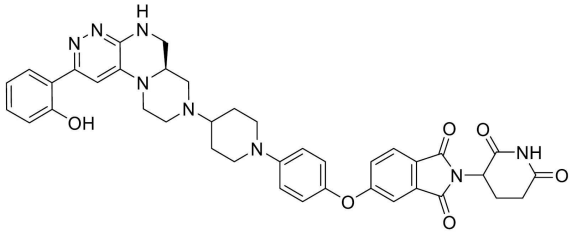
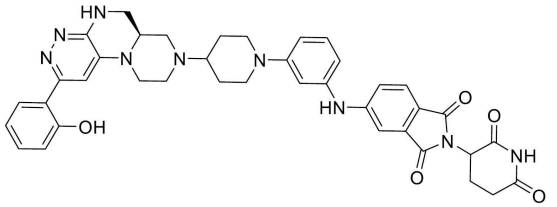
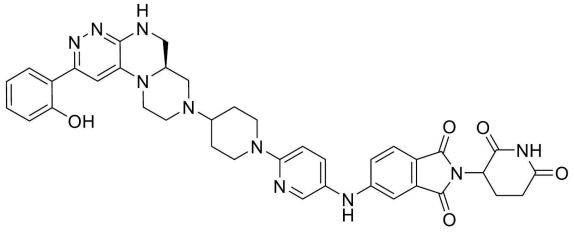
[1694] DMF(1 mL) 중 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[4-(4-옥소피페리딘-1-일)아닐리노] 아이소인돌-1,3-다이온(15.0 mg, 0.03 mmol) 및 (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5*H*-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-*c*]피리다진-2-일)페놀(19.0 mg, 0.07 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 AcOH(10.1 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 0.5시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(21.4 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 유량: 30 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 40 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(3.7 mg, 0.0046 mmol, 13.7% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{39}H_{40}N_9O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 714.3; 실측치: 714.1.

[1695] **실시예 241, 실시예 244 및 실시예 258**

[1696] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 232의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 33의 실시예들을 제조하였다.

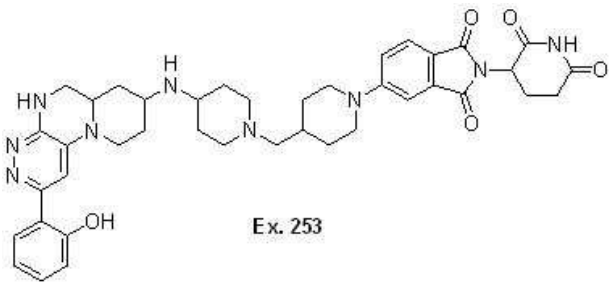
[1697] [표 33]

실시예 241, 실시예 244 및 실시예 258

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
241	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페녹시)아이소인돌린-1,3-다이온	715.3	715.3
244	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)페닐)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	714.3	714.3
258	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(4-((S)-2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	715.3	715.4

[1698]

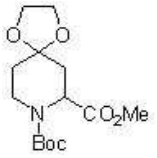
[1699] **실시예 253: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온**



Ex. 253

[1700]

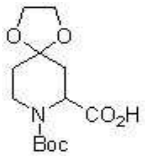
[1701] *단계1: 8-(tert-부틸) 7-메틸 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-7,8-다이카르복실레이트*



[1702]

[1703] 톨루엔(150 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-옥소피페리딘-1,2-다이카르복실레이트(10.0 g, 38.9 mmol), 에틸렌 글리콜(8.44 g, 136 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(669 mg, 3.89 mmol)의 용액을 하룻밤 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서의 컬럼 크로마토그래피(PE / EA = 5 / 1)로 정제하여, 황색 오일로서 원하는 생성물(6.60 g, 21.9 mmol, 56.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{14}H_{24}NO_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 302.2; 실측치: 202.0 (M+H-100). ^1H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 4.79 - 4.97 (m, 1 H), 3.86 - 4.00 (m, 5 H), 3.73 (s, 3 H), 3.26 - 3.32 (m, 1 H), 2.04 - 2.38 (m, 1 H), 1.62 - 1.85 (m, 3 H), 1.39 - 1.47 (m, 9 H).

