(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월01일
(11) 등록번호 10-2789883
(24) 등록일자 2025년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/86 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 233/86 (2013.01)
A61K 31/4164 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7013528
(22) 출원일자(국제) 2017년10월11일
심사청구일자 2020년10월08일
(85) 번역문제출일자 2019년05월10일
(65) 공개번호 10-2019-0055260
(43) 공개일자 2019년05월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/056234
(87) 국제공개번호 WO 2018/071606
국제공개일자 2018년04월19일
(30) 우선권주장
62/406,888 2016년10월11일 미국(US)
62/528,385 2017년07월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20160058872 A1
WO2016118666 A1*
WO2015160845 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아비나스 오퍼레이션스, 인코포레이티드
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 윈체스터 애비뉴 395 사이언스 파크 5
(72) 발명자
크루, 앤드류, 피.
미국, 코네티컷 06437, 길퍼드, 윈터베리 로드 2
혼버거, 키이스, 알.
미국, 코네티컷 06488, 사우스버그, 울프 피트 드라이브 182
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인씨엔에스(유)

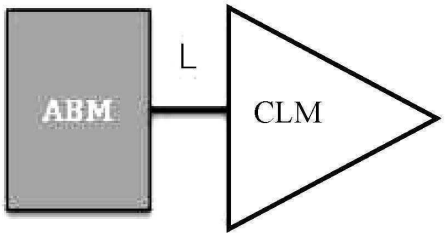
전체 청구항 수 : 총 32 항 심사관 : 조한솔

(54) 발명의 명칭 **안드로겐 수용체의 표적 분해용 화합물 및 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 안드로겐 수용체를 분해 (그리고, 억제)하는 효용이 발견된 이작용성 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 안드로겐 수용체가 안드로겐 수용체의 분해(및 억제)에 영향을 미치기 위해 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치되도록 한 말단 상에 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 세레브론 리간드 및 다른 말단 상에 안드로겐 수용체에 결합하는 모이어티를 함유하는 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 안드로겐 수용체의 분해/억제와 일치하는 본 개시내용에 따른 화합물과 관련된 광범위한 약물학적 활성을 나타낸다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
(72) 발명자
스나이더, 로렌스, 비.
미국, 코네티컷 06419, 킬링워스, 로렐 리지 트레일 85
짐머만, 커트
미국, 코네티컷 06422, 더함, 스케필드 포인트 로드 5
왕, 징
미국, 코네티컷 06460, 밀퍼드, 엘름 스트리트 25
벨린, 미카엘
미국, 뉴저지 08822, 플레밍턴, 헨드릭 로드 14
크루즈, 크레이그, 엠.
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 리빙스톤 스트리트 286
동, 한칭
미국, 코네티컷 06443, 메디슨, 오프닝 힐 알디., 248

명 세 서

청구범위

청구항 1

구조:

ABM - L - CLM을 가지며,

여기서,

(a) L은 CLM과 ABM에 커플링된 화학적 링커기로서,

$-(A^{L})_{q}-$

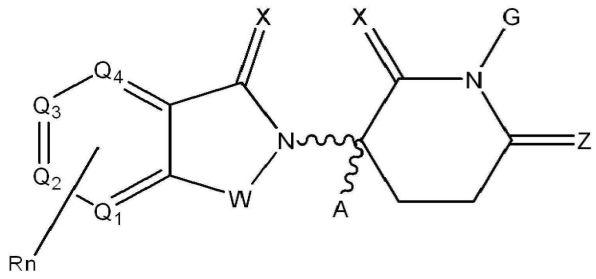
이며(여기서,

q는 1 이상의 정수이고;

각각의 A^{L}은 $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, 1-6 R^{L1}로 선택적으로 치환된 C_{3-11} 사이클로알킬, 1-6 R^{L1}로 선택적으로 치환된 C_{3-11} 헤테로사이클릴, 1-6 R^{L1}로 선택적으로 치환된 아릴, 및 1-6 R^{L1}로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^{L1} 및 R^{L2}는 다른 기에 선택적으로 링크되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성하며; 그리고

R^{L1}, R^{L2} 및 R^{L3}은, 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-4} 알킬, OC_{1-4} 알킬, NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4}$ 알킬$)_2$, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 4-6 원 헤테로사이클릴, OH, NH_2, COC_{1-4} 알킬, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, $CONHC_{1-4}$ 알킬, 또는 $CON(C_{1-4}$ 알킬$)_2$이다);

(b) CLM은



(여기서

W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X는 O이며;

Z는 O이며;

G는 H이며;

Q_1, Q_2, Q_3 및 Q_4는 각각, 독립적으로, N이거나 또는 H 및 R로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소이며;

A는 H이며;

n은 1-4의 정수이며;

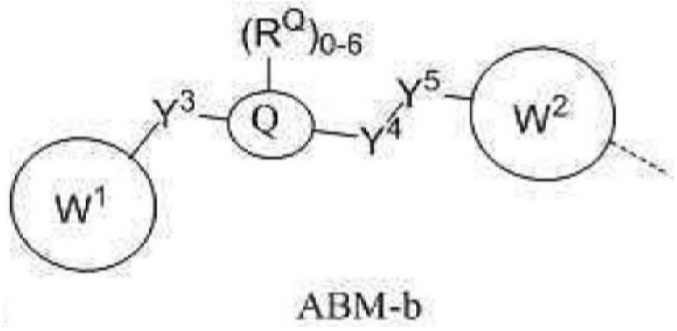
각각의 R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, 페닐, 5-6 원 헤테로아

릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -C_3-C_6 사이클로알킬, 4-6 원 헤테로사이클릴, -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NO_2, 또는 -CO_2R'이며, 여기서 하나의 R은 화학적 링커기(L)를 통해 ABM에 공유결합되도록 변형되며;

R' 및 R"는 결합, H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-6 원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이의 각각은 선택적으로 치환되며; 그리고

〰은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다)이며; 그리고

(c) ABM은



ABM-b

인(여기서:

W^1은 페닐 또는 6 원 헤테로아릴이며, 1 이상의 할로, 하이드록실, 니트로, CN, 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 1 이상의 할로로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕실로 각각 독립적으로 그리고 선택적으로 치환되며;

Y^3, Y^4, 및 Y^5는 각각 독립적으로 O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$ 또는 C=O이고;

Q는 1-6 R^Q로 선택적으로 치환된, 0개의 헤테로원자를 가지는 6 원 알리사이클릭 고리이며, 여기서 각각의 R^Q는 독립적으로 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

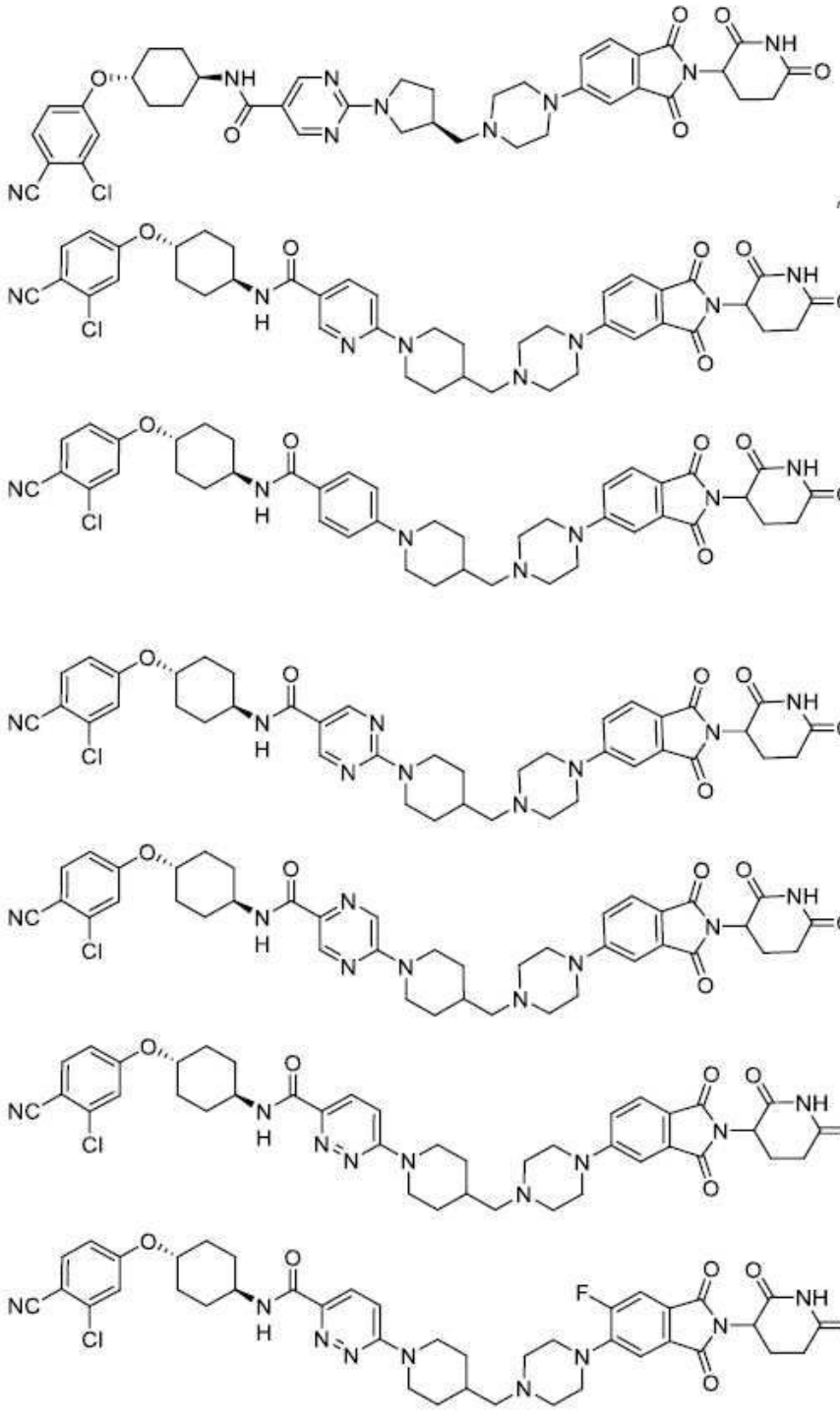
R^{Y1} 및 R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

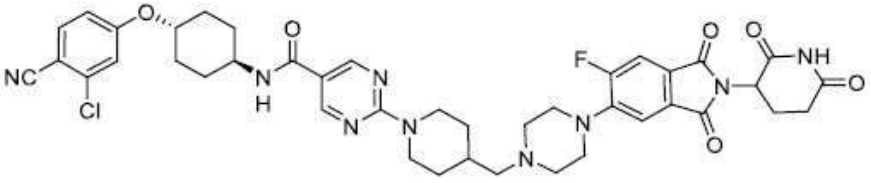
W^2는 페닐 또는 6 원 헤테로아릴이며, 1-4 R^{W2}로 각각 선택적으로 치환되며;

각각의 R^{W2}는 독립적으로 할로, 1 이상의 F로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OR^{W2A}, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 헤테로사이클릴, 1 이상의 F로 선택적으로 치환된 OC_{1-3}알킬, OH, $NR^{Y1}R^{Y2}$, 또는 CN이며; 그리고

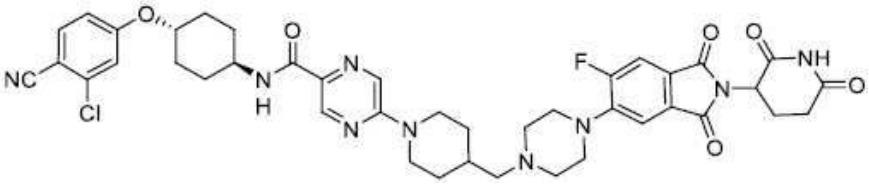
R^{W2A}는 C_{1-6} 알킬이다), 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

상기 화합물은





, 또는

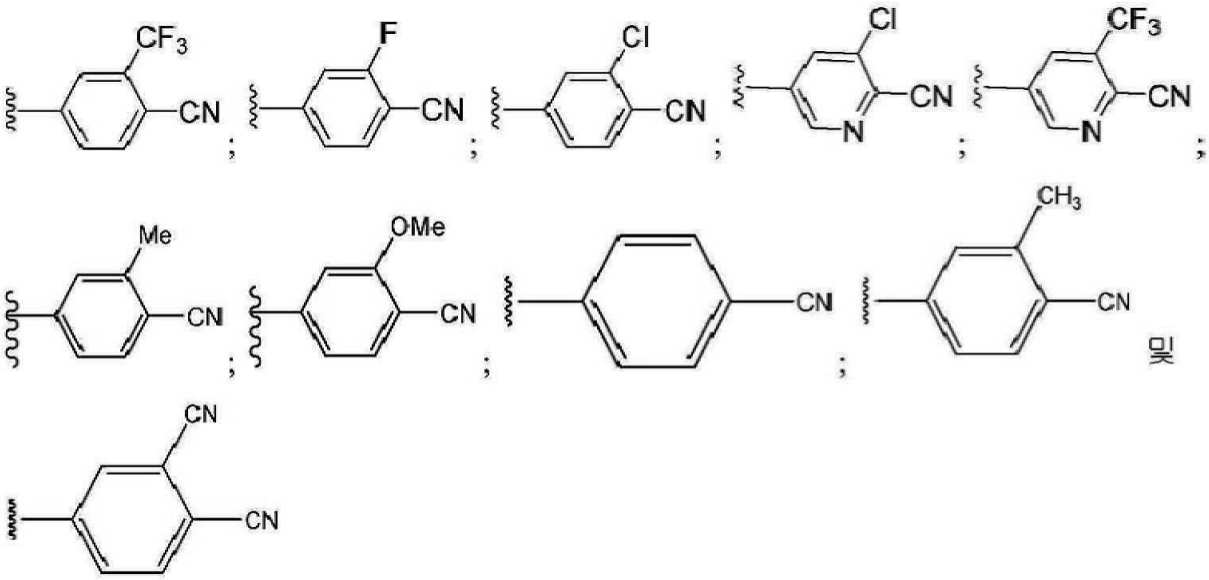


이 아닌, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

W^1은

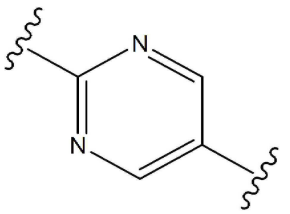
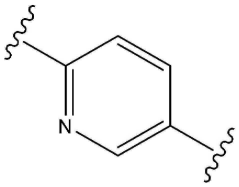
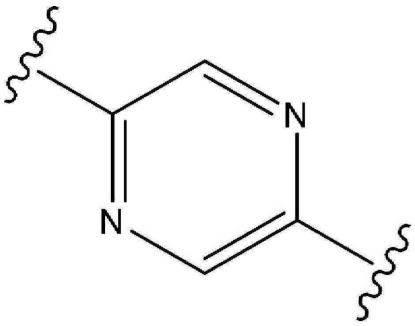
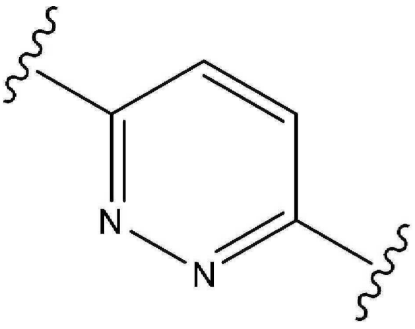
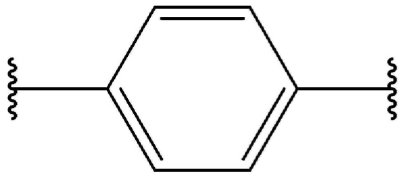


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

W^2는

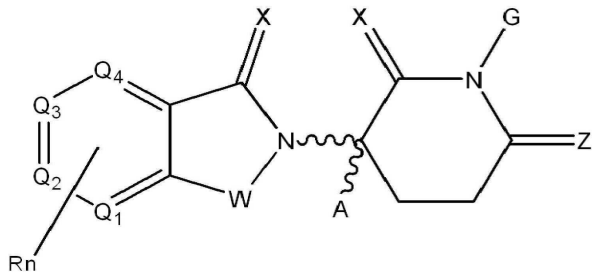

;

;

;


; 및

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 CLM은



(여기서:

W는 CH_2 또는 C=O이며;

X는 O이며;

Z는 O이며;

G는 H이며;

Q_1, Q_2, Q_3 및 Q_4는 각각, H 및 R로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소이며;

A는 H이며;

n은 1-4의 정수이며;

각각의 R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-C_3$-C_6 사이클로알킬, 4-6 원 헤테로사이클릴, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, 또는 $-CO_2R'$이며, 여기서 하나의 R은 화학적 링커기(L)를 통해 ABM에 공유결합되도록 변형되며;

R' 및 R"는 결합, H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, 5-6 원 헤테로아릴, 및 4-6 원 헤테로사이클릴로 이

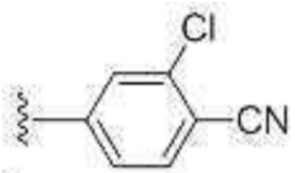
루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이의 각각은 선택적으로 치환되며; 그리고

〰은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다))인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제2항에 있어서,

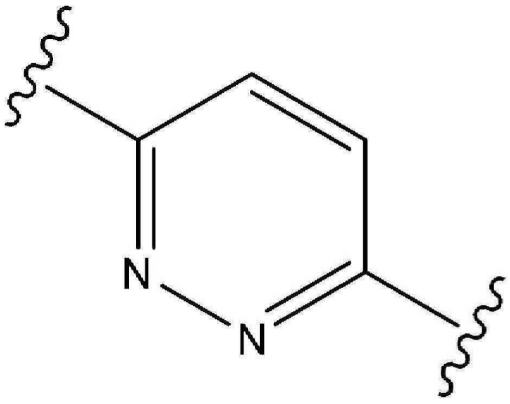
W^1은



인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제3항에 있어서,



W^2는 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

화학적 링커기(L)는

$-N(R)-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$,

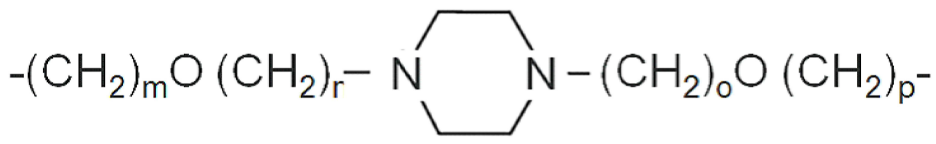
$-O-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$,

$-O-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$;

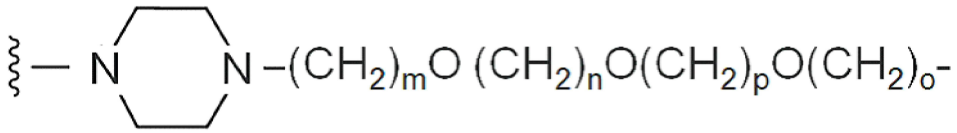
$-N(R)-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$;

$-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$;

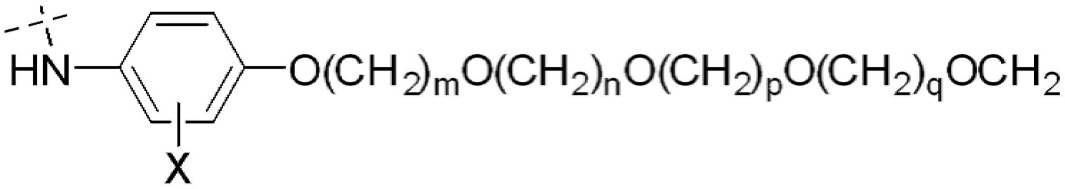
$-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$;



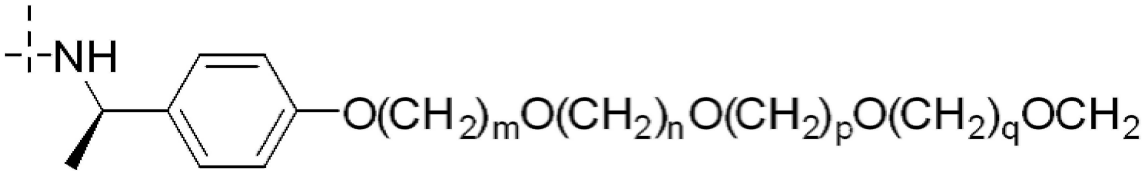
;



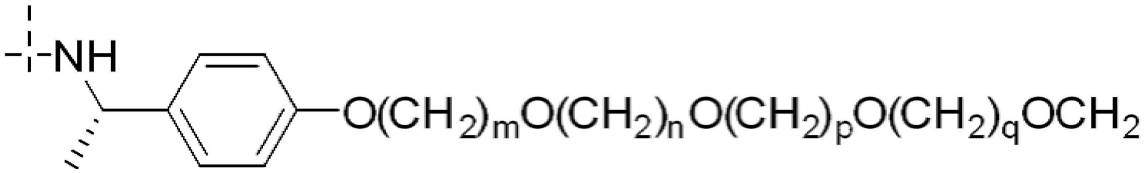
;



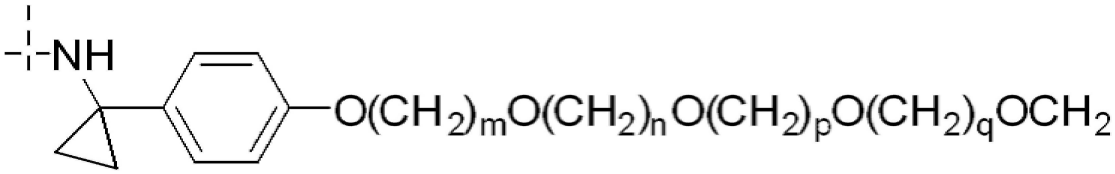
;



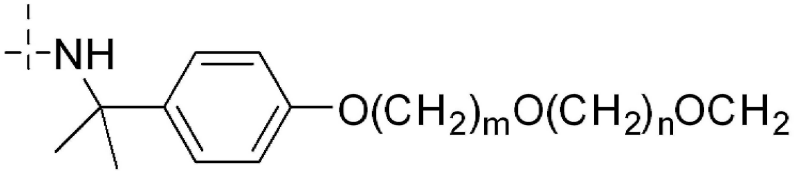
;



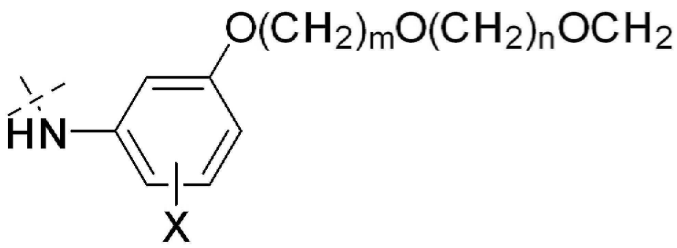
;



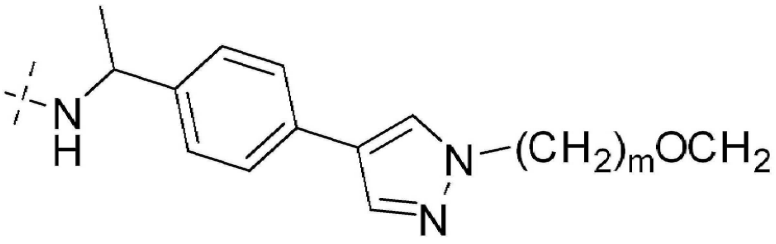
;



;

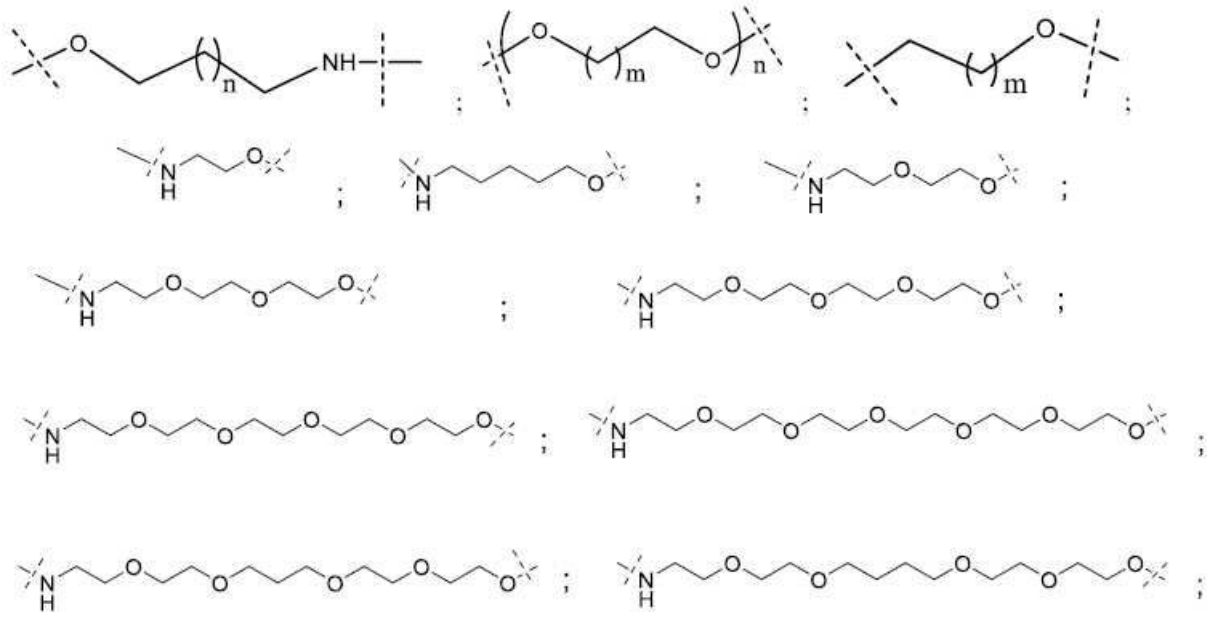


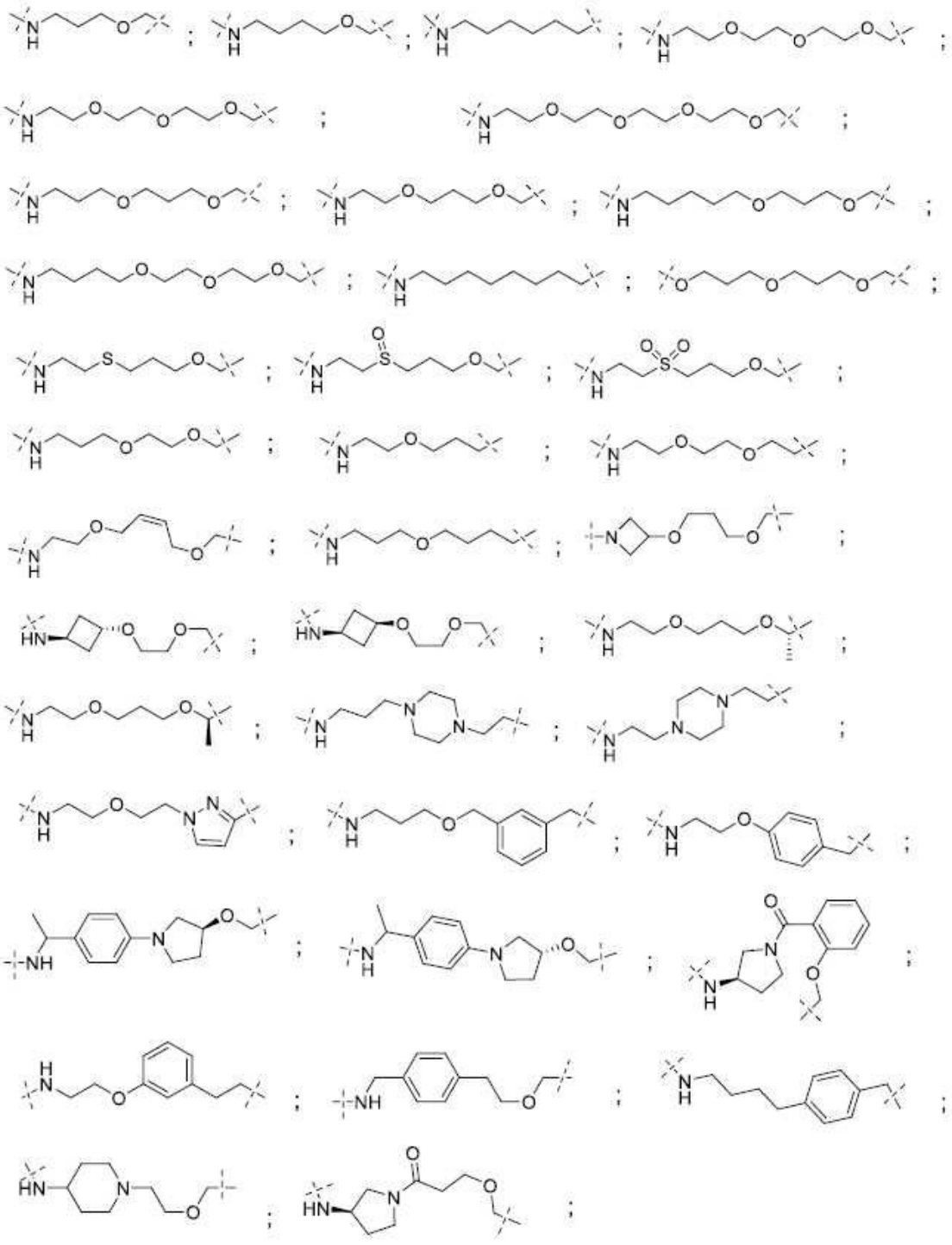
; 또는

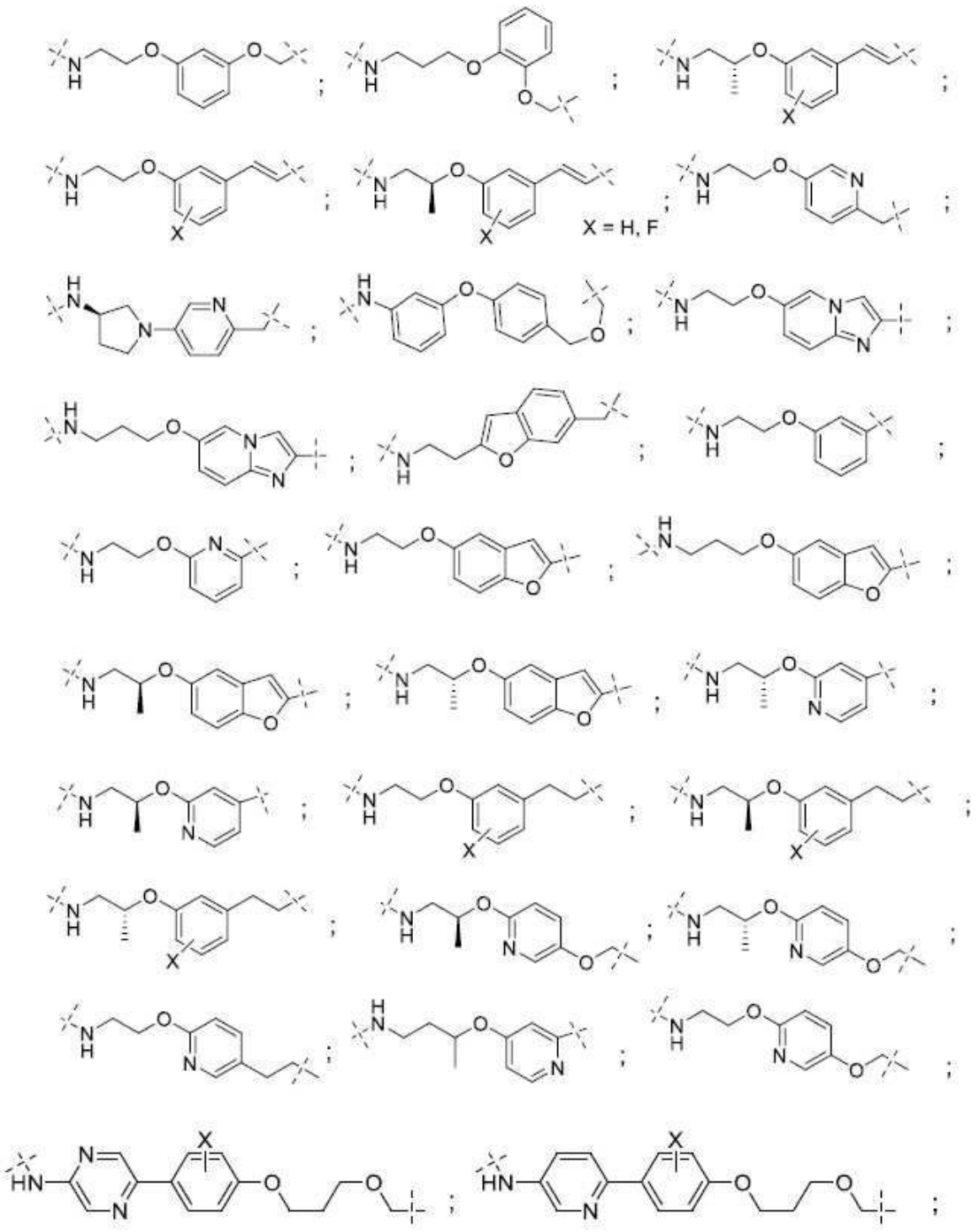


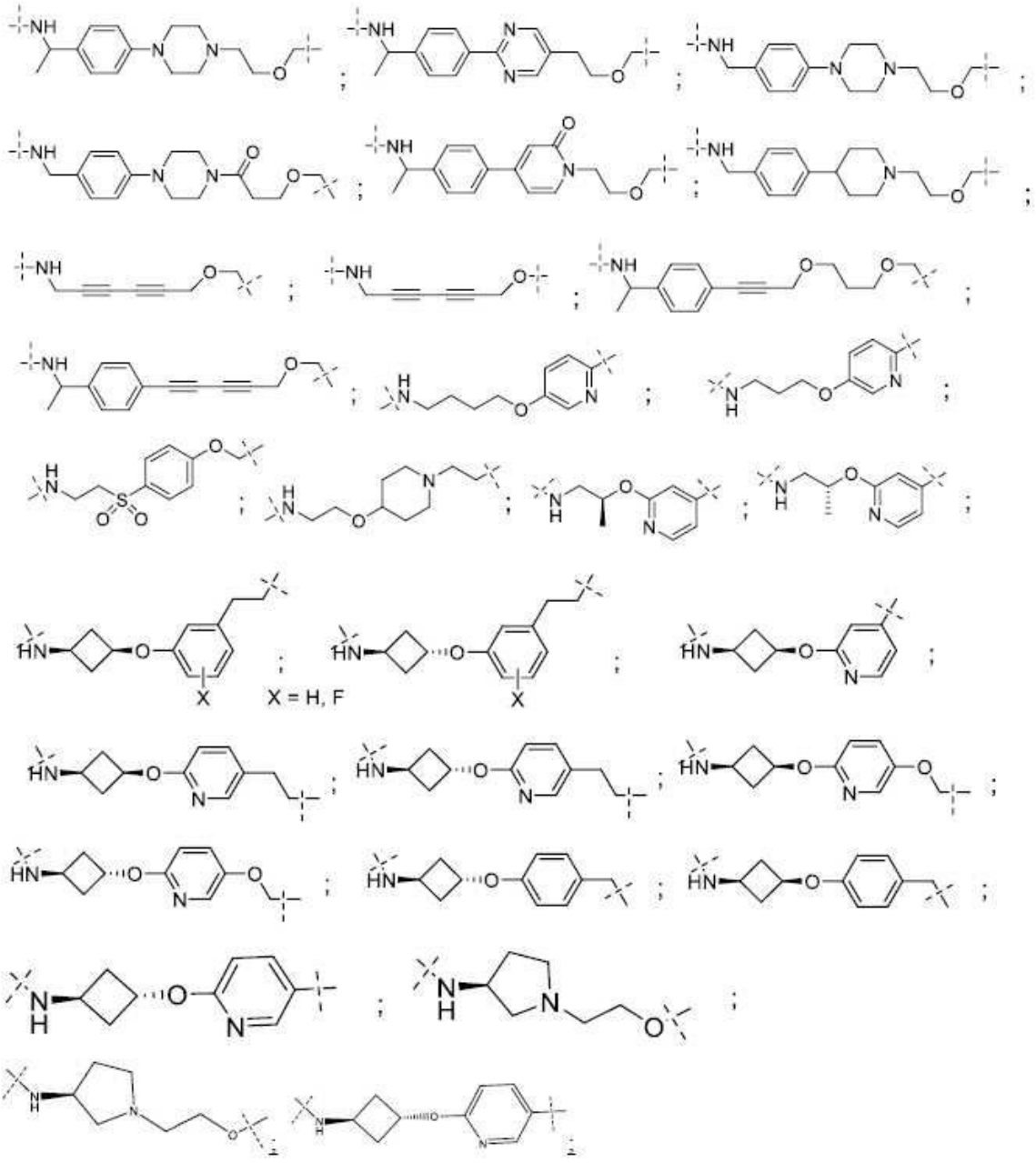
이거나

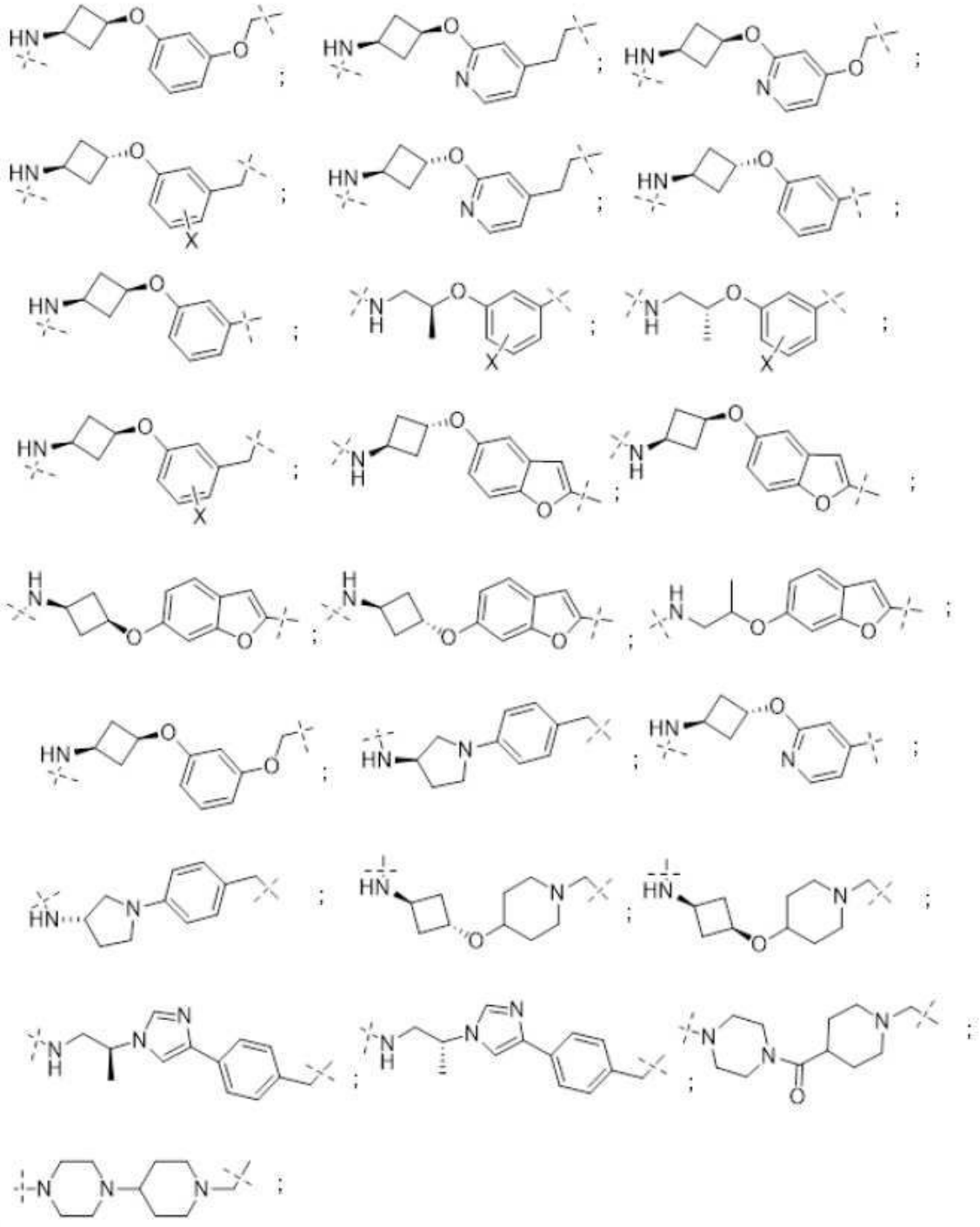
또는 화학적 링커기(L)는

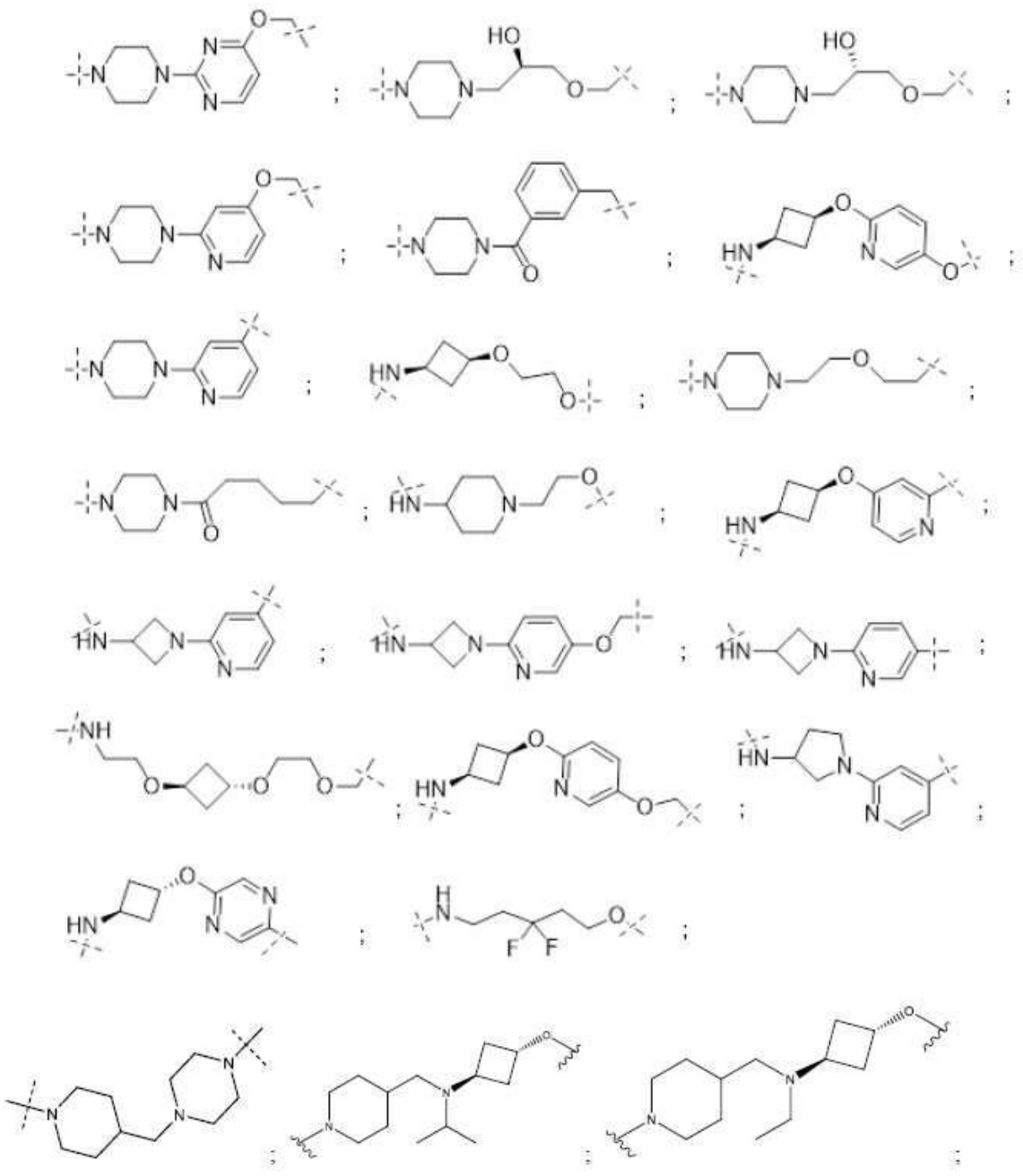


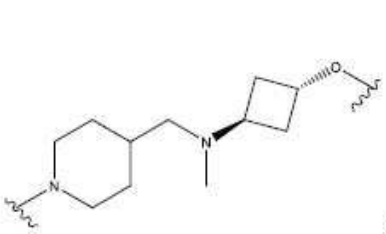
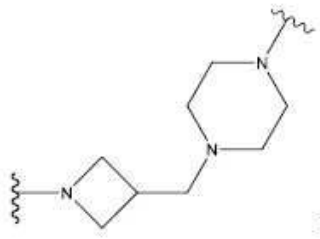
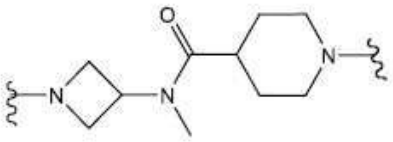
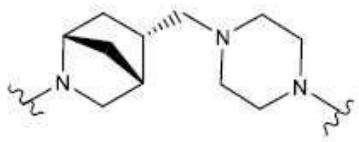
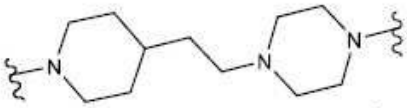
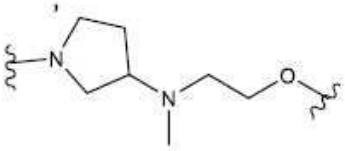
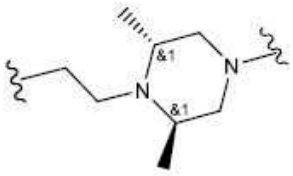
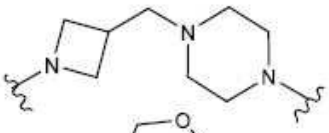
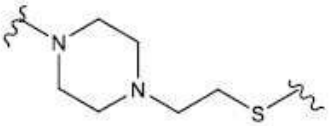
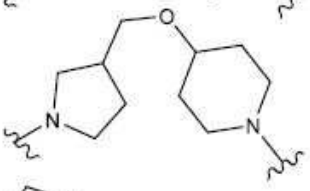
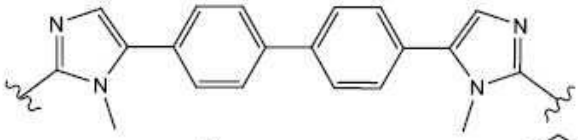
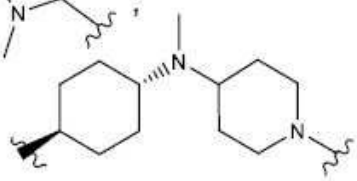
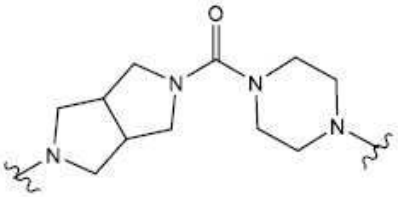


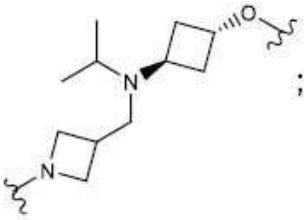
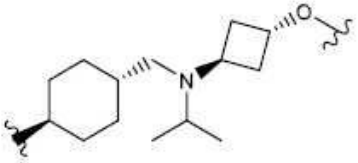
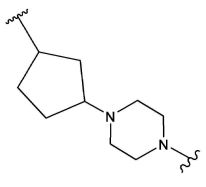
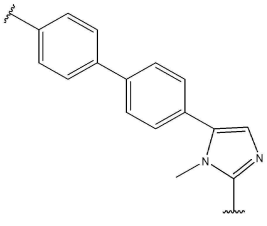

X = H, F


X = H, F






;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; 또는


이며,

여기서, m, n, o, p, q 및 r은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 단, 수가 0인 경우, N-O 또는 O-O 결합은 없으며;

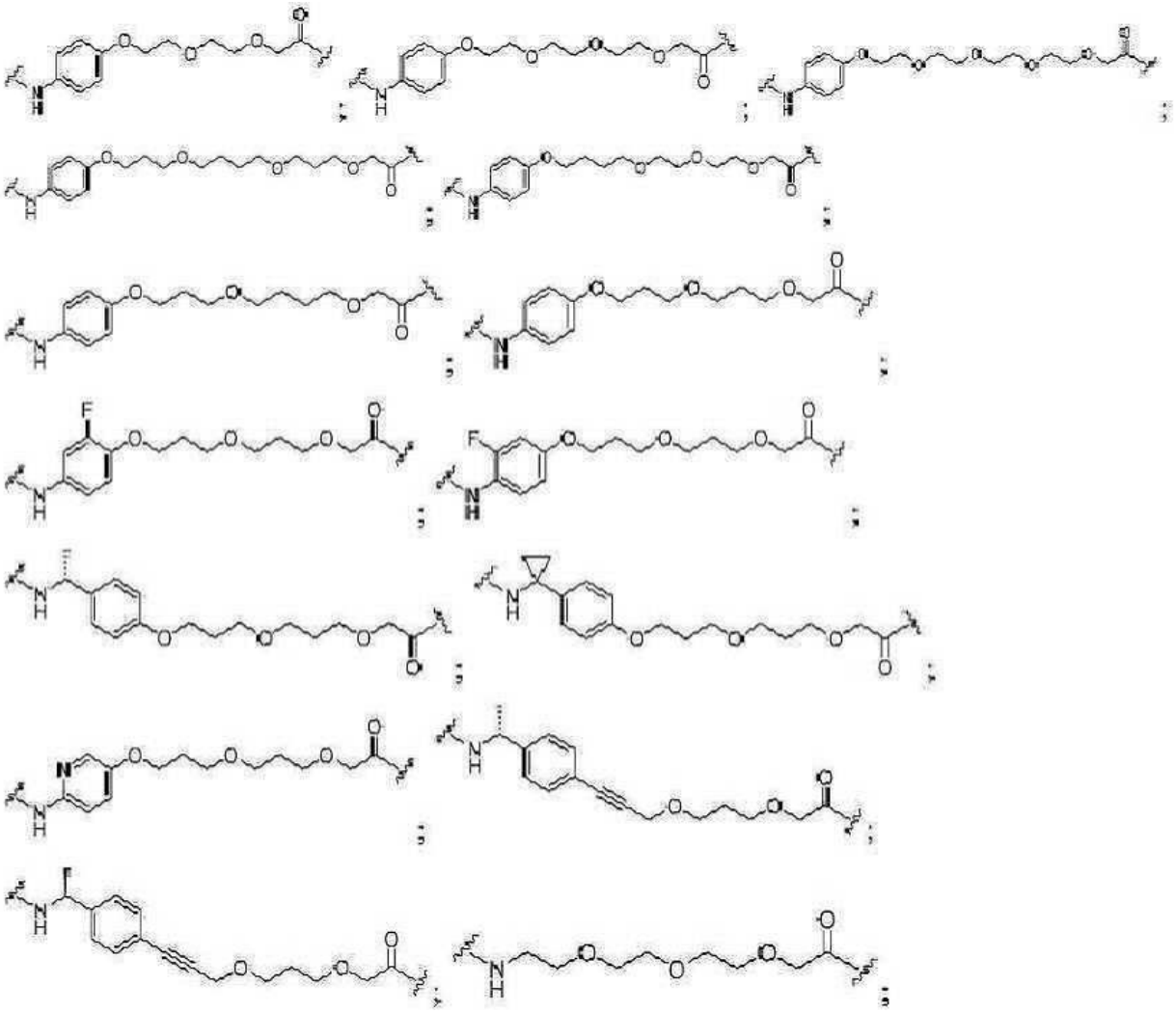
R은 기(group) H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되며; 그리고

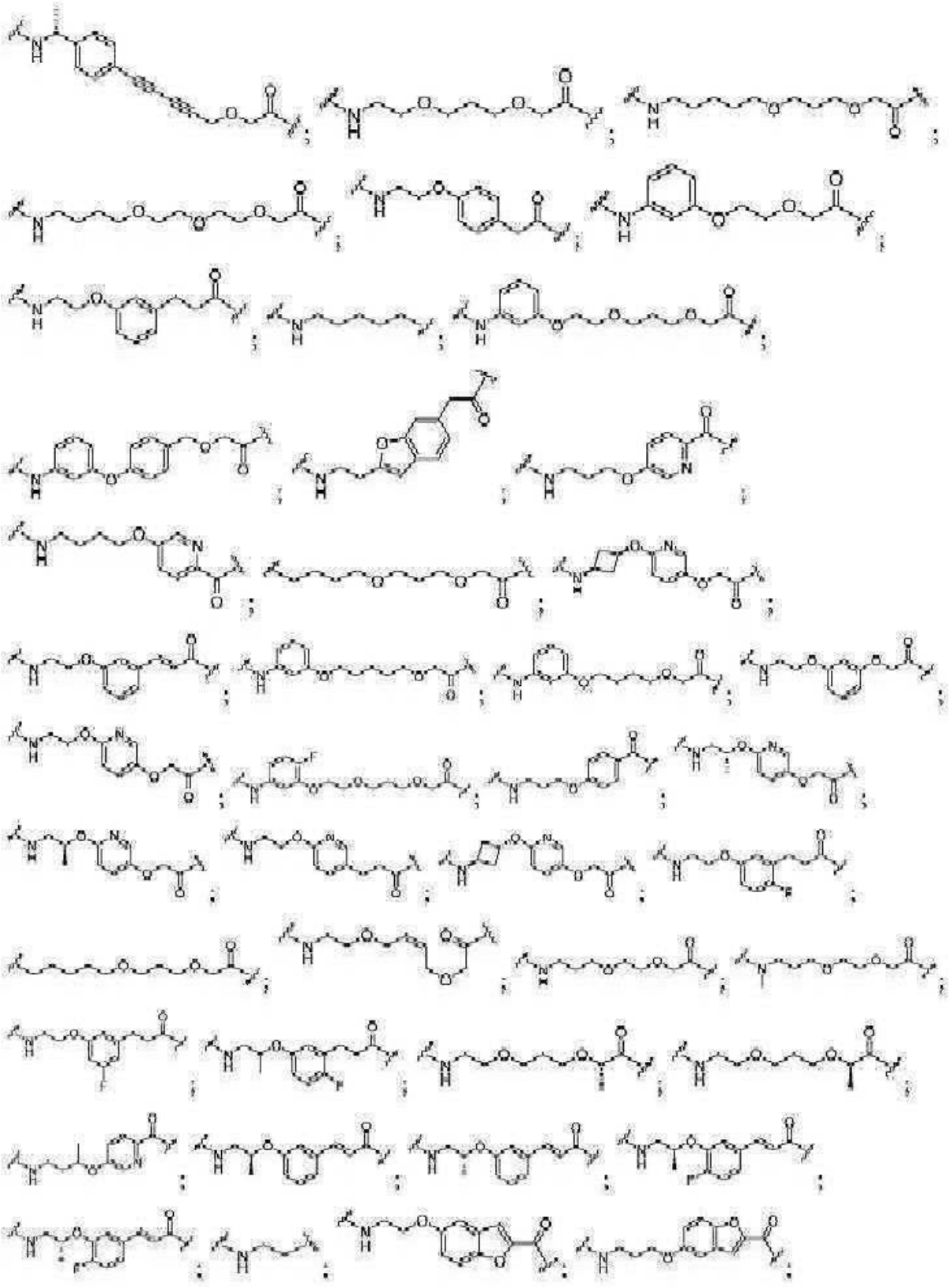
X는 H 또는 F인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

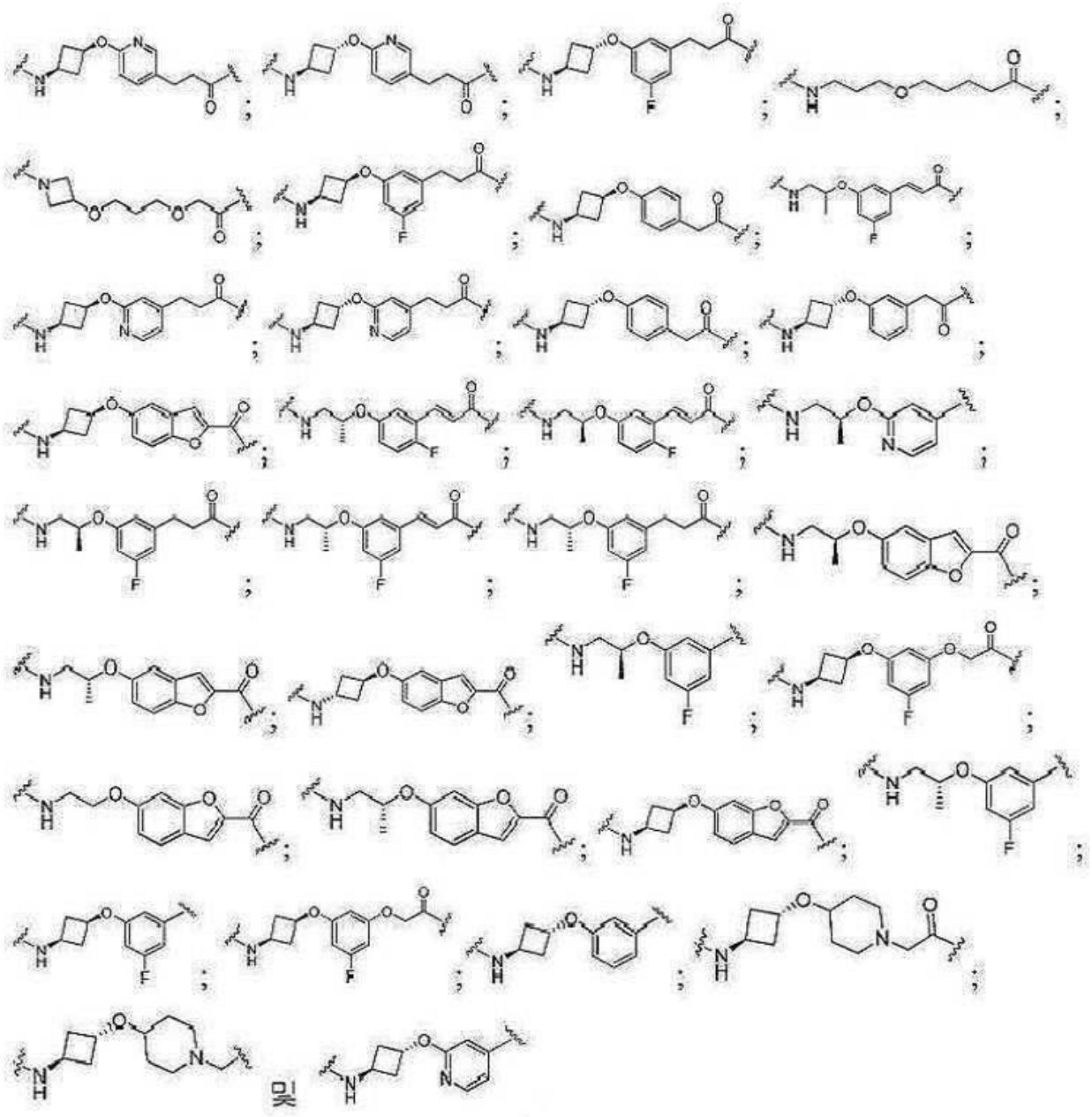
청구항 8

제1항에 있어서,

화학적 링커기(L)는:





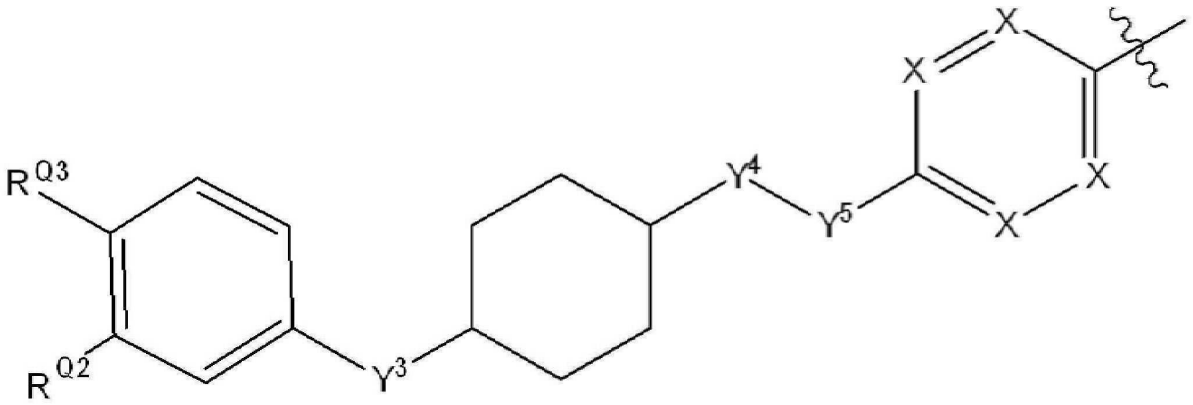


으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 ABM은



(여기서,

R^{Q2}는 H, 할로, CH_3 또는 CF_3이고;

R^{Q3}은 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 1 이상의 할로로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕실이고;

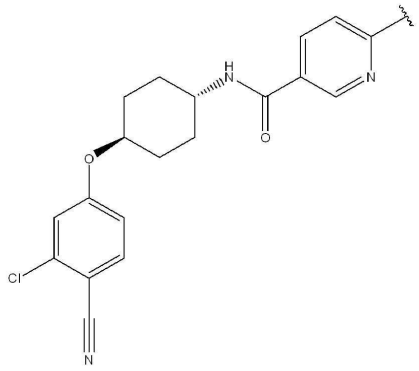
Y^3, Y^4 및 Y^5는 각각 독립적으로 O, NH, 또는 C=O이고; 그리고

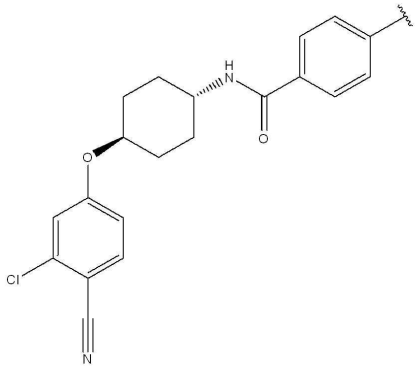
X는 N 또는 CH이다)인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

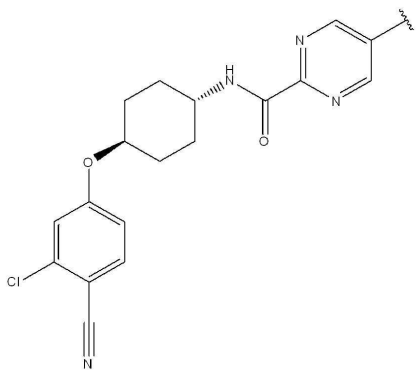
청구항 10

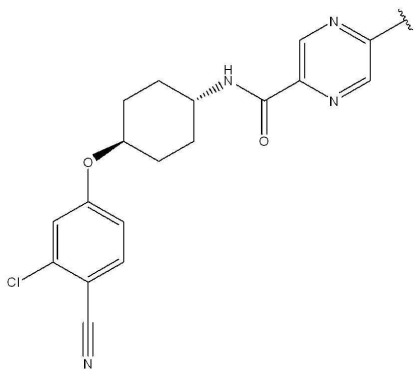
제1항에 있어서,

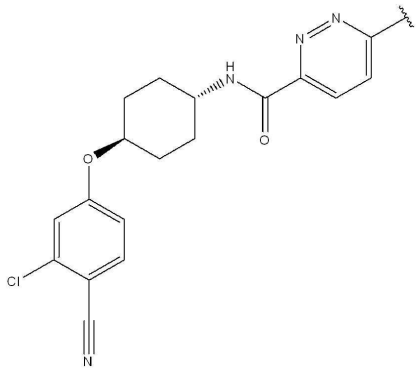
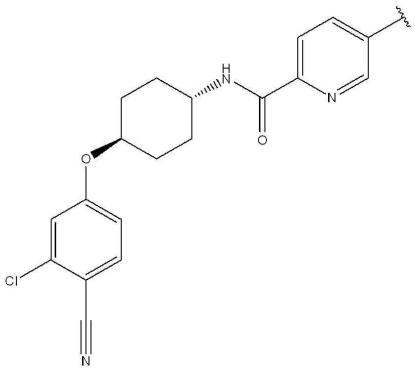
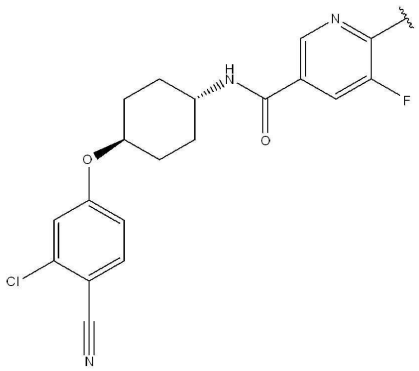
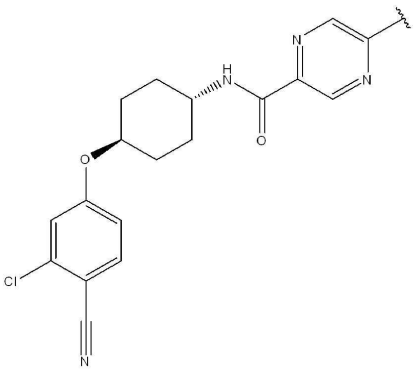
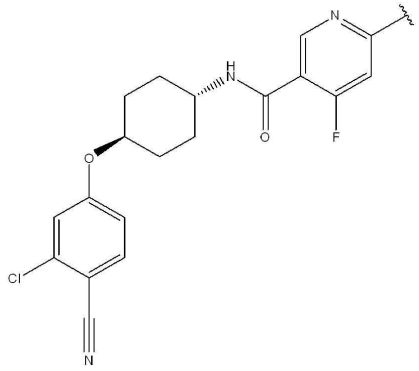
상기 ABM은


;


;


;


;

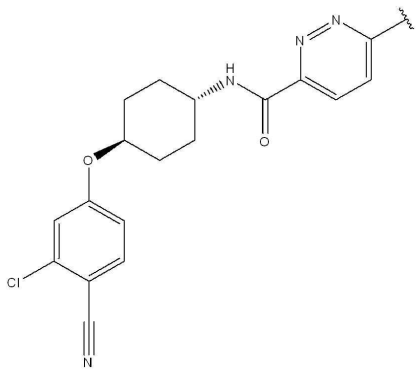

;

;

;

;
및


으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 ABM은



인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

n은 1이며; 그리고 R은 링커기(L)에 공유결합된 4-6 원 헤테로사이클릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

n은 1이며; 그리고 R은 링커기(L)에 공유결합된 피페라지닐 또는 피페리디닐인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서,

n은 2이며; 하나의 R은 링커기(L)에 공유결합된 4-6 원 헤테로사이클릴이며; 그리고 다른 R은 -F인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서,

n은 2이며; 하나의 R은 링커기(L)에 공유결합된 피페라지닐이며; 그리고 다른 R은 -F인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항에 있어서,

n은 2이며; 하나의 R은 링커기(L)에 공유결합된 피페리디닐이며; 그리고 다른 R은 -F인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항에 있어서,

각각의 A^L은 $CR^{L1}R^{L2}$ 및 1-6 R^{L1}으로 선택적으로 치환된 C_{3-11} 헤테로사이클릴로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항에 있어서,

각각의 A^L은 CH_2, 피페라지닐, 및 피페리디닐로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

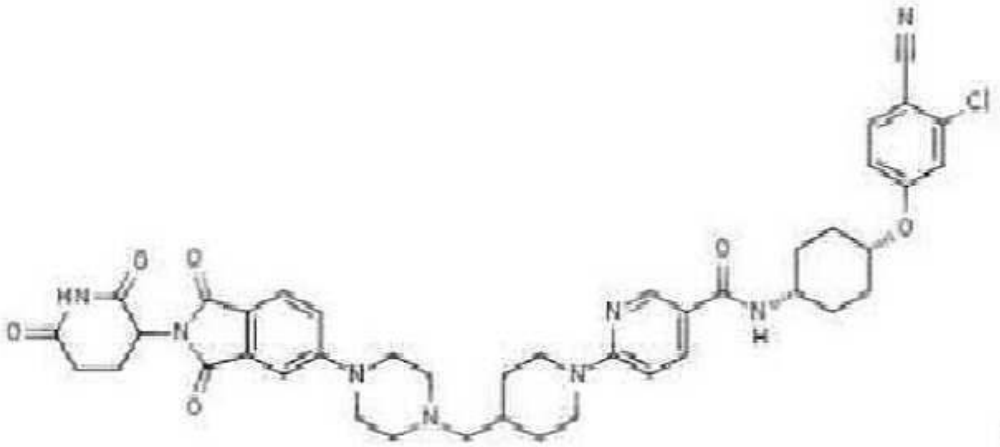
제1항에 있어서,

각각의 A^L은 CH_2 및 피페리디닐로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

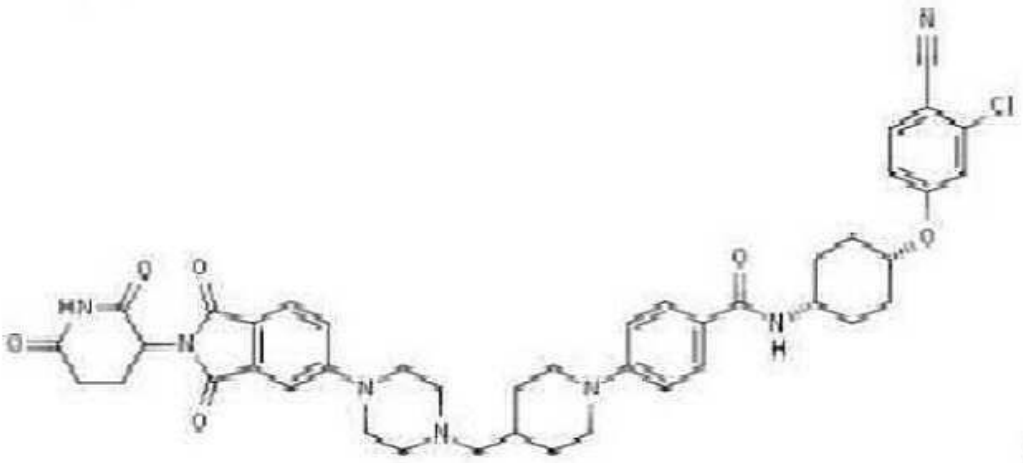
청구항 20

제1항에 있어서,

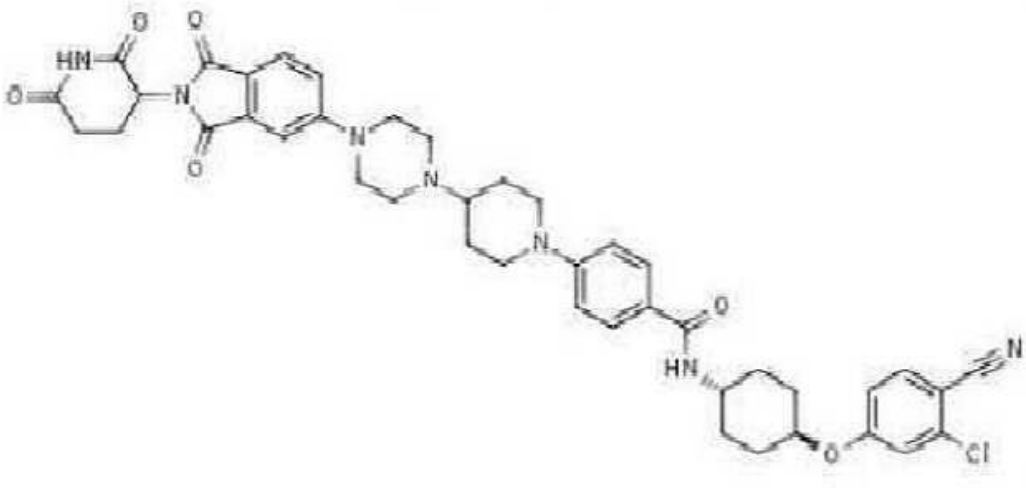
상기 화합물은



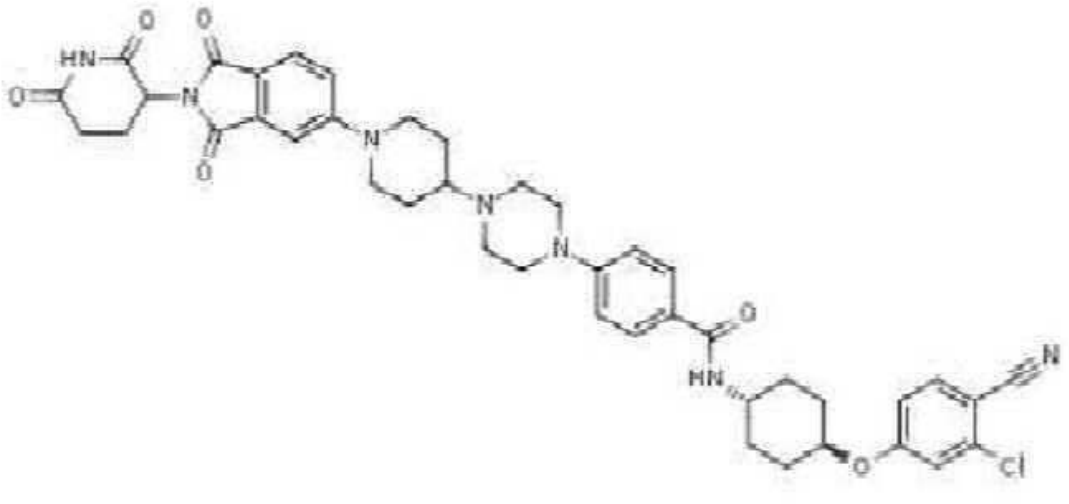
(399),



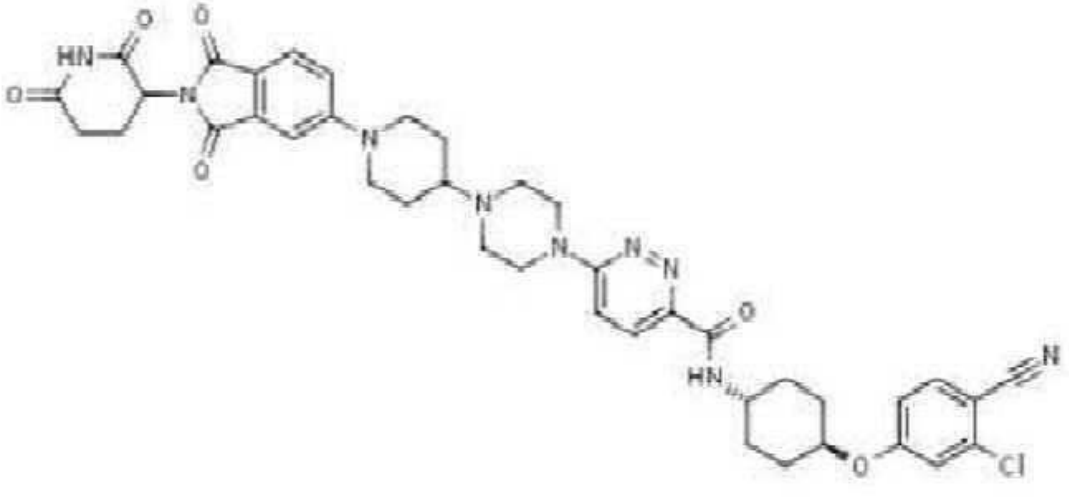
(402),



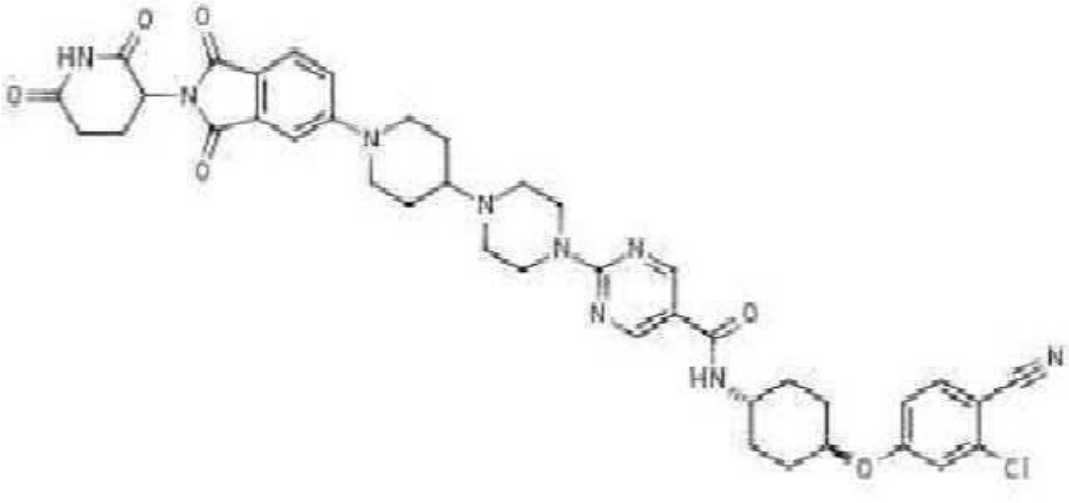
(409),



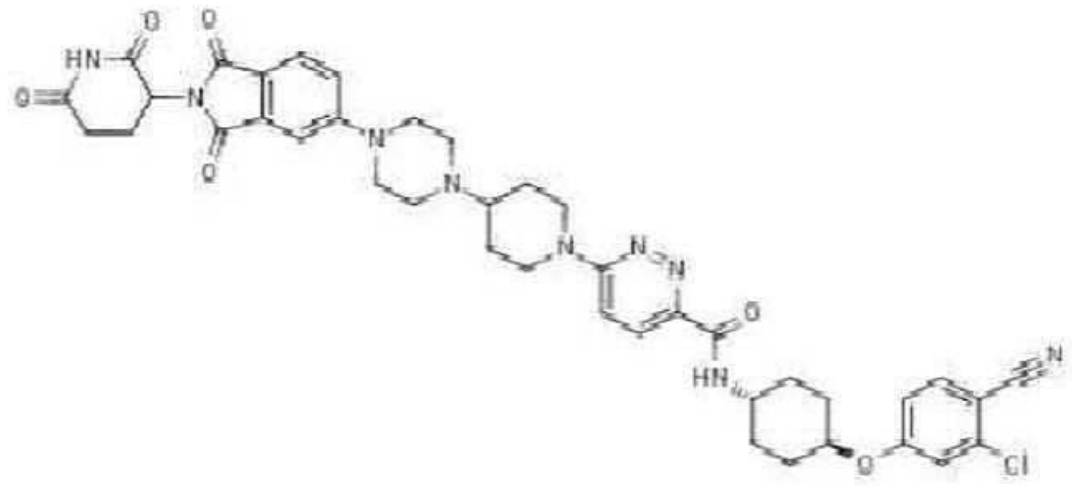
(410),



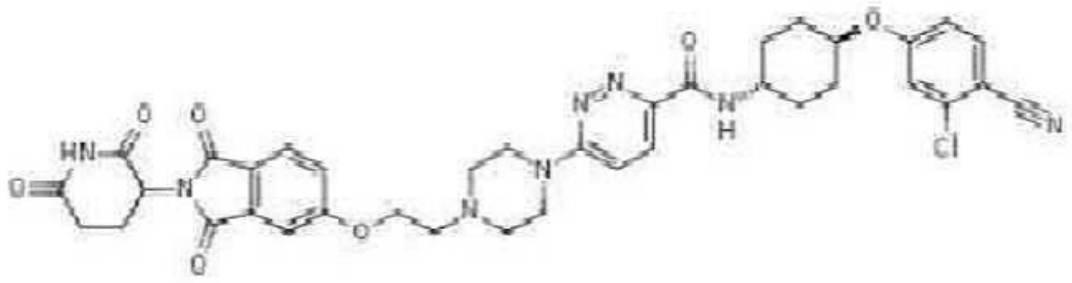
(411),



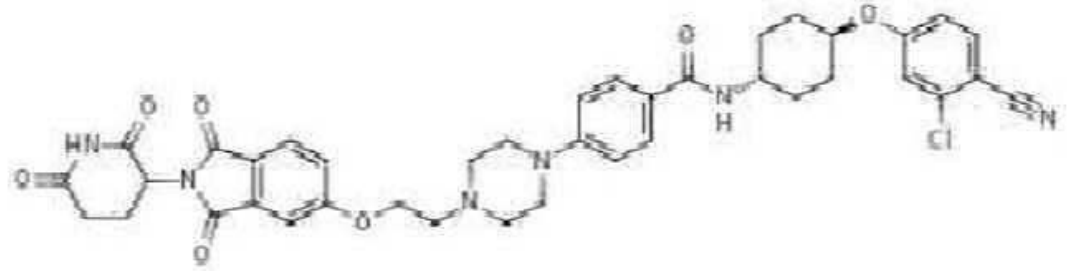
(412).



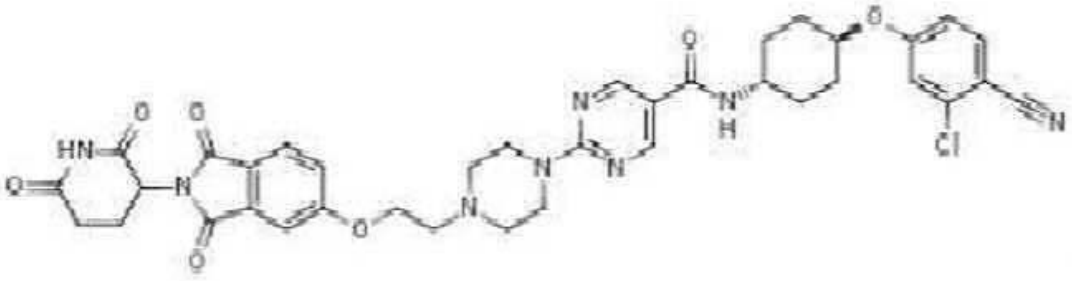
(413),



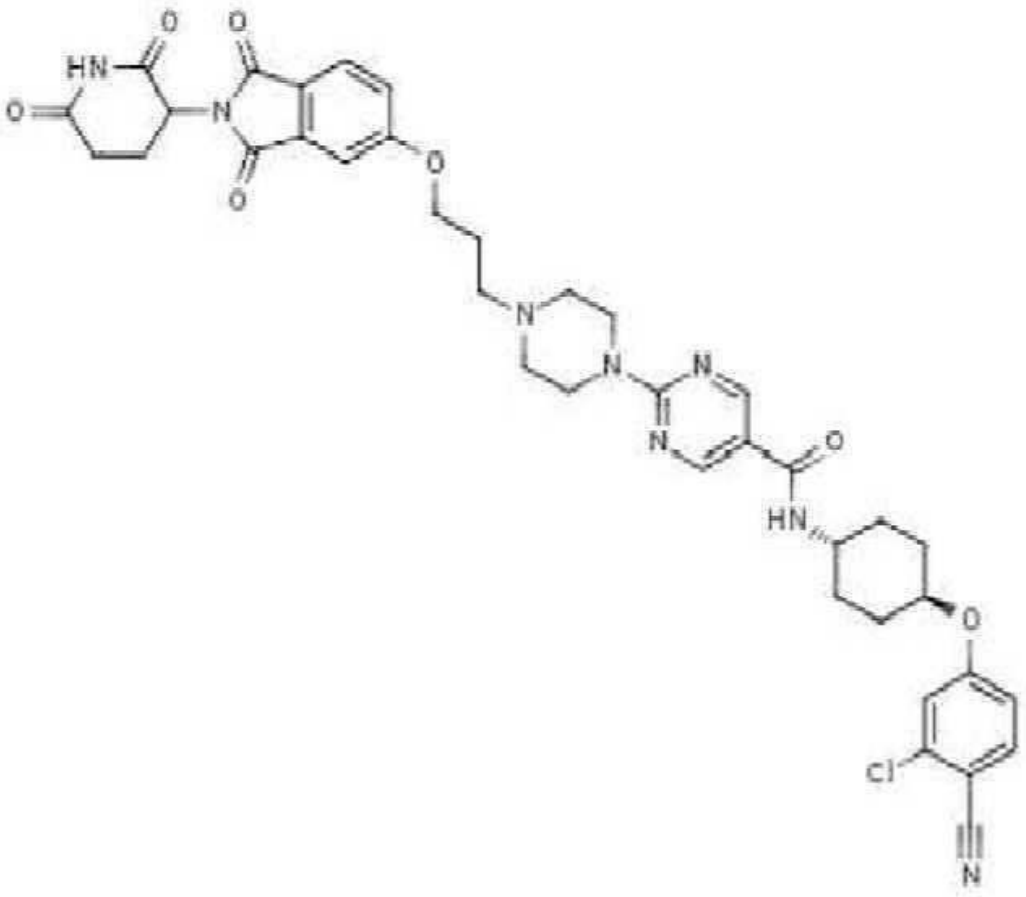
(415),



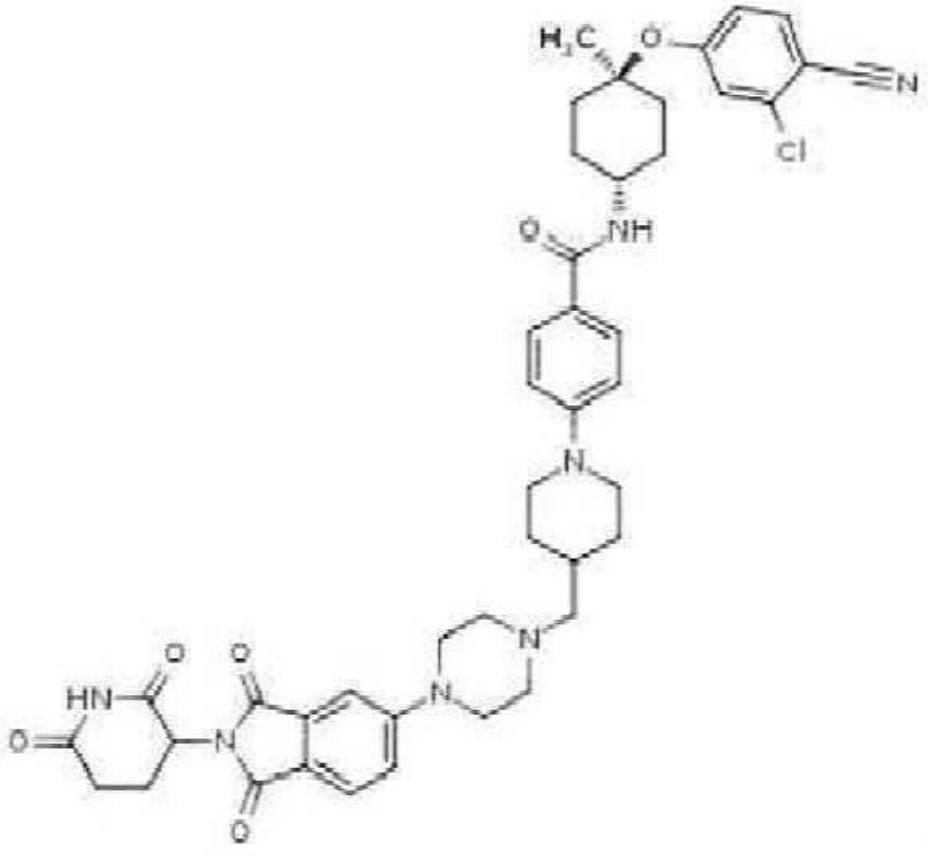
(416),



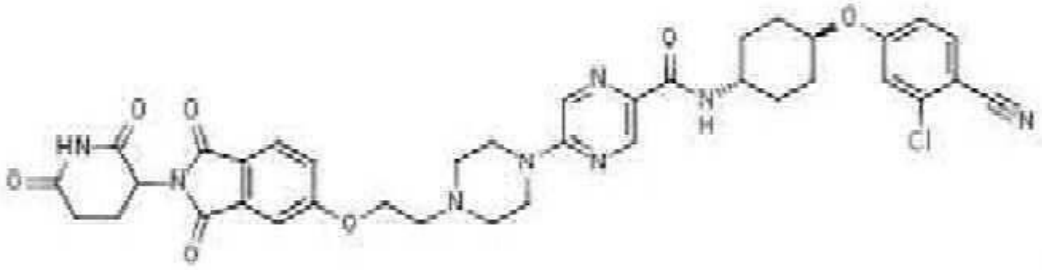
(417).



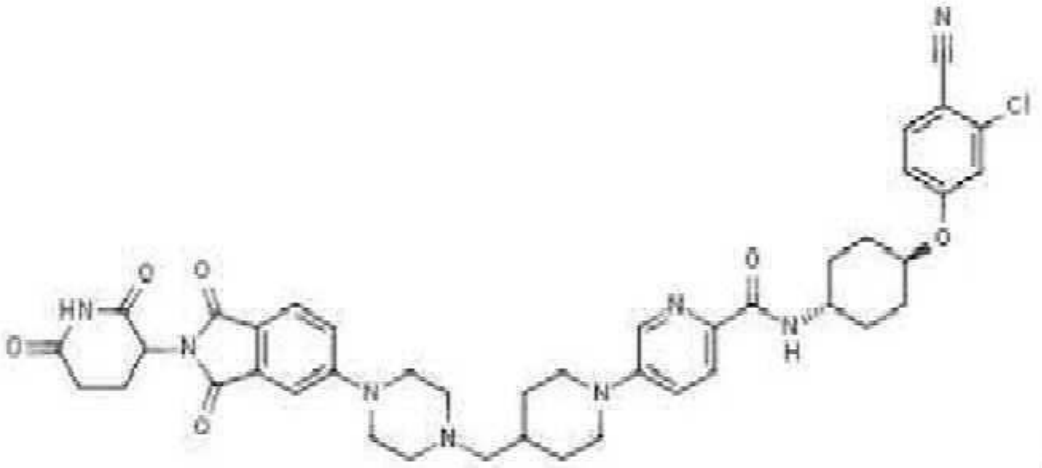
(418).



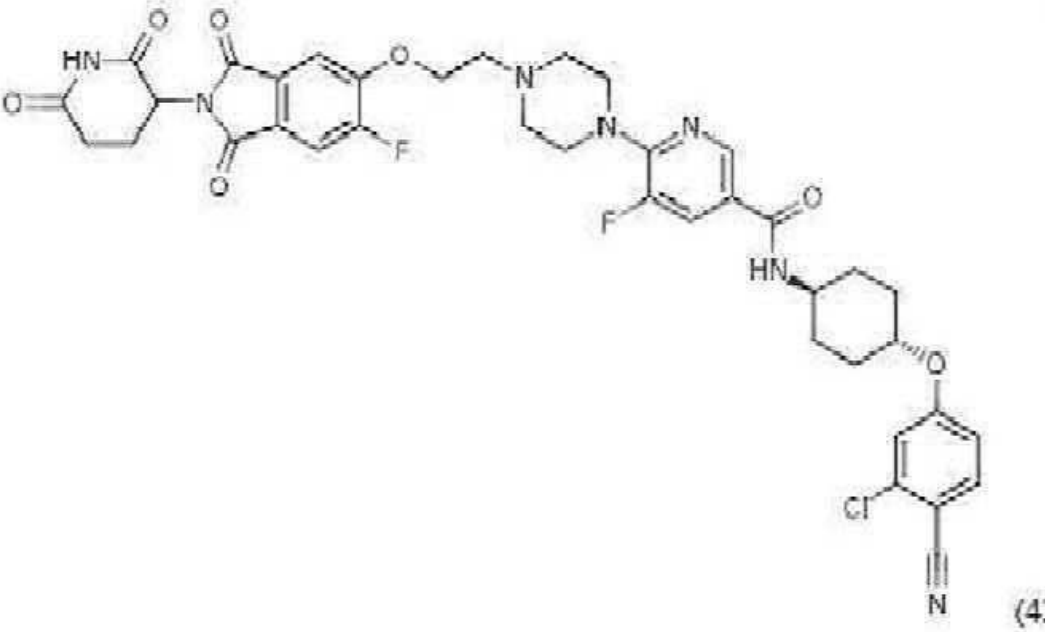
(419).



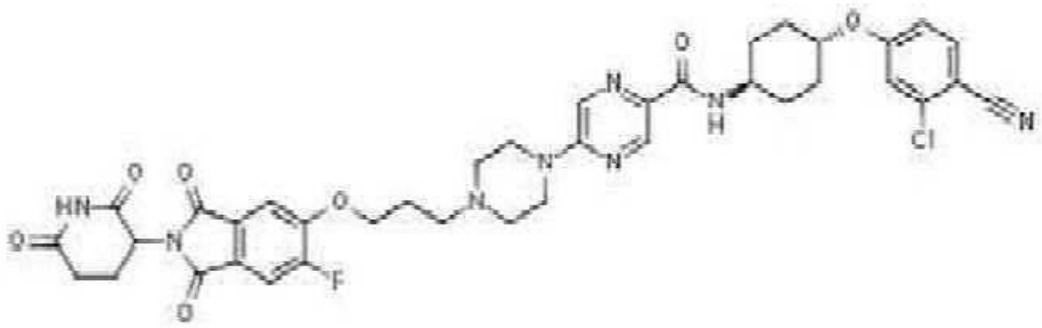
(420).



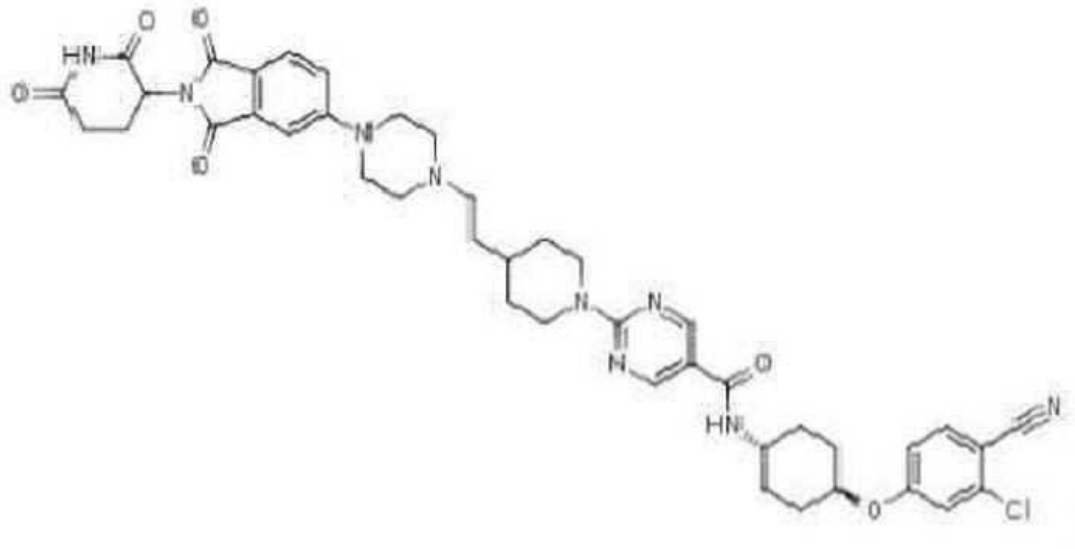
(421).



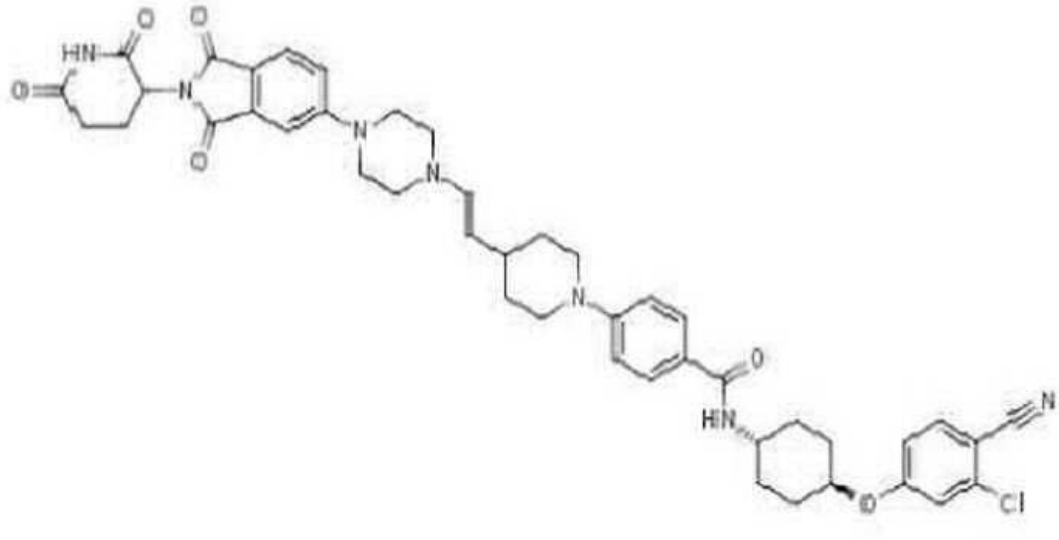
(422).