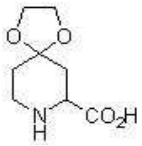
[1704] *단계 2: 8-(tert-부톡시카르보닐)-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실산*



[1705]

[1706] 메탄올(36 mL) 및 물(18 mL) 중 8-(tert-부틸) 7-메틸 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-7,8-다이카르복실레이트(6.60 g, 21.9 mmol) 및 LiOH(1.84 g, 43.8 mmol)의 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 EA로 추출하였다. 1 M HCl 용액을 수성 층에 첨가하여 pH를 약 4로 조정하였다. 수용액을 EA로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 농축시켜, 무색 오일로서 조 생성물(5.80 g, 20.2 mmol, 92.2% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{13}H_{22}NO_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 =288.1; 실측치: 188.0 (M+H-100). ^1H NMR (400 ㎒, CD_3OD) δ 4.84 - 5.03 (m, 1 H), 3.87 - 4.07 (m, 5H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 2.40 (t, J = 14.8 ㎐, 1H), 1.64 - 1.88 (m, 3 H), 1.45 - 1.47 (m, 9 H).

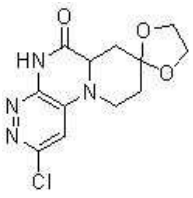
[1707] *단계 3: 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실산*



[1708]

[1709] DCM(50 mL) 중 8-(tert-부톡시카르보닐)-1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실산(5.80 g, 20.2 mmol) 및 1,4-다이옥산 중 HCl(4 M, 35 mL)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여, HCl 염으로서의 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실산(4.10 g, 20.2 mmol, 99.8% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_8H_{14}NO_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 188.1; 실측치: 188.0.

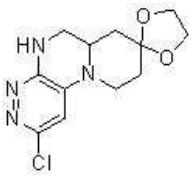
[1710] *단계 4: 2-클로로-6a,7,9,10-테트라하이드로스피로[피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8,2'-[1,3]다이옥솔란]-6(5H)-온*



[1711]

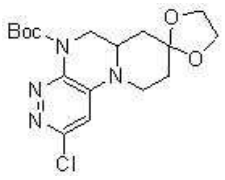
[1712] DMSO(12 mL) 중 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실산(300 mg, 1.60 mmol), 4-브로모-6-클로로피리다진-3-아민(735 mg, 3.53 mmol), Cs_2CO_3(2.09 g, 6.41 mmol) 및 CuI(30.5 mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeOH를 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 2-클로로-6a,7,9,10-테트라하이드로스피로[피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8,2'-[1,3]다이옥솔란]-6(5H)-온(110 mg, 0.371 mmol, 23.1% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{12}H_{14}ClN_4O_3$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 297.1; 실측치: 297.0.

[1713] *단계 5: 2-클로로-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로스피로[피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8,2'-[1,3]다이옥솔란]*

[1714] 

[1715] THF(10 mL) 중 2-클로로-6a,7,9,10-테트라하이드로스피로[피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8,2'-[1,3]다이옥솔란]-6(5H)-온(760 mg, 2.56 mmol) 및 BH_3·DMS(10 M, 2.56 mL, 25.6 mmol)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH(2 mL)로 켄칭하고, 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeOH를 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(430 mg, 1.52 mmol, 59.4% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{12}H_{16}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 283.1; 실측치:283.0.

[1716] *단계 6: tert-부틸 4'-클로로스피로[1,3-다이옥솔란-2,12'-1,5,6,8-테트라아자트라이사이클로[8.4.0.02,7]테트라데카- 2(7),3,5-트라이엔]-8'-카르복실레이트*

[1717] 

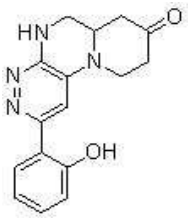
[1718] DCM(10 mL) 중 2-클로로-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로스피로[피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8,2'-[1,3]다이옥솔란](430 mg, 1.52 mmol), Et_3N(1.06 mL, 7.60 mmol), Boc_2O(0.7 mL, 3.04 mmol) 및 DMAP(19.7 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서의 컬럼 크로마토그래피(PE / EA = 2 / 1)로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(280 mg, 0.731 mmol, 48.1% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{17}H_{24}ClN_4O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 383.2; 실측치: 383.2.