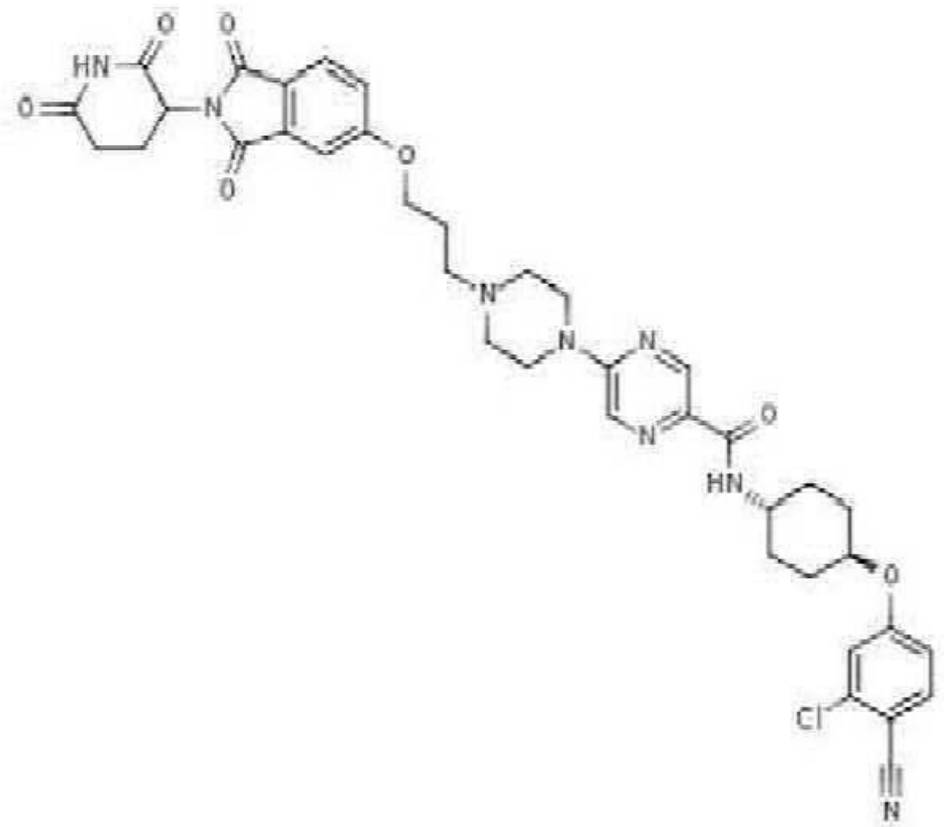
(423).



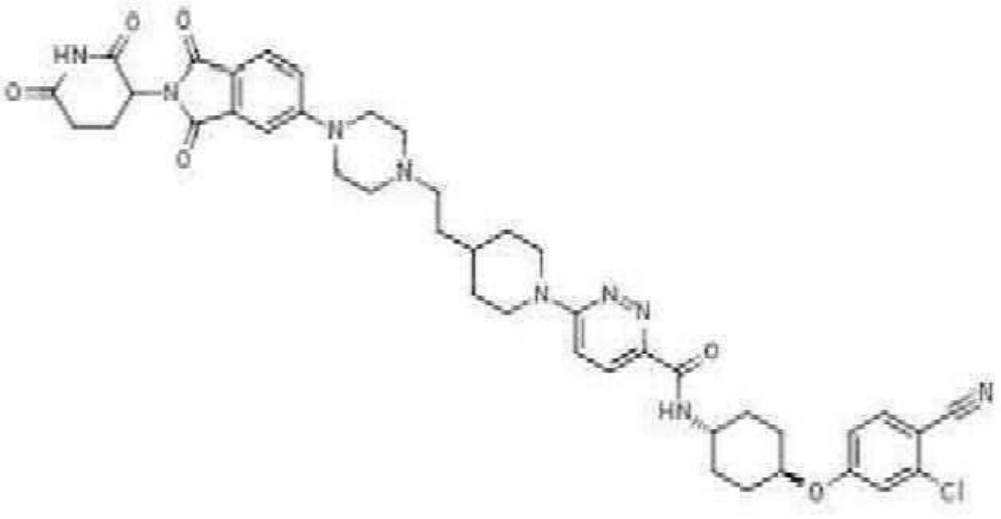
(424),



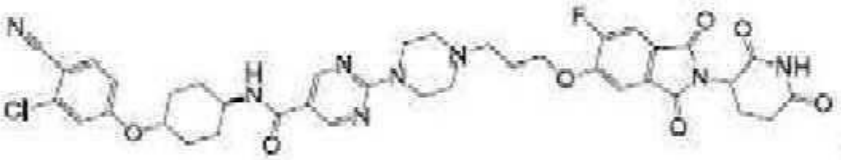
(425),



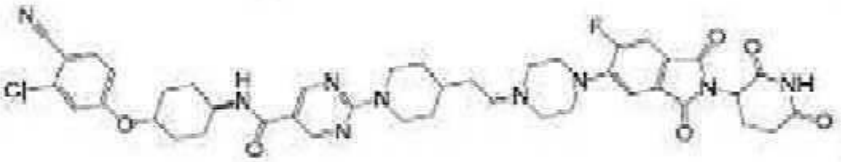
(426),



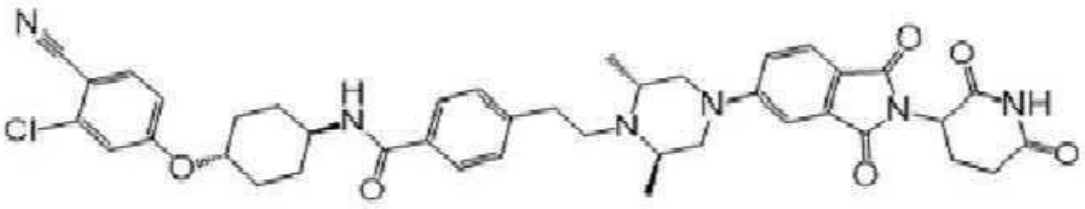
(427),



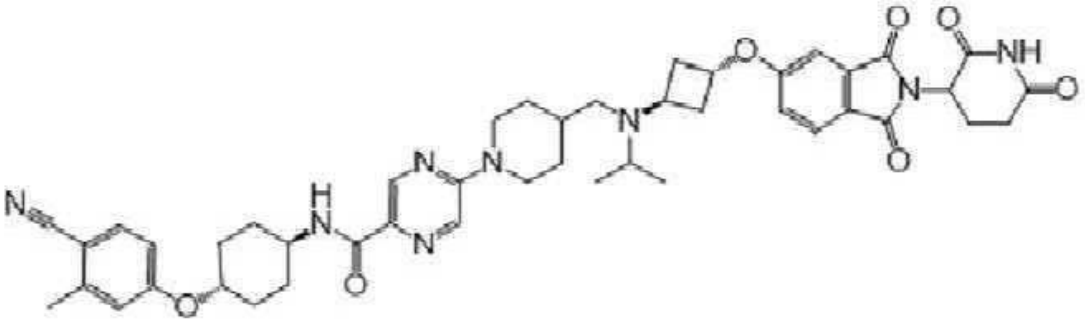
(533),



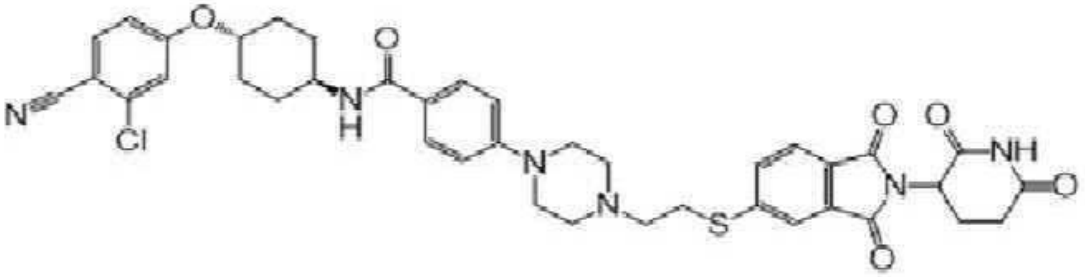
(534),



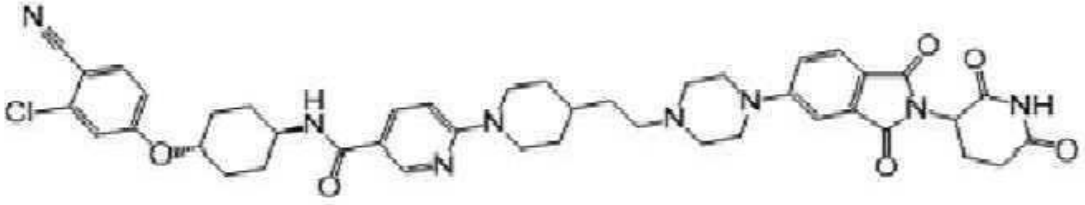
(536),



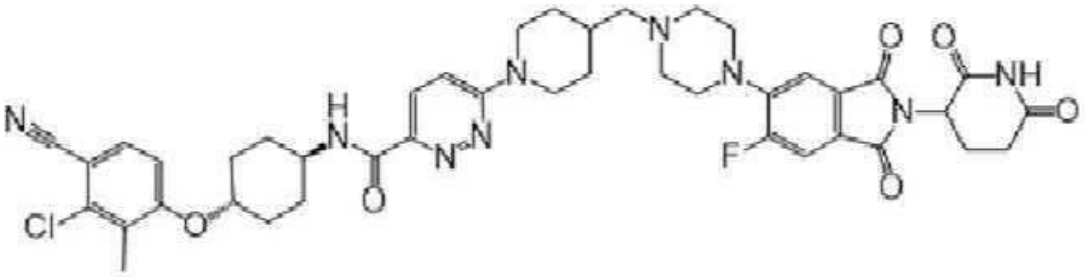
(542),



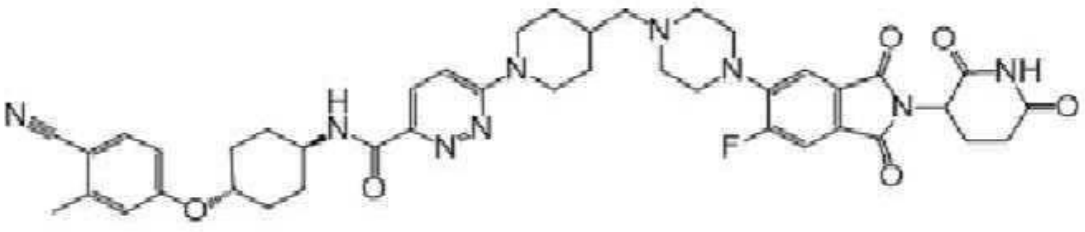
(543),



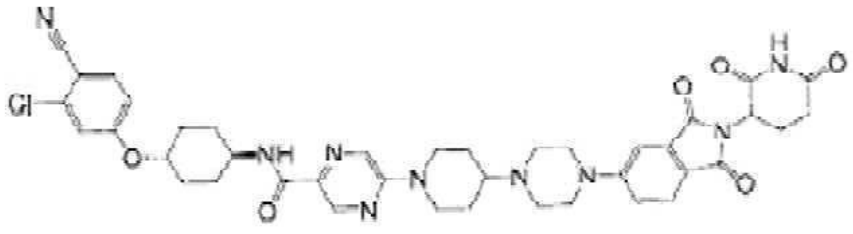
(547),



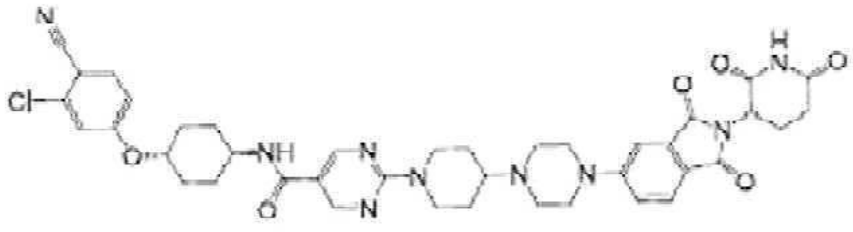
(548),



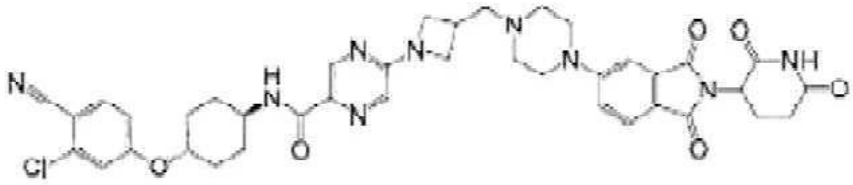
(549),



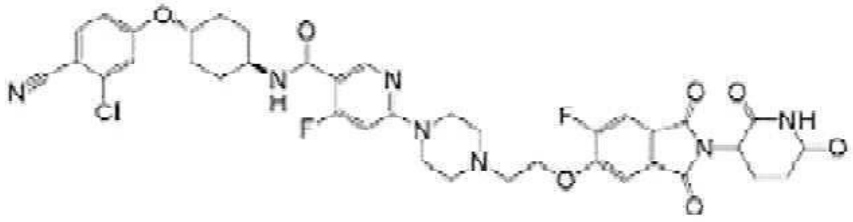
(559),



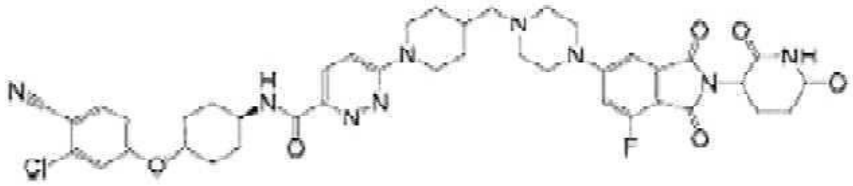
(560),



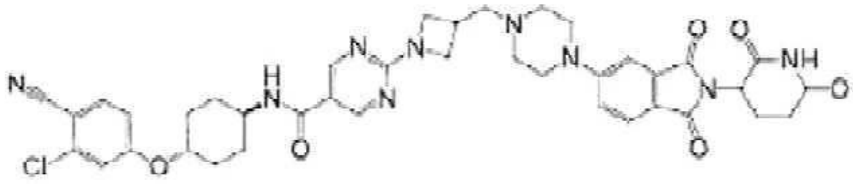
(567),



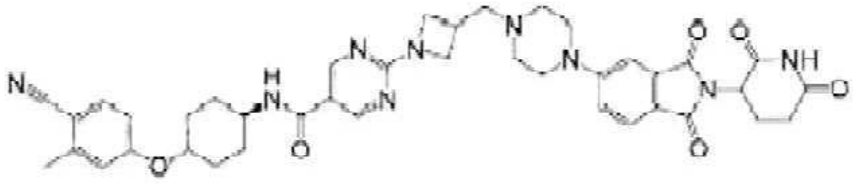
(569),



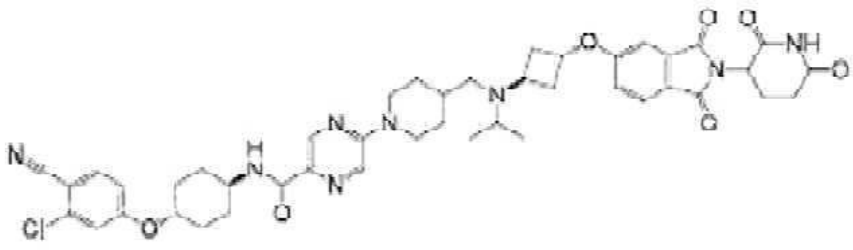
(570),



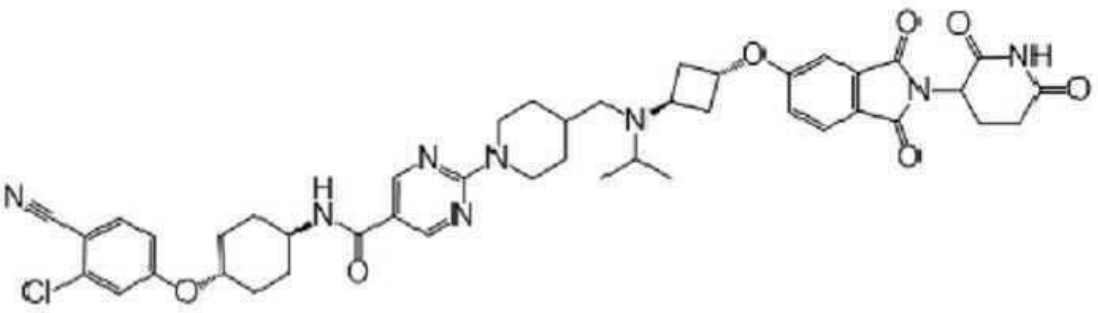
(574),



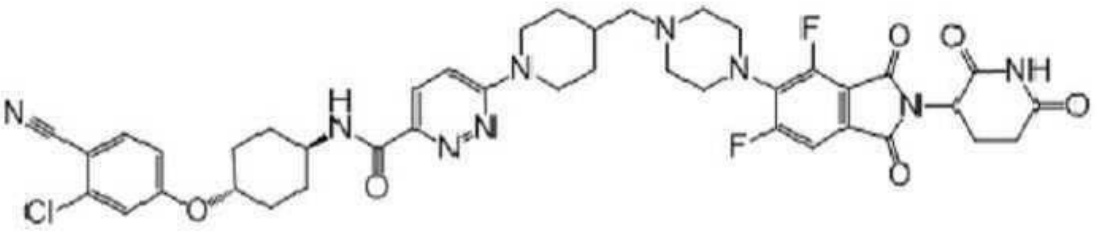
(575),



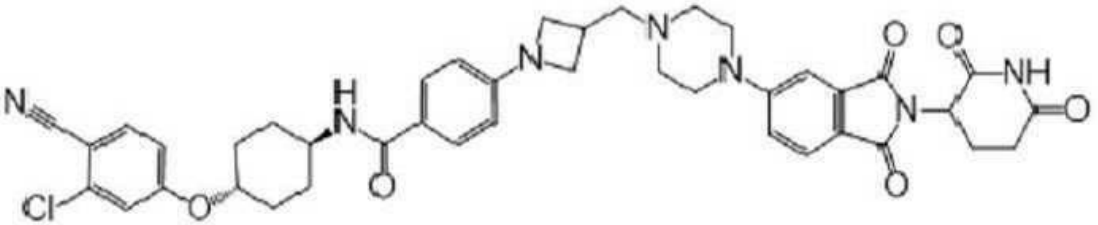
(579),



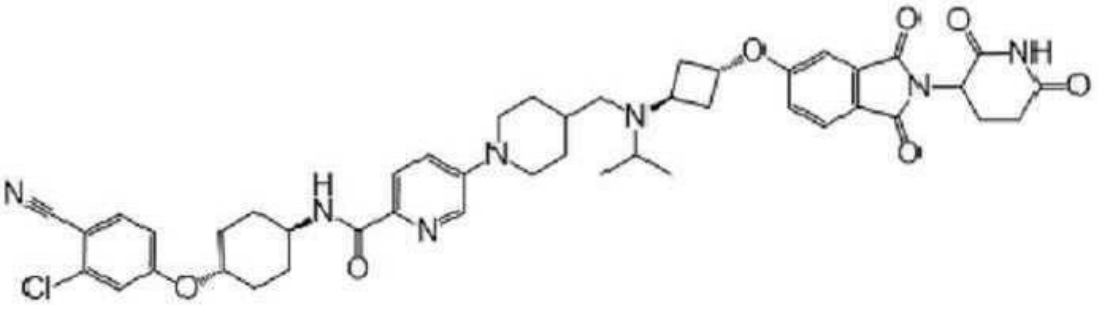
(580),



(594),

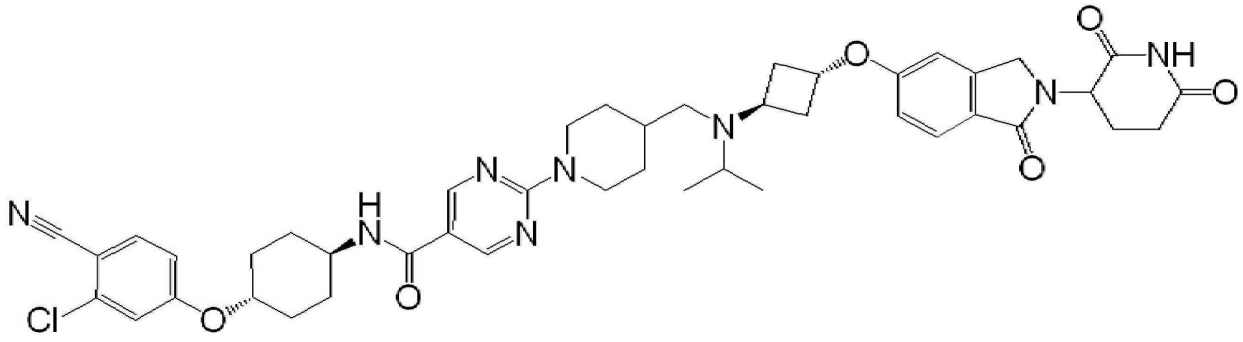


(596),



(601),

, 또는



(625)

인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

약제학적으로 허용가능한 담체와 그리고 유효량의 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 대상자에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,

암은 전립선 암인, 약학 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서,

상기 약학 조성물은 적어도 하나의 부가적인 생물활성제(bioactive agent)를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서,

생물활성제는 항암제인, 약학 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

항암제는 에스트라무스틴(estramustine), 도세탁셀(docetaxel), 케토코나졸(ketoconazole), 고세렐린 아세테이트(goserelin acetate), 히스트렐린(histrelin), 트립토렐린(triptorelin), 부세레린(buserelin), 시프로테론(cyproterone), 플루타미드(flutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 닐루타미드(nilutamide), 파미드로네이트(pamidronate), 졸렌드로네이트(zolendronate), 미톡산트론(mitoxantrone), 페메트렉스드(pemetrexed), 이필리무맙(ipilimumab), 보리노스탯(vorinostat), 에토포시드(etoposide), 젬시타빈(gemcitabine), 독소루비신(doxorubicin), 빈크리스틴(vincristine), 테모졸로미드(temozolomide), 카페시타빈(capecitabine), 이리노테칸(irinotecan), 타목시펜(tamoxifen), 아나스트라졸(anastrazole), 엑세메스테인(exemestane), 레트로졸(letrozole), 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 에스트라디올(estradiol), 에스트로겐(estrogen), 베바시주맙(bevacizumab), 류프롤라이드 아세테이트(leuprolide acetate), 트립토렐린 파모에이트(triptorelin pamoate), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate), 하이드록시프로게스테론 카프로에이트(hydroxyprogesterone caproate), 랄록시펜(raloxifene), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 카르보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 다카르바진(dacarbazine), 메토트렉사트(methotrexate), 빈블라스틴(vinblastine), 비노렐빈(vinorelbine), 토포테칸(topotecan), 피나스테리드(finasteride), 아르족시펜(arzoxifene), 풀베스트란트(fulvestrant), 프레드니손(prednisone), 또는 엔잘루타마이드(enzalutamide)인, 약학 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

항암제는 도세탁셀(docetaxel), 미톡산트론(mitoxantrone), 에스트라무스틴(estramustine), 또는 류프롤라이드 아세테이트(leuprolide acetate)인, 약학 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서,

항암제는 FLT-3 억제제, 안드로겐 수용체 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제(aurora kinase) 억제제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, CDK 억제제, 항-HGF 항체, IGFR-TK 억제제, PI3 키나아제 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트(checkpoint) 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 초점 부착 키나아제(focal adhesion kinase) 억제제, MAP 키나아제 키나아제 억제제, 또는 VEGF 트랩 항체인, 약학 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서,

상기 약학 조성물은 적어도 하나의 부가적인 생물활성제(bioactive agent)와 공동투여되며, 각각의 상기 약학

조성물 및 상기 적어도 하나의 부가적인 생물활성제는 동시에 또는 서로 상이한 시간에 투여되는, 약학 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서,

적어도 하나의 부가적인 생물활성제는 항암제인, 약학 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서,

항암제는 에스트라무스틴(estramustine), 도세탁셀(docetaxel), 케토코나졸(ketoconazole), 고세렐린 아세테이트(goserelin acetate), 히스트렐린(histrelin), 트립토렐린(triptorelin), 부세레린(buserelin), 시프로테론(cyproterone), 플루타미드(flutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 닐루타미드(nilutamide), 파미드로네이트(pamidronate), 졸렌드로네이트(zolendronate), 미톡산트론(mitoxantrone), 페메트렉스드(pemetrexed), 이필리무맙(ipilimumab), 보리노스탯(vorinostat), 에토포시드(etoposide), 젬시타빈(gemcitabine), 독소루비신(doxorubicin), 빈크리스틴(vincristine), 테모졸로미드(temozolomide), 카페시타빈(capecitabine), 이리노테칸(irinotecan), 타목시펜(tamoxifen), 아나스트라졸(anastrazole), 엑세메스테인(exemestane), 레트로졸(letrozole), 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 에스트라디올(estradiol), 에스트로겐(estrogen), 베바시주맙(bevacizumab), 류프롤라이드 아세테이트(leuprolide acetate), 트립토렐린 파모에이트(triptorelin pamoate), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate), 하이드록시프로게스테론 카프로에이트(hydroxyprogesterone caproate), 랄록시펜(raloxifene), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 카르보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 다카르바진(dacarbazine), 메토트렉사트(methotrexate), 빈블라스틴(vinblastine), 비노렐빈(vinorelbine), 토포테칸(topotecan), 피나스테리드(finasteride), 아르족시펜(arzoxifene), 풀베스트란트(fulvestrant), 프레드니손(prednisone), 또는 엔잘루타마이드(enzalutamide)인, 약학 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서,

항암제는 도세탁셀(docetaxel), 미톡산트론(mitoxantrone), 에스트라무스틴(estramustine), 또는 류프롤라이드 아세테이트(leuprolide acetate)인, 약학 조성물.

청구항 32

제29항에 있어서,

항암제는 FLT-3 억제제, 안드로겐 수용체 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제(aurora kinase) 억제제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, CDK 억제제, 항-HGF 항체, IGFR-TK 억제제, PI3 키나아제 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트(checkpoint) 1 억제제, 체크포인트 2 억제제, 초점 부착 키나아제(focal adhesion kinase) 억제제, MAP 키나아제 키나아제 억제제, 또는 VEGF 트랩 항체인, 약학 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2016년 10월 11일자로 출원된 미국 가출원 제62/406,888호 및 2017년 7월 3일자로 출원된 미국 가출

원 제62/528,385호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 모두는 그 전체가 모든 목적에 대하여 참고로 포함된다.

[0002] 본 발명은 국립 암 연구소 (National Cancer Institute)의 허가 번호 1R44CA203199-01에 따른 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 발명에 특정한 권리를 갖는다.

[0003] 미국 특허 출원 공보 제2016/0058872호로 공개된 2015년 4월 14일자로 출원된 미국 특허 출원 제14/686,640호; 미국 특허 출원 공보 제2015/0291562호로 공개된 2015년 7월 6일자로 출원된 미국 특허 출원 제14/792,414호; 미국 특허 출원 공보 제2014/0356322호로 공개된 2014년 7월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 제14/371,956호; 미국 특허 출원 공보 제2016/0272639호로 공개된 2016년 3월 18일자로 출원된 미국 특허 출원 제15/074,820호는 이들 전체가 본원에 포함된다. 또한, 본원에 인용된 모든 문헌은 이들 전체가 본원에 포함된다.

[0004] 본 설명은 이미드-계 화합물 및 관련된 사용 방법을 제공하며, 상기 이미드-계 화합물은 이를 포함하는 이작용성 화합물(bifunctional compound)을 포함한다. 이작용성 화합물은 표적화된 유비퓨틴화(ubiquitination)의 조절제(modulator)로서 유용하며, 특히 본 개시내용에 따라 이작용성 화합물에 의해 분해 및/또는 달리 억제되는 다양한 폴리펩타이드 및 다른 단백질에 대하여 유용하다. 특정한 견지에서, 이작용성 화합물은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제(CRBN) 결합 모이어티(binding moiety), 표적 단백질 (예, 안드로겐 수용체)에 결합하는 표적 단백질 결합 모이어티, 및 세레브론 결합 모이어티와 표적 단백질 결합 모이어티를 링크하는 선택적인 링커 모이어티(linker moiety)를 포함한다. 이들 화합물은 표적 단백질/폴리펩타이드가 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 위치하여 그 단백질 (예, 안드로겐 수용체)의 분해 (및 억제)를 초래하는 방식으로 작용한다.

배 경 기 술

[0005] 대부분의 작은 분자 약물은 단단하고 잘-규정된(defined) 포켓에서 효소 또는 수용체를 결합시킨다. 반면에, 단백질-단백질 상호 작용은 이들의 큰 접촉면과 수반되는 얕은 그루브 또는 편평한 계면으로 인해 작은 분자를 사용하여 표적화하기 매우 어렵다. E3 유비퀴틴 리가아제(이의 수백가지는 인간에게 알려져 있다)는 유비퀴틴환에 대하여 기질 특이성을 부여하며, 따라서 특정 단백질 기질에 대한 이의 특이성으로 인해 일반적인 프로테아좀 억제제보다 더 매력적인 치료 표적이다. E3 리가아제의 리간드의 개발은 부분적으로 단백질-단백질 상호 작용을 파괴해야 한다는 사실 때문에 어려움이 있는 것으로 입증되었다. 그러나, 최근의 개발은 이들 리가아제에 결합하는 특정한 리간드를 제공하여 왔다. 예를 들어, 최초의 작은 분자 E3 리가아제 억제제인 넛틀린스(nutlins)를 발견한 이후로, 추가 화합물이 E3 리가아제를 표적으로 하는 것으로 보고되었지만, 이 분야는 미개발 상태로 남아있다.

[0006] 치료 가능성이 있는 한 가지 E3 리가아제는 인간에게서 CRBN 유전자에 의해 코딩되는(encode) 단백질인 세레브론(Cereblon)이다. CRBN 오르소로그(ortholog)는 식물로부터 인간에 이르기 까지 매우 보전되는 것으로, 이의 생리적 중요성이 강조된다. 세레브론은 손상된 DNA 결합 단백질 1 (DDB1), 쿨린-4A(Cullin-4A)(CUL4A) 및 쿨린 1의 조절자 (ROC1)와 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체를 형성한다. 이 복합체는 다른 많은 단백질을 유비퀴틴화한다. 완전히 밝혀지지 않은 메커니즘을 통해, 표적 단백질의 세레브론 유비퀴틴화는 증가된 수준의 섬유아세포 성장 인자 8 (FGF8) 및 섬유아세포 성장 인자 10 (FGF10)을 초래한다. 결국 FGF8은 사지 및 청각 소포 (auditory vesicle) 형성과 같은 다수의 발달 과정을 조절한다. 최종 결과는 이 유비퀴틴 리가아제 복합체가 배아에서 사지의 성장에 중요하다는 것이다. 세레브론의 부재에서, DDB1은 DNA 손상-결합 단백질로서 작용하는 DDB2와 복합체를 형성한다.

[0007] 다수의 면역 장후의 치료를 위해 승인된 탈리도마이드(thalidomide)는 다발성 골수종을 포함하는 특정한 종양 질병의 치료에도 승인되었다. 다발성 골수종 외에도, 탈리도마이드 및 이의 유사체 중 몇몇은 현재 다양한 다른 유형의 암 치료에 사용하기 위해 연구 중에 있다. 탈리도마이드의 항-종양 활성의 정확한 메커니즘은 여전히 밝혀지지 않았지만, 혈관 신생을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이미드의 생물학을 논의하는 최근 문헌은 Lu *et al*. *Science* 343, 305 (2014) 및 Kronke *et al*. *Science* 343, 301 (2014)을 포함한다.

[0008] 중요하게, 탈리도마이드 및 이의 유사체, 예를 들어, 포모리나마이오드(pomolinamiode) 및 레나리노마이드(lenalinomide)는 세레브론에 결합하는 것으로 알려져 있다. 이들 제제는 세레브론에 결합하여 다발성 골수종의 성장에 필수적인 전사 인자인 Ikaros (IKZF1) 및 Aiolos (IKZF3)의 유비퀴틴화 및 분해를 유도하도록 복합체의 특이성을 변화시킨다. 사실, 세레브론의 높은 발현은 다발성 골수종의 치료에서 아마이드 약물의 효능 증가와 관련된다.

[0009] 안드로겐 수용체 (Androgen Receptor: AR)는 안드로겐, 예컨대, 테스토스테론 및 디하이드로테스토스테론에 의

해 활성화되는 핵 호르몬 수용체 부류에 속한다[Pharmacol. Rev. 2006, 58(4), 782-97; Vitam. Horm. 1999, 55:309-52.]. 안드로겐의 부재에서, AR은 시토졸(cytosol)에서 열 충격 단백질 90(Heat Shock Protein 90: Hsp90)에 의해 결합된다. 안드로겐이 AR을 결합하는 경우, 이의 형태는 Hsp90로부터 AR을 방출하고, 핵 이행 신호(Nuclear Localization Signal: NLS)를 노출시키도록 변화된다. 후자는 AR이 핵을 전위시킬 수 있게 하고, 여기서 AR은 남성성에 원인이 되는 유전자 발현을 촉진시키는 전사 인자로서 작용한다(Endocr. Rev. 1987, 8(1): 1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7). AR 결핍은 예전에 정소성 여성화(testicular feminization)로 칭해졌던 안드로겐 무감성 증후군(Androgen Insensitivity Syndrome)으로 이어진다.

[0010] AR은 남성성의 발달에 원인이 되지만, 이는 또한 전립선 암을 포함한 특정 형태의 암에서 잘 문서화된 암유전자이다(Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308). AR 활성의 흔히 측정되는 표적 유전자는 분비되는 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen: PSA) 단백질이다. 전립선 암에 대한 현재 치료 요법은 두 가지 방법에 의해 안드로겐-AR 축을 억제함을 포함한다. 첫 번째 접근은 안드로겐의 감소에 의존적이지만, 두 번째 전략은 AR 기능을 억제하는 것을 목표로 한다(Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12,823-824). 효과적인 표적화된 치료법의 개발에도 불구하고, 대부분의 환자들은 내성이 발달하고, 질환은 진행되었다. 전립선 암의 치료에 대한 대안적인 접근은 AR 단백질을 제거함을 포함한다. AR은 다수 형태의 전립선 암에서 종양형성의 중요한 동인이기 때문에, 이의 제거는 치료적으로 이로운 반응을 야기해야 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 이 기술분야에서는 예를 들어, 암, 전립선 암, 및 케네디 병(Kennedy's Disease)과 같은 비정상 AR 조절 또는 활성과 관련된 질환 및 병태를 위한 효과적인 치료가 지속적으로 필요하다. 그러나, 비특이적인 효과 및 전사 인자와 같은 특정 종류의 단백질을 전적으로 표적화하고 조절할 수 없기 때문에 효과적인 항암제의 개발에 질환이 되고 있다. 이와 같이, 세레브론의 기질 특이성을 활용하거나 강화시키고, 동시에 광범위한 단백질류가 특이성 있게 표적화되고 조절될 수 있도록 "조정가능한(tunable)" 작은 분자 치료제가 치료제로서 매우 유용할 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 개시내용은 분해를 위해 내인성 단백질(endogenous proteins)을 E3 유비퀴틴 리가아제에 모집하는 작용을 하는, 이작용성 화합물, 및 이를 사용하는 방법을 기재한다. 특히, 본 개시내용은 다양한 폴리펩타이드 및기타 단백질 (예컨대, 안드로겐 수용체)의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 유용성을 발견한, 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메릭 (proteolysis targeting chimeric)(PROTAC) 화합물을 제공하며, 상기 다양한 폴리펩타이드 및 기타 단백질은 그 후, 본원에 기재된 바와 같이 이작용성 화합물에 의해 분해되거나 및/또는 다르게는 억제된다. 본 개시내용에서 제공되는 화합물의 이점은 사실상 임의의 단백질류(class) 또는 패밀리(family)로부터 표적화된 폴리 펩타이드의 분해/억제와 일치하는 광범위한 약리학적 활성이 가능하다는 것이다. 또한, 본 설명은 암, 예를 들어, 전립선 암 및 케네디 질병을 포함하는 질병 컨디션의 치료 또는 개선을 위해 본원에 기재된 바와 같이 유효량의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0013] 따라서, 일 견지에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은, 신규한 이미드-계 화합물을 제공한다.

[0014] 추가의 견지에서, 본 개시내용은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (즉, E3 유비퀴틴 리가아제 또는 "ULM" 기에 대한 리간드) 및 표적 단백질을 결합하는 모이어티 (즉, 단백질/폴리펩타이드 표적화 리간드 또는 "PTM"기)를 포함하는 이작용성 또는 PROTAC 화합물을 제공하며, 이는 표적 단백질/폴리펩타이드가 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 위치하여 그 단백질의 분해 (및 억제)를 초래하도록 한다. 바람직한 구현예에서, ULM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (즉, "CLM")이다. 예를 들어, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 나타낼 수 있다:

[0015] PTM-CLM.

[0016] 본원에서 예시된 바와 같은 PTM 및 CLM 모이어티의 각각의 위치 및 이들의 수는 단지 예로서 제공되며 어떠한 방식으로든 화합물을 제한하는 것은 아니다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 이작용성 화합물은 각각의 작용성 모이어티의 수 및 위치가 원하는 바에 따라 다양해질 수 있도록 합성될 수 있다.

[0017] 특정한 구현예에서, 이작용성 화합물은 화학적 링커(linker)("L")를 추가로 포함할 수 있다. 이 예에서, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 나타낼 수 있다;

[0018] PTM-L-CLM,

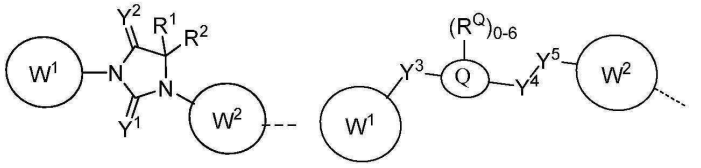
[0019] 여기서, PTM은 단백질/폴리펩타이드 표적화 모이어티(targeting moiety)이고, L은 PTM과 CLM을 연결시키는 화학적 링커 모이어티(linker moiety) 또는 결합이고, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이다.

[0020] 특정한 바람직한 구현예에서, E3 유비퀴틴 리가아제는 세레브론이다. 따라서, 특정의 추가의 구현예에서, 이작용성 화합물의 CLM은 이미드, 아마이드, 티오아마이드, 티오이미드 유래된 모이어티와 같은 케이스트리(chemistries)를 포함한다. 추가의 구현예에서, CLM은 프탈이미도기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 다른 추가의 구현예에서, CLM은 프탈이미도-글루타르이미드기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, CLM은 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 및 이들의 유사체 또는 유도체로 구성되는 그룹의 구성원을 포함한다.

[0021] 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 복수의 CLM, 복수의 PTM, 복수의 화학적 링커 또는 이들의 조합을 포함한다.

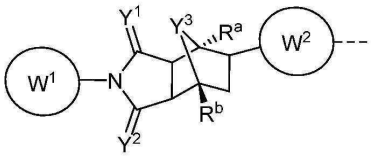
[0022] 일반적인 구조는 예시적인 것이며 각각의 모이어티는 임의의 원하는 순서 또는 배열 형태(configuration), 예를 들어, 각각 CLM-L-PTM 및 PTM-L-CLM로 공간적으로 배열될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0023] 특정한 구현예에서, PTM은 AR 결합 모이어티 (ABM)이다. 특정한 구현예에서, ABM은 하기 구조로부터 선택된다:

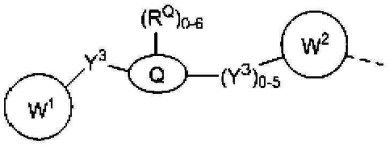


ABM-a ,

ABM-b ,



ABM-c , 및



ABM-d

[0024]

[0025] 여기서:

[0026] W^1은 아릴, 헤테로아릴, 바이사이클릭 또는 바이헤테로사이클릭이며, 1 이상의 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕실 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3로 각각 독립적으로 치환되며;

[0027] Y^1, Y^2는 각각 독립적으로 NR^{Y1}, O, S이고;

[0028] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[0029] Q는 0-6 R^Q로 선택적으로 치환된, 0-4개의 헤테로원자를 가지는, 3-6 원 알리사이클릭(alicyclic) 또는 방향족 고리이며, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시이거나 2개의 R^Q 기는 이에 부착된 원자와 함께 취하여져

서 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하며;

[0030] R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시, 사이클릭, 헤테로사이클릭이거나, R^1, R^2는 이에 부착된 원자와 함께 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하며;

[0031] W^2는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, O, C_{1-6} 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 헤테로아릴, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 1-10 R^{W2}로 각각 선택적으로 치환되며;

[0032] 각각의 R^{W2} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (선형 또는 분지형 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 헤테로알킬 (선형 또는 분지형 선택적으로 치환됨), $-OR^{W2A}$, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬, OC_{1-3}알킬 (선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알리사이클릭 (선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭 (선택적으로 치환됨), 아릴 (선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴 (선택적으로 치환됨), 바이사이클릭 헤테로아릴 또는 아릴, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN이며;

[0033] R^{W2A}는 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형) 또는 C_{1-6} 헤테로알킬 (선형, 분지형)이며, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로 또는 OC_{1-3}알킬로 각각 선택적으로 치환된다.

[0034] 추가의 견지에서, 본 설명은 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 염 형태 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료용 조성물을 제공한다. 치료용 조성물은 환자 또는 대상, 예를 들어 인간과 같은 동물에서 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질병 상태 또는 컨디션(condition)의 치료 또는 개선에 사용될 수 있다. 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같이, 치료용 조성물은 질병, 예를 들어, 암의 치료 또는 개선을 위한 관심 단백질의 분해 및/또는 억제를 수행하는데 사용될 수 있다. 또 다른 견지에서, 본 개시내용은 세포에서 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 특정한 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같이, CLM 및 PTM을 포함하는 이작용성 화합물을 포함하며, 바람직하게는, 본원에 달리 기술된 바와 같이, 링커 모이어티를 통해 연결된 CLM 및 PTM을 포함하는 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 CLM은 PTM에 커플링되고, CLM은 유비퀴틴 경로 단백질 (예, 유비퀴틴 리가아제, 바람직하게는 세레브론과 같은 E3 유비퀴틴 리가아제)을 인식하고, PTM은 표적 단백질을 인식하여, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치하는 경우에, 표적 단백질이 분해가 일어날 수 있고, 따라서, 표적 단백질의 분해/억제 효과 및 단백질 수준의 조절을 초래한다. 본 개시내용에 의해 제공되는 단백질 수준의 조절은 환자의 세포에서 단백질의 수준을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절되는 질병 상태(disease state) 또는 컨디션의 치료를 제공한다.

[0035] 추가의 견지에서, 본 설명은 CLM의 결합 친화도(binding affinity)를 평가 (즉, 결정 및/또는 측정)하는 방법을 제공한다. 특정한 구현예에서, 상기 방법은 시험 제제 또는 관심 화합물, 예를 들어, 이미드 모이어티, 예를 들어, 프탈이미도기, 프탈이미도-글루타르이미드기, 유도된 탈리도마이드(derivatized thalidomide), 유도된 레날리도마이드 또는 유도된 포말리도마이드를 갖는 제제 또는 화합물을 제공하는 단계, 및 세레브론을 결합 및 또는 세리브론의 활성을 억제하는 것으로 알려진 제제 또는 화합물과 비교하여 시험 제제 또는 화합물의 셀레브론 결합 친화력 및/또는 억제 활성을 비교하는 단계를 포함한다.

[0036] 또 다른 견지에서, 본 설명은 대상 또는 환자, 예를 들어 인간과 같은 동물에서 이의 질병, 질환 또는 증상을 치료 또는 개선하는 방법을 제공하며, 이는 이를 필요로하는 대상에게 유효량, 예를 들어, 치료학적 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 조성물은 대상의 질병 또는 질환 또는 증상을 치료 또는 개선하는데 효과적이다.

[0037] 또 다른 견지에서, 본 설명은 본 개시내용에 따른 화합물을 사용하여 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해 효과를 확인하는 방법을 제공한다.

[0038] 전술한 일반적인 유용성 분야는 단지 예로서만 제공되고 본 개시내용 및 첨부된 청구범위의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용의 조성물, 방법 및 공정과 연관된 추가적인 목적 및 이점은 본 청구범위, 설명, 및 실시예에 비추어 이 기술분야의기술자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 다양한 견지 및

구현예는 다양한 조합에서 사용될 수 있으며, 이들 모두는 본 설명에 의해 명시적으로 예기된다. 이들 추가적인 이로운 목적 및 구현예는 본 개시내용의 범위 내에 명시적으로 포함된다. 본 발명의 배경을 명백하게 하고, 그리고 특정한 사례에서, 실시에 관한 추가 상세를 제공하기 위해 본원에서 사용된 간행물 및 다른 자료는 참조로서 편입된다.

[0039] 적용가능하거나 구체적으로 부인되지 않는 한, 본원에 기재된 구현예 중 임의의 하나는, 구현예가 본 개시내용의 다른 견지에 기재되더라도, 임의의 다른 하나 이상의 구현예와 조합될 수 있는 것으로 예기된다. 이와 같이, 전술한 일반적인 유용성 분야는 단지 예로서만 제공되고 본 개시내용 및 첨부된 청구범위의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용의 조성물, 방법 및 공정과 연관된 추가적인 목적 및 이점은 본 청구범위, 설명, 및 실시예에 비추어 이 기술분야의기술자에 의해 인식될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 다양한 견지 및 구현예는 다양한 조합에서 사용될 수 있으며, 이들 모두는 본 설명에 의해 명시적으로 예기된다. 이들 추가적인 이로운 목적 및 구현예는 본 개시내용의 범위 내에 명시적으로 포함된다. 본 개시내용의 배경을 명백하게 하고, 그리고 특정한 사례에서, 실시에 관한 추가의 상세 사항을 제공하기 위해 본원에서 사용된 간행물 및 다른 자료는 참조로서 편입된다.

도면의 간단한 설명

[0040] 본 명세서에 포함되고 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부 도면은 본 개시내용의 여러 구현예를 예시하고, 설명과 함께, 본 개시내용의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 단지 본 개시내용의 구현예를 예시하려는 목적을 위한 것이고, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 더욱이, 본 발명의 목적, 특징 및 이점은 본 개시내용의 예시적인 구현예를 보여주는 첨부 도면과 함께 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도 1a 및 도 1b. PROTAC 작용에 대한 일반적인 원리의 예시. **도 1a:** 예시적인 PROTAC는 안드로겐 수용체 표적화 모이어티(ABM; *어둡게 음영된 직사각형*), E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티, 예컨대 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 (CLM; *밝게 음영된 삼각형*), 및 ABM을 CLM에 커플링시키거나 테더링(tethering)하는 링커 모이어티(L; *검정색 선*)(본원에 기재된 바와 같이, L은 부재하거나 결합 또는 화학적 링커 모이어티일 수 있음)를 포함한다. **도 1b**는 본원에 기재된 바와 같은 PROTAC의 기능적 사용을 예시한다. 간단히, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고 이에 결합하고, ABM은 안드로겐 수용체에 결합하고 이를 모집하며, 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 이를 가져온다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가아제는 E2 유비퀴틴-컨쥬게이팅(conjugating) 단백질과 복합화(complex)되고, 단독으로 또는 E2 단백질을 거쳐 이소펩타이드 결합을 통해 표적 단백질 상에서 리신에 유비퀴틴 (*어두운 원*)의 부착을 촉매작용한다. 폴리-유비퀴틴화된 단백질 (*오른쪽 끝*)은 그 후, 세포의 프로테오소말 기구(proteosomal machinery)에 의한 분해를 위해 표적화된다.

도 2. 예시적인 화합물 1 내지 75 뿐만 아니라 각각의 예시적인 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 일반 스킴을 포함하는 표 2. 또한, 표 2는 각각의 예시적인 화합물에 대한 DC50, Dmax, M/Z+ 및 1H NMR 데이터를 포함한다. DC50 (μM) 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR ELISA의 분해): A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM. Dmax 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR의 분해-최대 억제 (%) AR ELISA): A>50%; B<50 %.

도 3. 예시적인 화합물 76-398 뿐만 아니라 각각의 예시적인 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 일반 스킴을 포함하는 표 3. 또한, 표 3은 각각의 예시적인 화합물에 대한 DC50, M/Z+ 및 1H NMR 데이터를 포함한다. DC50 (μM) 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR ELISA의 분해): A<1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

도 4. 예시적인 화합물 399-427 뿐만 아니라 각각의 예시적인 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 일반 스킴을 포함하는 표 4. 또한, 표 4는 각각의 예시적인 화합물에 대한 DC50, Dmax (%), M/Z+ 및 1H NMR 데이터를 포함한다. DC50 (μM) 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR ELISA의 분해): A<1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

도 5. 예시적인 화합물 428-452를 포함하는 표 5. 또한, 표 5는 각각의 예시적인 화합물에 대한 DC50, Dmax (%), M/Z+ 및 1H NMR 데이터를 포함한다. DC50 (μM) 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR ELISA의 분해): A<1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

도 6. 예시적인 화합물 528을 포함하는 표 6. 또한, 표 6은 각각의 예시적인 화합물에 대한 DC50, Dmax, M/Z+ 및 1H NMR 데이터를 포함한다. DC50 (μM) 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR ELISA의 분해): A<1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM. Dmax 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR의 분해-최대 억제 (%) AR ELISA): A>50%; B<50 %.

도 7. 예시적인 화합물 529-625를 포함하는 표 7. 또한, 표 7은 각각의 예시적인 화합물에 대한 DC50, M/Z+ 및 1H NMR 데이터를 포함한다. DC50 (μM) 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR ELISA의 분해): A<1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 다음은 이 기술분야의 기술자가 본 발명을 실시하는 것을 보조하기 위해 제공된 상세한 설명이다. 이 기술분야의 기술자는 본 개시내용의 사상 또는 범위로부터 벗어나지 않으면서 본원에 기재된 구현예에서 변형 및 변경을 만들 수 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및기타 참고문헌은 이의 전체가 참고로 명백히 포함된다.

[0042] 본 설명은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 및 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 결합하는 모이어티가 안드로겐 수용체 표적 단백질에 결합하는 모이어티에 예를 들어 공유적으로 커플링되는, 본원에 기재된 바와 같은 키메라 구조체(chimeric construct) (예, PROTAC)에 의해 근접하여 위치되면, E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이 표적 단백질, 특히, 안드로겐 수용체를 유비퀴틴화할 수 있다는 놀랍고 예기치 못한 발견에 관한 것이다. 따라서, 본 설명은 선택된 표적 단백질, 예를 들어, 안드로겐 수용체의 유비퀴틴화 및 분해를 위한 화합물, 이를 포함하는 조성물, 및 관련된 사용 방법을 제공한다(**도 1a** 및 **도 1b** 참조).

[0043] 본 설명은 특정한 견지에서 미국 특허 공보 제2014/0356322A1호, 제2015/0291562A1호, 및 제2016/0214972A1호와 관련되며, 이들 모두는 모든 목적 상 이의 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 이 기술 분야의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본 설명에서 사용된 용어는 특정 구현예를 단지 기재하기 위한 것이고 본 발명을 제한하는 것으로 의도된 것은 아니다.

[0045] 값의 범위가 제공되는 경우에, 문맥에서 명백하게 달리기술되지 않으면 (예컨대, 다수의 탄소 원자를 함유하는 기의 경우에, 이러한 경우에 범위 내에 속하는 각 탄소 원자 숫자가 제공됨), 상기 범위의 상한치와 하한치 사이, 그리고 명시된 범위에서 임의의 다른 명시된 또는 그 사이의 값은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한치와 하한치는 더 작은 범위 내에 독립적으로 포함될 수 있고, 또한, 본 발명의 범위 안에 포함되고, 명시된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 제한치에 종속된다. 명시된 범위가 제한치 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우에, 이러한 포함된 제한치의 둘 중 어느 하나를 배제하는 범위는 또한 본 발명에 포함된다.

[0046] 다음의 용어가 본 개시내용을 기재하는데 사용된다. 용어가 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 예에서, 상기 용어는 기술자에 의해 이 분야에서 인식되는 의미로 주어져, 본 발명을 기재함에 있어서 문맥 내에서 해당 용어를 이의 사용에 적용한다.

[0047] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 단수형은 문맥에서 달리 명백하게 지시되지 않는 한 단수형의 문법적 대상 중에서 하나 또는 하나 보다 많은 것 (즉, 적어도 하나)을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예로서, "요소(element)"는 하나의 요소 또는 하나 보다 많은 요소를 의미한다.

[0048] 명세서 및 청구범위에서 본원에 사용된, 구, "및/또는"은 이와 같이 연합된 요소, 즉, 일부 경우에 결합하여 존재하고 다른 경우에 분리적으로 존재하는 요소 중에서 "어느 하나 또는 둘 모두"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 열거된 다중 요소들은 동일한 방식으로, 즉, 이와 같이 연합된 요소 중에서 "하나 이상"인 것으로 해석되어야 하다. 구체적으로 확인된 이들 요소에 관련된 또는 관련 없는 지에 상관없이, "및/또는" 조항에 의해 특정적으로 확인된 요소 이외에, 다른 요소가 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적 예로서, 개방형 언어, 예컨대, "포함하는"과 함께 사용될 때, "A 및/또는 B"에 대한 언급은 일 구현예에서, A 단독 (B 이외에 요소를 선택적으로 포함); 또 다른 구현예에서, B 단독 (A 이외에 요소를 임의로 포함); 추가의 또 다른 구현예에서, A와 B 모두 (다른 요소를 선택적으로 포함);기타 등등을 지칭할 수 있다.

[0049] 명세서에서 및 청구항에서 본원에 사용되는 "또는"은 상기 정의된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 하다. 예를 들어, 목록 내에 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적으로, 즉, 요소의 숫자 또는 목록 중에서 적어도 하나뿐만 아니라 하나 보다 많은, 그리고, 선택적으로, 추가 열거되지 않은 항목을 포함하는 것으로 해석된다. 용어가 명확하게 반대로 지시되는 경우에만, 예컨대, "중에서 단지 하나" 또는 "중에서 정확하게 하나" 또는, 청구범위에서 사용될 때, "구성되는"은 요소의 숫자 또는 목록 중에서 정확하게 하나의 요소의 포함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 배타적인 용어, 예컨

대, "어느 하나," "중에서 하나", "중에서 단지 하나", 또는 "중에서 정확하게 하나"가 선행될 때에만, 배타적 대안 (즉, "한 가지 또는 다른 것, 하지만 둘 모두는 아님")을 지시하는 것으로 해석된다.

[0050] 수치 또는 범위와 관련되어 본원에서 사용되는 용어 "약" 등은 실제 및/또는 이론적 제한으로 인해 이 기술분야에서 인식되거나 용인되는 특정 수준의 변화가 존재한다는 사실을 반영한다. 예를 들어, 중요하지 않은 변화는 특정 장치(device)가 작동되고/거나 측정이 이루어지는 방식에서 내재하는 변화로 인해 용인된다. 상기에 따르면, 구 "약"은 일반적으로 표준 편차 또는 표준 오류 내에서 값을 포함하기 위해 사용된다.

[0051] 청구범위에서뿐만 아니라 상기 명세서에서, 모든 이행 어구(transitional phase), 예컨대, "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "가지는(carrying)," "갖는(having)","함유하는(containing)", "수반하는(involving)", "유지하는(holding)", "구성된(composed of)" 등은 개방형-말미, 다시 말하면, 포함하지만, 이로 제한되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 단지 이행 어구 "이루어지는(consisting of)" 및 "필수적으로 이루어지는(consisting essentially of)"만 각각 United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03에서 설명된 바와 같이, 폐쇄, 또는 반-폐쇄 이행 어구이다.

[0052] 명세서에서 및 청구항에서 본원에 사용된 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록에 대한 지칭으로 관용구 "적어도 하나"는 요소의 목록 내에서 이들 요소 중에서 임의의 하나 이상에서 선택되는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 모든 요소 중에서 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니고 요소의 목록 내에 요소의 임의의 조합을 배제하지 않는다. 이러한 정의는 또한, 구체적으로 확인된 이들 요소에 관련된 또는 관련 없는지에 상관없이, 관용구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에 구체적으로 확인된 요소 이외에 요소가 임의로 존재할 수 있다는 것을 허용한다. 따라서, 비제한적 예로서, "A 및 B 중에서 적어도 하나" (또는, 동등하게는, "A 또는 B 중에서 적어도 하나", 또는 동등하게는 "A 및/또는 B 중에서 적어도 하나")는 일 구현예에서, 하나를 초과하는 것을 임의로 포함하는 적어도 하나의 A, 하지만 B가존재하지 않음 (및 B 이외에 요소를 임의로 포함); 다른 구현예에서, 하나를 초과하는 것을 임의로 포함하는 적어도 하나의 B, 하지만 A가 존재하지 않음 (및 A 이외에 요소를 임의로 포함); 추가의 또 다른 구현예에서, 하나를 초과하는 것을 임의로 포함하는 적어도 하나의 A, 그리고 하나를 초과하는 것을 임의로 포함하는 적어도 하나의 B (및 다른 요소를 임의로 포함);기타 등등을 지칭할 수 있다.

[0053] 하나 이상의 단계 또는 행위를 포함하는 본원에 기재된 특정 방법에서, 상기 방법의 단계 또는 행위의 순서는, 문맥에서 달리 지시되지 않는 한, 상기 방법의 단계 또는 행위가 언급되는 순서로 반드시 제한되지는 않는 것으로 또한 이해되어야 한다.

[0054] 용어 "공동-투여" 및 "공동-투여하는" 또는 "병행 요법"은 치료제들이 환자 내에 얼마간, 바람직하게는 유효량에서 동시에 존재하는 한, 동시 투여 (2개 이상의 치료제들의 동시 투여) 및 시간 가변 투여 (추가 치료제 또는 치료제들의 투여와 상이한 시점에 하나 이상의 치료제의 투여) 둘 모두를 지칭할 수 있다. 특정한 바람직한 견지에서, 본원에 기재된 본 발명의 화합물 중 하나 이상은 특히 항암제를 포함하여 적어도 하나의 추가 생물활성제(bioactive agent)와 병행하여 공동투여된다. 특히 바람직한 견지에서, 화합물의 공동-투여는 항암 활성을 포함하여 상승적 활성 및/또는 요법을 유발한다.

[0055] 용어 "효과적인"은 의도된 용도의 문맥 내에서 사용될 때, 이러한 치료를 필요로 하거나 이러한 치료를 받는 대상(subject)의 컨디션, 질환 또는 질병 상태의 증상을 예방하거나, 발생을 억제하거나, 완화시키거나, 지연시키거나, 치료하는(증상을 어느 정도, 바람직하게는 전부 완화시키는) 것을 유발하거나 그러기에 충분한 활성 약학적 성분의 양/용량을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다. 용어 효과적인은 본 출원에서 달리기재되거나 사용되는 모든 다른 유효량 또는 효과적인 농도의 용어, 예를 들어, "유효량/용량", "약학적 유효량/용량" 또는 "치료적 유효량/용량"을 포괄한다.

[0056] 유효량은 질환의 유형 및 중증도, 사용된 조성물, 투여 경로, 치료되는 포유동물의 유형, 고려중인 특정 포유동물의 물리적 특징, 병행되는 약제, 및 의료 분야의 기술자가 인식할 다른 요인들에 의존한다. 정확한 양은 알려져 있는 기술 (예, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed, Lippincott, Williams & Wilkins 참조)을 사용하여기술자에 의해 확인될 수 있다.

[0057] 용어 "약물학적 조성물", "치료용 조성물", "치료적 제형", 또는 "약학적으로 허용가능한 제형"은, 이들의 바람직한 활성, 예를 들어, 전신 투여에 가장 적합한 물리적 위치에 투여되기에 적합한 형태인, 본 개시내용에 의해

제공되는 제제의 효과적인 분배를 가능하게 하는 조성물 또는 제형을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다.

[0058] 용어 "약학적으로 허용가능한" 또는 "약물학적으로 허용가능한"은 적절한 경우에 동물, 또는 인간에게 투여되는 때에 불리한, 알러지 또는 다른 원치않는 반응을 일으키지 않는 독립체 및 조성물을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다.

[0059] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약물학적으로 허용가능한 담체"는 약학적 투여와 상용성 있는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 및 등장 및 흡수 지연제 등을 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다. 적합한 담체는 본원에 참조로 포함되는 당해 분야의 표준 참조 문헌인 Remington's Pharmaceutical Sciences의 가장 최근 판에기재되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 바람직한 예는 물, 식염수(saline), 핑거액(finger's solution), 덱스트로오스 용액, 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 리포솜 및 비-수성 비히클, 예컨대, 고정유가 또한 사용될 수 있다. 약학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 화합물의 사용과 비상용성인 경우를 제외하고, 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 편입될 수 있다.

[0060] 용어 "전신 투여"는 예를 들어, 장 또는 비경구의 투여 경로를 지칭하고, 혈류에서 약물의 전신 흡수 또는 축적 그리고 그 후, 온몸 전체에 결친 분포를 야기하는 제제의 전신 분포를 초래한다. 적합한 형태는, 일부, 예를 들어, 경구, 경피에 대한 또는 주사에 의한 사용 또는 진입 경로에 좌우된다. 이러한 형태는 조성물 또는 제형이 표적 세포(즉, 음으로 하전된 폴리머가 전달되도록 하고자 하는 세포)에 도달하는 것을 방지하지 않아야 한다. 예를 들어, 혈류로 주사되는 약물학적 조성물은 가용성이어야 한다. 다른 요소가 당해기술 분야에 알려져 있고, 독성 및 조성물 또는 제형이 이의 효과를 미치는 것을 방지하는 형태와 같은 고려사항을 포함한다. 전신 흡수를 야기하는 투여 경로는, 제한 없이, 정맥내, 피하, 복강내, 흡입, 경구, 폐내 및 근육내를 포함한다. 약물의 서큘레이션(circulation)으로의 진입 속도는 분자량 또는 크기의 함수인 것으로 밝혀졌다. 본 개시내용의 화합물을 포함하는 리포솜 또는 다른 약물 담체의 사용은 가능하게는, 예를 들어, 특정 조직 유형, 예컨대, 세망내피계(reticular endothelial system: RES)의 조직에서 약물을 국소화시킬 수 있다. 세포, 예컨대, 림프구 및 대식세포의 표면과 약물의 회합을 용이하게 할 수 있는 리포솜 제형이 또한 유용하다.

[0061] 용어 "국소 투여"는 병변 또는 질병 부위에 적절하거나 가까운, 예를 들어, 약 10 cm 이내인 부위로 제제가 전달되는 투여 경로를 지칭한다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정한 화학적 화합물을 지칭하고, 이의 호변체, 위치이성질체, 기하학적 이성질체, 그리고 적용가능한 경우에, 이의 광학 이성질체 (거울상이성질체) 및 다른 입체이성질체 (부분입체이성질체)를 포함하는 입체이성질체뿐만 아니라 문맥에서 적용가능한 경우에, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 유도체 (전구약물 형태 포함)를 포함한다. 문맥에서 이의 사용 내에, 용어 화합물은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 개시된 화합물의 다른 화합물, 예컨대, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체 (라세미 혼합물 포함)뿐만 아니라 특정한 거울상이성질체 또는 거울상이성질성이 농축된 혼합물을 또한 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한, 문맥에서 활성 부위에 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하도록 개질된 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 발명의 화합물을 기재함에 있어서, 다른 것들 중에서, 이들과 연관된 다수의 치환체 및 변형이 기재됨을 언급한다.

[0063] 본원에 기재된 분자는 아래에 전반적으로기재된 바와 같은 안정된 화합물인 것으로 기술자에 의해 이해된다. 결합  이 도시될 때, 이중 결합 및 단일 결합 둘 모두가 나타낸 화합물의 문맥 내에서 표현되거나 이해되며, 원자가 상호작용(valence interactions)에 대한 규칙은 잘 알려져 있다.

[0064] 본원에서 사용되는 "유도체"는 직접적으로, 변형에 의해, 또는 부분 치환에 의해 원래의 화합물로부터 형성된 조성물을 의미할 수 있다. 본원에서 사용되는 "유사체"는 원래의 화합물과 유사하지만 동일하지 않은 구조를 갖는 조성물을 의미할 수 있다.

[0065] 용어 "유비퀴틴 리가아제"는 특정 기질 단백질에 유비퀴틴의 전달을 용이하게 하여, 분해를 위한 기질 단백질을 표적으로 하는 단백질 류를 지칭한다. 예를 들어, 세레블론은 단독으로 또는 E2 유비퀴틴-컨쥬게이팅 효소와 조합하여 표적 단백질 상에서 리신에 대한 유비퀴틴의 부착을 야기하고, 이어서 프로테아좀에 의한 분해를 위한 특정 단백질 기질을 표적으로 하는 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는 단독으

로 또는 E2 유비퀴틴 컨쥬게이팅 효소와 복합으로 표적화된 단백질에 유비퀴틴을 전달하게 하는 원인이 된다. 일반적으로, 유비퀴틴 리가아제는 두 번째 유비퀴틴이 첫 번째 유비퀴틴에 부착되고; 세 번째가 두 번째에 부착되고, 기타 등등이 되도록 다중유비퀴틴화에 관련된다. 다중유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위한 단백질을 표시한다.

[0066] 그러나, 모노-유비퀴틴화에 제한되는 일부 유비퀴틴화 경우가 존재하는데, 여기서는 단지 단일 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가아제에 의해기질 분자에 첨가된다. 모노-유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위해 프로테아좀에 표적화되지 않지만, 그 대신에, 예를 들어, 유비퀴틴을 결합할 수 있는 도메인(domain)을 갖는 다른 단백질에 결합함으로써 그들의 세포 위치 또는기능에서 변경될 수 있다. 더 복잡한 문제는 유비퀴틴 상에서 다른 리신이 E3에 의해 표적화되어 사슬이 만들어질 수 있다는 점이다. 가장 일반적인 리신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는 다중유비퀴틴을 만드는데 사용되는 리신이다.

[0067] 용어 "환자" 또는 "대상(subject)"는 본 개시내용에 따른 조성물로, 예방적 치료를 포함한 치료가 제공되는 세포, 조직, 또는 동물, 바람직하게는 포유동물, 예를 들어, 인간 또는 가축을기재하기 위해 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 특정한 동물, 예컨대, 인간 환자에 특이적인 이들 감염, 컨디션 또는 질환 상태의 치료의 경우에, 용어 환자는 가축, 예컨대, 개 또는 고양이 또는 경작용 동물, 예를 들어, 말, 소, 양 등을 포함한 특정한 동물을 지칭한다. 일반적으로, 본 개시내용에서, 용어 환자는, 상기 용어의 사용의 문맥으로부터 달리 언급되거나 암시되지 않는 한, 인간 환자를 지칭한다.

[0068] **화합물 및 조성물**

[0069] 일 견지에서, 본 개시내용은 단백질 활성을 조절하는데 유용한 화합물을 제공한다. 조성물은 정의된 화학 구조에 따른 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티 (바람직하게는 E3 유비퀴틴 리가아제 단독으로 또는 유비퀴틴의 표적화된 단백질로의 전달에 원인이 되는 E2 유비퀴틴 컨쥬게이팅 효소와 복합으로) 및 바람직하게는 링커를 통해 함께 링킹되거나 커플링되는 단백질 표적화 모이어티를 포함하고, 여기서 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티는 유비퀴틴 경로 단백질을 인식하고, 표적화 모이어티는 표적 단백질 (예를 들어, 안드로겐 수용체)를 인식한다. 이러한 화합물은 본원에서 PROTAC 화합물 또는 PROTACs로 지칭될 수 있다.

[0070] 일 견지에서, 설명은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 ("CLM")인 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 ("ULM")를 포함하는 화합물을 제공한다. 일 구현예에서, CLM은 하기 구조에 따라 화학적 링커기 (L)에 커플링된다:

[0071] L-CLM (I)

[0072] 여기서, L은 화학적 링커기이고 CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이다. 본원에 예시된 화합물에서 모이어티의 수 및/또는 상대적인 위치는 단지 예로서 제공된다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 본원에 기재된 화합물은 각각의 기능적 모이어티의 임의의 원하는 수 및/또는 상대적인 위치로 합성될 수 있다.

[0073] 용어 ULM 및 CLM은 문맥에서 달리 표시하지 않는 한 포괄적인 의미로 사용된다. 예를 들어, 용어 ULM은 세레브론에 결합하는 것(즉, CLM)을 포함한, 모든 ULM을 포함한다. 또한, 용어 CLM은 모든 가능한 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 포함한다.

[0074] 다른 구현예에서, 설명은 직접적으로 또는 화학적 링커 모이어티 (L)을 통해 커플링된(coupled) 복수의 CLM을 포함하는 화합물을 제공한다. 예를 들어, 2 개의 CLM을 갖는 화합물은 다음과 같이 나타낼 수 있다:

[0075] CLM-CLM (Ⅱ) 또는

[0076] CLM-L-CLM (Ⅲ).

[0077] 화합물이 복수의 CLM을 포함하는 특정 구현예에서, CLM은 동일하다. 추가의 구현예에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 CLM에 직접 또는 화학적 링커 (L)를 통해 또는 둘 모두를 통해 커플링된 적어도 하나의 PTM을 추가로 포함한다. 특정의 추가의 구현예에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 복수의 PTM을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, PTM은 같거나, 또는 선택적으로 다르다. PTM이 다른 또 다른 구현예에서, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 다른 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0078] 추가의 구현예에서, 설명은 직접적으로 또는 화학적 링커 (L)를 통해 또는 둘 모두를 통해 커플링된 적어도 2개의 다른 CLM을 포함하는 화합물을 제공한다. 예를 들어, 2 개의 다른 CLM을 갖는 이러한 화합물은 다음과 같이 나타낼 수 있다:

[0079] CLM-CLM'(IV) 또는

[0080] CLM-L-CLM'(V)

[0081] 여기서, CLM'은 CLM과 구조적으로 다른 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물은 복수의 CLM 및/또는 복수의 CLM'를 포함할 수 있다. 추가의 구현예에서, 적어도 2 개의 다른 CLM, 복수의 CLM 및/또는 복수의 CLM'를 포함하는 화합물은 직접 또는 화학적 링커를 통해 또는 둘 모두를 통해 CLM 또는 CLM'에 커플링된 적어도 하나의 PTM을 추가로 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 적어도 2 개의 다른 CLM을 포함하는 화합물은 복수의 PTM을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PTM은 같거나, 선택적으로 다르다. PTM이 다른 또 다른 구현예에서, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 다른 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. 다른 추가 구현예에서, PTM 자체가 ULM 또는 CLM (또는 ULM' 또는 CLM')이다.

[0082] 다른 견지에서, 설명은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 ("CLM")인 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티 ("ULM") 및 AR 결합 모이어티 ("ABM")인 표적 단백질 (즉, 단백질/폴리펩타이드 표적화 리간드 또는 "PTM" 기)에 결합하는 모이어티를 포함하는 이작용성 또는 PROTAC 화합물을 제공한다. 일 구현예에서, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 나타낼 수 있다:

[0083] ABM-CLM (VI),

[0084] 본원에 예시된 바와 같이 ABM 및 CLM 모이어티의 각각의 위치뿐만 아니라 이들의 수는 단지 예로서 제공되며 어떠한 방식으로든 화합물을 제한하려는 의도는 아니다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 이작용성 화합물은 각각의 기능성 모이어티의 수 및 위치가 원하는대로 다양해질 수 있도록 합성될 수 있다.

[0085] 특정 구현예에서, 화합물은 하기 일반 구조를 갖는다: ABM-L, 여기서, ABM은 본원에 기재된 바와 같은 AR 결합 모이어티이고, L은 화학적 링커 모이어티, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 링커 또는 선택적으로 결합이다.

[0086] 특정 구현예에서, 이작용성 화합물은 화학적 링커 ("L")를 추가로 포함한다. 이 예에서, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 나타낼 수 있다:

[0087] ABM-L-CLM (VII)

[0088] 여기서, ABM은 본원에 기재된 바와 같은 AR 결합 모이어티이고, CLM은 본원에 기재된 바와 같은 세레브론 E3 리가아제 결합 모이어티이고, L은 화학적 링커 모이어티, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 링커 또는 선택적으로 결합이며, ABM와 CLM을 링크한다.

[0089] 또한, CLM은 모든 가능한 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 포함한다. CLM기 및 ABM기는 링커의 케미스트리에 적합하고 안정한 임의의 공유 결합을 통해 링커기에 공유 결합될 수 있다.

[0090] 특정 구현예에서, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 (CRBN)의 리간드인 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, CLM은 "이미드"류의 분자로부터의 케모타입(chemotype, 화학형)을 포함한다. 특정의 추가 구현예에서, CLM은 프탈이미도기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 다른 추가의 구현예에서, CLM은 프탈이미도-글루타르이미드 그룹 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, CLM은 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 이의 유사체 또는 유도체로 구성되는 그룹의 구성원을 포함한다.

[0091] 일반적인 구조는 예시적인 것이며, 각각의 모이어티는 임의의 원하는 순서 또는 배치(configuration), 예를 들어 각각 CLM-L-ABM 및 CLM-L-ABM으로 배열될 수 있음을 이해할 것이다. 특정의 추가의 구현예에서, 화합물은 복수의 E3 리가아제 결합 모이어티 및/또는 복수의 ABM을 포함한다.

[0092] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 복수의 ABM (AR의 같은 또는 다른 위치를 표적으로 함), 복수의 CLM, 하나 이상의 ULM (즉, 다른 E3 유비퀴틴 리가아제에 특이적으로 결합하는 모이어티, 예, VHL) 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 구현예 중 임의의 견지에서, ABM, CLM 및 ULM은 직접적으로 또는 하나 이상의 화학적 링커 또는 이들의 조합을 통해 커플링될 수 있다. 화합물이 복수의 ULM을 갖는 추가의 구현예에서, ULM은 동일한 E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 것일 수 있거나, 또는 각각의 개별적인 ULM이 다른 E3 유비퀴틴 리가아제에 특이적으로 결합할 수 있다. 화합물이 복수의 ABM을 갖는 다른 추가의 구현예에서, ABM은 같거나, 또는 선택적으로 다르다.

[0093] 화합물이 복수의 CLM을 포함하는 특정 구현예에서, CLM은 같거나, 선택적으로 다르다. 추가의 구현예에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 CLM에 직접 또는 화학적 링커 (L)을 통해 또는 둘 모두를 통해 커플링된 적어도 하나의 ABM을 추가로 포함한다. 특정의 추가의 구현예에서, 복수의 CLM을 포함하는 화합물은 복수의 ABM을 추가로 포함한다. 다른 추가의 구현예에서, ABM은 같거나, 선택적으로 다르다.

[0094] 특정 구현예에서, ABM-L-CLM을 형성하지 않고, ABM은 단독으로 단백질 활성을 조절하는데 바람직한 특성을 제공한다.

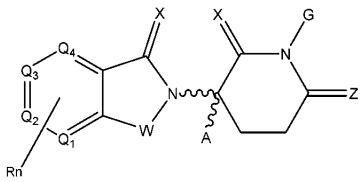
[0095] 본원에 기재된 화합물의 임의의 견지 또는 구현예에서, 달리 명시하지 않는 한, 화합물은 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0096] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 (동일하거나 다른 단백질 표적을 표적으로 하는) 복수의 PTM, 복수의 ABM, 복수의 CLM, 하나 이상의 ULM (즉, 다른 E3 유비퀴틴 리가아제에 특이적으로 결합하는 모이어티, 예를 들어, 세레브론) 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, PTM, ABM, CLM 및 ULM은 직접적으로 또는 하나 이상의 화학적 링커 또는 이들의 조합을 통해 커플링될 수 있다. 화합물이 복수의 ULM을 갖는 추가의 구현예에서, ULM은 동일한 E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 것이거나, 각각의 개별적인 ULM은 다른 E3 유비퀴틴 리가아제에 특이적으로 결합할 수 있다. 화합물이 복수의 PTM을 갖는 다른 추가의 구현예에서, PTM은 동일한 표적 단백질에 결합할 수 있거나 각각의 개별적인 PTM은 다른 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있다.

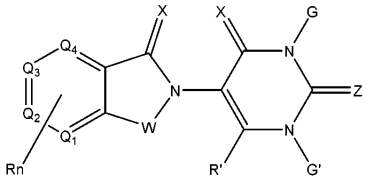
[0097] **예시적인 CLM**

[0098] 네오-이미드(Neo-imide) 화합물

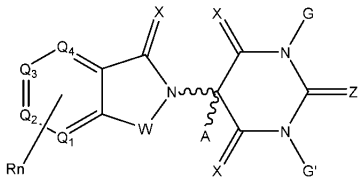
[0099] 일 견지에서, 본 설명은 세레브론의 결합 및/또는 억제에 유용한 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 상기 화합물 또는 CLM은 하기 화학 구조로 구성되는 그룹으로부터 선택된다:



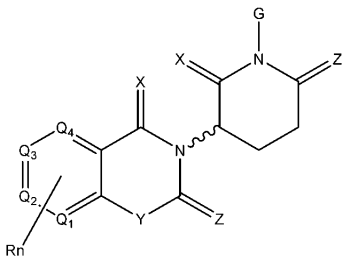
(a)



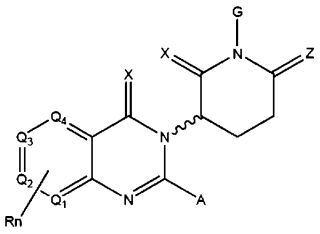
(b)



(c)

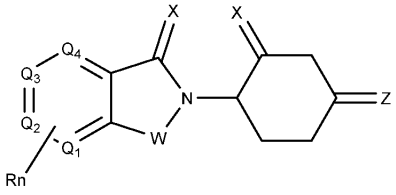


(d)



(e)

및



(f)

[0100]

[0101] 여기서:

[0102] W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH 및 N-알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0103] Y는 CH_2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0104] X와 Z 모두가 H_2일 수 없음을 제외하고, X 및 Z는 각각 독립적으로 O, S 또는 H_2이며,

[0105] G 및 G'는 H, 알킬(선형 또는 분지형, R'로 선택적으로 치환됨), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'로 선택적으로 치환된 CH_2-헤테로사이클릴, 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0106] Q_1-Q_4는 각각 독립적으로 R', N, 또는 N-옥사이드로부터 선택적으로 치환된 C이며;

[0107] A는 H, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), 사이클로알킬(선택적으로 치환됨), Cl, H 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0108] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤타릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5, -R'NR'R", (-R'O)$_n$R", 또는 -OCF_3를 포함하지만, 이에 제한되지 않으며;

[0109] R' 및 R"는 결합, H, 알킬(선형, 분지형), 사이클로알킬, 아릴, 헤타릴, 헤테로사이클릴 또는 -C(=O)R로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이의 각각은 선택적으로 치환되며;

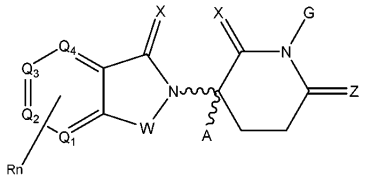
[0110] n은 1-10의 정수(예, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)이며;

[0111] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내며;

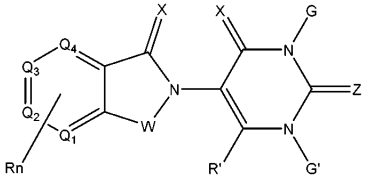
[0112] R_n은 1-4의 독립적인 작용기 또는 원자를 포함하고, 선택적으로 이중 하나는 ABM, 화학적 링커기 (L), ULM, CLM(CLM'), 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 개질된다.

[0113] 예시적인 CLM

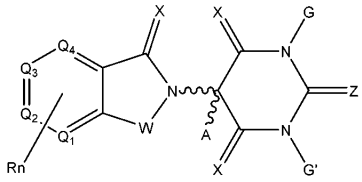
[0114] 본원에 기재된 임의의 화합물에서, CLM은 다음 그룹으로부터 선택된 화학 구조를 포함한다:



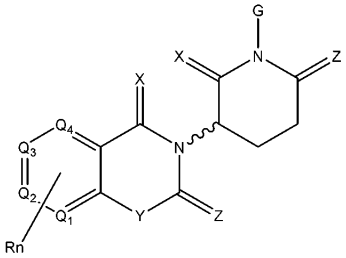
(a)



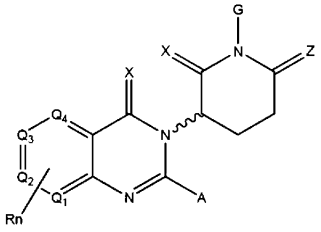
(b)



(c)

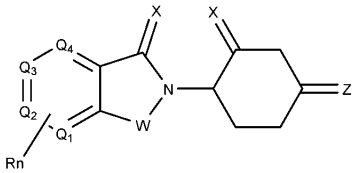


(d)



(e)

및



(f)

[0115]

[0116] 여기서:

[0117] W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH 또는 N-알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이고;

[0118] X와 Z 모두가 H_2일 수 없음을 제외하고, X 및 Z는 각각 독립적으로 O, S 또는 H_2이며,

[0119] Y는 CH_2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0120] Z는 O, S 및 H_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0121] G는 H, 알킬(선형 또는 분지형), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 벱질이고, 각각은 R'로 선택적으로 치환되며;

[0122] Q_1-Q_4는 각각 독립적으로 R', N, 또는 N-옥사이드로부터 선택적으로 치환된 C이며;

[0123] A는 C_1-C_6 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), 사이클로알킬(선택적으로 치환됨), H, Cl 또는 F이고;

[0124] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_nR"$, -아릴, -헤테로아릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, -SF_5, 또는

$-OCF_3$이며;

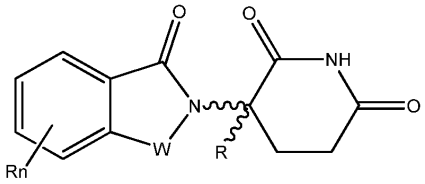
[0125] R' 및 R"는 각각 독립적으로 결합, H, N, N-옥사이드, 알킬(선형, 분지형), 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭(heterocyclic), -C(=O)R, 또는 헤테로사이클릴(heterocyclyl)이며, 이의 각각은 선택적으로 치환되며;

[0126] n은 1-10의 정수이고;

[0127] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내며;

[0128] R_n은 1-4의 독립적인 작용기 또는 원자를 포함하고, 선택적으로 이중 하나는 ABM, 화학적 링커기 (L), ULM, CLM(CLM'), 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 개질된다.

[0129] 본원에 기재된 특정한 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음의 그룹으로부터 선택된 화학 구조를 포함한다:



[0130]

[0131] 여기서:

[0132] W는 CH_2, C=O, NH 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0133] R은 H, 메틸, 또는 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨)이며;

[0134] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내며;

[0135] Rn은 1-4의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로, 이중 하나는 ABM, 화학적 링커기 (L), ULM, CLM (또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 개질된다.

[0136] 용어 "독립적으로"는 적용에 따라 독립적으로 가변하고, 독립적으로 적용되는, 가변성을 나타내는 것으로 본원에 사용된다.

[0137] 용어 "알킬"은 이의 문맥 내에서 선형, 분지쇄형 또는 환형의 완전히 포화된 탄화수소 라디칼 또는 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_{10}, 더욱 바람직하게는 C_1-C_6, 대안적으로 C_1-C_3 알킬기를 의미하되, 이는 임의로 치환될 수 있다. 알킬기의 예는, 다른 것 중에서, 메틸, 에틸, n-부틸, sec-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 아이소프로필, 2-메틸프로필, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실에틸 및 사이클로헥실이다. 특정 구현예에서, 알킬기는 할로겐 그룹 (At, Br, Cl, F, 또는 I)으로 말단-캡(end-cap)된다. 특정한 바람직한 구현예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 데할로게나아제 효소(dehalogenase enzymes)에 공유 결합하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물은 일반적으로, 원위 말단 상에서 할로겐 치환체 (종종, 염소 또는 브롬)를 갖는 알킬기에서 종결하는 측쇄 (종종, 폴리에틸렌 글리콜기를 통해 연결됨)를 함유하는데, 이는 그러한 모이어티(moiety)를 함유하는 화합물의 단백질로의 공유 결합을 유발한다.

[0138] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 C=C 결합을 함유하는 선형, 분지쇄형 또는 환형 C_2-C_{10} (바람직하게는 C_2-C_6) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0139] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 C≡C 결합을 함유하는 선형, 분지쇄형 또는 환형 C_2-C_{10} (바람직하게는 C_2-C_6) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0140] 용어 "알킬렌"은, 사용되는 경우에, $-(CH_2)_n-$기 (n은 일반적으로 0-6의 정수임)를 지칭하며, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 치환되는 경우, 알킬렌기는 바람직하게는, 메틸렌기 중 하나 이상에서 C_1-C_6 알킬기 (사이클로프로필기 또는 t-부틸기 포함)로 치환되지만, 또한 또는 본원에서 달리 개시된 바와 같은 아미노산 측쇄 또는 하나 이상의 할로기, 바람직하게는 1 내지 3개 할로기 또는 1개 또는 2개 하이드록실기, O-(C_1-C_6 알킬)기로 치환

될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기는 우레탄 또는 알콕시기 (또는 다른기)로 치환될 수 있고, 이는 폴리에틸렌 글리콜 사슬 (1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 6개, 종종 1 내지 4의개 에틸렌 글리콜 유니트의)로 추가로 치환되고, 단일 할로겐기, 바람직하게는 염소기로 치환된 알킬 사슬이 여기에 치환된다 (배타적이진 않지만 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 원위 말단에서). 추가의 다른 구현예에서, 알킬렌 (종종, 메틸렌)기는 아미노산 측쇄기, 예컨대, 천연 또는 비천연 아미노산, 예를 들어, 알라닌, β-알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루타민산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 티로신의 측쇄기로 치환될 수 있다.

[0141] 용어 "비치환된"은 단지 수소 원자로만 치환됨을 의미할 것이다. C_0를 포함하는 탄소 원자의 범위는 탄소가 부재이고 H로 대체됨을 의미한다. 따라서, C_0-C_6인 탄소 원자의 범위는 1, 2, 3, 4, 5 및 6개 탄소 원자를 포함하고, C_0의 경우에, H가 탄소를 대신한다.

[0142] 용어 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"은 독립적으로 (즉, 하나 이상의 치환체가 발생하는 경우에, 각 치환체가 다른 치환체와는 독립적임), 문맥 내에 분자 상에서 어디든지 탄소 (또는 질소) 위치에서 하나 이상의 치환체 (본 개시내용에 따른 화합물에서 모이어티 상에서 독립적으로 5개 이하의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체, 종종 1 또는 2개의 치환체; 및 그들 자체가 추가로 치환될 수 있는 치환체를 포함할 수 있음)를 의미할 것이고, 치환체로서 하이드록실, 티올, 카르복실, 시아노 (C≡N), 니트로 (NO_2), 할로겐 (바람직하게는, 특히 알킬, 특히 메틸기, 예컨대, 트리플루오르메틸 상에서 1, 2 또는 3개 할로겐), 알킬기 (바람직하게는, C_1-C_{10}, 더욱 바람직하게는, C_1-C_6), 아릴 (특히 페닐 및 치환된 페닐, 예를 들어, 벤질 또는 벤조일), 알콕시기 (바람직하게는, 페닐 및 치환된 페닐을 포함한 C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 티오에테르 (C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 아실 (바람직하게는, C_1-C_6 아실), 알킬렌 에스테르 (바람직하게는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴기로 치환되는 부착이 에스테르 작용(function) 보다는 알킬렌기에 있도록)를 포함한 에스테르 또는 티오에스테르 (바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴, 할로겐 (바람직하게는, F 또는 Cl), 아민 (알킬기가 1개 또는 2개 하이드록실기로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬 아민 또는 C_1-C_6 디알킬 아민을 추가로 포함하는 5- 또는 6-원 사이클릭 알킬렌 아민을 포함) 또는 선택적으로 치환된 -N(C_0-C_6 알킬)C(O)(O-C_1-C_6 알킬)기 (이는 단일 할로겐, 바람직하게는 염소 치환체를 함유하는 알킬기가 추가로 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 선택적으로 치환될 수 있음), 하이드라진, 아미도 (이는 바람직하게는 1개 또는 2개 C_1-C_6 알킬기로 치환됨) (1개 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 선택적으로 치환되는 카복사미드를 포함), 알칸올 (바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 또는 알칸산 (alkanoic acid)(바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴)을 포함한다. 본 개시내용에 따른 치환체는, 예를 들어, -$SiR_1R_2R_3$기를 포함할 수 있는데, 여기서 R_1 및 R_2 각각은 본원에서 달리 기재된 바와 같고, R_3은 H 또는 C_1-C_6 알킬기이고, 바람직하게는, 이 문맥에서 R_1, R_2, R_3은 C_1-C_3 알킬기 (아이소프로필 또는 t-부틸기 포함)이다. 전술한 기(group) 각각은 치환된 모이어티에 직접적으로 연결될 수 있거나 또는 대안적으로, 치환체는 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_m$- 또는 대안으로 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_m$-, -$(OCH_2CH_2)_m$- 또는 -$(CH_2CH_2O)_m$-기를 통해, 치환된 모이어티 (바람직하게는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 경우에)에 연결될 수 있고, 상기 기는 상기한 치환체 중에서 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있다. 알킬렌기 -$(CH_2)_m$- 또는 -$(CH_2)_n$-기 또는 다른 사슬, 예컨대, 에틸렌 글리콜 사슬은 상기 확인된 바와 같이, 사슬 상에서 어디든지 치환될 수 있다. 알킬렌기 상에서 바람직한 치환체는 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄 또는 할로겐 또는 C_1-C_6 (바람직하게는 C_1-C_3) 알킬기를 포함하고, 이러한 기들은 1개 또는 2개의 하이드록실기, 1개 또는 2개의 에테르기 (O-C_1-C_6기), 3개 이하의 할로기 (바람직하게는 F) 및 선택적으로 치환된 아마이드 (바람직하게는 상술된 바와 같이 치환된 카복사미드) 또는 우레탄기 (종종, 1개 또는 2개의 C_0-C_6 알킬 치환체를 가짐, 상기 기(들)는 추가로 치환될 수 있음)로 선택적으로 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기 (종종, 단일 메틸렌기)는 1개 또는 2개의 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기, 가장 빈번하게는 메틸 또는 O-메틸기 또는 달리 본원에서 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 개시내용에서, 분자 내에 모이어티는 5개 이하의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 개시내용에서 치환되는 모이어티는 1개 또는 2개 치환체로 치환된다.

[0143] 용어 "치환된" (각 치환체는 임의의 다른 치환체와 독립적임)은 또한, 이의 문맥 내에서 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 아미도, 카르복사미도, 설폰아마이드를 포함한 설폰, 케토, 카복시, C_1-C_6 에스테르 (옥시에스테르 또는 카르보닐에스테르), C_1-C_6 케토, 우레탄 -O-C(O)-NR_1R_2 또는 -N(R_1)-C(O)-O-R_1, 니트로, 시아노 및 아민 (특히, 1개 또는 2개 하이드록실기로 선택적으로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬렌-NR_1R_2, 모노- 또는 디-C_1-C_6 알킬 치환된 아민 포함)의 사용을 의미할 것이다. 이들 기 각각은, 달리 지시되지 않는 한, 문맥 내에서, 1 내지 6개 탄소 원자를 함유한다. 특정 구현예에서, 바람직한 치환체는 치환체의 사용의 문맥에 따라, 예를 들어, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -$(CH_2)_m$- (여기서, m 및 n은 문맥 내에서 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임), -S-, -S(O)-, SO_2- 또는 NH-C(O)-NH-, -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$SH, -$(CH_2)_n$COOH, C_1-C_6 알킬, -$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(OCH_2)_n$OH, -$(CH_2O)_n$COOH, C_1-C_6 알킬, -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, -S(O)$_2$-R_S, -S(O)-R_S (R_S는 C_1-C_6 알킬 또는 -$(CH_2)_m$-NR_1R_2 기이다), NO_2, CN 또는 할로겐 (F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함할 것이다. R_1 및 R_2는 각각, 문맥 내에서, H 또는 C_1-C_6 알킬기 (이는 1개 또는 2개 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로겐기, 바람직하게는 불소로 선택적으로 치환될 수 있음)이다. 용어 "치환된"은 또한, 정의된 화합물 및 사용된 치환체의 화학적 문맥 내에서, 본원에서 달리 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리형 기를 의미할 것이다. 알킬렌기는 본원에서 달리 개시된 바와 같이, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기 (메틸, 에틸 또는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이 바람직하고, 따라서 키랄 중심을 제공함), 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산기의 측쇄, 상기된 바와 같은 아미도기, 또는 우레탄기 O-C(O)-NR_1R_2기 (여기서 R_1 및 R_2는 본원에서 달리 기재된 바와 같음)로 또한 치환될 수 있으며, 비록 다수의 다른 기가 또한 치환체로서 사용될 수도 있다. 다양한 선택적으로 치환된 모이어티는 3개 이상의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체 그리고 바람직하게는 1 또는 2개 치환체로 치환될 수 있다. 화합물 내에 분자의 특정 위치에서 치환이 필요하지만 (주로, 원자가 때문에), 치환이 표시되지 않는 경우에, 상기 치환체는, 치환의 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, H인 것으로 해석되거나 또는 이해됨을 나타낸다.

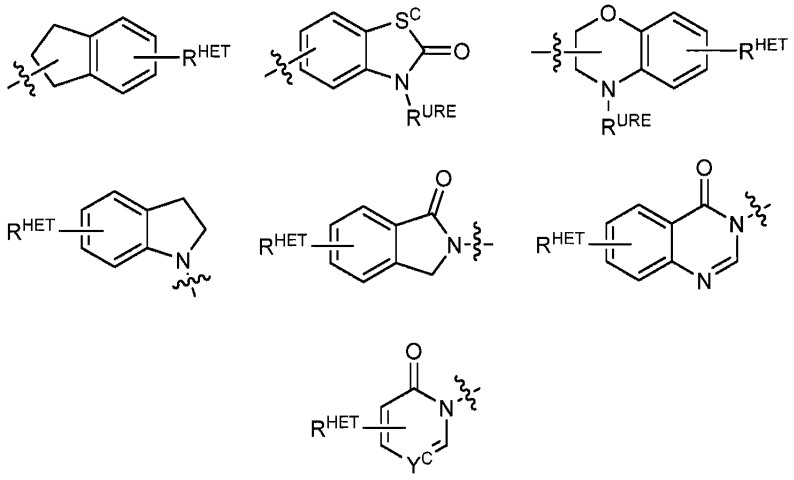
[0144] 용어 "아릴" 또는 "방향족"은 문맥 내에서, 단일 고리 (예, 벤젠, 페닐, 벤질) 또는 축합 고리 (예, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등)를 갖는 치환된 (본원에서 달리 기재된 바와 같이) 또는 비치환된 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 고리(들) 상에서 임의의 사용가능한 안정한 위치에서 또는 제시된 화학 구조에서 달리 지시된 바와 같이 본 개시내용에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴기의 다른 예는 문맥 내에서, 고리 (단일고리형) 내에 하나 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 헤테로고리형 방향족 고리 시스템, "헤테로아릴"기, 예컨대, 다른 것들 중에서, 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 옥사졸 또는 융합된 고리 시스템, 예컨대, 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조푸라잔 등을 포함할 수 있는데, 이것은 상술된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 언급될 수 있는 헤테로아릴기 중에는, 다른 것들 중에서, 질소-함유 헤테로아릴기, 예컨대, 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 아이소인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퓨린, 인다졸, 퀴놀린, 디하이드로퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 디하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노피리다진, 아크리딘, 페난트리딘, 카바졸, 카바졸린, 피리미딘, 페난트롤린, 페나센, 옥사디아졸, 벤즈이미다졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘 및 피리도피리미딘; 황-함유 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 티오펜 및 벤조티오펜; 산소-함유 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 푸란, 피란, 사이클로펜타피란, 벤조푸란 및 이소벤조푸란; 그리고 질소, 황 및 산소 중에서 선택되는 2개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 방향족 헤테로사이클, 예컨대, 티아졸, 티아디졸, 이소티아졸, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 페노티아진, 이속사졸, 푸라잔, 페녹사진, 피라졸옥사졸, 이미다조티아졸, 티에노푸란, 푸로피롤, 피리독사진, 푸로피리딘, 푸로피리미딘, 티에노피리미딘 및 옥사졸이 포함되는데, 이들 모두 선택적으로 치환될 수 있다.

[0145] 용어 "치환된 아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리 또는 복수의 축합 고리 (이들 중에서 적어도 하나는 방향족임)로 구성된 방향족 카르보고리형 기(carbocyclic group)를 지칭하고, 여기서 상기 고리(들)는 하나 이상의 치환체로 치환된다. 예를 들어, 아릴기는 다음에서 선택되는 치환체(들)를 포함할 수 있다: -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)알킬, -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)알킬, -$(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6) 알킬, -$(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)알킬,

-$(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)알킬, 아민, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬) 아민 (여기서 아민 상에서 알킬기는 1 또는 2개 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로 (바람직하게는 F, Cl)기, OH, COOH, C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, 또는 CN기로 선택적으로 치환됨) (이들은 각각 페닐 고리의 오르소-, 메타- 및/또는 파라-위치, 바람직하게는 파라-에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 페닐기 (페닐기 그 자체가 바람직하게는, ULM기를 포함한 ABM기에 부착된 링커기로 치환됨), 및/또는 F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, 또는 CN기 중에서 적어도 하나 (페닐 고리의 오르소-, 메타- 및/또는 파라-위치, 바람직하게는 파라-에서), 나프틸기 (이는 선택적으로 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는 메틸치환된 이속사졸을 포함한 선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸치환된 옥사졸을 포함한 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함한 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 포함한 선택적으로 치환된 이소티아졸, 메틸치환된 피롤을 포함한 선택적으로 치환된 피롤, 메틸이미다졸을 포함한 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸기를 포함한 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸치환된 트리아졸기를 포함한 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로- (바람직하게는, F) 또는 메틸치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기 (여기서 피리딘기는 산소에 의해 페닐기에 연결됨)를 포함한 선택적으로 치환된 피리딘기, 선택적으로 치환된 푸란, 선택적으로 치환된 벤조푸란, 선택적으로 치환된 디하이드로벤조푸란, 선택적으로 치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진 (2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 퀴놀린, 그리고 이들의 조합.