[1719] *단계 7: tert-부틸 2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,9,10-테트라하이드로스피로[피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8,2'-[1,3]다이옥솔란]-5(6H)-카르복실레이트*

[1720] 

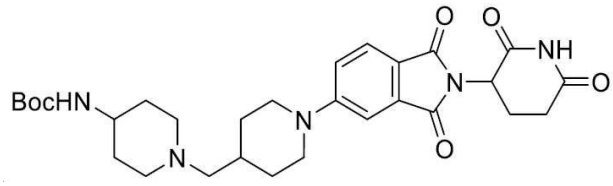
[1721] 1,4-다이옥산(4 mL) 및 물(2 mL) 중 tert-부틸 4'-클로로스피로[1,3-다이옥솔란-2,12'-1,5,6,8-테트라아자트라이사이클로 [8.4.0.02,7]테트라데카 -2(7),3,5-트라이엔]-8'-카르복실레이트(280 mg, 0.730 mmol), 2-하이드록시페닐보론산(110 mg, 0.80 mmol), K_2CO_3(404 mg, 2.93 mmol) 및 $Pd(dppf)_2Cl_2$(119 mg, 0.150 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 105℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서의 컬럼 크로마토그래피(PE / EA = 1 / 1)로 정제하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(70.0 mg, 0.159 mmol, 21.7% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{23}H_{29}N_4O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 441.2; 실측치: 441.4.

[1722] *단계 8: 2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-온*

[1723] 

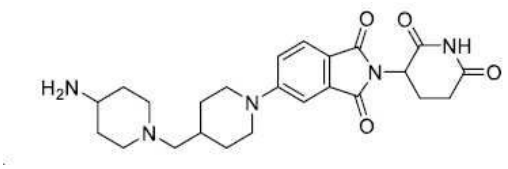
[1724] 물(1 mL) 및 HCOOH(0.4 mL) 중 tert-부틸 2-(2-하이드록시페닐)-6a,7,9,10-테트라하이드로스피로[피리도[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8,2'-[1,3]다이옥솔란]-5(6H)-카르복실레이트(10.0 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여, 백색 고체로서 원하는 생성물(6.40 mg, 0.0216 mmol, 95.1% 수율)을 수득하였으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z: $C_{16}H_{17}N_4O_2$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 297.1; 실측치: 297.2.

[1725] *단계 9: tert-부틸 (1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트*

[1726] 

[1727] DMF(2 mL) 중 tert-부틸 N-피페리딘-4-일카르바메이트(20.0 mg, 0.10 mmol), 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카르브알데하이드(44.3 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 AcOH(30.0 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(63.5 mg, 0.30 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeOH를 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 갈색 고체로서 원하는 생성물(62.0 mg, 0.112 mmol, 44.9% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{29}H_{40}N_5O_6$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 554.3; 실측치: 554.2.

[1728] *단계 10: 5-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

[1729] 

[1730] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 (1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트(86.0 mg, 0.16 mmol) 및 TFA(0.08 mL)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안

교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% TFA)/MeOH를 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 원하는 생성물(52.0 mg, 0.115 mmol, 73.8% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{24}H_{32}N_5O_4$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 454.2; 실측치:454.2.

[1731] *단계 11: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-((2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온*

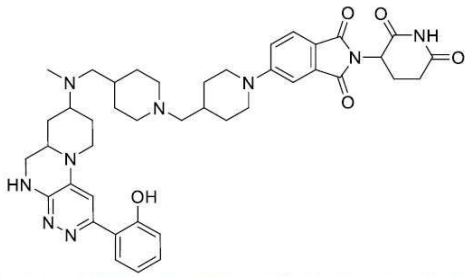
[1732] DMF(1 mL) 중 5-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(10.0 mg, 0.02 mmol), DIEA(0.01 mL, 0.04 mmol), 및 2-(2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-온(6.53 mg, 0.02 mmol)의 교반된 용액에, 25℃에서 AcOH(6.62 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후에, $NaBH(OAc)_3$(5.56 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 추가 2시간 후에, 휘발성 물질을 제거하고, 유량: 50 mL/분으로 이동상: H_2O(0.1% NH_4HCO_3)/MeCN을 사용하는 C18 컬럼(20 내지 35 μM, 100 A, 80 g) 상에서의 분취용 HPLC로 정제하여, 황색 고체로서 원하는 생성물(1.79 mg, 0.00171 mmol, 7.78% 수율)을 얻었다. LCMS m/z: $C_{40}H_{48}N_9O_5$ $(M+H)^+$에 대한 계산치 = 734.4; 실측치: 734.2.

[1733] **실시예 254**

[1734] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 253의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 34의 실시예들을 제조하였다.

[1735] [표 34]

실시예 254

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
254	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((4-(((2-(2-하이드록시페닐)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1',2':4,5] 피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)(메틸)아미노) 메틸) 피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온	762.4	762.2

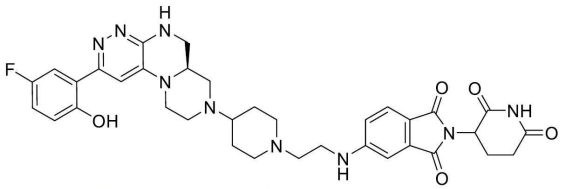
[1736]

[1737] **실시예 242**

[1738] 적절한 중간체를 사용하여 실시예 219의 합성에 기재된 절차를 사용하여 표 35의 실시예들을 제조하였다.

[1739] [표 35]

실시예 242

Ex.	구조/명칭	계산치 $(M+H)^+$ m/z	실측치 $(M+H)^+$ m/z
242	 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((S)-2-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-5,6,6a,7,9,10-헥사하이드로-8H-피라지노 [1',2':4,5]피라지노[2,3-c]피리다진-8-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노)아이소인돌린-1,3-다이온	684.3	683.9

[1740]

[1741] **실시예 A: 효소 활성 및 세포독성 연구**

[1742] *화합물 적정 및 세포 배양*

[1743] 화합물을 DMSO 중에 용해시켜 10 mM 스톡(stock)을 제조하고, 최고 농도를 10 μM로 유지하면서 3배 연속 희석을 추가로 수행하였다. 주 2회 1:3으로 분할함으로써 10% v/v FBS(GE Healthcare, 카탈로그 #: SH30910.03)가 보충된 PRMI 1640 배지(Corning Cellgro, 카탈로그 #: 10-040-CV) 중에 NCIH1693 및 NCIH520 세포를 유지하였다.

[1744] *In Cell Western(ICW) 분석에 의한 NCIH1693 및 NCIH520 세포에서의 SMACRA2 및 SMARCA4 단백질 분해 DC_{50} 값.*

[1745] 세포를 트립신 처리하고(trypsinize), 3만개의 세포/웰을 384웰 플레이트 내로 시딩하고, 37℃에서 1 내지 2시간 동안 성장되게 하였다. 0.5 mM 스톡으로부터의 화합물의 8점 3배 연속 희석물을 (디지털 디스펜서 D300-Tecan을 사용하여, 최고 농도를 1 μM로 유지하면서 그리고 최고 분배 부피에서의 DMSO를 사용하여 정규화하면서) 세포에 첨가하였다. 플레이트를 37℃에서 하룻밤(최대 18시간) 동안 인큐베이션하였다. DMSO와 함께 인큐베이션된 세포를 비히클 대조군으로서 사용하였다.

[1746] In Cell Western을 수행하기 위하여, 웰로부터 배지를 제거하여, 세포가 표면에 부착된 상태로 그대로 두었다. 배지를 제거한 후에, 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션함으로써 40 μL의 4% 포름알데하이드를 사용하여 플레이트 내에 고정시키고, 이어서 세척 완충액(0.1% Triton X-100을 함유하는 1x PBS)을 사용하여 플레이트를 50 μL/웰로 5회 세척함으로써 투과화하였다. 1차 항체로 표지하기 전에, 세포를 실온에서 30분 동안 30 μL/웰의 차단 완충액(Licor Odyssey 차단 완충액 PBS #927-40000)으로 차단하였다. SMARCA2 또는 SMARCA4 단백질을 측정하기 위하여, 세포를 Li-Cor Odyssey 차단 완충액r-PBS #927-40000 중에 희석된 20 μL/웰의 항-SMARCA2 또는 SMACRA4 항체(세포 신호전달(Cell Signaling) BRM #11966S 1:800, 세포 신호전달 BRG #49360S 1:800)로 표지한 후, 4℃에서 하룻밤 인큐베이션하였다.