[0146] "카르복실"은 --C(O)OR기를 나타내고, 여기서 R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 이들 일반명의 치환체는 본원에서 정의된 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0147] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤타릴(hetaryl)"은 선택적으로 치환된 퀴놀린 (이는 약물특히분자단(pharmacophore)에 부착되거나 또는 퀴놀린 고리 내에 임의의 탄소 원자 상에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌 (디하이드로인돌 포함), 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진 (2, 3 또는 4-아자인돌리진) 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤즈옥소푸란, 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 옥사졸 (바람직하게는 메틸 치환됨), 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라졸, 선택적으로 치환된 벤조푸란, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 티아졸 (바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸 (바람직하게는 메틸기, 트리아이소프로필실릴기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6 알킬기 또는 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6 알킬기로 치환된 1,2,3-트리아졸), 선택적으로 치환된 피리딘 (2-, 3, 또는 4-피리딘) 또는 다음의 화학 구조에 따른 기를 의미할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다:



[0148]

[0149] 상기 식에서,

[0150] Sc는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[0151] R^{HET}는 H, CN, NO_2, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로기(예, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a이고, 여기서 R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)이고;

[0152] R^{SS}는 H, CN, NO_2, 할로 (바람직하게는 F 또는 Cl), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로기로 치환됨)이고;

[0153] R^{URE}는 H, C_1-C_6 알킬 (바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(이러한 기들 각각은 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진(이들 각각은 선택적으로 치환됨)이고;

[0154] Y^C는 N 또는 C-R^{YC}이고, 여기서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로 (바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로기 (예, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a이고, 여기서 R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기 (바람직하게는 C_1-C_3 알킬)이다.

[0155] 용어 "아릴킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 각각, 아릴 또는 헤테로아릴뿐만 아니라 알킬 및/또는 헤테로알킬 및/또는 상기 정의에 따른 카르보사이클릭(carbocyclic) 및/또는 헤테로사이클로알킬 고리 시스템 둘 모두를 포함하는 기를 지칭한다.

[0156] 본원에서 사용되는 용어 "아릴알킬"은 상기 정의된 알킬기에 부가된 상기 정의된 바와 같은 아릴기를 지칭한다. 아릴알킬기는 알킬기를 통해 부모 모이어티에 부착되고, 여기서 알킬기는 1 내지 6개 탄소 원자이다. 아릴알킬기 내에 아릴기는 상기 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0157] 용어 "헤테로사이클"은 적어도 하나의 헤테로원자, 즉, N, O 또는 S를 함유하고, 방향족 (헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 사이클릭기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 모이어티는 이의 사용의 문맥에 따라, 헤테로사이클의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로아릴기는 본원에서 상기된 것이다.

[0158] 예시적인 헤테로사이클릭은, 다른 것들 중에서, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 디하이드로이미다졸릴, 디하이드로피라닐, 디하이드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 에틸렌우레아, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피리돈, 2-피롤리돈, 피리딘, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, 프탈이미드, 석신이미드, 피라지닐, 피라졸리닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀린, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 테트라히드로티오펜, 옥산, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 티안을 포함한다.

[0159] 헤테로사이클릭기는 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카복시, 카복시알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릭, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO아릴, -SO-헤테로아릴, -SO2-알킬, -SO2-치환된 알킬, -SO2-아릴, 옥소 (=O), 및 -SO2-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되는 구성원으로 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릭기는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가질 수 있다. 질소 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 아이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘,

페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 모르폴리노, 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐, 기타 등등뿐만 아니라 N-알콕시-질소 함유 헤테로사이클을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클릭"은 또한, 임의의 헤테로사이클릭 고리가 벤젠 고리 또는 사이클로헥산 고리 또는 다른 헤테로사이클릭 고리에 융합되는 바이사이클릭기 (예, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 및 테트라히드로퀴놀릴 등)을 포함한다.

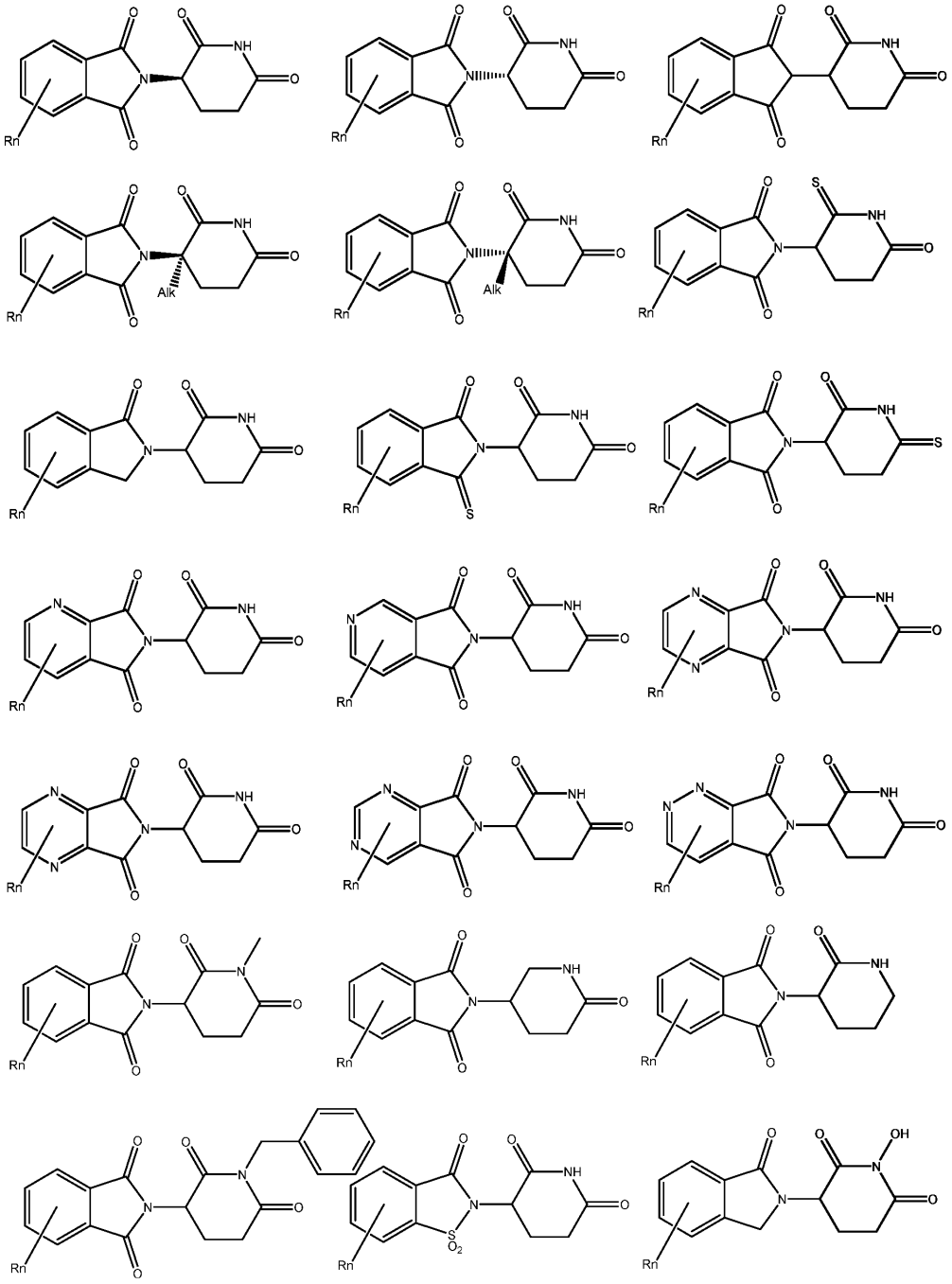
[0160] 용어 "사이클로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬기 또는 사이클로알칸으로부터 유래된 일가 기, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 고리 내에 3 내지 20개 탄소 원자를 갖는 포화된 모노사이클릭 탄화수소기를 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않는다. 용어 "치환된 사이클로알킬"은 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 아미노, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌머캅토, 아릴, 니트로, 머캅토 또는 설포에 의해 치환되는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬기를 의미할 수 있지만, 이로 결코 제한되지 않고, 여기서 이들 일반명의 치환체 기는 본 범례에서 정의된 바와 같은 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0161] "헤테로사이클로알킬"은 이의 사이클릭 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자가 N, O, S 또는 P로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로원자로 대체되는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬기를 지칭한다. "치환된 헤테로사이클로알킬"은 이의 사이클릭 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자가 N, O, S 또는 P로 이루어진 군에서 선택되는 헤테로원자로 대체되는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬기를 지칭하고, 상기 기는 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌머캅토, 아릴, 니트로, 머캅토 또는 설포로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체를 함유하고, 여기서 이들 일반명의 치환체 기는 본 범례에서 정의된 바와 같은 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

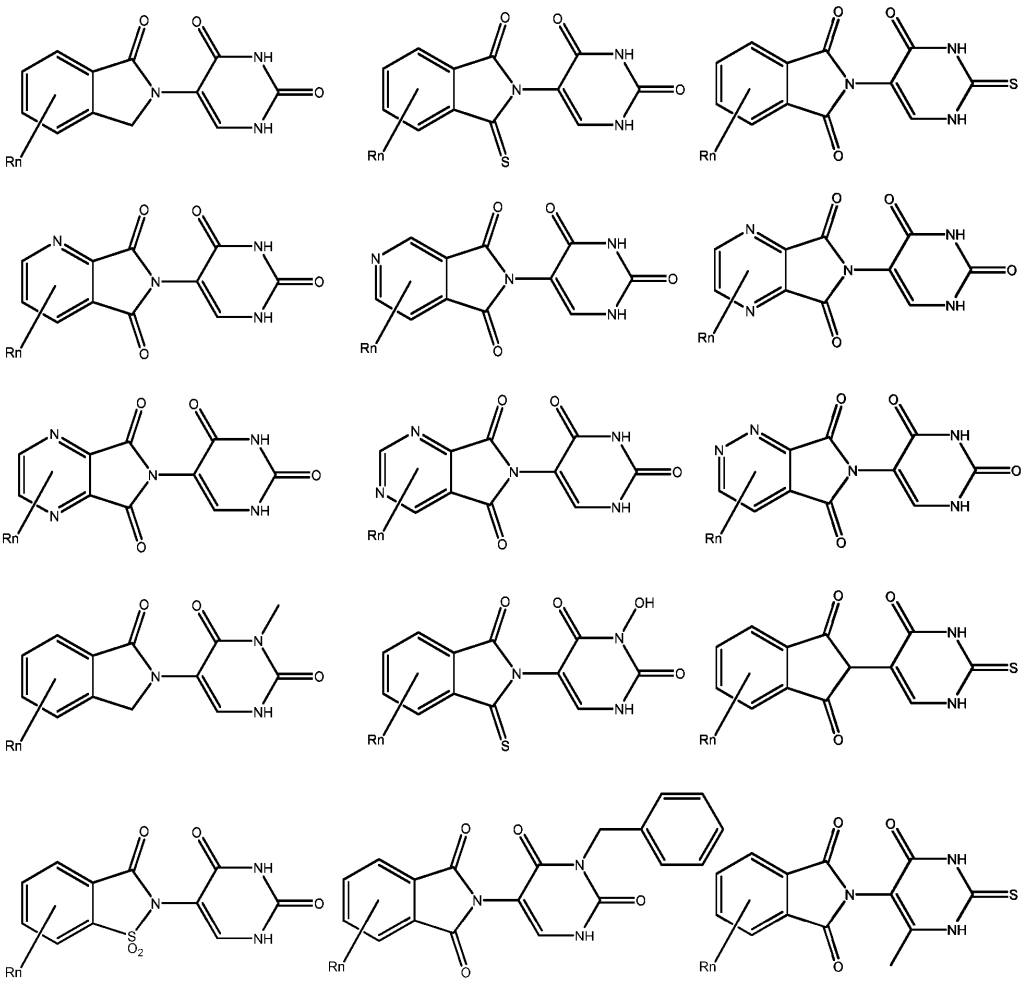
[0162] 용어 "하이드로카빌"은 탄소 및 수소를 함유하고, 완전히 포화된, 부분적으로 불포화된 또는 방향족일 수 있고, 아릴기, 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기를 포함하는 화합물을 의미할 것이다.

[0163] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1-Q4, A, 및 Rn은 링커 및/또는 이에 하나 이상의 ABM, ULM, CLM 또는 CLM' 기가 부착된 링커에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

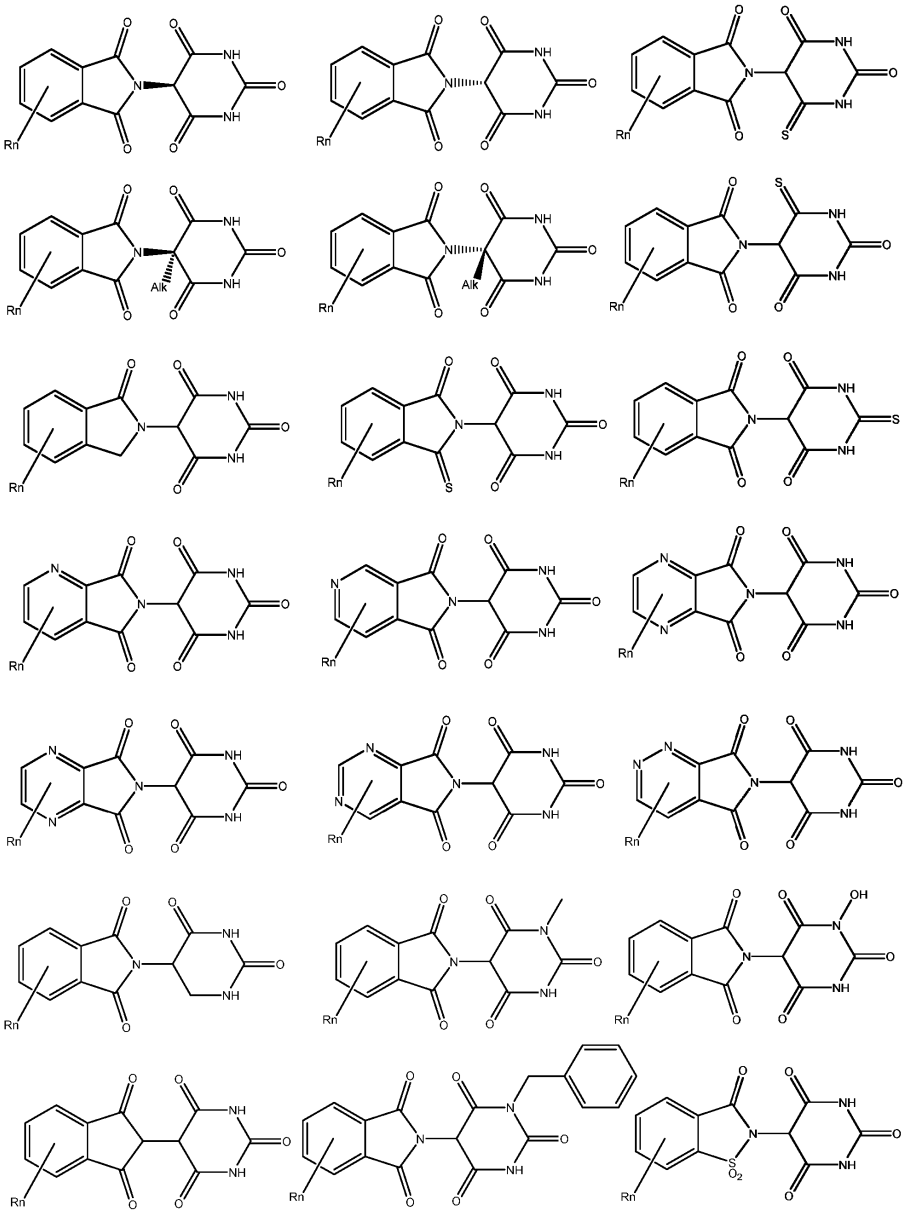
[0164] 보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 하기에 나타낸 것 뿐만 아니라 하기 분자에 나타낸 1 이상의 다른 특징의 조합으로부터 발생하는 '하이브리드' 분자를 포함하며, 여기서 Rn은 1-4의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로, 이의 하나는 ABM, 화학적 링커기 (L), ULM, CLM (또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 개질(변형)된다.



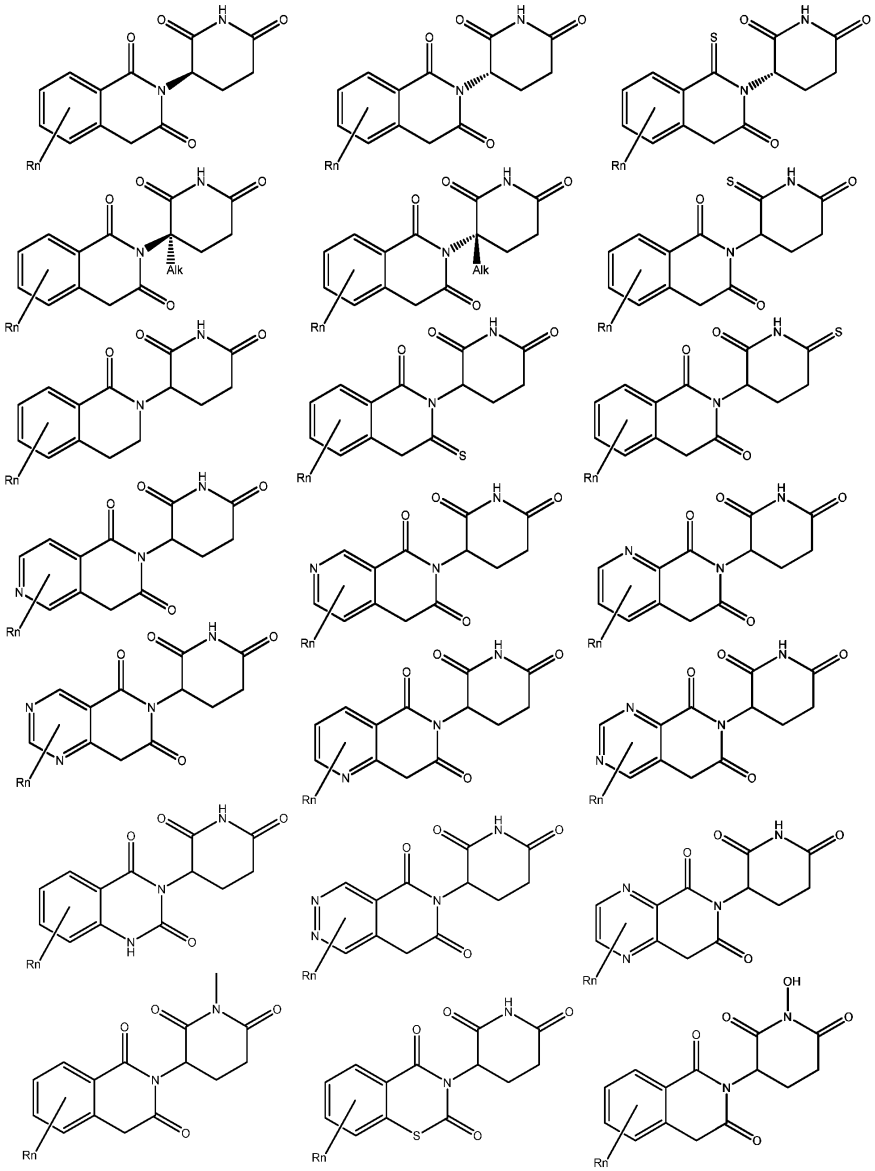
[0165]



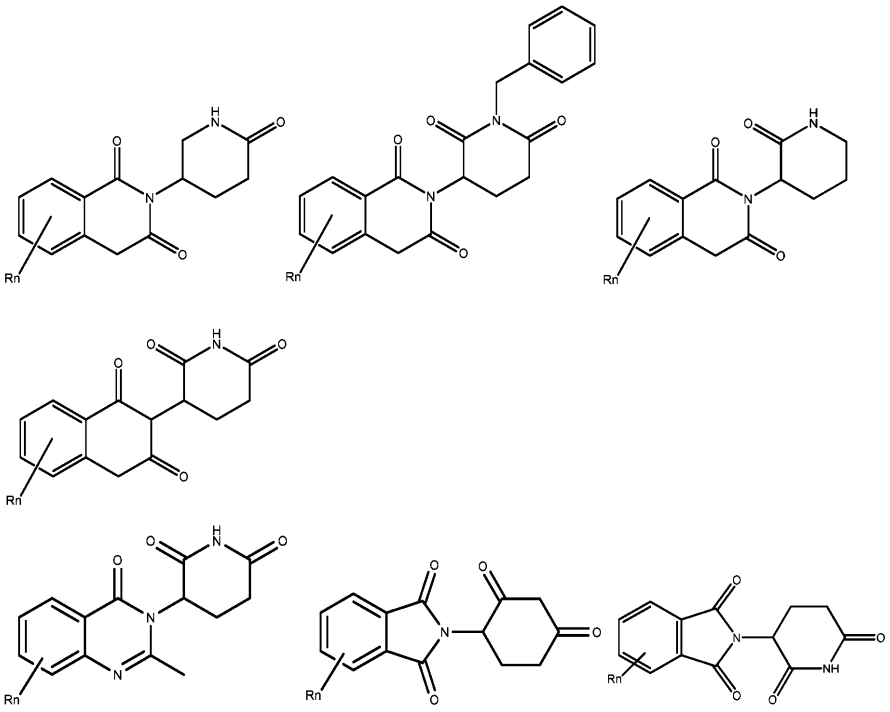
[0166]



[0167]



[0168]



[0169] .

[0170] **예시적인 링커**

[0171] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 화학적 링커 (L)를 통해 하나 이상의 ULM 또는 CLM에 화학적으로 결합되거나 커플링된 하나 이상의 ABM을 포함한다. 특정 구현예에서, 링커기(linker group) L은 하나 이상의 공유 연결된 구조 유니트 (예, $-A_{1\cdots}A_q-$ 또는 $-A_q-$)를 포함하는 기(group)이고, 여기서 A_1은 ABM에 커플링된 기이고, A_q는 ULM에 커플링된 기이다.

[0172] 특정 구현예에서, 링커기 L은 A_q-로부터 선택되고;

[0173] A_q는 ULM 또는 ABM 모이어티에 연결되는 기이고;

[0174] q는 1 이상의 정수이고,

[0175] 여기서, A_q는 결합, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{3-11}사이클로알킬, 0-9 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치화된 C_{5-13} 스피로사이클로알킬, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{3-11}헤테로사이클릴, 0-8 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로사이클로알킬, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치화된 아릴, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^{L1} 또는 R^{L2}는 각각 독립적으로 다른 기에 연결(결합)되어 0-4 R^{L5} 기로 선택적으로 치환되는, 헤테로사이클릴 모이어티 및/또는 사이클로알킬을 형성한다.

[0176] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}는 각각 독립적으로 H, 할로, C_{1-8}알킬, OC_{1-8}알킬, SC_{1-8}알킬, NHC_{1-8}알킬, $N(C_{1-8}$알킬$)_2$, C_{3-11}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로사이클릴, OC_{1-8}사이클로알킬, SC_{1-8}사이클로알킬, NHC_{1-8}사이클로알킬, $N(C_{1-8}$사이클로알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$사이클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)(C_{1-8}$알킬), $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)_2$, CC-C_{1-8}알킬, CCH, CH=CH(C_{1-8}알킬), C(C_{1-8}알킬)=CH(C_{1-8}알킬), C(C_{1-8}알킬)=C(C_{1-8}알킬$)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$알킬$)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}$알킬$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 할로겐, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}알킬, $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, $SONHC_{1-8}$알킬, $SON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $CONHC_{1-8}$알킬, $CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)CONH(C_{1-8}$알킬), N(C_{1-

$_8$알킬)CON(C_{1-8}알킬)$_2$, NHCONH(C_{1-8}알킬), NHCON(C_{1-8}알킬)$_2$, NHCONH$_2$, N(C_{1-8}알킬)SO_2NH(C_{1-8}알킬), N(C_{1-8}알킬)SO_2N(C_{1-8}알킬)$_2$, NHSO_2NH(C_{1-8}알킬), NHSO_2N(C_{1-8}알킬)$_2$, NHSO_2NH$_2$이다.

[0177] 특정 구현예에서, q는 0 이상의 정수이다. 특정 구현예에서, q는 1 이상의 정수이다.

[0178] 특정 구현예에서, 예를 들어, q가 2보다 큰 경우, Aq는 ULM에 연결된 기이고, A_1 및 A_q는 링커 (L)의 구조 유니트를 통해 연결된다.

[0179] 특정 구현예에서, 예를 들어, q가 2인 경우, A_q는 A_1 및 ULM에 연결된 기이다.

[0180] 특정 구현예에서, 예를 들어, q가 1인 경우, 링커기 L의 구조는 -A_1-이고, A_1은 ULM 모이어티 및 ABM 모이어티에 연결된 기이다.

[0181] 특정 구현예에서, 링커 (L)는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 일반 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:

[0182] -NR(CH_2)$_n$-(저급 알킬)-, -NR(CH_2)$_n$-(저급 알콕시)-, -NR(CH_2)$_n$-(저급 알콕시)-OCH_2-, -NR(CH_2)$_n$-(저급 알콕시)-(저급 알킬)-OCH_2-, -NR(CH_2)$_n$-(사이클로알킬)-(저급 알킬)-OCH_2-, -NR(CH_2)$_n$-(헤테로 사이클로알킬)-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(저급 알킬)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(헤테로 사이클로알킬)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-아릴-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(헤테로 아릴)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(사이클로 알킬)-O-(헤테로 아릴)-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(사이클로 알킬)-O-아릴-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(저급 알킬)-NH-아릴-O-CH_2-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-(저급 알킬)-O-아릴-CH_2, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-사이클로알킬-O-아릴-, -NR(CH_2CH_2O)$_n$-사이클로알킬-O-(헤테로 아릴)1-, -NR(CH2CH2)n-(사이클로알킬)-O-(헤테로사이클)-CH_2, -NR(CH2CH2)n-(헤테로사이클)-(헤테로사이클)-CH_2, -N(R1R2)-(헤테로사이클)-CH2; 여기서,

[0183] n은 0 내지 10일 수 있고;

[0184] R은 H, 저급 알킬일 수 있고;

[0185] R1 및 R2는 연결 N과 고리를 형성할 수 있다.

[0186] 특정 구현예에서, 링커 (L)은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 일반 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:

-N(R)-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-OCH2-,

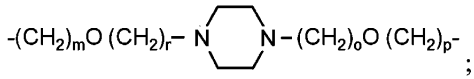
-O-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-OCH2-,

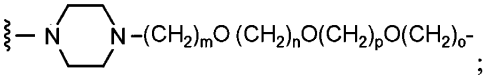
-O-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-O-;

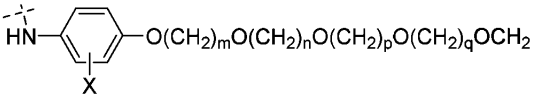
-N(R)-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-O-;

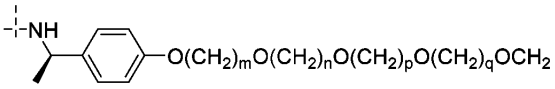
-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-O-;

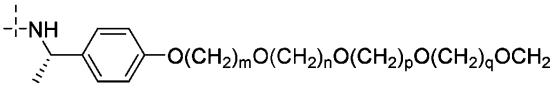
-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-OCH2-;

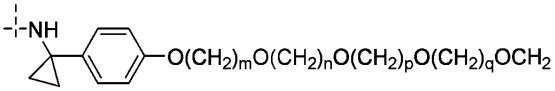

;

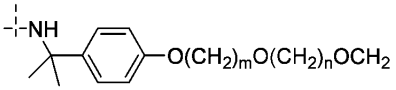

;


;

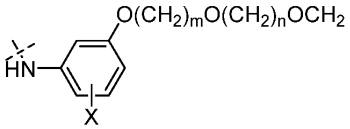

;

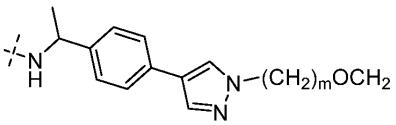

;


;


;

[0187]


; 및


;

[0188]

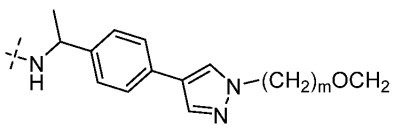
[0189] 여기서, m, n, o, p, q, 및 r은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이며;

[0190] 상기 수가 제로(0)인 경우에, N-O 또는 O-O 결합이 없고,

[0191] R은 H, 메틸 또는 에틸이고;

[0192] X는 H 또는 F이다.

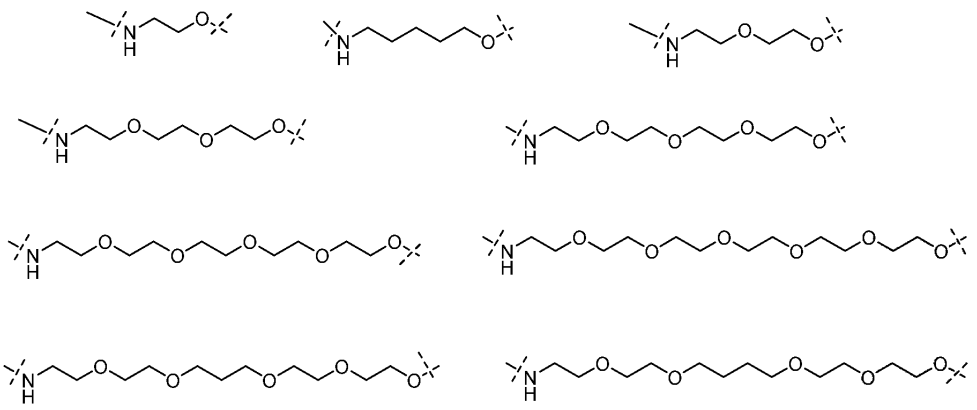
[0193] 특정 구현예에서, 링커 (L)는 일반 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:



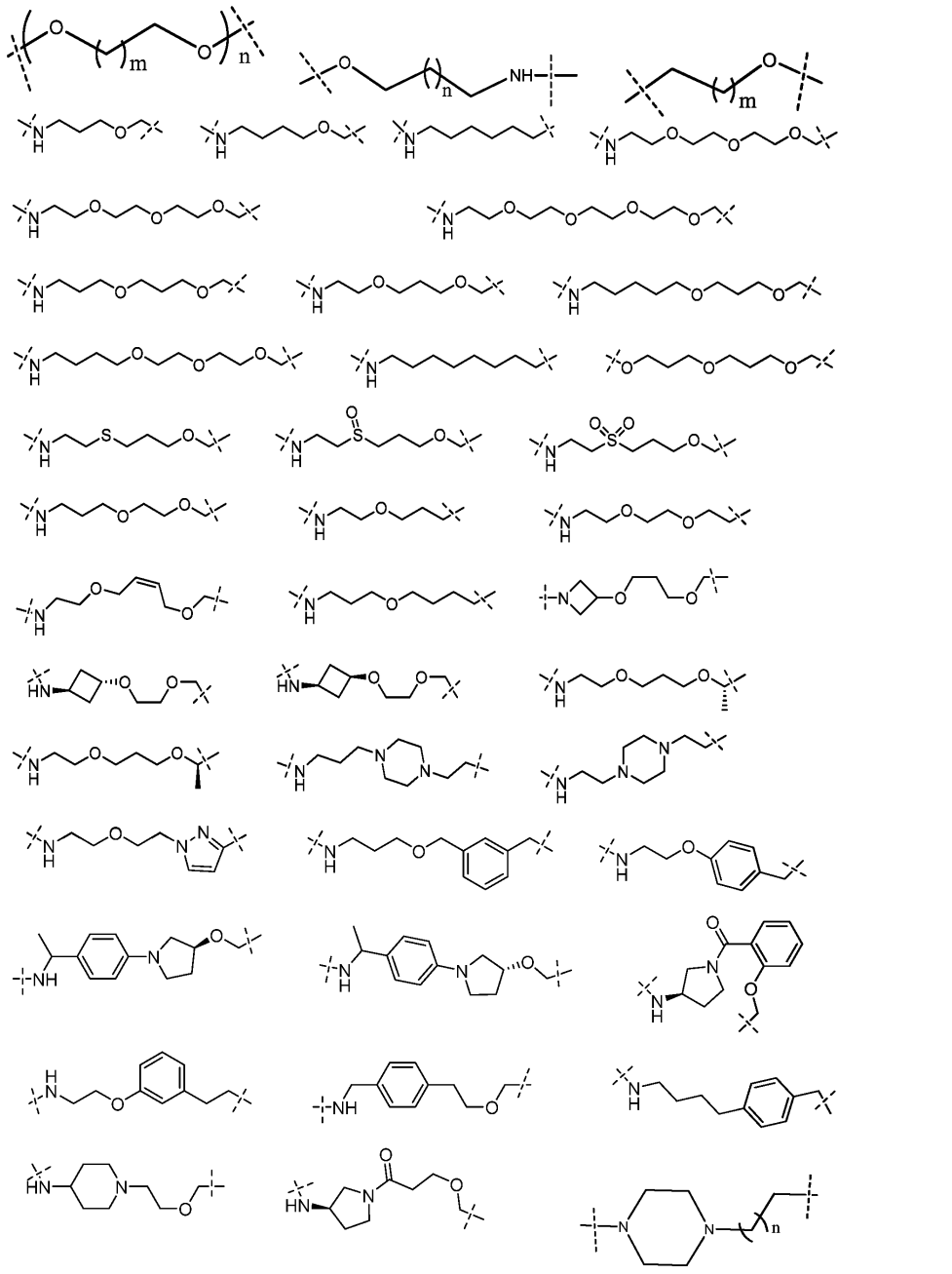
[0194]

[0195] 여기서, m은 2, 3, 4, 5일 수 있다.

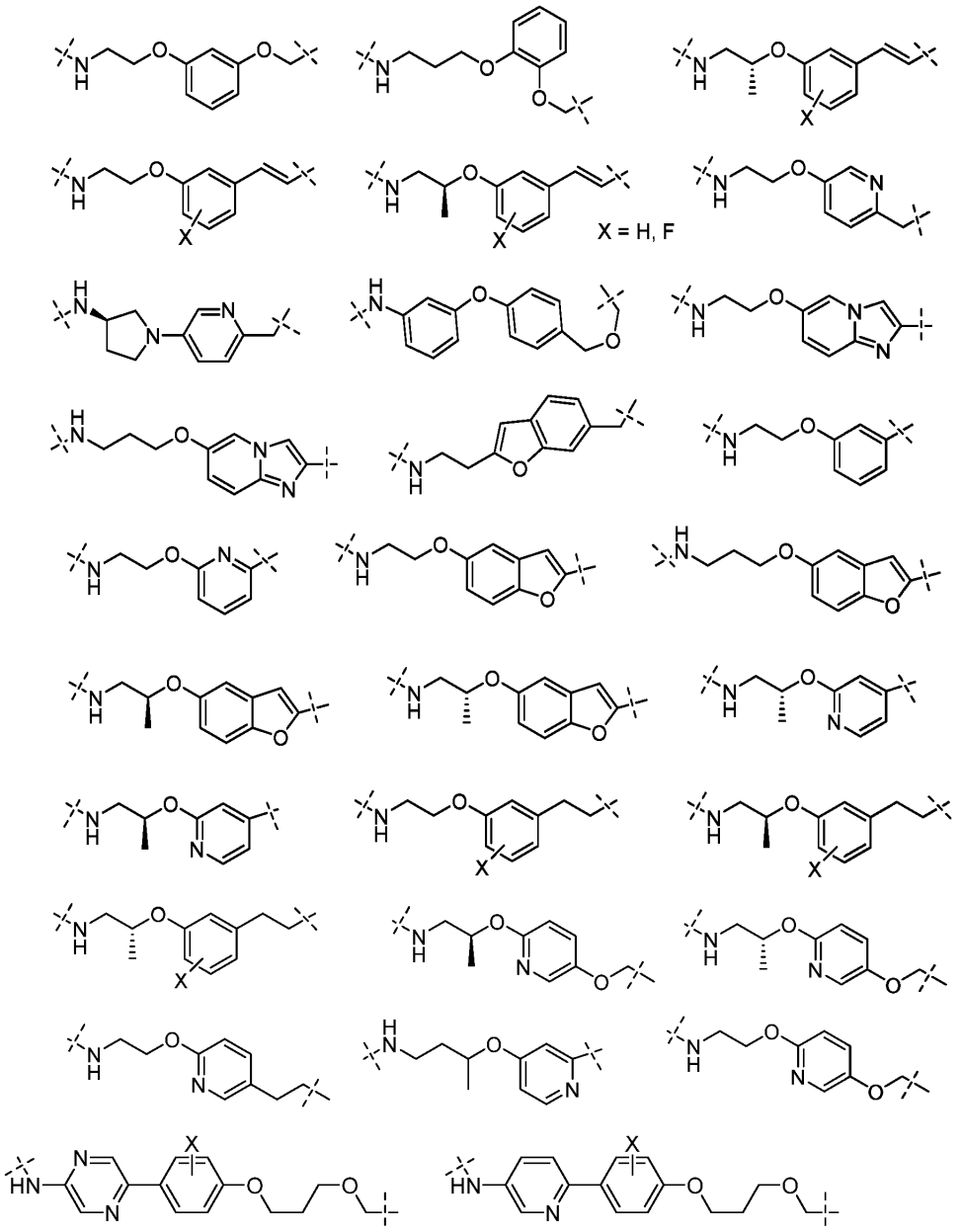
[0196] 특정 구현예에서, 링커 (L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:



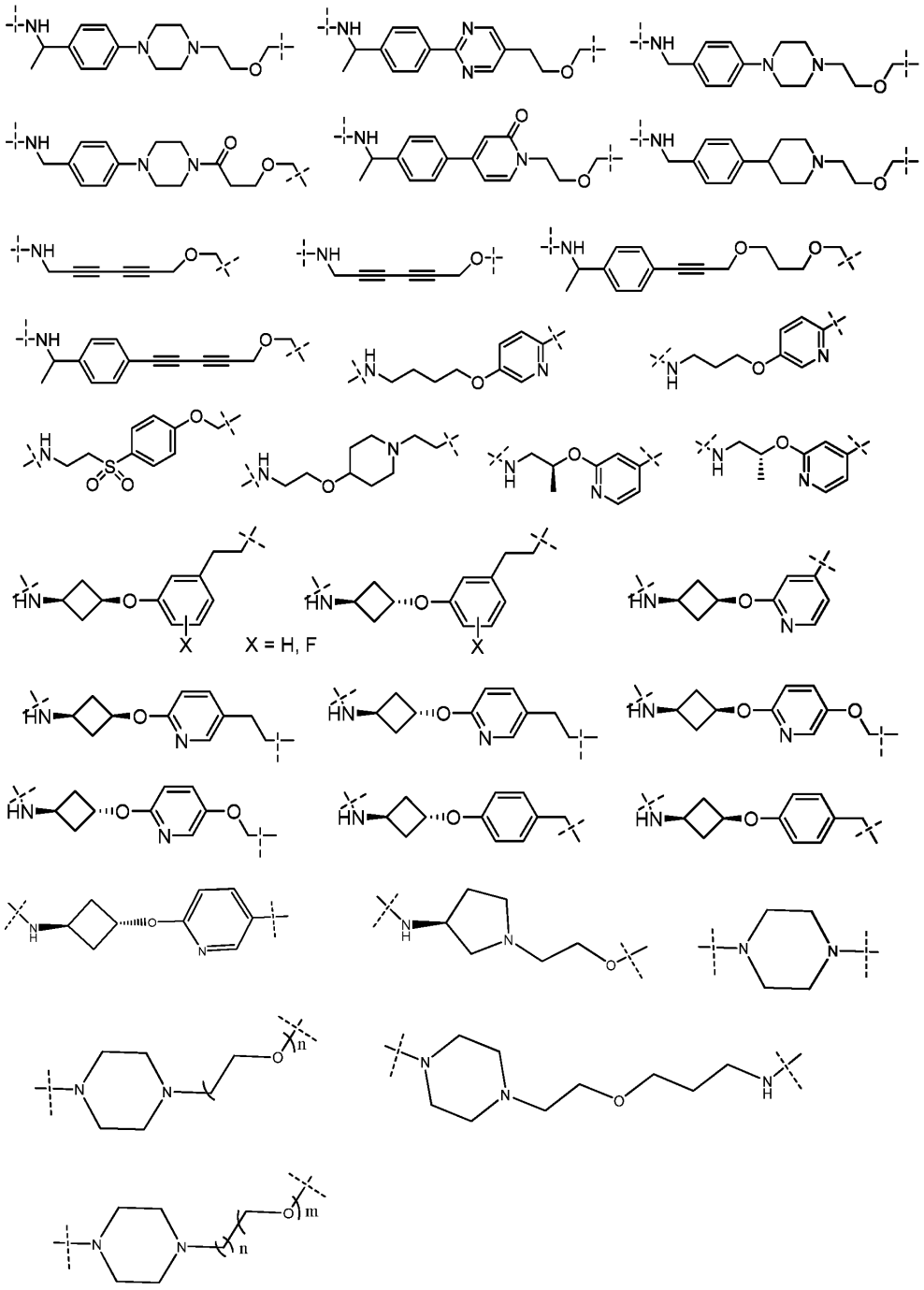
[0197]



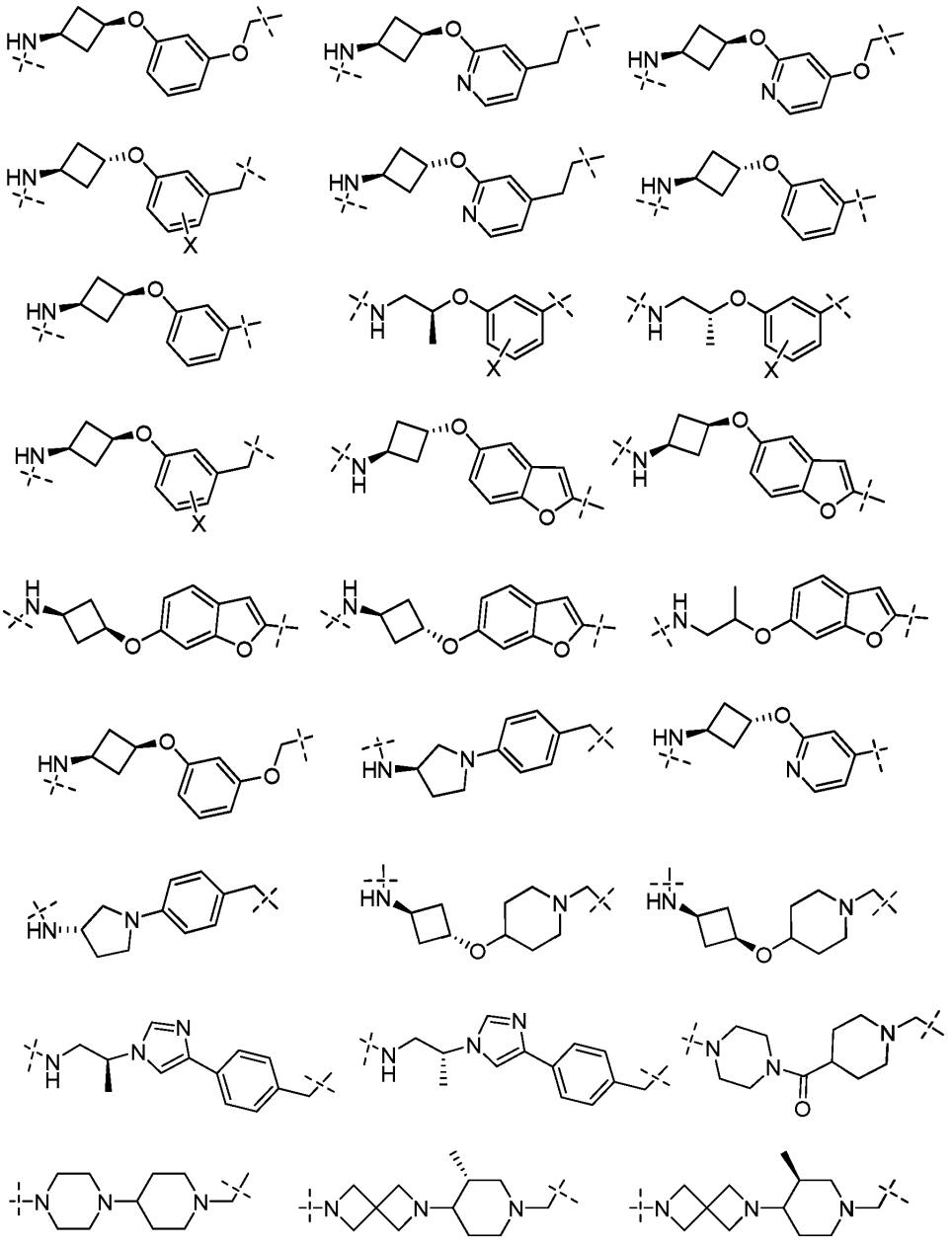
[0198]



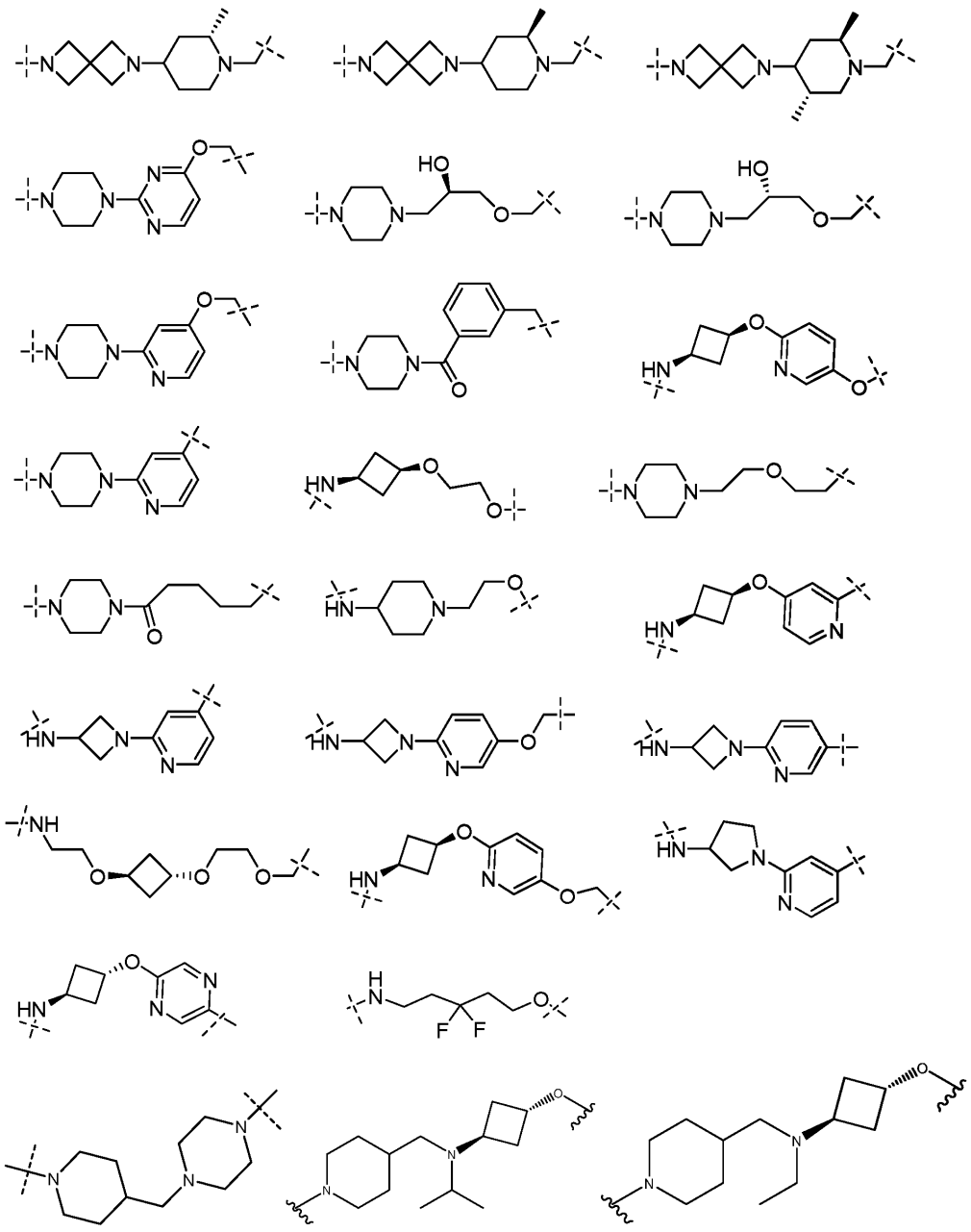
[0199]



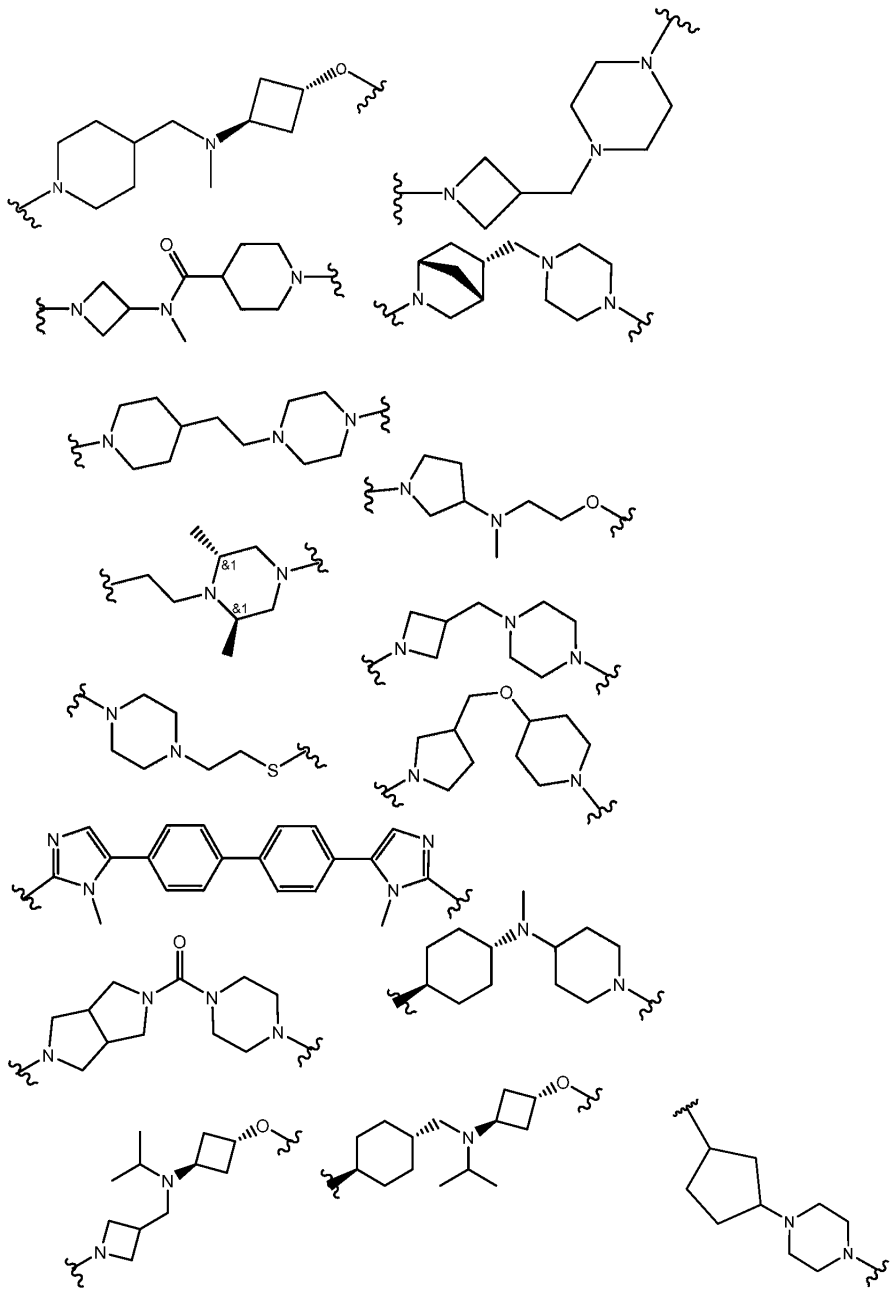
[0200]



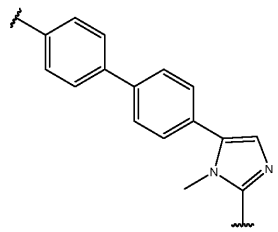
[0201]



[0202]



[0203]



[0204]

[0205] 여기서, n 및 m은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고; X는 H 또는 F이다.

[0206] 추가의 구현예서, 링커기는 1 내지 약 100 에틸렌 글리콜 유니트, 약 1 내지 약 50 에틸렌 글리콜 유니트, 1 내지 약 25 에틸렌 글리콜 유니트, 약 1 내지 10 에틸렌 글리콜 유니트, 1 내지 약 8 에틸렌 글리콜 유니트 및 1 내지 6 에틸렌 글리콜 유니트, 2 내지 4 에틸렌 글리콜 유니트를 갖는 선택적으로 치환된 (폴리)에틸렌글리콜, 또는 선택적으로 치환된, O, N, S, P 또는 Si 원자로 서로 분산배치된(interdispersed) 선택적으로 치환된 알킬기이다. 특정 구현예에서, 링커는 아릴, 페닐, 벤질, 알킬, 알킬렌 또는 헤테로사이클기로 치환된다. 특정 구현

예에서, 링커 비대칭 또는 대칭일 수 있다.

[0207] 본원에 기재된 화합물의 임의의 구현예에서, 링커기는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 모이어티일 수 있다. 일 구현예에서, 링커는 약 1 내지 약 12 에틸렌 글리콜 유니트, 1 내지 약 10 에틸렌 글리콜 유니트, 약 2 내지 약 6 에틸렌 글리콜 유니트, 약 2 내지 5 에틸렌 글리콜 유니트, 약 2 내지 4 에틸렌 글리콜 유니트 크기 범위의 치환된 또는 비치환된 폴리에틸렌 글리콜기이다.

[0208] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 ABM 기; 및 L을 포함하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체이성질체, 용매화물 또는 다형체에 관한 것으로, 상기한 바와 같이, ABM기는 유비퀴틴 리가아제에 의해 유비퀴틴화되는 표적 단백질 (예, 안드로겐 수용체) 또는 폴리펩타이드에 결합하고, 직접 또는 링커 모이어티 L을 통해 ULM기에 화학적으로 링크되거나, ABM은 대안적으로 ULM'기이며 (이는 또한 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이며, 이는 상기한 바와 같이, ULM과 같거나 다르며, 직접 또는 링커 모이어티를 통해 ULM 기에 링크된다); L은 존재하거나 존재하지 않을 수 있고 ULM을 ABM에 화학적으로 (공유 결합으로) 링크하는 상기한 바와 같은 링커 모이어티이다.

[0209] 특정 구현예에서, ULM은 약 200 μM 미만의 IC_{50}으로 E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 활성을 나타내거나 결합한다. IC_{50}은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 형광 편광 분석법에 따라 결정될 수 있다.

[0210] 특정한 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 이작용성 화합물은 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 mM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 μM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 nM 미만의 IC_{50} 를 갖는 활성을 나타낸다.

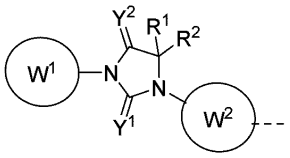
[0211] ULM기 및 ABM기는 링커의 케미스트리(chemistry)에 적합하고 안정한 임의의 기를 통해 링커기에 공유 결합될 수 있지만, 본 개시내용의 바람직한 견지에서, 링커는 바람직하게는 아마이드, 에스테르, 티오에스테르, 케토기, 카바메이트 (우레탄), 탄소 또는 에테르 (이들 각각은 ULM기 및 ABM기의 임의의 장소에 삽입되어 유비퀴틴 리가아제에 대한 ULM기 및 분해되는 표적 단백질에 대한 ABM기의 최대 결합을 제공한다)를 통해 ULM기 및 ABM기에 독립적으로 공유 결합된다. 특정한 바람직한 견지에서, 링커는 ULM 및/또는 ABM기 상에서 선택적으로 치화된 알킬, 알킬렌, 알켄 또는 알킨기, 아릴기 또는 헤테로사이클릭기에 연결될 수 있다.

[0212] **예시적인 안드로겐 결합 모이어티 (ABMs)**

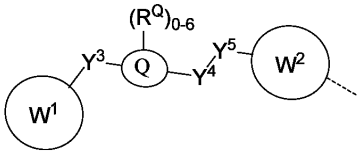
[0213] 다른 견지에서, 본 설명은 특정한 견지 및 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같이, 링커 및/또는 ULM에 커플링되는 AR 결합 모이어티 (ABM)를 제공한다.

[0214] 본원에 기재된 임의의 화합물에서, ABM은 안드로겐 수용체 (AR)에 결합하는 화학적 모이어티를 포함한다. 다양한 안드로겐 수용체 결합 화합물은 다양한 안드로겐 유도체, 예컨대 테스토스테론, 디하이드로테스토스테론 및 메트리볼론(metribolone)(또한 메틸트리에놀론 또는 R1881로 공지됨) 및 비스테로이드성 화합물, 예컨대 바이칼루타마이드, 엔자루타마이드를 포함하여, 문헌에 기재되어 있다. 당업자는 이들 안드로겐 수용체 결합 화합물이 PROTAC 화합물에서 ABM 모이어티로 잠재적으로 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이러한 문헌은, G. F. Allan et. al, *Nuclear Receptor Signaling*, 2003, 1, e009; R. H. Bradbury et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011 5442-5445; C. Guo et. al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012 2572-2578; P. K. Poutiainen et. al, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6316-6327 A. Pepe et. al, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 8280-8297; M. E. Jung et al, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2779-2796을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 이들 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

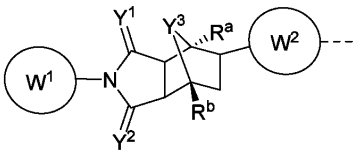
[0215] 특정 구현예에서, ABM는 아래에 나타낸 구조로부터 선택된 구조를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서 파선은 링커 모이어티 또는 ULM의 부착점을 나타낸다:



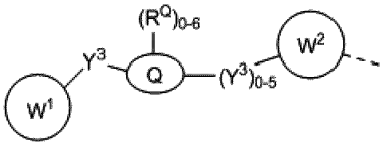
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; 및



ABM-d

[0216]

[0217] 여기서:

[0218] W^1은 아릴, 헤테로아릴, 바이사이클릭 또는 바이헤테로사이클릭이며, 각각은 1 이상의 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕시 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3로 독립적으로 치환되며;

[0219] Y^1, Y^2는 각각 독립적으로 NR^{Y1}, O, S이고;

[0220] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[0221] Q는 0-6 R^Q로 선택적으로 치환된, 0-4 헤테로원자를 갖는 3-6원 고리이며, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시이거나, 2개의 R^Q기는 이들에 부착된 원자와 함께 취하여져서 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8원 고리 시스템을 형성하며;

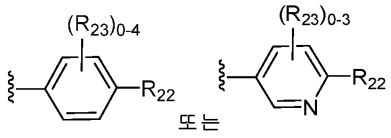
[0222] R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시, 사이클릭, 헤테로사이클릭이거나, R^1, R^2는 이들에 부착된 원자와 함께 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8원 고리 시스템을 형성하며;

[0223] W^2는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, O, 아릴, 헤테로아릴, 알리사이클릭(alicyclic), 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 각각은 1-10 R^{W2}로 선택적으로 치환되며;

[0224] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), -또는 OR^{W2A}, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬, C_{1-6} 알리사이클릭 (선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭 (선택적으로 치환됨), 아릴 (선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴 (선택적으로 치환됨), 바이사이클릭 헤테로아릴 또는 아릴, OC_{1-3}알킬 (선택적으로 치환됨), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN이며;

[0225] R^{W2A}는 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형) 또는 C_{1-6} 헤테로알킬 (선형, 분지형)이며, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로 또는 OC_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된다.

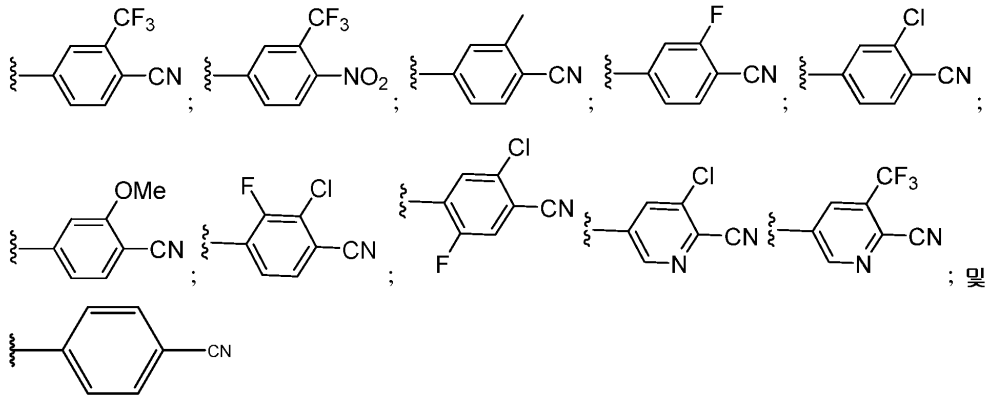
[0226] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W^2는 하나 이상의 ULM 또는 CLM기, 또는 상기한 바와 같이 하나 이상의 ULM 또는 CLM기가 부착되는 링커에 공유 결합된다.

[0227] 특정 구현예에서, W^1은  이며;

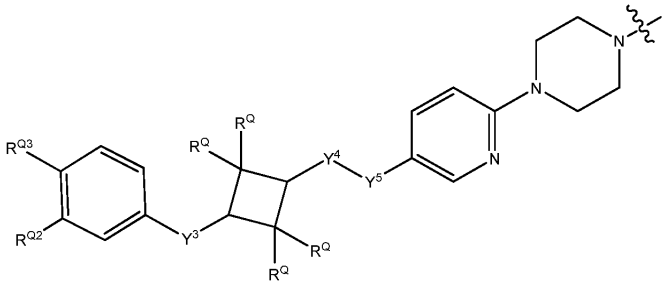
[0228] 여기서, 각각의 R_{22}는 독립적으로 할로, H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 시아노 또는 니트로이고;

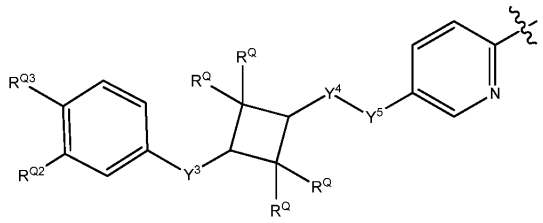
[0229] 각각의 R_{23}는 독립적으로 H, 할로, CF_3, 선택적으로 치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 시아노 또는 니트로이다.

[0230] 특정한 추가의 구현예에서, W^1는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:

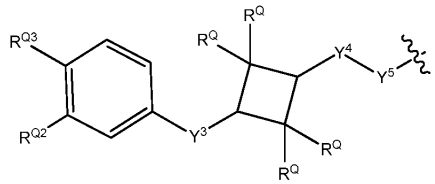
[0231] 

[0232] 특정 구현예에서, ABM은 아래에 나타낸 다음의 구조로부터 선택된 구조를 포함하며, 여기서  는 링커 또는 ULM의 부착점을 나타낸다:

[0233]  ,



, 및



[0234]

[0235] 여기서:

[0236] R^{Q2}는 H, 할로겐, CH_3 또는 CF_3이고;

[0237] R^{Q3}은 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕시 (선형, 분지형, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3이며;

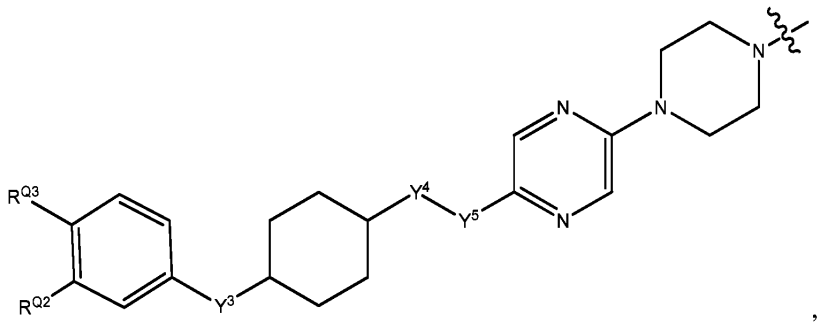
[0238] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, 헤테로아릴 또는 아릴이며;

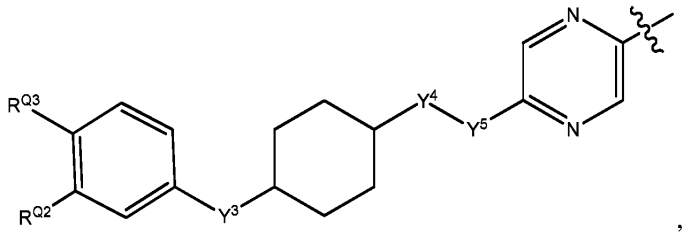
[0239] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시, 사이클릭 또는 헤테로사이클릭으로 선택적으로 치환됨)이며;

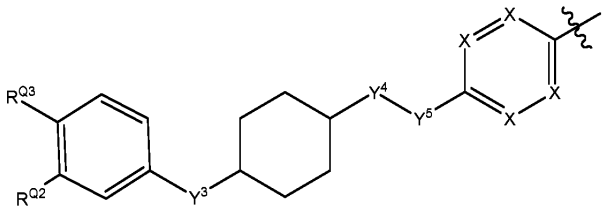
[0240] R^Q는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨)이거나, 2개의 R^Q는 이에 부착된 원자와 함께 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성한다.

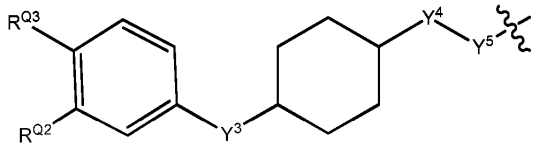
[0241] 특정 구현예에서, 각각의 R^Q는 독립적으로 H 또는 CH_3이다. 다른 구현예에서, R^{Q3}은 CN이다.

[0242] 특정 구현예에서, ABM은 아래에 나타낸 다음의 구조로부터 선택된 구조를 포함하며, 여기서  는 링커 또는 ULM의 부착점을 나타낸다:


,


,


, 및



[0243]

[0244] 여기서:

[0245] R^{Q2}는 H, 할로겐, CN, CH_3 또는 CF_3이고;

[0246] R^{Q3}은 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕시 (선형, 분지형, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3이고;

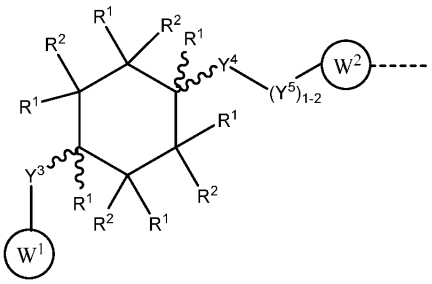
[0247] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, 헤테로아릴 또는 아릴이며;

[0248] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시, 사이클릭 또는 헤테로사이클릭으로 선택적으로 치환됨)이고;

[0249] X는 N 또는 C이다.

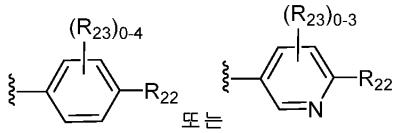
[0250] 특정 구현예에서, R^{Q3}은 CN이다.

[0251] 특정한 추가의 구현예에서, ABM은 아래에 나타낸 구조를 포함하며, 여기서 파선은 링커 모이어티 또는 ULM 또는 CLM의 부착점을 나타낸다:



[0252]

[0253] 여기서:

[0254] W^1은  이고;

[0255] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0256] 각각의 R_{23}은 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), C_1-C_6 알콕시 또는 $-CF_3$이고;

[0257] Y^3은 결합 또는 O이고;

[0258] Y^4는 결합 또는 NH이고;

[0259] Y^5는 결합, C=O, C_1-C_6 헤테로아릴 또는 C_1-C_6 아릴이고;

[0260] R^1, R^2는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬 (선형 또는 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨)이고;

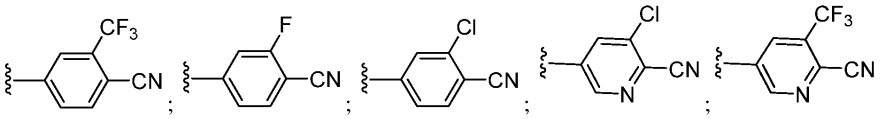
[0261] W^2는 결합, C_{1-6} 아릴, C_1-$_6$ 헤테로아릴, C_{1-6} 알리사이클릭 또는 C_1-$_6$ 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 각각은 1-10 R^{W2}로 선택적으로 치환되며;

[0262] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H 또는 할로이고;

[0263] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

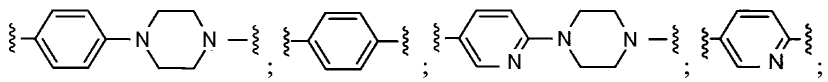
[0264] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W^2는 하나 이상의 ULM 또는 CLM기, 또는 본원에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 ULM 또는 CLM기가 부착되는 링커에 공유 결합된다.

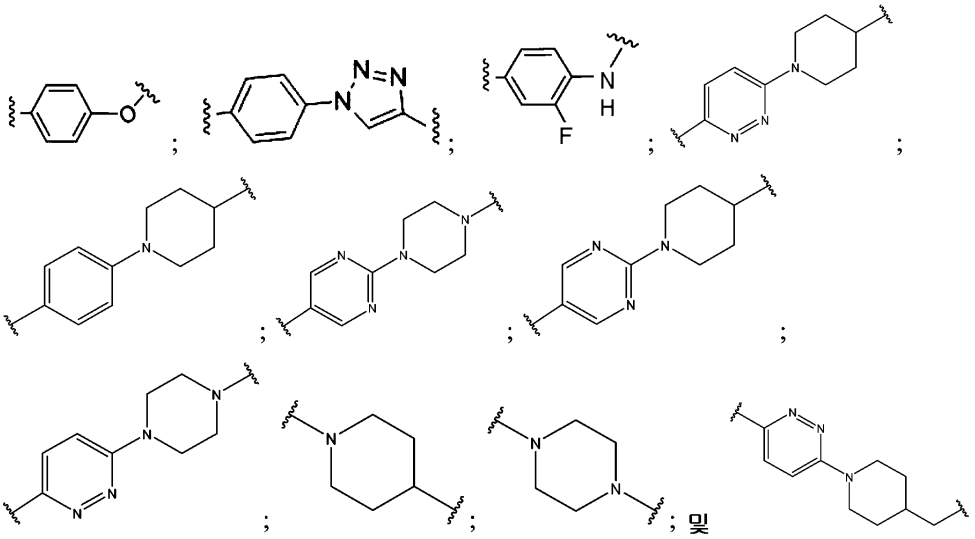
[0265] 특정한 추가의 구현예에서, W^1는



[0266] 로 이루어진 군에서 선택된다.

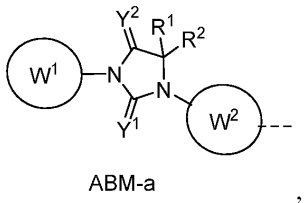
[0267] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, W^2는

[0268] 

[0269] 

[0270] 로 이루어진 군에서 선택된다.

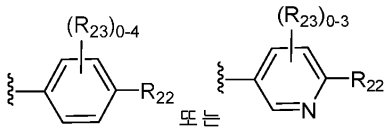
[0271] 특정 구현예에서, ABM은 아래에 나타낸 구조로부터 선택된 구조를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서 파선은 링커 모이어티 또는 ULM의 부착점을 나타낸다:



ABM-a

,

[0272]

[0273] 여기서 W^1은  이며;

[0274] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0275] 각각의 R_{23}은 독립적으로 H, 할로 또는 $-CF_3$이고;

[0276] Y^1, Y^2는 각각 독립적으로 O 또는 S이고;

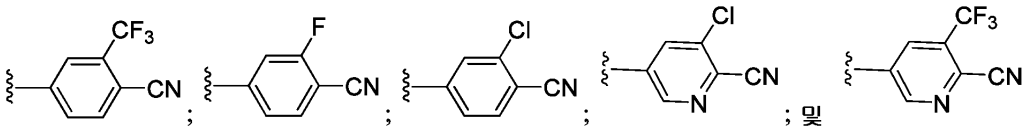
[0277] R^1, R^2는 각각 독립적으로 H 또는 메틸기이고;

[0278] W^2는 결합, C_{1-6} 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3의 R^{W2}로 선택적으로 치환되며;

[0279] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), OC_{1-3}알킬 (1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨)이다.

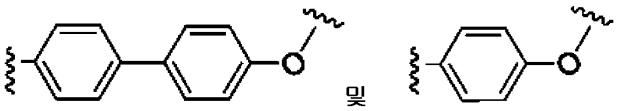
[0280] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W^2는 하나 이상의 ULM 또는 CLM기에 공유 결합되거나, 또는 본원에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 ULM 또는 CLM기가 부착된 링커이다.

[0281] 특정한 추가의 구현예에서, W^1는

[0282] 

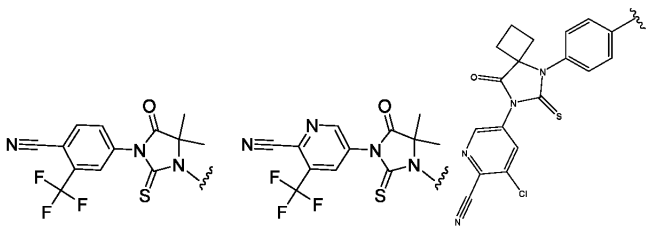
[0283] 로 이루어진 군에서 선택된다.

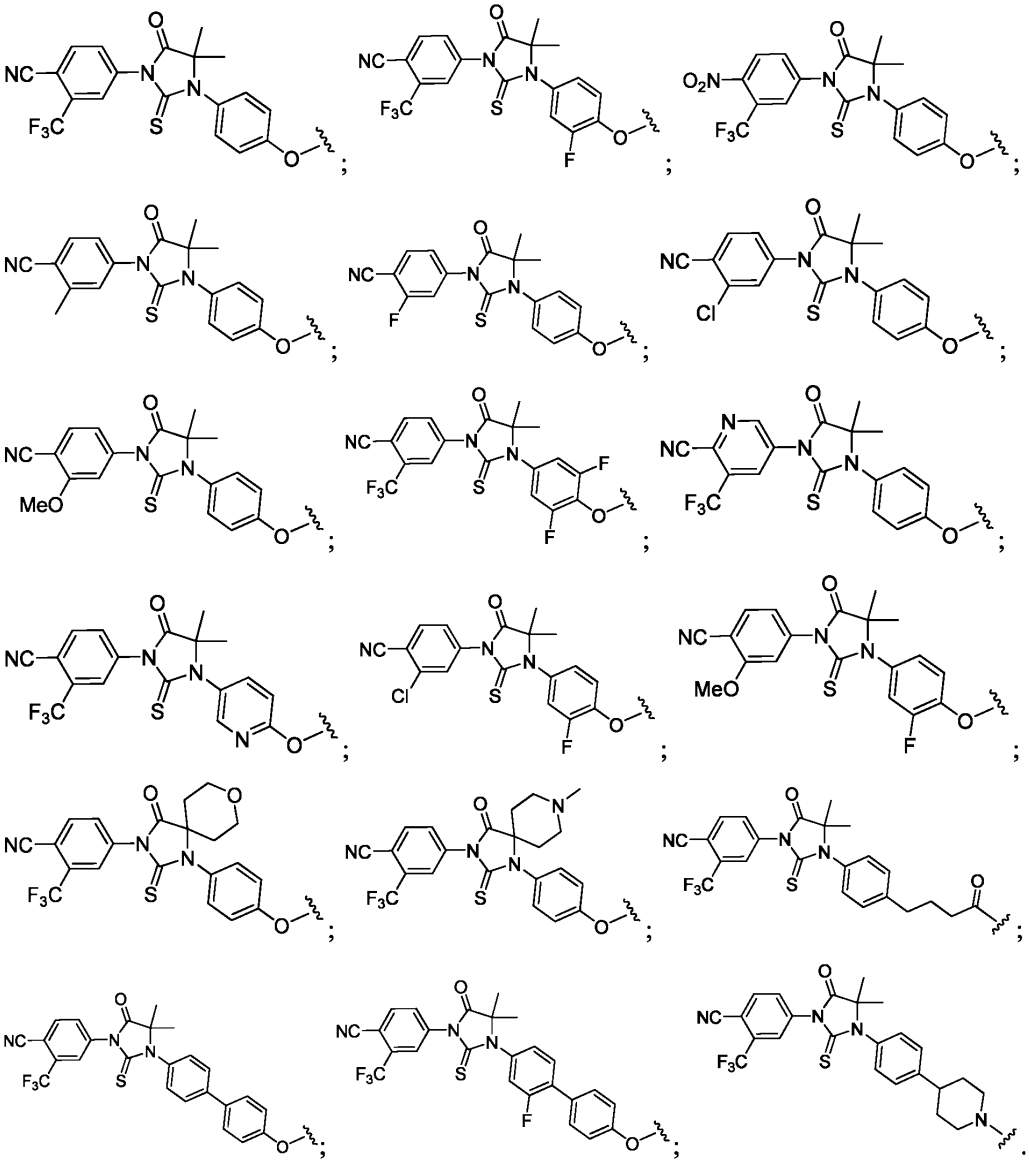
[0284] 특정한 추가의 구현예에서, W^2는

[0285] 

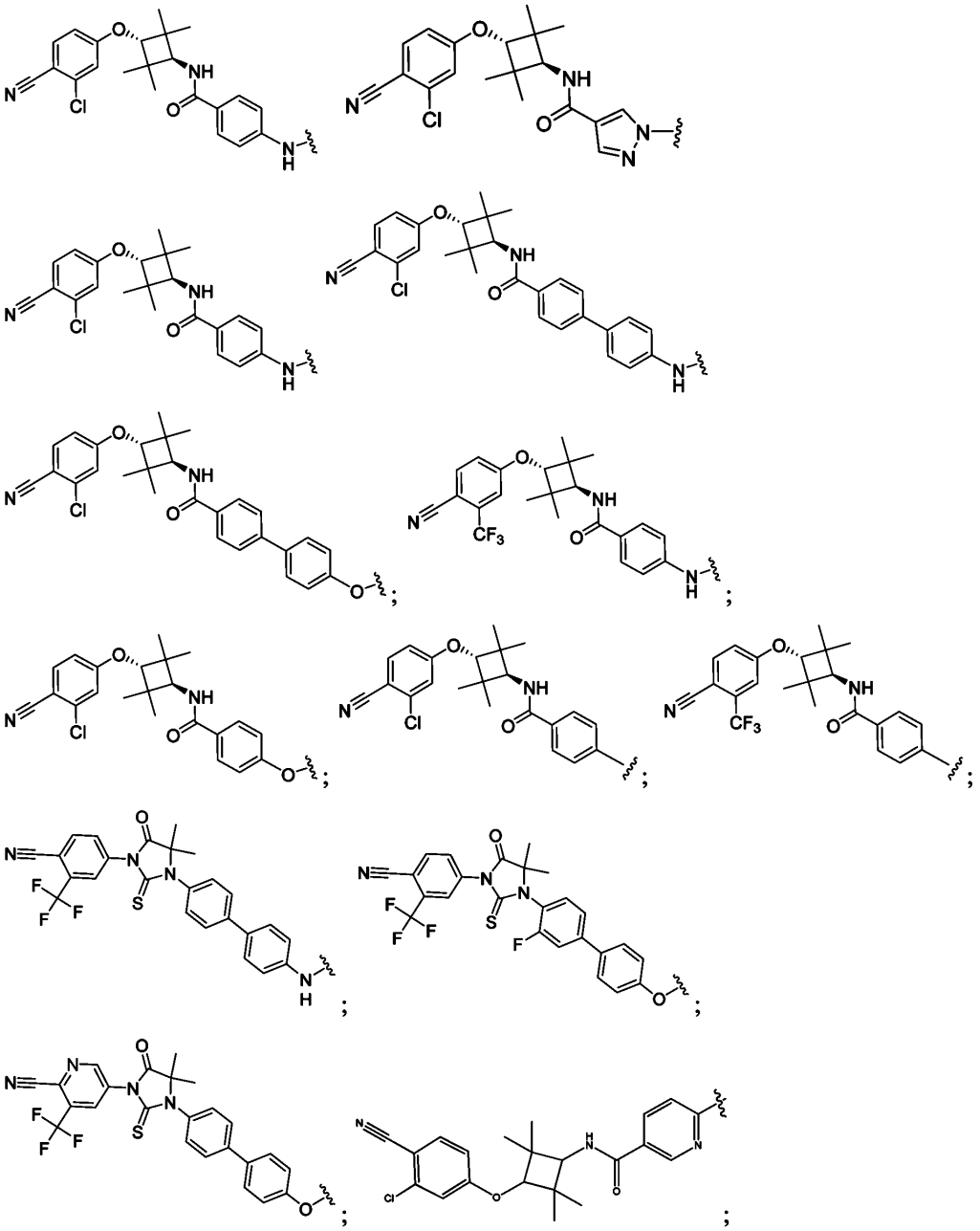
[0286] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0287] 특정 구현예에서, ABM은

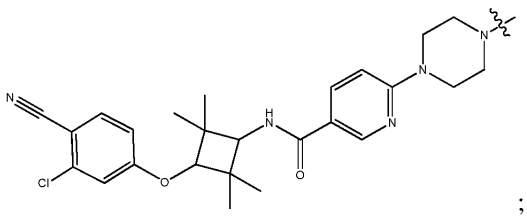
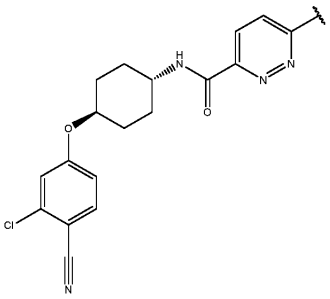
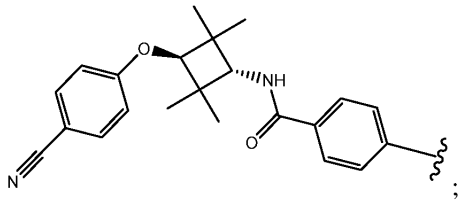
[0288] 



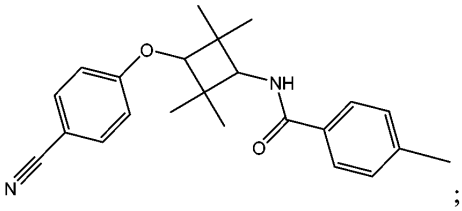
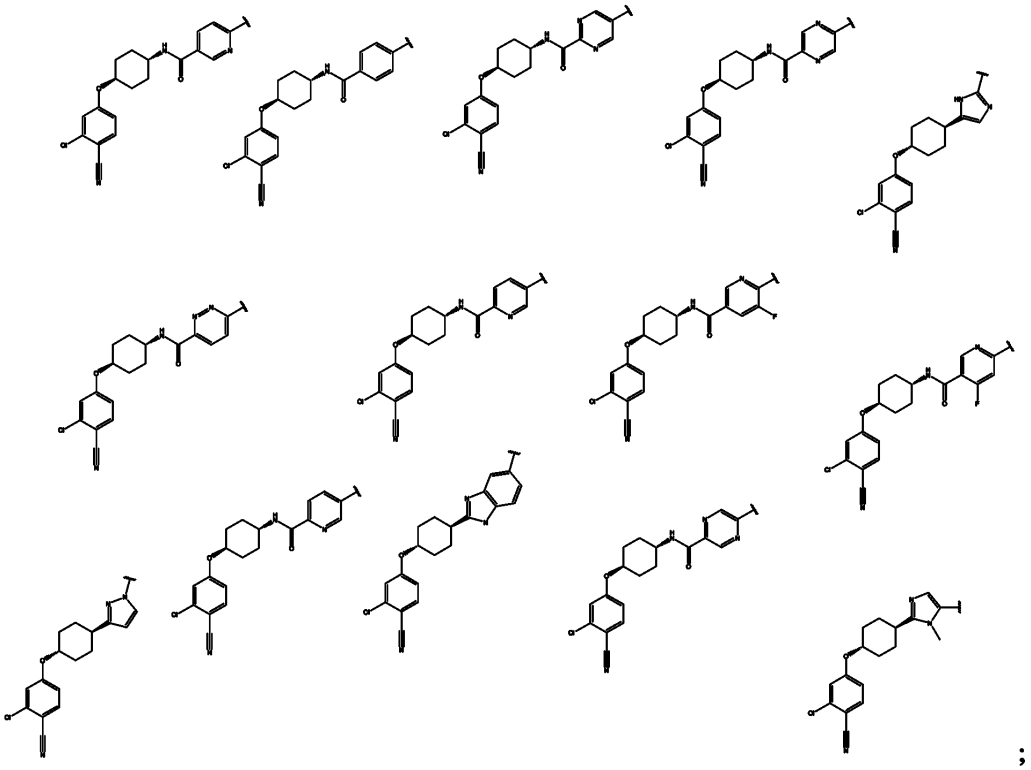
[0289]



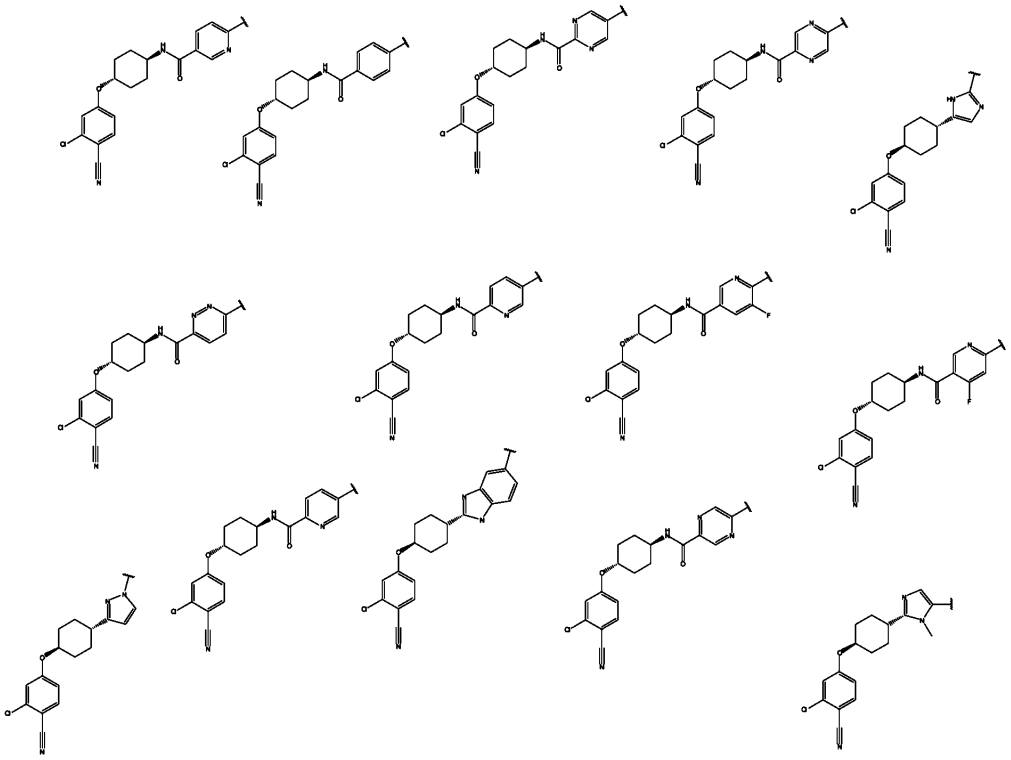
[0290]


;;

;

;

[0291]


;

;

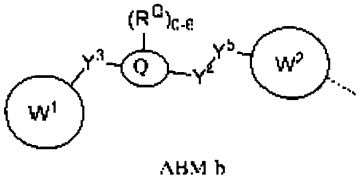
[0292]



[0293]

[0294] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0295] 특정 구현예에서, ABM은 다음 구조를 포함하며;



ABM b

[0296]

[0297] 여기서 W^1은 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1 이상의 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕시 (선형, 분지형, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3로 독립적으로 치환되며;

[0298] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[0299] Q는 0-6의 R^Q 로 선택적으로 치환된 0-2의 헤테로원자를 갖는 4 원 알리시클릭 고리이고, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨)이거나 2개의 R^Q 기가 이들이 부착된 원자와 함께 취하여져서 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하고;

[0300] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨)이고;

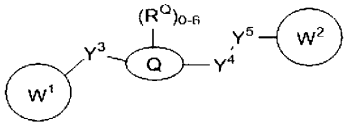
[0301] W^2는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, O, C_{1-6} 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R^{W2}로 선택적으로 치환되고;

[0302] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 헤

테로알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -OR^{W2A} OC_{1-3}알킬 (1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬 (선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알킬 (선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알리사이클릭 (선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭 (선택적으로 치환됨), 아릴 (선택적으로 치환됨), 헤테로아릴 (선택적으로 치환됨), 바이사이클릭 헤테로아릴 (선택적으로 치환됨), 바이사이클릭 아릴, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$ 또는 CN이고;

[0303] R^{W2A}는 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형) 또는 C_{1-6} 헤테로알킬 (선형, 분지형)이고, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로 또는 OC_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된다.

[0304] 추가의 견지에서, 본 설명은 하기 구조를 포함하는 안드로겐 수용체 결합 화합물을 제공한다:



ABM-e

[0305]

[0306] 여기서 W^1은 아릴, 헤테로아릴, 바이사이클릭 또는 바이헤테로사이클릭이며, 각각은 1 이상의 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕시 (선형, 분지형, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3로 독립적으로 치환되며;

[0307] Y^1, Y^2는 각각 독립적으로 NR^{Y1}, O 또는 S이고;

[0308] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[0309] Q는 0-6개의 R^Q로 선택적으로 치환된, 0-4개의 헤테로원자를 갖는 3-6 원 알리사이클릭 또는 방향족 고리이고, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨)이거나, 2개의 R^Q 기는 여기에 부착된 원자와 함께 취하여져서 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하며;

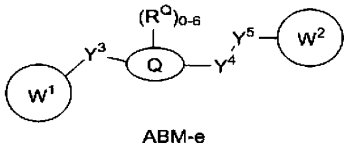
[0310] R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨)이거나, R^1, R^2는 여기에 부착된 원자와 함께 취하여져서 0-2개의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하며;

[0311] W^2는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, O, C_{1-6} 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1, 2 또는 3개의 R^{W2}로 선택적으로 치환되고;

[0312] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 헤테로알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -OR^{W2A}, OC_{1-3}알킬 (1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬, C_{1-6} 알킬 (선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알리사이클릭 (선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭 (선택적으로 치환됨), 아릴 (선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴 (선택적으로 치환됨), 바이사이클릭 헤테로아릴 또는 아릴, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN이고;

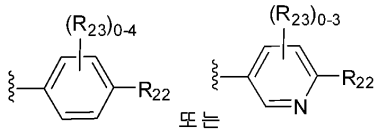
[0313] R^{W2A}는 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형) 또는 C_{1-6} 헤테로알킬 (선형, 분지형)이고, 각각은 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로 또는 OC_{1-3}알킬로 선택적으로 치환된다.

[0314] 특정 구현예에서, 안드로겐 수용체 결합 모이어티는 다음의 구조를 갖는다:



ABM-e

[0315]



또는

[0316] 여기서 W^1는 이고;

[0317] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0318] 각각의 R_{23}은 독립적으로 H, 할로 또는 $-CF_3$이고;

[0319] Y^3은 결합 또는 O이고;

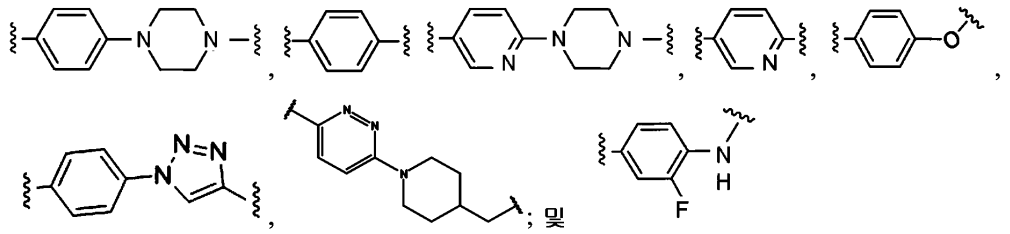
[0320] Q는 0-4개의 R^Q로 선택적으로 치환된 4 원 고리이며, 각각의 R^Q는 독립적으로 H 또는 메틸이고;

[0321] Y4는 결합 또는 NH이고;

[0322] Y5는 결합, C=O 또는 C=S이고;

[0323] 각각의 W^2는 독립적으로 결합, C1-6 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R^{W2}로 선택적으로 치환되고, 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H, 할로, 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6 원 알리사이클릭 고리 또는 1 또는 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5 원 방향족 고리이다.

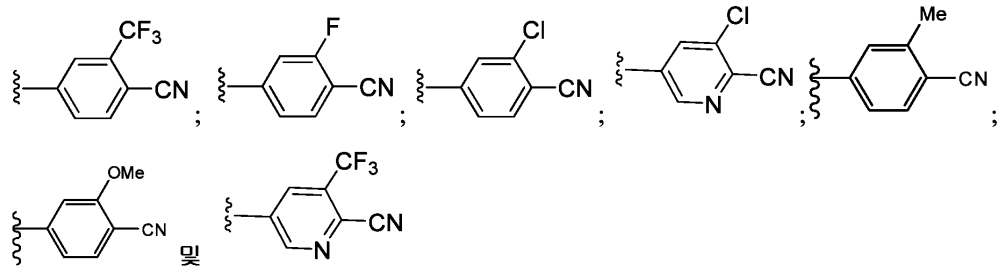
[0324] 특정한 추가의 구현예에서, W^2는

[0325] 

[0326] 로 이루어진 군에서 선택된다.

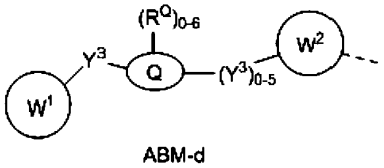
[0327] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W^2는 하나 이상의 ULM 또는 CLM기, 또는 상기한 바와 같이 하나 이상의 ULM 또는 CLM기가 부착되는 링커에 공유 결합된다.

[0328] 특정한 추가의 구현예에서, W^1은

[0329] 

[0330] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0331] 특정 구현예에서, 안드로겐 결합 모이어티는 다음의 구조를 갖는다:



ABM-d

[0332]

[0333] 여기서 W^1은 1 이상의 할로, CN으로 독립적으로 치환된 아릴이고;

[0334] Y^3은 각각 독립적으로 결합, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O이고;

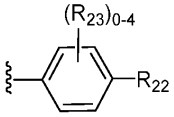
[0335] Q는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5 원 방향족 고리이고;

[0336] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형)이고;

[0337] W^2는 결합, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 각각은 1, 2 또는 3개의 R^{W2}로 선택적으로 치환되고;

[0338] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), OC_{1-3}알킬 (1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨)이다.

[0339] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W^2는 하나 이상의 ULM 또는 CLM기, 또는 상기한 바와 같이 하나 이상의 ULM 또는 CLM기가 부착되는 링커에 공유 결합된다.

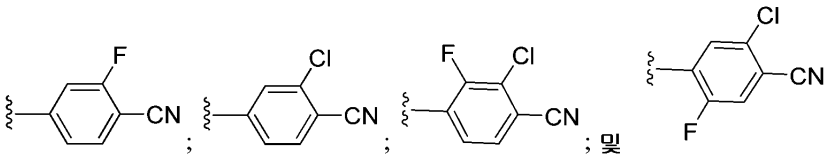
[0340] 특정 구현예에서, W^1은 

이고;

[0341] 여기서 각각의 R_{22}는 독립적으로 할로 또는 CN이고;

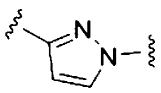
[0342] 각각의 R_{23}은 독립적으로 H 또는 할로이다.

[0343] 특정한 추가의 구현예에서, W^1은

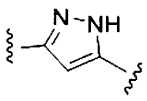
[0344] 

; ; ; 및

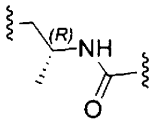
[0345] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0346] 특정한 추가의 구현예에서, Q는 

이다.

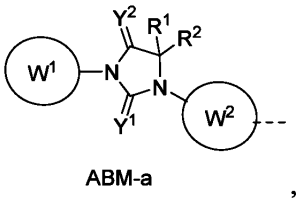
[0347] 특정한 추가의 구현예에서, W^2는 

이다.



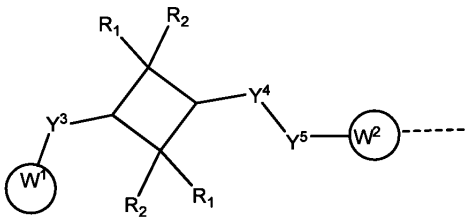
[0348] 특정한 추가의 구현예에서, $(Y^3)_{0-5}$는 이다.

[0349] 특정 구현예에서, ABM 아래에 나타낸 구조로부터 선택된 구조를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서 파선은 링커 모이어티 또는 ULM의 부착점을 나타낸다:

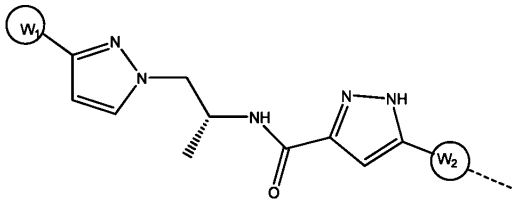


ABM-a

,

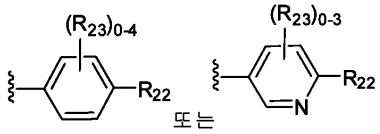


[0350]



[0351]

[0352] 여기서,

[0353] W^1은 

이고;

[0354] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0355] 각각의 R_{23}은 독립적으로 H, 할로 또는 $-CF_3$이고;

[0356] Y^1, Y^2는 각각 독립적으로 O 또는 S이고;

[0357] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO 또는 SO_2이고;

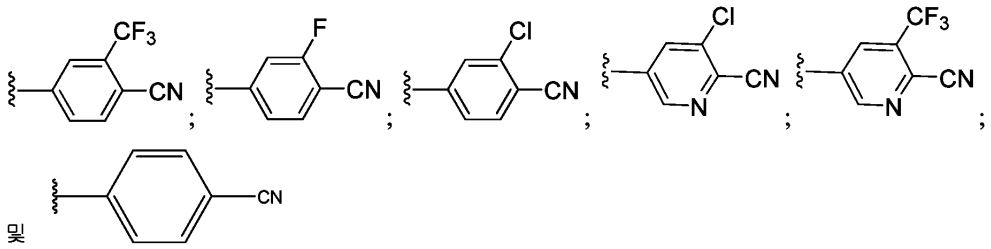
[0358] R^1, R^2는 각각 독립적으로 H 또는 메틸기이고;

[0359] W^2는 결합, C_{1-6} 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각은 1, 2 또는 3개의 R^{W2}로 선택적으로 치환되고;

[0360] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬, OC_{1-3}알킬 (1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨)이다.

[0361] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W^2는 하나 이상의 ULM 또는 CLM기, 또는 상기한 바와 같이 하나 이상의 ULM 또는 CLM기가 부착되는 링커에 공유 결합된다.

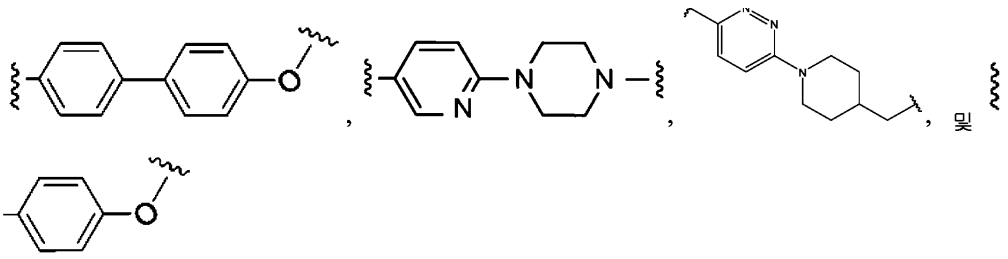
[0362] 특정한 추가의 구현예에서, W^1은



[0363] 및

[0364] 로 이루어진 군에서 선택된다.

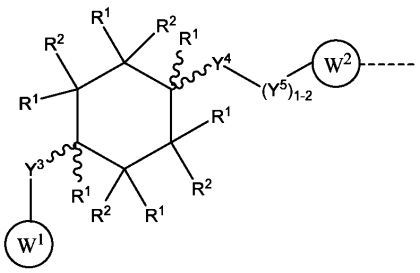
[0365] 특정한 추가의 구현예에서, W2는



[0366] 및

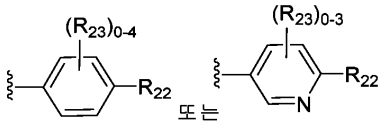
[0367] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0368] 특정 구현예에서, ABM은 아래에 나타낸 구조를 포함하며, 여기서 파선은 링커 모이어티 또는 ULM 또는 CLM의 부착점을 나타낸다:



[0369]

[0370] 여기서:

[0371] W^1은  이고;

[0372] 각각의 R_{22}는 독립적으로 H 또는 -CN이고;

[0373] 각각의 R_{23}은 독립적으로 H, 할로 또는 $-CF_3$이고;

[0374] Y^3은 결합 또는 O이고;

[0375] Y^4는 결합 또는 NH이고;

[0376] Y^5는 결합, C=O, C_1-C_6 헤테로아릴 또는 C_1-C_6 아릴이고;

[0377] R^1, R^2는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬 (선형 또는 분지형, 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕시로 선택적으로 치환됨)이고;

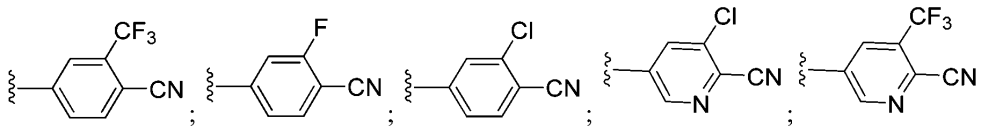
[0378] W^2는 결합, C_{1-6} 아릴, C_1-$_6$ 헤테로아릴, C_{1-6} 알리사이클릭 또는 C_1-$_6$ 헤테로사이클릭이며, 각각은 1-10개의 R^{W2}로 선택적으로 치환되고;

[0379] 각각의 R^{W2}는 독립적으로 H 또는 할로이고;

[0380] 〰 는 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

[0381] 본원에 기재된 임의의 구현예에서, W^2는 하나 이상의 ULM 또는 CLM기, 또는 본원에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 ULM 또는 CLM기가 부착되는 링커에 공유 결합된다.

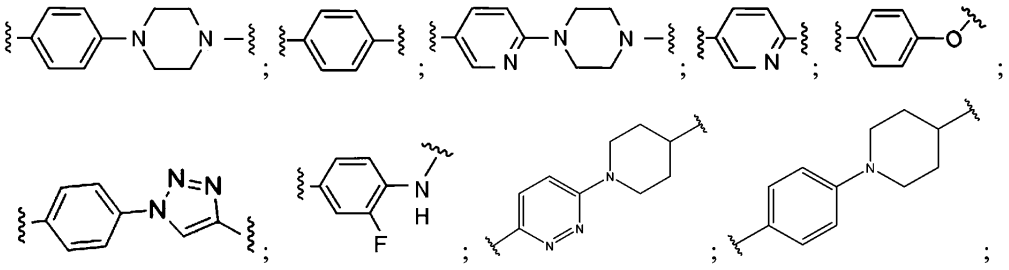
[0382] 특정한 추가의 구현예에서, W^1은



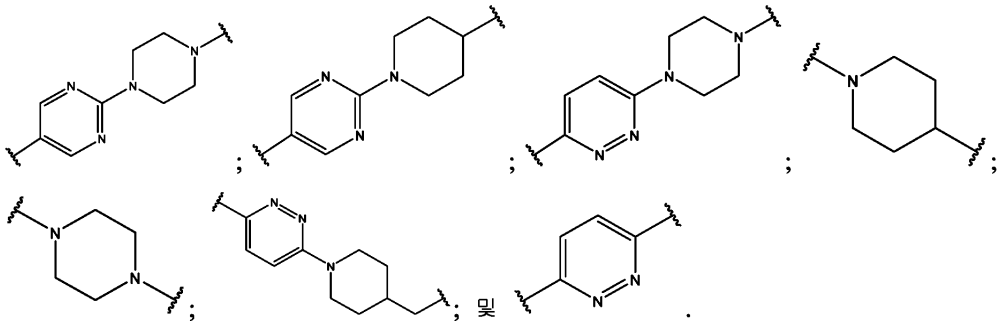
[0383]

[0384] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0385] 특정한 추가의 구현예에서, W^2는



[0386]



[0387]

[0388] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0389] 특정 구현예에서, ABM의 안드로겐 수용체 결합 화합물은,

[0390] 트랜스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴;

[0391] 시스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴;

[0392] 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리다진-3-카복사미드;

[0393] 트랜스 tert-부틸 N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트;

[0394] 트랜스 4-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드;

[0395] 트랜스 5-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피라진-2-카복사미드;

[0396] 트랜스 2-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카복사미드;

[0397] 4-메톡시-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드;

[0398] 트랜스 1-(2-히드록시에틸)-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]-1H-피라졸-4-카복사미드;

[0399] 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드;

[0400] 트랜스 4-[(5-히드록시펜틸)아미노]-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드; 및

[0401] 트랜스 tert-부틸 2-({5-[(4-{[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일}페닐)아미노펜틸}옥시)아세테이트; 및

[0402] N-((1r,3r)-3-(4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-메틸벤즈아마이드로 이루어진 군에서 선택된다.

[0403] 용어 "하이드로카빌"은 탄소와 수소를 함유하며, 완전히 포화되고, 부분적으로 불포화되거나 방향성인 화합물을 의미할 것이고, 아릴기, 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기를 포함한다.

[0404] 용어 "비치환된"은 단지 수소 원자로 치환됨을 의미할 것이다. C_0를 포함하는 탄소 원자의 범위는 탄소가 부재이고, H로 대체됨을 의미한다. 따라서, C_0-C_6인 탄소 원자의 범위는 1, 2, 3, 4, 5와 6의 탄소 원자를 포함하며, C_0의 경우에, H가 탄소를 대신한다. 용어 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"은 독립적으로 (즉, 하나 이상의 치환체가 발생하는 경우에, 각 치환체가 다른 치환체와 독립적임), 문맥 내에 분자 상에서 어디든지 탄소 (또는 질소) 위치에서 하나 이상의 치환체 (본 개기내용에 따른 화합물에서 모이어티 상에서 독립적으로 5개 이하의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체, 종종 1 또는 2개의 치환체; 및 그들 자체가 추가로 치환될 수 있는 치환체를 포함할 수 있음)를 의미할 것이고, 치환체로서 하이드록실, 티올, 카르복실, 시아노 (C≡N), 니트로 (NO_2), 할로겐 (바람직하게는, 특히 알킬, 특히 메틸기, 예컨대, 트리플루오르메틸 상에서 1, 2 또는 3개의 할로겐), 알킬기 (바람직하게는, C_1-C_{10}, 보다 바람직하게는, C_1-C_6), 아릴 (특히 페닐 및 치환된 페닐, 예를 들어, 벤질 또는 벤조일), 알콕시기 (바람직하게는, 페닐 및 치환된 페닐을 포함하는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 티오에테르 (C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 아실 (바람직하게는, C_1-C_6 아실), 알킬렌 에스테르 (바람직하게는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴기로 치환되는 부착이 에스테르기보다는 알킬렌기에 있도록)를 포함하는 에스테르 또는 티오에스테르 (바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴, 할로겐 (바람직하게는, F 또는 Cl), 아민 (알킬기가 1개 또는 2개 하이드록실기로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬 아민 또는 C_1-C_6 디알킬 아민을 추가로 포함하는 5- 또는 6-원 사이클릭 알킬렌 아민을 포함) 또는 선택적으로 치환된 -N(C_0-C_6 알킬)C(O)(O-C_1-C_6 알킬)기 (이는 단일 할로겐, 바람직하게는 염소 치환체를 함유하는 알킬기가 추가로 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 선택적으로 치환될 수 있음), 하이드라진, 아미도 (이는 바람직하게는 1개 또는 2개 C_1-C_6 알킬기로 치환됨) (1개 또는 2개 C_1-C_6 알킬기로 선택적으로 치환되는 카복사미드를 포함), 알칸올 (바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 또는 알칸산(alkanoic acid) (바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴)을 포함한다. 본 개시내용에 따른 치환체는, 예를 들어, -$SiR_1R_2R_3$기를 포함할 수 있는데, 여기서 R_1 및 R_2 각각은 본원에서 달리 기재된 바와 같고, R_3은 H 또는 C_1-C_6 알킬기이고, 바람직하게는 R_1, R_2, R_3은 이 문맥에서 C_1-C_3 알킬기 (아이소프로필 또는 t-부틸기 포함)이다. 상기한 기 각각은 치환된 모이어티에 직접적으로 연결될 수 있거나 또는 대안적으로, 치환체는 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_m$- 또는 대안으로 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_m$-, -$(OCH_2CH_2)_m$- 또는 -$(CH_2CH_2O)_m$- 기 (이는 상기한 치환체 중에서 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있다)를 통해, 치환된 모이어티 (바람직하게는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 경우에)에 연결될 수 있다. 알킬렌기 -$(CH_2)_m$- 또는 -$(CH_2)_n$- 기 또는 다른 사슬, 예컨대, 에틸렌 글리콜 사슬은 상기 확인된 바와 같이, 사슬 상에서 어디든지 치환될 수 있

다. 알킬렌기 상에서 바람직한 치환체는 할로겐 또는 C_1-C_6 (바람직하게는 C_1-C_3) 알킬기를 포함하고, 이는 1개 또는 2개 하이드록실기, 1개 또는 2개 에테르기 (O-C_1-C_6 기), 3개 이하의 할로기 (바람직하게는 F), 또는 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 선택적으로 치환된 아마이드 (바람직하게는 상기한 바와 같이 치환된 카복사미드) 또는 우레탄기 (종종, 1개 또는 2개 C_0-C_6 알킬 치환체를 가짐, 상기 기(들)는 추가로 치환될 수 있음)로 선택적으로 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기 (종종, 단일 메틸렌기)는 1개 또는 2개의 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기, 가장 빈번하게는 메틸 또는 O-메틸기 또는 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 개시내용에서, 분자 내에 모이어티는 5개 이하의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 개시내용에서 치환되는 모이어티는 1개 또는 2개 치환체로 치환된다.

[0405] 용어 "치환된" (각 치환체는 임의의 다른 치환체와 독립적임)은 또한, 이의 문맥 내에서 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 아미도, 카르복사미도, 설폰아마이드를 포함한 설폰, 케토, 카르복시, C_1-C_6 에스테르 (옥시에스테르 또는 카르보닐에스테르), C_1-C_6 케토, 우레탄 -O-C(O)-NR_1R_2 또는 -N(R_1)-C(O)-O-R_1, 니트로, 시아노 및 아민 (특히, 1개 또는 2개 하이드록실기로 선택적으로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬렌-NR_1R_2, 모노- 또는 디-C_1-C_6 알킬 치환된 아민 포함)의 사용을 의미할 것이다. 이러한 기 각각은, 달리 지시되지 않는 한, 문맥 내에서, 1 내지 6개 탄소 원자를 함유한다. 특정 구현예에서, 바람직한 치환체는 치환체의 사용의 문맥에 따라, 예를 들어, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -$(CH_2)_m$- (여기서, 문맥에서, m 및 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다), -S-, -S(O)-, SO_2- 또는 -NH-C(O)-NH-, -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$SH, -$(CH_2)_n$COOH, C_1-C_6 알킬, -$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(OCH_2)_n$OH, -$(CH_2O)_n$COOH, C_1-C_6 알킬, -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, -S(O)$_2$-R_S, -S(O)-R_S (R_S는 C_1-C_6 알킬 또는 -$(CH_2)_m$-NR_1R_2기이다), NO_2, CN 또는 할로겐 (F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함할 것이다. R_1 및 R_2는 각각, 문맥 내에서, H 또는 C_1-C_6 알킬기 (이는 1개 또는 2개 하이드록실기 또는 3개 이하의 할로겐기, 바람직하게는 불소로 선택적으로 치환될 수 있음)이다. 용어 "치환된"은 또한, 정의된 화합물 및 사용된 치환체의 화학적 문맥 내에서, 본원에서 달리 기재된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클기를 의미할 것이다. 알킬렌기는 또한, 비록 다수의 다른 기가 또한 치환체로서 사용될 수 있긴 하지만, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기 (메틸, 에틸 또는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이 바람직하고, 따라서 키랄 중심을 제공함), 본원에서 달리 기재된 바와 같은 아미노산기의 측쇄, 상기한 바와 같은 아미도기, 또는 우레탄 기 O-C(O)-NR_1R_2기 (여기서 R_1 및 R_2는 본원에서 달리 기재된 바와 같음)로 본원에서 달리 개시된 바와 같이 치환될 수 있다. 다양한 선택적으로 치환된 모이어티는 3개 이상의 치환체, 바람직하게는 3개 이하의 치환체 및 바람직하게는 1 또는 2개 치환체로 치환될 수 있다. 화합물에서 분자의 특정 위치에서 치환이 필요하지만 (주로, 원자가 때문에), 치환이 표시되지 않는 예에서, 상기 치환체는, 치환의 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, H인 것으로 해석되거나 또는 이해됨을 나타낸다.

[0406] **예시적인 AR-PROTAC 화합물**

[0407] 상기한 바와 같이, 특정 견지에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같이 적어도 하나의 ABM기, 링커 및 적어도 하나의 ULM (또는 CLM)기를 포함하는 이작용성 PROTAC 화합물을 제공한다.

[0408] 특정 구현예에서, 상기 화합물은 화합물 1-452 및 528-625 (즉, 도 2, 3, 4, 5, 6, 및 7 각각의 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 및 표 7에 기재된 화학 구조), 및 이의 염 및 다형체로 이루어진 군에서 선택된다.

[0409] 추가의 구현예에서, 상기 화합물은 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일}옥시)페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (1); 4-(3-{4-[2-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]페닐}-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (2); 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]-4,7,10,13,16-펜타옥사-1-아자옥타데칸-18-일}옥시)페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (3); 4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-

(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]에톡시}페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (4); 4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에톡시)에톡시]프로폭시}페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (5); 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자테트라데칸-14-일}옥시)페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (6); 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자트리데칸-13-일}옥시)페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (7); 4-(3-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일)옥시]페닐}-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (8); 4-(3-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}-4,7,10-트리옥사-1-아자도데칸-12-일)옥시]페닐}-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (9); 4-[3-(4-{3-[3-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에톡시)프로폭시]프로폭시}페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (10); 4-{4,4-다이메틸-3-[4-({1-[2-(3-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]-4,7,10-트리옥사-1-아자트리데칸-13-일}옥시)페닐]-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (11); 4-[3-(4-{4-[(5-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}펜틸)옥시]페닐}페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (12); 4-{[5-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)펜틸]옥시}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (13); 4-{3-[4-({1-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]-1,4,7,10-테트라옥사트리데칸-13-일}옥시)페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일}-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (14); 6-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에틸)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (15); 6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)에틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (16); 4-(3-{4-[1-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에틸)-1H-1,3-벤조디아졸-5-일]페닐}-4,4-다이메틸-5-옥소-2-설파닐리덴이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (17); 4-{[5-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)펜틸]아미노}-3-플루오로-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (18); 6-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에틸)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (19); 6-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에틸)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (20); 6-(4-{3-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]프로필}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (21); 6-{4-[2-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에톡시)에틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (22); 4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에틸)피페라진-1-일]부틸}-N-[(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (23); 6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]아미노}프로폭시)에틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (24); 6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)에틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (25); 4-(6-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}헥실)-N-[(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (26); 4-{3-[4-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}프로필)피페라진-1-일]프로필}-N-[(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (27); 4-[5-(3-{[2-(2,6-다이옥

소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)펜틸]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (28); 6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}프로폭시)에틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (29); 4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}옥시)에틸]피페라진-1-일}부틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (30); 4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}옥시)에틸]피페라진-1-일}부틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (31); 4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에틸)피페라진-1-일]부틸}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (32); 6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}옥시)펜틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (33); 4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}옥시)에틸]피페라진-1-일}부틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (34); 6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}옥시)펜틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (35); 4-(4-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]피페라진-1-일}부틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (36); 4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에틸)피페라진-1-일]부틸}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (37); 6-(4-{6-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]헥실}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (38); 4-(4-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}부틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (39); 4-(6-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (40); 6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}옥시)펜틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (41); 6-[4-(5-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}펜틸)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (42); 4-[4-(5-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}펜틸)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로부틸]벤즈아마이드 (43); 4-(5-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}펜틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (44); 4-(4-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}부틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (45); 4-(6-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (46); 4-(4-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}부틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (47); 4-(5-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}펜틸)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (48); 4-[3-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에톡시)프로필]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (49); 4-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에톡시)부틸]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (50); 4-[5-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에톡시)펜틸]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (51); 4-[6-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}에톡시)헥실]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (52); N-[(2R)-1-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-일]-5-{[4-(4-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}부틸)피페라진-1-일]메틸}-1H-피라졸-3-카복사미드 (53); 4-(4-{6-[2-(2,6-다

이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]헥실}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (54); 4-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}프로필)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (55); N-[(2R)-1-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-일]-5-[(3-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}프로폭시)메틸]-1H-피라졸-3-카복사미드 (56); 4-[4-(3-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로부틸]벤즈아마이드 (57); 6-[4-(6-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]아미노}헥실)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (58); N-[(2R)-1-[3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일]프로판-2-일]-5-({3-[4-(2-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]아미노}에틸)피페라진-1-일]프로폭시}메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 (59); (60); 4-[4-(5-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}펜틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로부틸]벤즈아마이드 (61); 6-{4-[2-(4-{2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}부톡시)에틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (62); 6-{4-[2-(4-{2-[(3R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}부톡시)에틸]피페라진-1-일}-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (63); 6-(4-{2-[(5-{2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}펜틸)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (64); 6-(4-{2-[(5-{2-[(3R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}펜틸)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (65); 4-(4-{2-[(5-{2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}펜틸)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (66); 4-(4-{2-[(5-{2-[(3R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일}펜틸)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (67); 4-(4-{6-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]헥실}피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (68); 4-(3-{4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일}프로필)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (69); 4-[6-(4-{2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}피페라진-1-일)헥실]-N-[(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (70); 4-[6-(4-{2-[(3R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}피페라진-1-일)헥실]-N-[(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (71); 6-[4-(6-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-4-일]옥시}헥실)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (72); 6-[4-(6-{[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시}헥실)피페라진-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카복사미드 (73); 4-[6-(4-{2-[(3S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}피페라진-1-일)헥실]-N-[(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (74); 및 4-[6-(4-{2-[(3R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일}피페라진-1-일)헥실]-N-[(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (75); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)아미노)헥실)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (76); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (77); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (78); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)펜틸)옥시)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (79); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-((5-(2-((R)-

2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)펜틸)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (80); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)헥실)벤즈아마이드 (81); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)헥실)벤즈아마이드 (82); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((1R,4R)-5-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)니코틴아마이드 (83); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (84); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(1-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아마이드 (85); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(5-(4-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)벤즈아마이드 (86); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(5-(4-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)벤즈아마이드 (87); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)벤즈아마이드 (88); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)벤즈아마이드 (89); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (90); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (91); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (92); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)헥실)벤즈아마이드 (93); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)헥실)니코틴아마이드 (94); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)펜틸)벤즈아마이드 (95); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (96); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)부틸)벤즈아마이드 (97); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)펜틸)벤즈아마이드 (98); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(1-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)벤즈아마이드 (99); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈아마이드 (100); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)헥실)벤즈아마이드 (101); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴아마이드 (102); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)헥실)니코틴아마이드 (103); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)부틸)벤즈아마이드 (104); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈아마이드 (105); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈아마이드 (106); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린

-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (107); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(3-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (108); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (109); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (110); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (111); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(1-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)니코틴아마이드 (112); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(1-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)니코틴아마이드 (113); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (114); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (115); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S)-4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (116); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(3-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)니코틴아마이드 (117); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (118); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)니코틴아마이드 (119); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)니코틴아마이드 (120); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)부틸)니코틴아마이드 (121); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (122); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)부틸)니코틴아마이드 (123); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부틸)니코틴아마이드 (124); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부틸)니코틴아마이드 (125); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (126); N-((1r,3r)-3-(3,4-디시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (127); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(5-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)펜틸)니코틴아마이드 (128); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (129); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)피페리딘-1-일)부틸)니코틴아마이드 (130); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (131); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (132); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)에틸)-3,5-디플루오로벤즈아마이드 (133); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S,5R)-4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드

(134); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(2-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-일)니코틴아마이드 (135); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(1-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-일)니코틴아마이드 (136); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(5-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)니코틴아마이드 (137); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)니코틴아마이드 (138); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (139); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (140); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(9-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4-일)에틸)벤즈아마이드 (141); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (142); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (143); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (144); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (145); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)니코틴아마이드 (146); N-((R)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-((4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 (147); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(9-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4-일)프로필)벤즈아마이드 (148); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (149); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (150); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (151); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (152); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (153); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-3-옥소피페라진-1-일)니코틴아마이드 (154); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (155); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(3-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (156); 2-클로로-4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)-3-플루오로페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴 (157); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (158); 2-클로로-4-(5-(4-(5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)-3-플루오로페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)벤조니트릴 (159); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (160); N-((1r,3r)-3--(3,4-디시아노페녹시)-

2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (161); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(2-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)니코틴아마이드 (162); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(7-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)니코틴아마이드 (163); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(2-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-일)니코틴아마이드 (164); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(3-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (165); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)-2,6-디플루오로벤즈아마이드 (166); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (167); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)벤즈아마이드 (168); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)벤즈아마이드 (169); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (170); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)벤즈아마이드 (171); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (172); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3,5-디플루오로벤즈아마이드 (173); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (174); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((1R,4R)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (175); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((1S,4S)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (176); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤즈아마이드 (177); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (178); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로니코틴아마이드 (179); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (180); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (181); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (182); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로헥실)벤즈아마이드 (183); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로헥실)벤즈아마이드 (184); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (185); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥

소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (186); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (187); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (188); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (189); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (190); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제판-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (191); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)사이클로헥실)벤즈아마이드 (192); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)니코틴아마이드 (193); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드 (194); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (195); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1s,3S)-3-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)메틸)사이클로부틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (196); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로벤즈아마이드 (197); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (198); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (199); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S)-3-(((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (200); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (201); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-((2S,6R)-4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,6-다이메틸피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (202); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)-[1,3'-바이아제티딘]-1'-일)벤즈아마이드 (203); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)아미노)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (204); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(1-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)아제티딘-3-일)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (205); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(4-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (206); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-((2R,6R)-4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,6-다이메틸피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (207); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (208); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-((2S,6S)-4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,6-다이메틸피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (209); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (210); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피롤리딘-1-일)벤

즈아마이드 (211); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(4-(6-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5,7-다이옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피라진-2-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (212); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (213); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (214); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((4aR,6R,8aS)-6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)옥타하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)니코틴아마이드 (215); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)아미노)에틸)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (216); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (217); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((1r,3R)-3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로부틸)벤즈아마이드 (218); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((1s,3S)-3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로부틸)벤즈아마이드 (219); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((4aR,6S,8aR)-6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)옥타하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)니코틴아마이드 (220); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((4aR,6R,8aR)-6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)옥타하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)니코틴아마이드 (221); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (222); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (223); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (224); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르보닐)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (225); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르보닐)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (226); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (227); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (228); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)벤즈아마이드 (229); (3R)-N-(1-(4-(((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-N-메틸피롤리딘-3-카복사미드 (230); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (231); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((2S,4R,6R)-4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이메틸피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (232); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((2S,4S,6R)-4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이메틸피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (233); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((2S,6S)-4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이메틸피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (234); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(3-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)프로필)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (235); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(7-((3-(2-(2,6-다이옥소피페리

딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)메틸)옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)니코틴아마이드 (236); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)메틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (237); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((1'-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)아미노)벤즈아마이드 (238); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (239); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (240); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((1S,4S,5R)-5-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-카복사미드 (241); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((1S,4S,5S)-5-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-카복사미드 (242); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (243); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-((2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (244); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (245); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(5-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)벤즈아마이드 (246); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (247); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부틸)벤즈아마이드 (248); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부틸)벤즈아마이드 (249); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(4-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)벤즈아마이드 (250); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(4-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)벤즈아마이드 (251); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (252); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-((2S,6R)-4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,6-다이메틸피페라진-1-일)헥실)벤즈아마이드 (253); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)에틸)옥세탄-3-일)메틸)벤즈아마이드 (254); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (255); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)헥실)벤즈아마이드 (256); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (257); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)헥실)벤즈아마이드 (258); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)헥실)벤즈아마이드 (259); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)옥세탄-3-일)메틸)벤즈아마이드 (260); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(1-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페리딘-4-일)니코틴아마이드 (261); N-

((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(1-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페리딘-4-일)니코틴아마이드 (262); N-((1r,3r)-3-((5-시아노-6-메틸피리딘-2-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (263); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피라진-2-카복사미드 (264); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리다진-3-카복사미드 (265); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피콜린아마이드 (266); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사미드 (267); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (268); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복사미드 (269); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (270); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (271); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (272); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)벤즈아마이드 (273); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)부틸)니코틴아마이드 (274); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1'-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-1',2',3',6'-테트라하이드로-[3,4'-바이피리딘]-6-카복사미드 (275); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(5-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)니코틴아마이드 (276); N-((S)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-((3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 (277); N-((R)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-((4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 (278); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((2R)-4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (279); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1'-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-1',2',3',6'-테트라하이드로-[2,4'-바이피리딘]-5-카복사미드 (280); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-2-옥소피페라진-1-일)니코틴아마이드 (281); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(1-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페리딘-4-일)벤즈아마이드 (282); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(1-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페리딘-4-일)벤즈아마이드 (283); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)벤즈아마이드 (284); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (285); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)아제티딘-1-일)니코틴아마이드 (286); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)아제티딘-1-일)니코틴아마이드 (287); 4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)-3-플루오로페닐)-4,4-다이

메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (288);N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (289); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (290); N-((S)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-(1-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)에틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 (291); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-((3S)-4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)피콜린아마이드 (292); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (293); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(9-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)니코틴아마이드 (294); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(9-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리미딘-5-카복사미드 (295); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)벤즈아마이드 (296); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)-2,6-디플루오로벤즈아마이드 (297); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)-2,6-디플루오로벤즈아마이드 (298); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)-2-플루오로벤즈아마이드 (299); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-카복사미드 (300); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-3'-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드 (301); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드 (302); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-3'-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드 (303); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S,5R)-4-(2-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)에틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드 (304); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2-카복사미드 (305); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-2-카복사미드 (306); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (307); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (308); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)아제티딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (309); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-메틸피리미딘-5-카복사미드 (310); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4,6-다이메틸피리미딘-5-카복사미드 (311); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (312); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-3'-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사미드

(313); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S,5R)-4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드 (314); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (315); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (316); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((3S)-4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (317); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)-4-플루오로니코틴아마이드 (318); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)-2,6-디플루오로벤즈아마이드 (319); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (320); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S)-3-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (321); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (322); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (323); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-3-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부틸)벤즈아마이드 (324); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메톡시)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (325); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((3R,5R)-4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (326); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (327); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (328); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)부틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (329); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)프로필)벤즈아마이드 (330); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)부틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (331); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-3-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)사이클로부탄e-1-카복사미드 (332); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (333); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3R)-3-((((1r,3R)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (334); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (335); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메톡시)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (336); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)아미노)메틸)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (337); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((3S)-3-((((1r,3S)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (338); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-플루오로

니코틴아마이드 (339); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((((3S)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (340); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((((3R)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (341); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-((4aR,6S,8aS)-6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)옥타하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)니코틴아마이드 (342); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로벤즈아마이드 (343); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (344); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (345); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (346); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)벤즈아마이드 (347); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (348); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)옥시)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (349); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-4-플루오로니코틴아마이드 (350); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)메틸)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (351); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)벤즈아마이드 (352); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-((1'-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-[1,4'-바이피페리딘]-4-일)옥시)벤즈아마이드 (353); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4,6-다이메틸피리미딘-5-카복사미드 (354); N-((1r,3r)-3-(4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (355); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (356); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(6-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)벤즈아마이드 (357); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)-4,6-다이메틸피리미딘-5-카복사미드 (358); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-카복사미드 (359); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리다진-3-카복사미드 (360); 2-클로로-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (361); 2-클로로-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (362); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리미딘-2-카복사미드 (363); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피콜린아마이드 (364); N-

((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((3S,5S)-4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)-3,5-다이메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (365); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)프로필)벤즈아마이드 (366); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로부틸)-4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)부틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤즈아마이드 (367); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-((5-(2-((R)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)펜틸)옥시)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (368); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)펜틸)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (369); (2S)-1-(4-(((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)-N-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부틸)-N-메틸피롤리딘-2-카복사미드 (370); (2R)-1-(4-(((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)벤질)-N-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)-N-메틸피롤리딘-2-카복사미드 (371); (2S)-1-(4-(((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)벤질)-N-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)-N-메틸피롤리딘-2-카복사미드 (372); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에틸)벤즈아마이드 (373); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복사미드 (374); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(2-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)에틸)-1H-피라졸-4-카복사미드 (375); 4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (376); 2-클로로-4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴 (377); 4-(5-(4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (378); N-((R)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-((2-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드 (379); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)피콜린아마이드 (380); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(3-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)피콜린아마이드 (381); 4-(3-(6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (382); 4-(3-(4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-카르보닐)-3-플루오로페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (383); N-((1r,3S)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-((1S,4S)-5-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)벤즈아마이드 (384); 4-(5-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)피리딘-2-일)-1-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)-1-메틸피페라진-1-이움 (385); 4-(3-(2-((5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (386); 4-(3-(2-((6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (387); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-플루오로벤즈아마이드 (388); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (389); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)에틸)벤즈아마이드 (390); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-

((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2,6-디플루오로벤즈아마이드 (391); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (392); 4-(3-(2-(2-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (393); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)아제티딘-3-일)프로필)벤즈아마이드 (394); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)아제티딘-3-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (395); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (396); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (397); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (398); N-((1s,4s)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (399); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (400); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (401); N-((1s,4s)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (402); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (403); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (404); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (405); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (406); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (407); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (408); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (409); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (410); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)피페라진-1-일)피리다진-3-카복사미드 (411); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (412); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (413); N-((1r,4S)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-((3S)-3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (414); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리다진-3-카복사미드 (415); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (416); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (417); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (418); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)-4-메틸사이클로헥실)-4-(4-((4-(2-

(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (419); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피라진-2-카복사미드 (420); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피콜린아마이드 (421); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-5-플루오로니코틴아마이드 (422); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-카복사미드 (423); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (424); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (425); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-카복사미드 (426); N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (427); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (428); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카복사미드 (429); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (430); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(4-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복사미드 (431); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카복사미드 (432); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(2-(3-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)에틸)-1H-피라졸-4-카복사미드 (433); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피콜린아마이드 (434); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피콜린아마이드 (435); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(3-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)피콜린아마이드 (436); 6-(4-(4-((2-(1-부틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)-N,N-다이메틸피리다진-3-카복사미드 (437); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(4-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (438); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (439); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (440); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 메틸 카르보네이트 (441); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 에틸 카르보네이트 (442); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 아이소프로필 카르보네이트 (443); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (테트라하이드로-2H-피란-4-일) 카르보네이트 (444); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피

페리딘-1-일)메틸 (2-아세트아미도에틸)카바메이트 (445); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-(2-아미노아세트아미도)에틸)카바메이트 (446); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-아미노프로판아미도)에틸)카바메이트 (447); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)에틸)카바메이트 (448); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)에틸)카바메이트 (449); (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일) 카르보네이트 (450); 2-클로로-4-(3-(3-플루오로-4-(5-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴 (451); 2-클로로-4-(5-(3-플루오로-4-(5-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)벤조니트릴 (452); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-[1,2,4]트리아졸o[4,3-a]피리딘-6-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (528); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메틸렌-1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (529); rac-N-(1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)아제티딘-3-일)-1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-N-메틸피페리딘e-4-카복사미드 (530); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리다진-3-카복사미드 (531); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-카복사미드 (532); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (533); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (534); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)니코틴아마이드 (535); rac-N-((1r,4R)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(2-((2R,6R)-4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-2,6-다이메틸피페라진-1-일)에틸)벤즈아마이드 (536); rac-N-((1r,3r)-3-(3,4-디시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (537); rac-N-((1r,3r)-3-(4-시아노-2-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (538); rac-N-((1r,3r)-3-(2,4-디시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (539); rac-N-((1r,3r)-3-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (540); rac-N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메톡시페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (541); N-((1r,4r)-4-(4-시아노-3-메틸페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (542); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)티오)에틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (543); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)-4,6-다이메틸피리미딘-5-카복사미드 (544); rac-N-((1r,3r)-3-

(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6,7-디플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4,6-다이메틸피리미딘-5-카복사미드 (545); rac-2-클로로-4-(((1r,4r)-4-(5-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)사이클로헥실)옥시)벤조니트릴 (546); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드 (547); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노-2-메틸페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (548); rac-N-((1r,4r)-4-(4-시아노-3-메틸페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (549); rac-N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (550); rac-N-((1r,3r)-3-((5-시아노-6-메틸피리딘-2-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (551); rac-N-((1r,3r)-3-((5-시아노피리딘-2-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (552); rac-N-((1r,3r)-3-(3,4-디시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (553); rac-N-((1r,3r)-3-((5-시아노-6-메틸피리딘-2-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (554); rac-N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((1R,4R,5S)-5-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-카복사미드 (555); rac-N-((1r,3r)-3-((5-시아노-3-메틸피리딘-2-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (556); rac-N-((1r,3r)-3-((5-시아노피리미딘-2-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (557); rac-N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3,5-다이메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (558); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (559); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (560); rac-N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-((1R,4R,5R)-5-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-카복사미드 (561); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-((2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)(메틸)아미노)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (562); rac-N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1R,3S)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로펜틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (563); rac-N-((1r,3r)-3-((6-시아노-5-메틸피리딘-3-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (564); rac-N-((1r,3r)-3-((6-시아노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (565); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (566); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (567); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (568); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-4-플루오로니코틴아마이드 (569); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-

1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (570); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (571); rac-N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4,6-다이메틸피리미딘-5-카복사미드 (572); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (573); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (574); rac-N-((1r,4r)-4-(4-시아노-3-메틸페녹시)사이클로헥실)-2-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (575); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (576); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (577); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (578); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (579); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (580); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4,6-다이메틸피리미딘-5-카복사미드 (581); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (582); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-(2-모르폴리노에톡시)니코틴아마이드 (583); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (584); rac-N-((1r,3r)-3-((5-시아노-6-에틸피리딘-2-일)옥시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (585); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)아제티딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (586); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (587); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)벤즈아마이드 (588); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(3-(((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)벤즈아마이드 (589); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (590); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)벤즈아마이드 (591); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (592); rac-2-클로로-4-(((1r,4r)-4-(5-(4'-(2-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)사이클로헥실)옥시)벤조니트릴 (593); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-

3-일)-4,6-디플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (594); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (595); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)벤즈아마이드 (596); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (597); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)피리미딘-5-카복사미드 (598); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (599); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (600); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피콜린아마이드 (601); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)니코틴아마이드 (602); rac-2-클로로-4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)페닐)-1H-이미다졸-5-일)사이클로헥실)옥시)벤조니트릴 (603); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로헥실)-1H-피라졸-3-카복사미드 (604); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)-1H-피라졸-3-카복사미드 (605); rac-N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-1-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로헥실)-1H-피라졸-3-카복사미드 (606); 3-클로로-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-플루오로페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피콜리노니트릴(607); 3-클로로-5-(5-(4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피콜리노니트릴(608); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-1-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (609); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (610); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카복사미드 (611); 3-클로로-5-(5-(4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-플루오로페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피콜리노니트릴(612); 3-클로로-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피콜리노니트릴(613); 5-(4-((1-(2-(4-(6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-디온(614); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (615); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(5-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-카르보닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)벤즈아마이드 (616); rac-N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-((1r,4R)-4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥실)-1H-피라졸-3-카복사미드 (617); 5-(4-((1-(4-(6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-디온(618); rac-N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메

틸)아제티딘-1-일)피라진-2-카복사미드 (619); N-((1r,3R)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-((1R,4R)-4-((((1r,3R)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)사이클로헥실)-1H-피라졸-3-카복사미드 (620); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메톡시페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (621); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (622); N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3,5-다이메틸페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (623); N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (624); 및 N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)옥시)사이클로부틸)(아이소프로필)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드 (625)로 이루어진 군에서 선택된다.

[0410] 삭제

[0411] 삭제

[0412] 삭제

[0413] 삭제

[0414] 삭제

[0415] 삭제

[0416] 삭제

[0417] 다른 구현예에서, 본 개시내용은 화합물의 라이브러리(library)를 제공한다. 라이브러리는 하나 이상의 화합물을 포함하고, 여기서 각각의 화합물은 ABM-L-ULM의 화학식을 갖고, ULM은 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티(바람직하게는, 본원에서 달리 개시된 바와 같은 E3 유비퀴틴 리가아제 모이어티), 예를 들어, CLM이고, ABM은 AR 단백질 결합 모이어티이고, ABM은 ULM에 커플링되고 (바람직하게는, 링커 모이어티를 통해), 유비퀴틴 경로 단백질 결합 모이어티는 유비퀴틴 경로 단백질, 특히, E3 유비퀴틴 리가아제를 인식한다.

[0418] 본 설명은, 적용가능한 경우에, 본 개시내용의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 특히, 산 또는 염기 부가염을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0419] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 명세서 전반에 걸쳐, 적용가능한 경우에, 화합물의 용해 및 생체이용률을 증진시키기 위해 환자의 위장관의 위액에서 화합물의 용해도를 증가시키도록 제공되는 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상의 염 형태를 기재하기 위해 이용된다. 약학적으로 허용가능한 염은, 적용가능한 경우에, 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 적합한 염은 약학적 분야에서 잘 알려진 다수의 다른 산 및 염기 중에서, 알칼리 금속, 예컨대, 칼륨 및 나트륨, 알칼리토 금속, 예컨대, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염으로부터 유래된 것을 포함한다. 나트륨 및 칼륨염이 본 개시내용에 따른 인산염의 중화염으로서 특히 바람직하다.

[0420] 본 개시내용에 유용한 상기 언급된 염기 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하는데 사용되는 산

은 비독성 산 부가염, 즉, 약물학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예컨대, 다수의 다른 것들 중에서, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 바이타르트레이트, 석시네이트, 말레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3 나프토에이트)염을 형성하는 것이다.

[0421] 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 또한 본 개시내용에 따른 화합물 또는 유도체의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 생산하는데 사용될 수 있다. 성질이 산성인 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 이용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과 비독성 염기 염을 형성하는 것이다. 이러한 비독성 염기 염은, 다른 것 중에서, 이러한 약물학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대, 알칼리 금속 양이온 (예, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리토 금속 양이온 (예, 칼슘, 아연 및 마그네슘)으로부터 유래된 것, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염, 예컨대, N-메틸글루카민-(메글루민), 및 저급 알칸올암모늄 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0422] **조성물**

[0423] 또 다른 견지에서, 본 설명은 이의 염을 포함하며, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 조성물은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료적 또는 약학적 조성물이다.

[0424] 단일 투여형을 생성시키기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 개시내용의 약학적 조성물 중의 화합물의 양은 숙주 및 치료되는 질병, 특정 투여 방식에 좌우하여 달라질 것이다. 일반적으로, 0.1 mg/kg 내지 1000 mg/kg 체중/일의 양의 활성 성분이 제제의 효능에 좌우하여 투여된다. 그러한 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어, LD50(집단의 50%에 대해 치사적인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위한 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 간의 용량 비율은 치료 지수이며, 비율 LD50/ED50로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 비감염된 세포에 대한 가능한 손상을 최소화시키고 이에 의해서 부작용을 감소시키기 위해서 영향을 받는 조직의 부위로 그러한 화합물을 표적으로 하는 전달 시스템을 구성하는 데에는 주의가 기울여져야 한다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻어진 데이터는 인간에서 사용하기 위한 다양한 투여량을 제형화하는데 사용될 수 있다. 그러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 없거나 거의 없는 ED50을 포함하는 다양한 순환성 농도 범위 내에 있다. 투여량은 이용되는 투여형 및 사용되는 투여 경로에 좌우하여 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다. 본 개시내용의 방법에 사용되는 임의의 화합물의 경우, 치료적으로 효과적인 용량은 초기에 세포 배양 검정으로부터 추정될 수 있다. 용량은, 세포 배양으로 측정하는 경우, IC50(즉, 증상의 반-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)를 포함하는 순환성 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 그러한 정보는 인간에게 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다. 혈장 중 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0425] 본 개시내용의 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 이용하여 전통적인 방식에서 제형화될 수 있고, 또한, 제어된-방출 제형으로 투여될 수 있다. 이들 약학적 조성물에서 이용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는 이온 교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아르산염, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예컨대, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르브산염, 포화된 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분적인 글리세리드 혼합물, 예컨대, 프롤라민 황산염, 이나트륨 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 삼규산염, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0426] 활성 화합물은 치료되는 환자에게 심각한 독성 효과를 유발하지 않으면서, 요망되는 징후에 대한 치료적 유효량을 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 내에 포함된다. 본원에서-언급된 모든 병태(condition)에 대한 활성 화합물의 바람직한 용량은 하루에 수혜자/환자의 체중 의 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 하루에 0.1 내지 100 mg/kg, 더욱 일반적으로 킬로그램당 0.5 내지 약 25 mg의 범위 내에 있다. 전형적인 국소 투여량은 적합한 담체에서 0.01-5% wt/wt의 범위일 것이다.

[0427] 화합물은 단위 투여형당 1mg 미만, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg 의 활성 성분을 함유하는 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 적절한 단위 투여형으로 편리하게 투여된다. 약 25-250 mg의 경구

투여량이 종종 편리하다.

[0428] 활성 성분은 바람직하게는, 약 0.00001-30 mM, 바람직하게는 약 0.1-30 μM의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 선택적으로 식염수(saline) 또는 수성 매질에서 활성 성분의 용액 또는 제형의 정맥내 주사에 의해, 또는 활성 성분의 일 회분의 투여에 의해 달성될 수 있다. 경구 투여 역시 활성제의 효과적인 혈장 농도를 산출하는데 적절하다.

[0429] 약물 조성물에서 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 비활성화, 및 배출 속도뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 좌우될 것이다. 투여량 값은 또한 완화되는 병태의 중증도에 따라 달라질 것이 주지된다. 임의의 특정 대상체의 경우, 특정 투약 섭생은 조성물을 투여하거나 또는 조성물의 투여를 감독하는 개인의 개별 요구 및 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본원에서 나타낸 농도 범위는 단지 예시에 불과하고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하는 것으로 의도되지 않음이 추가로 이해된다. 활성 성분은 동시에 투여될 수 있거나, 다양한 시간 간격으로 투여되는 다수의 더욱 작은 용량으로 나눠질 수 있다.

[0430] 정맥내 투여되는 경우에, 바람직한 담체는 생리 식염수 또는 인산염 완충된 식염수 (phosphate buffered saline: PBS)이다.

[0431] 일 구현예에서, 활성 화합물은 상기 화합물을 신체로부터 급속한 제거에 대하여 보호하는 담체, 예컨대, 이식물(implant) 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함한 제어된 방출 제형으로 제조된다. 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세트산염, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 그리고 폴리유산이 이용될 수 있다. 그러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다

[0432] 리포솜 서스펜션이 또한 약학적으로 허용가능한 담체일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호(전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 적절한 지질(들) (예컨대, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라차도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을 무기 용매에 용해하고, 상기 용매를 이후 증발시키고, 건조된 지질의 박막을 용기의 표면 상에 남김으로써 제조될 수 있다. 활성 화합물의 수용액이 이후, 용기 내로 도입된다. 용기는 이후, 지질 물질을 용기의 측면으로부터 유리시키고 지질 응집체를 분산시키기 위해 손으로 빙빙 돌리고, 그에 따라서 리포솜 서스펜션이 형성된다.

[0433] **투여 방식**

[0434] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 치료용 조성물은 임의의 적합한 경로에 의해 전달되도록 구성된 임의의 적합한 투여형일 수 있다. 예를 들어, 화합물은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 정맥내로, 피내로, 피하로, 또는 액체, 크림, 겔, 또는 고체 형태로 경피로를 포함하는 국부로, 직장으로, 비내로, 협측으로, 질내로, 또는 이식된 저장소를 통해 또는 에어로졸 형태로 투여될 수 있다.

[0435] 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복막내 또는 정맥내 투여된다.

[0436] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 경구, 비경구 또는 국소 경로에 의해 단일 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물의 투여는 연속 (정맥내 점적주입) 내지 하루에 수회 경구 투여 (예, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서, 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (이는 침투 증강 제제를 포함할 수 있음), 협측, 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장 코팅된 경구 정제는 또한 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용률을 증강하는데 이용될 수 있다. 가장 효과적인 투여형은 선택된 특정 제제의 약물동력학뿐만 아니라 환자의 질병의 중증도에 좌우될 것이다.

[0437] 비내, 기관내 또는 폐 투여를 위한 스프레이, 미스트, 또는 에어로졸로서 화합물의 투여가 또한 이용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 지속된 또는 제어된 방출 형태로 투여될 수 있다. 지속된 또는 제어된 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여되지만, 좌약 및 경피 또는 다른 국소 형태로 또한 투여된다. 리포솜 형태에서 근육내 주사가 또한 주사 부위에서 화합물의 방출을 제어하거나 또는 지속하는데 이용될 수 있다.

[0438] 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 수성 또는 유성 서스펜션일 수 있다. 이들 서스펜션은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제조물은 또한, 비독성 비경구-허용가능한 희석제 또는 용매에서 멸균 주사가능한 용액 또는 서스펜

션, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클과 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 이에 더하여, 멸균, 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 그러한 목적 상, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 블랜드(bland) 고정유가 이용될 수 있다. 지방산, 예컨대, 올레산 및 이의 글리세리드 유도체가 주사가능물질의 제조에서 유용하고, 천연 약학적으로-허용가능한 오일, 예컨대, 올리브유 또는 피마자유가 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 형태에서 또한 그러하다. 이들 오일 용액 또는 서스펜션은 또한, 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대, Ph. Helv 또는 유사한 알코올을 함유할 수 있다.

[0439] 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 서스펜션 또는 용액을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 경구로 허용가능한 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 용도의 정제의 경우에, 통상적으로 이용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아르산염이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여의 경우, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 서스펜션이 경구 용도로 필요할 때, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 요망되는 경우에, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용가능한 담체를 포함할 것이다. 이는 젤라틴 캡슐에 동봉되거나 또는 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적으로, 활성 화합물 또는 이의 전구약물 유도체는 부형제와 혼입되고, 정제, 트로키(troche), 또는 캡슐의 형태로 이용될 수 있다. 약학적으로 상용가능한 결합제, 및/또는 어쥬번트(adjuvant) 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

[0440] 정제, 알약, 캡슐, 트로키, 기타 등등은 임의의 다음 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미정질 셀룰로오스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토오스, 분산제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아르산염 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로오스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들면, 박하, 메틸 살리실산염, 또는 오렌지향. 투여 단위 형태가 캡슐일 때, 이는 상기 유형의 물질에 더하여, 액체 담체, 예컨대, 지방유를 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형하는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당, 셀락, 또는 장 제제의 코팅을 함유할 수 있다.

[0441] 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 엘릭시르, 서스펜션, 시럽, 웨이퍼, 또는 츄잉 검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여, 감미제로서 수크로오스, 및 특정 보존제, 염료 및 착색제와 향미제를 함유할 수 있다.

[0442] 대안적으로, 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 그에 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 제제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0443] 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 영역 또는 장기 각각을 위해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형 (상기 참조)으로 또는 적합한 관장 제형으로 실시될 수 있다. 국소적으로-허용가능한 경피 패치가 또한 이용될 수 있다. 국소 적용을 위해, 약학적 조성물은 하나 이상의 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 개시내용의 특정한 바람직한 견지에서, 화합물은 환자 내에 스텐트에서 발생하는 폐색의 가능성을 저해하거나 또는 감소시키기 위해, 환자 내로 외과적으로 이식될 스텐트 상에 코팅될 수 있다.

[0444] 대안적으로, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0445] 안과 용도를 위하여, 약학적 조성물은 등장성의 pH 조절된 멸균 식염수 중의 미소화된 서스펜션으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예컨대, 벤질알코늄 클로라이드를 지니거나 지니지 않는 등장성의 pH 조절된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과 용도를 위하여, 약학적 조성물은 연고, 예컨대, 바셀린으로 제형화될 수 있다.

[0446] 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 제약학적 제형의 분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증강하는 흡수 증진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[0447] 비경구, 피내, 피하, 또는 국소 적용을 위해 이용된 용액 또는 서스펜션은 다음 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 생리 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트화제, 예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예컨대, 아세트산염, 구연산염 또는 인산염, 및 긴장성의 조절을 위한 제제, 예컨대, 염화나트륨 또는 덱스트로스. 비경구 제조물은 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰풀, 일회용 주사기 또는 다용량 바이알에서 동봉될 수 있다.

[0448] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 섭생은 이용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 치료하는 의사의 재량, 및 치료되는 특정 질병 또는 병태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이 또한 이해되어야 한다.

[0449] 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 이용하는 치료법을 필요로 하는 환자 또는 대상체는 단독으로 또는 다른 공지된 제제와 조합하여, 선택적으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제에서 유효량의 화합물(이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 다형체 포함)을 환자 (대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0450] **공동투여**

[0451] 본 설명에 따른 화합물 또는 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 병태의 질병 상태는, 예를 들어, 암(예, 전립선암), 및 케네디 병을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 치료적 또는 약학적 조성물은 공동투여되는 유효량의 추가의 생물학적으로 또는 생물활성 활성제, 예를 들어, 암의 치료에 효과적인 제제를 포함한다.

[0452] 용어 "공동투여" 및 "병행 요법"은 각각의 둘 이상의 화합물의 효과적인 양 또는 농도가 주어진 시점에 환자에게서 확인될 수 있도록 환자에게 적어도 두 개의 화합물 또는 조성물이 동시에 투여됨을 의미할 것이다. 본 개시내용에 따른 화합물은 환자에게 동시에 공동투여될 수 있지만, 이 용어는, 모든 공동투여되는 화합물 또는 조성물의 효과적인 농도가 주어진 시점에 대상체에게서 확인되는 한, 동시에 또는 상이한 시간에 둘 이상의 제제의 투여 둘 모두를 포함한다. 본 개시내용의 특정한 바람직한 견지에서, 상술된 본 발명의 화합물 중 하나 이상은 특히 항암제를 포함한 적어도 하나의 추가 생물활성제와 조합하여 공동투여된다. 본 개시내용의 특히 바람직한 견지에서, 화합물의 공동투여는 항암 요법을 포함한 상승적인 치료 요법을 야기한다.

[0453] 다른 견지에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 둘 이상의 PROTAC 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 조성물은 추가로 PROTAC 화합물이 아닌 효과적인 또는 상승적인 양의 다른 생물활성제를 포함한다.

[0454] 약학적으로 효과적인 양의 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여, 유효량의 본 발명에 따른 적어도 하나의 이작용성 화합물, 및 모두 유효량으로, 본원에서 달리 기재된 화합물들 중 하나 이상의 조합물을 포함하는 약학적 조성물은 본 개시내용의 추가의 견지를 나타낸다.

[0455] 용어 "생물활성제"는 본 발명의 화합물이 이용되는 의도된 요법, 억제 및/또는 방지(prevention)/예방(prophylaxis)을 실시하는데 보조하기 위한 생물학적 활성을 갖는 제제로서 본 발명의 화합물과 조합하여 이용되는, 본원에 기재된 PROTAC 화합물이 아닌 제제를 기재하기 위해 이용된다. 본원에서 이용을 위한 바람직한 생물활성제는 본 발명의 화합물이 이용되거나 또는 투여되는 것과 유사한 약물학적 활성을 갖는 제제를 포함하고, 예를 들어, 항암제를 포함한다.

[0456] 용어 "추가 항암제"는 암을 치료하기 위해 본 설명에 따른 PROTAC 화합물과 조합될 수 있는 항암제를 기재하기 위해 이용된다. 이러한 제제는, 예를 들어, 에베로리무스(everolimus), 트라벡테딘(trabectedin), 아브락산(abraxane), TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙(pazopanib), GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린(enzastaurin), 반데타닙(vandetanib), ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, 안드로겐 수용체 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제(aurora kinase) 억제제, PIK-1 조절인자, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제

억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트(checkpoint)-1 또는 2 억제제, 초점 부착 키나아제(focal adhesion kinase) 억제제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉스드(pemetrexed), 에를로티닙(erlotinib), 다사타닙(dasatanib), 닐로티닙(nilotinib), 데카타닙(decatanib), 파니투무맙(panitumumab), 암루비신(amrubicin), 오르고보맙(oregovomab), Lep-etu, 놀라트렉스드(nolatrexed), azd2171, 바타불린(batabulin), 오파투무맙(ofatumumab), 자놀리무맙(zanolimumab), 에도테카린(edotecarin), 테트란드린(tetrandrine), 루비테칸(rubitecan), 테스밀리펜(tesmilifene), 오블리메르센(oblimersen), 티실리무맙(ticilimumab), 이필리무맙(ipilimumab), 고시폴(gossypol), Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지타이드(cilengitide), 기마테산(gimatecan), IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR$_1$ KRX-0402, 루칸톤(lucanthone), LY 317615, 뉴라디압(neuradiab), 비테스판(vitespan), Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬(talampanel), 아트라센탄(atrasentan), Xr 311, 로미뎁신(romidepsin), ADS-100380, 수니티닙(sunitinib), 5-플루오로우라실, 보리노스탯(vorinostat), 에토포시드(etoposide), 젬시타빈(gemcitabine), 독소루비신(doxorubicin), 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴(vincristine), 테모졸로미드(temozolomide), ZK-304709, 셀리시클립(seliciclib); PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈(capecitabine), L-글루타민산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디하이드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨염, 칠수화물, 캄프토테신, PEG-표지화된 이리노테칸, 타목시펜(tamoxifen), 토레미펜 구연산염(toremifene citrate), 아나스트라졸(anastrazole), 엑세메스테인(exemestane), 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 컨쥬게이션된 에스트로겐, 베바시주맙(bevacizumab), IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸설포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙(vatalanib), AG-013736, AVE-0005, [D- Ser(Bu t) 6 ,Azgly 10] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH 2 아세테이트 [$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$ -$(C_2H_4O_2)_X$ 여기서, x = 1 내지 2.4]의 아세트산염, 고세렐린 아세트산염, 류프롤라이드 아세트산염, 트립토렐린 파모산염, 메드록시프로게스테론 아세트산염, 하이드록시프로게스테론 카프론산염, 메게스트롤 아세트산염, 랄록시펜(raloxifene), 비칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 메게스트롤 아세트산염, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에를로티닙(erlotinib), 라파타닙(lapatanib), 카넬티니브(canertinib), ABX-EGF 항체, 어비툭스(erbitux), EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙(lonafarnib), BMS-214662, 티피파르닙(tipifarnib); 아미포스틴(amifostine), NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙(sorafenib), KRN951, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 암사크라인(arnsacrine), 아나그렐리드(anagrelide), L-아스파라기나아제, 칼메트-게랑균 (Bacillus Calmette-Guerin: BCG) 백신, 아드리아마이신(adriamycin), 블레오마이신(bleomycin), 부세레린(buserelin), 부설판(busulfan), 카르보플라틴(carboplatin), 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로드로네이트(clodronate), 시프로테론(cyproterone), 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 에피루비신(epirubicin), 플루다라빈(fludarabine), 플루드로콜티손(fludrocortisone), 플루오시메스테론(fluoxymesterone), 플루타미드(flutamide), 글리벡(gleevec), 젬시타빈(gemcitabine), 하이드록시우레아, 이다루비신(idarubicin), 이포스파미드(ifosfamide), 이마티닙(imatinib), 류프롤라이드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 메클로르에타민, 멜팔란, 6-머캅토퓨린, 메스나(mesna), 메토트렉사트, 미토마이신(mitomycin), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 닐루타미드(nilutamide), 옥트레오티드(octreotide), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파미드로네이트(pamidronate), 펜토스타틴(pentostatin), 플리카마이신(plicamycin), 포르피머(porfimer), 프로카바진(procarbazine), 랄티트렉스드(raltitrexed), 리툭시맙(rituximab), 스트렙토조신(streptozocin), 테니포시드(teniposide), 테스토스테론, 탈리도미드(thalidomide), 티오구아닌(thioguanine), 티오테파(thiotepa), 트레티노인(tretinoin), 빈데신(vindesine), 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴(estramustine), 알트레타민(altretamine), 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드(cytosine arabinoside), 6-머캅토퓨린, 데옥시코포르마이신(deoxycoformycin), 칼시트리올(calcitriol), 발루비신(valrubicin), 미트라마이신(mithramycin), 빈블라스틴(vinblastine), 비노렐빈(vinorelbine), 토포테칸(topotecan), 라족신(razoxin), 마리마스타트(marimastat), COL-3, 네오바스타트(neovastat), BMS-275291, 스쿠알라민(squalamine), 엔도스타틴(endostatin), SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 앤지오스타틴(angiostatin), 비탁신(vitaxin), 드로로시펜(droloxifene), 이독시펜(idoxyfene), 스피로놀락톤(spironolactone), 피나스테리드(finasteride), 시미티딘(cimitidine), 트라스투주맙(trastuzumab), 데닐류킨 디프티톡스(denileukin diftitox), 제피티닙(gefitinib), 보르테지밉(bortezimib), 파클리탁셀(paclitaxel), 크레모포르(cremophor)-비함유 파클리탁셀, 도세탁셀(docetaxel), 에피틸론

B(epithilone B), BMS-247550, BMS-310705, 드로로시펜(droloxifene), 4-하이드록시타목시펜(4-hydroxytamoxifen), 피펜독시펜(pipendoxifene), ERA-923, 아르족시펜(arzoxifene), 풀베스트란트(fulvestrant), 아콜비페네(acolbifene), 라소폭시펜(lasofoxifene), 이독시펜(idoxifene), TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸(topotecan), PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신(rapamycin), 40-O-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스(temsirolimus), AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌(wortmannin), ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스팀(PEG-filgrastim), 다베포에틴(darbepoetin), 에리트로포이에틴(erythropoietin), 과립구 집락 자극 인자(granulocyte colony-stimulating factor), 졸렌드로네이트(zolendronate), 프레드니손(prednisone), 세툭시맙(cetuximab), 과립구 대식세포 집락 자극 인자(granulocyte macrophage colony-stimulating factor), 히스트렐린(histrelin), 페길화된 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페길화된 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘(azacitidine), PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드(lenalidomide), 젬투주맙(gemtuzumab), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 인터류킨-11, 덱스라족세인(dexrazoxane), 알렘투주맙(alemtuzumab), 올-트랜스 레티노산(all-transretinoic acid), 케토코나졸(ketoconazole), 인터류킨-2, 메게스트롤(megestrol), 면역글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맙 튜세탄(ibritgumomab), 안드로겐, 데시타빈(decitabine), 헥사메틸멜라민, 벡사로텐(bexarotene), 토시투모맙(tositumomab), 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트(editronate), 미토탄(mitotane), 사이클로스포린, 리포솜 다우노루비신(liposomal daunorubicin), 에드위나-아스파라기나아제(Edwina-asparaginase), 스트론튬 89(strontium 89), 카소피탄트(casopitant), 네투피탄트(netupitant), NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론(palonosetron), 아프레피탄트(aprepitant), 디펜히드라민(diphenhydramine), 하이드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜(lorazepam), 알프라졸람(alprazolam), 할로페리돌(haloperidol), 드로페리돌(droperidol), 드로나비놀(dronabinol), 덱사메타손(dexamethasone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 그라니세트론(granisetron), 온단세트론(ondansetron), 도라세트론(dolasetron), 트로피세트론(tropisetron), 페그필그라스팀(pegfilgrastim), 에리트로포이에틴(erythropoietin), 에포에틴 알파(epoetin alfa), 다베포에틴 알파(darbepoetin alfa), 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0457] **치료 방법**

[0458] 다른 견지에서, 본 개시내용은 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 단백질 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 PROTAC 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 단백질 유비퀴틴화 및 단백질의 분해를 조절하는데 효과적인 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 단백질은 안드로겐 수용체(AR)이다.

[0459] 특정 구현예에서, 본 설명은 소정량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 환자에게 투여함을 포함하는 이를 필요로 하는 환자의 안드로겐 수용체의 단백질 활성을 조절하기 위한 방법을 제공한다.

[0460] 또 다른 추가의 구현예에서, 본 설명은 환자의 질환 상태 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 조절질환의 단백질 활성이 상기 질병 상태 또는 병태에 원인이 되고, 상기 방법이 상기 환자의 상기 단백질 활성을 조절하기 위해서 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 상기 환자에게 투여함을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 단백질은 AR이다.

[0461] 본원에서 사용되는 용어 "치료한다", "치료하는", 및 "치료" 등은 본 발명의 화합물이 결합하는 단백질을 통해 조절되는 임의의 질환 상태 또는 병태의 치료를 포함하여, 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 환자에 이익을 제공하는 임의의 행위를 지칭한다. 본 개시내용에 따른 화합물을 이용하여 치료될 수 있는, 암을 포함한 질병 상태 또는 병태는 상기에서 진술된다.

[0462] 또 다른 견지에서, 본 개시내용은 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 단백질 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 유효량의 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 단백질의 유비퀴틴화 및 분해를 조절하는데 효과적인 방법을 제공한다.

[0463] 다른 견지에서, 본 개시내용은 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 활성과 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 유효량의 이를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 활성과 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적인 방법을

제공한다.

[0464] 특정 구현예에서, 질병 또는 질환은 천식(asthma), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 암, 전립선 암, 케니 병(Kenney's disease), 섬모증(ciliopathy), 구개열(cleft palate), 당뇨병, 심장병, 고혈압, 염증성 장 질환, 정신 지체(mental retardation), 기분 질환(mood disorder), 비만, 굴절 이상(refractive error), 불임, 엔젤만 증후군(Angelman syndrome), 카나반 병(Canavan disease), 만성소화질환(Coeliac disease), 샤르코-마리-투스 병(Charcot-Marie-Tooth disease), 낭포 성 섬유증(Cystic fibrosis), 두켄씨근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 혈색소증(Haemochromatosis), 혈우병(Haemophilia), 클라인펠터 증후군(Klinefelter's syndrome), 신경섬유종증(Neurofibromatosis), 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria), 다낭포성 신장질환(Polycystic kidney disease), (PKD1) 또는 4 (PKD2) 프레더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome), 겸상-적혈구 병(Sickle-cell disease), 테이-삭스 병(Tay-Sachs disease), 터너 증후군(Turner syndrome)이다. 청구항 48항에 따른 방법에서, 상기 암은 편평-세포 암종(squamous-cell carcinoma), 기저 세포 암종(basal cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 및 신장 세포 암종(renal cell carcinomas), 방광, 장, 유방, 자궁 경부, 결장, 식도, 머리, 신장, 간, 폐, 목, 난소, 췌장, 전립선 및 위 암; 백혈병(leukemia); 양성 및 악성 림프종(lymphoma), 특히, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma) 및 비호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma); 양성 및 악성 흑색종(melanoma); 골수증식성 질환(myeloproliferative disease); 육종(sarcomas), 예컨대, 유윙 육종(Ewing's sarcoma), 혈관육종(hemangiosarcoma), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 지방육종(liposarcoma), 근육종(myosarcomas), 말초 신경 상피 세포종(peripheral neuroepithelioma), 활막 육종(synovial sarcoma), 신경아교종(glioma), 성상세포종(astrocytoma), 희소돌기교종(oligodendroglioma), 상의세포종(ependymoma), 교아세포종(gliobastoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 신경절세포종(ganglioneuroma), 신경절교세포종(gangliioglioma), 수모세포종(medulloblastoma), 송과 세포 종양(pineal cell tumor), 수막종(meningioma), 수막 육종(meningeal sarcoma), 신경섬유종(neurofibroma), 및 신경초종(Schwannoma); 대장암, 유방암, 전립선 암, 자궁 경부암, 자궁암, 폐암, 난소 암, 고환암, 갑상선암, 성상 세포종(astrocytoma), 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨 병(Hodgkin's disease), 윌름 종양(Wilms' tumor) 또는 기형종(teratocarcinoma)이다. 특정 구현예에서, 치료하고자 하는 질환은 암, 예를 들어, 전립선 암, 또는 케네디 병이다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0465] 다른 견지에서, 본 개시내용은 대상체, 예를 들어, 세포, 조직, 포유동물, 또는 인간 환자의 AR 활성과 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 상기 방법이 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 유효량의 화합물 및 효과적인 또는 상승적인 양의 또 다른 생물활성제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하고, 이를 포함하는 조성물이 대상체의 AR 활성과 관련된 질환의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적인 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 치료하고자 하는 질환은 암, 예를 들어, 전립선 암, 또는 케네디 병이다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다. 특정 추가의 구현예에서, 추가의 생물활성제는 항암제이다.

[0466] 대안적인 견지에서, 본 개시내용은 단백질 또는 폴리펩타이드를 저하시켜 질병 상태 또는 병태를 조절함으로써 질병 상태를 치료하기 위한 방법으로서, 임의로 추가의 생물활성제와 조합하여 유효량의 적어도 하나의 상기 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 상기 환자 또는 대상체에 투여함을 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용에 따른 방법은 유효량의 적어도 하나의 본원에 기재된 화합물의 투여에 의해 암을 포함한 다수의 질병 상태 또는 병태를 치료하기 위해 이용될 수 있다.

[0467] 다른 견지에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 따른 화합물을 사용하여 생물학적 시스템에서 관심의 대상이 되는 단백질의 분해(degradation)의 효과를 확인하기 위한 방법을 제공한다.

[0468] **키트**

[0469] 다른 견지에서, 본 설명은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 본 개시내용의 방법을 수행하기 위한 유니트로서 홍보되거나, 유통되거나, 판매될 수 있다. 또한, 본 개시내용의 키트는 바람직하게는 적합한 사용이 기재된 설명서를 함유할 수 있다. 그러한 키트는, 예를 들어, 임상 현장에서, 예를 들어, 암, 전립선암 또는 케네디 병의 증상을 나타내는 환자를 치료하기 위해 편리하게 사용될 수 있다.

[0470] **실시예**

[0471] **일반적인 화학-분석 및 합성**

[0472] 달리 나타내지 않는 한, 모든 물질/시약은 상업적 공급업체로부터 입수되고 추가의 정제 없이 사용되었다. 반응은 실리카 겔 60 F_{254} (0.2mm) 사전-코팅된 알루미늄 호일 또는 유리-백킹 상에서 UV 광을 이용하여 가시화하여 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography: TLC) 및/또는 LC-MS에 의해 모니터링하였다. ISCO CombiFiash RF 75 PSI 또는 RediSep 정상-상 실리카 겔 카트리지와 등가인 기기를 사용하여 플래시 크로마토그래피(대안적으로 "ISCO 크로마토그래피"라 불림)을 수행하였다. 1000 μm의 두께를 갖는 Whatman LK6F Silica Gel 60A 크기 20x20 cm 플레이트 또는 등가물 상에서 분취용(preparative) TLC를 수행하였다.

[0473] ^{1}HNMR (300 또는 400 MHz) 및 ^{13}CNMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 내부 표준으로서 TMS 또는 잔여 용매 피크로 실온에서 Bruker 분광기 상에서 기록하였다. 선 위치 또는 다중항은 (δ)로 주어지고, 커플링 상수 (*J*)는 절대 값으로서 헤르츠 (Hz)로 나타내어진다. ^{1}HNMR 스펙트럼은 다음과 같이 약칭된다: s (단일항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), m (다중항), br 또는 브로드 (넓어짐).

[0474] MassLynx V4.1 소프트웨어에 의해 제어되는 2545 Binary Gradient Module, 2767 Sample Manager 및 2489 UV/Visible Detector가 장착된 Waters® UV-Directed Purification System 상에서 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 모든 정제 작업을 다음 컬럼을 이용하여 완료하였다: Atlantis Prep T3 OBD Column, SunFire Prep C18 OBD Column 및 XBridge Prep Phenyl OBD Column. 이동상은 물 (0.1% TFA 또는 0.01% NH_4HCO_3를 가짐) 및 아세토니트릴이었고; 사용된 모든 시약은 HPLC 등급이었다. 유량은 30ml/min였다. 컬럼 후, 1:1000 LC 패킹 플로우 스플리터(packings flow splitter)는 소분획의 용리액의 UV 검출기로의 이동을 가능하게 하였다. 전자분무 공급을 3.0 kV 캐필러리 전압(capillary voltage), 30 V 연결전압(conevoltage), 110℃ 공급 온도, 350℃ 탈용매화 온도, 600L/h 탈용매화 가스 유동, 및 60L/h 콘 가스 유동으로 설정하였다. 분석기의 경우, 다중항을 분취 조정 방법에 대하여 550으로 설정하였다.

[0475] 분석용 LC-MS 데이터를 아세토니트릴 중의 0.05% TFA (A) 및 HPLC 등급 물 중의 0.05% TFA (B); 아세토니트릴 중의 0.1% FA (A) 및 HPLC 등급 물 중의 0.1% FA (B); 아세토니트릴 (A) 및 HPLC 등급 물 중의 5 mM 암모늄 바이카르보네이트 (B)의 이동상으로 Shimadzu LCMS-2020 상에서 수집하였다.

[0476] Shimadzu LCMS-2020에는 LC-20AD 또는 30AD 펌프, SPD-M20A PDA 및 Alltech 3300 ELSD가 장착되었다. 시스템을 2.0 분, 2.6 분, 3 분, 3.6 분, 5 분 또는 5.6 분 작동 시간에 대하여 다음 조건으로 사용하였다.

[0477] 2.0 분 작동: Kinetex XB-C 18 100A 컬럼, 2.6 μm, 3.0x 50 mm. 유량(flow rate)은 1.5 mL/분이고, 작동 시간은 2.0 분이고, 구배 프로파일은 0.01 분 10% A, 1.10 분 100% A, 1.60 분 100% A, 1.70 분 10% A, 2.00 분 10% A였다.

[0478] 2.6 분 작동: Shim-pack VP-ODS 컬럼, 2.2 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/분이고, 작동 시간은 2.6 분이고, 구배 프로파일은 0.01 분 5% A, 1.20 분 100% A, 2.20 분 100% A, 2.30 분 5% A, 2.60 분 5% A였다.

[0479] 3.0 분 작동: ACE UltraCore Super C18 컬럼, 2.5 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/분이고, 작동 시간은 3.0 분이고, 구배 프로파일은 0.01 분 10% A, 2.00 분 95% A, 2.60 분 95% A, 2.70 분 10% A, 3.00 분 10% A였다.

[0480] 3.6 분 작동: Shim-pack VP-ODS 컬럼, 2.2 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/분이고, 작동 시간은 3.6 분이고, 구배 프로파일은 0.01 분 5% A, 2.20 분 100% A, 3.20 분 100% A, 3.30 분 5% A, 3.60 분 5% A였다.

[0481] 5.0 분 작동: ACE UltraCore Super C18 컬럼, 2.5 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/분이고, 작동 시간은 5.0 분이고, 구배 프로파일은 0.01 분 10% A, 4.00 분 60% A, 4.70 분 60% A, 4.80 분 10% A, 5.00 분 10% A였다.

[0482] 5.6 분 작동: Shim-pack VP-ODS 컬럼, 2.2 μm, 3.0x 50 mm. 유량은 1.5 mL/분이고, 작동 시간은 5.6 분이고, 구배 프로파일은 0.01 분 5% A, 3.00 분 50% A, 5.00 분 50% A, 5.20 분 5% A, 5.60 분 5% A였다.

[0483] 대안적으로, 분석용 LC-MS 데이터를 Agilent infinity 1260 LC, Agilent 6230 TOF 질량 분광기 상에서 수집하였다. 분석을 45℃로 Poroshell 120 EC C18 컬럼 (50mm x 3.0mm 내부 직경 2.7μm 패킹 직경) 상에서 실시하였다.

[0484] 사용된 용매는 하기와 같다:

[0485] A = 물 중의 0.1% v/v 포름산 용액.

[0486] B = 아세토니트릴 중의 0.1% v/v 포름산 용액.

[0487] 사용된 구배는 하기와 같다:

[0488] **[표 1] 예시적인 컬럼 구배**

시간 (분)	유량 (mL/min)	% A	% B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
4.0	1	1	99
4.1	1	95	5
4.5	1	95	5

[0489]

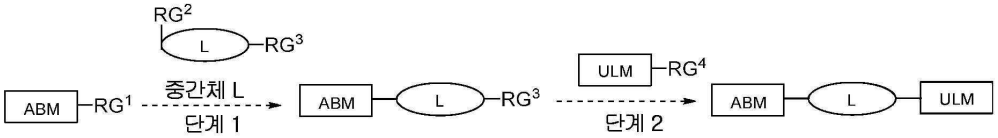
[0490] UV 검출은 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 평균 신호이고, 질량(mass) 스펙트럼은 포지티브 모드 전자분무 이온화를 사용하여 질량 분광기 상에서 기록된다.

[0491] 달리 나타내지 않는 한, 모든 화합물을 LC-MS 순도 >95%로 제조하였다.

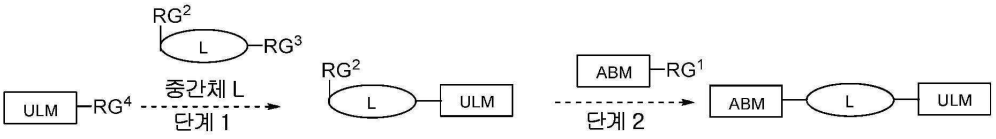
[0492] **화학적 합성**

[0493] ABM-L-ULM의 PROTAC 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체 형태, 전구약물, 용매화물 형태 및 동위 원소 함유 유도체는 유기 화학 분야의 당업계에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에게 익숙한 변형 및 유도체화 방법과 함께 하기 기재된 일반적인 접근법 (스킴 1 및 2 그리고 일반 스킴 1-122, 1A-22A 및 1B-25B)으로 제조될 수 있다.

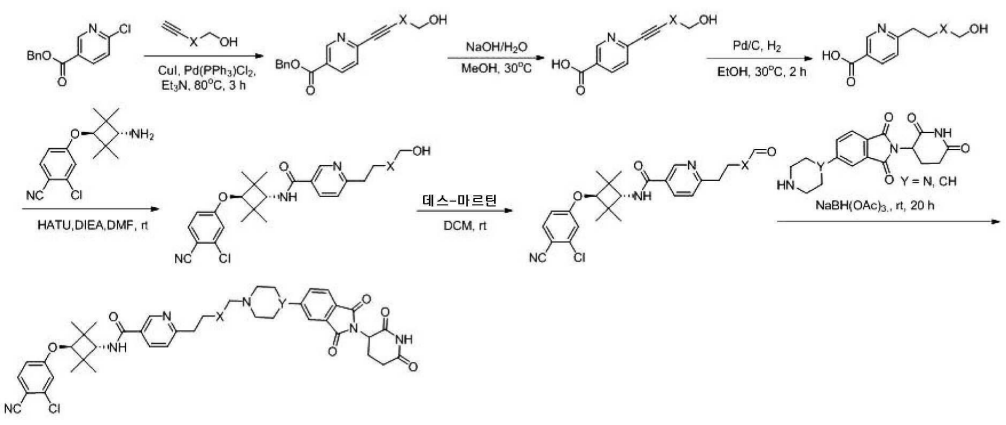
[0494] 스킴 1:

[0495] 

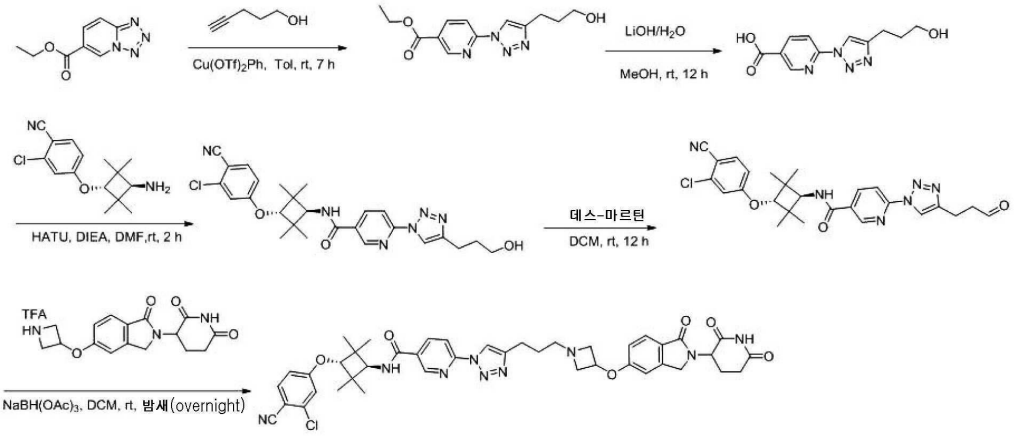
[0496] 스킴 2:

[0497] 

[0498] 일반 스킴 1:

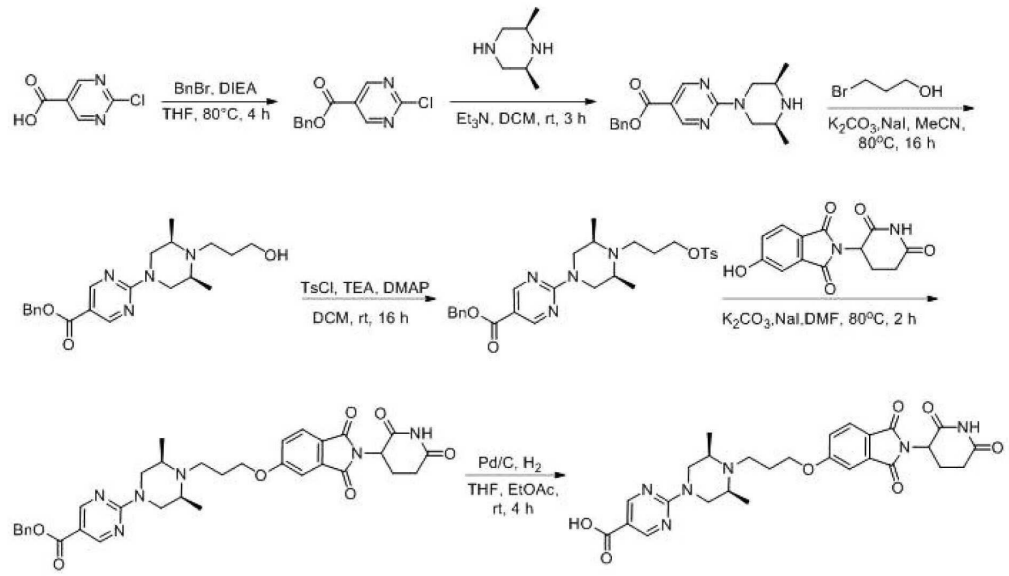
[0499] 

[0500] 일반 스킴 2:



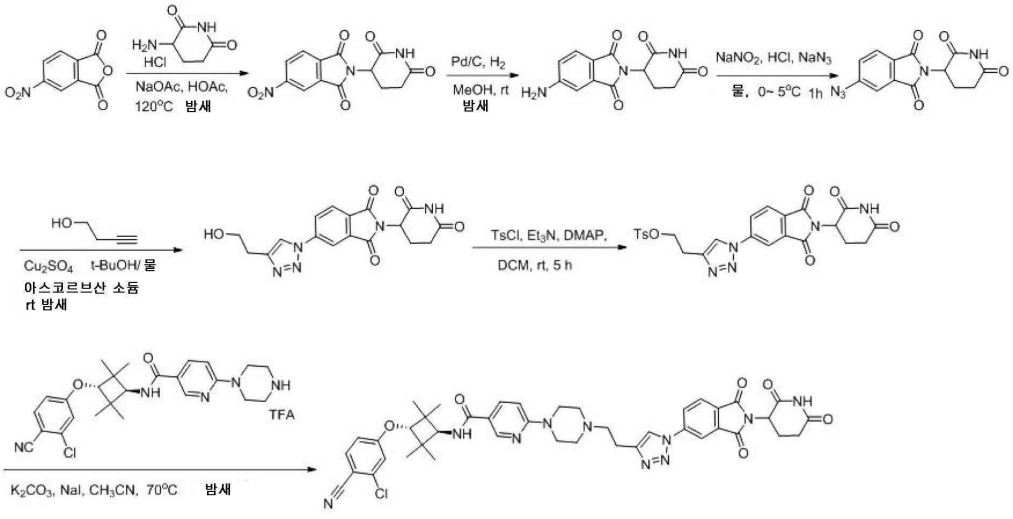
[0501]

[0502] 일반 스킴 3:



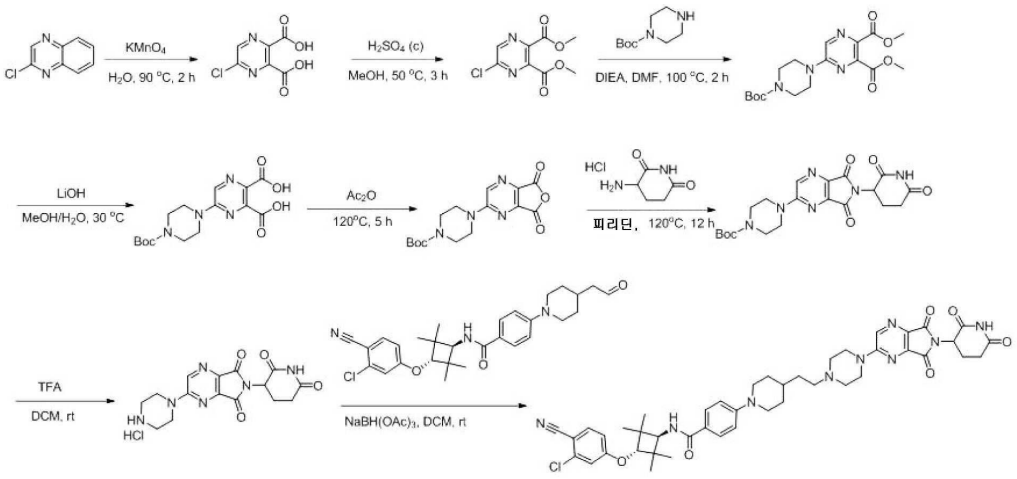
[0503]

[0504] 일반 스킴 4:



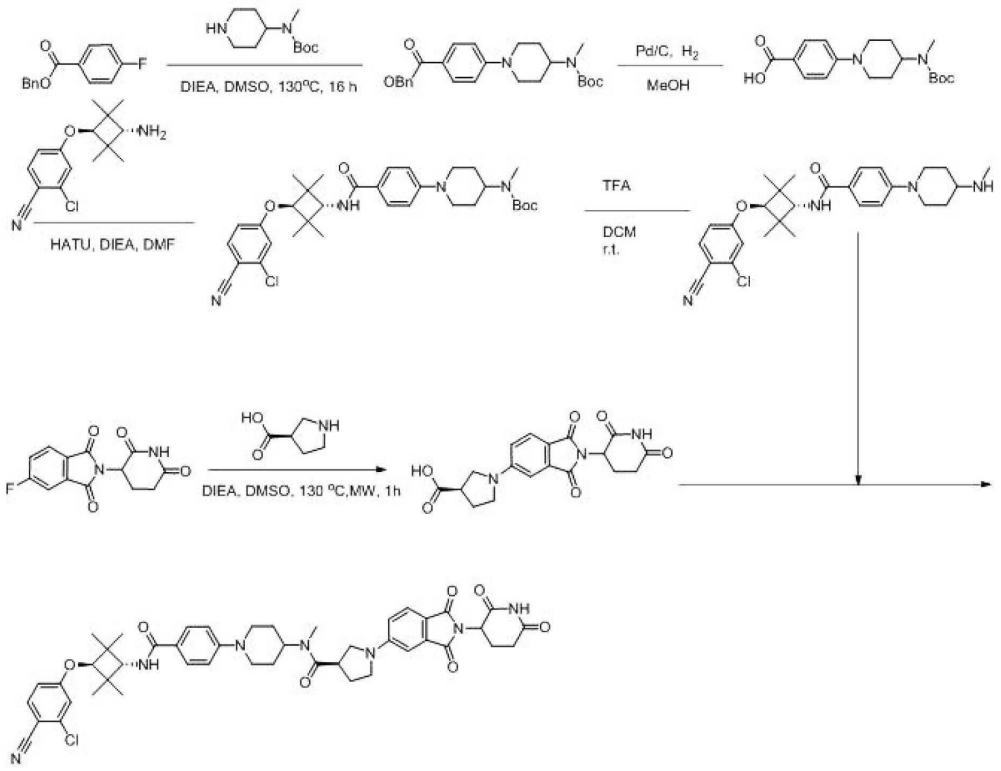
[0505]

[0506] 일반 스킴 5:



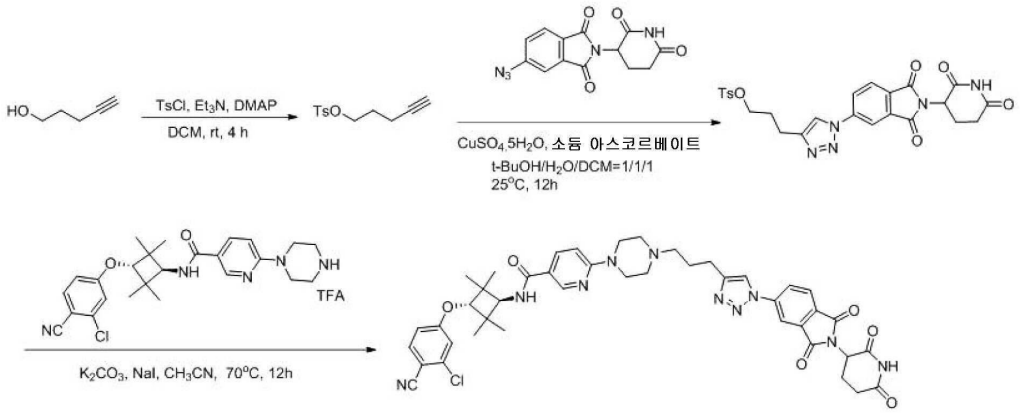
[0507]

[0508] 일반 스킴 6:



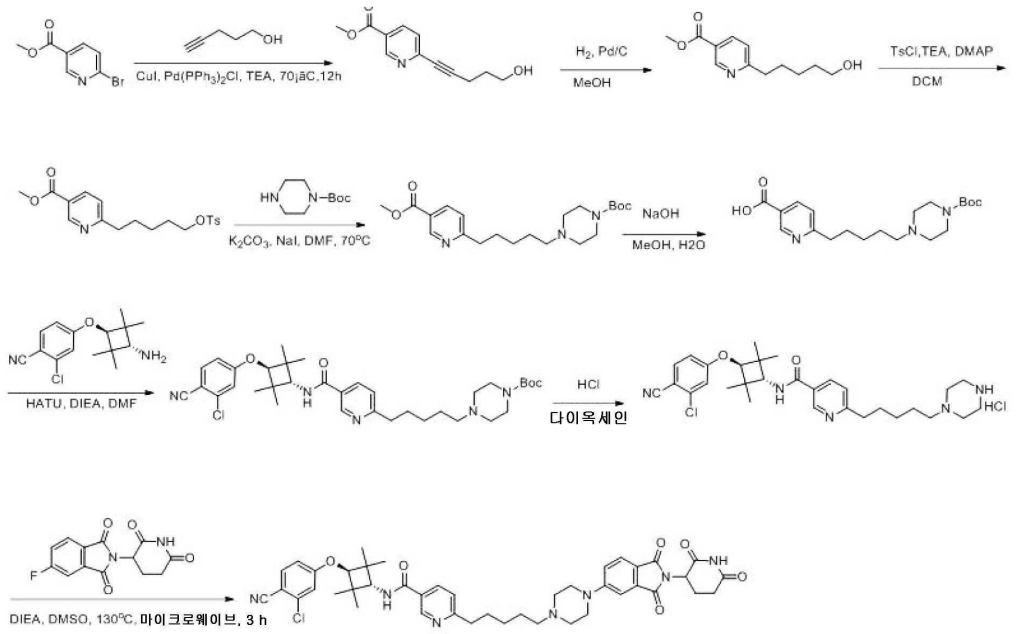
[0509]

[0510] 일반 스킴 7:



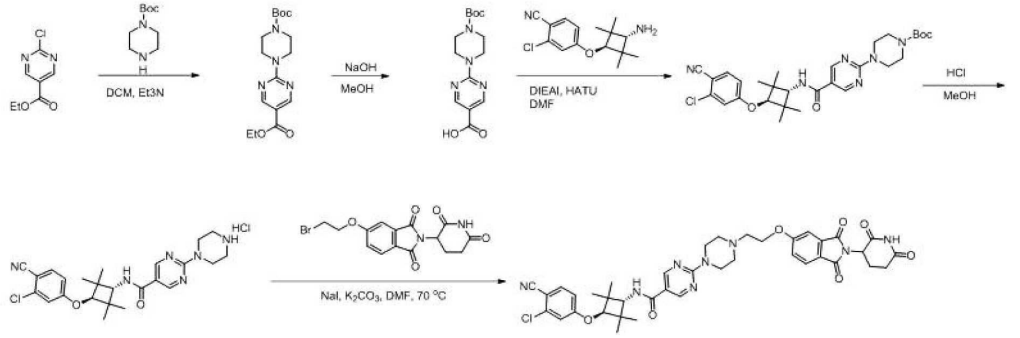
[0511]

[0512] 일반 스킴 8:



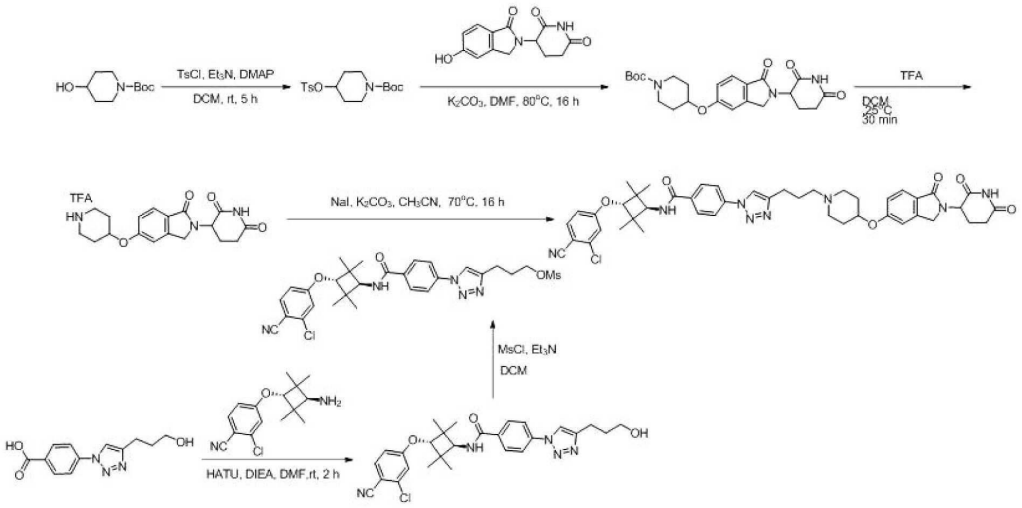
[0513]

[0514] 일반 스킴 9:



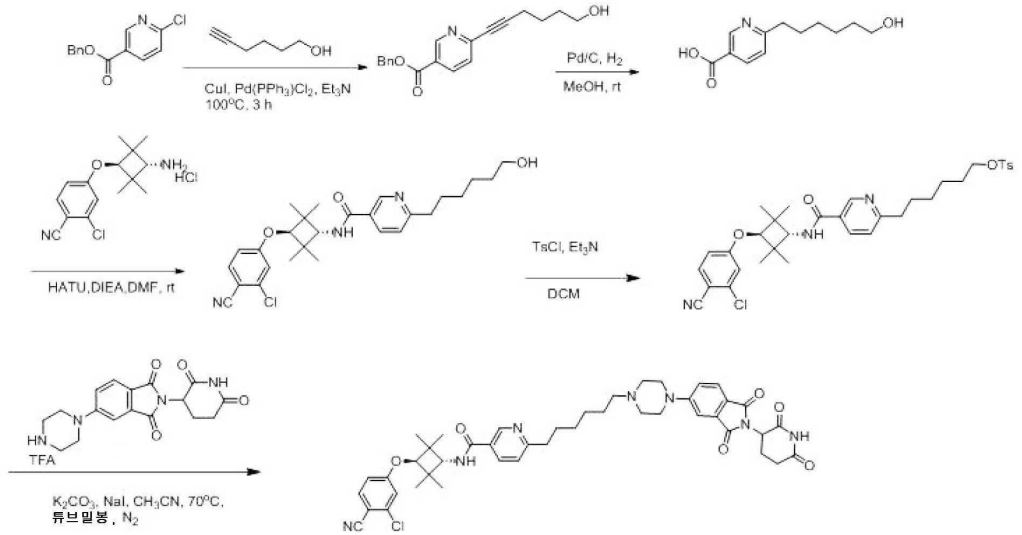
[0515]

[0516] 일반 스킴 10:



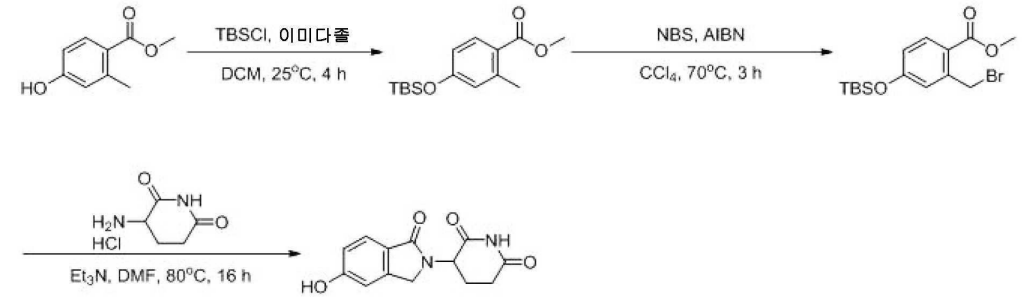
[0517]

[0518] 일반 스킴 11:



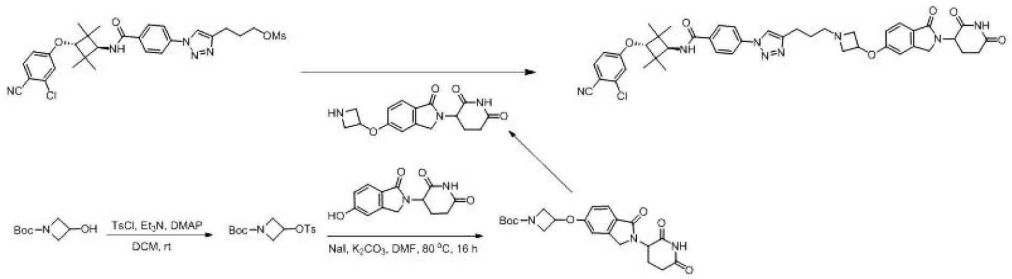
[0519]

[0520] 일반 스킴 12:



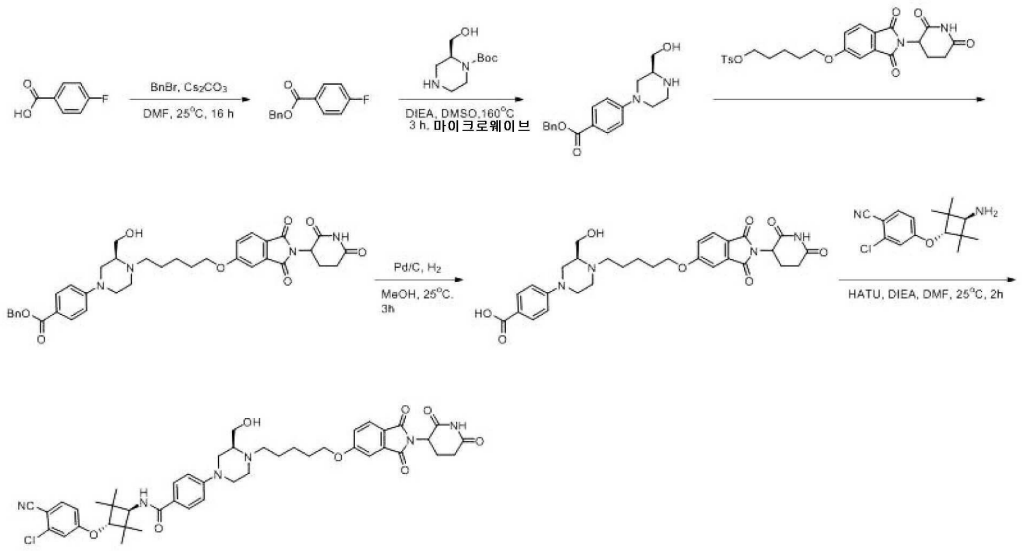
[0521]

[0522] 일반 스킴 13:



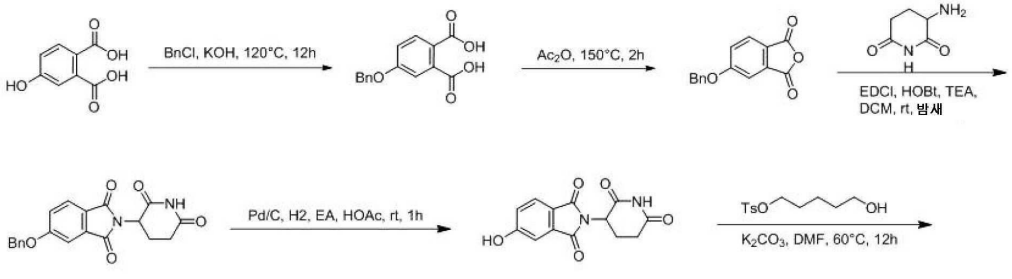
[0523]

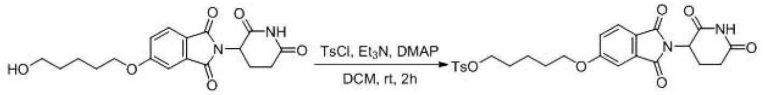
[0524] 일반 스킴 14:



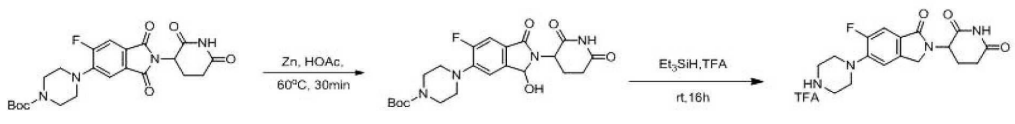
[0525]

[0526] 일반 스킴 15:



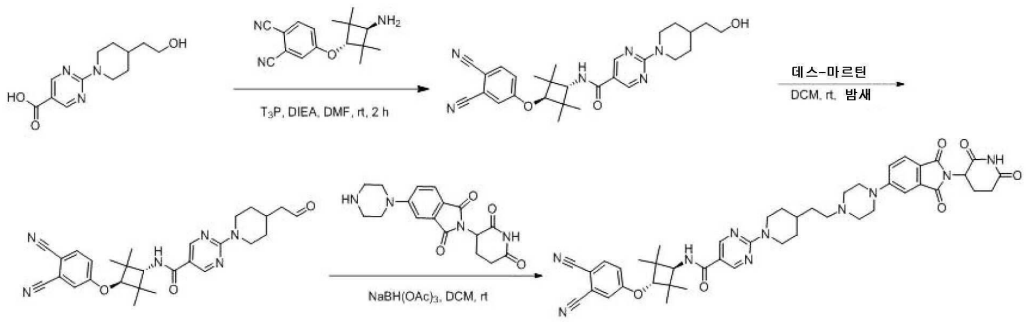
[0527] 

[0528] 일반 스킴 16:



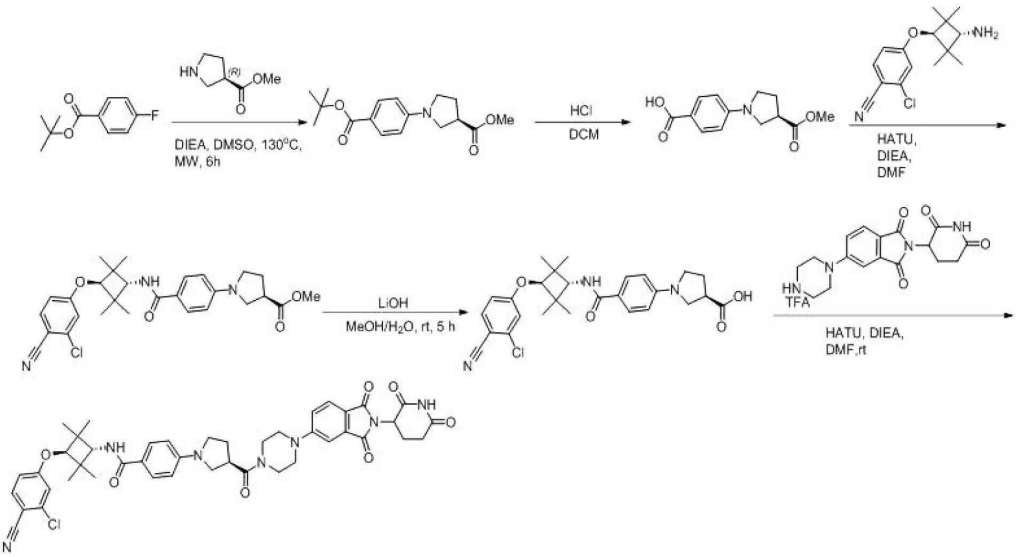
[0529]

[0530] 일반 스킴 17:



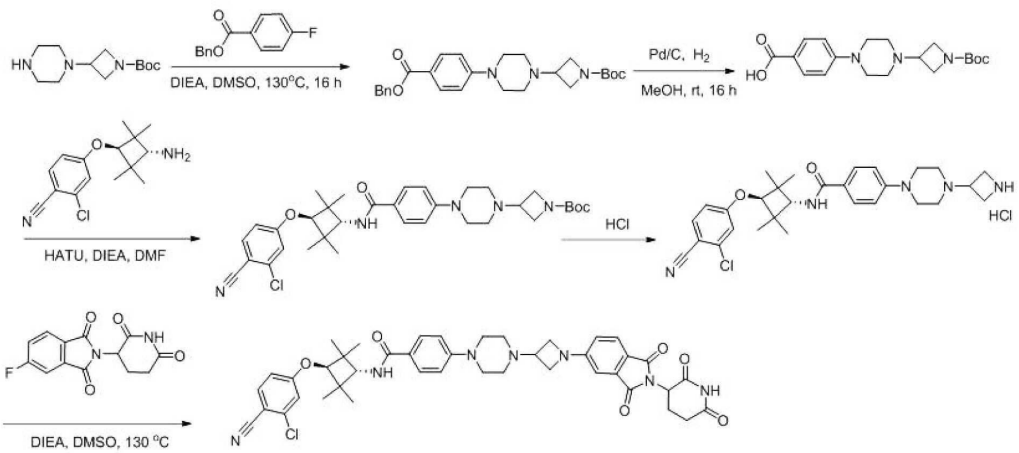
[0531]

[0532] 일반 스킴 18:



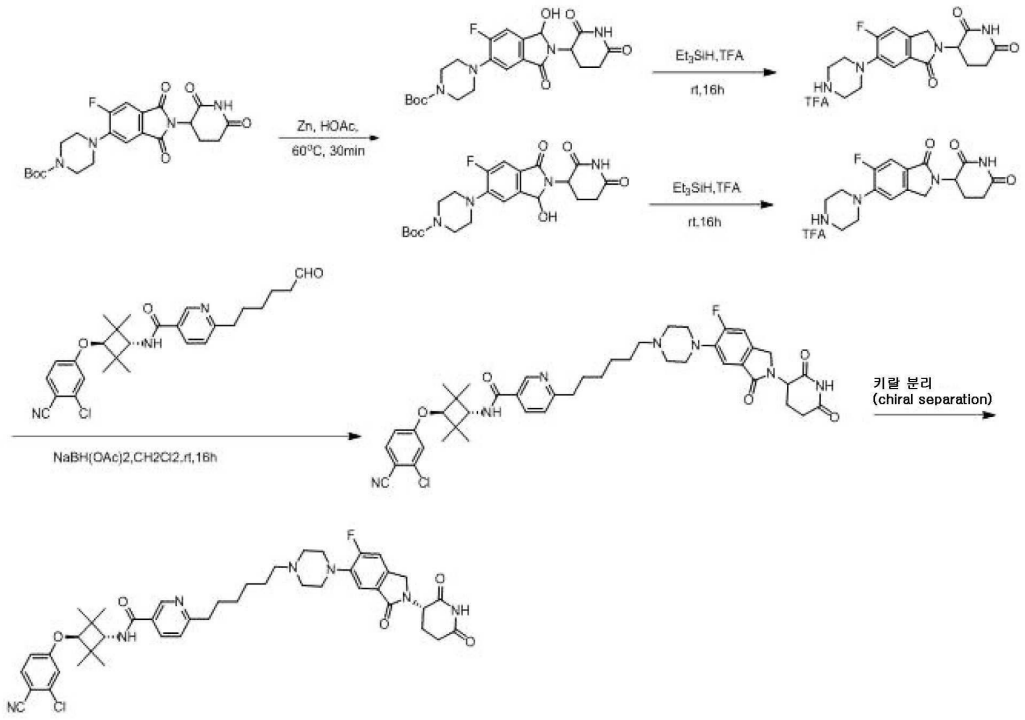
[0533]

[0534] 일반 스킴 19:



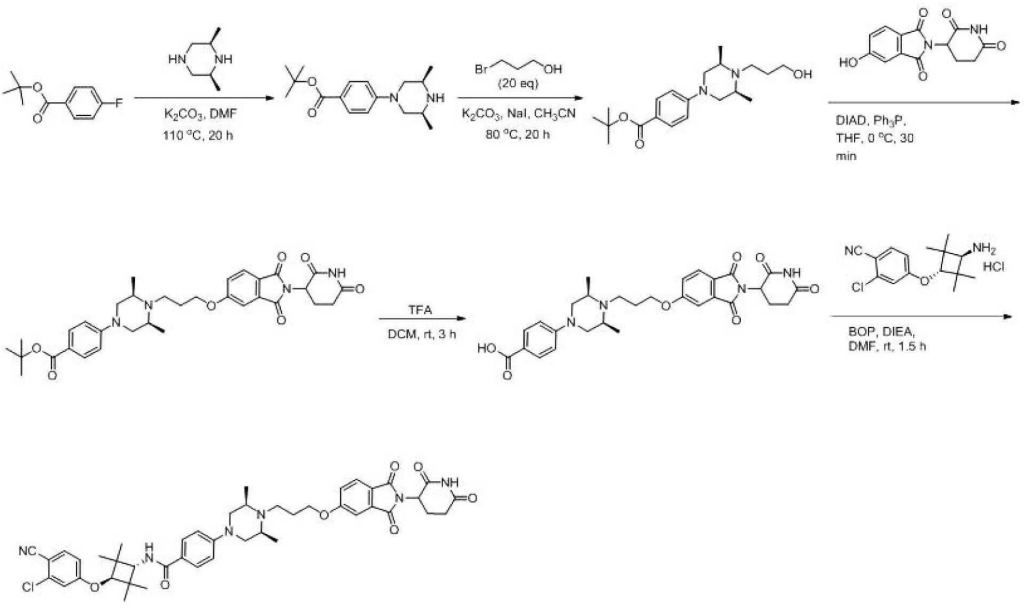
[0535]

[0536] 일반 스킴 20:



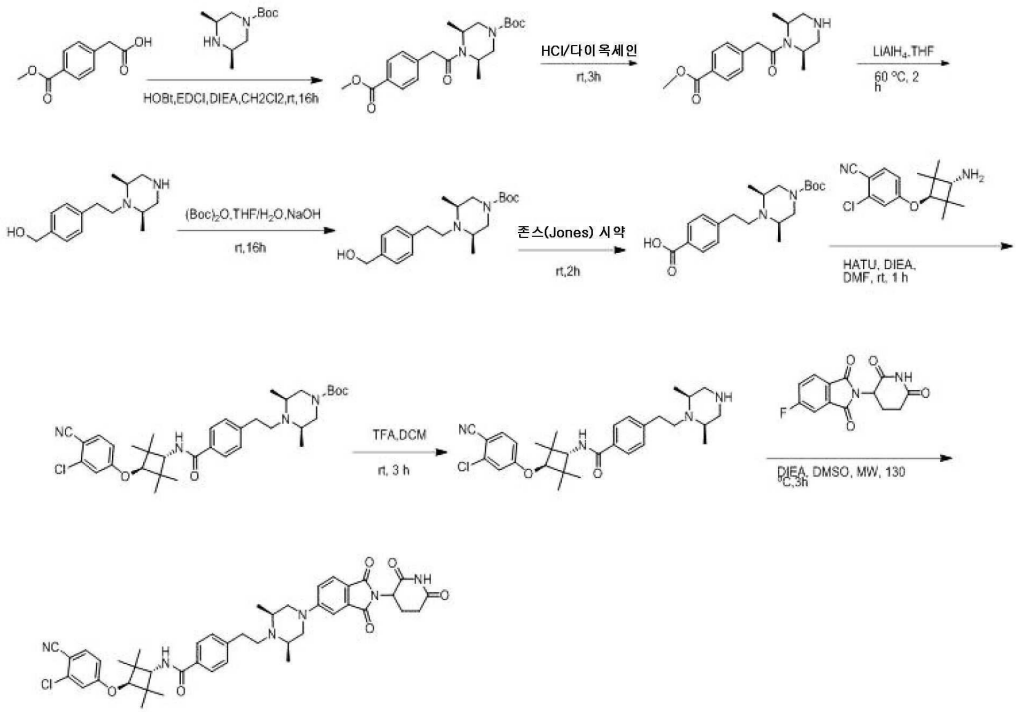
[0537]

[0538] 일반 스킴 21:



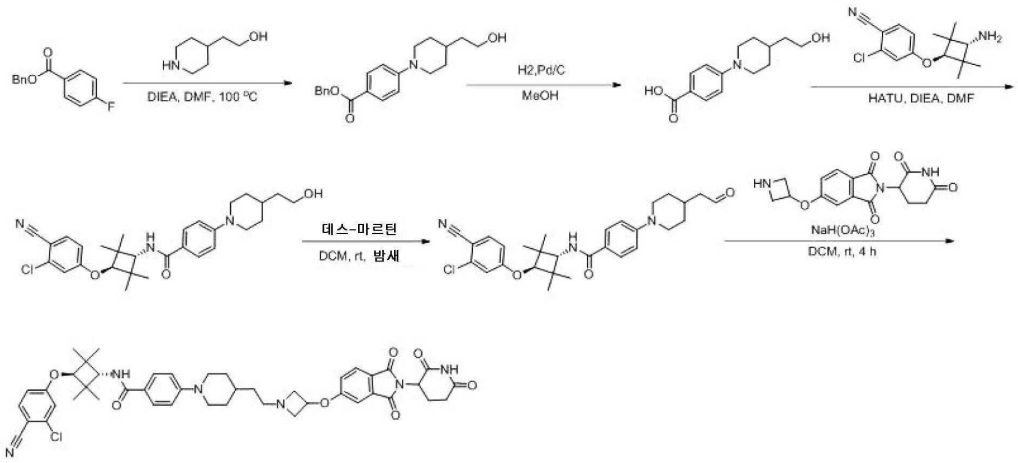
[0539]

[0540] 일반 스킴 22:



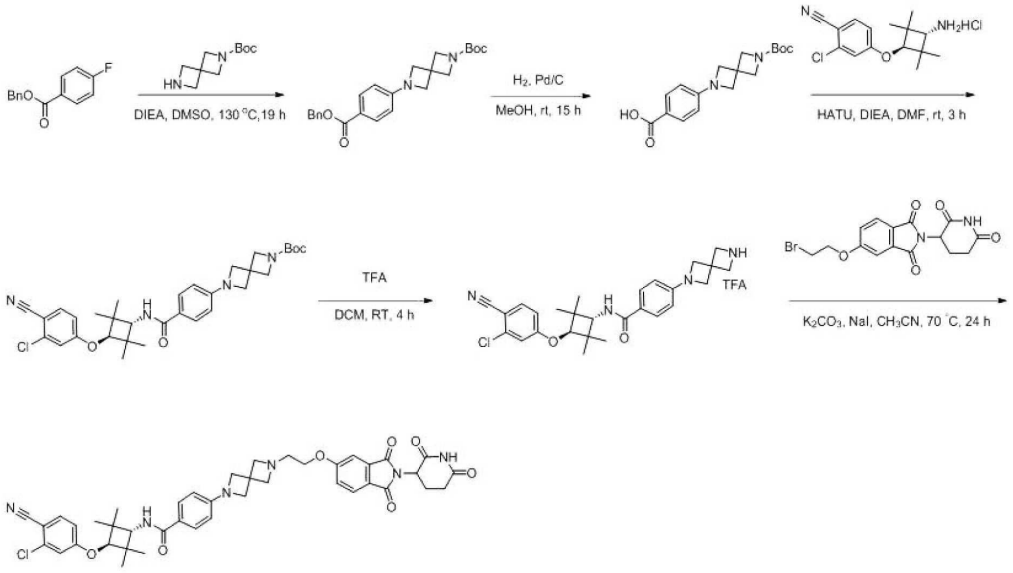
[0541]

[0542] 일반 스킴 23:



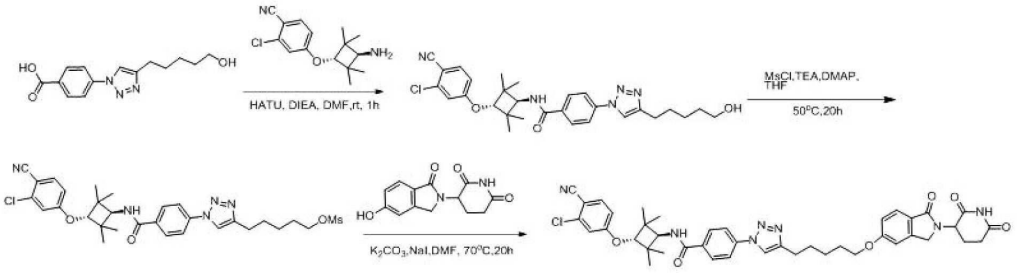
[0543]

[0544] 일반 스킴 24:



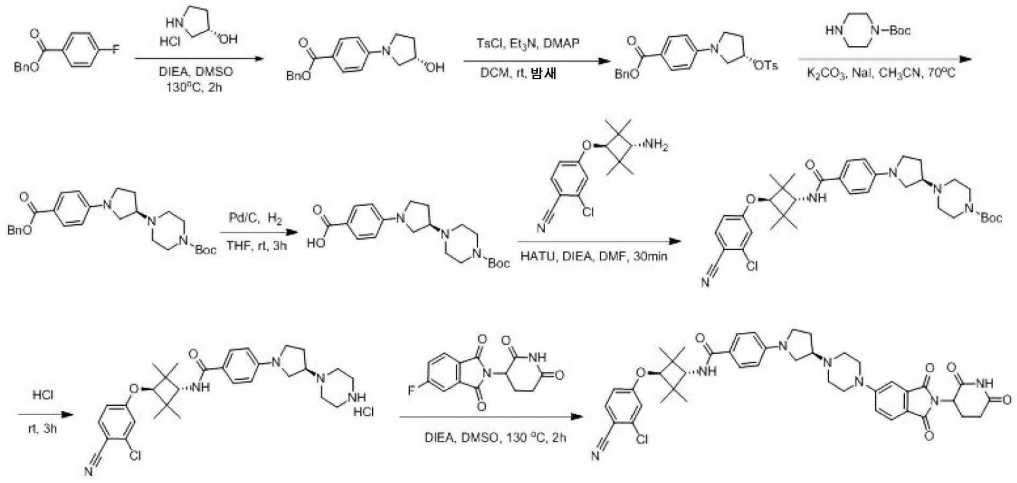
[0545]

[0546] 일반 스킴 25:



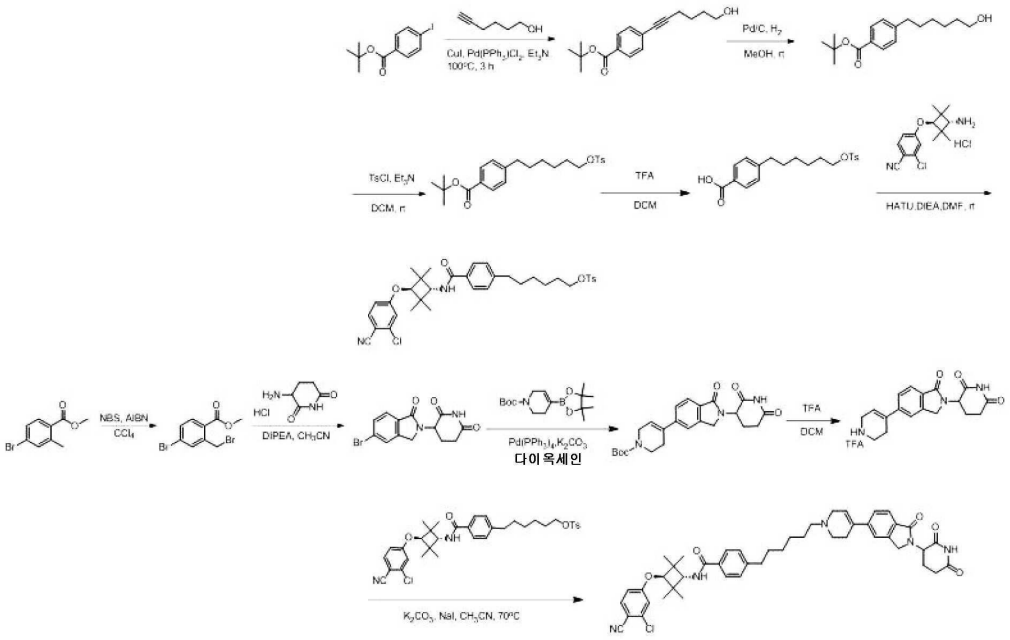
[0547]

[0548] 일반 스킴 26:



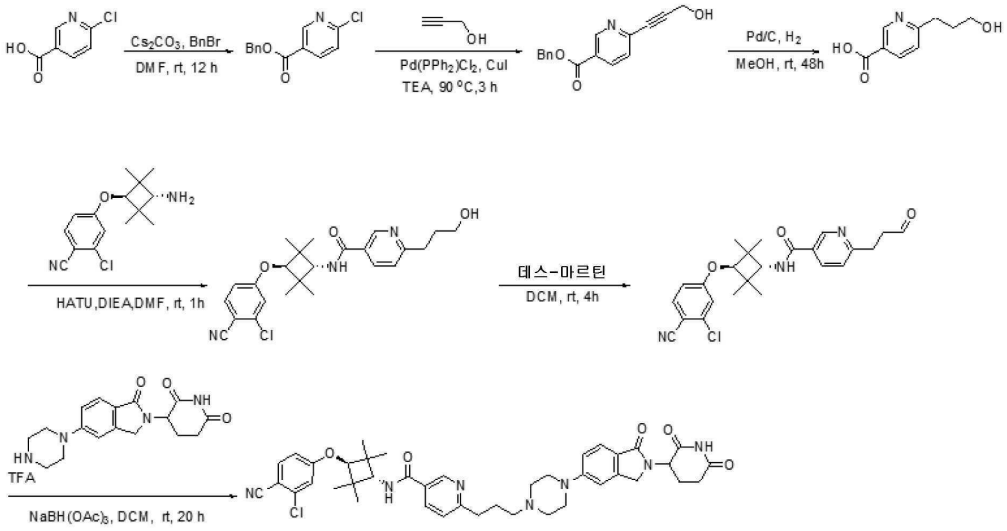
[0549]

[0550] 일반 스킴 27:



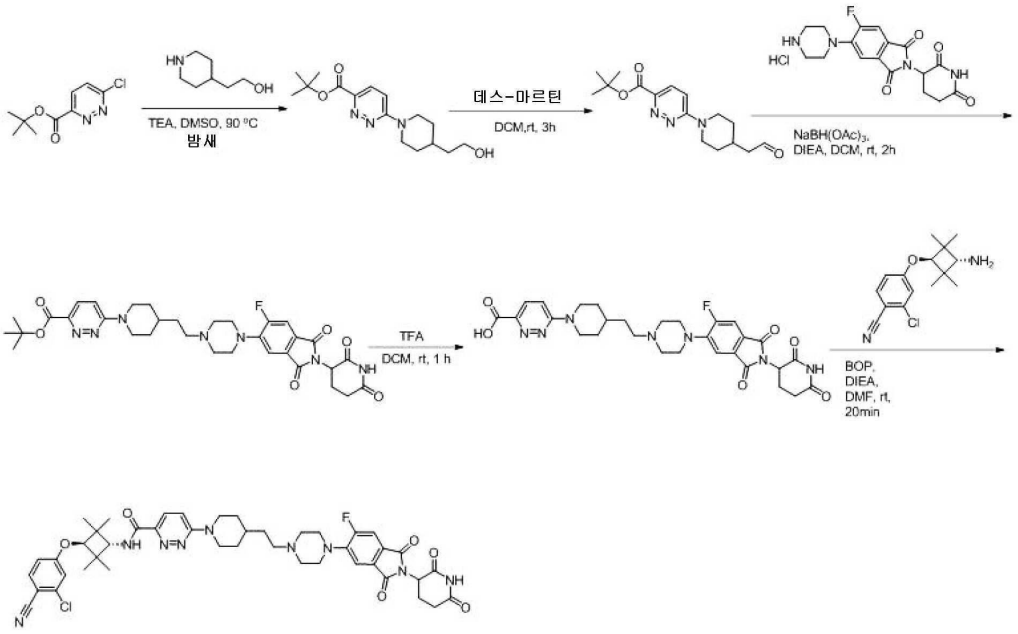
[0551]

[0552] 일반 스킴 28:



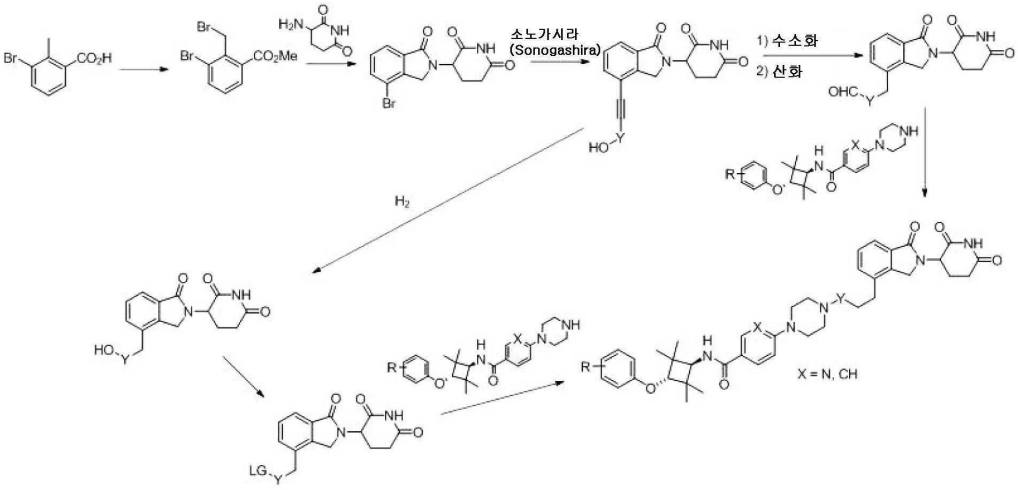
[0553]

[0554] 일반 스킴 29:



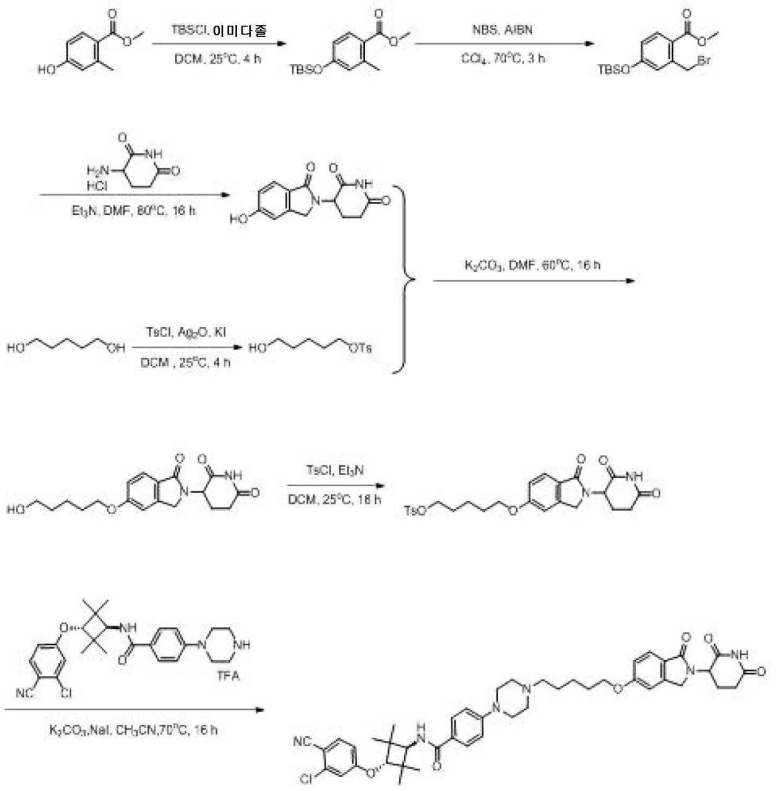
[0555]

[0556] 일반 스킴 30:



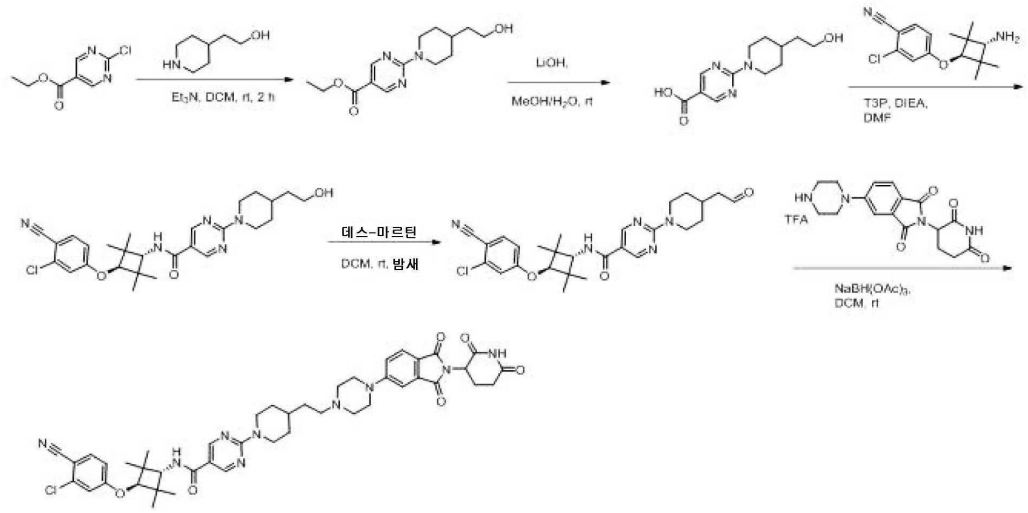
[0557]

[0558] 일반 스킴 31:



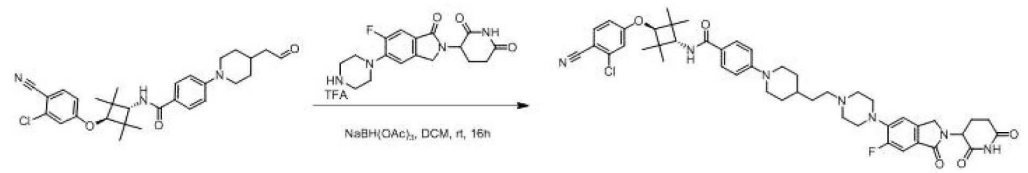
[0559]

[0560] 일반 스킴 32:



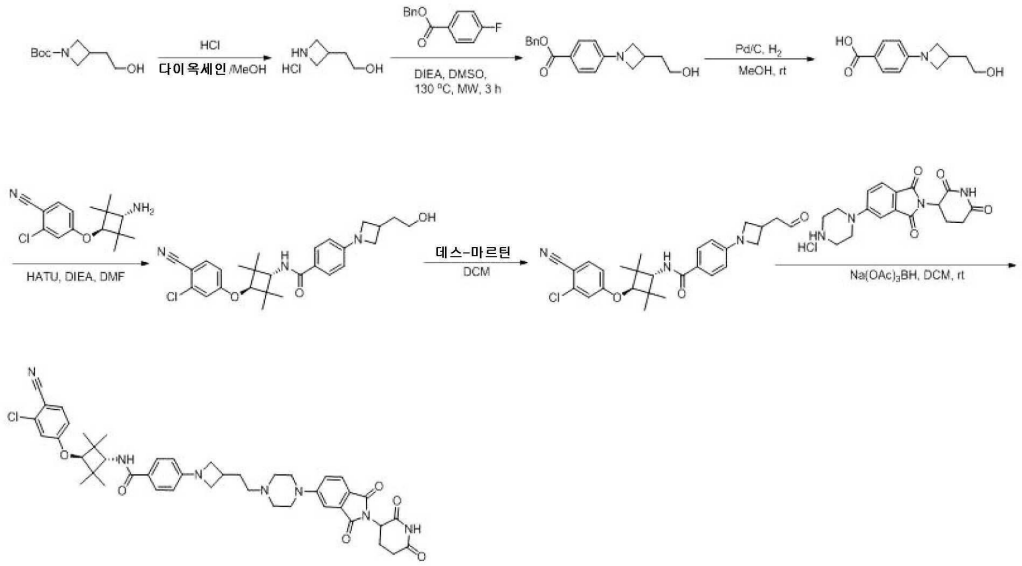
[0561]

[0562] 일반 스킴 33:



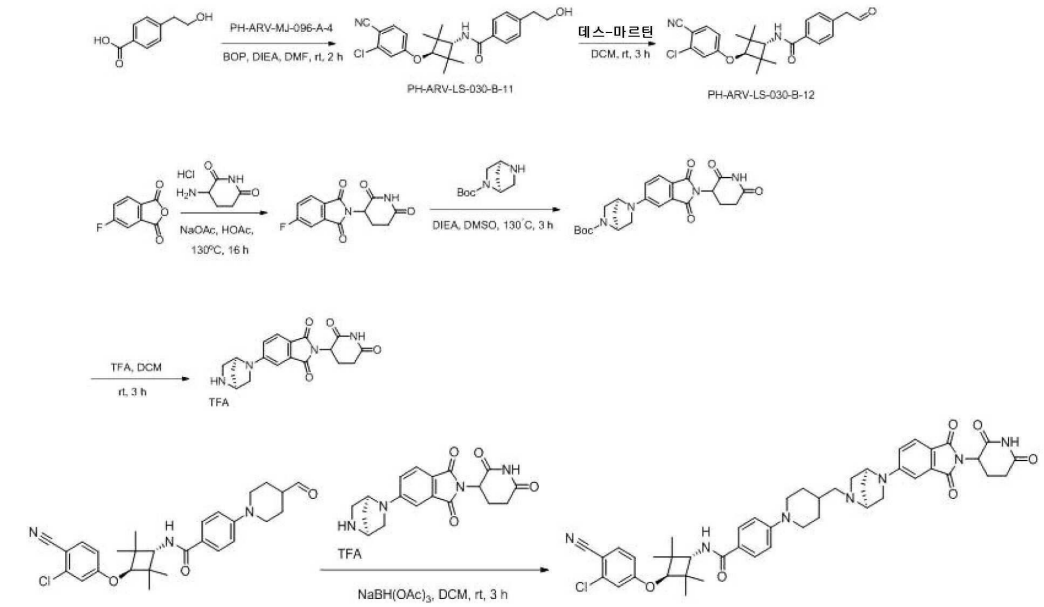
[0563]

[0564] 일반 스킴 34:



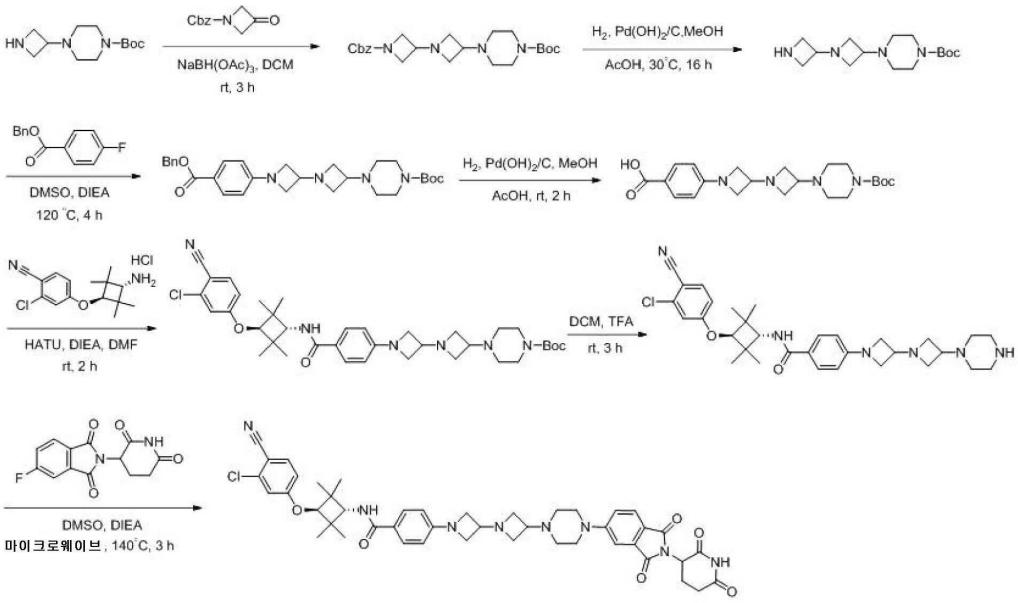
[0565]

[0566] 일반 스킴 35:



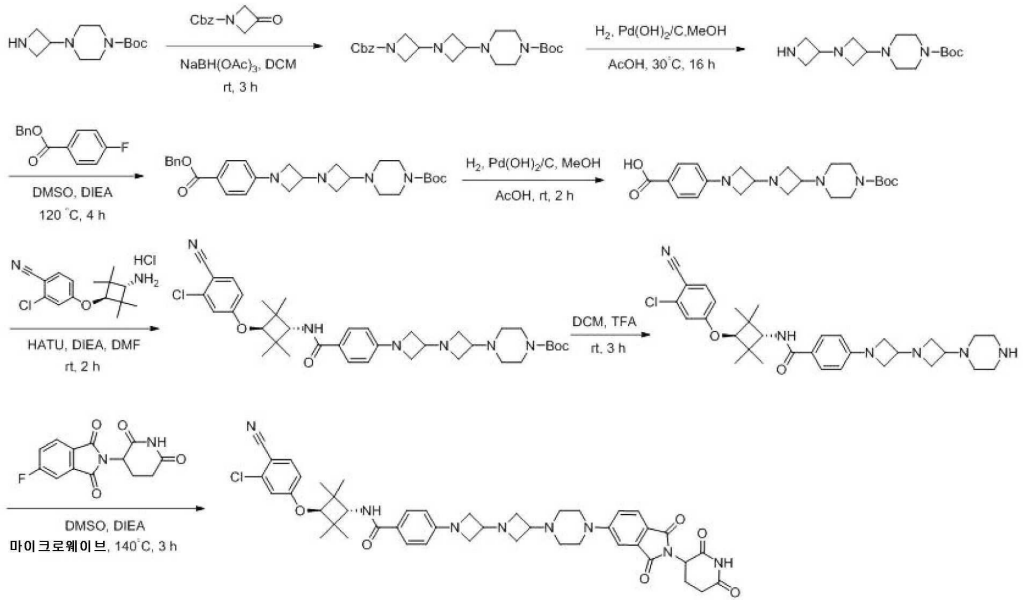
[0567]

[0568] 일반 스킴 36:



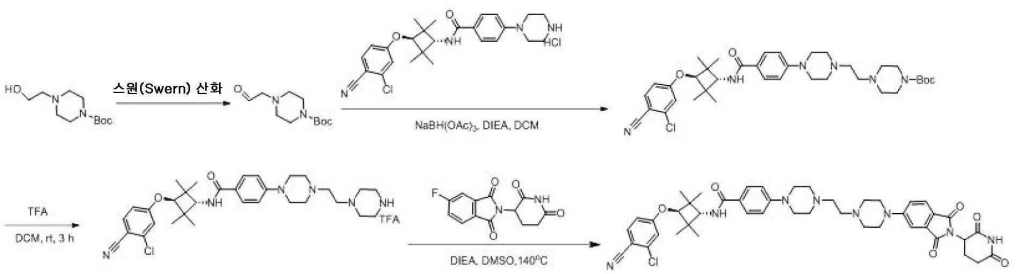
[0569]

[0570] 일반 스킴 37:



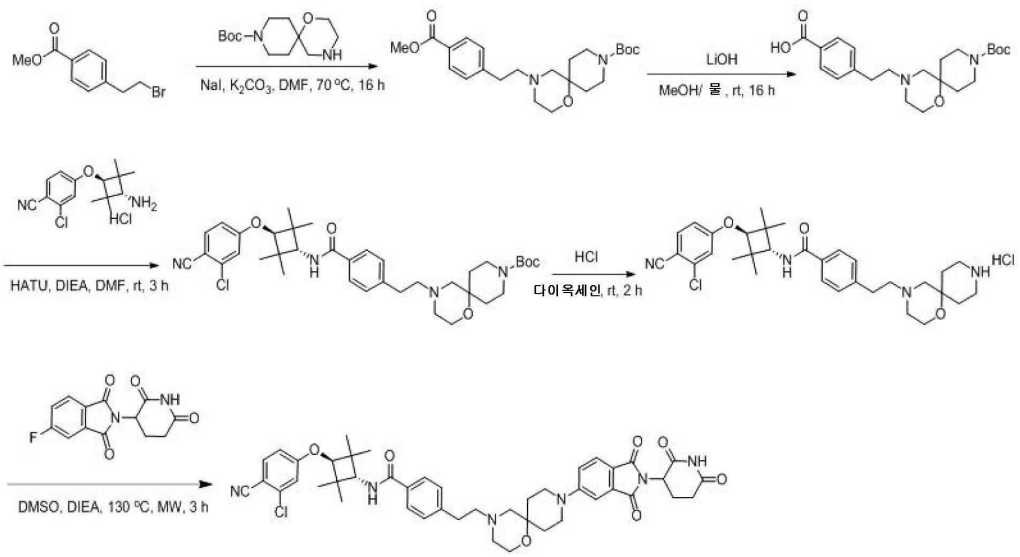
[0571]

[0572] 일반 스킴 38:



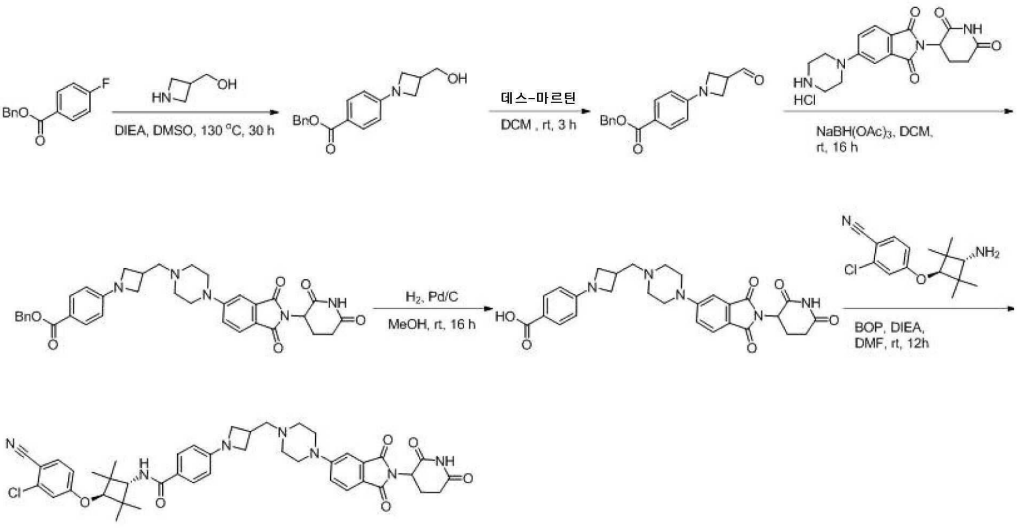
[0573]

[0574] 일반 스킴 39:



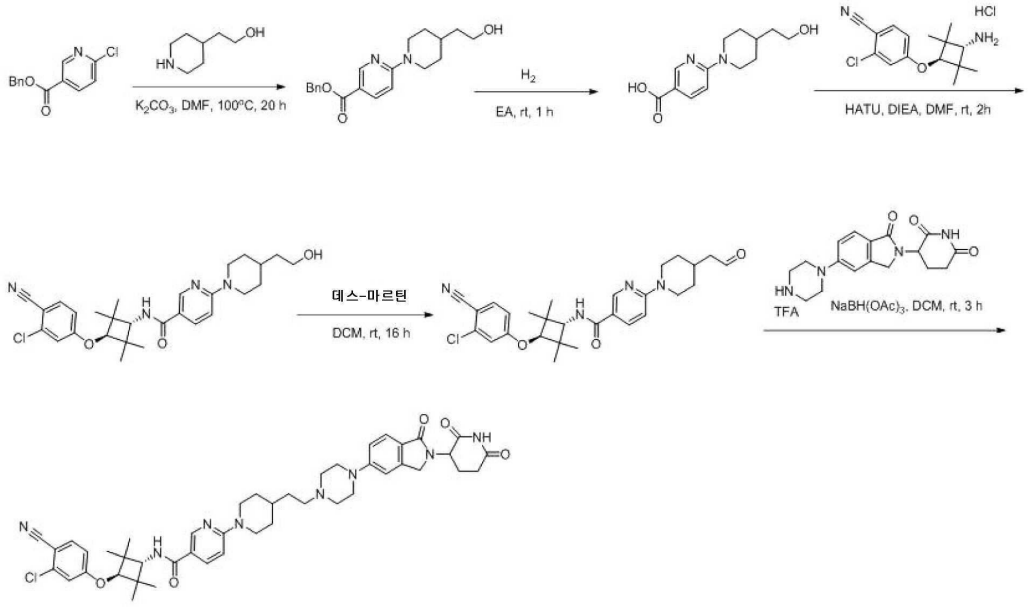
[0575]

[0576] 일반 스킴 40:



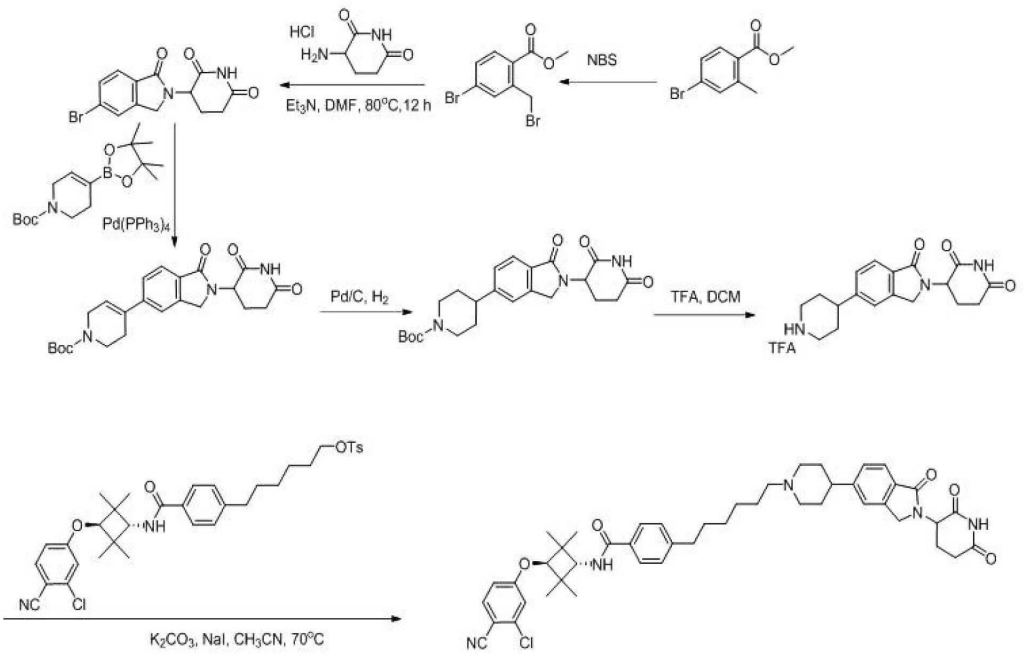
[0577]

[0578] 일반 스킴 41:



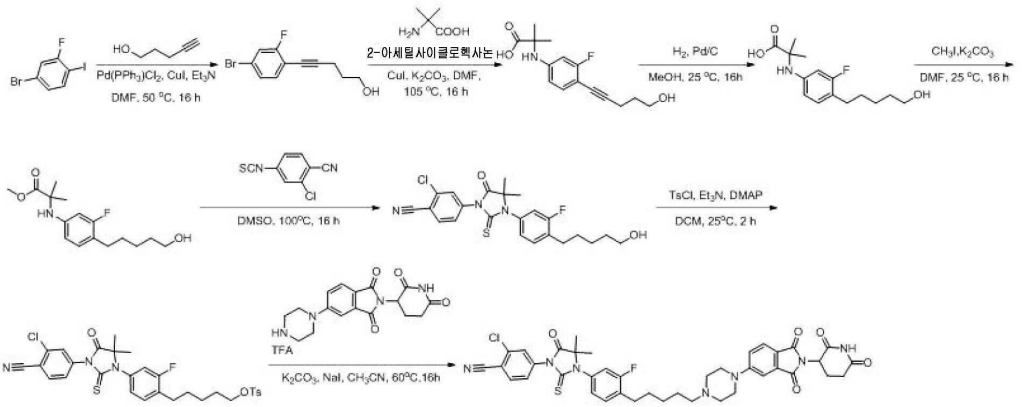
[0579]

[0580] 일반 스킴 42:



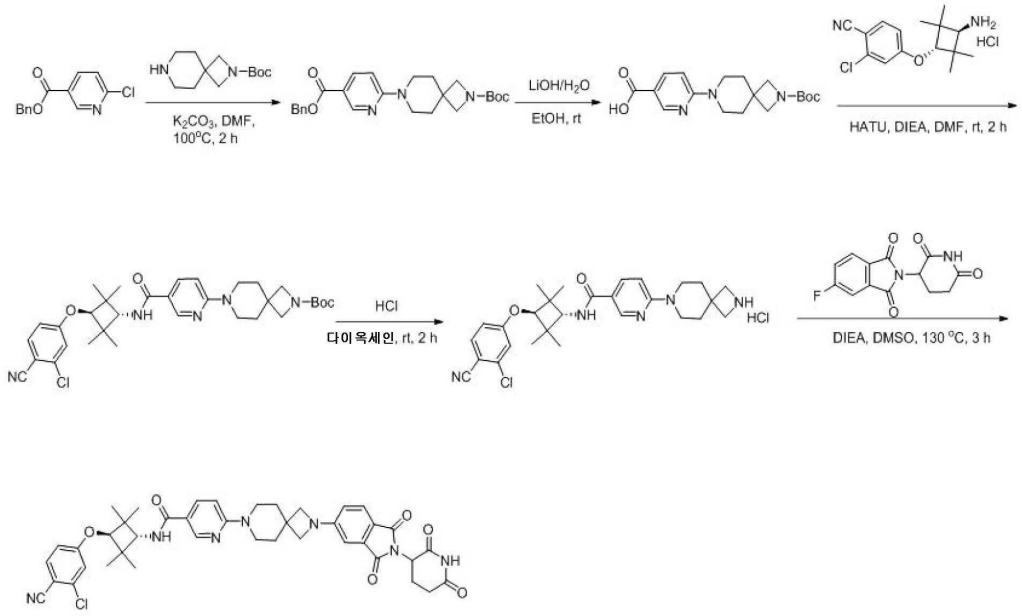
[0581]

[0582] 일반 스킴 43:



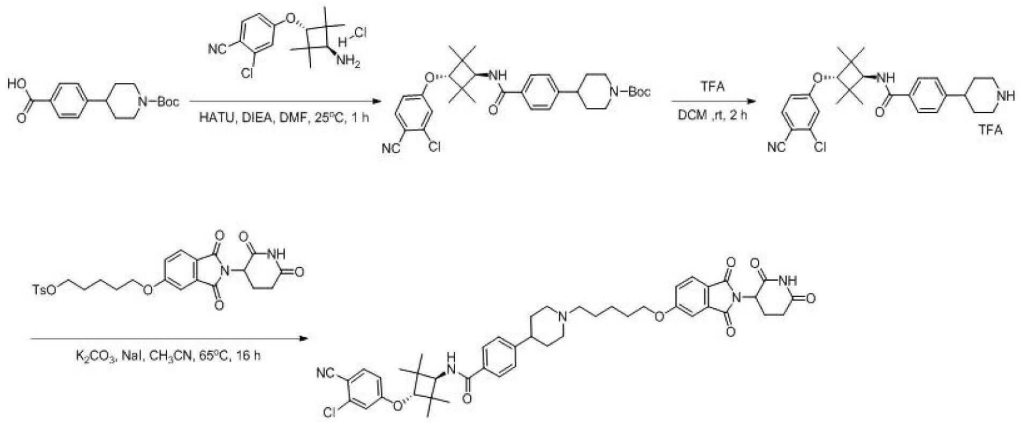
[0583]

[0584] 일반 스킴 44:



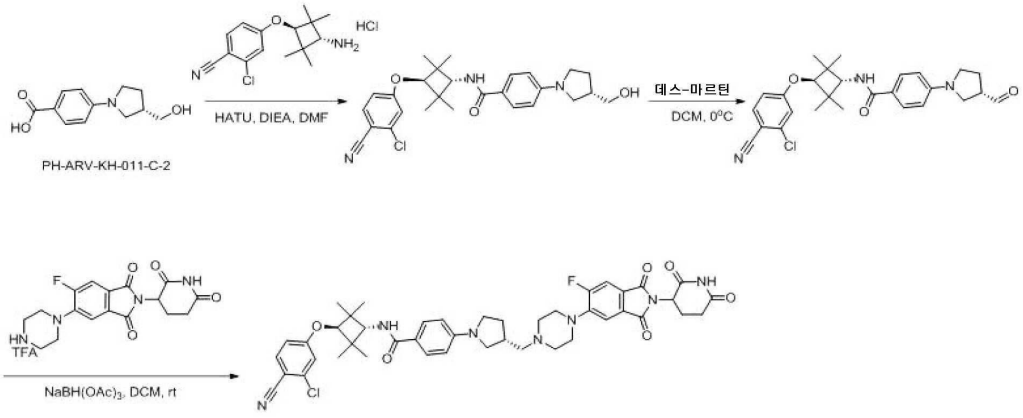
[0585]

[0586] 일반 스킴 45:



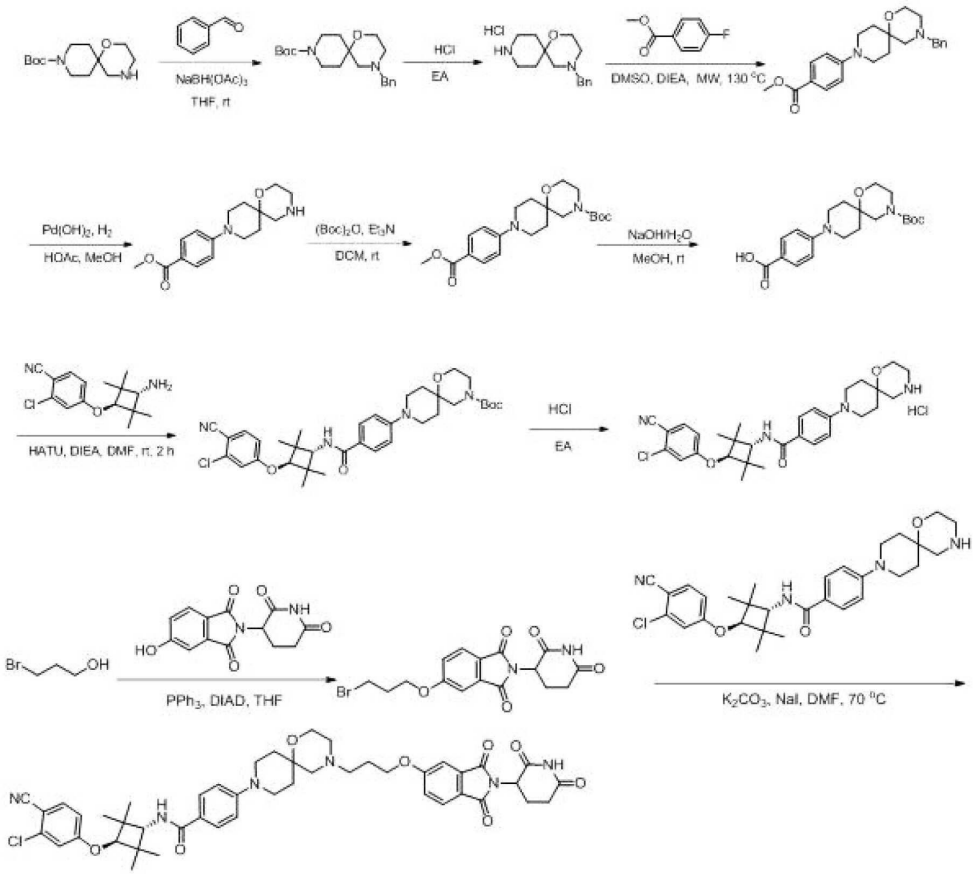
[0587]

[0588] 일반 스킴 46:



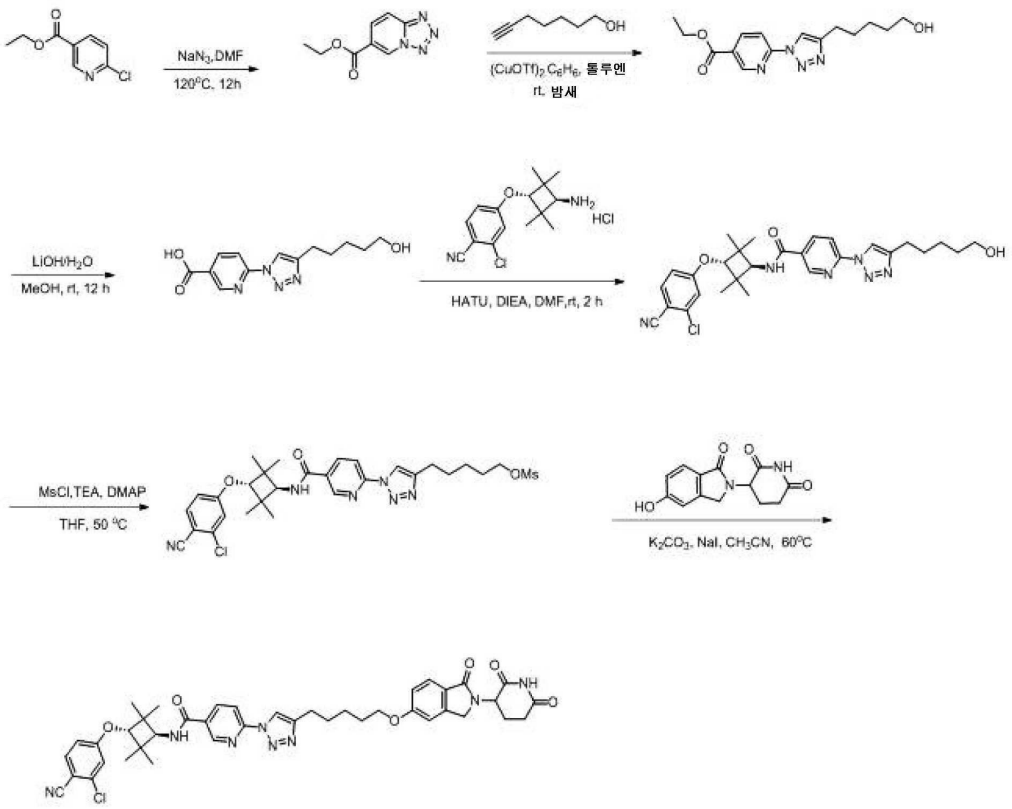
[0589]

[0590] 일반 스킴 47:



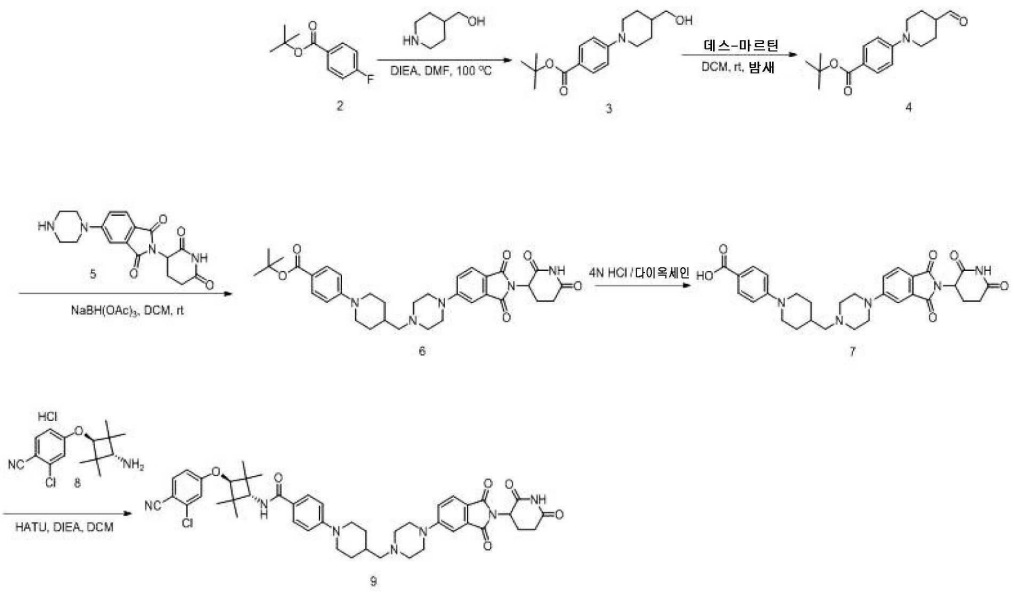
[0591]

[0592] 일반 스킴 48:



[0593]

[0594] 일반 스킴 49:



[0595]

[0596] 빙수조에서 DCM (100 mL) 중의 tert-부틸 4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트 **3** (15 g, 51.4 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (26.1 g, 61.6 mmol)을 첨가하고 맑은 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 실리카 겔 패드를 통과시키고, EtOAc로 세척하고, 용매를 증발시켜 조질물을 수득하였다. (이를 정제를 위해 출발 물질 10 g으로부터 시작되는 다른 배치의 조질물과 합하였다.) 조질물을 분리하기 위해 ISCO (0-10% MeOH/DCM)에 드라이 로딩하였다. 연황색(light yellow) 고체 16.11g의 **4** (수율 65 %)를 생성물로서 수득하였다.

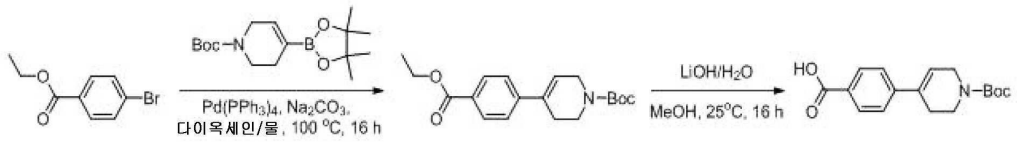
[0597] DCM (500 mL) 중의 tert-부틸 4-(4-포르밀피페리딘-1-일)벤조에이트 **4** (15.79 g, 54.2 mmol) 및 2-(2,6-다이옥

소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-디온 디하이드로클로라이드 **5** (22.5 g, 54.2 mmol)의 혼합물에 소듐 아세테이트 (4.44 g, 54.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 분 동안 교반하고 빙수조 내로 낮추었다. $NaBH(OAc)_3$ (20.0 g, 94.8 mmol)을 10 분에 걸쳐 첨가하고, 조(bath)를 추가 10 분 후에 제거하였다. 21 시간 후, 물 (500 mL) 및 DCM (150 mL)을 첨가하고, 유기층을 제거하고, 수성층을 DCM (150 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜서 조질물 6을 얻고, 분리를 위해 ISCO (0-10 % MeOH/DCM, 750g 컬럼)에 실리카 겔로 건조-로딩하였다. 분획을 수집하고 건조하고, DCM으로 2 회 교환하고 고진공 하에서 26 시간 동안 건조하여 18.15g의 **6** (수율 60 %)을 황색 고체로 수득하였다.

[0598] 디옥산 (40 mL, 29.3 mmol) 중의 4N HCl을 tert-부틸 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조에이트 **6** (18.15 g, 29.3 mmol)에 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 7 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 DCM을 2 회 교환하고 고진공하에 밤새(overnight) 건조시켰다. 이를 다시 DCM으로 2 회 교환하고 고 진공하에 8 시간 동안 건조시켜서 18.77 g (수율 101 %)의 **7**을 연갈색(light brown) 고체로 수득하였다.

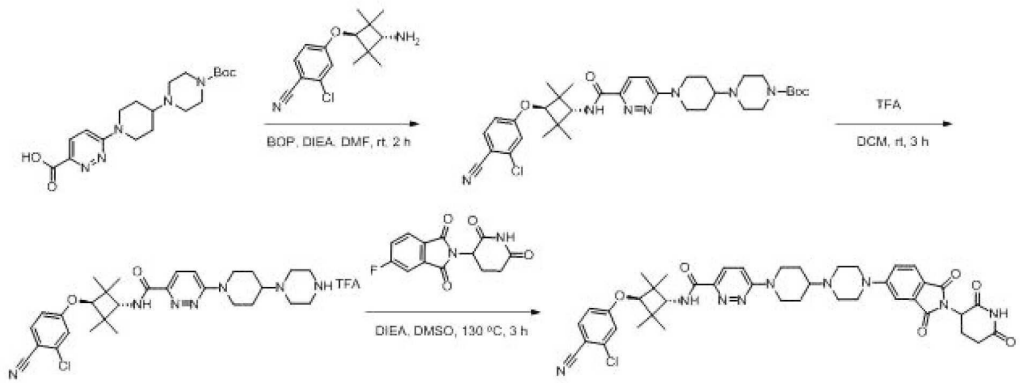
[0599] DCM (300 mL) 중의 4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤조산 디하이드로클로라이드 **7** (18.7 g, 29.6 mmol) 및 4-((1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드 **8** (8.9 g, 28.2 mmol)의 용액에 후니그 (Hunig) 염기 (24.2 mL, 140 mmol) 및 HATU (11.0 g, 29.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 17 시간 동안 교반하고, 이를 포화 $NaHCO_3$ (250 mL)로 2회 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조질물을 실리카 겔로 컬럼에 건조-로딩하였다. ISCO (0% 3CV, 0-10% MeOH/DCM 30 CV, 750 g 컬럼)으로 혼합물을 분리하였다. 생성물을 40℃의 가열된 진공 오븐에서 16 시간 동안 건조시켜 **9** 19.6g (수율 85 %, 18 분 분석 방법으로 99.55 % 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0600] 일반 스킴 50:



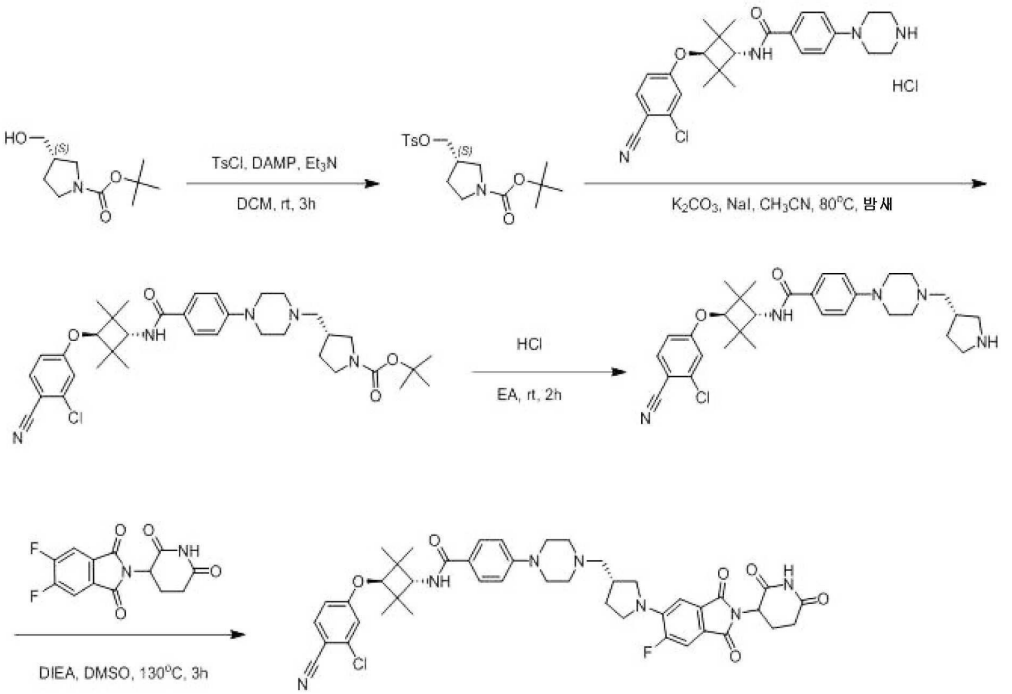
[0601]

[0602] 일반 스킴 52:



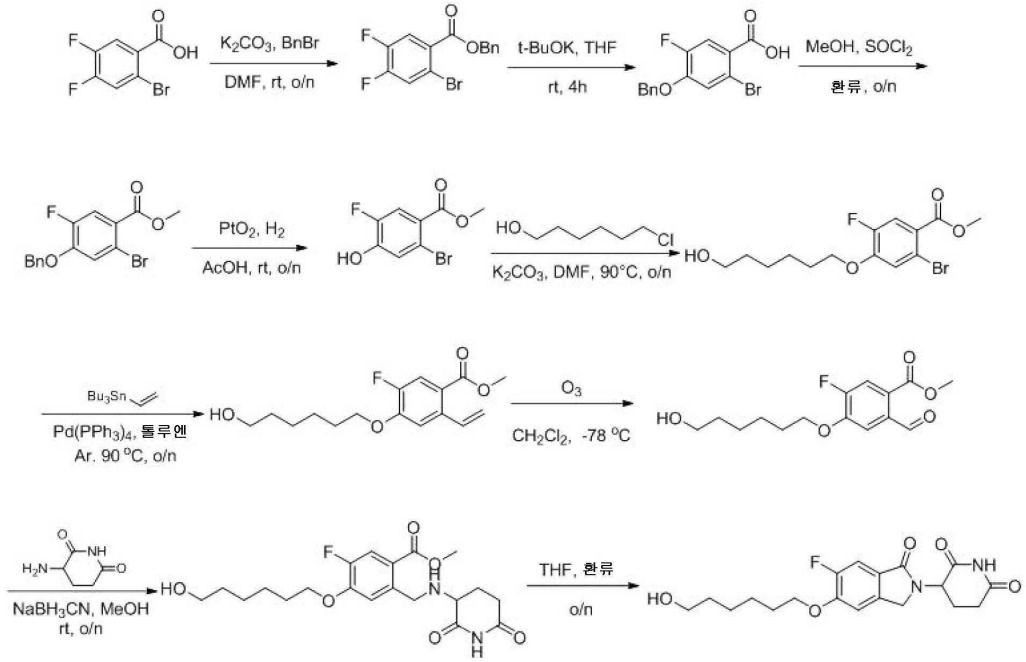
[0603]

[0604] 일반 스킴 53:



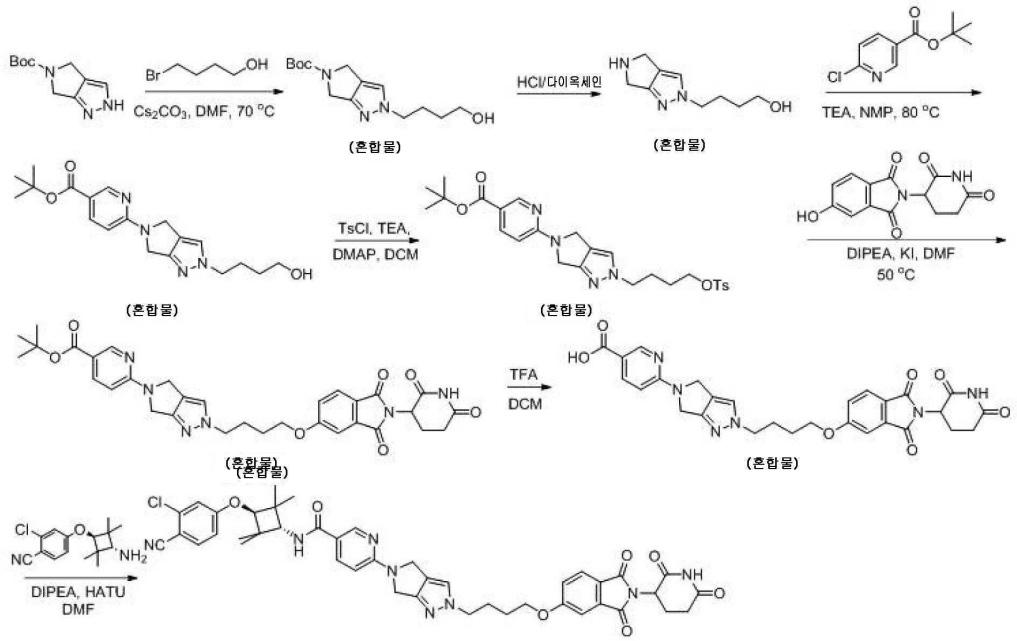
[0605]

[0606] 일반 스킴 54:



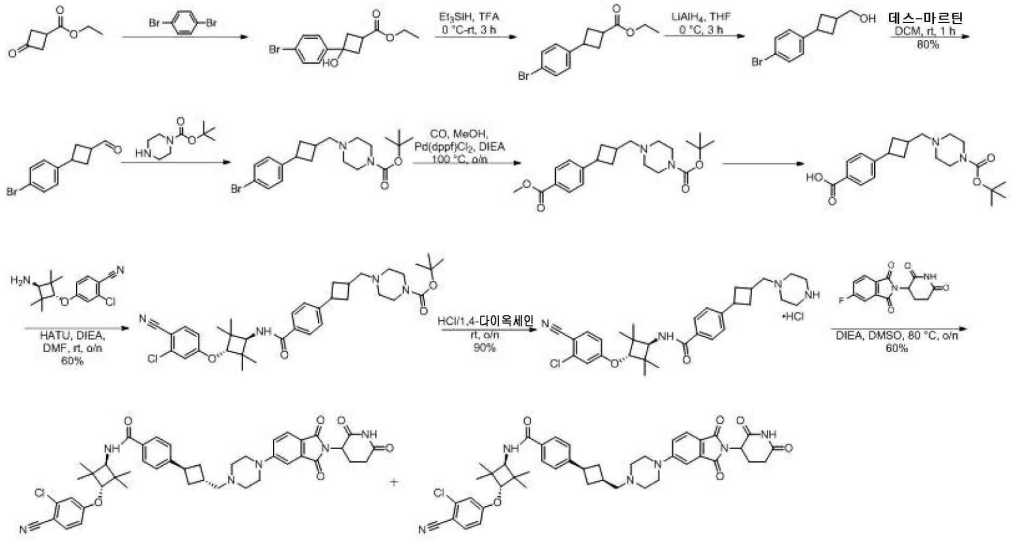
[0607]

[0608] 일반 스킴 55:



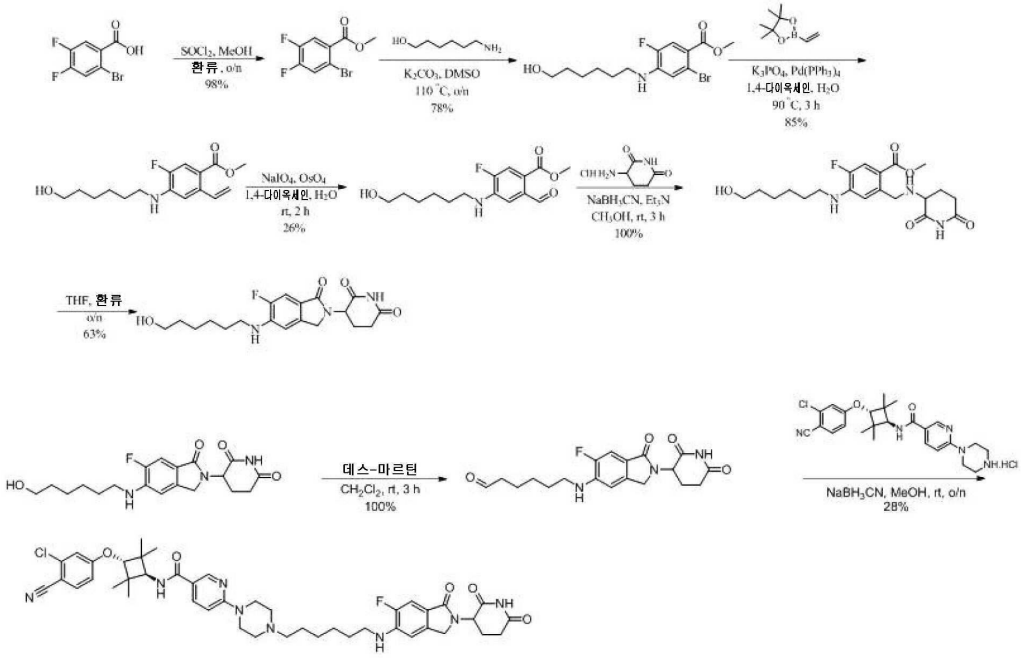
[0609]

[0610] 일반 스킴 56:



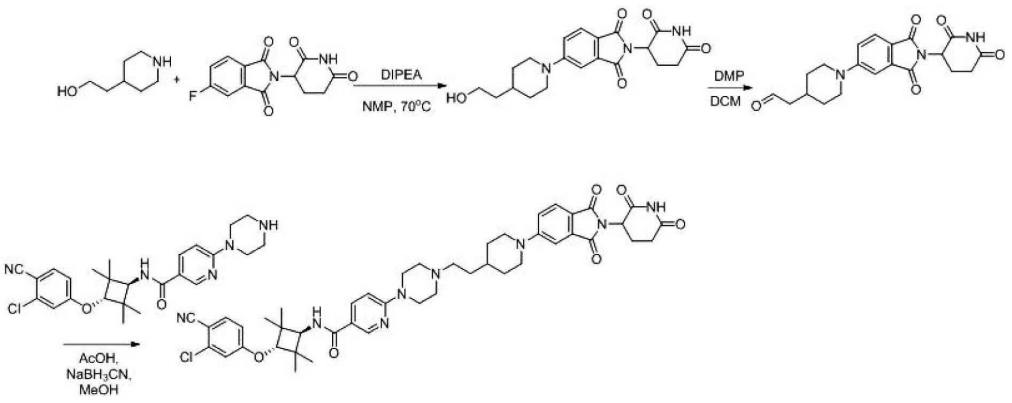
[0611]

[0612] 일반 스킴 57:



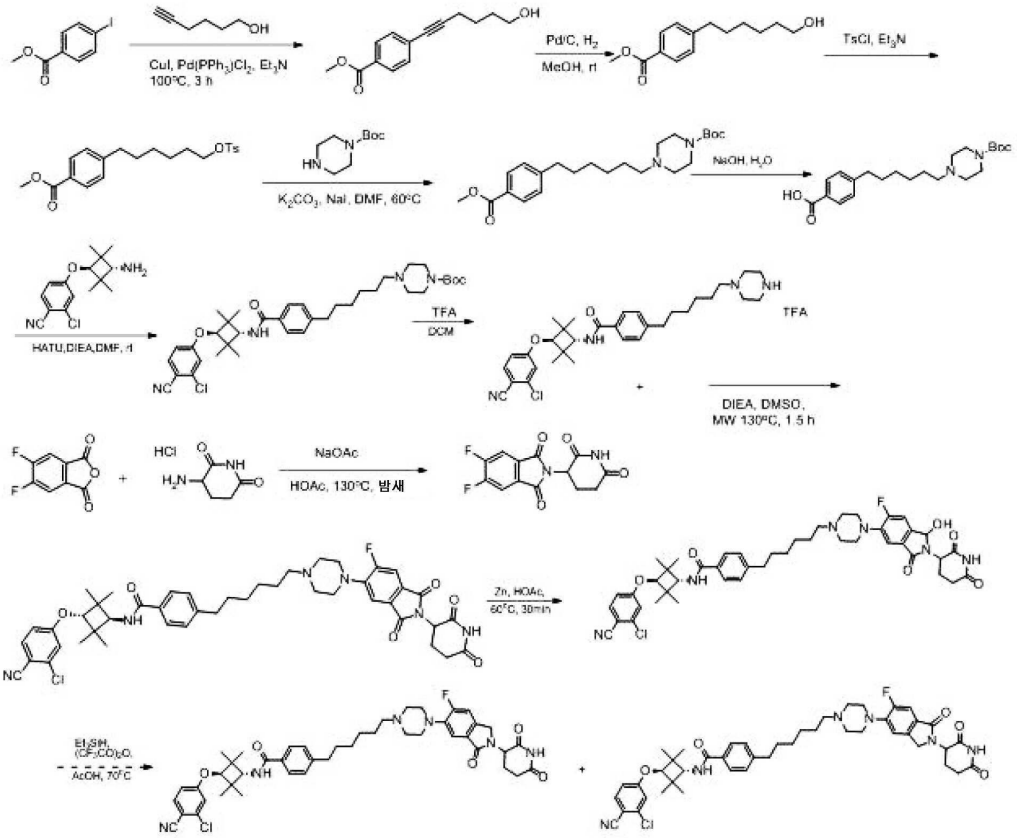
[0613]

[0614] 일반 스킴 58:



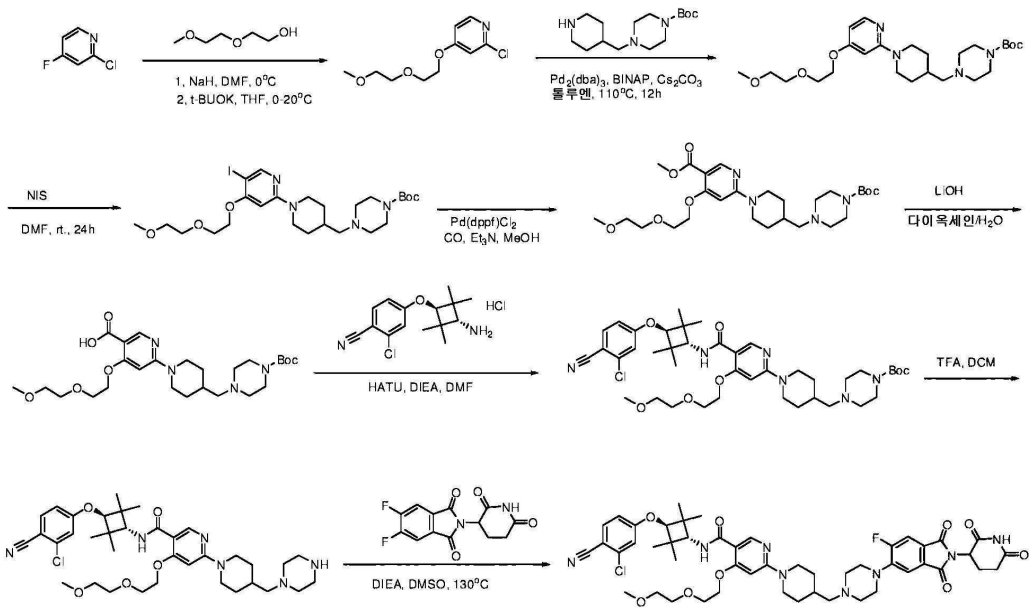
[0615]

[0616] 일반 스킴 59:



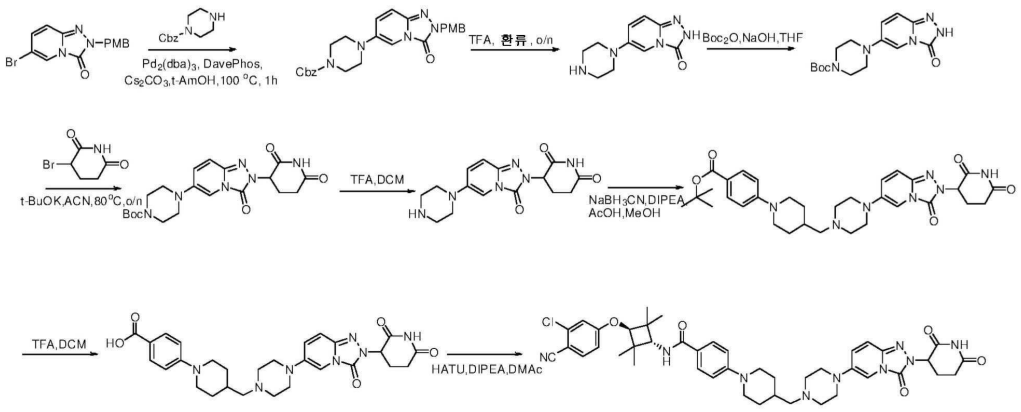
[0617]

[0618] 일반 스킴 60:



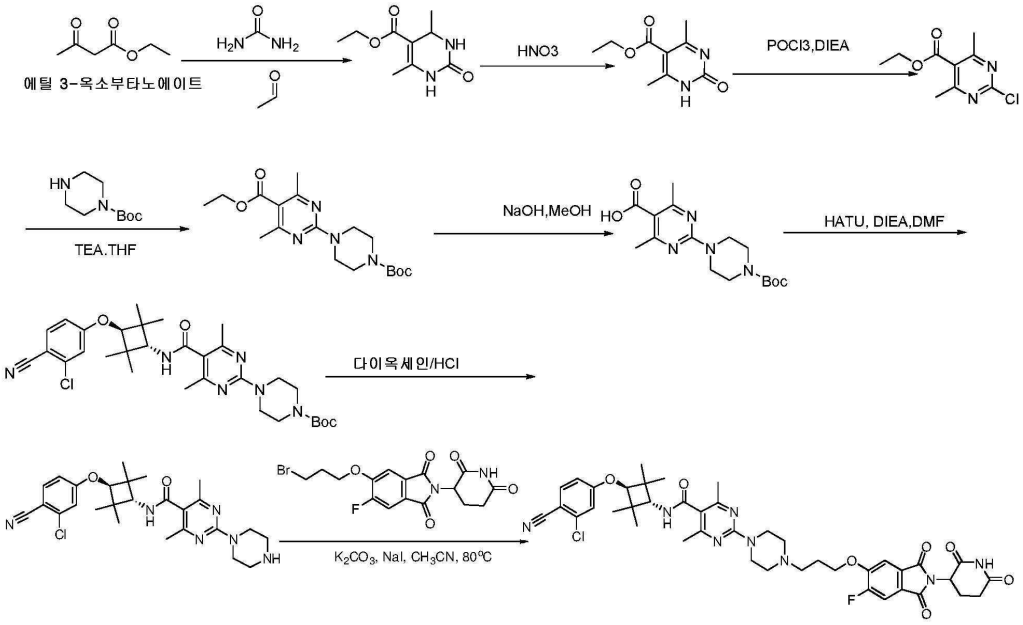
[0619]

[0620] 일반 스킴 61:



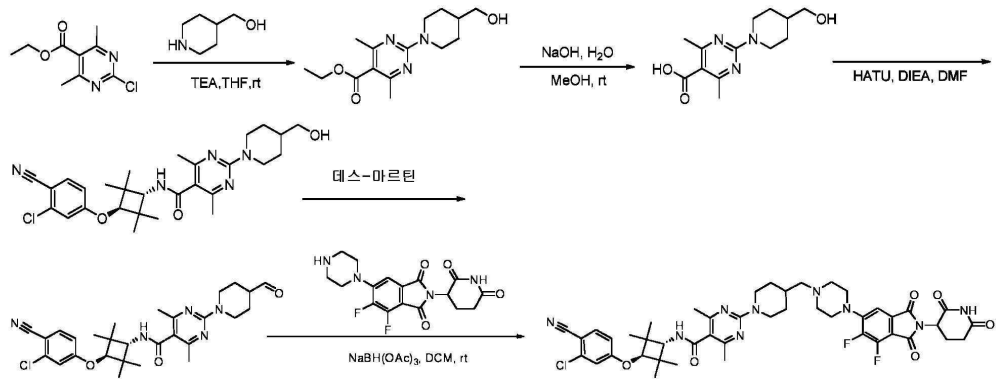
[0621]

[0622] 일반 스킴 62:



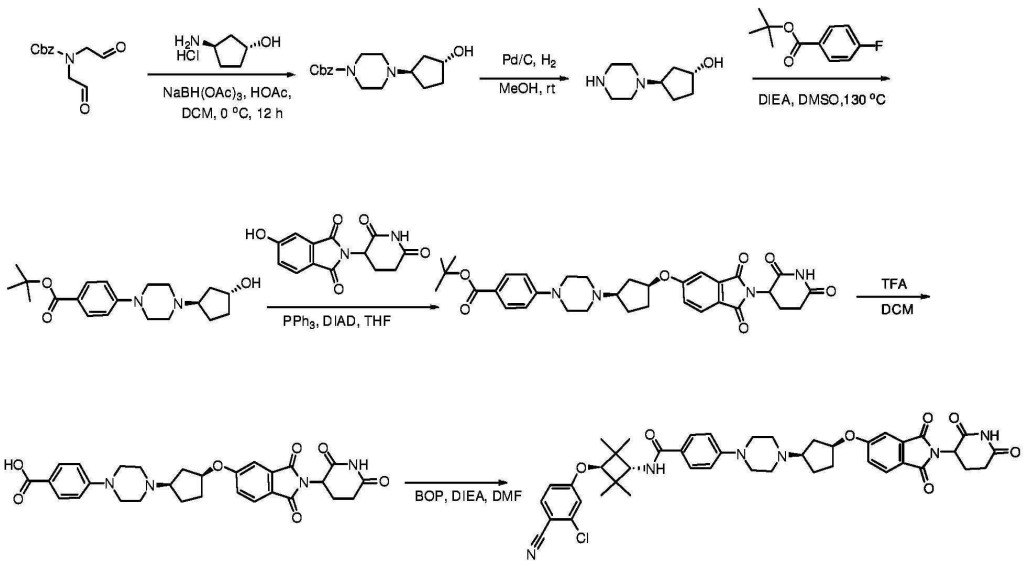
[0623]

[0624] 일반 스킴 63:



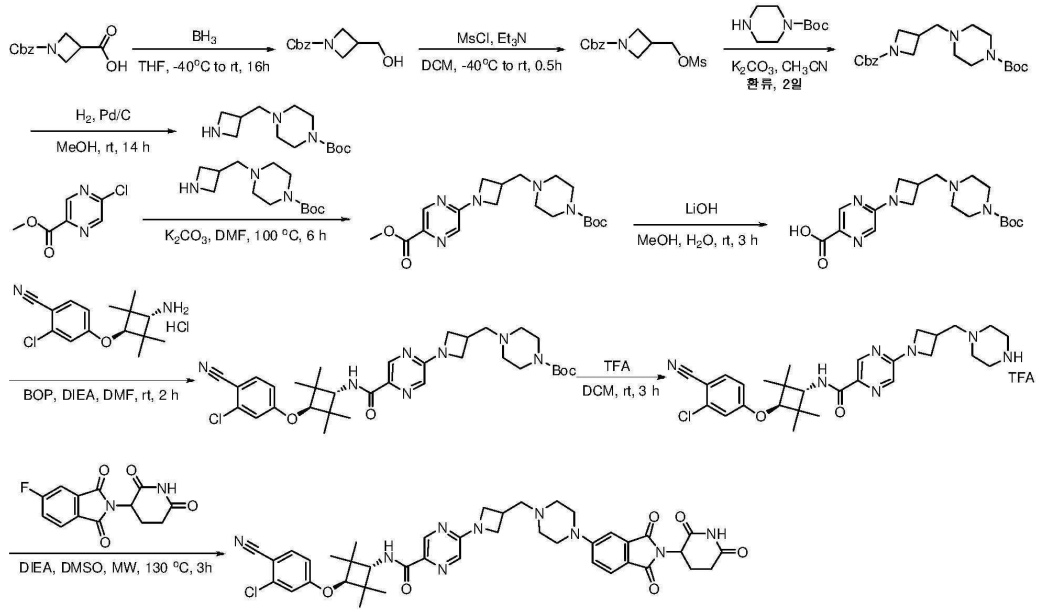
[0625]

[0626] 일반 스킴 64:



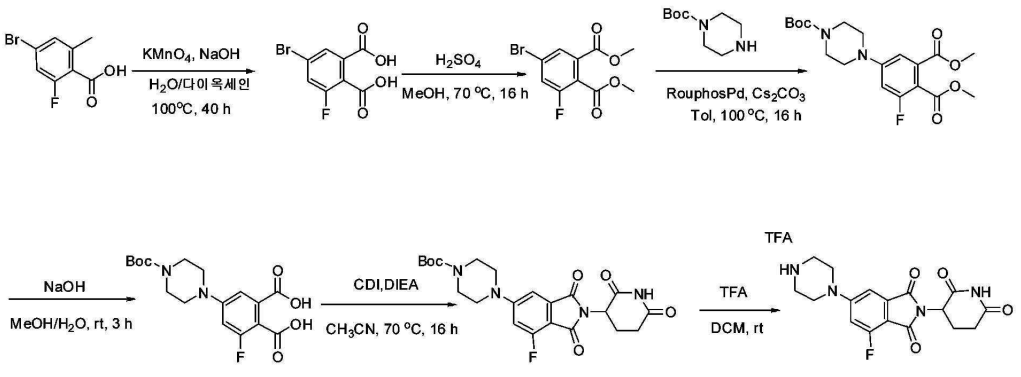
[0627]

[0628] 일반 스킴 65:



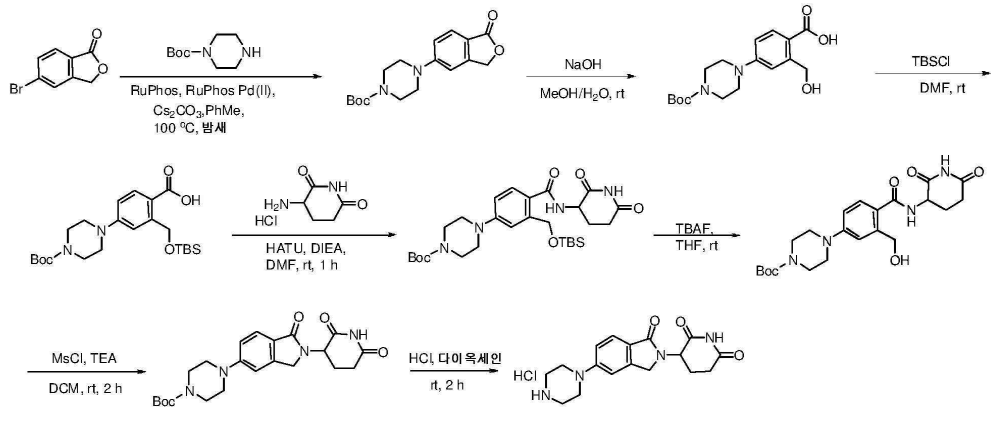
[0629]

[0630] 일반 스킴 66:



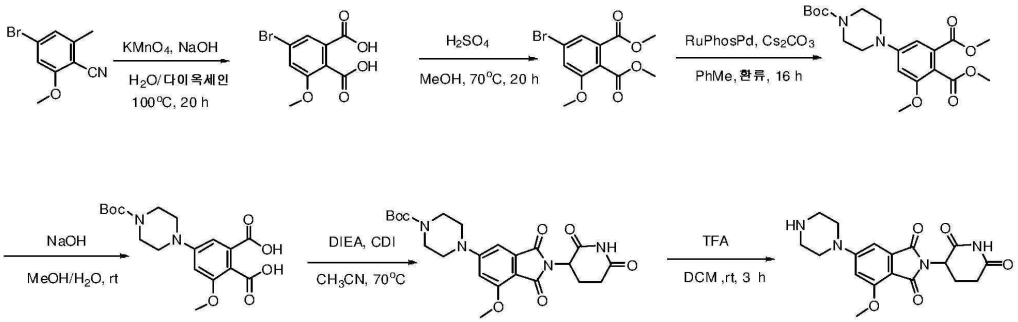
[0631]

[0632] 일반 스킴 67:



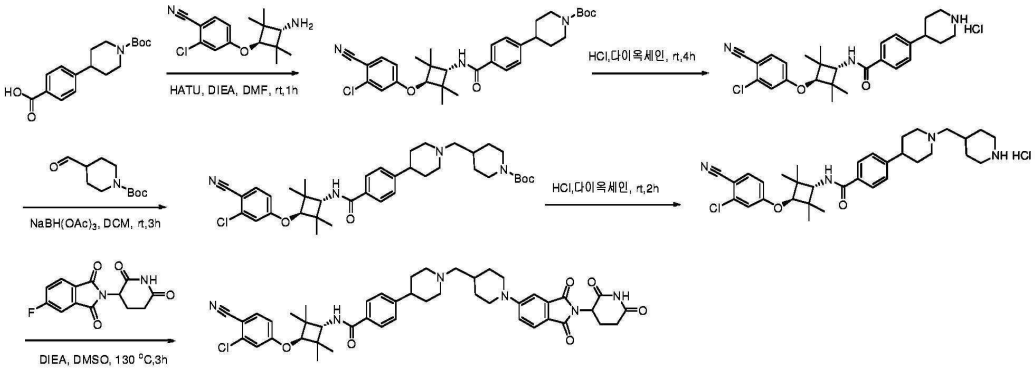
[0633]