[1747] 다음날, 플레이트를 50 μL/웰의 세척 완충액으로 5분씩 5회 세척하여 모든 과량의 1차 항체를 제거하고, 이어서 2차 항체 및 형광 DNA 특이적 염료(염소 항-토끼 1:500 IRDye-800CW #92632211, 및 DRAQ5™ 1:2000- # ab108410)의 혼합물로부터 20 μL를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 온화하게 흔들어주면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 50 μL/웰의 세척 완충액으로 5회 세척한 후, 탈이온수에 의한 1회의 마지막 세척을 수행한 후, 37℃ 오븐에서 10분 건조시킨 후 스캐닝하였다. Li-Cor Odyssey CLx 이미징 시스템을 사용하여 플레이트를 스캐닝하여 700 nm 및 800 nm에서의 적분 강도를 획득하였다. SMARCA 신호를 총 세포 카운트에 대해 정규화하고, 이어서 이들 정규화된 값을 사용하여, 최대 억제 및 DMSO 대조군 대비 % 분해를 계산하였다. S자형 용량 반응식([억제제] vs. 정규화된 반응 - 가변 기울기)에 기초하여 GraphPad Prism4 프로그램을 사용함으로써 DC_{50}을 계산하였다.

[1748] In Cell Western 분석의 결과가 하기 표 36에 요약되어 있다. 표 36에서, DC_{50}/D_{max}%(SM2_H520)는 H520 세포에서 농도 이내에서의 SMARCA2 분해 효력/최대 SMARCA2 분해를 지칭하고; DC_{50}/D_{max}%(SM4_H520)는 H520 세포에서

시험된 농도 이내에서의 SMARCA4 분해 효력/최대 SMARCA4 분해를 지칭한다.

[1749] 표 36에서, A = DC_{50} < 0.1 μM이고, B = 0.1 μM ≤ DC_{50} < 1 μM이다. 표 3에서, A = D_{max} > 75%이고, B = 50% < D_{max} ≤ 75%이다. 표 3에서, NA = '적용 불가'이다.

[1750] [표 36]

실시예 A에 대한 생물학적 데이터

실시예	DC_{50}/D_{max}% (SM2_H520)	DC_{50}/D_{max}% (SM4_H520)
1	A/A	A/A
2	A/A	A/A
3	A/A	A/A
4	A/A	A/A
5	A/A	A/A
6	A/A	A/A
7	A/A	A/A
8	A/A	A/A
9	A/A	A/B
10	A/A	A/B
11	A/A	A/A
12	A/A	A/B
13	A/A	A/A
14	A/A	A/A
15	A/B	NA
16	A/A	A/B
17	A/A	A/A
18	A/A	A/A
19	A/A	A/A
20	A/A	A/A
21	A/A	A/A
22	A/A	A/A
23	A/A	NA

[1751]

[1752] **실시예 B: SMARCA2 HiBiT 및 SMARCA4 HiBiT 분해 검정**

[1753] *SMARCA2/4-HiBiT 녹-인(knock-in) 세포의 제조*

[1754] Promega에 기재된 바와 같이 CRISPR-매개 태깅 시스템에 의해, LgBiT 발현 HEK293T 세포에서의 SMARCA2의 HiBiT 펩티드 녹-인을 수행하였다. C-말단 SMARCA2 상에서의 동형접합성 HiBiT 녹-인은 생거(Sanger) 서열에 의해 확인되었다. SMARCA2-HiBiT 녹-인 Hela 단일클론 세포(CS302366) 및 SMARCA4-HiBiT 녹-인 Hela 단일클론 세포(CS3023226)를 Promega로부터 구입하였다. 이형접합성 HiBiT 녹-인은 SMARCA2-HiBiT 및 SMARCA4-HiBiT 단일클론 세포 둘 모두에서의 생거 서열에 의해 확인되었다.

[1755] *HeLa 세포에서의 SMARCA2 HiBiT 및 SMARCA4 HiBiT 분해 검정*

[1756] 제조된 Hela-SMARCA2-HiBiT 또는 Hela-SMARCA4-HiBiT 세포(1:1 비의 세포:트립판 블루(Trypan Blue)(#1450013, Bio-Rad))의 10 μL 분취물을 세포 계수 슬라이드(#145-0011, Bio-Rad) 상에 분배하고, 세포 계수기(TC20, Bio-Rad)를 사용하여 세포 밀도 및 세포 생존력을 구한다. 배양 플라스크로부터 적절한 부피의 재현탁된 세포를 제거하여 20 μm/웰로 2500개의 세포/웰을 수용한다. Hela-HiBiT 세포를 50 mL 코니칼(#430290, Corning)에 옮긴다. 테이블탑 원심분리기(SPINCHRON 15, Beckman)를 사용하여 5분 동안 1000 rpm으로 스핀 다운한다. 상층액을 폐기하고, 10% FBS(F2422-500ML, Sigma), 및 1X 페니실린/스트렙토마이신(200 g/L)(30-002-CI, Corning)을 함유하는 변형된 EMEM(#30-2003, ATCC) 세포 배양 배지 중에 세포 펠릿을 125,000개의 세포/mL의 세포 밀도로 재현탁한다. 층류 캐비넷 내부에서 Multidrop Combi(#5840310, Thermo Scientific) 상에서 표준 카세트(#50950372, Thermo Scientific)를 사용하여 384웰 TC 처리된 플레이트(#12-565-343, Thermo

Scientific) 내에 웰당 20 μL의 재현탁된 Hela-HiBit 세포를 분배한다. 디지털 액체 디스펜서(D300E, Tecan)를 사용하여 플레이트 상에 시험 화합물을 분배한다. 가습된 조직 배양 인큐베이터 내에서 37℃에서 18시간 동안 플레이트를 인큐베이션한다. 20 μL의 제조된 Nano-Glo® HiBiT Lytic 검출 완충액(N3050, Promega)을 Multidrop Combi 상에서 소형 튜브 카세트(#24073295, Thermo Scientific)를 사용하여 384웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션한다. 384웰 Ultra-Sensitive 발광 모드를 사용하여 마이크로플레이트 판독기(Envision 2105, PerkinElmer) 상에서 플레이트를 판독한다. 원시 데이터 파일 및 화합물 정보 보고서를 중앙 데이터 레이크(centralized data lake) 내로 보내고, TetraScience, Inc.에 의해 설계된 자동화 스크립트를 사용하여 디콘볼류션한다. Dotmatics Informatics Suite에서 Screening Ultra 모듈을 사용하여 데이터 분석, 곡선-적합화 및 보고가 행해진다.

[1757] 결과가 하기 표 37에 요약되어 있다. 표 37에서, A = IC_{50} 또는 DC_{50} < 0.01 μM이고; B = 0.01 μM =< IC_{50} 또는 DC_{50} < 0.1 μM이고; C = 0.1 μM =< IC_{50} 또는 DC_{50} < 1 μM이고; D = IC_{50} 또는 DC_{50} >= 1 μM이거나; 또는 A = D_{max} > 85%이고; B = 75% < D_{max}<= 85%이고; C = 50% < D_{max}<= 75%이고; D = D_{max}<= 50%이다.

[1758] [표 37]

실시예 B에 대한 생물학적 데이터

Ex#	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM2 D_{max} (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM4 D_{max} (%)
24	A	A	A	B
25	A	A	A	B
26	A	A	A	A
27	A	C	A	C
28	A	A	A	B
29	A	A	A	A
30	A	A	A	A
31	A	A	A	A
32	A	A	A	A
33	A	A	A	B
34	A	A	A	A
35	A	B	A	C
36	A	A	A	B
37	A	A	A	A
38	A	A	A	A
39	A	A	A	C
40	A	C	A	C
41	A	A	A	A
42	A	A	A	C
43	A	A	A	C
44	A	B	A	C
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	A	A	A	C
48	A	A	A	B
49	A	A	A	B
50	A	A	A	B
51	A	A	A	C
52	A	A	A	B
53	A	B	A	C
54	A	B	B	C
55	B	C	B	B
56	A	C	B	B
57	A	C	A	D
58	A	C	B	D
59	A	B	B	B
60	A	D	A	D
61	A	D	A	D
62	A	A	A	A
63	A	A	A	A
64	A	A	A	B
65	A	A	A	A
66	A	A	A	A
67	A	C	A	C
68	A	A	B	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	B	A	B

[1759]

[1760]

Ex#	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM2 D_{max} (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM4 D_{max} (%)
72	A	B	A	C
73	A	B	A	C
74	A	A	A	A
75	A	B	A	B
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	B	A	B
80	A	A	A	A
81	A	B	A	B
82	A	B	A	C
83	A	A	A	B
84	A	A	A	B
85	A	A	A	B
86	A	A	B	C
87	A	B	B	B
88	A	A	A	A
89	A	B	A	C
90	A	C	B	C
91	A	A	B	C
92	A	A	A	B
93	A	A	A	A
94	A	C	A	C
95	A	A	A	B
96	A	C	B	D
97	A	B	B	C
98	A	B	A	A
99	A	A	B	B
100	A	B	B	B
101	A	B	B	B
102	A	A	A	B
103	A	B	B	B
104	A	A	A	B
105	A	A	A	A
106	A	A	A	B
107	A	A	B	B
108	A	A	A	A
109	A	A	A	A
110	A	A	B	B
111	A	C	B	C
112	A	A	A	B
113	A	D	B	C
114	A	A	A	B
115	A	C	A	C
116	A	B	A	C
117	A	B	B	D
118	A	A	B	A
119	A	A	A	A
120	A	A	B	A
121	A	A	B	B
122	B	A	B	B