[0634] 일반 스킴 68:



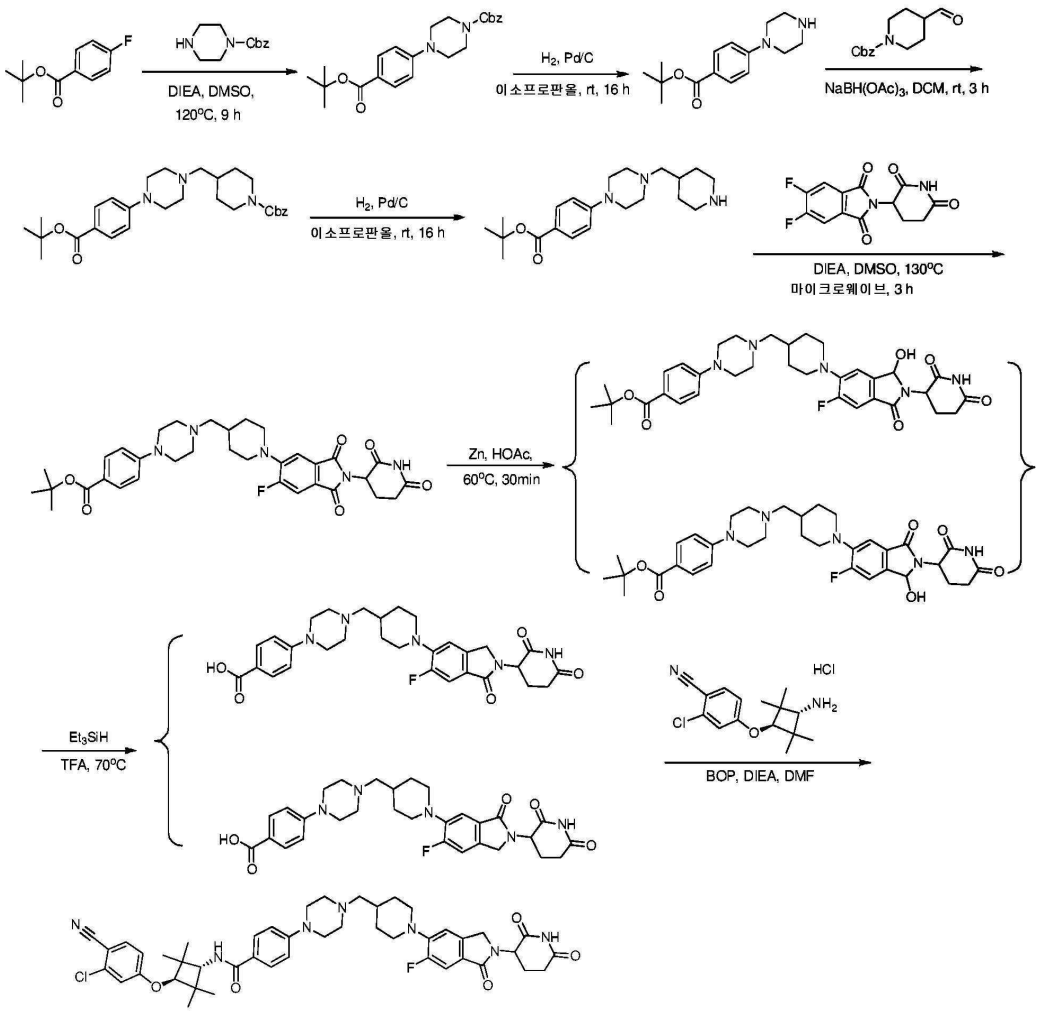
[0635]

[0636] 일반 스킴 69:



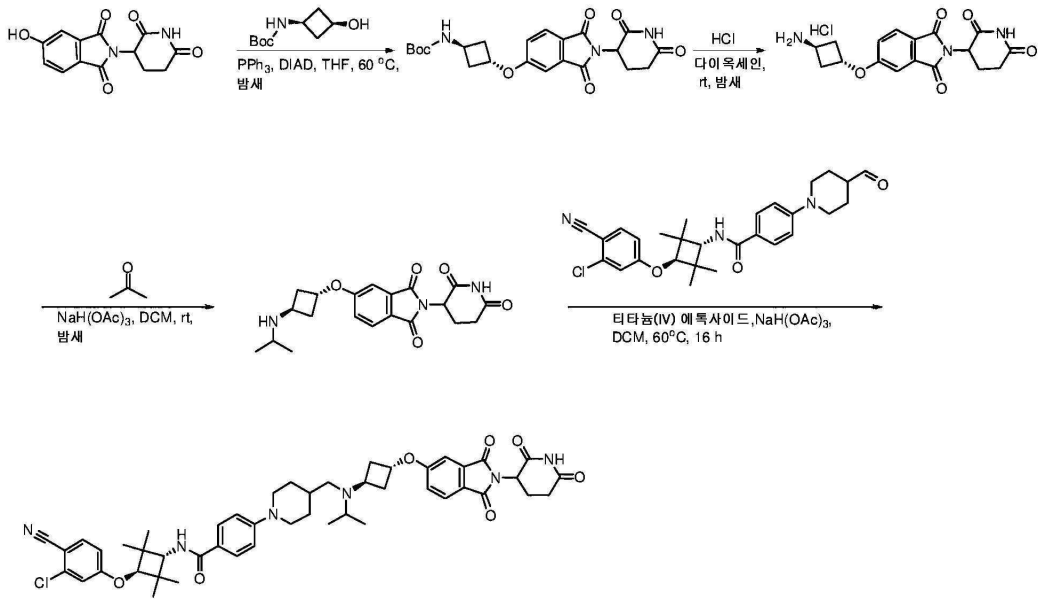
[0637]

[0638] 일반 스킴 70:



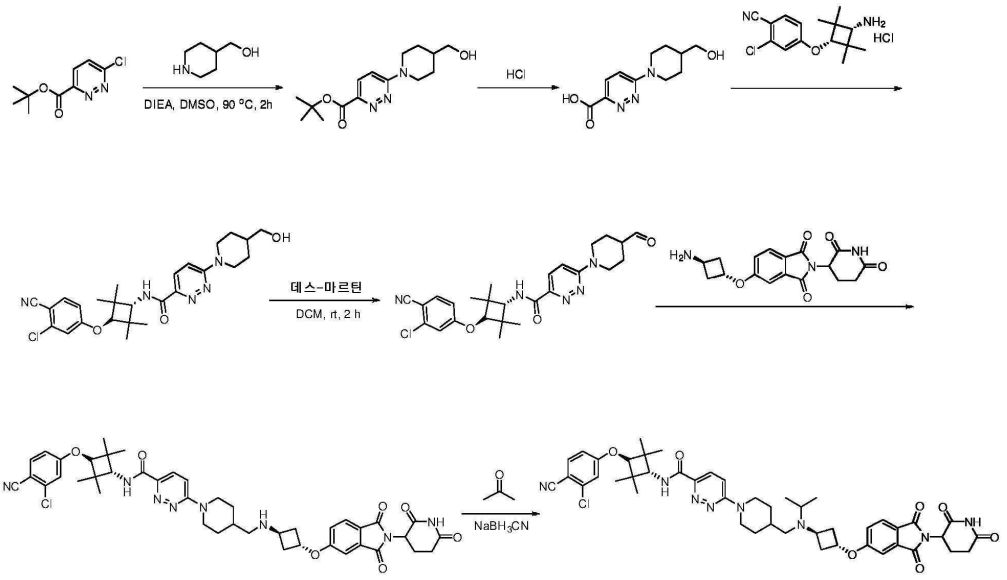
[0639]

[0640] 일반 스킴 71:



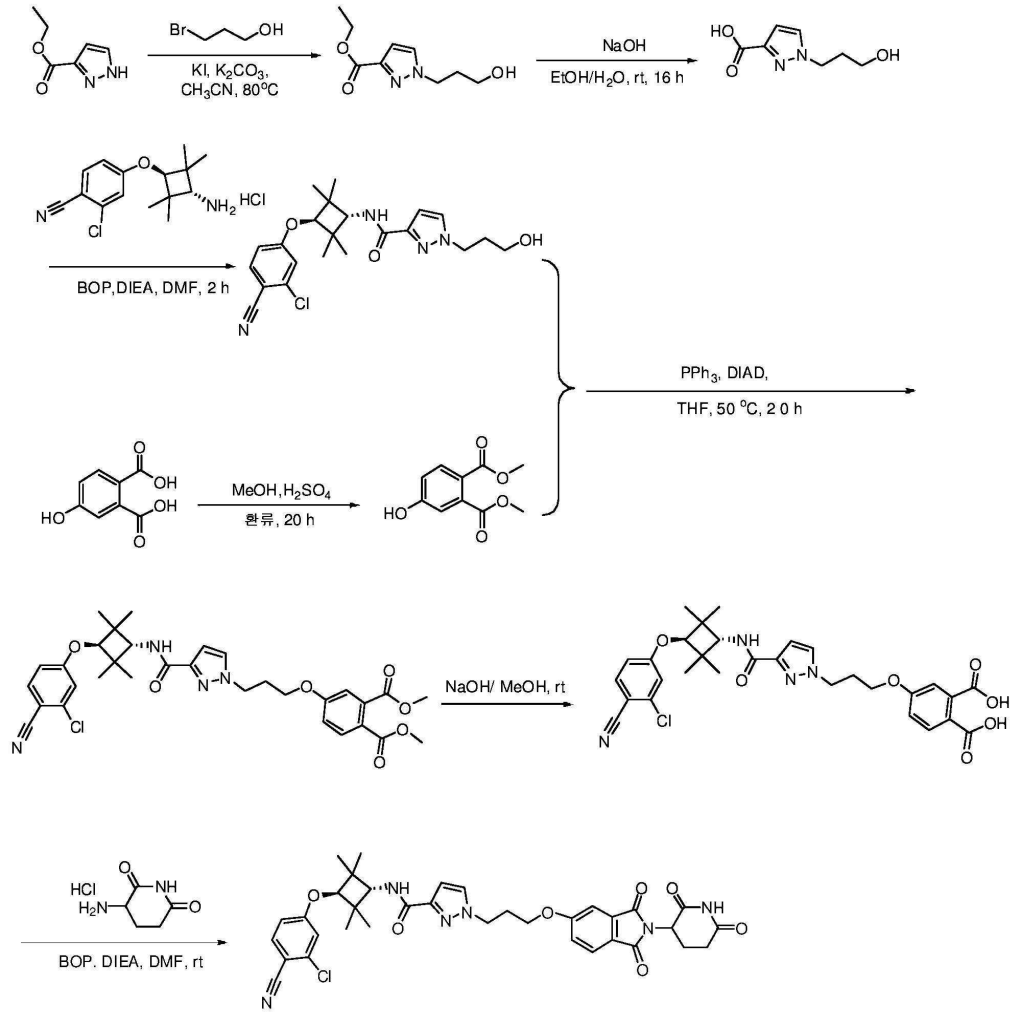
[0641]

[0642] 일반 스킴 72:



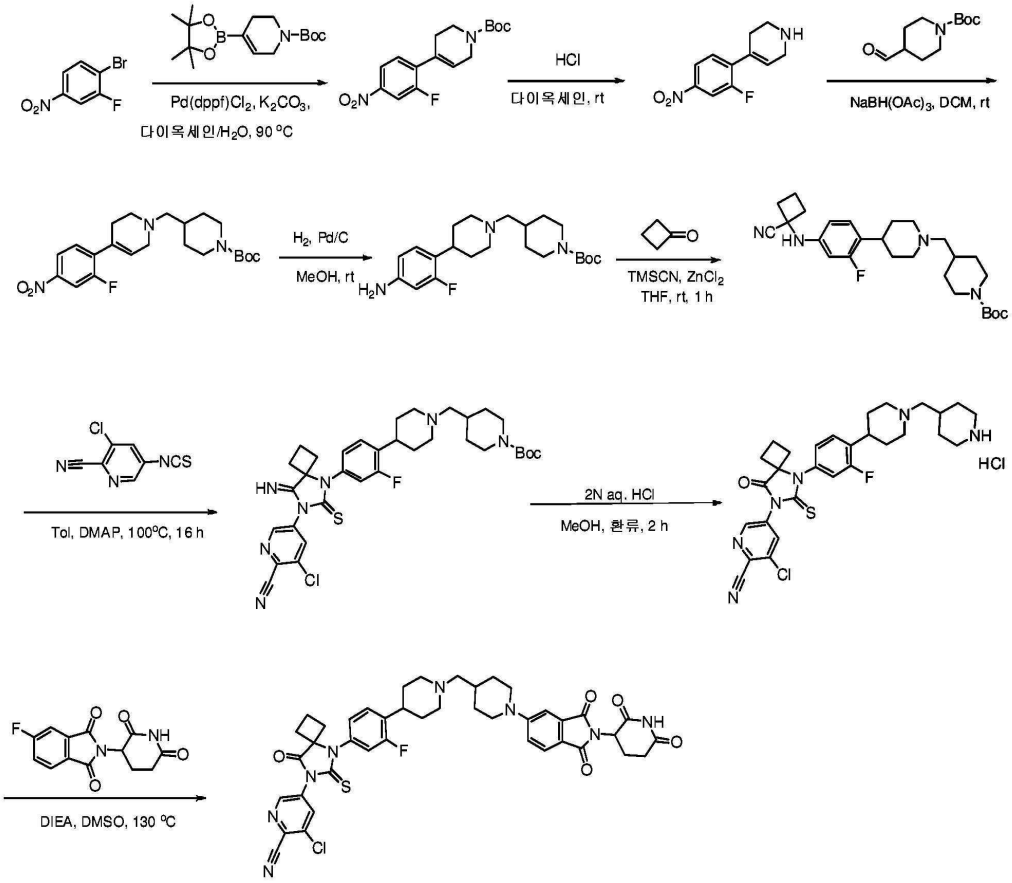
[0643]

[0644] 일반 스킴 73:



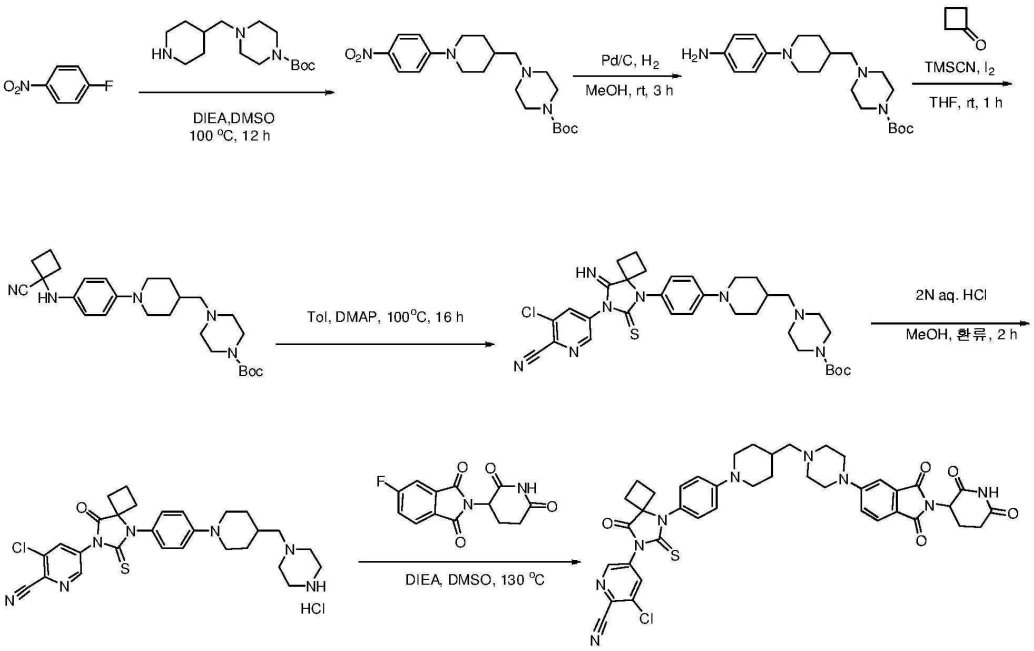
[0645]

[0646] 일반 스킴 74:



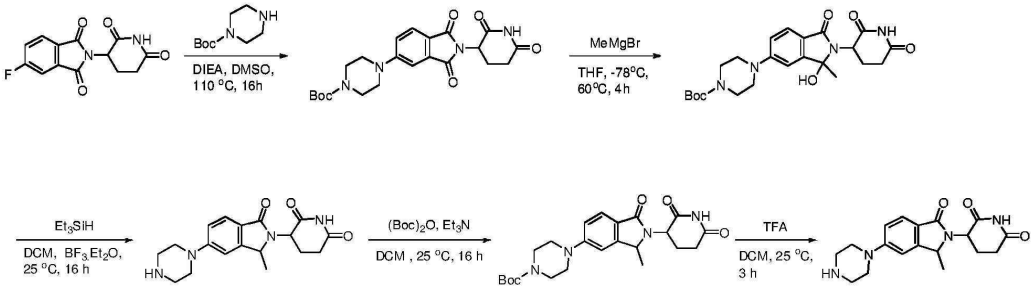
[0647]

[0648] 일반 스킴 75:



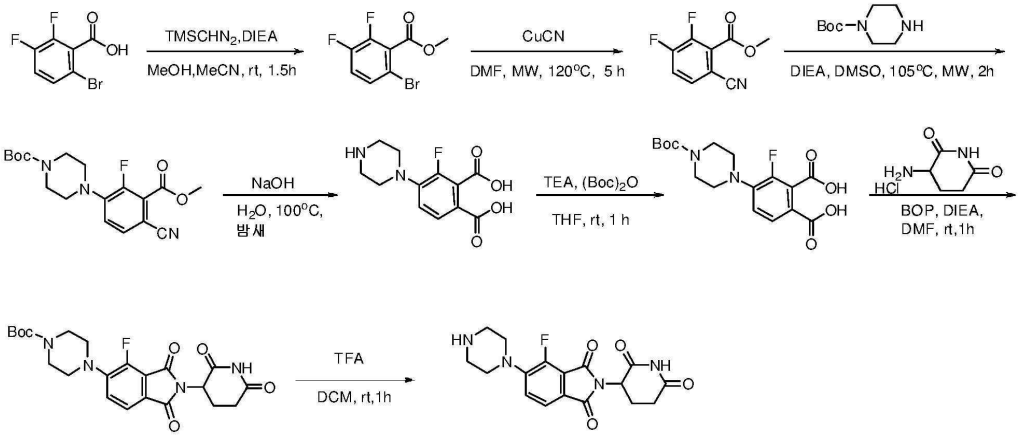
[0649]

[0650] 일반 스킴 76:



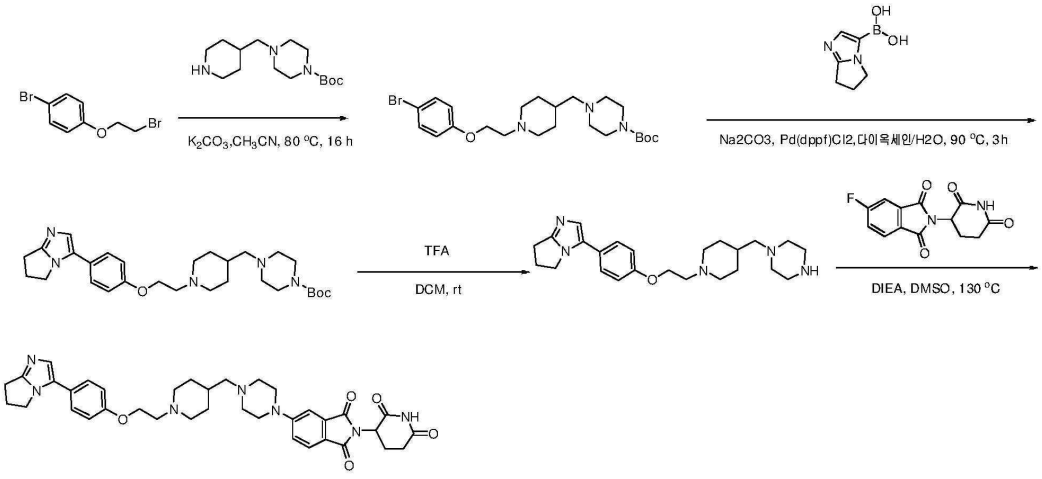
[0651]

[0652] 일반 스킴 77:



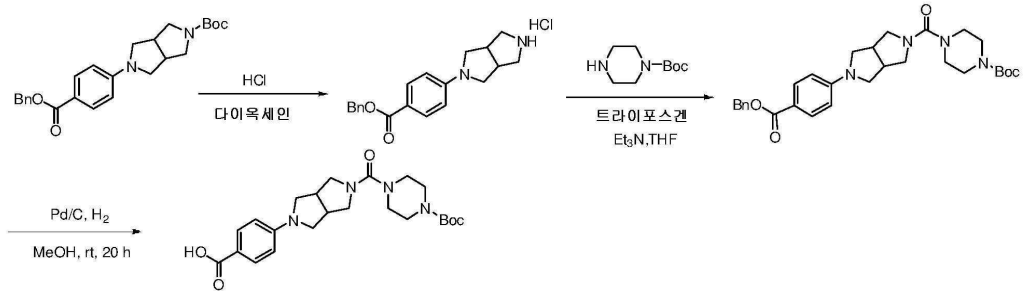
[0653]

[0654] 일반 스킴 78:



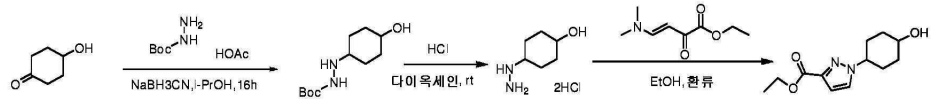
[0655]

[0656] 일반 스킴 79:



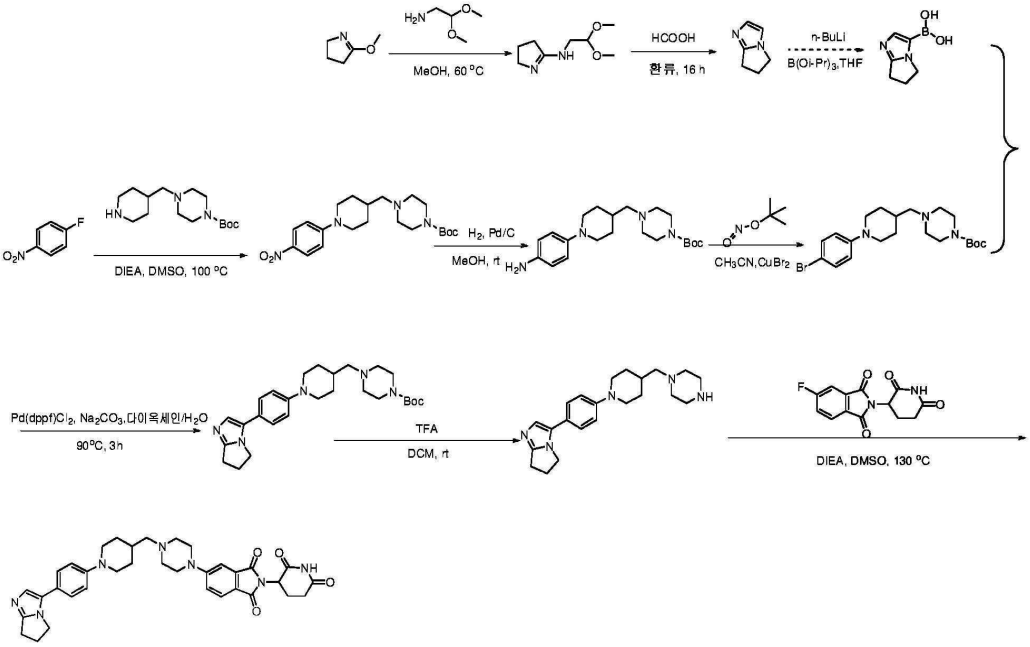
[0657]

[0658] 일반 스킴 80:



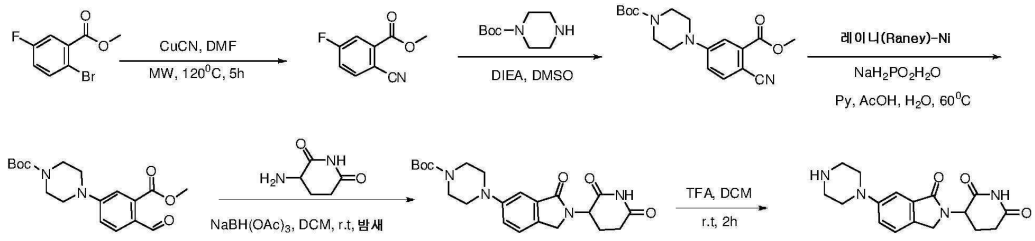
[0659]

[0660] 일반 스킴 81:



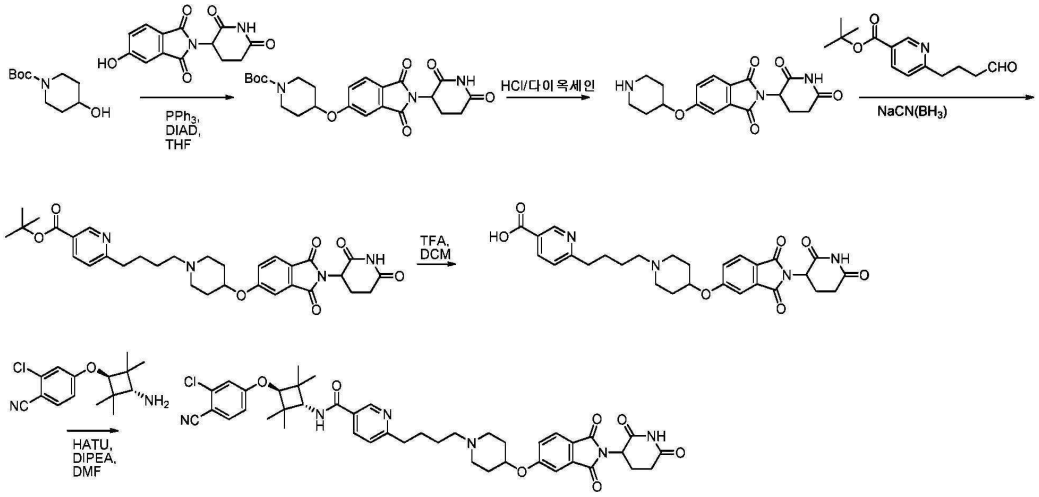
[0661]

[0662] 일반 스킴 82:



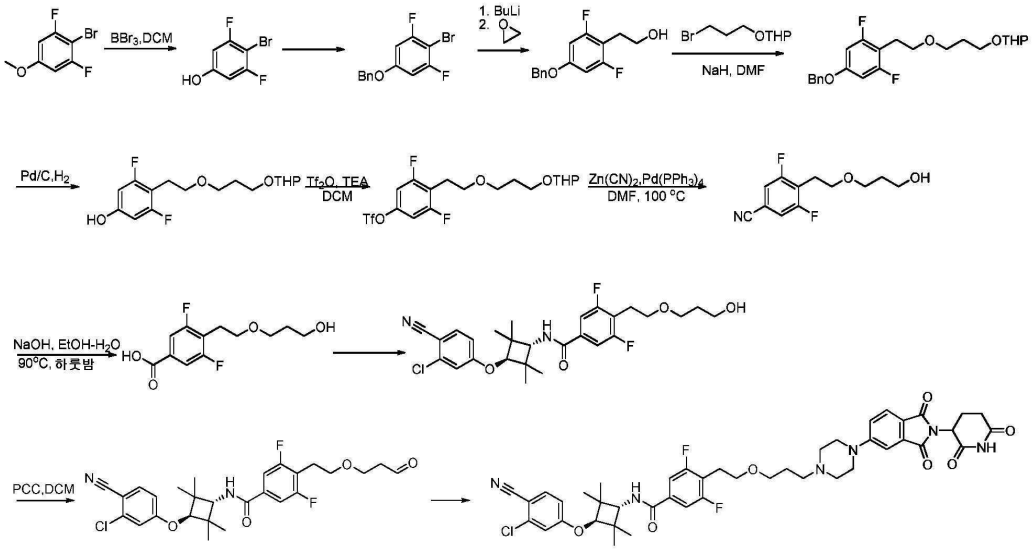
[0663]

[0664] 일반 스킴 83:



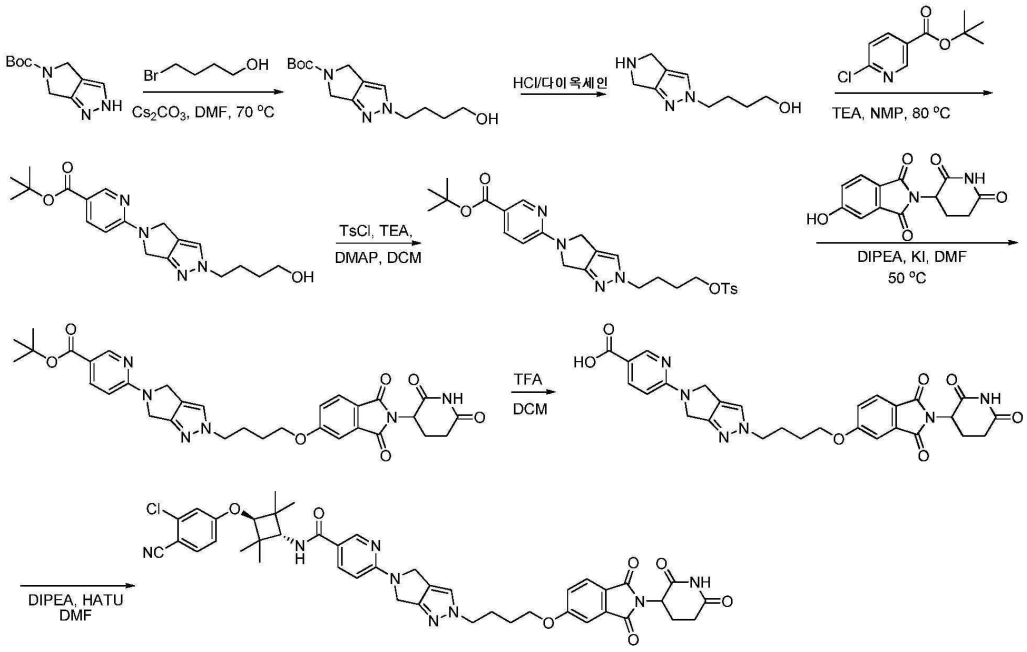
[0665]

[0666] 일반 스킴 84:



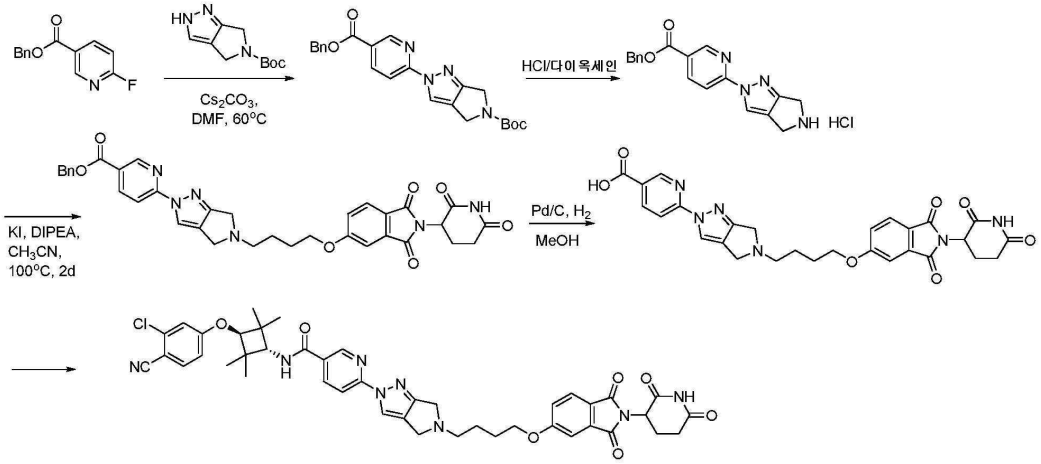
[0667]

[0668] 일반 스킴 85:



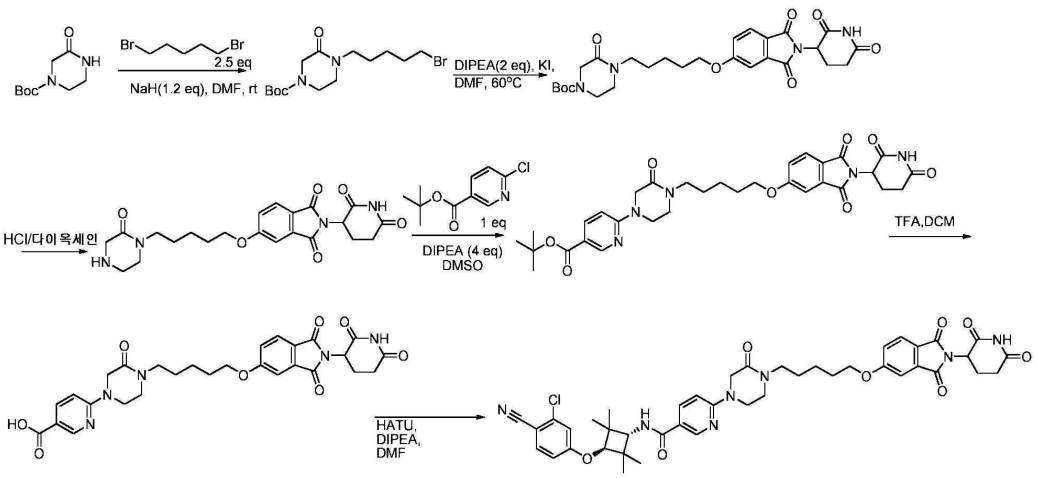
[0669]

[0670] 일반 스킴 86:



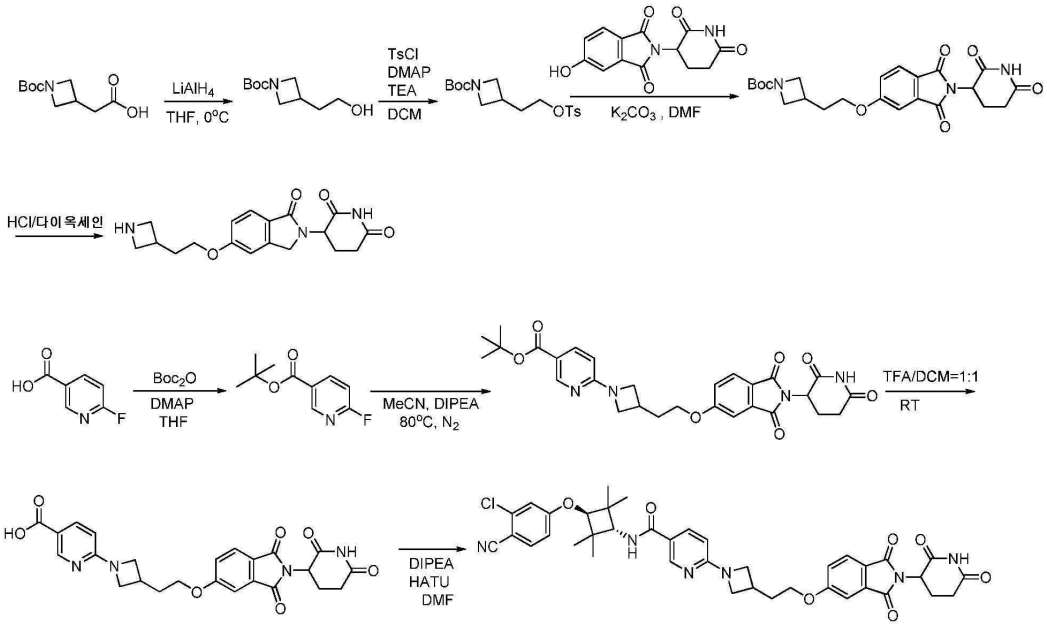
[0671]

[0672] 일반 스킴 87:



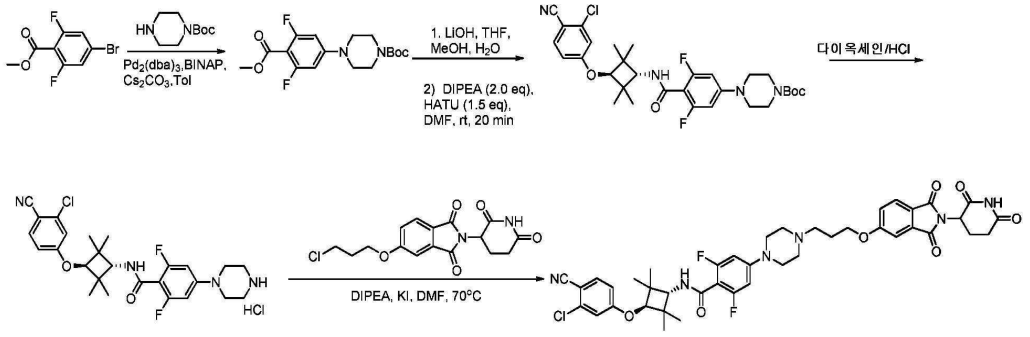
[0673]

[0674] 일반 스킴 88:



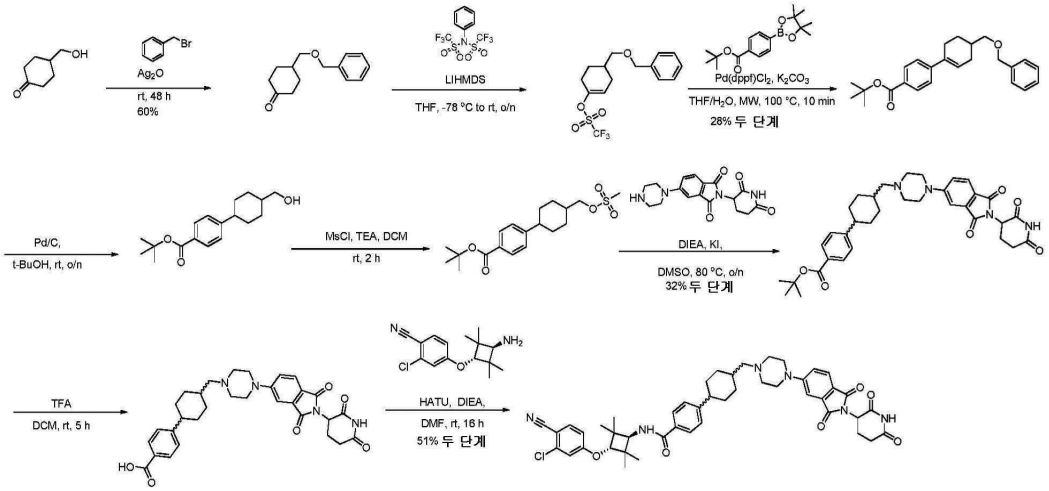
[0675]

[0676] 일반 스킴 89:



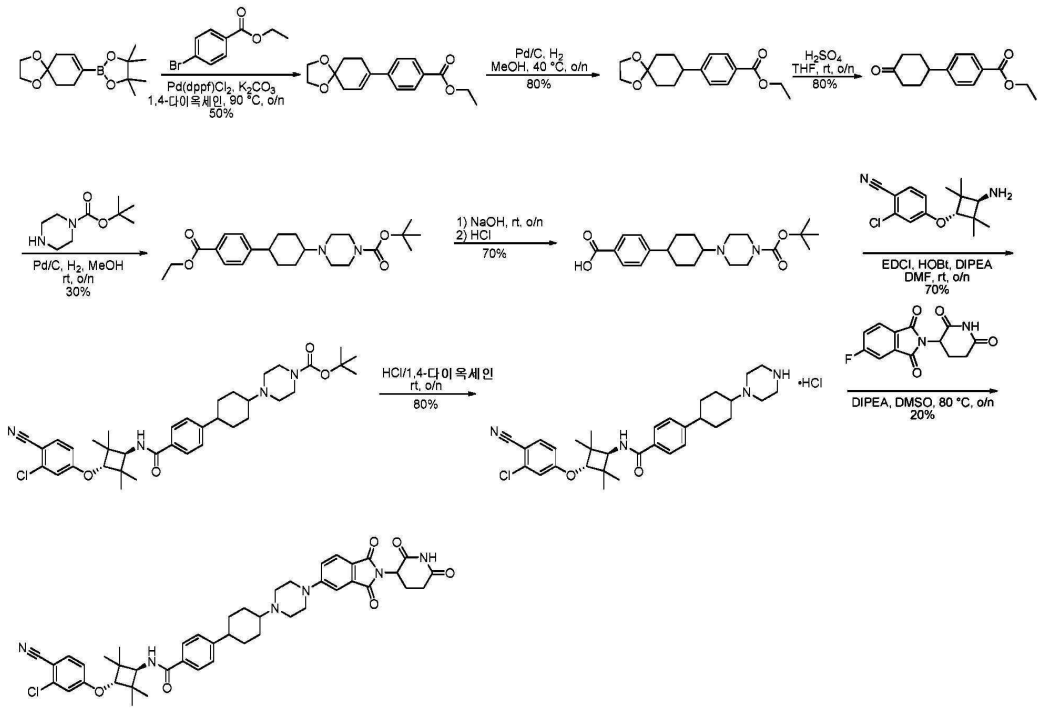
[0677]

[0678] 일반 스킴 90:



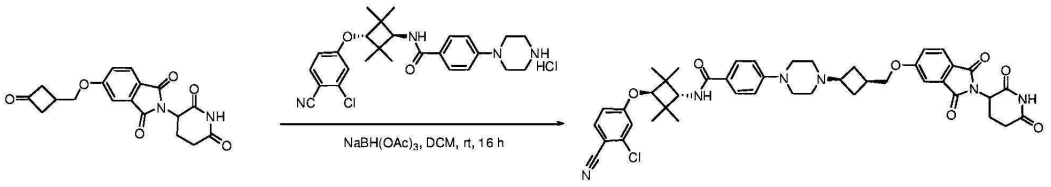
[0679]

[0680] 일반 스킴 91:



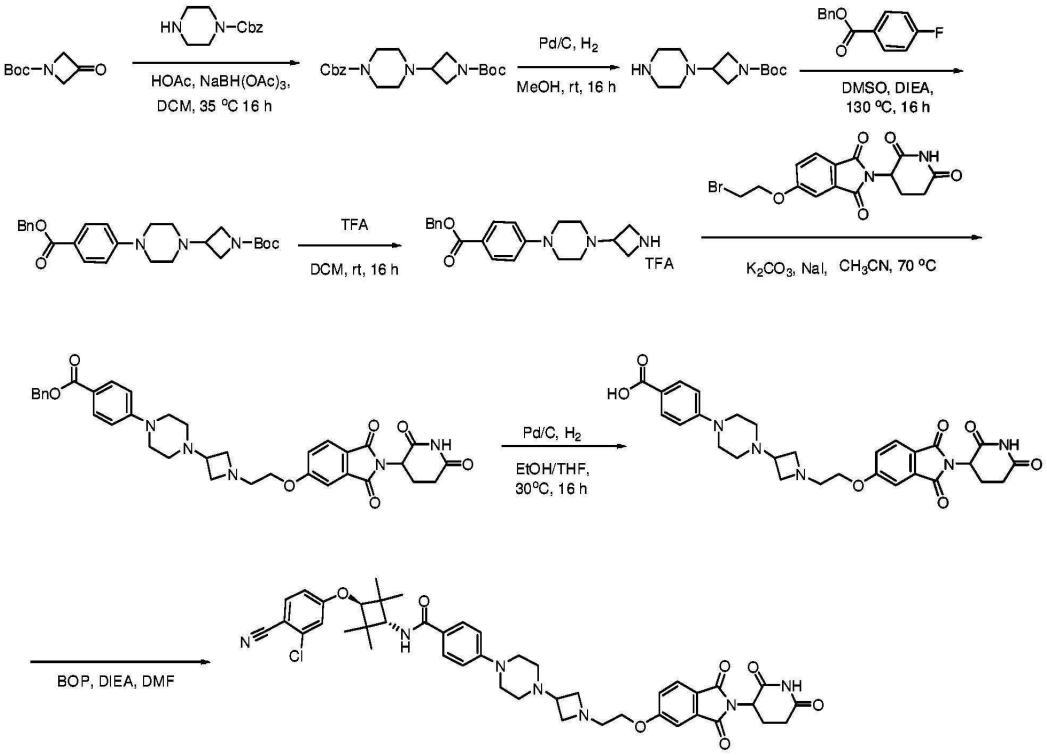
[0681]

[0682] 일반 스킴 92:



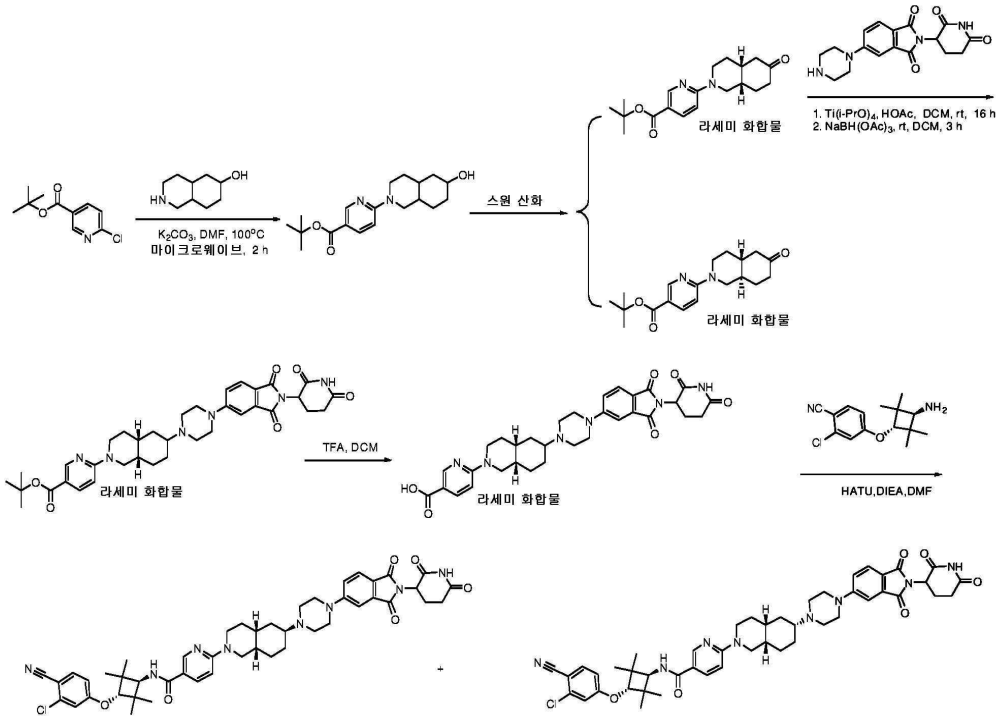
[0683]

[0684] 일반 스킴 93:



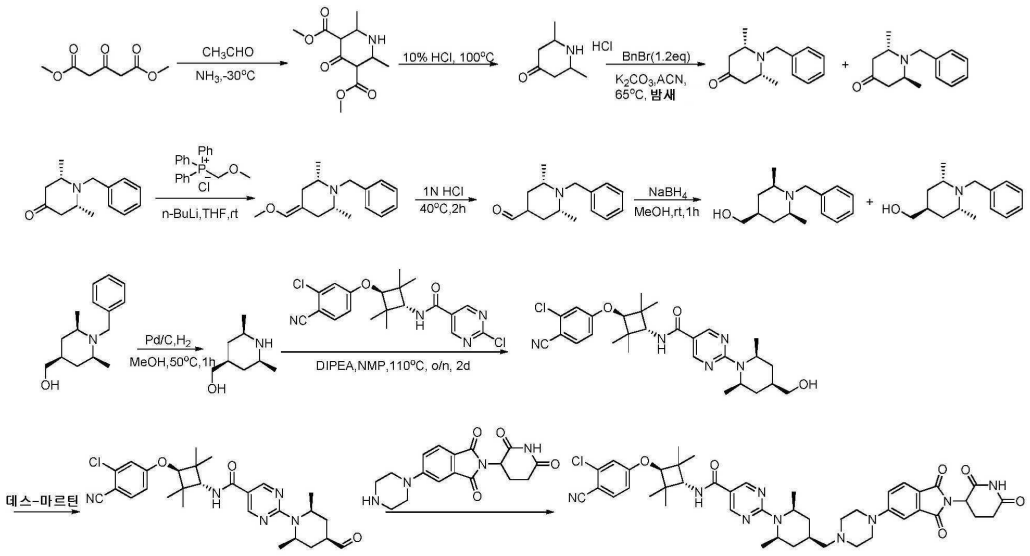
[0685]

[0686] 일반 스킴 94:



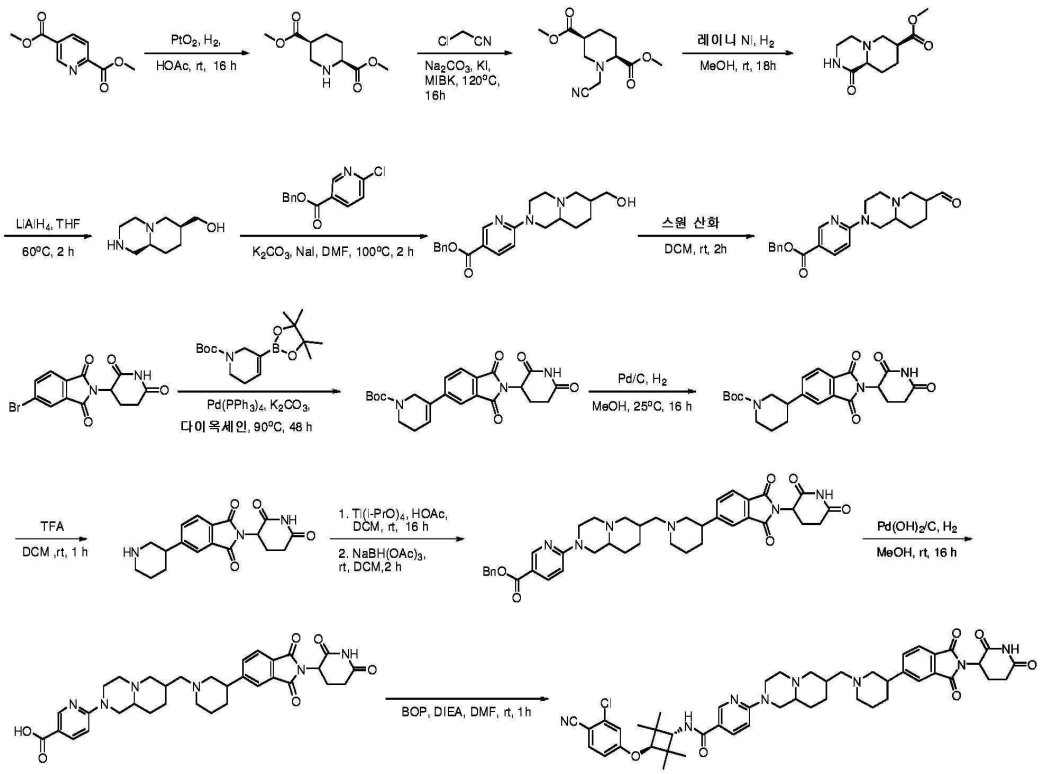
[0687]

[0688] 일반 스킴 95:



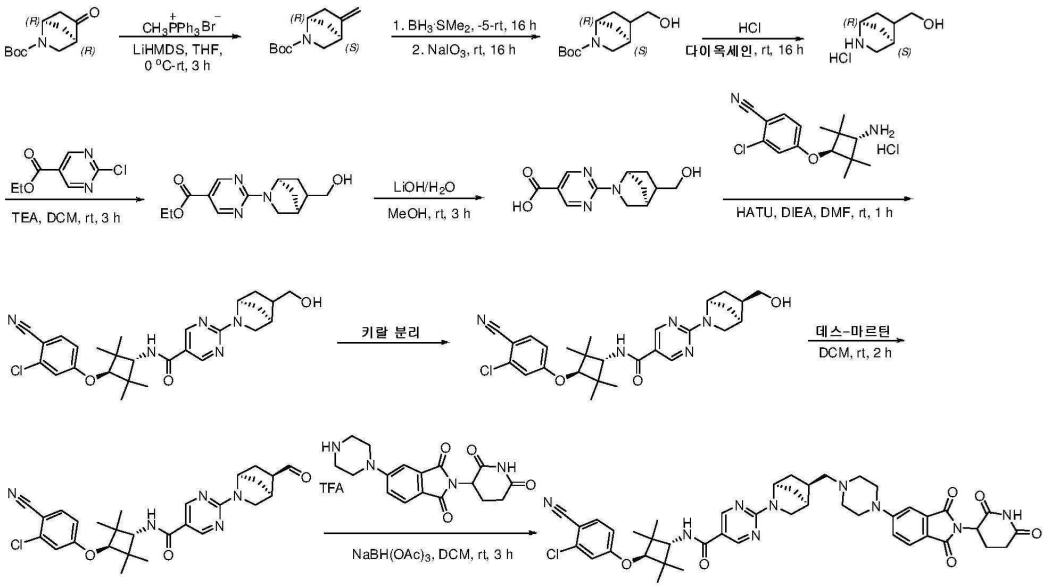
[0689]

[0690] 일반 스킴 96:



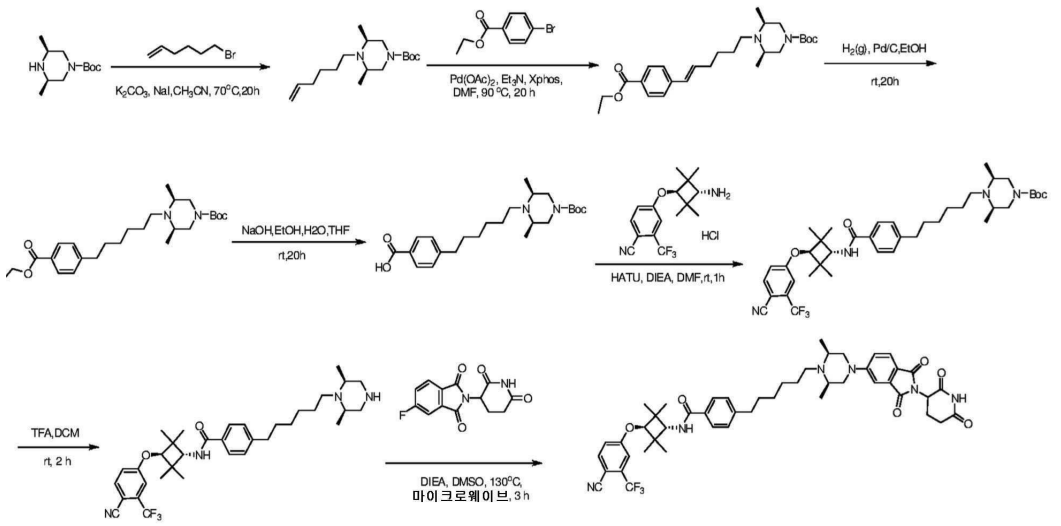
[0691]

[0692] 일반 스킴 97:



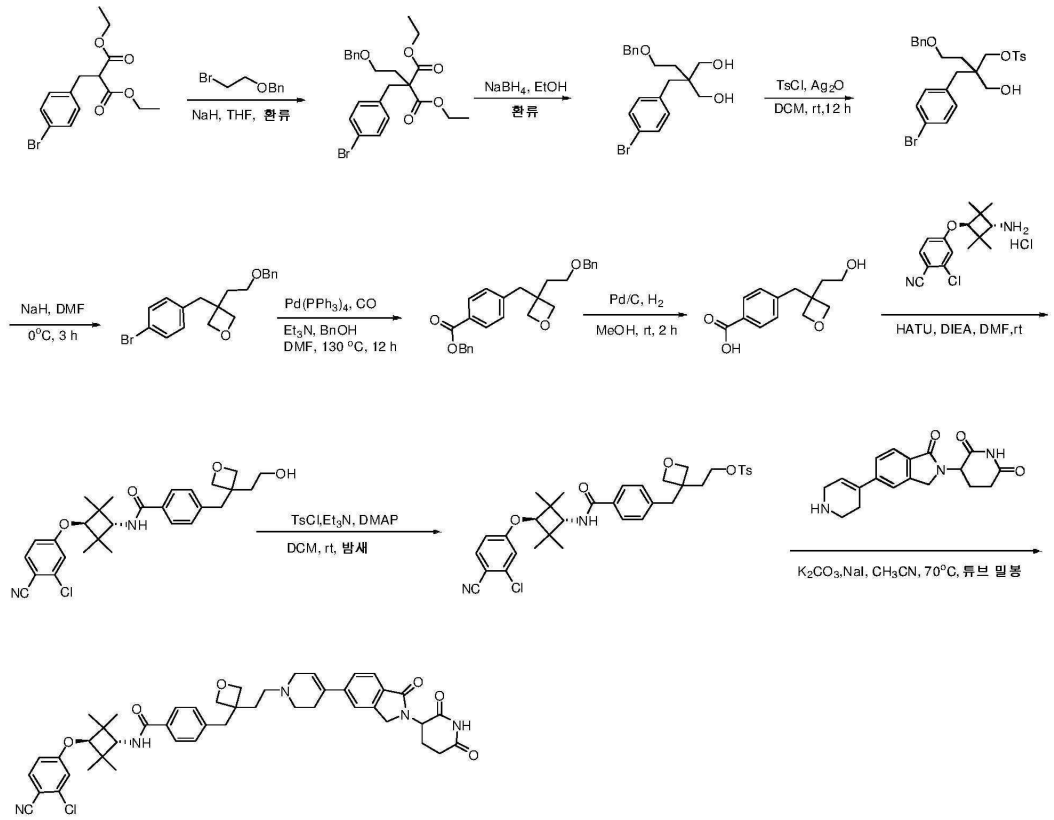
[0693]

[0694] 일반 스킴 98:



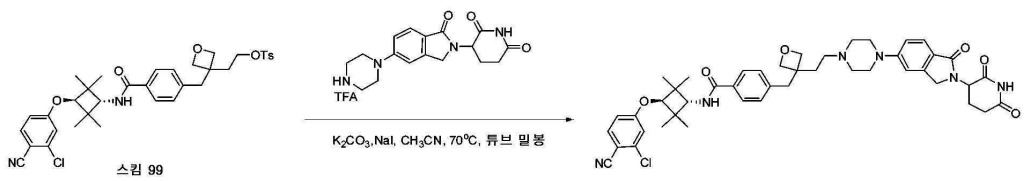
[0695]

[0696] 일반 스킴 99:



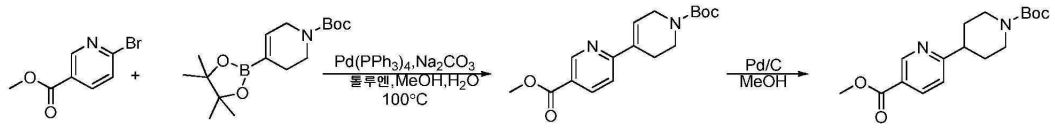
[0697]

[0698] 일반 스킴 100:



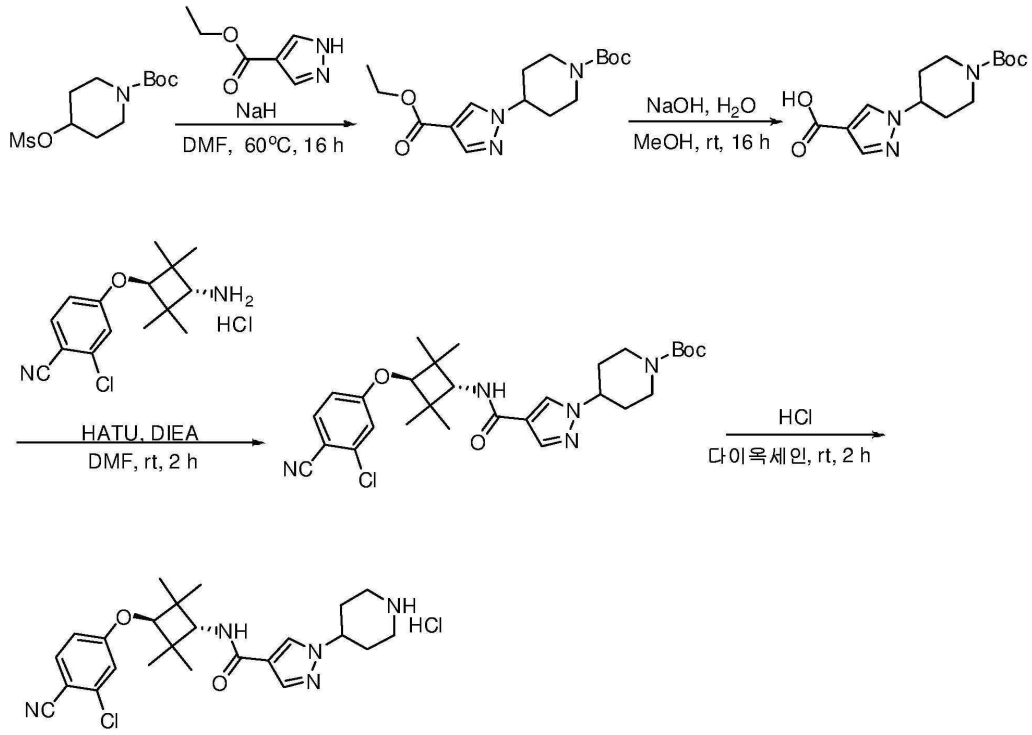
[0699]

[0700] 일반 스킴 101:



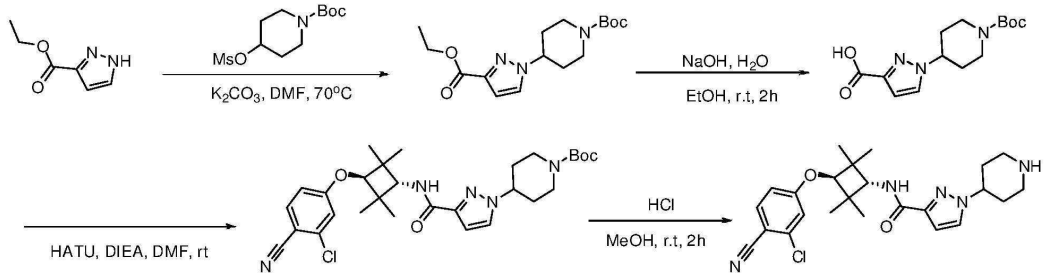
[0701]

[0702] 일반 스킴 102:



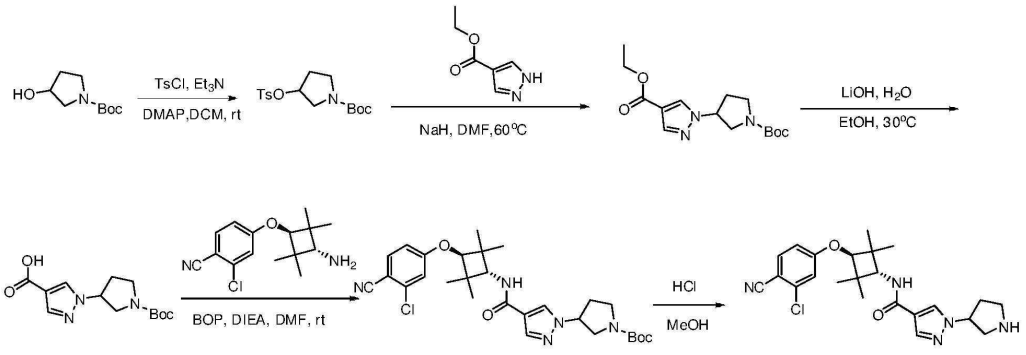
[0703]

[0704] 일반 스킴 103:



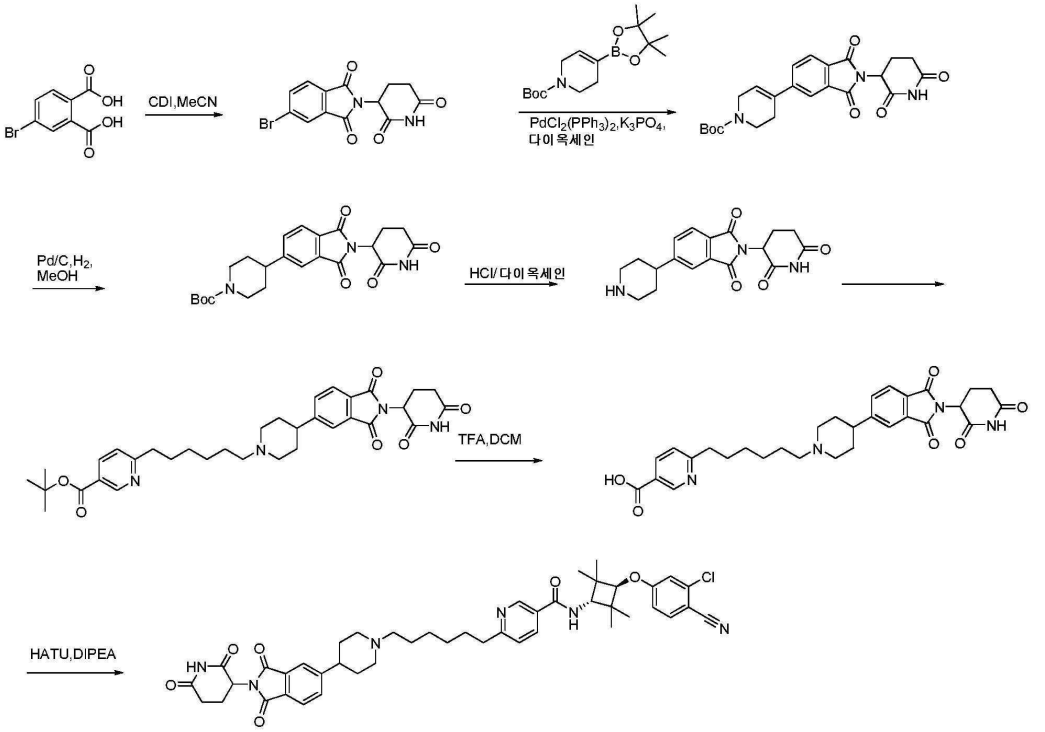
[0705]

[0706] 일반 스킴 104:



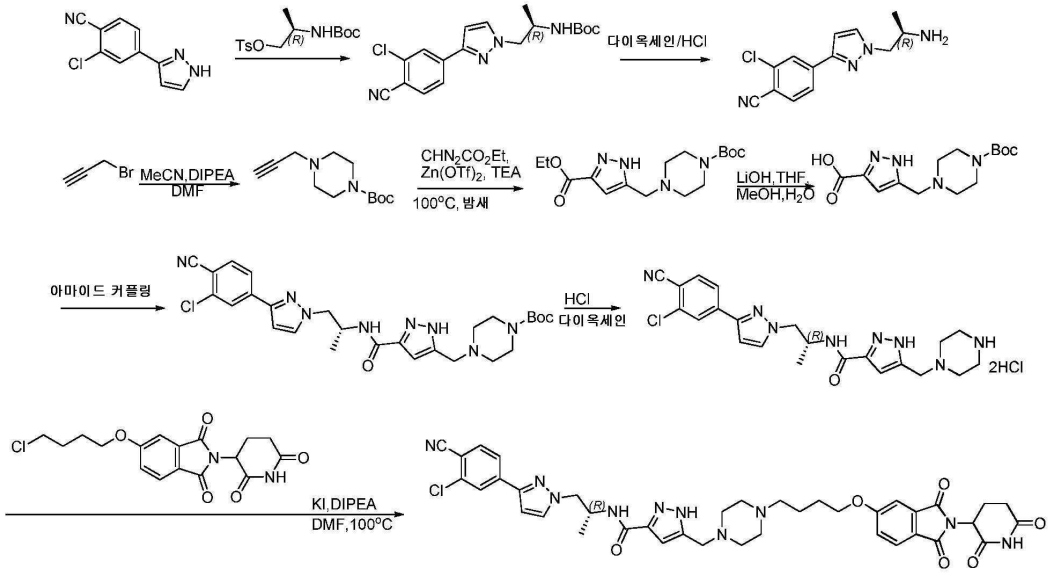
[0707]

[0708] 일반 스킴 105:



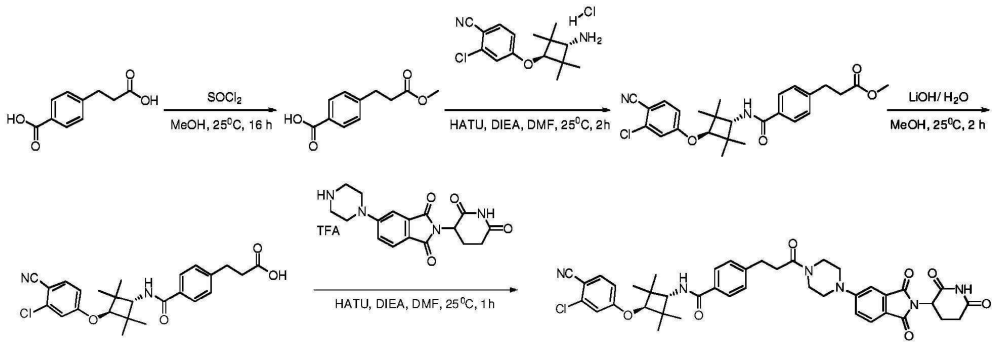
[0709]

[0710] 일반 스킴 106:



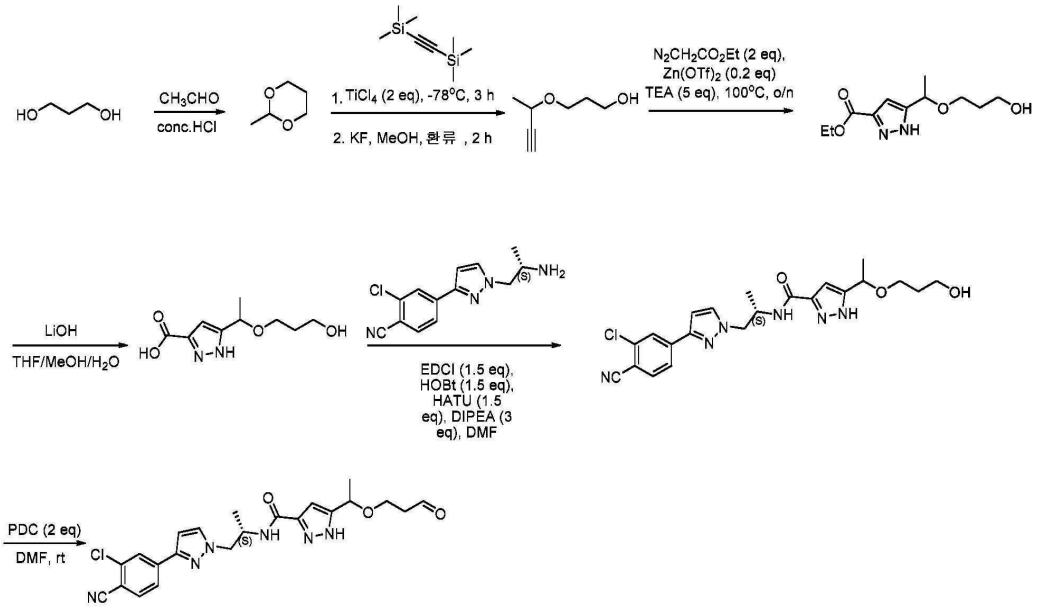
[0711]

[0712] 일반 스킴 107:



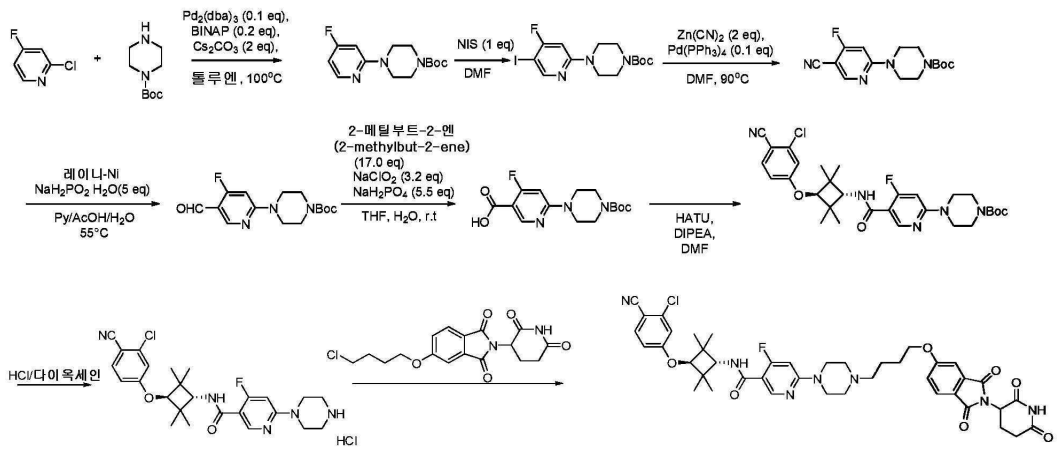
[0713]

[0714] 일반 스킴 108:



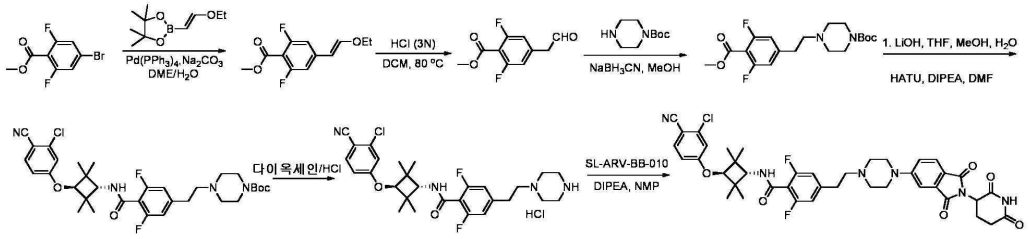
[0715]

[0716] 일반 스킴 109:



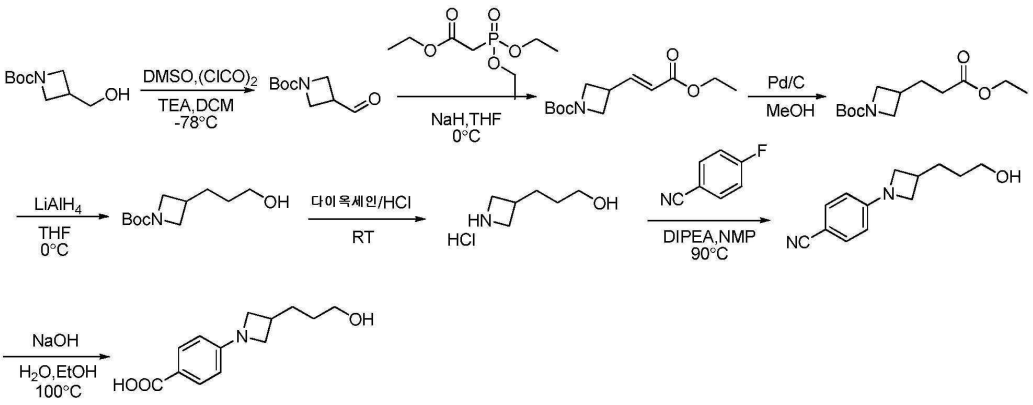
[0717]

[0718] 일반 스킴 110:



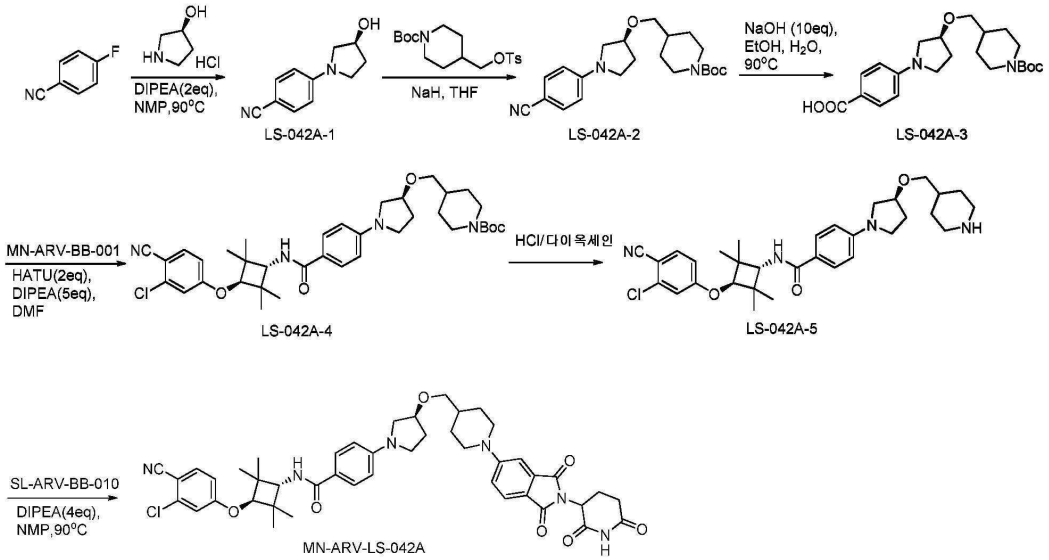
[0719]

[0720] 일반 스킴 111:



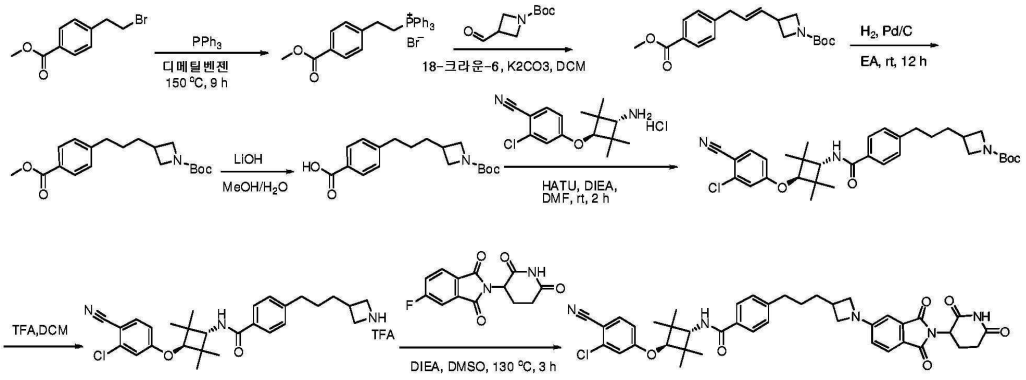
[0721]

[0722] 일반 스킴 112:



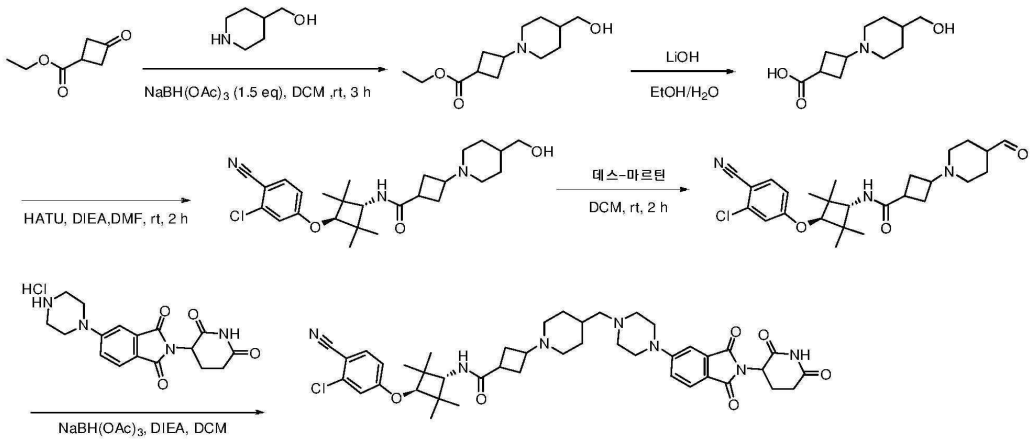
[0723]

[0724] 일반 스킴 113:



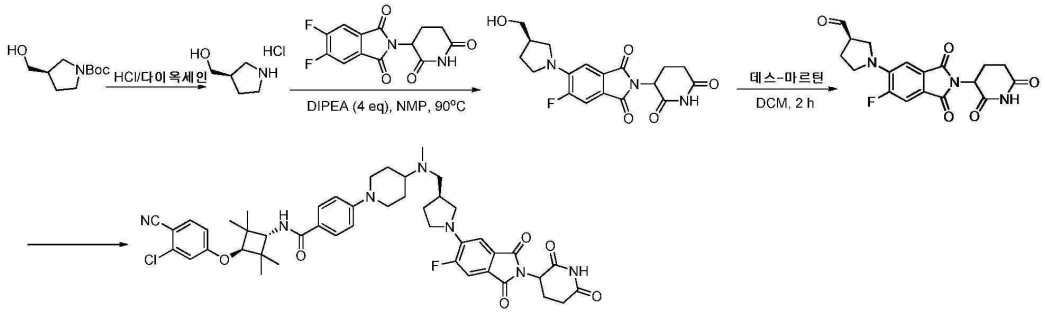
[0725]

[0726] 일반 스킴 114:



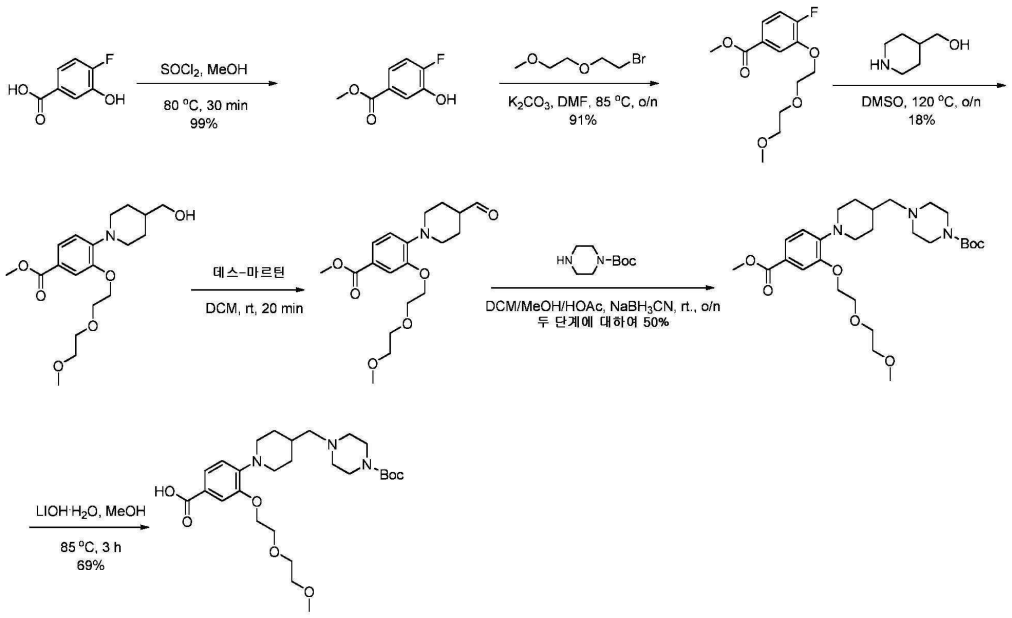
[0727]

[0728] 일반 스킴 115:



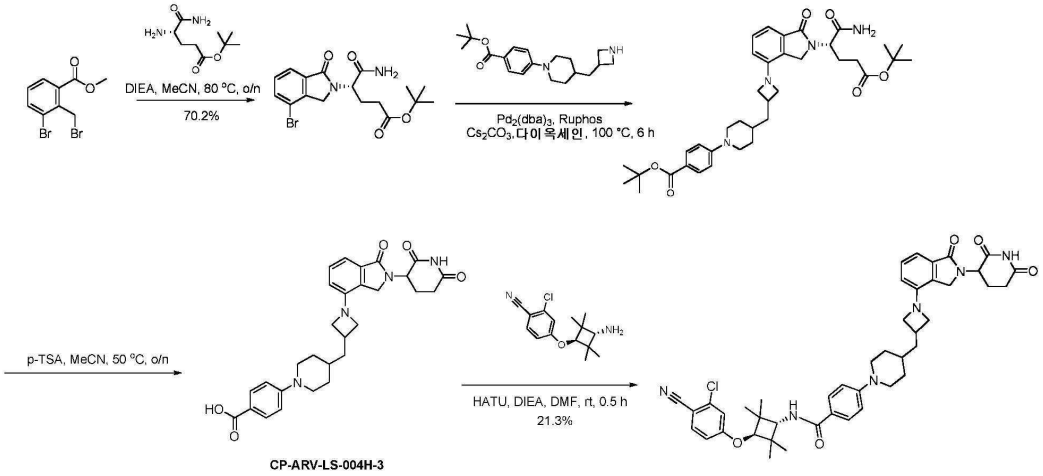
[0729]

[0730] 일반 스킴 116:



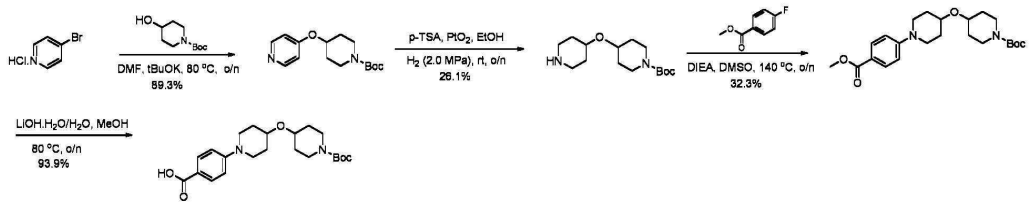
[0731]

[0732] 일반 스킴 117:



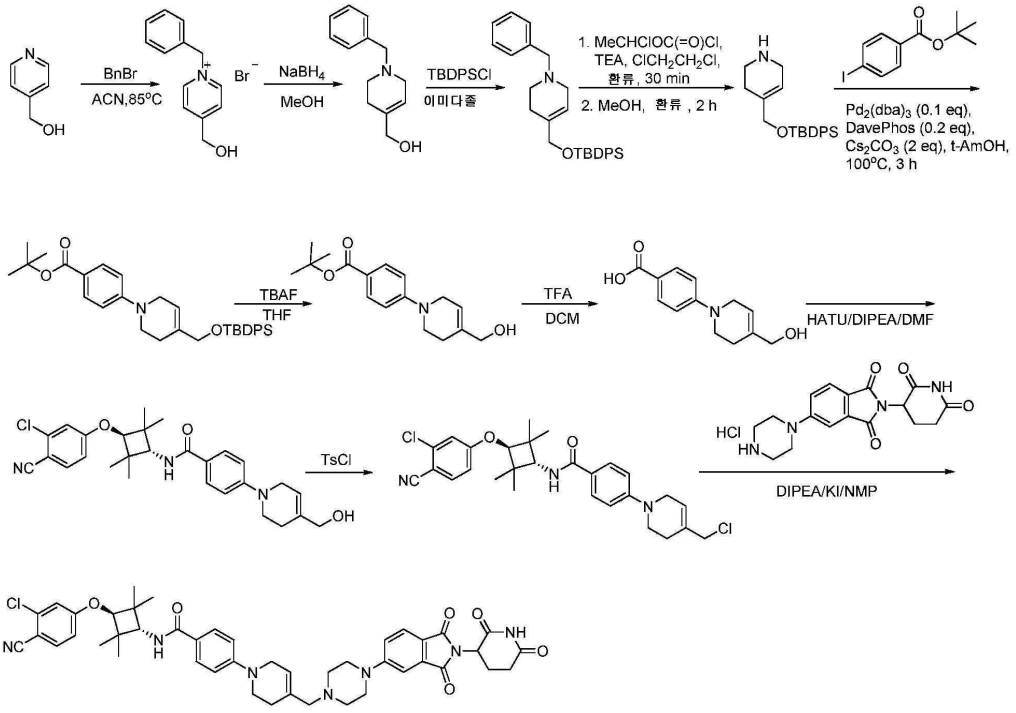
[0733]

[0734] 일반 스킴 118:



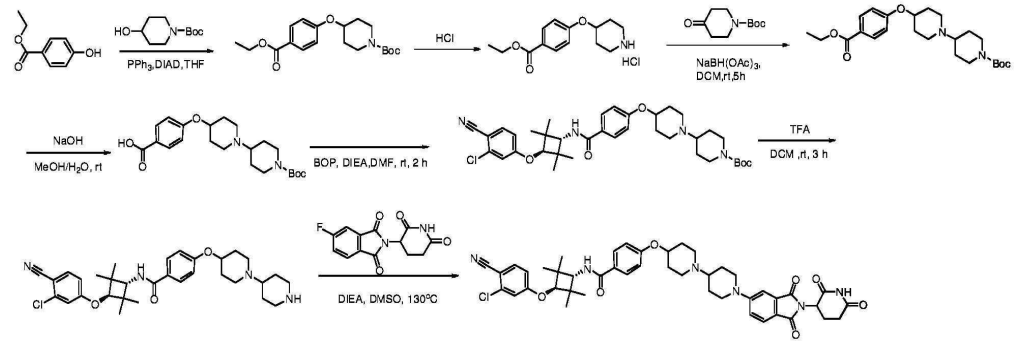
[0735]

[0736] 일반 스킴 119:



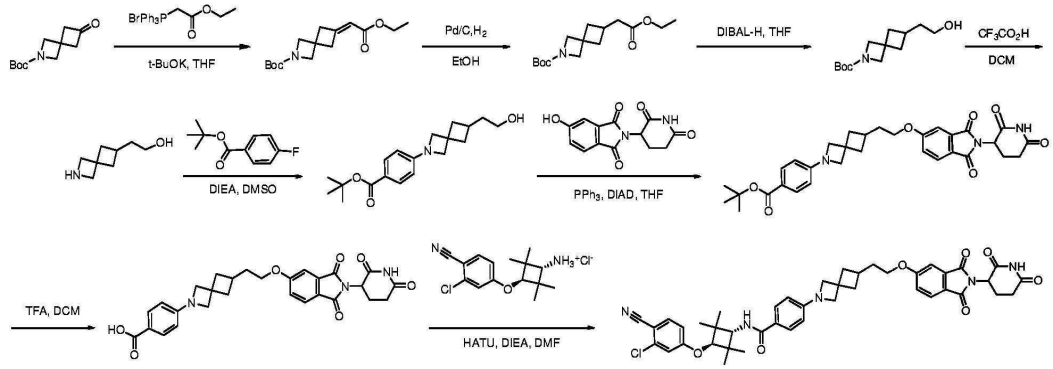
[0737]

[0738] 일반 스킴 120:



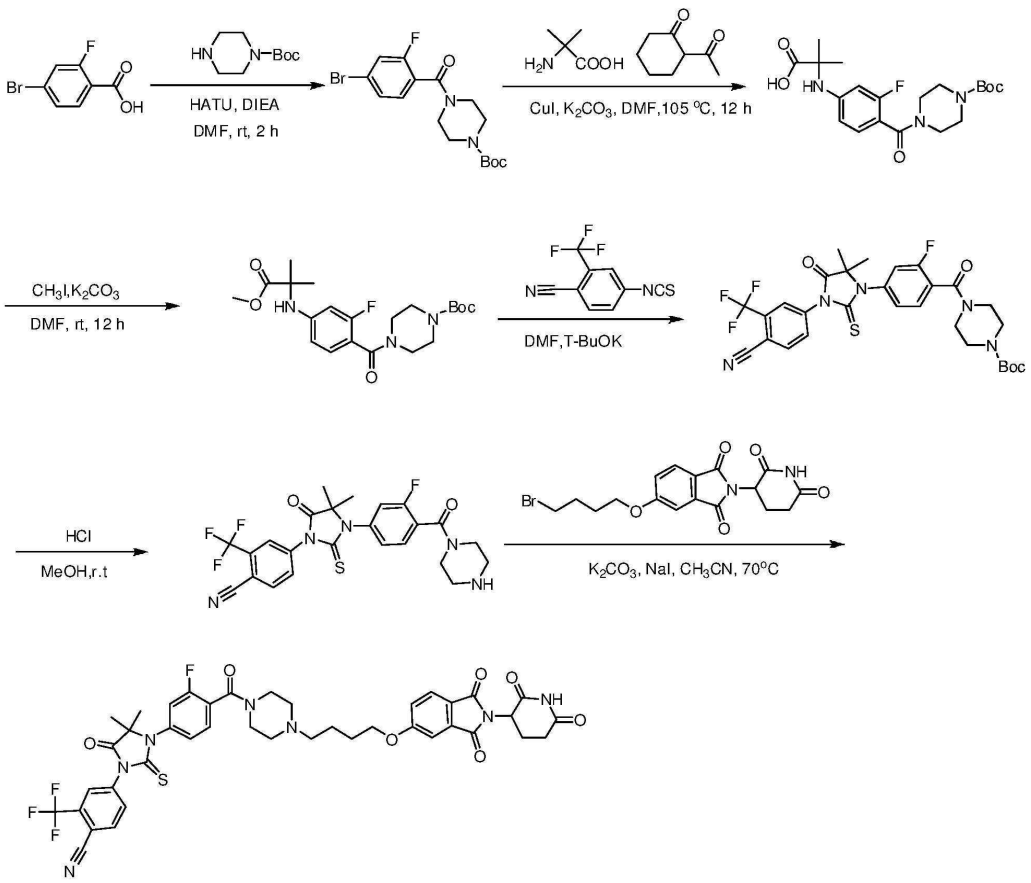
[0739]

[0740] 일반 스킴 121:



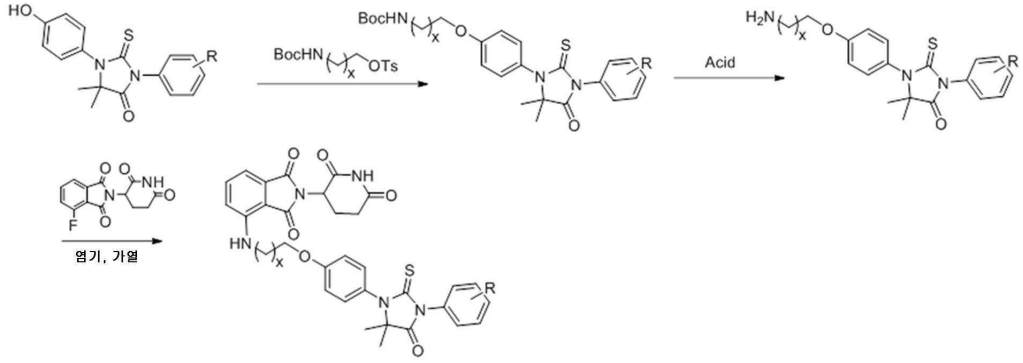
[0741]

[0742] 일반 스킴 122:



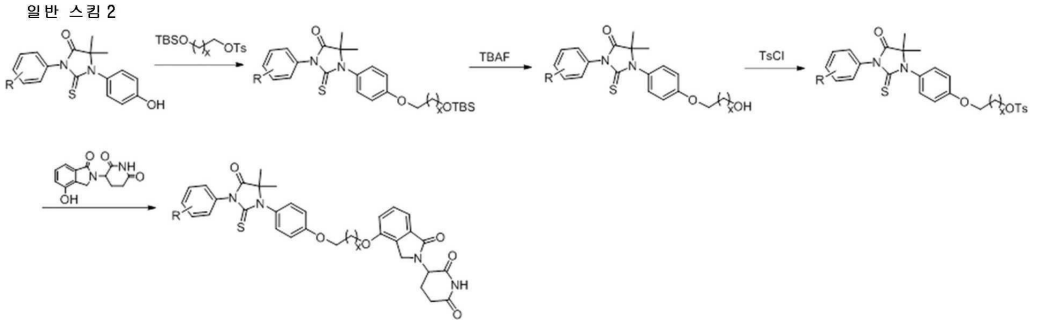
[0743]

[0744] 일반 스킴 1A:



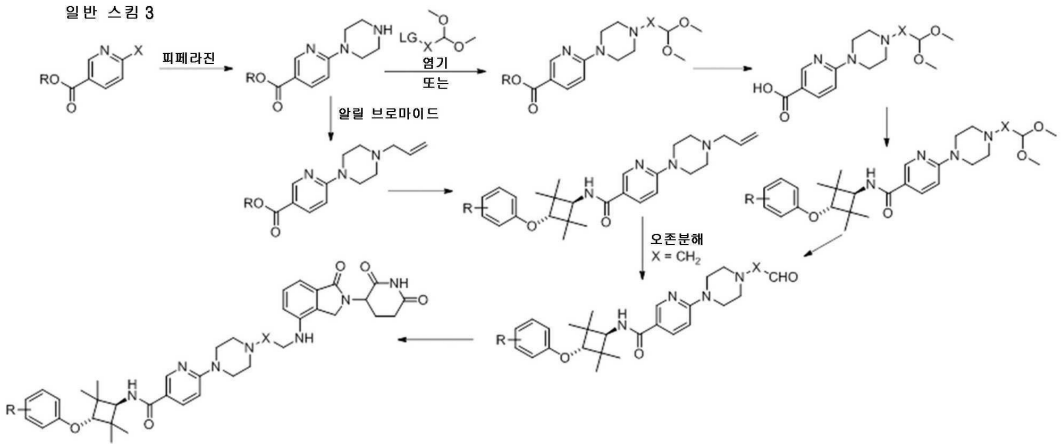
[0745]

[0746] 일반 스킴 2A:



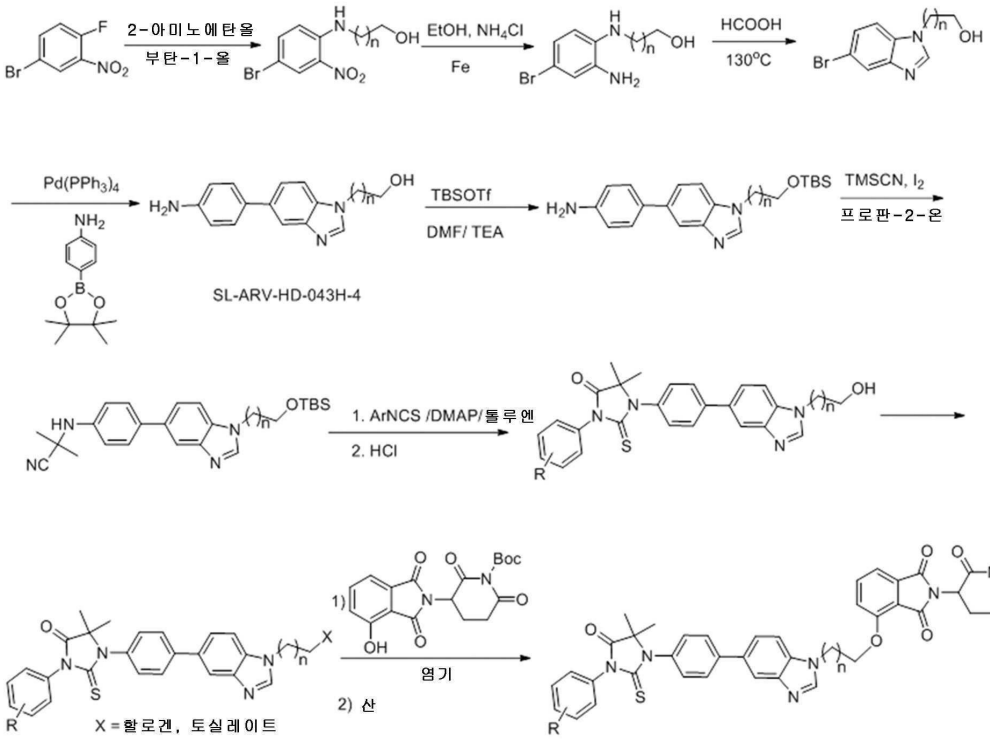
[0747]

[0748] 일반 스킴 3A:



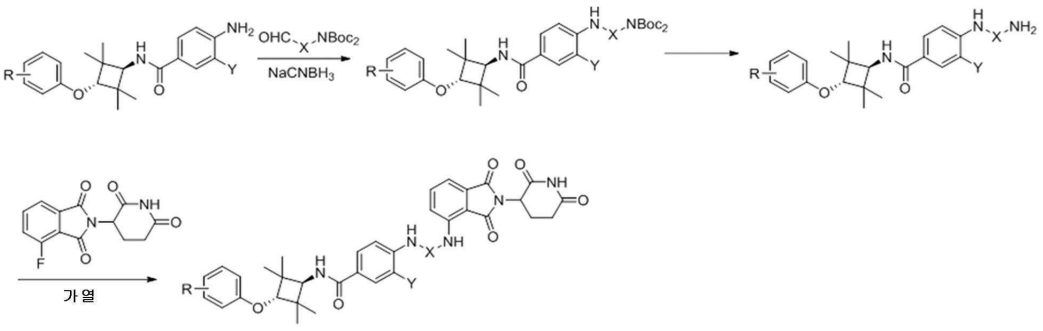
[0749]

[0750] 일반 스킴 4A:



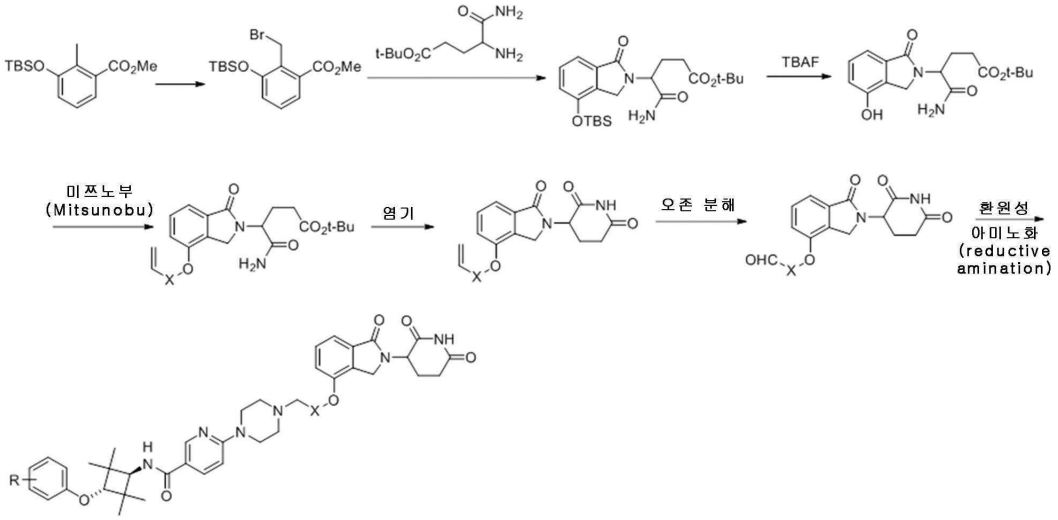
[0751]

[0752] 일반 스킴 5A:



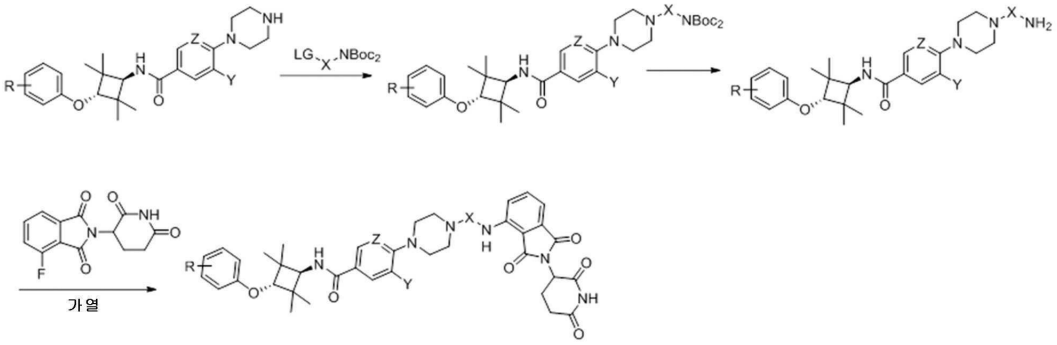
[0753]

[0754] 일반 스킴 6A:



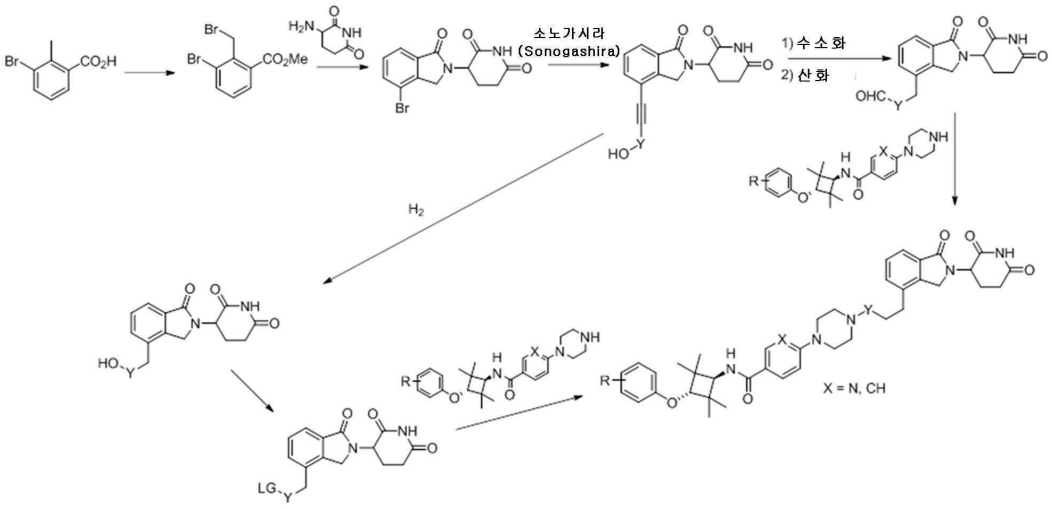
[0755]

[0756] 일반 스킴 7A:



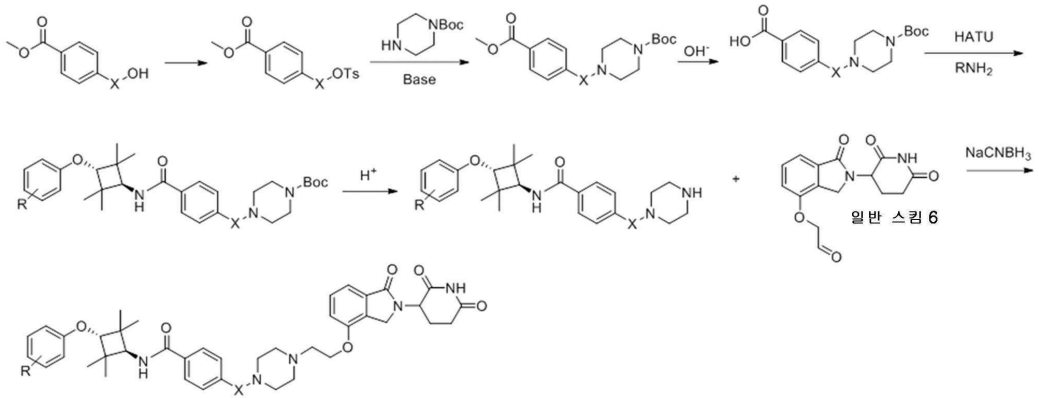
[0757]

[0758] 일반 스킴 8A:



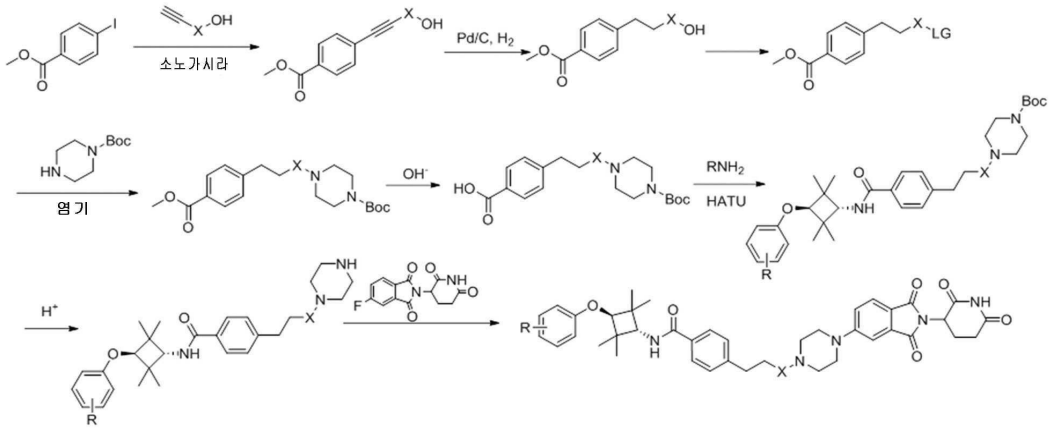
[0759]

[0760] 일반 스킴 9A:



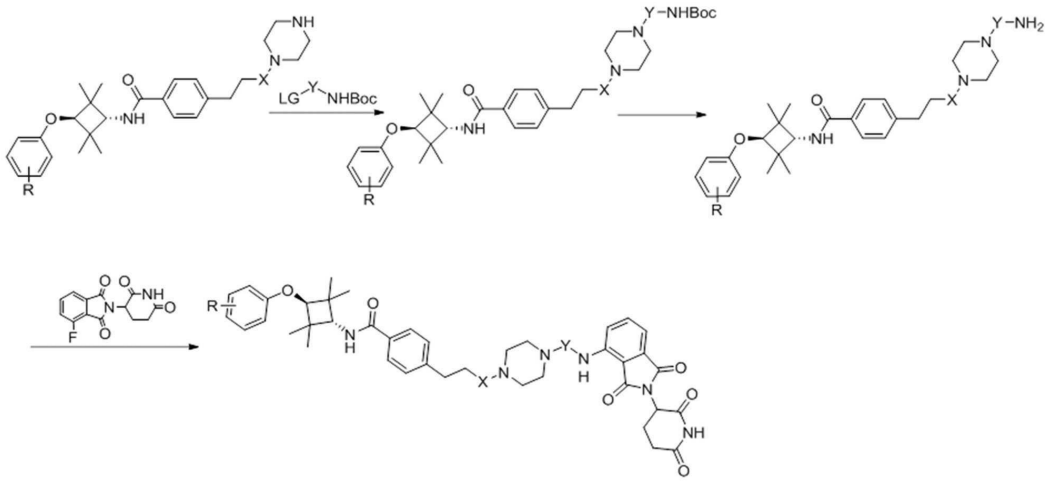
[0761]

[0762] 일반 스킴 10A:



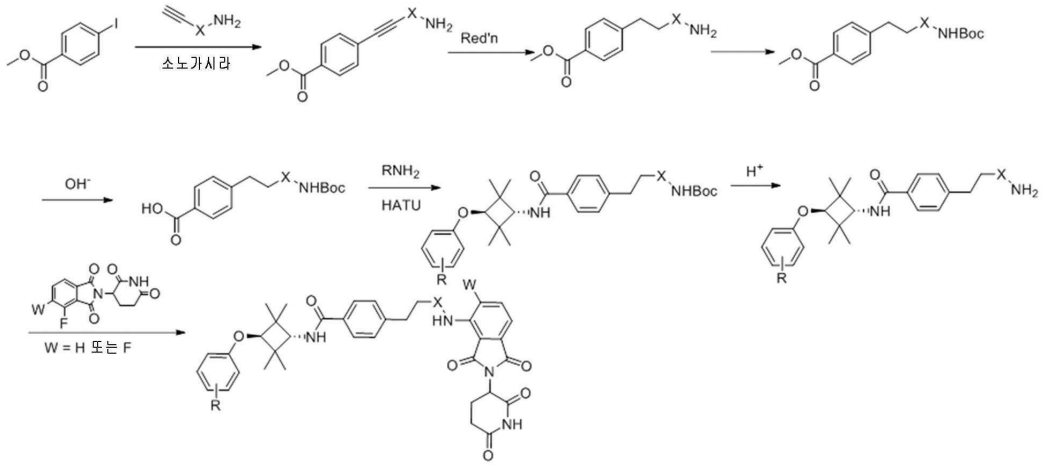
[0763]

[0764] 일반 스킴 11A:



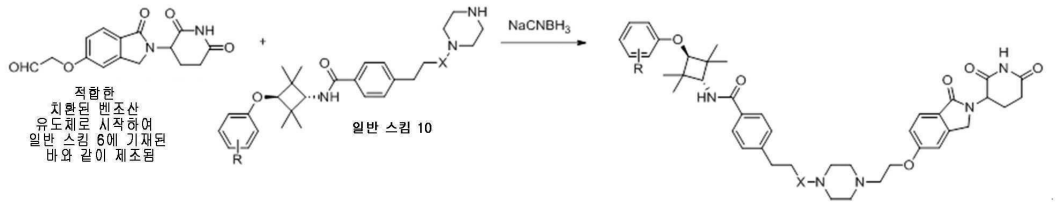
[0765]

[0766] 일반 스킴 12A:



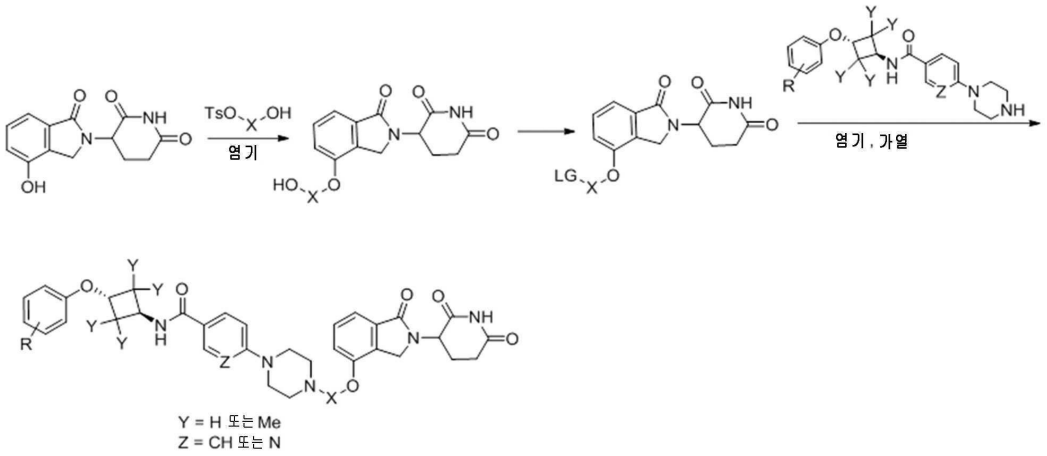
[0767]

[0768] 일반 스킴 13A:



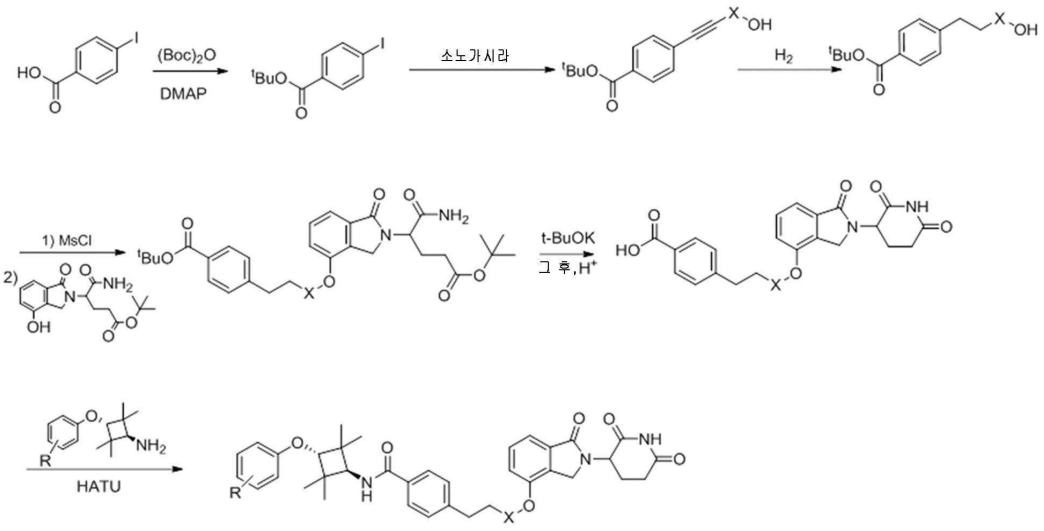
[0769]

[0770] 일반 스킴 14A:



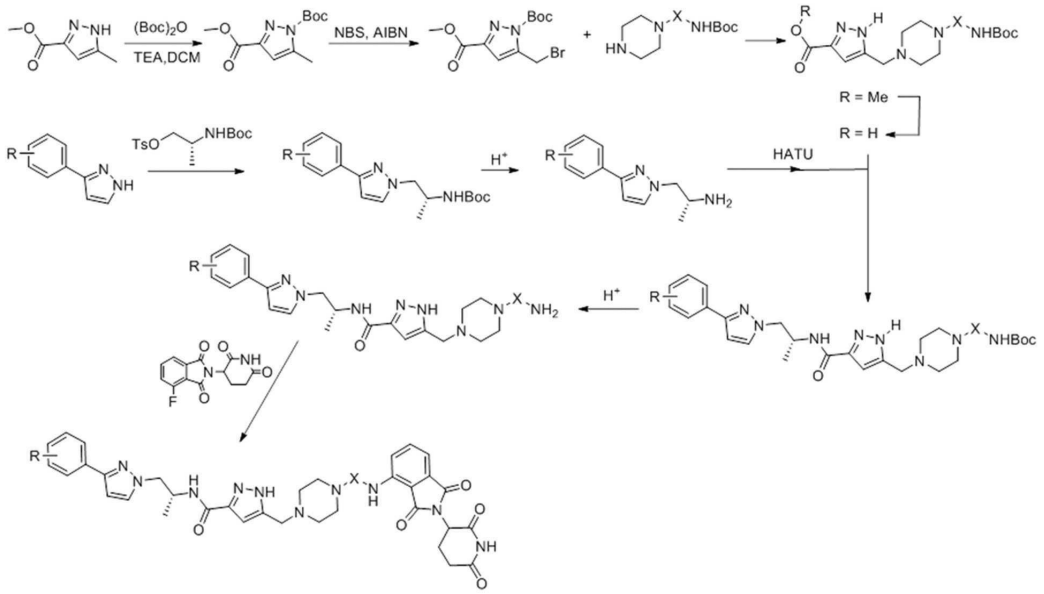
[0771]

[0772] 일반 스킴 15A:



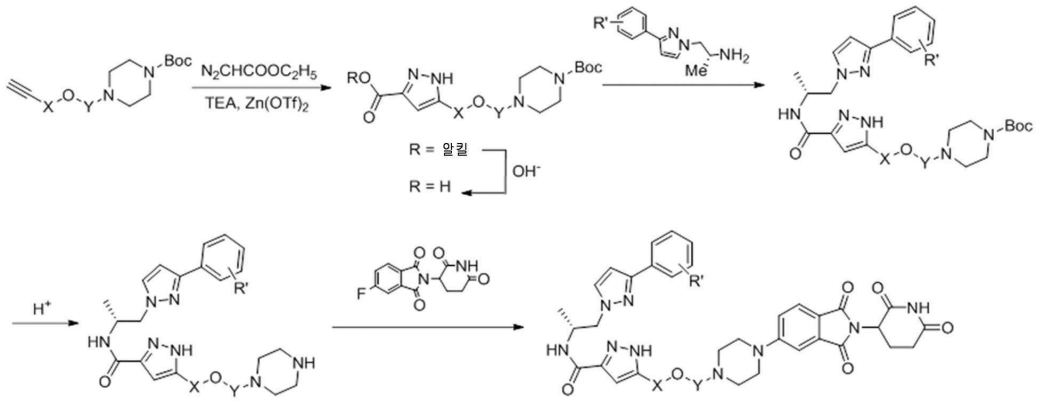
[0773]

[0774] 일반 스킴 16A:



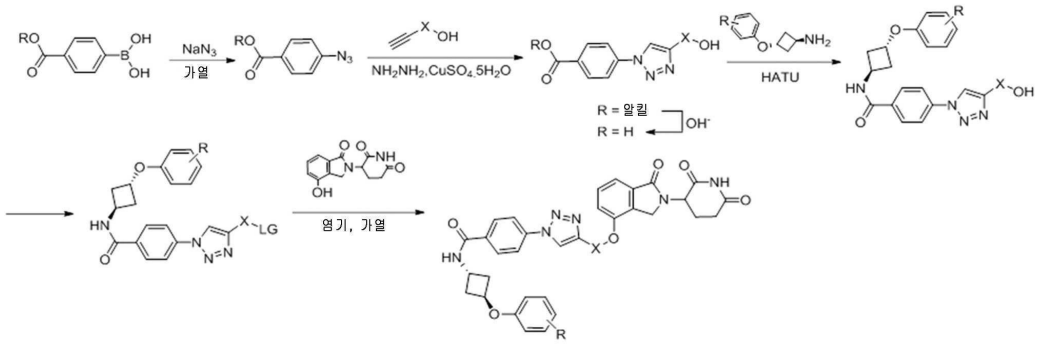
[0775]

[0776] 일반 스킴 17A:



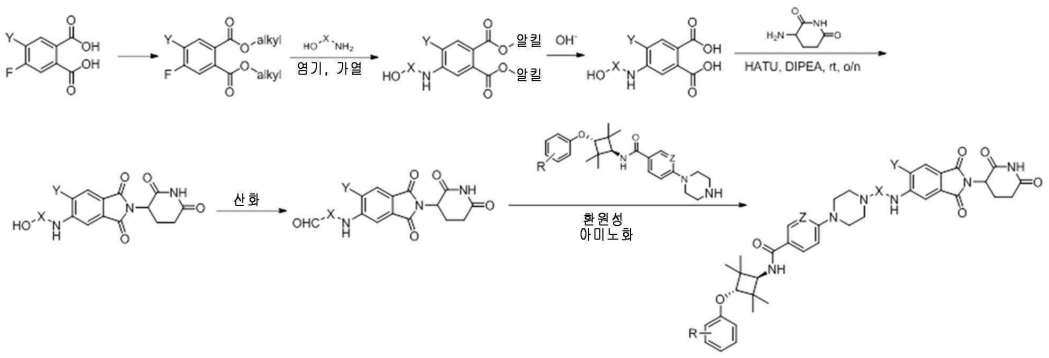
[0777]

[0778] 일반 스킴 18A:



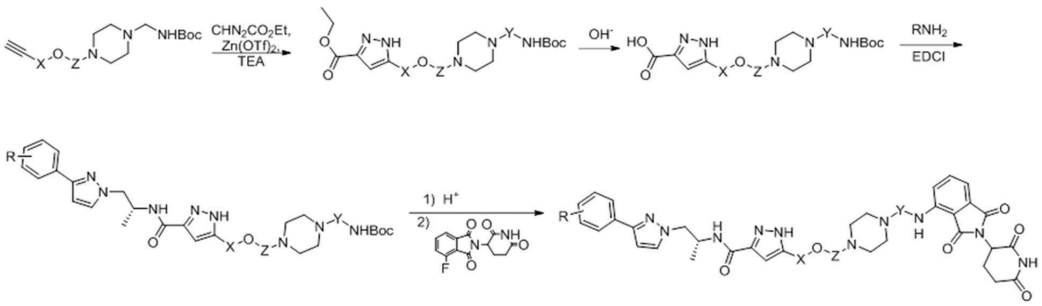
[0779]

[0780] 일반 스킴 19A:



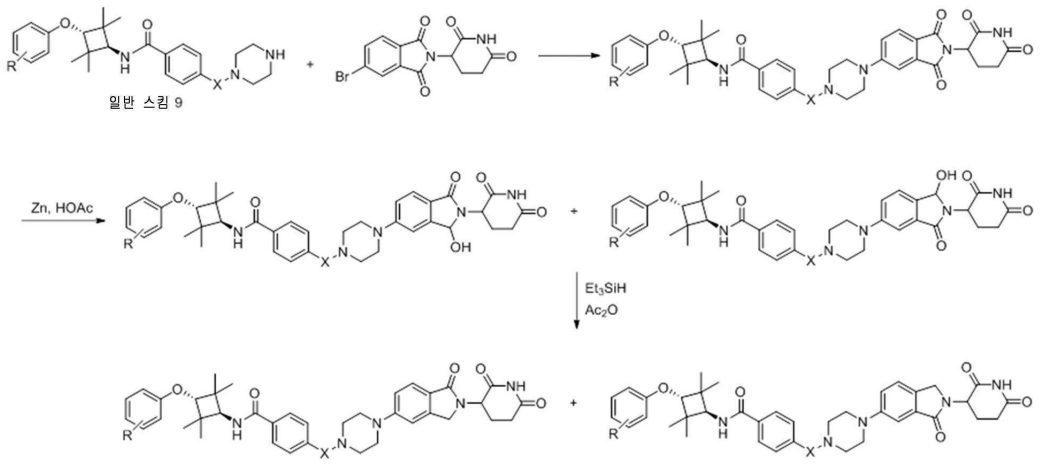
[0781]

[0782] 일반 스킴 20A:



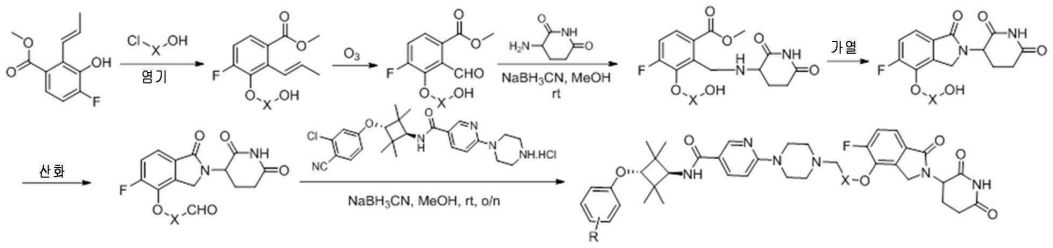
[0783]

[0784] 일반 스킴 21A:



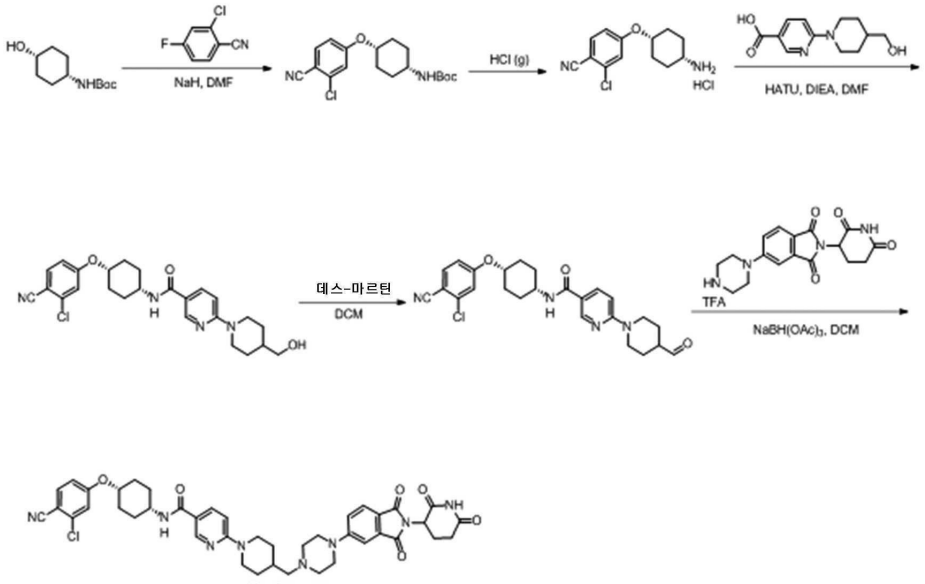
[0785]

[0786] 일반 스킴 22A:



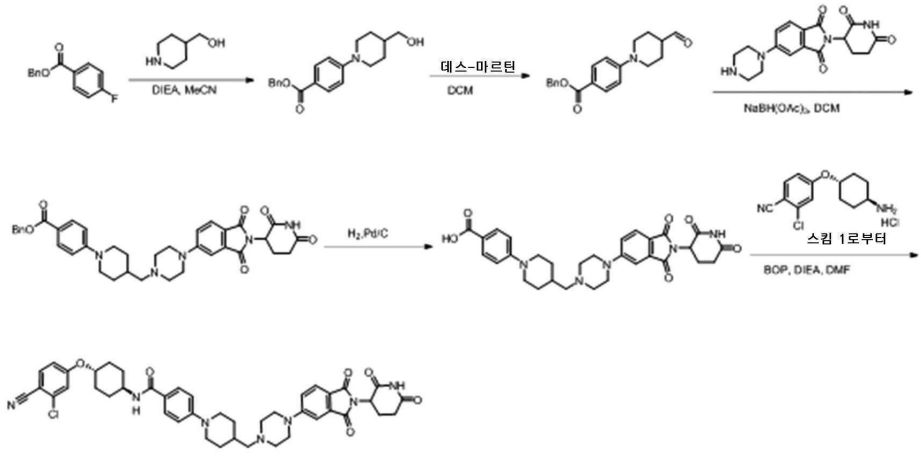
[0787]

[0788] 일반 스킴 1B:



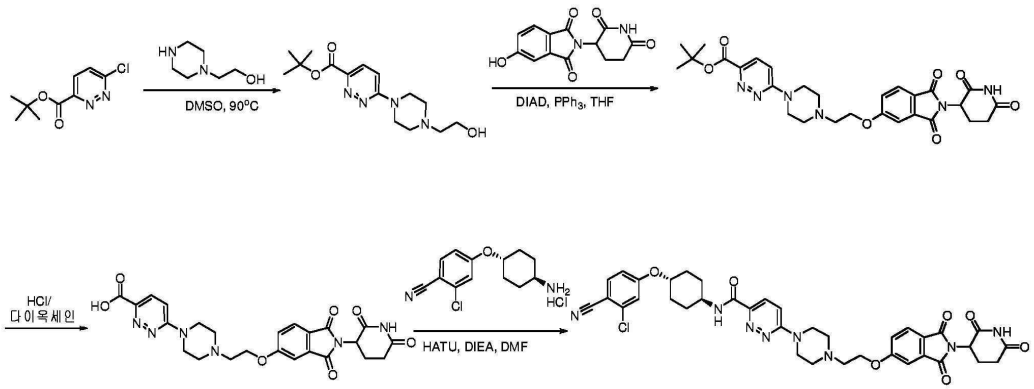
[0789]

[0790] 일반 스킴 2B:



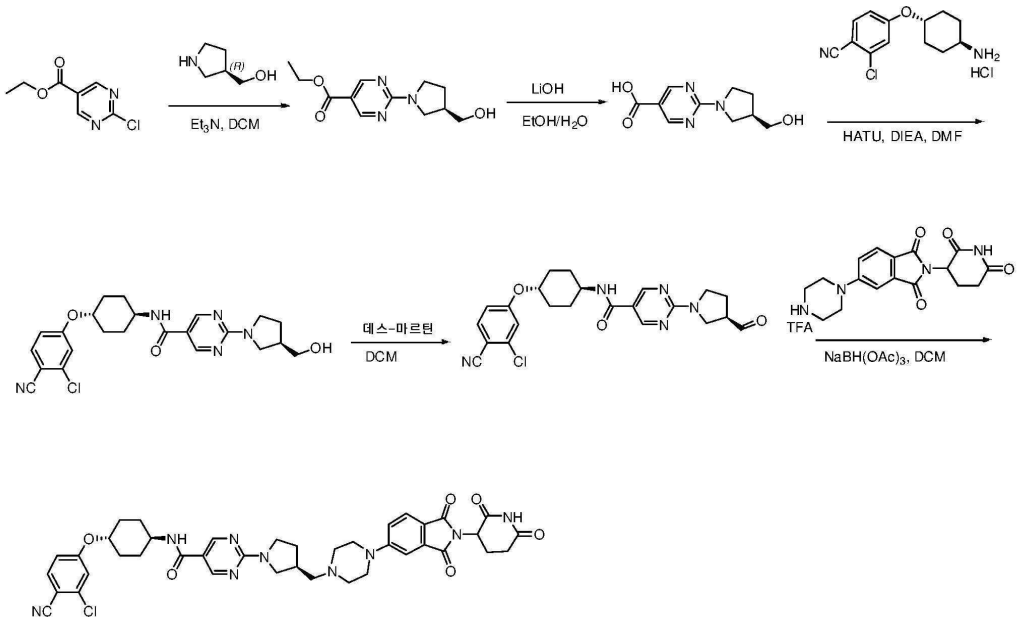
[0791]

[0792] 일반 스킴 3B:



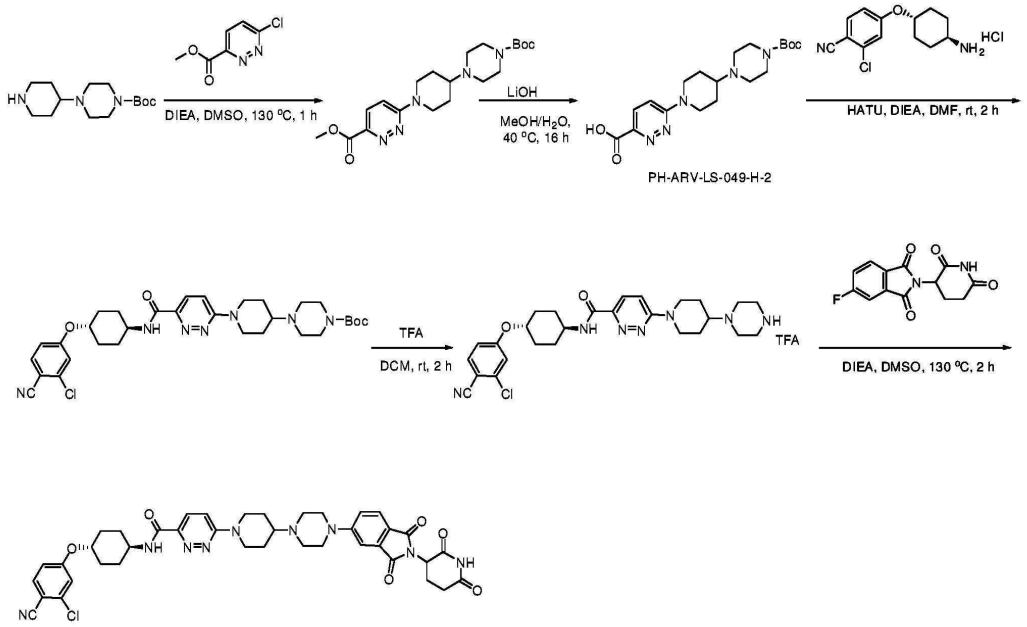
[0793]

[0794] 일반 스킴 4B:



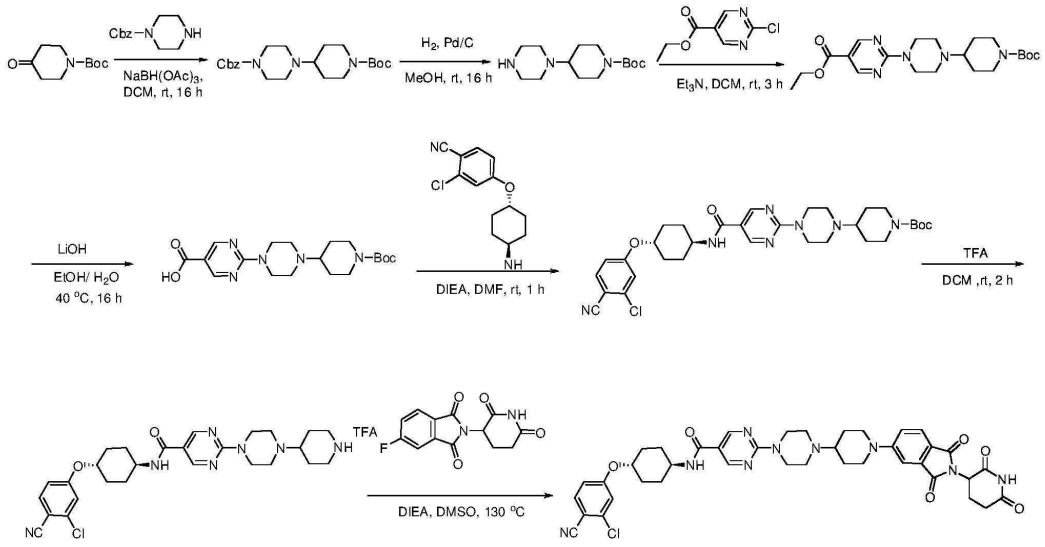
[0795]

[0796] 일반 스킴 5B:



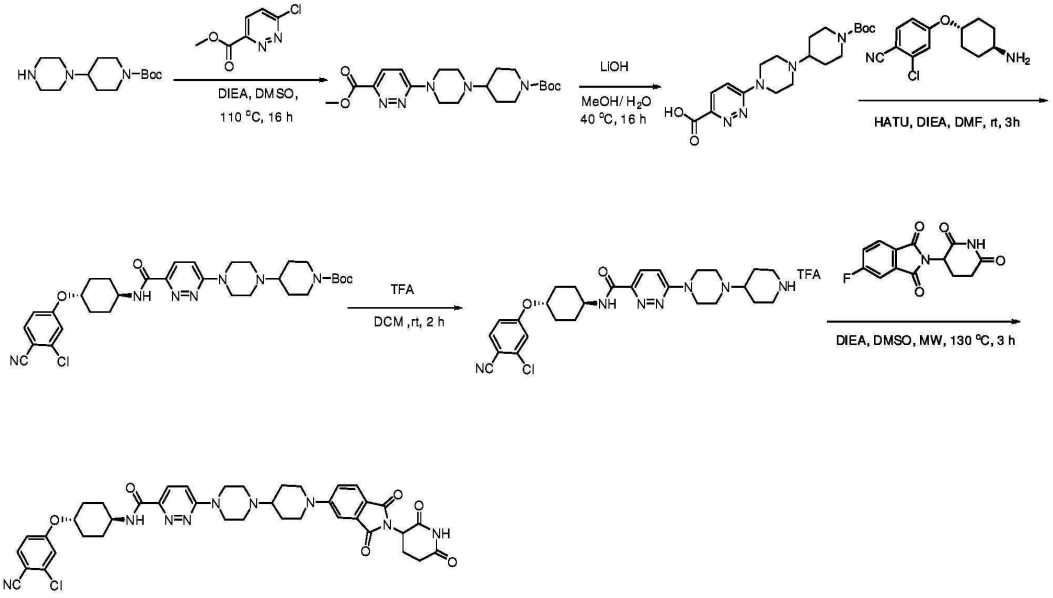
[0797]

[0798] 일반 스킴 6B:



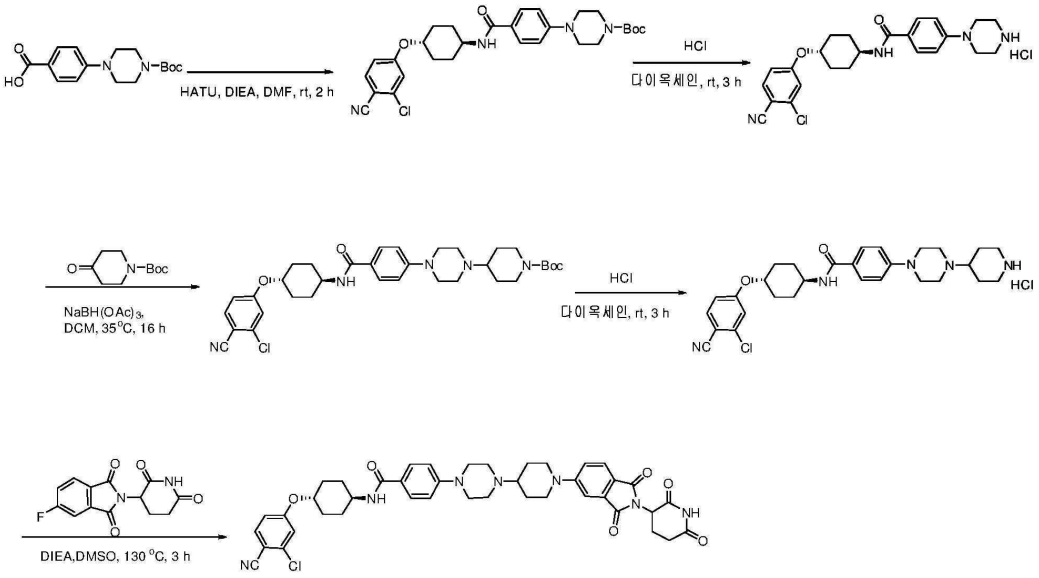
[0799]

[0800] 일반 스킴 7B:



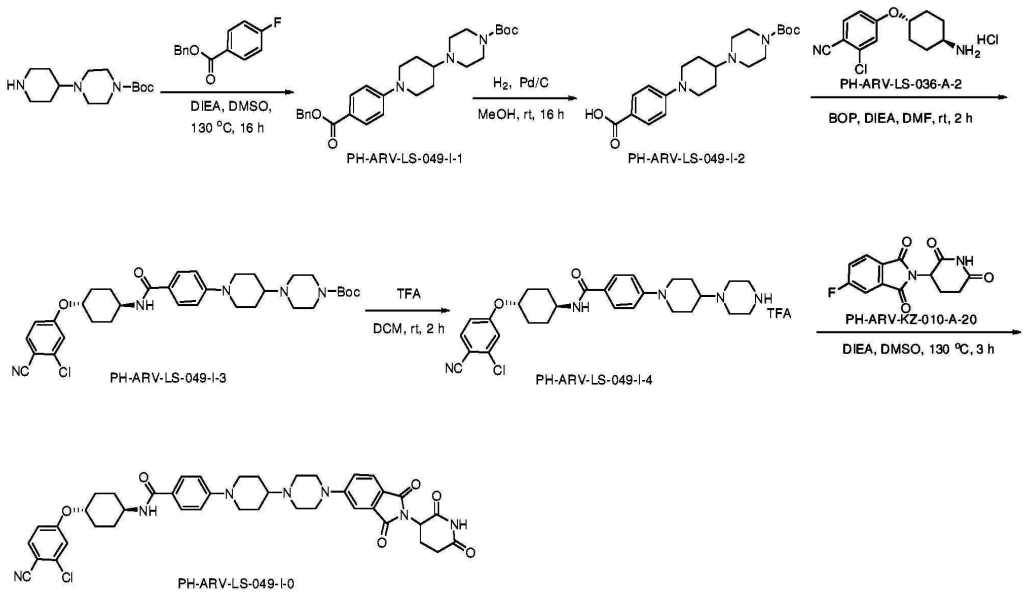
[0801]

[0802] 일반 스킴 8B:



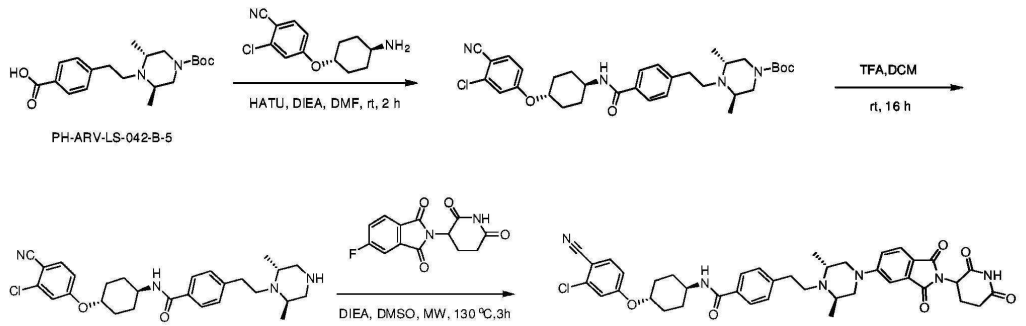
[0803]

[0804] 일반 스킴 9B:



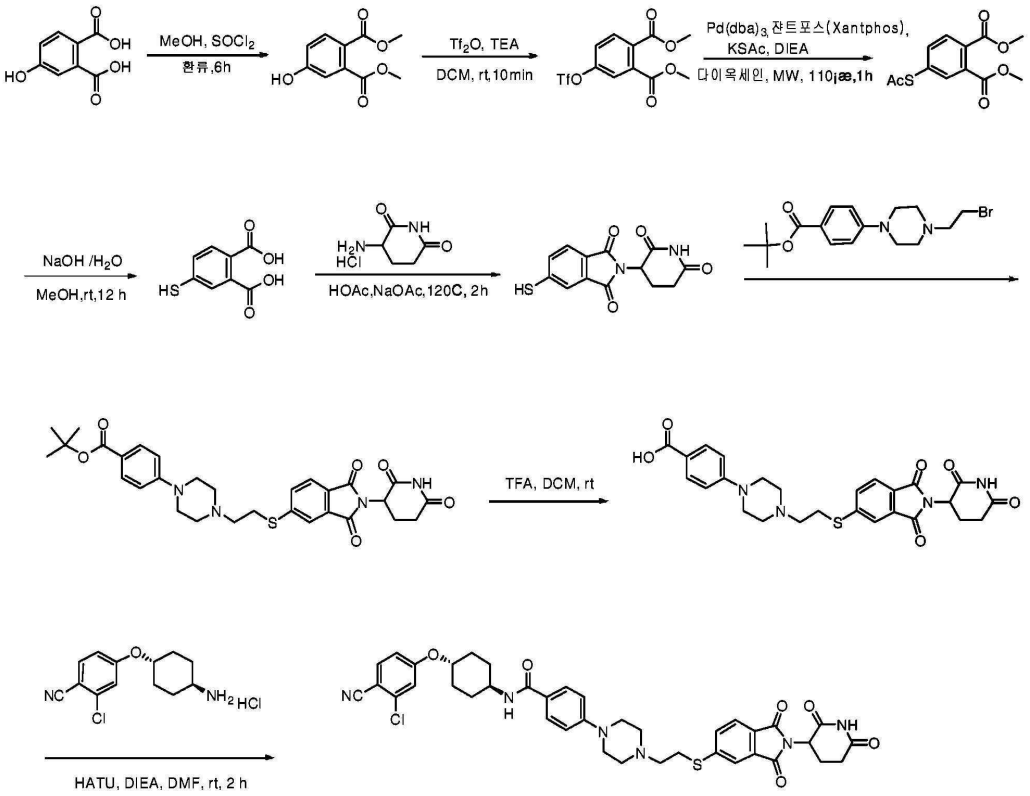
[0805]

[0806] 일반 스킴 10B:



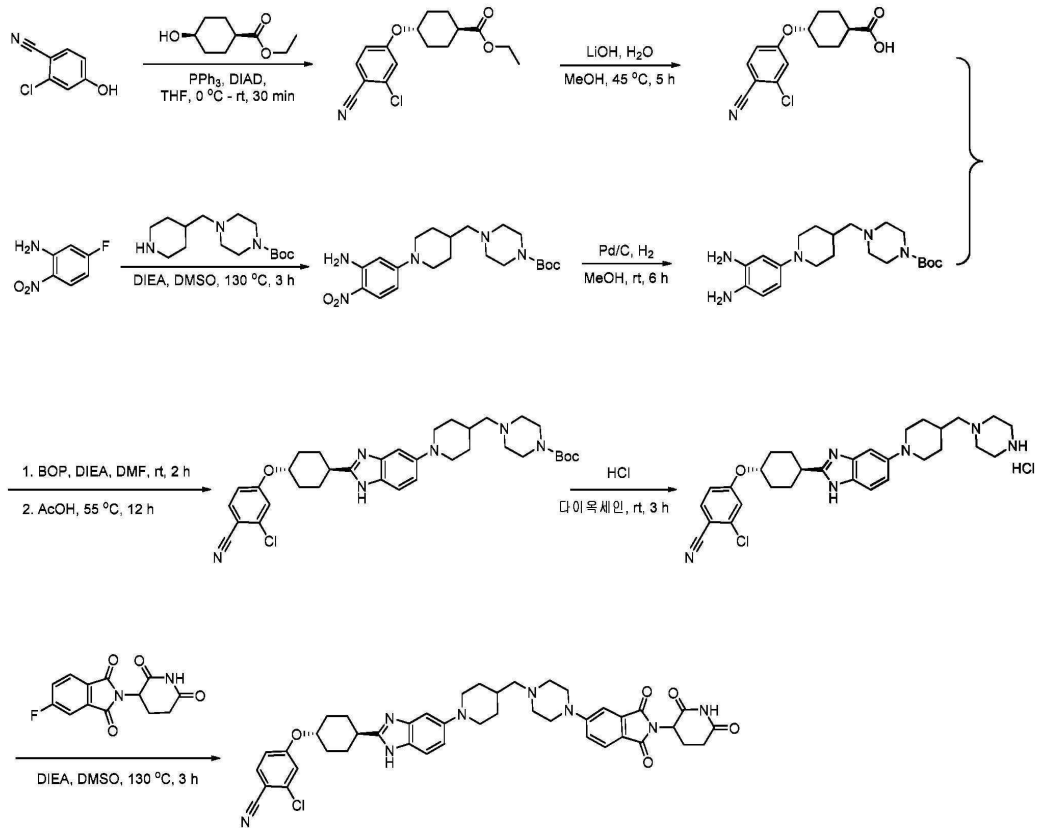
[0807]

[0808] 일반 스킴 11B:



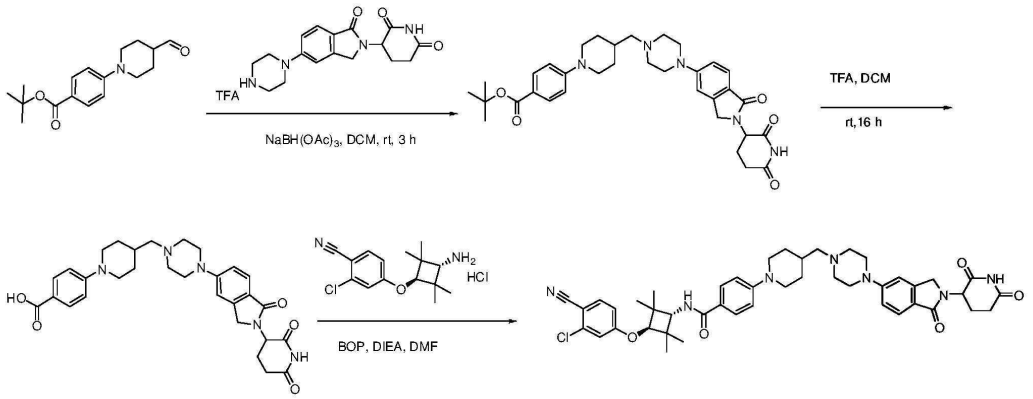
[0809]

[0810] 일반 스킴 12B:



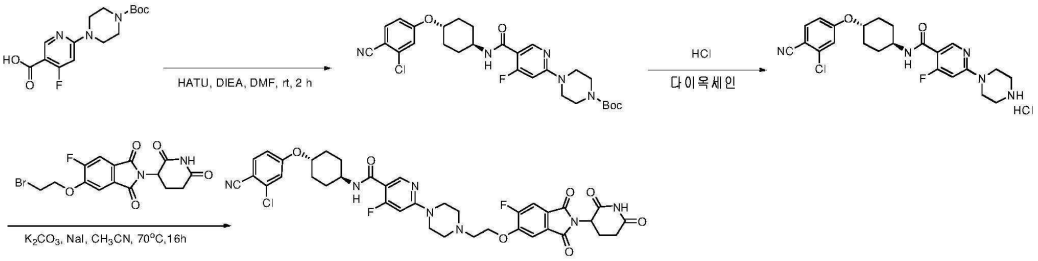
[0811]

[0812] 일반 스킴 13B:



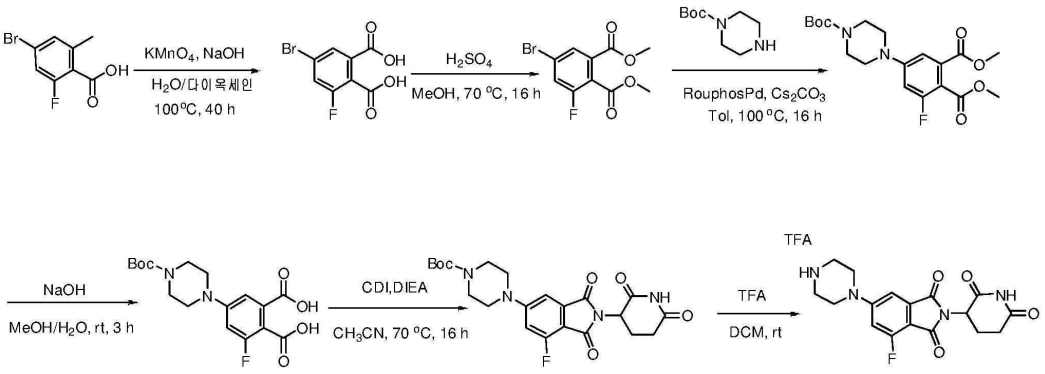
[0813]

[0814] 일반 스킴 14B:



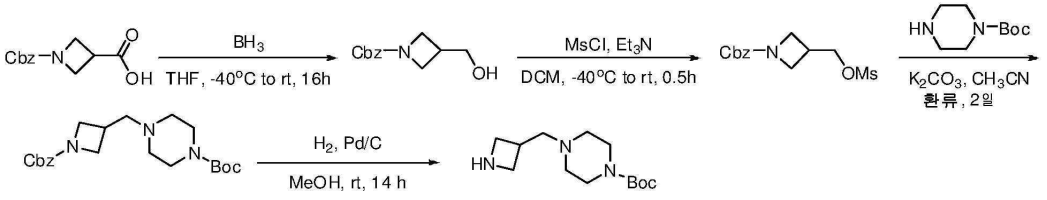
[0815]

[0816] 일반 스킴 15B:



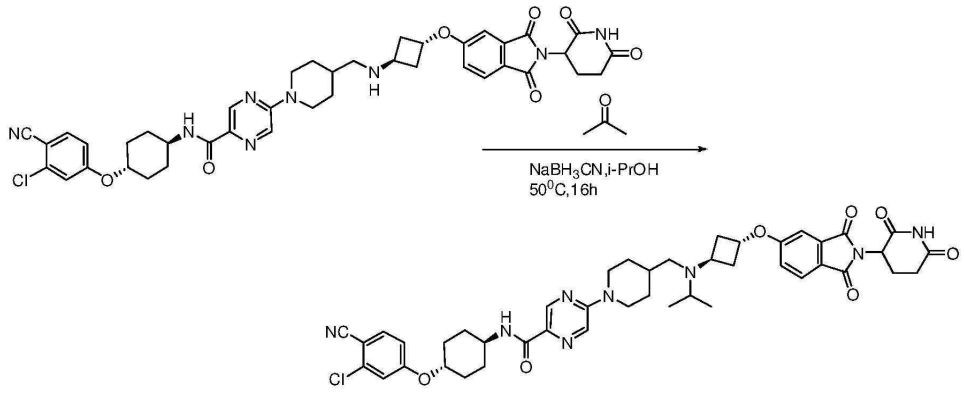
[0817]

[0818] 일반 스킴 16B:



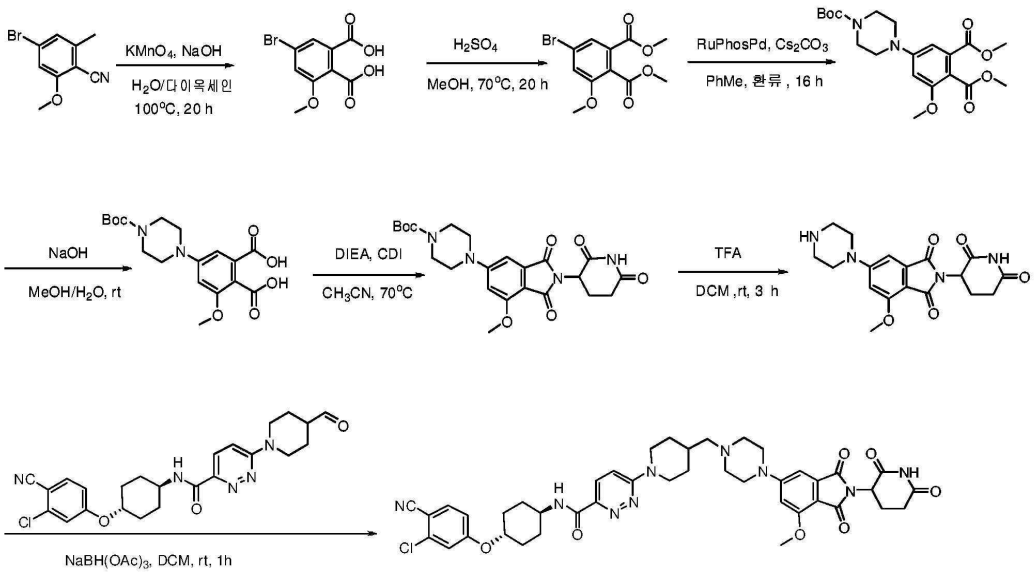
[0819]

[0820] 일반 스킴 17B:



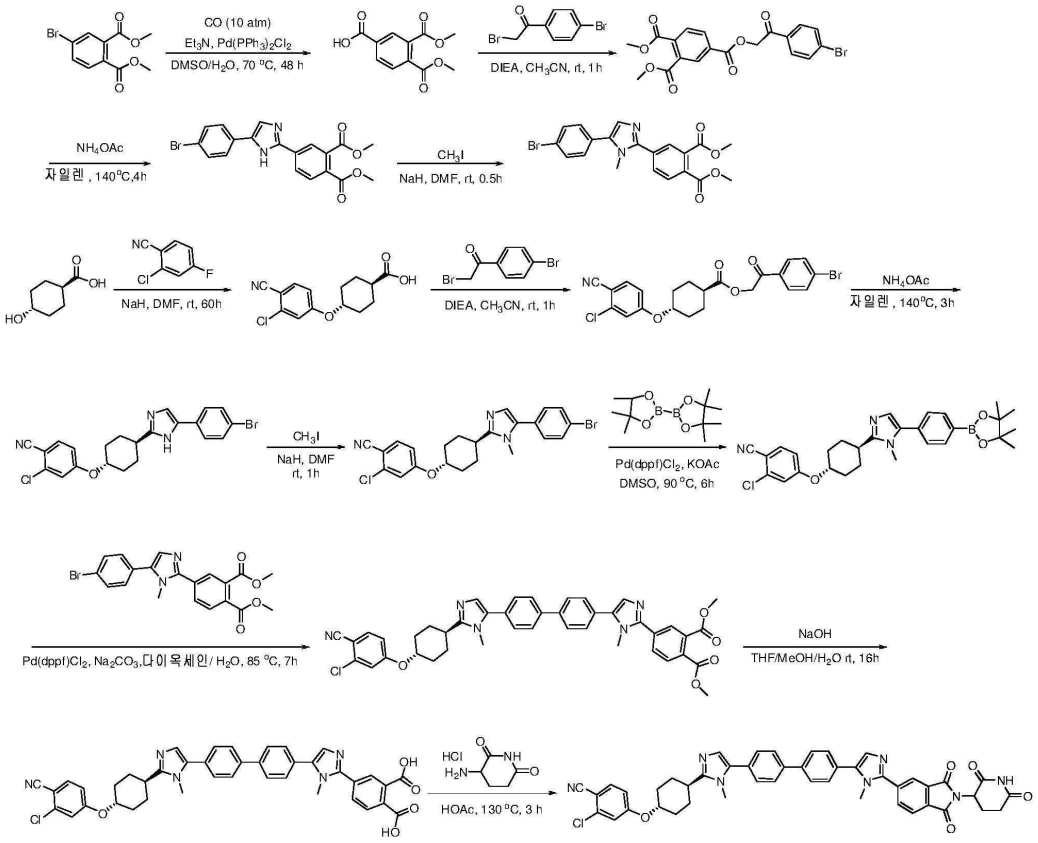
[0821]

[0822] 일반 스킴 18B:



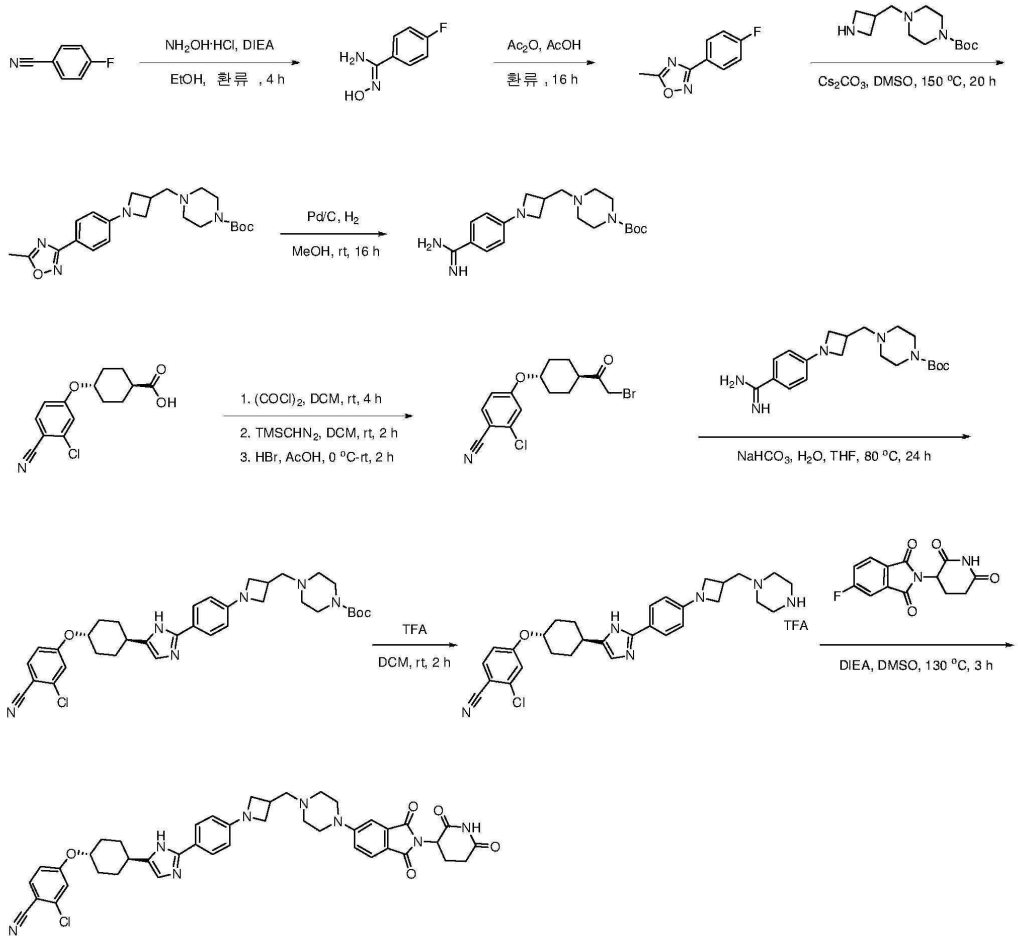
[0823]

[0824] 일반 스킴 19B:



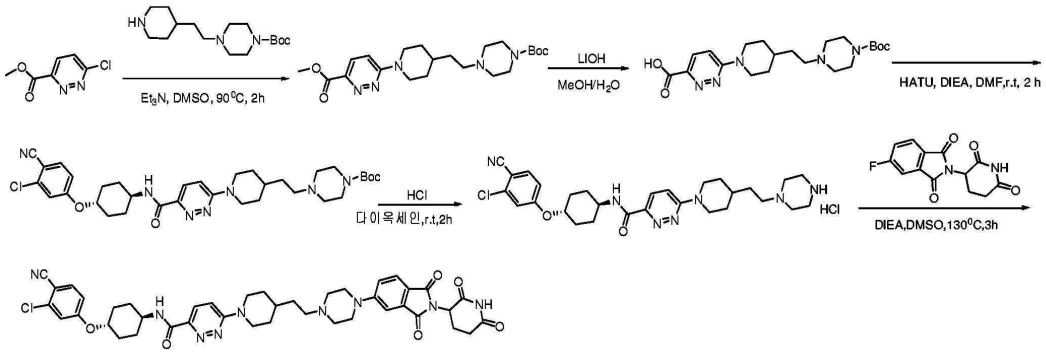
[0825]

[0826] 일반 스킴 20B:



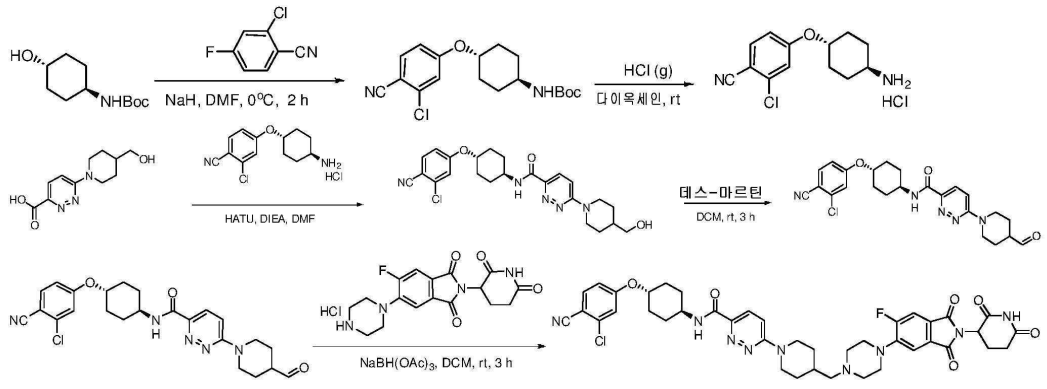
[0827]

[0828] 일반 스킴 21B:



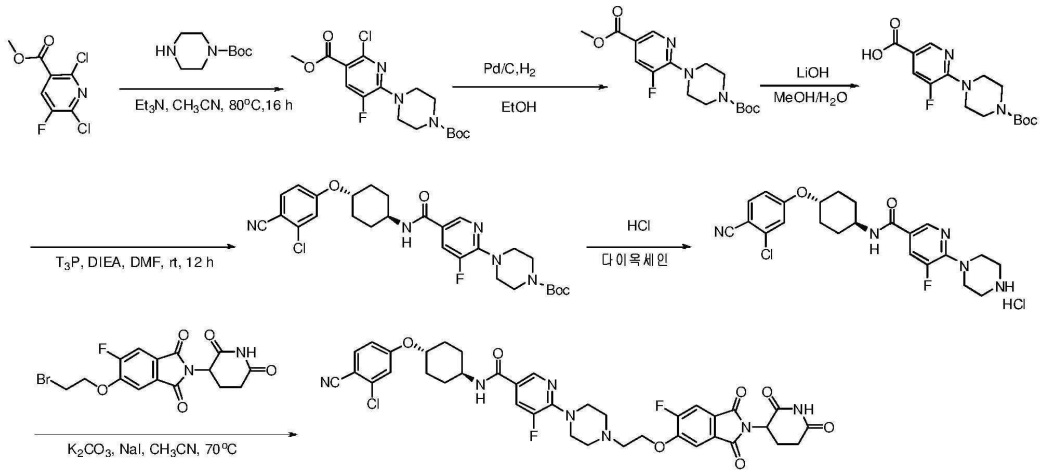
[0829]

[0830] 일반 스킴 22B:



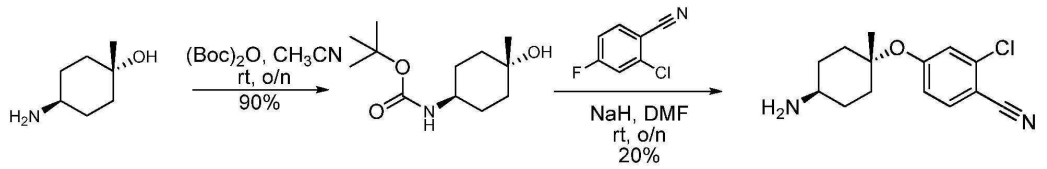
[0831]

[0832] 일반 스킴 23B:



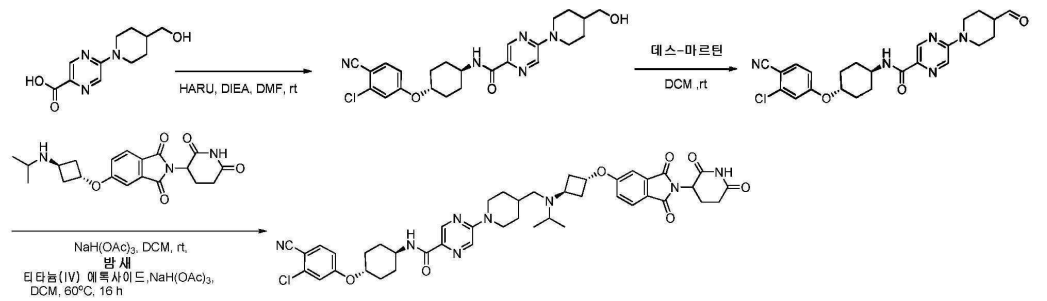
[0833]

[0834] 일반 스킴 24B:



[0835]

[0836] 일반 스킴 25B:



[0837]

[0838] **화합물 406의 합성 절차**:

[0839] **tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]카바메이트의 합성**

[0840] 50.0 mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실]카바메이트 (500.0 mg, 2.32 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (10.0 mL), 소듐 하이드라이드 (82.8 mg, 3.45 mmol, 1.50 당

량), 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 (432.6 mg, 2.78 mmol, 1.20 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 물/얼음조에서 0℃로 2 시간 교반하였다. 그 후, 20.0 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL)로 추출하고, 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 소듐 클로라이드 (40.0 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트상에서 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/2)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 470.0 mg (58%)의 tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]카바메이트가 황색 오일로 생성되었다.

[0841] LC-MS (ES^+): m/z 295.0 [MH^+], t_R = 1.199 분, (1.90 분 작동).

[0842] 화학식: $C_{18}H_{23}ClN_2O_3$[350.14].

[0843] **4-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)옥시)-2-클로로벤조니트릴의 합성**

[0844] 50.0 mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]카바메이트 (470.0 mg, 1.34 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (5.0 mL), 하이드로젼 클로라이드를 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공하에 농축하였다. 이로부터 340.0 mg (88%)의 2-클로로-4-[[(1r,4r)-4-아미노사이클로헥실]옥시]벤조니트릴 하이드로클로라이드가 황색 고체로 얻어졌다.

[0845] LC-MS (ES^+): m/z 250.90 [MH^+], t_R = 0.537 분, (1.90 분 작동).

[0846] 화학식: $C_{13}H_{15}ClN_2O$[250.09].

[0847] **6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시) 사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드)의 합성:** 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리다진-3-카르복시산 (1.0 g, 4.21 mmol, 1.00 당량), 2-클로로-4-[(1r,4r)-4-아미노사이클로헥실]옥시벤조니트릴 하이드로클로라이드 (1.2 g, 4.18 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (30 mL), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)유로늄 헥사플루오로포스페이트 (2.4 g, 6.31 mmol, 1.50 당량), N,N-디아이소프로필에틸아민 (1.6 g, 12.38 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (v:v = 12:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 1.1 g (56%)의 6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드가 황색 오일로 생성되었다.

[0848] LC-MS (ES^+): *m/z* 470.0 [MH^+], t_R = 0.90 분 (1.8 분 작동).

[0849] **6-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실] 피리다진-3-카르복사미드의 합성:** 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드 (700.0 mg, 1.49 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (20 mL), (1,1,1-트리아세톡시)-1,1-디하이드로-1,2-벤즈아이오도옥솔-3(1H)-온 (947.2 mg, 2.23 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v : v = 1 : 3)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 390.0 mg (56%)의 6-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드가 황색 고체로 생성되었다.

[0850] LC-MS (ES^+): *m/z* 468.2 [MH^+], t_R =1.06 분 (2.0 분 작동).

[0851] **6-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드의 합성:** 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 6-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드 (180.0 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (10 mL), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 하이드로클로라이드 (152.7 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (244.6 mg, 3.00 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고, 염수 (30 mL)로 세척하고 감압 하에서 농축시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 조질

의 생성물을 다음의 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 19 * 150mm 5 μm; 이동상, 물 (10mmol/L 암모늄 바이카보네이트) 및 아세토니트릴 (8 분에 73.0% 까지 48.0% 아세토니트릴); 검출기, UV 254nm. 이로부터 146.1 mg (47%)의 6-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드가 황색 고체로 생성되었다.

[0852] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.59-4.45 (m, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.19-10.09 (m, 2H); LC-MS (ES$^+$): *m/z* 812.25 [MH$^+$], t_R = 1.57 분 (3.0 분 작동).

[0853] 화학식: C41H43ClFN9O6 [811.30].

[0854] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트(count): 43.

[0855] **화합물 109의 합성 절차:**

[0856] **1. 벤질 6-(6-하이드록시헥스-1-인-1-일)피리딘-3-카르복시레이트)의 합성**

[0857] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸아민 (50 mL) 중의 벤질 6-클로로피리딘-3-카르복시레이트 (2.8 g, 11.31 mmol, 1.00 당량), 요오드화제일구리 (1.2 g, 6.30 mmol, 1.50 당량), 4 (트리페닐포스핀) 팔라듐 (2.5 g, 0.50 당량), 헥스-5-인-1-올 (1.3 g, 13.25 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 오일조에서 90℃에서 3 시간 교반하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공하에 농축시켰다. 이로부터 1.1 g (31%)의 벤질 6-(6-하이드록시헥스-1-인-1-일)피리딘-3-카르복시레이트가 황색 오일로 생성되었다. LC-MS (ES$^+$): *m/z* 309.95 [MH$^+$], t_R =0.873 분 (1.90 분 작동).

[0858] **2. 6-(6-하이드록시헥실)피리딘-3-카르복실릭의 합성**

[0859] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (40 mL) 중의 벤질 6-(6-하이드록시헥스-1-인-1-일)피리딘-3-카르복시레이트 (1.1 g, 3.56 mmol, 1.00 당량), 팔라듐 탄소 (2 g, 10.00 당량), 수소 (g)를 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 결과물인 용액을 200 mL의 메탄올로 희석시켰다. 결과물인 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 이로부터 700 mg (88 %)의 6-(6-하이드록시헥실)피리딘-3-카르복시산이 황색 오일로 수득하였다.

[0860] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 223.95 [MH$^+$], t_R =0.377 분 (1.90 분 작동).

[0861] **3. 6-(6-하이드록시헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카르복사미드의 합성**

[0862] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 N,N-다이메틸포름아마이드 (20 mL) 중의 6-(6-하이드록시헥실)피리딘-3-카르복시산(430 mg, 1.93 mmol, 1.00 당량), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)유로늄 헥사플루오로포스페이트 (1.5 g, 3.94 mmol, 2.00 당량), N,N-디아이소프로필에틸아민 (1 mL, 0.30 당량), 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 (690 mg, 2.48 mmol, 1.30 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 50 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1/3)으로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공하에 농축시켰다. 이로부터 580 mg (62%)의 6-(6-하이드록시헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카르복사미드가 황색 고체로 수득하였다.

[0863] LC-MS (ES^+): *m/z* 484.10/486.10 [MH^+], t_R =0.927 분 (1.90 분 작동).

[0864] **4. 6-(5-[[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]피리딘-2-일)헥실 4-메틸벤젠-1-설포네이트의 합성**

[0865] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (20 mL) 중의 6-(6-하이드록시헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카르복사미드 (580 mg, 1.20 mmol, 1.00 당량), 4-톨루엔 설포닐 클로라이드 (750 mg, 3.93 mmol, 1.50 당량), 트리에틸아민 (690 mg, 6.82 mmol, 3.00 당량), 4-다이메틸아미노피리딘 (35 mg, 0.29 mmol, 0.10 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 그 후, 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수로 세척하였다. 고체를 감압하에 오븐에서 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(petrolemu ether)(1 : 1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 430 mg (56%)의 6-(5-[[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]피리딘-2-일)헥실 4-메틸벤젠-1-설포네이트가 황색 고체로 생성되었다.

[0866] LC-MS (ES^+): *m/z* 638.40/640.40[MH^+], t_R =1.336 분 (2.00 분 작동).

[0867] **5. 6-(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카르복사미드의 합성**

[0868] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 아세토니트릴 (5 mL) 중의 6-(5-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일피리딘-2-일)헥실 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (220 mg, 0.34 mmol, 1.00 당량), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온; 트리플루오로아세트산(162 mg, 0.35 mmol, 1.50 당량), 포타슘 카보네이트 (25 mg, 0.18 mmol, 3.00 당량), 요오드화나트륨(25 mg, 0.50 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 오일조에서 70℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물 (3 mL)을 하기 조건의 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5㎛, 19 * 150mm; 이동상, 물 (10 mmol/L 암모늄 바이카보네이트) 및 아세토니트릴 (8분에 최고 65.0%의 56.0 % 아세토 니트릴); 검출기, UV 254nm. 41.3 mg의 생성물을 수득하였다. 이로부터 41.3 mg (15%)의 6-(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카르복사미드가 황색 고체로 생성되었다.

[0869] ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.89 (m , 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15(s, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 2.92-2.49 (m, 9H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H),1.59-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H); LC-MS (ES^+): *m/z* 808.85/810.85 [MH^+], t_R =4.79 분 (8.0 분 작동).

[0870] 화학식: $C_{44}H_{50}ClN_7O_6$ [807.35/809.35].

[0871] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 48.

[0872] **화합물 158의 합성 절차**

[0873] **1. 벤질 4-플루오로벤조에이트의 합성**

[0874] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-플루오로벤조산 (14 g, 99.9 mmol, 1.0 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (150.0 mL), (브로모메틸)벤젠 (18.7 g, 109.3 mmol, 1.1 당량), 디세슘 카보네이트 (27.6 g, 84.7 mmol, 2.0 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 150 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL × 3)로 추출하고, 유기층을 합치고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/6)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 18.0 g (78%)의 벤질 4-플루오로벤조에이트가 고체로 생성되었다.

[0875] **2. 벤질 4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]벤조에이트의 합성**

[0876] 100 ㎖ 둥근 바닥 플라스크에 벤질 4-플루오로벤조에이트 (5.0 g, 21.7 mmol, 1.1 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (30.0 mL), 피페리딘-4-일메탄올 (2.3 g, 19.9 mmol, 1.0 당량), N,N-디아이소프로필에틸아민 (7.6 g, 59.1 mmol, 3.0 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 60.0 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (60 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합치고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 3.6 g (55%)의 벤질 4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]벤조에이트가 백색 오일로 생성되었다.

[0877] LC-MS (ES^+): 326.30*m/z* [MH^+], t_R = 1.18분, (1.90 분 작동).

[0878] **3. 벤질 4-(4-포르밀피페리딘-1-일)벤조에이트의 합성:**

[0879] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤질 4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]벤조에이트 (500 mg, 1.54 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (15.0 mL), (1,1,1-트리아세톡시)-1,1-디하이드로-1,2-벤즈아이오도옥솔-3(1H)-온 (978 mg, 2.31 mmol, 1.5 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 420.0 mg (85%)의 벤질 4-(4-포르밀피페리딘-1-일)벤조에이트가 생성되었다.

[0880] LC-MS (ES^+): 323.95*m/z* [MH^+], t_R = 1.04분, (1.80 분 작동).

[0881] **4. 벤질 4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]벤조에이트의 합성:**

[0882] 150 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤질 4-(4-포르밀피페리딘-1-일)벤조에이트 (500.0 mg, 1.5 mmol, 1.0 당량), 디클로로메탄 (20.0mL), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온, 트리플루오로아세틸 (747 mg, 1.7 mmol, 1.1 당량), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.39 g, 6.5 mmol, 4.0 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 물 (100.0 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 500.0 mg (50%)의 벤질 4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]벤조에이트가 황색 고체로 생성되었다.

[0883] LC-MS (ES^+): 650.45*m/z* [MH^+], t_R = 1.37분, (1.90 분 작동).

[0884] **5.**
4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]벤조산의 합성:

[0885] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 20.0 mL 메틸 알코올 (30.0 mL) 중의 벤질4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]벤조에이트 (500.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 당량) 용액에 질소 분위기 하에서 Pd/C (10 %, 300 mg)을 첨가하였다. 그 후, 플라스크를 진공으로 하고, 수소로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 수소 대기하에 실온에서 12 시간 동안 수소화시킨 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압하에 농축시켰다. 이로부터 300.0 mg (69.0%)의 4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]벤조산이 황색 고체로 생성되었다.

[0886] LC-MS (ES^+): 560.35*m/z* [MH^+], t_R = 0.74분, (1.90 분 작동).

[0887] **6.**
4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸] 벤즈아마이드의 합성:

[0888] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에 4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]벤조산 (300.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 당량), N,N-다이메틸포름아

마이드 (15.0 mL), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)유로늄 헥사플루오로포스페이트 (307.0 mg, 0.8 mmol, 1.5 당량), 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 하이드로클로라이드 (170.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 당량), N,N-디아이소프로필에틸아민 (207.0 mg, 1.6 mmol, 3.0 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 물 (80 mL)을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합치고 진공하에 농축시켰다. 조생성물 (5 mL)을 하기 조건의 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm, 19 * 150 mm; 이동상, 물 (10MMOL/L 암모늄 바이카보네이트) 및 아세토니트릴 (8 분 내에 최대 80.0%인 59.0 % 아세토니트릴); 검출기, UV 220nm. 4 mL의 생성물을 수득하였다. 이로부터 114 g (25921%)의 4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드가 황색 고체로 생성되었다.

[0889] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 17.8, 8.4 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34-7.13 (m, 3H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.04 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.58-3.30 (m, 5H), 2.90-2.66 (m, 3H), 2.6-2.47 (m, 3H), 2.50-2.42 (m,4H), 2.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).

[0890] LC-MS (ES^+): 820.60*m/z* [MH^+], t_R = 2.99분, (4.8 분 작동).

[0891] **화합물 357의 합성 절차:**

[0892] **1. tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트)의 합성**

[0893] 250-mL 둥근-바닥 플라스크에서 THF (90 mL) 중의 t-BuOK (3.98 g, 35.47 mmol, 2.498 당량) 및 에틸 2-(브로모트리페닐-$1^[5]-포스파닐)아세테이트 (15.2 g, 35.41 mmol, 2.493 당량)의 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후,

[0894] tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트 (3 g, 14.20 mmol, 1 당량)를 첨가하고 반응 혼합물을 추가로 6 시간동안 35℃에서 교반하였다. 그 후,

[0895] 셀라이트를 통해 여과하고 필터 케이크를 THF로 세척하였다. 조질물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1 : 5)를 사용하여 실리카 겔 컬럼으로 처리하였다. 이로부터 3.3 g (82.60%)의 tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트가 무색 오일로 수득하였다.

[0896] LC-MS (ES +) : m/z 226.1 [M- (t-Bu) + H +], t R = 1.267 분, (2.0 분 작동).

[0897] **2. tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트의 합성**

[0898] 500-mL 3-구 둥근-바닥 플라스크에서 에탄올 (330 mL) 중의 tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트 (3.296 g, 11.72 mmol, 1 당량) 용액에 N_2 흐름 하에서 Pd/C (661.8 mg)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공으로 하고 H_2로 3 회 세척하였다. 생성된 혼합물을 H_2 하에서 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 수집된 여과액을 감압하에 농축시키고 진공하에 건조시켰다. 이로부터 3.12 g (93.99%)의 tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트기 무색 오일로 수득하였다.

[0899] LC-MS (ES^+): *m/z* 228.1 [M-(t-Bu)+H^+], t_R = 1.254 분, (2.0 분 작동).

[0900] **3. tert-부틸 6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트의 합성**

[0901] 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트 (3.08 g, 10.87 mmol, 1 당량), THF (120 mL), THF 중의 DIBAL-H (1 M) (32.6 mL, 229.28 mmol, 3 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 3 시간동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 물 (60 mL x 1)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (120 mL x 2)로 추출하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (100 mL x 1)로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축 및 건조하였다. 이로부터 2.53 g (96.45%)의 tert-부틸 6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트를 백색 고체로 수

득하였다.

[0902] LC-MS (ES^+): *m/z* 186.1 [M-(t-Bu)+H^+], t_R = 1.061 분, (2.0 분 작동).

[0903] **4. 2-[2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]에탄-1-올; 트리플루오로아세트산의 합성**

[0904] 500-mL 둥근-바닥 플라스크에, DCM (120 mL) 중의 tert-부틸 6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시레이트 (2.52 g, 10.44 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세트산(7.7 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 증발 건조하고 진공 하에서 건조하였다. 이로부터 2.66 g (99.80%)의 2-[2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]에탄-1-올; 트리플루오로아세트산이 연황색 오일로 수득하였다.

[0905] **5. tert-부틸 4-[6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조에이트의 합성**

[0906] 250-mL 둥근-바닥 플라스크에서 DMSO (50 mL) 중의 tert-부틸 4-플루오로벤조에이트 (10.25 g, 52.24 mmol, 5.012 당량) 용액에 DIEA (14 mL, 84.71 mmol, 8.128 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 그 후, 2-[2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]에탄-1-올; 트리플루오로아세트산(2.66 g, 10.42 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 130℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이어서, 물 (100 mL x 1)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL x 1)로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 조질물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 처리하였다.

[0907] 이로부터 311.5 mg (9.42%)의 tert-부틸 4-[6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조에이트가 연황색 고체로 수득하였다.

[0908] LC-MS (ES^+): *m/z* 318.2 [MH^+], t_R = 1.314 분, (2.0 분 작동).

[0909] **6. tert-부틸 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조에이트의 합성**

[0910] THF (15 mL) 중의 PPh3 (361.7 mg, 1.38 mmol, 1.506 당량) 용액에 N_2 하에서 실온에서 교반하면서 DIAD (280.2 mg, 1.39 mmol, 1.513 당량)를 적가하였다. 여기에 tert-부틸 4-[6-(2-하이드록시에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조에이트 (290.7 mg, 0.92 mmol, 1 당량), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (377.4 mg, 1.38 mmol, 1.503 당량)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 물 (20 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 합한 유기층을 염수로 (20 mL x 1) 세척하였다. 유기층 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 조질물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)로 실리카 겔 컬럼 처리하였다. 이로부터 90.8 mg (17.28%)의 tert-부틸 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조에이트가 연갈색 고체로 생성되었다.

[0911] LC-MS (ES^+): *m/z* 574.05 [MH^+], t_R = 1.443 분, (2.0 분 작동).

[0912] **7. 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조산의 합성**

[0913] DCM (2.0 mL) 중의 tert-부틸 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조에이트 (70.2 mg, 0.12 mmol, 1 당량) 용액에 TFA (0.6 mL, 8.08 mmol, 66.008 당량)를 첨가하였다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 증발 건조하고 진공 하에서 건조하였다. 이로부터 63.3 mg (99.95%)의 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조산이 연갈색 고체로 생성되었다.

[0914] LC-MS (ES^+): *m/z* 518.2 [MH^+], t_R = 1.166 분, (2.0 분 작동).

[0915] **8. 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성**

[0916] DMF (3.4 mL) 중의 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]벤조산 (63.3 mg, 0.12 mmol, 1 당량) 용액에 DIEA (0.32 mL, 1.94 mmol, 15.830 당량), 그 후, HATU (51.5 mg, 0.14 mmol, 1.107 당량), 마지막으로 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 하이드로클로라이드 (43.4 mg, 0.14 mmol, 1.126 당량)를 첨가하였다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 물 (10 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 유기층을 물 (10 mL x 2) 및 염수 (10 mL x 1)로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 조질의 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19*250mm,5㎛; 이동상, 물(10mmol/L NH_4HCO_3) 및 아세토니트릴 (8 분 내에 최대 60%인 20% Phase B); 검출기, UV254/220. 이로부터 57.4 mg (60.30%)의 4-[6-(2-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]에틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드가 백색 고체로 생성되었다.

[0917] ^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.88-2.01 (m, 5H), 2.29 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, J1 = 2.1 Hz, J2 = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H), 11.05 (s, 1H); LC-MS (ES$^+$): m/z 778.30 [MH$^+$], t_R = 3.222 분, (4.60 분 작동) ; LC-MS (ES$^+$): m/z 778.30/780.30 [MH$^+$], t_R = 3.222 분, (4.60 분 작동).

[0918] 화학식: $C_{43}H_{44}ClN_5O_7$ [777.29/779.29].

[0919] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 44.

[0920] **화합물 579의 합성 절차:**

[0921] **tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]카바메이트의 합성**

[0922] 50.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥실]카바메이트 (500.0 mg, 2.32 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (10.0 mL), 소듐 하이드라이드 (82.8 mg, 3.45 mmol, 1.50 당량), 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 (432.6 mg, 2.78 mmol, 1.20 당량)을 컴가하였다. 결과물인 용액을 물/얼음 조에서 2 시간 동안 0℃에서 교반하였다. 그 후, 20.0 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 소듐 클로라이드 (40.0 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/2)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 470.0 mg (58%)의 tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]카바메이트를 황색 오일로 수득하였다.

[0923] LC-MS (ES$^+$): m/z 295.0 [MH$^+$], t_R = 1.199 분, (1.90 분 작동).

[0924] 화학식: $C_{18}H_{23}ClN_2O_3$[350.14]

[0925] **2. 4-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)옥시)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드의 합성:**

[0926] 50.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]카바메이트 (470.0 mg, 1.34 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (5.0 mL), 하이드로젼 클로라이드를 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 340.0 mg (88%)의 4-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)옥시)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드가 황색 고체로 수득하였다.

[0927] LC-MS (ES$^+$): m/z 250.90 [MH$^+$], t_R = 0.537 분, (1.90 분 작동).

[0928] 화학식: $C_{13}H_{15}ClN_2O$[250.09].

[0929] **3. 메틸 5-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카르복시레이트의 합성**

[0930] 50-mL 둥근-바닥 플라스크에, 메틸 5-클로로피라진-2-카르복시레이트 (2 g, 11.59 mmol, 1 당량), DMSO (15

mL, 0.19 mmol, 0.017 당량), DIEA (0.2 mL, 0.000 당량), 피페리딘-4-일메탄올 (1.3 mg, 0.01 mmol, 1 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 오일조에서 16 시간 동안 120℃에서 교반하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (10 mL x 1)로 세척하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (1:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 2.21 g (65%)의 메틸 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피라진-2-카르복시레이트가 백색 고체로 수득하였다.

[0931] LC-MS (ES+): m/z 251.13 [MH+], t_R = 0.61분, (1.9 분 작동).

[0932] **4. 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피라진-2-카르복시산의 합성**

[0933] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 메틸 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피라진-2-카르복시레이트 (2.21 g, 8.79 mmol, 1 당량), 메탄올 (40 mL), 리튜움몰(lithiumol) (0.633 mg, 0.03 mmol, 0.003 당량), 물 (10 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 농축하였다.

[0934] PH를 1M HCl로 4로 조절하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (30 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을을 염수로 세척하였다 (10 mL x 1). 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 1.7042 g (81.67%)의 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피라진-2-카르복시산이 백색 고체로 생성되었다.

[0935] LC-MS (ES+): m/z 237.11 [MH+], t_R = 0.75분, (2.0 분 작동).

[0936] **5. 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1s,4s)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진-2-카르복사미드의 합성**

[0937] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피라진-2-카르복시산(310 mg), DMF (15 mL), DIEA (563.69 mg), 2-클로로-4-[[(1s,4s)-4-아미노사이클로헥실]옥시]벤조니트릴 (250 mg), BOP (386.28 mg)을 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 염수 (30 mL x 1)로 세척하였다. 유기물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물은 디클로로메탄/메탄올 (10:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고진공 하에서 농축하였다. 이로부터 243.5 mg의 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1s,4s)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진-2-카르복사미드를 백색 고체로 수득하였다.

[0938] LC-MS (ES+): m/z 469.19 [MH+], t_R = 0.99분, (1.9 분 작동).

[0939] **6. 5-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진-2-카르복사미드의 합성**

[0940] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 5-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진-2-카르복사미드 (150.1 mg, 0.32 mmol, 1 당량), 디클로로메탄 (15 mL, 0.18 mmol, 0.553 당량), 데스-마르틴 (271.37 mg)을 넣었다. 결과물인 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 염수 (30 mL x 1)로 세척하였다. 유기물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 200 mg (조질물)의 5-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진-2-카르복사미드가 백색 고체로 수득하였다.

[0941] LC-MS (ES+): m/z 467.17 [MH+], t_R = 1.03분, (1.9 분 작동).

[0942] **7. 5-(4-[[(프로판-2-일)[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]사이클로부틸]아미노]메틸]피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진의 합성**

[0943] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 5-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진-2-카르복사미드 (220 mg, 0.47 mmol, 1 당량), 디클로로메탄 (20 mL, 0.24 mmol, 0.501 당량), 티타늄(IV)이소프로폭사이드 (2 mL, 0.01 mmol, 0.015 당량), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-[(1r,3r)-3-[(프로판-2-일)아미노]사이클로부톡시]-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (420 mg, 1.09 mmol, 2.318 당량), $NaH(OAc)_3$ (340 mg)을 넣었다. 결과물인 용액을 오일조에서 16 시간 동안 60℃에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 염수 (30 mL x 1)로 세척하였다. 조질의 생성물을 하기

조건에서 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5um, 19 x 150mm; 이동상, 물 (10mmol/L NH_4HCO_3) 및 아세토니트릴 (55% in 8.5 분에 최대 55%인 30% Phase B); 검출기: UV254/220. 이로부터 26 mg (6.60%)의5-(4-[[(프로판-2-일)[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]사이클로부틸]아미노]메틸]피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피라진을 연황색 고체로 수득하였다.

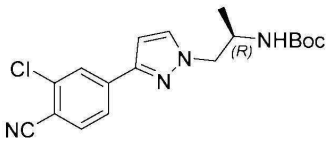
[0944] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 11.09 (s,1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.40-7.36 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.90-4.81 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 3H), 3.91-3.80 (s,1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 7H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.80-1.36 (m, 5H), 1.21-1.01(m, 2H), 0.91-0.71 (m, 6H); LC-MS (ES$^+$): *m/z* 837.30/839.30 [MH$^+$], t_R = 2.934 분, (4.80 분 작동).

[0945] 화학식: $C_{44}H_{49}ClN_6O_7$ [836.34/838.34].

[0946] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 49.

[0947] **화합물 278의 합성:**

[0948] 단계 1: [(R)-tert-부틸 (1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)카바메이트].

[0949] 

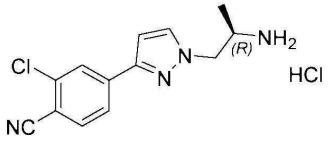
[0950] 아세토니트릴 (100 ml) 중의 세슘 카보네이트 (5.8 g, 48.8 mmol), (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (12.6 g, 조질물), 및 2-클로로-4-(1H-피라졸-3-일)벤조니트릴 (7.1 g, 34.9 mmol)의 혼합물을 70℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (50 ml)과 에틸 아세테이트 (100 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고 수성층을 에틸 아세테이트 (50 ml x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 감압하에서 증발시켜서 조질의 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 50%-100% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복시레이트 (7.0 g, 수율 58%)를 백색 고체로 수득하였다.

[0951] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.96 (s, 1H).

[0952] 화학식: $C_{18}H_{21}ClN_4O_2$; 분자량: 360.84.

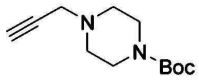
[0953] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 20.

[0954] 단계 2: [(R)-4-(1-(2-아미노프로필)-1H-피라졸-3-일)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드].

[0955] 

[0956] 디옥산 (4M, 15 ml)에서 하이드로젼 클로라이드 중의 (R)-tert-부틸 (1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)카바메이트 (7.0 g, 19.4 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 조질의 잔류물을 수득하고, 이를 디클로로메탄 (25 ml)으로 분쇄하였다. 결과물인 고체를 여과하여 수집하고 진공 하에서 건조하여 (R)-4-(1-(2-아미노프로필)-1H-피라졸-3-일)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드 (4.3 g, 수율 85%)을 백색 고체로 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[0957] 단계 3: [tert-부틸 4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복시레이트].