[1761]

Ex#	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM2 D_{max} (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM4 D_{max} (%)
123	A	B	A	B
124	A	C	A	C
125	A	B	A	B
126	A	A	A	B
127	A	A	A	B
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	B
133	A	C	A	C
134	A	B	A	C
135	A	B	A	C
136	A	A	A	A
137	A	C	B	C
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	B	A	B
141	A	B	B	C
142	A	B	B	C
143	A	A	B	B
144	A	B	A	B
145	A	B	B	B
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	C	B	C
150	A	A	A	A
151	A	B	B	C
152	A	C	A	C
153	A	C	B	B
154	A	C	A	C
155	A	A	A	A
156	B	B	B	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	A
159	A	A	A	C
160	A	B	A	C
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	B
165	A	B	A	B
166	A	A	A	A
167	A	A	A	A
168	A	A	A	B
169	A	B	B	B
170	A	A	A	A
171	A	A	A	A
172	A	B	A	C
173	A	B	B	C

[1762]

Ex#	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM2 D_{max} (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM4 D_{max} (%)
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	B	C
177	A	A	A	C
178	A	A	A	B
179	A	C	A	C
180	A	B	A	B
181	A	A	A	A
182	A	A	B	C
183	A	A	A	B
184	A	A	A	A
185	A	B	A	C
186	A	B	A	C
187	A	C	A	C
188	A	A	A	B
189	A	B	A	B
190	A	B	A	B
191	A	C	B	B
192	A	C	A	D
193	A	B	B	C
194	A	A	A	B
195	A	C	B	C
196	A	B	B	C
197	A	A	A	B
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	B	A	C
201	A	A	A	A
202	A	A	B	B
203	A	A	A	A
204	A	B	B	B
205	A	A	B	B
206	A	A	B	C
207	A	C	B	D
208	A	B	A	C
209	A	A	A	A
210	A	A	A	B
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A
213	A	A	A	A
214	A	B	A	C
215	A	C	B	C
216	A	A	A	C
217	A	A	A	A
218	A	A	A	B
219	A	C	B	D
220	A	B	A	B
221	A	B	A	C
222	A	C	C	D
223	A	B	A	B
224	A	B	A	B

Ex#	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM2 D_{max} (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM4 D_{max} (%)
225	A	A	A	A
226	A	A	A	B
227	A	C	B	C
228	A	A	A	A
229	A	A	A	A
230	A	A	A	A
231	A	A	A	A
232	A	A	A	A
233	A	A	A	A
234	A	A	A	A
235	A	A	A	A
236	A	A	A	B
237	A	A	A	B
238	A	A	A	B
239	A	A	A	C
240	A	B	A	B
241	A	C	B	B
242	A	A	A	A
243	A	A	A	A
244	A	B	B	B
245	A	C	B	C
246	A	B	A	C
247	A	A	A	A
248	A	A	A	A
249	A	A	A	A
250	A	A	A	A
251	A	A	A	A
252	A	A	A	A
253	A	C	B	C
254	A	C	B	B
255	B	B	C	D
256	B	C	B	C
257	A	A	A	A
258	A	C	B	C
258	A	A	A	B
259	A	A	A	B
260	A	B	B	B
261	A	A	B	B
262	A	A	A	A
263	A	D	B	D
264	A	A	A	B
265	A	B	B	B
266	A	A	A	A
267	A	A	A	B
268	A	B	A	C
269	A	B	B	C
270	A	A	A	A
271	A	A	A	A
272	A	A	B	B
273	A	A	A	B
274	A	A	A	C

[1763]

Ex#	HeLa_HiBit-SM2 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM2 D_{max} (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC_{50} (nM)	HeLa-HiBit-SM4 D_{max} (%)
275	A	B	A	B
276	A	A	A	A
277	A	A	A	C
278	A	A	A	A
279	A	A	A	C
280	A	A	A	B
281	A	B	B	D
282	A	A	A	B

[1764]