[0958] 

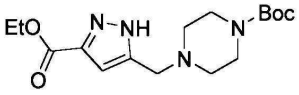
[0959] 아세토니트릴 (50 ml) 중의 3-브로모프로프-1-인(yne) (5.8 g, 48.8 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복시레이트 (10 g, 53.7 mmol), 및 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민 (12.6 g, 97.6 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 ml)와 물 (80 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고 수성층을 에틸 아세테이트 (45 ml x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복시레이트 (10.5 g, 수율 96%)이 페일 옐로우(pale yellow) 오일로서 수득되었다.

[0960] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.46 (s, 9H), 2.26 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

[0961] 화학식: $C_{12}H_{20}N_2O_2$; 분자량: 224.30.

[0962] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 20.

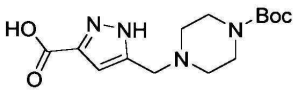
[0963] 단계 2: [tert-부틸 4-((3-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복시레이트].

[0964] 

[0965] 트리에틸아민 (9.3 ml, 67 mmol) 중의 징크 트리플루오로메탄설포네이트 (974 mg, 2.68 mmol), tert-부틸 4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-카르복시레이트 (3.0 g, 13.4 mmol), 및 에틸 디아조아세테이트 (2.3 g, 20.1 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (50 ml)와 물 (20 ml)사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고 수성층을 에틸 아세테이트 (30 ml x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 (30 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 100%-200% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제되어 tert-부틸 4-((3-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복시레이트 (2.1 g, 수율 47%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0966] LC_MS: (ES^+): m/z 339.5 $[M+H]^+$. t_R = 1.772 분.

[0967] 단계 3: [5-((4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르복시산].

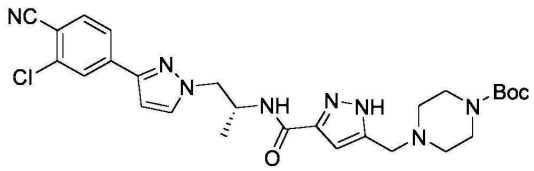
[0968] 

[0969] 테트라하이드로퓨란 (10 ml)-물 (2.5 ml)-메탄올 (2.5 ml) 중의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (250 mg, 5.91 mmol)와 tert-부틸 4-((3-(에톡시카르보닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복시레이트 (500 mg, 1.48 mmol)의 혼합물을 밤새 45℃℃에서 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 희석된 하이드로클로라이드 산(hydrochloride acid) (1N)으로 pH 6-7이 될 때까지 산성화하였으며, 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하여 5-((4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르복시산(1.1 g, 조질물)을 황색 고체로 수득하였다.

[0970] LC_MS: (ES^+): m/z 311.3 $[M+H]^+$. t_R = 1.378 분.

[0971] 단계 4: [(R)-tert-부틸 4-((3-((1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)카바모일)-1H-피

라졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복시레이트].



[0972]

[0973] 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (8 ml) 중의 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민 (835 mg, 6.5 mmol), 5-((4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르복시산(1.1 g, 조질물), (R)-4-(1-(2-아미노프로필)-1H-피라졸-3-일)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드 (336 mg, 1.29 mmol), N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (371 mg, 1.94 mmol), 및 1-하이드록시벤조트리아졸 (262 mg, 1.94 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 후, 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트 (980 mg, 2.58 mmol)를 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml) 및 물 (10 ml)에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 염수 (20 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 100%-200% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 (R)-tert-부틸 4-((3-((1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)카바모일)-1H-피라졸-5-일)메틸)피페라진-1-카르복시레이트 (300 mg, 2 단계에 대한 수율 37%)가 백색 고체로서 수득되었다.

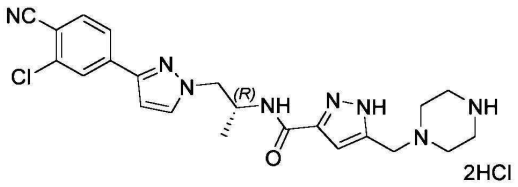
[0974] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.44 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.62 (s, 2H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H).

[0975] 화학식: $C_{27}H_{33}ClN_8O_3$; 분자량: 553.06.

[0976] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 31.

[0977] LC_MS: (ES^+): m/z 553.3 $[M+H]^+$. t_R = 2.181 분.

[0978] 단계 5:[(R)-N-(1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-(피페라진-1-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 디하이드로클로라이드].



[0979]

[0980] 디옥산 (4M, 5 ml)에서 하이드로젼 클로라이드 중의 tert-부틸 4-(2-(2-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에틸)피페라진-1-카르복시레이트 (160 mg, 0.29 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이는 디클로로메탄 (25 ml)으로 분쇄(triturate)되었다. 결과물인 고체를 여과하여 수집하고 진공 하에서 건조하여 (R)-N-(1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-(피페라진-1-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 디하이드로클로라이드 (130 mg, 수율 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

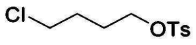
[0981] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.50-3.62 (m, 8H), 4.30-4.48 (m, 4H), 4.58-4.64 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H).

[0982] 화학식: $C_{22}H_{27}Cl_3N_8O$; 분자량: 525.86.

[0983] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 23.

[0984] LC_MS: (ES^+): m/z 453.3 $[M+H]^+$. t_R = 1.916 분.

[0985] 단계 6: [4-클로로부틸 4-메틸벤젠설포네이트].

[0986] 

[0987] 디클로로메탄 (40 ml) 중의 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (9.63 g, 50.66 mmol), 4-클로로butan-1-올 (5 g, 46.05 mmol), 트리에틸아민 (9. 3 g, 92.1 mmol) 및 N,N-다이메틸피리딘-4-아민 (562 mg, 4.61 mmol)의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (50 ml)과 에틸 아세테이트 (100 ml)에 분배하였다. 유기층을 수집하고 수성층을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 20% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 4-클로로부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (12.0 g, 수율 99%)가 무색 오일로서 수득되었다.

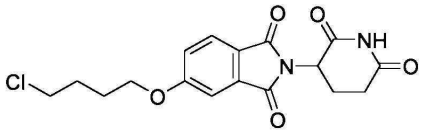
[0988] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.80-1.84 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 4.04-4.08 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[0989] 화학식: $C_{11}H_{15}ClO_3S$; 분자량: 262.75.

[0990] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 15.

[0991] LC_MS: (ES^+): m/z 263.1 $[M+H]^+$. t_R = 2.888 분.

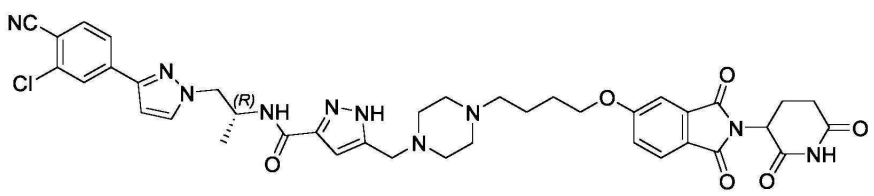
[0992] 단계 7: [5-(4-클로로부톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-디온]

[0993] 

[0994] N,N-다이메틸포름아마이드 (10 ml) 중의 포타슘 카보네이트 (0.76 g, 5.47 mmol), 4-클로로부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (0.96 g, 3.65 mmol) 및 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-하이드록시아이소인돌린-1,3-디온 (1 g, 3.65 mmol)의 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 ml)와 물 (20 ml)에 분배하였다. 유기층을 수집하고 수성층을 에틸 아세테이트 (30 ml x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 (30 ml) 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 33%-50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 5-(4-클로로부톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-디온 (220 mg, 수율 18%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0995] LC_MS: (ES^+): m/z 365.1 $[M+H]^+$. t_R = 2.547 분.

[0996] 단계 8: [N-((R)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-((4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드].

[0997] 

[0998] 아세토니트릴 (3 ml) 중의 요오드화 칼륨 (124 mg, 0.75 mmol), (R)-N-(1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라

졸-1-일)프로판-2-일)-5-(피페라진-1-일메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 디하이드로클로라이드 (130 mg, 0.25 mmol), 5-(4-클로로부톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-디온 (90 mg, 0.25 mmol) 및 N-에틸-N-아이아이소프로필프로판-2-아민 (162 mg, 1.25 mmol)의 혼합물을 100℃로 밀봉 튜브에서 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 ml)와 물 (20 ml)에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 염수 (30 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 분취용 TLC(디클로로메 중의 8% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 N-((R)-1-(3-(3-클로로-4-시아노페닐)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)-5-((4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)메틸)-1H-피라졸-3-카르복사미드 (45 mg, 수율 24%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0999] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 8H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 5.08-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.6 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 11.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).

[1000] 화학식: $C_{39}H_{41}ClN_{10}O_6$; 분자량: 781.26.

[1001] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 41.

[1002] LC_MS: (ES$^+$): m/z 781.4 $[M+H]^+$. t_R = 2.113 분.

[1003] **화합물 612의 합성 절차:**

[1004] **tert-부틸 4-[[1-(2-플루오로-4-니트로페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성:** 20-30 mL 밀봉 튜브에, 다이메틸설폭사이드 (10 mL) 중의 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (977.5 mg, 6.1 mmol, 1.0 당량), tert-부틸 4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-카르복시레이트 (1.5 g, 5.1 mmol, 0.8 당량), 및 N,N-디아이소프로필에틸아민 (2.0 g, 15.3 mmol, 2.5 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 밤새 100℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 10 mL의 물/얼음을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:0)를 이용하여 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이로부터 1.5 g (58%)의 tert-부틸 4-[[1-(2-플루오로-4-니트로페닐) 피페리딘-4-일] 메틸] 피페라진-1-카르복시레이트가 황색 고체로 수득하였다.

[1005] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 423.30 $[MH^+]$, t_R =1.58 분 (1.9 분 작동).

[1006] **tert-부틸 4-[[1-(4-아미노-2-플루오로페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성:** 100 ml 둥근 바닥 플라스크에서 질소 분위기 하에서, 15 mL i-PrOH 중의 tert-부틸 4-[[1-(2-플루오로-4-니트로페닐) 피페리딘-4-일] 메틸] 피페라진-1-카르복시레이트 (1.5 g, 3.6 mmol, 1.0 당량)에 Pd/C (10%, 40.0 mg)를 첨가하였다. 그 후, 플라스크를 진공으로 하고, 수소로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 수소 분위기에 실온에서 4 시간 동안 수소화시킨 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압하에 농축시켰다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축였다. 이로부터 1.2 g (86%)의 tert-부틸 4-[[1-(4-아미노-2-플루오로페닐) 피페리딘-4-일] 메틸] 피페라진-1-카르복시레이트를 분홍색 고체로 수득하였다.

[1007] LC-MS (ES$^+$): *m/z* 393.10 $[MH^+]$, t_R = 0.74 분 (1.9 분 작동).

[1008] **3. tert-부틸 4-[(1-[4-[(1-시아노사이클로부틸)아미노]-2-플루오로페닐]피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성:** 100 mL 둥근-바닥 플라스크에, 테트라하이드로퓨란 (10 mL) 중의 tert-부틸 4-[[1-(4-아미노-2-플루오로페닐) 피페리딘-4-일] 메틸] 피페라진-1-카르복시레이트 (1.2 g, 3.1 mmol, 1.0 당량), 사이클로부타논 (428.6 mg, 6.1 mmol, 2.0당량), $ZnCl_2$ (2.1 g, 15.4 mmol, 5.0 당량), TMSCN (606.1 mg)을 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 10 mL의 1 mmol/L $FeSO_4$ 용매를 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 잔류물은

[1009] 디클로로메탄/메탄올 (5:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 990.0 mg (69%)의 tert-부틸

4-[(1-[4-[(1-시아노사이클로부틸) 아미노]-2-플루오로페닐] 피페리딘-4-일) 메틸] 피페라진-1-카르복시레이트가 흑색 고체로 수득하였다.

[1010] LC-MS (ES^+): *m/z* 472.35 [MH^+], t_R = 1.50 분 (1.9 분 작동).

[1011] **tert-부틸 4-[(1-[4-[7-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-8-이미노-6-술파닐리딘-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]-2-플루오로페닐]피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성:** 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 톨루엔 (10 mL) 중의 tert-부틸 4-[(1-[4-[(1-시아노사이클로부틸)아미노]-2-플루오로페닐]피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (402.6 mg, 1.3 mmol, 1.0 당량), 3-클로로-5-아이소티오시아나토피리딘-2-카르보니트릴(200.0 mg, 1.5 mmol, 1.2 당량), 및 4-다이메틸아미노피리딘 (156.4 mg, 1.9 mmol, 1.5 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 100℃로 오일조에서 밤새 교반하였다. 그 후, 5 mL의 얼음물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:0)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이로부터 230.0 mg (30.4%)의 tert-부틸 4-[(1-[4-[7-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-8-이미노-6-술파닐리딘-5, 7- 디아자스피로 [3.4] 옥탄-5-일]-2-플루오로페닐] 피페리딘-4-일) 메틸] 피페라진-1-카르복시레이트를 황색 고체로 수득하였다.

[1012] LC-MS (ES^+): *m/z* 667.30 [MH^+], t_R = 1.52 분 (1.9 분 작동).

[1013] **3-클로로-5-(5-[3-플루오로-4-[4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일]페닐]-8-옥소-6-술파닐리딘-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피리딘-2-카르보니트릴하이드로클로라이드의 합성:** 100 mL 둥근-바닥 플라스크에, 메탄올 (10 mL) 중의 tert-부틸 4-[(1-[4-[7-(5-클로로-6-시아노피리딘-3-일)-8-이미노-6-술파닐리딘-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일]-2-플루오로페닐] 피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (230.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 당량)용액, 하이드로젼 클로라이드 (8 ml)를 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간동안 80℃로 오일조에서 교반하였다. 5 mL의 얼음물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 이로부터 200.1 mg (96%)의 3-클로로-5-(5-[3-플루오로-4-[4-(피페라진-1-일메틸) 피페리딘-1-일] 페닐]-8-옥소-6-술파닐리딘-5, 7- 디아자스피로 [3.4] 옥탄-7-일) 피리딘-2-카르보니트릴하이드로클로라이드를 황색 고체로 수득하였다.

[1014] LC-MS (ES^+): *m/z*568.25 [MH^+], t_R = 1.26 분 (1.9 분 작동).

[1015] **6. 3-클로로-5-(5-[4-[4-([4-[2-(2, 6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2, 3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일] 피페라진-1-일] 메틸) 피페리딘-1-일]-3-플루오로페닐]-8-옥소-6-술파닐리딘-5, 7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피리딘-2-카르보니트릴의 합성:** 20-30 mL 밀봉 튜브에, 다이메틸설폭사이드 (10 mL) 중의 3-클로로-5-(5-[3-플루오로-4-[4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일]페닐]-8-옥소-6-술파닐리딘-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피리딘-2-카르보니트릴하이드로클로라이드 (100.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 당량) 용액, 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (40.6 mg, 0.2 mmol, 0.9 당량), N,N-디아이소프로필에틸아민 (56.9 mg, 0.44 mmol, 2.66 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 130℃로 오일조에서 교반하였다. 5 mL의 물/얼음을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하였다. 조질의 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC에 의해 정제하였다: 이동상 A: 물 (10MMOL/L 암모늄 바이카보네이트), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 20 mL/분; 구배: 8 분 내에 56% B에서 76% B로; 254 nm; Rt: 7.6 분; 5 mL의 생성물이 수득되었다. 이로부터 72.7 mg (60%)의 3-클로로-5-(5-[4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-3-플루오로페닐]-8-옥소-6-술파닐리딘-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)피리딘-2-카르보니트릴을 황색 고체로 수득하였다.

[1016] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 4H), 5.09 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.90-2.81 (m, 4H), 2.71-2.2.60 (m, 3H), 2.61-2.45 (m, 5H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.30- 2.28 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 2H); LC-MS (ES^+): *m/z* 824.35[MH^+], t_R = 1.27 분 (2.9 분 작동).

[1017] 화학식: $C_{41}H_{39}ClFN_9O_5S$ [823.25].

[1018] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 39.

[1019] **화합물 603의 합성 절차:**

[1020] **1. 4-플루오로-N-하이드록시벤젠-1-카르복스이미드아마이드의 합성:** 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-플루오로벤조니트릴 (5.00 g, 41.28 mmol, 1 당량), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (14.0 g, 201.47 mmol, 4.880 당량), 에탄올 (150 mL) 및 *N*-에틸-*N*-아이이소프로필프로판-2-아민 (27.0 g, 208.90 mmol, 5.060 당량)을 넣었다. 결과물인 혼합물을 4 시간 동안 85℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 메탄올: 에틸 아세테이트 (1:10)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 5.70 g (89.57%)의 4-플루오로-N-하이드록시벤젠-1-카르복스이미드아마이드가 백색 고체로 생성되었다.

[1021] LC-MS (ES^+): *m/z* 155.30 $[MH]^+$, t_R = 0.60 분 (2.00 분 작동).

[1022] **2. 3-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸의 합성:** 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-플루오로-N-하이드록시벤젠-1-카르복스이미드아마이드 (5.70 g, 36.98 mmol, 1.0 당량), 아세틸 아세테이트 (54.1 g, 529.93 mmol, 14.3 당량) 및 아세트산(5 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 120℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 150 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. $NaHCO_3$ 용액으로 용액의 pH 값을 7로 조절하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (30 mL x 2)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 고체를 여과하여 제거하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 6.10 g (92.59%)의 3-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸이 백색 고체로 생성되었다.

[1023] LC-MS (ES^+): *m/z* 178.95 $[MH]^+$, t_R = 1.18 분 (2.00 분 작동).

[1024] **3. tert-부틸 4-([1-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]아제티딘-3-일]메틸)피페라진-1-카르복시레이트의 합성:** 30-mL 밀봉 튜브에, 3-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (523.0 mg, 2.94 mmol, 1.5 당량), tert-부틸 4-(아제티딘-3-일메틸)피페라진-1-카르복시레이트 (500.0 mg, 1.96 mmol, 1 당량), 다이메틸 설폭사이드 (15 mL, 211.18 mmol, 107.852 당량) 및 Cs_2CO_3 (1.91 g, 5.86 mmol, 3.0 당량)를 넣었다. 결과물인 서스펜션을 20 시간 동안 150℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 150 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (30 mL x 2)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 380.0 mg (46.93%)의 tert-부틸 4-([1-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]아제티딘-3-일]메틸)피페라진-1-카르복시레이트가 연황색 고체로 생성되었다.

[1025] LC-MS (ES^+): *m/z* 414.40 $[MH]^+$, t_R = 0.90 분 (2.00 분 작동).

[1026] **4. tert-부틸 4-[[1-(4-카르밤이미도일페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근-바닥 플라스크에 tert-부틸 4-([1-[4-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]아제티딘-3-일]메틸)피페라진-1-카르복시레이트 (380.0 mg, 0.92 mmol, 1 당량), 메탄올 (50 mL), AcOH (2 mL, 34.90 mmol, 37.981 당량) 및 10% Pd/C (300 mg)를 넣었다. 플라스크를 빨리 탈기하고 그 후, 수소 가스를 3회 재장입하고, 마지막으로 H_2를 함유하는 타이어 (10 L)에 연결하였다. 결과물인 서스펜션을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고 200 mL의 메탄올 및 200 ml의 아세토니트릴로 추가로 연속하여 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축하였다. 이로부터 100.0 mg (29.14%)의 tert-부틸 4-[[1-(4-카르밤이미도일페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트가 백색 고체로 생성되었다.

[1027] LC-MS (ES^+): *m/z* 374.05 $[MH]^+$, t_R = 0.75 분 (2.00 분 작동).

[1028] **5. 2-클로로-4-[[(1r,4r)-4-(2-브로모아세틸)사이클로헥실]옥시]벤조니트릴의 합성:** 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 3-구 둥근-바닥 플라스크에 (1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥산-1-카르복시산(400.0 mg, 1.43 mmol, 1.0 당량), 디클로로메탄 (30 mL), 옥살릴 클로라이드 (220.0 mg, 1.73 mmol,

1.2 당량) 및 한 방울의 *N,N*-다이메틸아세트아마이드 (30.0 mg, 0.41 mmol, 0.29 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 아세토니트릴 (20 mL)에 용해시켰다. 상기 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄 (2.2 mL , 4.4 mmol, 3.0 당량, 헥산 중의 2M)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 2 시간 실온에서 교반하고, 그 후, 얼음/수조로 냉각하였다. 냉각된 혼합물에 AcOH (40%) 중의 HBr 용액 (1.05 g, 5.17 mmol, 3.613 당량)을 첨가하고, 그 후, 냉각조를 제거하였다. 결과물인 용액을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하면서 반응하도록 하였다. 그 후, 100 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (30 mL x 2)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 고체를 여과하여 제거하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 380 mg (74.51%)의 2-클로로-4-[[(1r,4r)-4-(2-브로모아세틸)사이클로헥실]옥시]벤조니트릴이 백색 고체로 생성되었다.

[1029] LC-MS (ES^+): *m/z* 355.85 $[MH]^+$, t_R = 1.05 분 (1.90 분 작동).

[1030] **6. tert-부틸 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]-1H-이미다졸-2-일]페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성:** 50-mL 3-구 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[[1-(4-카르밤이미도일페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (100.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량), 테트라하이드로퓨란 (15 mL) 및 물 (3 mL) 중의 $NaHCO_3$ (113.0 mg, 1.35 mmol, 5.0 당량) 용액을 넣었다. 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 상기 플라스크에 THF (5 mL) 중의 2-클로로-4-[[(1r,4r)-4-(2-브로모아세틸)사이클로헥실]옥시]벤조니트릴 (96.0 mg, 0.27 mmol, 1 당량) 용액을 첨가하였다. 결과물인 용액을 24 시간 동안 50℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 150 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 고체를 여과하여 제거하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 메탄올: 에틸 아세테이트 (1:10)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 50.0 mg (29.43 %)의 tert-부틸 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]-1H-이미다졸-2-일]페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트가 오프화이트색 (off-white) 고체로 생성되었다.

[1031] LC-MS (ES^+): *m/z* 631.15 $[MH]^+$, t_R = 0.94 분 (2.00 분 작동).

[1032] **7. 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]-1H-이미다졸-2-일]페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-이움 트리플루오로아세테이트의 합성:** 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]-1H-이미다졸-2-일]페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (50.0 mg, 0.08 mmol, 1 당량), 디클로로메탄 (20 mL, 314.60 mmol, 3971.566 당량) 및 2,2,2-트리플루오로아세트알데히드 (5 mL)를 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 50.0 mg (97.84%)의 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]-1H-이미다졸-2-일]페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-이움 트리플루오로아세테이트가 오프화이트색 고체로 생성되었다.

[1033] **8. 2-클로로-4-[[(1r,4r)-4-(2-[4-[3-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)아제티딘-1-일]페닐]-1H-이미다졸-5-일)사이클로헥실]옥시]벤조니트릴의 합성:** 8-mL 밀봉 튜브에, 4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]-1H-이미다졸-2-일]페닐)아제티딘-3-일]메틸]피페라진-1-이움 트리플루오로아세테이트 (50.0 mg, 0.08 mmol, 1 당량), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (54.0 mg, 0.20 mmol, 2.522 당량), 다이메틸 설폭사이드 (4 mL, 56.31 mmol, 726.583 당량) 및 *N*-에틸-*N*-아이소프로필프로판-2-아민 (2 mL, 12.10 mmol, 156.134 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 130℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 150 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 고체를 여과하여 제거하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물은 메탄올: 에틸 아세테이트 (1:10)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 조질의 생성물을 Prep-HPLC로 추가로 정제하였다 (컬럼: XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5㎛, 19*150mm; 이동상 A: 물 (10 mmoL/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 8 분 내에 45% B로부터 63% B으로; 254 nm; Rt: 7.8 분). 이로부터 31.5 mg (51.62%)의 2-클로로-4-[[(1r,4r)-4-(2-[4-[3-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인

돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)아제티딘-1-일]페닐]-1H-이미다졸-5-일)사이클로헥실]옥시]벤조니트릴을 황색 고체로 수득하였다.

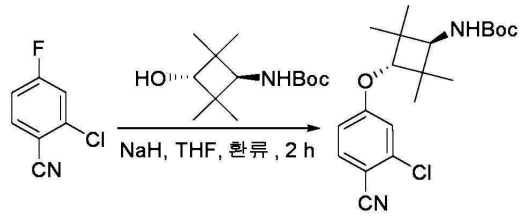
[1034] ^{1}H NMR (300 MHz, Me_2SO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.54-3.30 (m, 7H), 3.29-3.120 (m, 5H), 3.11-2.79 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 5H), 1.75-1.35 (m, 4H); LC-MS (ES$^+$): m/z 787.50 [MH$^+$], HPLC: t_R = 5.13 분 (10.00 분 작동).

[1035] 화학식: $C_{43}H_{43}ClN_8O_5$ [787.31].

[1036] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 43.

[1037] **화합물 609의 합성 절차:**

[1038] **1. tert-부틸 N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트의 합성**

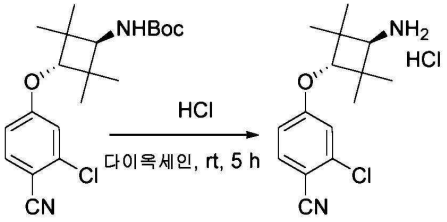


[1039]

[1040] 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 3-구 둥근-바닥 플라스크에 N,N-다이메틸포름아마이드 (10.0 mL) 중의 tert-부틸 N-[(1r,3r)-3-하이드록시-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트 (600.0 mg, 2.47 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 그 후, 소듐 하이드라이드 (198.0 mg, 8.25 mmol, 2.00 당량)를 0℃에서 분획으로 첨가하였다. 30분 후에, 여기에 2-클로로-4-플루오로벤조니트릴 (459.0 mg, 2.95 mmol, 1.20 당량)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 1시간 동안 70℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수욕에서 실온으로 냉각하였다. 그 후, 물 (20 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/5)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 이로부터 100.0 mg (11%)의 tert-부틸 N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트가 무색 오일로 생성되었다.

[1041] LC-MS (ES$^+$): m/z 279.10 [MH-100]$^+$, t_R= 1.20 분 (2.5 분 작동).

[1042] **2. 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴의 합성**



[1043]

[1044] 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근-바닥 플라스크에 tert-부틸 N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트 (500.0 mg, 1.32 mmol, 1.00 당량), 하이드로젼 클로라이드/디옥산 (3 mL, 4M), 1,4-디옥산 (3 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 447.0 mg (87%)의 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴이 백색 고체로 생성되었다.

[1045] **3. tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1046] 100-mL 플라스크, 메틸 설폭사이드 (30 mL) 중의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-

1H-아이소인돌-1,3-디온 (5 g, 18.10 mmol, 1.00 당량) 용액, 메틸 설폭사이드 (30 mL), N,N-디아이소프로필에틸아민 (12.5 mL, 2.00 당량), tert-부틸 피페라진-1-카르복시레이트 (3.75 g, 20.13 mmol, 1.10 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 110℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 물 (100 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (200 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 6.5 g (81%)의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트가 황색 고체로 수득하였다.

[1047] LC-MS (ES^+): *m/z* 443.00 [MH^+], t_R = 1.156 분, (2.0 분 작동).

[1048] **4. tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1049] 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 50-mL 밀봉 튜브에, tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트 (2 g, 4.52 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로퓨란 (30 mL)을 넣었다. 그 후, -75℃에서 교반하면서, 20분 내에 메틸 마그네슘 브로마이드 (6 mL)를 적가하였다. 결과물인 용액을 4 시간 동안 60℃에서 교반하였다. 그 후, 물 (50 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 포화 소듐 클로라이드 수용액 (50 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:0)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 1.5 g (72%)의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트가 황색의 조질 오일로 생성되었다.

[1050] **5. 3-[3-메틸-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1051] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-하이드록시-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트 (1.5 g, 3.27 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (20 mL), 트리에틸실란 (15 mL)을 넣었다. 그 후, 교반하면서 보론 트리플루오라이드 에테레이트 (15 mL)를 적가하였다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (35 mL)로 희석하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하고 수성층을 합하고, 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 1.12 g (100%)의 3-[3-메틸-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온이 황색 조질의 오일로 생성되었다.

[1052] LC-MS (ES^+): *m/z* 343.00 [MH^+], t_R = 0.658 분, (2.0 분 작동).

[1053] **6. tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1054] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 3-[3-메틸-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온 (1.12 g, 3.27 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (50 mL), $(Boc)_2O$ (1.5 g, 6.87 mmol, 2.10 당량). 그 후, 교반하면서 트리에틸아민 (4 mL)을 적가하였다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (50 mL)로 희석하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 포화 소듐 클로라이드 수용액 (15 mL x 2)으로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (8:2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 조질의 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC(분취용-HPLC) 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5μm,19*150mm; 이동상, 물(10MMOL/L NH_4HCO_3) 및 ACN (32.0% ACN up to 41.0% in 9 분); 검출기, UV 254nm. 이로부터 435 mg (30%)의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트가 황색 오일로 생성되었다.

[1055] LCMS42-PH-ARV-LS-046-E-20-3(60861-135Q)1T.

[1056] LC-MS (ES^+): *m/z* 443.40 [MH^+], t_R = 2.034 분, (4.6 분 작동).

[1057] **7. 3-[3-메틸-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온; 트리플루오로**

아세트산의 합성

[1058] 50-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트 (435 mg, 0.98 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (30 mL), 트리플루오로아세트산(1 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 500 mg (1.11%)의 3-[3-메틸-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온; 트리플루오로아세트산이 황색의 조질의 오일로 생성되었다.

[1059] **8. 4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성**

[1060] 25-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]벤조산 (250 mg, 1.06 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (6 mL), HATU (485 mg, 1.28 mmol, 1.20 당량)을 넣었다. 그 후, 5분 내에 N,N-디아이소프로필에틸아민 (550 mg, 4.26 mmol, 4.01 당량)을 첨가하였다. 여기에, 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 하이드로클로라이드 (335 mg, 1.06 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (25 mL)로 희석하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 포화 소듐 클로라이드 수용액 (20 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 514 mg (98%)의 4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드가 오프화이트색 고체로 생성되었다.

[1061] LC-MS (ES^+): *m/z* 496.05 [MH^+], t_R = 1.133 분, (2.0 분 작동).

[1062] **9. 4-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성**

[1063] 50-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (600 mg, 1.21 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (20 mL)을 넣었다. 그 후, 데스-마르틴 (1.02 g)을 0℃에서 분획으로 첨가하였다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 그 후, 포화 소듐 바이카보네이트 용액 (50 mL) 및 소듐 티오설페이트 용액 (50 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 포화 소듐 클로라이드 수용액 (50 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 450 mg (75%)의
4-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드가 오프화이트색 고체로 생성되었다.

[1064] LC-MS (ES^+): *m/z* 494.10 [MH^+], t_R = 1.074 분, (1.9 분 작동).

[1065] **10. 4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성**

[1066] 50-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (130 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량), 3-[3-메틸-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온; 트리플루오로아세트산(110 mg, 0.24 mmol, 0.92 당량), 디클로로메탄 (20 mL)을 넣었다. 그 후, 교반하면서 16 시간 내에 DIEA (0.3 mL)를 적가하였다. 여기에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (550 mg)를 분획으로 첨가하였다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 그 후, 물 (20 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (15 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 포화 소듐 클로라이드 수용액 (20 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고진공 하에서 농축하였다. 조질의 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼,, 5μm,19*150mm; 이동상, 물(10MMOL/L NH_4HCO_3) 및 ACN (53.0% ACN up to 72.0% in 8 분); 검출기, UV 254nm. 이로부터 53.4 mg (25%)의

4-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드가 백색 고체로 생성되었다.

[1067] H-NMR-PH-ARV-LS-046-E-0: (300 MHz, DMSO, ppm) δ 10.90-10.88 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.75-7.72 (d, *J* = 9Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.21 (br, 1H), 7.10-6.94 (m, 5H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06-4.03 (d, *J* = 9Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 6H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.18-1.17 (m, 2H), 1.12 (s, 6H); LC-MS (ES^+): *m/z* 820.30/822.30 [MH^+], t_R = 2.042 분, (3.0 분 작동).

[1068] 화학식: $C_{46}H_{54}ClN_7O_5$ [819.39/821.39].

[1069] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 54.

[1070] **화합물 88의 합성 절차:**

[1071] **4-(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-하이드록시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성:** 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 아세트산(20 mL) 중의 4-(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (330 mg, 0.40 mmol, 1.00 당량)의 용액, Zn (100 mg, 3.00 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 용액을 100의 메틸 알코올로 희석하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 320 mg (97%)의 4-(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-하이드록시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드가 백색 오일로 생성되었다. *m/z* 827.40 [MH^+], t_R =0.799분 (1.90 분 작동).

[1072] **2. -(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성**

[1073] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 트리플루오로아세트산(10 mL) 중의 4-(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-3-하이드록시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드 (320 g, 386.76 mmol, 1.00 당량), 트리에틸실란 (3 mL, 0.30 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 조질의 생성물(100 mg)을 컬럼으로 정제하였다: XBridge Prep OBD C18 컬럼 19*250mm,5 μm;이동상 A:물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유량(Flow rate): 20 mL/분; 구배: 8 분 내에 55% B에서 75% B로; 220 nm; Rt: 6.05 분. 이로부터 49.2 mg의 4-(6-[4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]헥실)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드가 백색 고체로 생성되었다. 백색 고체로서 [(1r,3r)-3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드.

[1074] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.81--7.69 (m, 3H), 7.53--7.46 (m, 1H),7.35--7.27(m,3H), 7.15 (s, 1H),6.97--6.94(m,1H), 5.17--5.04(m, 1H), 4.52--4.39 (m, 2H), 4.27(s , 1H),4.16 (s, 1H), 3.84--3.55 (m, 4H),3.36(s, 2H), 3.27--3.11(m,4H), 3.01--2.61(m,4H), 2.22--2.07(m,1H), 1.87--1.63(m,4H), 1.52--1.38(m,4H), 1.33--1.16(m,12), *m/z* 811.45[MH^+], t_R =2.415 분 (3.20 분 작동).

[1075] 화학식: C45H52ClFN6O5 [810.37].

[1076] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트:52.

[1077] **화합물 571의 합성 절차:**

[1078] **1. 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산의 합성.**

[1079] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-브로모-2-플루오로-6-메틸벤조산 (2.5 g, 10.73 mmol, 1.00 당량), 소듐 하이

드록사이드 (1.72 g, 43.00 mmol, 4.00 당량), 물 (20 mL), $KMnO_4$ (3.41 g, 2.00 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 100℃로 오일조에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 용액의 pH 값을 하이드로젼 클로라이드 (2 mol/L)로 3으로 조절하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (10 mL x 1)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트: 메탄올 = 10:3 (10 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고진공 하에서 농축하였다. 이로부터 518 mg (18%)의 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산이 백색 고체로 그리고 1.365 g의 물질이 백색 고체로 생성되었다.

[1080] LC-MS (ES^+): *m/z* 264.75 [MH^+], t_R = 0.675 분 (2.0 분 작동).

[1081] **2. 1,2-다이메틸 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시레이트의 합성**

[1082] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산(1.4 g, 5.32 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (40 mL), 황산 (2 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 70℃에서 교반하였다. 그 후, 반응을 물 (10 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 용액의 pH 값을 소듐 카보네이트로 7로 조절하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:10)으로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다 . 이로부터 1.15 g (74%)의 1,2-다이메틸 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시레이트가 무색 오일로 생성되었다.

[1083] LC-MS (ES^+): *m/z* 292.80 [MH^+], t_R = 0.939 분 (2.0 분 작동).

[1084] **3. 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시레이트의 합성**

[1085] 50-mL 둥근-바닥 플라스크에, 1,2-다이메틸 5-브로모-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시레이트 (500 mg, 1.72 mmol, 1.00 당량), tert-부틸 피페라진-1-카르복시레이트 (481 mg, 2.58 mmol, 1.50 당량), Rouphos Pd (66 mg, 0.09 mmol, 0.05 당량), Cs_2CO_3 (1.66 g, 5.09 mmol, 3.00 당량), 톨루엔 (20 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 12 시간 동안 100℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (40 mL)로 희석하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 600 mg (88%)의 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시레이트가 고체로 생성되었다.

[1086] LC-MS (ES^+): *m/z* 397.25 [MH^+], t_R = 1.238 분 (2.0 분 작동).

[1087] **4. 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산의 합성**

[1088] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시레이트 (800 mg, 2.02 mmol, 1.00 당량), 메탄올/물/THF (16 mL), 소듐몰(sodiumol) (242.4 mg, 6.06 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 25℃에서 교반하였다. 결과물인 용액을 16 mL의 물 (30 mL)로 희석하였다. 용액의 pH 값을 하이드로젼 클로라이드 (2 mol/L)로 8로 조절하였다. 시트르산 모노하이드레이트를 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트/메탄올 =10:1 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 740 mg (100%)의 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산을 황색 고체로 수득하였다.

[1089] LC-MS (ES^+): *m/z* 369.00 [MH^+], t_R = 0.804 분 (2.0 분 작동).

[1090] **5. tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1091] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 아세토니트릴 (25mL) 중의 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산(560 mg, 1.52 mmol, 1.00 당량), CDI (986.6 mg, 6.08 mmol, 4.00 당량), DIEA (785.6 mg, 6.08 mmol, 4.00 당량), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (375.5 mg, 2.93 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 5 시간 동안 70℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (40 mL)로 희석하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)으로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터

700 mg (100%)의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트를 황색 고체로 수득하였다.

[1092] LC-MS (ES^+): *m/z* 483.05 [MNa^+], t_R = 0.884 분 (2.0 분 작동).

[1093] **6. 2,2,2-트리플루오로아세트알데하이드-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-6-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온의 합성**

[1094] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트 (710 mg, 1.54 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (10 mL), 트리플루오로아세트산(3 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간동안 25℃에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 조질의 생성물을 에탄올로부터 재-결정화하여 정제하였다. 이로부터 320 mg (45%)의 2,2,2-트리플루오로아세트알데하이드-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-6-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온을 황색 고체로 수득하였다.

[1095] LC-MS (ES^+): *m/z* 361.2 [MH^+], t_R = 0.210 분 (2.0 분 작동).

[1096] **7. 2-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드의 합성**

[1097] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 2-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드 (110 mg, 0.22 mmol, 1.00 당량), 2,2,2-트리플루오로아세트알데하이드; 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-6-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (104 mg, 0.23 mmol, 1.30 당량), 디클로로메탄 (10 mL), 아세틸 에탄퍼옥소에이트 소디오보라닐 아세테이드(acetyl ethaneperoxoate sodioboranyl acetate)(70.67 mg, 0.33 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 15 분 동안 25℃로 교반하였다. 결과물인 용액을 교반하면서 추가로 1 시간 동안 25℃에서 반응되도록 하였다. 결과물인 용액을 교반하면서 추가로 2 시간 동안 25℃에서 반응되도록 하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하였다. 결과물인 혼합물을 물 (30 mL x 1)로 희석하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (3:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 조질의 생성물을 다음 조건으로 Prep-HPLC를 사용하여 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5μm, 19*150mm; 이동상, 물 (10mmol/L NH_4HCO_3) 및 아세토니트릴 (8분 내에 최고 75.0%의 32.0% 아세토니트릴); 검출기, UV 254/220 nm. 이로부터 145 mg (78%)의 2-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드를 황색 고체로 수득하였다.

[1098] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 3H), 2.53 - 2.50 (m, 5H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.81 (m, 5H), 1.21 - 1.04 (m, 14H); LC-MS (ES^+): *m/z* 840.30/842.30 [MH^+], t_R = 3.099 분 (5.0 분 작동).

[1099] 화학식: $C_{43}H_{47}ClFN_9O_6$ [839.33/841.33].

[1100] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 47.

[1101] **화합물 358의 합성 절차:**

[1102] **1. 에틸 4,6-다이메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카르복시레이트의 합성**

[1103] 500-mL 둥근-바닥 플라스크에, 에탄올 (200 mL) 중의 에틸 3-옥소부타노에이트 (10 g, 76.84 mmol, 1.00 당량) 용액, 우레아 (6.9 g, 114.89 mmol, 1.50 당량), 아세트알데하이드 (5 g, 113.50 mmol, 1.50 당량), 하이드로젠 클로라이드 (2 mL, 0.30 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 5 시간 동안 85℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 12 g (79%)의 에틸 4,6-다이메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이

드로피리미딘-5-카르복시레이트가 백색 고체로 생성되었다. *m/z*:199.13[MH^+], t_R =0.865 분 (2.00 분 작동).

[1104] **2. 에틸 4,6-다이메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-5-카르복시레이트의 합성**

[1105] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 질산 (20 mL, 5.00 당량) 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 그 후, 교반하면서 에틸 4,6-다이메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-카르복시레이트 (2 g, 10.09 mmol, 1.00 당량)를 적가하였다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 0℃로 물/얼음 조에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (1:7)을 사용하여 실리카 겔 컬럼상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 1.1 g (56%)의 에틸 4,6-다이메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-5-카르복시레이트가 황색 오일로 생성되었다. *m/z*:197.14[MH^+], t_R =0.477 분 (1.80 분 작동).

[1106] **3. 에틸 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시레이트의 합성**

[1107] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 포스포로일 트리클로라이드(phosphoroyl trichloride)(10 mL) 중의 에틸 4,6-다이메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-5-카르복시레이트 (300 mg, 1.53 mmol, 1.00 당량) 용액, N,N-디에틸아닐린 (0.1 mL, 0.10 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 105℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 반응을 물을 첨가하여 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 100 mg (30%)의 에틸 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시레이트를 황색 고체로 수득하였다. *m/z* :214.85[MH^+], t_R =0.842 분 (1.90 분 작동).

[1108] **4. 에틸 2-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시레이트의 합성**

[1109] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 에틸 2-클로로-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시레이트 (100 mg, 0.47 mmol, 1.00 당량) 용액, 트리에틸아민 (0.3 mL, 0.30 당량), tert-부틸 피페라진-1-카르복시레이트 (104 mg, 0.56 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 180 mg (94%)의 에틸 2-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시레이트를 황색 고체로 수득하였다. *m/z* :365.13[MH^+], t_R =1.418 분 (2.00 분 작동).

[1110] **5. 2-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시산의 합성**

[1111] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 메탄올/물 (50/10 mL) 중의 에틸 2-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시레이트 (170 mg, 0.47 mmol, 1.00 당량), 소듐 하이드록사이드 (93 mg, 2.33 mmol, 5.00 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 12 시간 동안 50℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 용액의 pH 값을 하이드로젼 클로라이드 (1 mol/L)를 사용하여 5-6으로 조절하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (4:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 150 mg (89%)의 2-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시산이 백색 고체로 생성되었다. *m/z* 337.24[MH^+], t_R =1.106 분 (2.00 분 작동).

[1112] **6. tert-부틸 4-(4,6-다이메틸-5-[[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1113] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, N,N-다이메틸포름아마이드 (30 mL) 중의 2-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-4,6-다이메틸피리미딘-5-카르복시산(130 mg, 0.39 mmol, 1.00 당량) 용액, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)유로늄 헥사플루오로포스페이트 (220 mg, 1.50 당량), N,N-디아이소프로필에틸아민 (0.3mL,0.30당량), 2-클로로-4-[(1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴 하이드로클로라이드 (129 mg, 0.41 mmol, 1.20 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100%)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 150 mg (63%)의 tert-부틸 4-(4,6-다이메틸-5-[[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]피리미딘

-2-일)피페라진-1-카르복시레이트를 황색 고체로 수득하였다. *m/z* 597.13[MH^+], t_R =1.428 분 (2.00 분 작동).

[1114] **7. 4,6-다이메틸-2-(피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드 하이드로클로라이드의 합성**

[1115] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-(4,6-다이메틸-5-[[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일]피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복시레이트 (140 mg, 0.23 mmol, 1.00 당량), 디옥산/HCl (20 mL, 3.00 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 160 mg (122%)의 4,6-다이메틸-2-(피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드 하이드로클로라이드를 황색 고체로 수득하였다. *m/z* :497.22[MH^+], t_R =1.046 분 (2.00 분 작동).

[1116] **8. 2-[4-(3-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]프로필)피페라진-1-일]-4,6-다이메틸-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드의 합성**

[1117] 25-mL 밀봉 튜브에, 아세토니트릴 (10 mL) 중의 4,6-다이메틸-2-(피페라진-1-일)-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드 하이드로클로라이드 (140 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량) 용액, 포타슘 카보네이트 (181 mg, 1.31 mmol, 5.00 당량), 요오드화나트륨(51 mg, 1.50 당량), 5-(3-브로모프로폭시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (125 mg, 0.32 mmol, 1.20 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 12 시간 동안 70℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 용액을 20 mL의 아세토니트릴로 희석하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 조질의 생성물을 (50 mL) 하기 조건으로 Prep-HPLC하여 정제하였다: 이동상 A:물(0.1% 포름산), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 20 mL/분; 구배: 8분 내에 30% B에서 48% B로; 254 nm; Rt: 7.83 분. 이로부터 51 mg (28%)의 2-[4-(3-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]프로필)피페라진-1-일]-4,6-다이메틸-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드가 오프화이트색 고체로 얻어졌다.

[1118] 1H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 11.9, 7.0 Hz, 7H), 4.08 (s, 1H), 3.09 (s, 9H), 2.98 - 2.77 (m, 5H), 2.40(s, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.27 (d, J = 3.9 Hz, 12H); LC-MS (ES^+): *m/z* :811.32 [MH^+], t_R =6.278 분 (10.00 분 작동).

[1119] 화학식: $C_{42}H_{47}ClN_8O_7$ [810.33].

[1120] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 46.

[1121] **<u>화합물 584의 합성 절차:</u>**

[1122] **1. 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시산의 합성**

[1123] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조니트릴 (800 mg, 3.54 mmol, 1.00 당량), 물 (10 mL), 소듐 하이드록사이드 (708 mg, 17.70 mmol, 5.00 당량), $KMnO_4$ (1.12 g, 7.09 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 100℃로 오일조에서 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 용액의 pH 값을 하이드로젼 클로라이드 (2 mol/L)를 사용하여 3으로 조절하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (15 mL x 3)으로 추출하고 수성층을 합하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트/메탄올 = 10:1 (15 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 오븐에서 감압하에 건조하고, 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 330 mg (34%)의 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시산을 백색 고체로 수득하였다.

[1124] **2. 1,2-다이메틸 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시레이트의 합성**

[1125] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시산(330 mg, 1.20 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (20 mL), 황산 (5 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 70℃ 오일조에서 교반하였다. 결과물인 용액

을 물 (40 mL)로 희석하였다. 용액의 pH 값을 소듐 카보네이트를 사용하여 8로 조절하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 340 mg (93%)의 1,2-다이메틸 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시레이트를 백색 고체로 수득하였다.

[1126] LC-MS (ES+): m/z 302.85 [MH+], t_R = 0.906 분 (2.0 분 작동).

[1127] **3. 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시레이트의 합성**

[1128] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 1,2-다이메틸 5-브로모-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시레이트 (300 mg, 0.99 mmol, 1.00 당량), tert-부틸 피페라진-1-카르복시레이트 (277 mg, 1.49 mmol, 1.50 당량), Rouphos Pd (39 mg, 0.05 mmol, 0.05 당량), Cs_2CO_3 (978 mg, 3.00 mmol, 3.00 당량), 톨루엔 (15 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 12 시간 동안 100℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (30 mL)로 희석하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (10:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 340 mg (84%)의 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시레이트를 연황색 오일로 수득하였다.

[1129] LC-MS (ES+): m/z 409.05 [MH+], t_R = 0.963 분 (2.0 분 작동).

[1130] **4. 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시산의 합성**

[1131] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 1,2-다이메틸 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시레이트 (340 mg, 0.83 mmol, 1.00 당량), 메탄올/H_2O/THF (8 mL), 소듐올(sodiumol) (100 mg, 2.50 mmol, 3.00 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 12 시간 동안 25℃로 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (30 mL)로 희석하였다. 용액의 pH 값을 하이드로젼 클로라이드 (2 mol/L)를 사용하여 8로 조절하였다. 시트르산 모노하이드레이트를 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 300 mg (95%)의 5-[4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]-3-메톡시벤젠-1,2-디카르복시산을 무색 오일로 수득하였다.

[1132] LC-MS (ES+): m/z 306.95 [MH+], t_R = 0.853 분 (2.0 분 작동).

[1133] **5. tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1134] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-(7-메톡시-1,3-다이옥소-1,3-디하이드로-2-벤조퓨란-5-일)피페라진-1-카르복시레이트 (260 mg, 0.72 mmol, 1.00 당량), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드 (153.6 mg, 0.93 mmol, 1.30 당량), 피리딘 (10 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 4 시간 동안 120℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 용액을 물 (30 mL)로 희석하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (100:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 280 mg (83%)의 tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트를 황색 고체로 수득하였다.

[1135] LC-MS (ES+): m/z 417.05 [MH+], t_R = 0.852 분 (2.0 분 작동).

[1136] **6. 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-디온의 합성**

[1137] 50-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-카르복시레이트 (270 mg, 0.57 mmol, 1 당량), 디클로로메탄 (6 mL, 0.07 mmol, 0.124 당량), TFA (2 mL, 0.02 mmol, 0.031 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 25℃로 교반하였다. 결과물인 혼합물을 농축하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-디온을 갈색 오일로 얻었다.

[1138] LC-MS (ES+): m/z 373.05 [MH+], t_R = 0.155 분 (2.0 분 작동).

[1139] **7. 6-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페**

라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드의 합성

[1140] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 2,2,2-트리플루오로아세트알데하이드; 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (130 mg, 0.28 mmol, 1.078 당량), 디클로로메탄 (10 mL, 0.12 mmol), 6-(4-포르밀피페리딘-1-일)-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드 (120 mg, 0.26 mmol, 1 당량), $NaBH(OAc)_3$ (163.4 mg, 0.77 mmol, 3.006 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 25℃로 교반하였다. 결과물인 용액을 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하였다. 결과물인 혼합물을 H_2O (30 mL x 3)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (3:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 조질의 생성물을 하기 조건에서 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5㎛,19*150mm; 이동상, 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 아세토니트릴 (8분 내에 43% 상 B에서 최고 65%로); 검출기, uv. 이로부터 70 mg (33.11%)의 6-[4-([4-[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실]피리다진-3-카르복사미드를 황색 고체로 수득하였다.

[1141] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 3H), 4.93-3.85 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 5H), 3.07 - 2.81 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.27 -22.1 (m, 2H), 2.09 -2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.49 (m, 11H), 1.23 - 1.11(m, 3H); LC-MS (ES+): m/z 824.25/826.25 [MH+], t_R = 182 분 (3.0 분 작동).

[1142] 화학식: $C_{42}H_{46}ClN_9O_7$ [823.32/825.32].

[1143] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 46.

[1144] **화합물 618의 합성 절차:**

[1145] **1. N-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디하이드로-2H-피롤-5-아민의 합성**

[1146] 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, 5-메톡시-3,4-디하이드로-2H-피롤 (4.4 g, 1 당량), MeOH (50 mL), 2,2-디메톡시에탄-1-아민 (4.6 g)을 넣었다. 결과물인 용액을 12 시간 동안 60℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 5.7g의 N-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디하이드로-2H-피롤-5-아민을 갈색 오일로 수득하였다.

[1147] LC-MS (ES^+): *m/z* 173.00[MH^+], t_R = 0.17분 (1.9 분 작동).

[1148] **2. 5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸의 합성**

[1149] 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, N-(2,2-디메톡시에틸)-3,4-디하이드로-2H-피롤-5-아민 (5.72 g, 33.21 mmol, 1 당량), 포름산 (100 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 16 시간 동안 100℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 3.1 g (86.31%)의 5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸이 갈색 고체로 얻어졌다.

[1150] LC-MS (ES^+): *m/z* 108.95[MH^+], t_R = 0.15 분 (1.9 분 작동).

[1151] **3. [5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]보론산의 합성**

[1152] 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, 5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸 (1.0 g, 9.25 mmol, 1 당량)을 넣었다. 그 후,

[1153] THF (20 mL, 246.86 mmol, 26.696 당량)를 첨가하였다. 결과물인 용액을 -78℃으로 조절하였다. 여기에 n-BuLi (10 mL, 106.16 mmol, 11.480 당량)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 10 분 동안 -78℃로 교반하였다. 혼합물에 $B(Oi\text{-}Pr)_3$ (5.0 g, 26.59 mmol, 2.875 당량)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 6 시간 동안 실온에서 교반하였다. PH를 2 M HCL를 사용하여 2로 조절하였다. 결과물인 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 2.1 g

(조질물)의 [5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]보론산을 갈색 고체로 수득하였다.

[1154] LC-MS (ES^+): *m/z* 512.4 [MH^+], t_R = 1.27 분 (1.9 분 작동).

[1155] **4. tert-부틸 4-[[1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1156] 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, DMSO (80 mL) 중의 1-플루오로-4-니트로벤젠 (3 g, 21.26 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 그 후, DIEA (2.7 g, 20.89 mmol, 1.00 당량)를 2분 내에 몇몇의 배치(batches)로 첨가하였다. 여기에 tert-부틸 4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-카르복시레이트 (6 g, 21.17 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 결과물인 용액을 6 시간 동안 100℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 물 (100 mL)을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 염수 (30 mL x 2)로 세척하였다. 결과물인 용액을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 8.0g (93%)의 tert-부틸 4-[[1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트가 연황색 고체로 얻어졌다.

[1157] LC-MS (ES^+): *m/z* 405.10 [MH^+], t_R =0.65분 (1.9분 작동).

[1158] **5. tert-부틸 4-[[1-(4-아미노페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1159] 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, 질소 분위기 하에서 메탄올 (60 mL) 중의 tert-부틸 4-[[1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (4.8 g, 11.87 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 그 후, Pd/C (0.96 g, 0.20 당량)를 첨가하였다. 그 후, 플라스크를 진공으로 하고 수소로 플러시하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선을 사용하여 수소 분위기하에 실온에서 3 시간 동안 수소화시고, 그 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압하에 농축하였다. 이로부터 2.7 g (61%)의 tert-부틸 4-[[1-(4-아미노페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트를 연황색 고체로 수득하였다.

[1160] LC-MS (ES^+): *m/z* 375.10 [MH^+], t_R =0.73분 (2.0분 작동).

[1161] **6. tert-부틸 4-[[1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1162] 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[[1-(4-아미노페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (2.0 g), 아세토니트릴 (100 mg)을 넣었다. 그 후, tert-부틸 니트라이트 (770 mg)를 첨가하였다. 이를 30분 동안 교반하였다. 여기에 디브로모코퍼 (1.4 g)를 첨가하였다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 0℃로 물/얼음 조에서 교반하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (0:100-1:2)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 320 mg의 tert-부틸 4-[[1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트를 백색 고체로 수득하였다.

[1163] LC-MS (ES^+): *m/z* 438.15 [MH^+], t_R = 0.69 분 (1.9 분 작동).

[1164] **7. tert-부틸 4-([1-[4-(1,2-다이메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐]피페리딘-4-일]메틸)피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1165] 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 25-mL 밀봉 튜브에, tert-부틸 4-[[1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (230 mg), [5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]보론산 (1.0 g), 디옥산/H_2O (8 mL /2 mL), Na_2CO_3 (170 mg), Pd(dppf)Cl_2 (50 mg)를 넣었다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 90℃로 오일조에서 교반하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (10:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이로부터 150 mg의 tert-부틸 4-([1-[4-(1, 2-다이메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐]피페리딘-4-일]메틸)피페라진-1-카르복시레이트를 갈색 오일로 수득하였다.

[1166] LC-MS (ES^+): *m/z* 466.30 [MH^+], t_R = 0.61 분 (1.9 분 작동).

[1167] **8. 1-[[1-(4-[5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진의 합성**

[1168] 100-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[[1-(4-[5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-카르복시레이트 (100 mg, 0.21 mmol, 1 당량), 트리플루오로아세틸 (4 mL), 디클로로메탄 (20 mL)을 넣었다. 결과물인 용액을 4 시간

동안 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 이로부터 80 mg (90.91%)의 1-[[1-(4-[5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진을 갈색 오일로 수득하였다.

[1169] LC-MS (ES^+): m/z 366.00 [MH^+], t_R = 0.63 분 (2.0 분 작동).

[1170] **9. 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-[[1-(4-[5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온의 합성**

[1171] 질소 불활성 분위기로 퍼지되고 유지되는 25-mL 밀봉 튜브에, 1-[[1-(4-[5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진 (100 mg, 0.27 mmol, 1 당량), DMSO (5 mL), DIEA (1.5 m), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (80 mg, 0.29 mmol, 1.059 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 3 시간 동안 130℃로 오일조에서 교반하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고. 결과물인 혼합물을 염수 (30 mL x 1)로 세척하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 조질의 생성물을 하기 조건으로 Prep-HPLC하여 정제하였다: 컬럼, XB ridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μm,19*150mm; 이동상, 물 (10mmol/L NH_4HCO_3) 및 아세토니트릴 (8분 내에 38% 상 B로 부터 최고 55% 까지); 검출기, UV. 이로부터 30.6 mg (17.99%)의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-[[1-(4-[5H,6H,7H-피롤로[1,2-a]이미다졸-3-일]페닐)피페리딘-4-일]메틸]피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온을 황색 고체로 수득하였다.

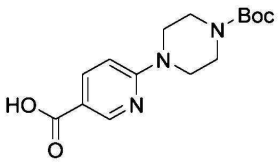
[1172] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.04 - 6.89 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.43-3.41 (m, 5H), 2.90 - 2.49 (m, 12H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 3H), 1.21-1.17 (m, 2H); LC-MS (ES^+): m/z 622.35 [M+ H^+], t_R = 0.68 분, (2.90 분 작동).

[1173] 화학식: $C_{35}H_{39}N_7O_4$ [621.31].

[1174] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 39.

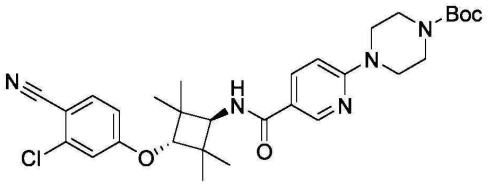
[1175] **화합물 77의 합성 절차:**

[1176] 단계 1: [6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)니코틴산].

[1177] 

[1178] tert-부틸 4-(5-((벤질옥시)카르보닐)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복시레이트 (2.0 g, 5.03 mmol)와 탄소 상의 팔라듐 (10%, 200 mg)의 혼합물을 에탄올 (20 ml)에서 30℃로 밤새 수소 분위기 (수소 풍선)하에서 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 탄소 상의 팔라듐을 여과를 통해 제거하고 에탄올 (20 ml x 2)로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축하여 6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)니코틴산 (1.6 g, 조질물)을 무색 오일로서 얻었으며, 이는 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

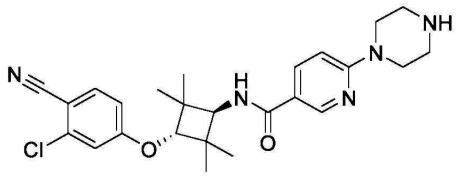
[1179] 단계 2: [tert-부틸 4-(5-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복시레이트].

[1180] 

[1181] 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (8 ml) 중의 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민 (309 mg, 2.4 mmol), 6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)니코틴산 (300 mg, 0.97 mmol) 및 4-((1r,3r)-3-아미노-2,2,4,4-테트

라메틸사이클로부톡시)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드 (306 mg, 0.97 mmol)의 용액에 HATU (2-(7-Aza-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트) (684 mg, 1.8 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 결과물인 혼합물을 실온으로 가온하고 20 분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)와 물 (80ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 염수 (10ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 10 % 메탄올로 용리)로 정제하여 tert-부틸 4-(5-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복시레이트 (400 mg, 수율 72%)를 백색 고체로 얻었다.

[1182] 단계 3 [N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드]

[1183] 

[1184] 하이드로젼 클로라이드 중의 tert-부틸 4-(5-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복시레이트 (80 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 디옥산 용액 (4M, 2 ml)에서 실온으로 2 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml)에 용해시키고(taken up) 및 수성 소듐 바이카보네이트 용액 (1N, 5 ml)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하고, 이를 예비-TLC (디클로로메탄 중의 10 % 메탄올로 용리)로 정제하여 [N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드 (32 mg, 수율 50%)를 백색 고체로 수득하였다.

[1185] LC_MS: (ES^+): m/z 468.6 $[M+H]^+$. t_R = 2.285 분.

[1186] ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.07-1.38 (m, 12H), 3.12-3.40 (m, 4H), 3.51-3.86 (m, 1H), 3.94 (br, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 2H), 7.74(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.48-8.68 (m, 2H).

[1187] 화학식: $C_{25}H_{30}ClN_5O_2$; 분자량: 467.99.

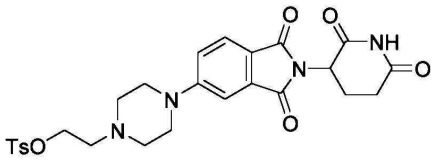
[1188] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 28.

[1189] 단계 4: [2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-디온]

[1190] 

[1191] 2-(피페라진-1-일)에탄올 (235.6 mg, 1.8 mmol), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로아이소인돌린-1,3-디온 (500 mg, 1.8 mmol) 및 1-메틸피롤리딘-2-온 (5 ml) 중의 N-에틸-N-아이아이소프로필프로판-2-아민 (468 mg, 3.6 mmol)의 혼합물을 90℃로 12 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 ml)와 물 (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 염수 (20 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2-3% 메탄올로 용리)로 정제하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-디온 (370 mg, 62%)을 황색 오일로 수득하였다.

[1192] 단계 2: [2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트]

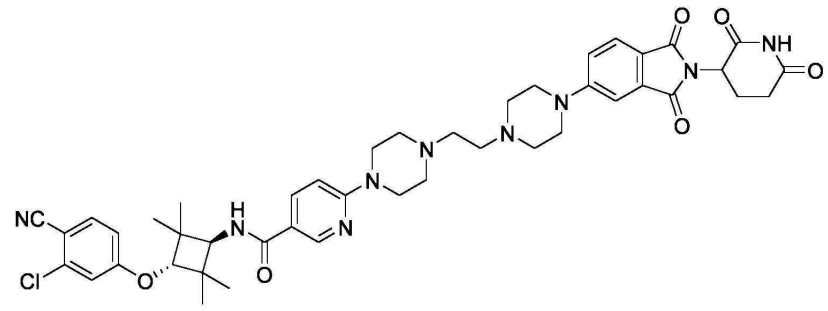


[1193]

[1194] 디클로로메탄 (10 ml) 중의 트리에틸아민 (291 mg, 2.87 mmol), 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-디온 (370 mg, 0.96 mmol), 및 N,N-다이메틸피리딘-4-아민 (12 mg, 0.1 mmol)의 용액에 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (201 mg, 1.05 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 밤새(overnight) 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 ml)으로 희석하고, 물 (10 ml X 2), 그 후 염수 (10 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (200 mg, 38%)를 황색 고체로서 얻었으며, 이는 다음 단계에 추가적인 정제없이 사용되었다.

[1195] LC_MS: (ES$^+$): m/z 541.20 $[M+H]^+$. t_R = 1.965 분.

[1196] 단계 3: [N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드]



[1197]

[1198] 드라이 N,N-다이메틸포름아마이드 (2 ml) 중의 N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(피페라진-1-일)니코틴아마이드 (100 mg, 0.21 mmol), 2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (139 mg, 0.25 mmol) 및 N-에틸-N-아이아이소프로필프로판-2-아민 (55.3 mg, 0.43 mmol)의 혼합물을 50℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 염수 (10 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 예비-TLC (디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용리)로 정제하여 N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드 (40 mg, 18%)를 황색 고체로 얻었다.

[1199] ^{1}H NMR (400 MHz, δ6-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).

[1200] 화학식: $C_{44}H_{50}ClN_9O_6$; 분자량: 836.38.

[1201] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 50.

[1202] LC_MS: (ES$^+$): m/z 836.40 $[M+H]^+$. t_R = 2.408 분.

[1203] **화합물 383의 합성 절차:**

[1204] **tert-부틸 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)카르보닐]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1205] 100.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-브로모-2-플루오로벤조산 (5.0 g, 22.83 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (20.0 mL), HATU (10.5 g, 27.61 mmol, 1.20 당량), DIEA (11.9 g, 92.08 mmol, 4.00 당량), tert-부틸 피페라진-1-카르복시레이트 (4.3 g, 23.09 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 20.0 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 소듐 클로라이드 (40.0 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/4)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 8.82 g (100%)의 tert-부틸 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)카르보닐]피페라진-1-카르복시레이트를 황색 고체로 얻었다.

[1206] **2. 2-[[4-([4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]카르보닐)-3-플루오로페닐]아미노]-2-메틸프로피온산의 합성**

[1207] 100.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)카르보닐]피페라진-1-카르복시레이트 (4.0 g, 10.33 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (10.0 mL), 포타슘 카보네이트 (3.58 g, 25.90 mmol, 2.50 당량), CuI (393.8 mg, 2.07 mmol, 0.20 당량), 2-아세틸사이클로헥산-1-온 (261.0 mg, 1.86 mmol, 0.20 당량), 2-아미노-2-메틸프로피온산 (1.6 g, 15.52 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 밤새 105.0℃로 오일조에서 교반하였다. 그 후, 20.0 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL)로 추출하고 유기층을 합하였다. 용액의 pH 값을 하이드로젼 클로라이드 (1.0 mol/L)로 8로 조절하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL)로 추출하고 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 3.9 g (92%)의 2-[[4-([4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]카르보닐)-3-플루오로페닐]아미노]-2-메틸프로피온산을 황색 고체로 얻었다.

[1208] LC-MS (ES^+): m/z 410.2 [MH^+], t_R = 1.049 분, (2.0 분 작동).

[1209] 화학식: $C_{20}H_{28}FN_3O_5$ [409.20].

[1210] **3. tert-부틸 4-([2-플루오로-4-[(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노]페닐]카르보닐)피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1211] 250.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, 2-[[4-([4-[(tert-부톡시)카르보닐]피페라진-1-일]카르보닐)-3-플루오로페닐]아미노]-2-메틸프로피온산 (2.7 g, 6.59 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (20.0 mL), 포타슘 카보네이트 (2.7 g, 19.54 mmol, 3.00 당량), CH3I (2.8 g, 19.73 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 20.0 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 소듐 클로라이드 (40.0 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 2.2 g (79%)의 tert-부틸 4-([2-플루오로-4-[(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노]페닐]카르보닐)피페라진-1-카르복시레이트를 황색 고체로 얻었다.

[1212] LC-MS (ES^+): m/z 424.05 [MH^+], t_R = 0.920 분, (1.90 분 작동).

[1213] 화학식: $C_{21}H_{30}FN_3O_5$ [423.22].

[1214] **4. tert-부틸 4-[(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-다이메틸-4-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페닐)카르보닐]피페라진-1-카르복시레이트의 합성**

[1215] 100.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-([2-플루오로-4-[(1-메톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)아미노]페닐]카르보닐)피페라진-1-카르복시레이트 (500.0 mg, 1.18 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아마이드 (5.0 mL), 4-아이소티오시아나토-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (404.3 mg, 1.77 mmol, 1.50 당량), t-BuOK (198.24 mg, 1.77 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 결과물인 용액을 100.0℃로 오일조에서 밤새 교반하였다. 그 후, 20.0 mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 결과물인 용액을 에틸 아세테이트 (40.0 mL)로 추출하고 유기층을 합하였다. 결과물인 혼합물을 소듐 클로라이드 (40.0 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합하고 진공 하에서 농축하였다. 이로부터 500.0 mg (68%)의 tert-부틸 4-[(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-다이메틸-4-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페닐)카르보닐]피

페라진-1-카르복시레이트를 황색 고체로 얻었다.

[1216] **5. 4-(3-[3-플루오로-4-[(피페라진-1-일)카르보닐]페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 하이드로클로라이드의 합성**

[1217] 50.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, tert-부틸 4-[(4-[3-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-5,5-다이메틸-4-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]-2-플루오로페닐)카르보닐]피페라진-1-카르복시레이트 (120.0 mg, 0.19 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (3.0 mL), 하이드로젼 클로라이드 (0 mg)를 넣었다. 결과물인 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 조질의 생성물 (mL)을 하기 조건으로 Prep-HPLC하여 정제하였다 (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5㎛,19*150mm; 이동상, 물(0.1%FA) 및 아세토니트릴 (8분 내에 최고 62.0%의 25.0% 아세토니트릴); 이로부터 89.9 mg (83%)의 4-(3-[3-플루오로-4-[(피페라진-1-일)카르보닐]페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 하이드로클로라이드를 황색 고체로 얻었다.

[1218] H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8.17-8.15 (d, J=5.4 Hz, 2H), 8.01-7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.46 (s,2H), 3.01-2.92 (d, J=28.5 Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.38 (s, 1H).

[1219] LC-MS (ES^+): m/z 520.05 [MH^+], t_R = 1.315 분, (3.0 분 작동).

[1220] 화학식: $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2S$ [519.14].

[1221] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트:22.

[1222] **6. 4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]부틸)피페라진-1-일]카르보닐]-3-플루오로페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴의 합성**

[1223] 50.0-mL 둥근-바닥 플라스크에, 4-(3-[3-플루오로-4-[(피페라진-1-일)카르보닐]페닐]-4,4-다이메틸-5-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 하이드로클로라이드 (150.0 mg, 0.27 mmol, 1.00 당량), CH3CN (5.0 mL), 포타슘 카보네이트 (149.1 mg, 1.08 mmol, 4.00 당량), NaI (40.5 mg, 1.00 당량), 5-(4-브로모부톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 (220.0 mg, 0.54 mmol, 2.00 당량)을 넣었다. 결과물인 용액을 70.0℃로 오일조에서 밤새 교반하였다. 조질의 생성물 (mL)을 하기 조건으로 Prep-HPLC하여 정제하여 (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): 컬럼, XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5㎛,19*150mm; 이동상, 물(0.1%FA) 및 아세토니트릴 (8분 내에 최고 62.0%인 25.0% 아세토니트릴); 검출기, UV 254nm. mL 생성물을 얻었다. 이로부터 27.2 mg (12%)의 4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-5-일]옥시]부틸)피페라진-1-일]카르보닐]-3-플루오로페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴을 백색 고체로 얻었다.

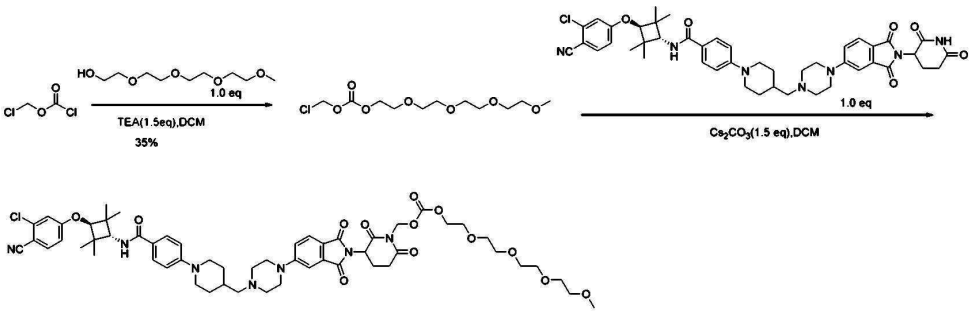
[1224] H-NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.04-7.95 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.34-7.33 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 5H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.68 (s, 6H).

[1225] LC-MS (ES^+): m/z 848.20 [MH^+], t_R = 3.304 분, (5.0 분 작동).

[1226] 화학식: $C_{41}H_{37}F_4N_7O_7S$ [847.24].

[1227] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트:37.

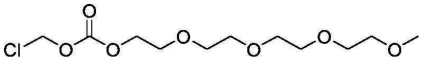
[1228] **화합물 450의 합성 스킴:**



[1229]

[1230] **실험:**

[1231] **단계 1: [클로로메틸 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 카보네이트]**

[1232] 

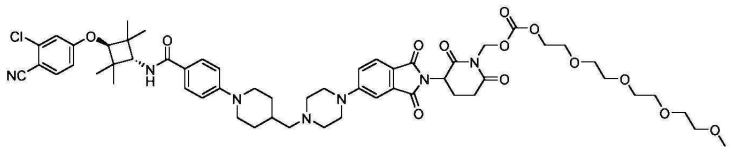
[1233] 디클로로메탄 (40 mL) 중의 클로로메틸 카르보노클로리데이트 (2.6 g, 20 mmol) 용액에 디클로로메탄 (5 ml) 중의 트리에틸아민 (2 g, 20 mmol) 및 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-올 (4.16 g, 20 mmol)의 혼합물을 0℃에서 적가하였다. 결과물인 반응 혼합물을 0℃로 0.5 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 tert-부틸 메틸 에테르 (100 ml)와 물 (60 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 합하고, 염수 (50 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 30 % 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 클로로메틸 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 카보네이트 (2.2 g, 수율 35.2%)를 무색 오일로 얻었다.

[1234] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.38 (s, 3H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.64-3.66 (m, 10H), 3.74-3.76 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 2H), 5.74 (s, 2H).

[1235] 화학식: $C_{11}H_{21}ClO_7$; 분자량: 300.73;

[1236] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 21.

[1237] **단계 2: [(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 카보네이트]**



[1238]

[1239] N,N-다이메틸포름아마이드 (6 mL) 중의 클로로메틸 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 카보네이트 (140 mg, 0.47mmol), N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (320 mg, 0.39 mmol) 및 세슘 카보네이트 (190 mg, 0.58mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)와 물 (40 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 합하고, 염수 (30 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2.5% 메탄올로 용리)로 정제하여 (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 카보네이트 (160 mg, 수율 38%)를 황색 고체로 얻었다.

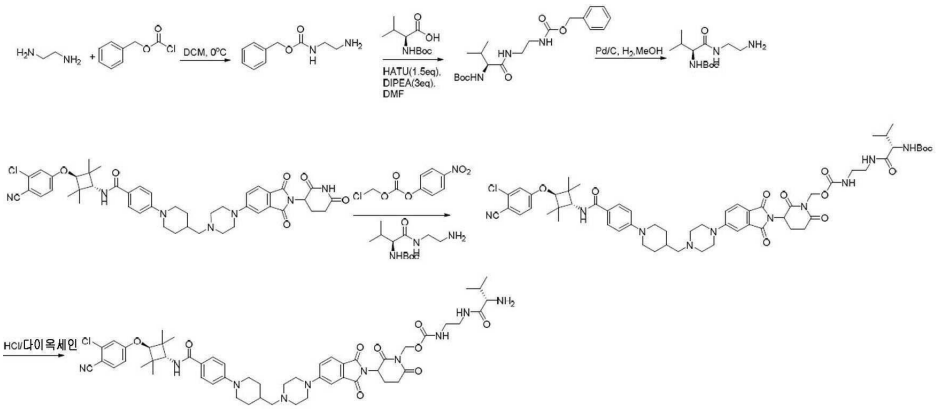
[1240] LC_MS: (ES^+): m/z 1084.7 $[M+H]^+$. t_R = 2.550 분.

[1241] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.77-1.83 (m, 3H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.21-2.22 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 3H), 2.73-2.85 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.31-3.33 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 15H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.19-4.21 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 5.67-5.69 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

[1242] 화학식: $C_{56}H_{70}ClN_7O_{13}$; 분자량: 1084.65;

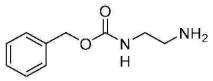
[1243] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 70.

[1244] **<u>화합물 448의 합성 스킴:</u>**

[1245] 

[1246] **실험:**

[1247] **단계 1: [벤질 (2-아미노에틸)카바메이트]**

[1248] 

[1249] 무수 디클로로메탄 (50 ml) 중의 에탄-1,2-디아민 (10 g, 166 mmol) 교반 용액에 디클로로메탄 (10 ml) 중의 벤질 클로로포르메이트 (2.83 g, 16.6 mmol)를 0℃에서 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물 용액 희석된 하이드로클로라이드 산 (1N)으로 pH 4-5이 될 때까지 산성화하고 에틸 아세테이트 (100 ml)로 추출하였다. 수성층을 수집하고 포화 소듐 하이드록사이드 용액으로 pH 9-10이 될 때까지 산성화하고 에틸 아세테이트 (50 ml x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 수집하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 벤질 (2-아미노에틸)카바메이트 (1.31g, 수율 40%)를 무색 오일로 얻었으며, 이는 다음 단계에 추가적인 정제없이 사용되었다.

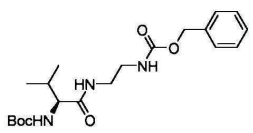
[1250] LC_MS: (ES$^+$): m/z 195.2 [M+H]$^+$. t_R = 1.198 분.

[1251] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.787 (t, *J* =6.0 Hz, 2H), 3.14-3.28 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H).

[1252] 화학식: $C_{10}H_{14}N_2O_2$; 분자량: 194.23;

[1253] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 11.

[1254] **단계 2:**

[1255] 

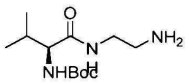
[1256] 무수 N,N-다이메틸포름아마이드 (4 ml) 중의 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민 (797mg, 6.18mmol), 벤질 (2-아미노에틸)카바메이트 (400 mg, 2.06 mmol) 및 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄산 (447 mg, 2.06 mmol)의 교반 용액에 HATU (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트) (1.56 g, 4.12 mmol)를 실온에서 첨가하고 20 분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 염수 (30 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올로 용리)로 정제하여 화합물 448-2 (670 mg, 수율 83%)를 백색 고체로 얻었다.

[1257] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.88 (d, J =6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J =6.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.07-2.15 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 4H), 3.85 (t, J =1.2 Hz, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H).

[1258] 화학식: $C_{20}H_{31}N_3O_5$; 분자량: 393.48;

[1259] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 28.

[1260] **단계 3: [(S)-tert-부틸 (1-((2-아미노에틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트]**

[1261] 

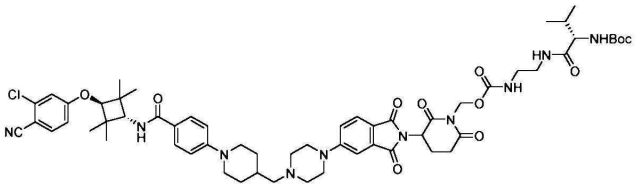
[1262] 탄소 상의 팔라듐 (10%, 200 mg)에 메탄올 (20 ml) 중의 화합물 448-2 (670 mg, 1.70 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물 수소 분위기 (수소 풍선)하에서 실온으로 밤새 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 탄소 상의 팔라듐을 여과를 통해 제거하고 메탄올 (5 ml x2)로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축하여 (S)-tert-부틸 (1-((2-아미노에틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트 (470 mg, 조질물)를 무색 오일로 얻었으며, 이는 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

[1263] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 0.92 (d, J =6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J =6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.84 (t, J =5.6 Hz, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H).

[1264] 화학식: $C_{12}H_{25}N_3O_3$; 분자량: 259.35;

[1265] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 21.

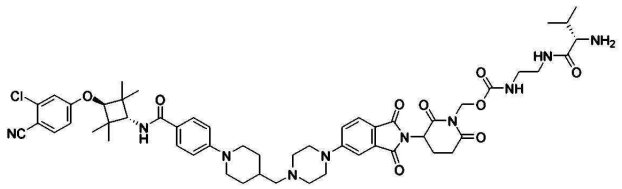
[1266] **단계4: (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)에틸)카바메이트**

[1267] 

[1268] 디클로로메탄 (8 ml) 및 아세토니트릴 (1 ml) 중의 세슘 카보네이트 (179 mg, 0.55 mmol), N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드 (300 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 질소 하에서 클로로메틸 (4-니트로페닐) 카보네이트 (102 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물에 (S)-tert-부틸 (1-((2-아미노에틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트 (93 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고 결과물인 혼합물을 질소 하에서 2 시간 동안 계속 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 ml)와 물 (20 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고, 염수 (30 ml)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2.5% 메탄올로 용리)로 정제하여 원하는 생성물 (240 mg, 수율 59%)을 황색 고체로 얻었다.

[1269] LC_MS: (ES$^+$): m/z 1135.7 [M+H]$^+$. t_R = 2.578 분.

[1270] **단계 5: [(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)에틸)카바메이트]**

[1271] 

[1272] 디클로로메탄 (6 ml) 중의 (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)에틸)카바메이트 (230 mg, 0.20 mmol) 용액을 디옥산 (2 ml) 중의 4M 하이드로젠 클로라이드에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물 용액을 포화 소듐 바이카보네이트 용액으로 pH 9-10이 될 때까지 산성화하고 디클로로메탄 (15 ml x 2)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수 (30 ml)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2.5% 메탄올로 용리)로 정제하여 (3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)에틸)카바메이트 (140 mg, 수율 67%)를 황색 고체로 얻었다.

[1273] LC_MS: (ES$^+$): m/z 1035.6 [M+H]$^+$. t_R = 2.215 분.

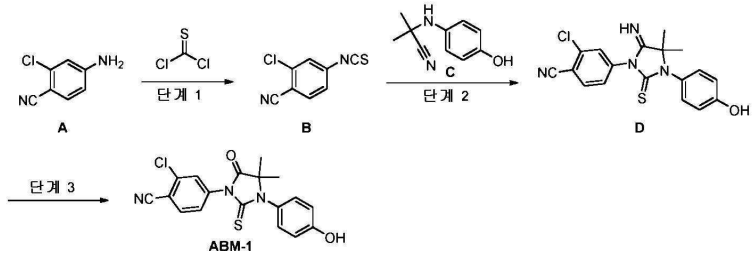
[1274] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.76 (d, *J* =6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* =6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.80-1.87 (m, 4H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.21 (d, *J* =6.0Hz, 2H), 2.50 (s, 4H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.76-2.85(m, 3H), 2.90 (d, *J* =5.2 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 3H), 3.11 (t, *J* =6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.86 (d, *J* =12.0 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.55-5.61 (m, 2H), 6.95 (d, *J* =9.2 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* =8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* =8.8 Hz, 2H).

[1275] 화학식: $C_{54}H_{67}ClN_{10}O_9$; 분자량: 1035.62;

[1276] HNMR 데이타로부터의 총 H 카운트: 67.

[1277] **ABM 모이어티의 합성**

[1278] **ABM-1: 2-클로로-4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴**

[1279] 

[1280] 단계 1: 2-클로로-4-아이소티오시아나토벤조니트릴 (**B**)의 합성.

[1281] 디클로로메탄 (9 mL) 중의 4-아미노-2-클로로벤조니트릴 (**A**, 1 g, 6.55 mmol) 용액에 소듐 바이카보네이트 (2.21 g, 26.31 mmol) 및 물 (9 mL)을 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 0℃로 냉각하고, 여기에 티오포스겐 (817

mg, 7.11 mmol)을 30 분 내에 0℃에서 적가하였다. 그 후, 결과물인 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (200 mL)으로 희석하고, 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후, 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v: v = 1: 30))로 정제하여 원하는 생성물 (수율: 71%)을 얻었다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (m, 1H);

[1282] 단계 2: 2-클로로-4-[3-(4-하이드록시페닐)-5-이미노-4, 4-다이메틸-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]벤조니트릴 (**D**)의 합성.

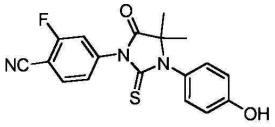
[1283] 톨루엔 (5 mL) 중의 2-클로로-4-아이소티오시아나토벤조니트릴 (**B**, 399 mg, 2.05 mmol)의 교반 용액에 2-[(4-하이드록시페닐)아미노]-2-메틸프로판니트릴 (**C**, 300 mg, 1.70 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘 (312 mg, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 결과물인 용액을 오일조에서 100℃로 교반하고 동일한 온도에서 16h 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 조질의 잔류물을 얻었으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v: v =1:1))로 정제하여 원하는 생성물 (수율: 48%)을 갈색 고체로 얻었다. LC-MS (ES^+): m/z 370.95 [MH^+], t_R =0.74 분 (2.0 분 작동);

[1284] 단계 3: 2-클로로-4-[3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소- 2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]벤조니트릴 (**ABM-1**)의 합성.

[1285] 메탄올 (6 mL) 중의 2-클로로-4-[3-(4-하이드록시페닐)-5-이미노-4, 4-다이메틸-2-술파닐리딘이미다졸리딘-1-일]벤조니트릴 (**D**, 300 mg, 0.81 mmol)의 교반 용액에 수성 하이드로젼 클로라이드 (2N, 3.0 mL)를 첨가하였다. 그 후, 결과물인 용액을 오일조에서 100℃로 가열하고 동일한 온도에서 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (60 mL x 3)로 추출하고, 물 (50 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하여 표제 생성물 (수율: 93%)을 황색 고체로 얻었으며, 이는 어떠한 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. LC-MS (ES^+): m/z 372.00 [MH^+], t_R =0.97 분 (2.0 분 작동).

[1286] 달리 나타내지 않는 한, 하기 중간체 및 이들의 유사체 (예를 들어, 할로겐과 같은 치환체를 갖는 유사체를 들 수 있으며,이로서 한정하는 것은 아니다)는 상응하는 출발물질 및 시약(reagent)을 이용하여 ABM-1의 합성에 대하여 상기한 것과 유사한 절차에 따라 합성하였다.

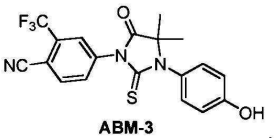
[1287] **ABM-2: 2-플루오로-4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴:**



ABM-2

[1288] .

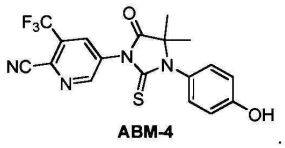
[1289] **ABM-3: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:**



ABM-3

[1290] .

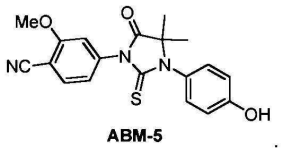
[1291] **ABM-4: 5-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:**



ABM-4

[1292]

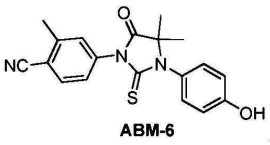
[1293] ABM-5: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-메톡시벤조니트릴:



ABM-5

[1294]

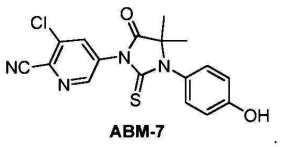
[1295] ABM-6: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-메틸벤조니트릴:



ABM-6

[1296]

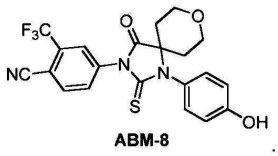
[1297] ABM-7: 3-클로로-5-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)피콜리노니트릴:



ABM-7

[1298]

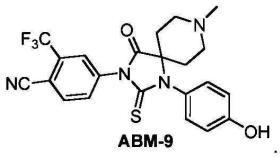
[1299] ABM-8: 4-(1-(4-하이드록시페닐)-4-옥소-2-티옥소-8-옥사-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-8

[1300]

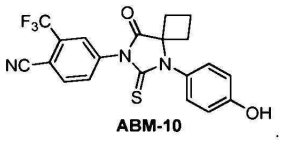
[1301] ABM-9: 4-(1-(4-하이드록시페닐)-8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-9

[1302]

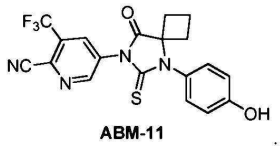
[1303] ABM-10: 4-(5-(4-하이드록시페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴



ABM-10

[1304]

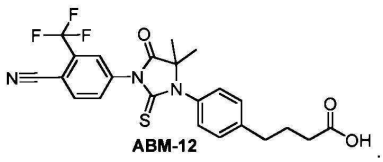
[1305] ABM-11: 5-(5-(4-하이드록시페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



ABM-11

[1306]

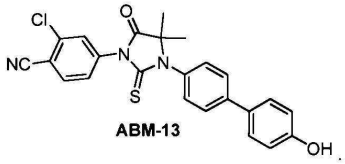
[1307] ABM-12: 4-(4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-다이메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)페닐)부탄산:



ABM-12

[1308]

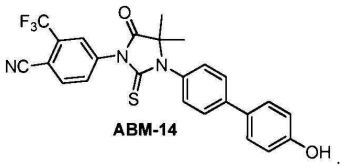
[1309] ABM-13: 2-클로로-4-(3-(4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴:



ABM-13

[1310]

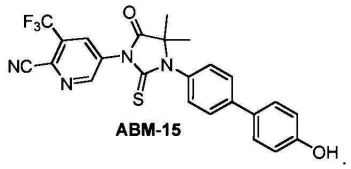
[1311] ABM-14: 4-(3-(4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-14

[1312]

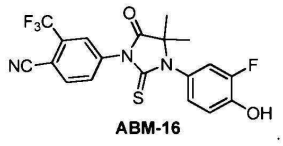
[1313] ABM-15: 5-(3-(4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



ABM-15

[1314]

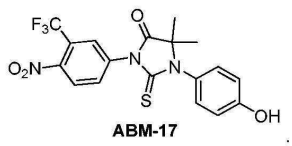
[1315] ABM-16: 4-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-16

[1316]

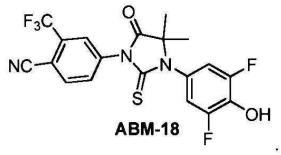
[1317] ABM-17: 1-(4-하이드록시페닐)-5,5-다이메틸-3-(4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온:



ABM-17

[1318]

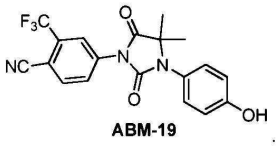
[1319] ABM-18: 4-(3-(3,5-디플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-18

[1320]

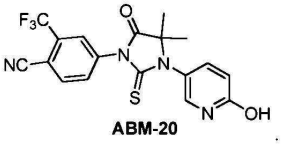
[1321] ABM-19: 4-(3-(4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-2,5-다이옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-19

[1322]

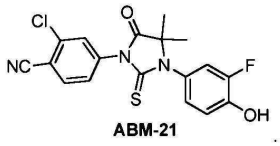
[1323] ABM-20: 4-(3-(6-하이드록시피리딘-3-일)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-20

[1324]

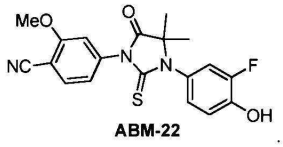
[1325] ABM-21: 2-클로로-4-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조니트릴:



ABM-21

[1326]

[1327] ABM-22: 4-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-메톡시벤조니트릴:



ABM-22

[1328]

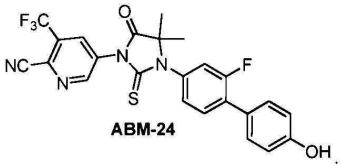
[1329] ABM-23: 5-(3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



ABM-23

[1330]

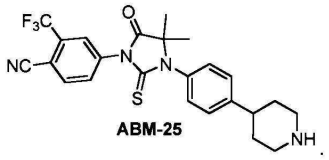
[1331] ABM-24: 5-(3-(2-플루오로-4'-하이드록시바이페닐-4-일)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-3-(트리플루오로메틸)피콜리노니트릴:



ABM-24

[1332]

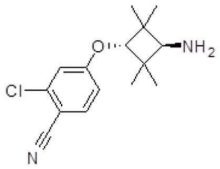
[1333] ABM-25: 4-(4,4-다이메틸-5-옥소-3-(4-(피페리딘-4-일)페닐)-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴:



ABM-25

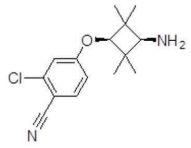
[1334]

[1335] ABM-26: 트랜스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴.



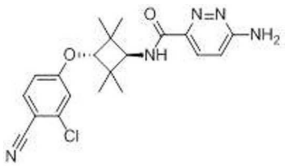
[1336]

[1337] ABM-27: 시스-2-클로로-4-[3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부톡시]벤조니트릴



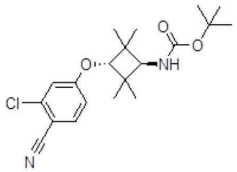
[1338]

[1339] ABM-28: 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리다진-3-카르복사미드



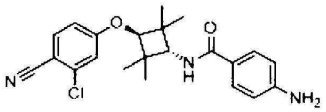
[1340]

[1341] ABM-29: 트랜스 tert-부틸 N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바메이트.



[1342]

[1343] ABM-30: 트랜스 4-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드



[1344]

[1345] 단계 1: *tert*-부틸 (4-((*트랜스*-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)카바메이트의 합성.

[1346] 메틸렌 디클로라이드 (40 mL) 중의 4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)벤조산 (1.50 g, 6.34 mmol)의 서스펜션에 *N*,*N*-디아이소프로필에틸아민 (3.30 mL, 19.0 mmol)을 넣고, 그 후에 4-(*트랜스*-3-아미노-2,2,4,4-테트라메틸사

이클로부톡시)-2-클로로벤조니트릴 하이드로클로라이드 (2.0 g, 6.34 mmol)를 넣었다. 혼합물을 수 분 동안 교반하고, 그 후에 HATU (2.41 g, 6.34 mmol)을 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 메틸렌 디클로라이드 (40 mL)로 희석하고, 수성 1N HCl (2 x), 포화 수성 소듐 바이카보네이트 (2 x), 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 조질의 생성물을 다음 단계에 사용하였다;

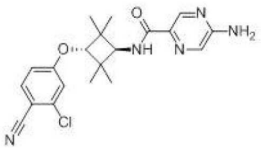
[1347] 단계 2: 트랜스 4-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드의 합성.

[1348] 디옥산 (1.38 mL, 40.0 mmol) 중의 4M HCl을 MeOH (2 mL) 중의 *tert*-부틸 (4-((*트랜스*-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카바모일)페닐)카바메이트 (2.00 g, 4.01 mmol)의 예비-혼합된 용액에 첨가하고 반응이 완료될 때까지 1 시간 동안 실온에서 교반되도록 놓아 두었다. 반응 혼합물 진공에서 농축하여 고체로 되었으며, 이는 DCM 중의 5% MeOH으로 용해되었다. 유기층을 소듐 바이카보네이트 (2 x)로 세척하고,

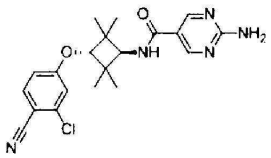
[1349] Biotage Universal 상 분리기(Phase Separator)를 통해 여과하고, 그 후 진공에서 농축하여 고체로 되었다. 조질의 생성물을 EtOH/헵탄으로 재결정화하여 원하는 생성물을 백색 고체 (1.2 g, 75% 수율)로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) d 7.72 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.45, 8.71 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.22 (s, 6H). LC-MS (ES+): *m/z* 398.16/400.15 [MH^+].

[1350] 달리 나타내지 않는 한, 하기 중간체 및 이들의 유사체 (예를 들어, 할로겐과 같은 치환체를 갖는 유사체를 들 수 있으며, 이에 제한되지 않는다)는 상응하는 출발물질 및 시약을 이용하여 **ABM-30**의 합성에 대하여 상기한 것과 유사한 절차에 따라 합성하였다.

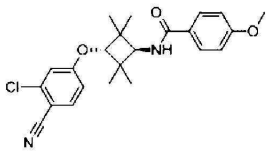
[1351] **ABM-31: 트랜스 5-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피라진-2-카르복사미드**

[1352] 

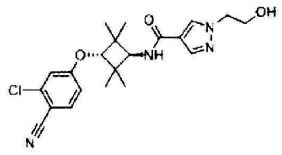
[1353] **ABM-32: 트랜스 2-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리미딘-5-카르복사미드**

[1354] 

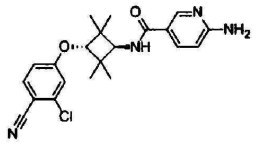
[1355] **ABM-33: 4-메톡시-N-[(1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드**

[1356] 

[1357] **ABM-34: 트랜스 1-(2-하이드록시에틸)-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]-1H-피라졸-4-카르복사미드**

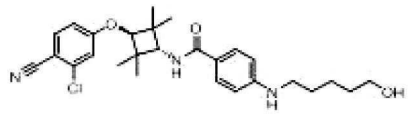
[1358] 

[1359] ABM-35: 트랜스 6-아미노-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]피리딘-3-카르복사미드.



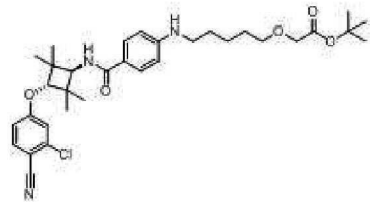
[1360]

[1361] ABM-36: 트랜스 4-[(5-하이드록시펜틸)아미노]-N-[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]벤즈아마이드



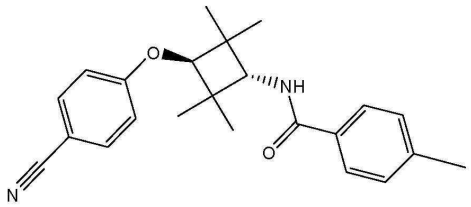
[1362]

[1363] ABM-37: 트랜스 tert-부틸 2-({5-[(4-{[3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸]카바모일}페닐)아미노펜틸}옥시)아세테이트



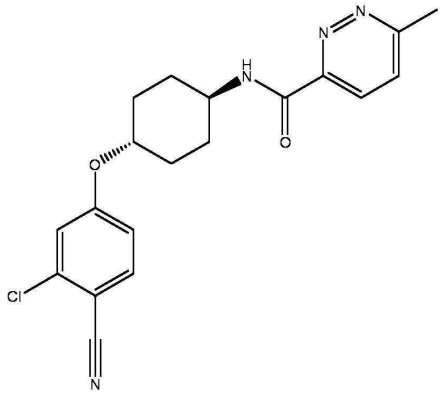
[1364]

[1365] ABM-38: N-((1r,3r)-3-(4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-메틸벤즈아마이드



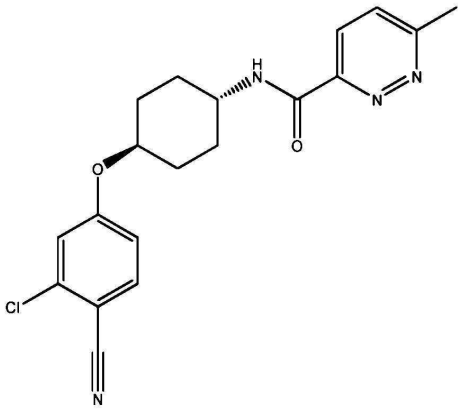
[1366]

[1367] ABM-39: N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-메틸피리다진-3-카르복사미드



[1368]

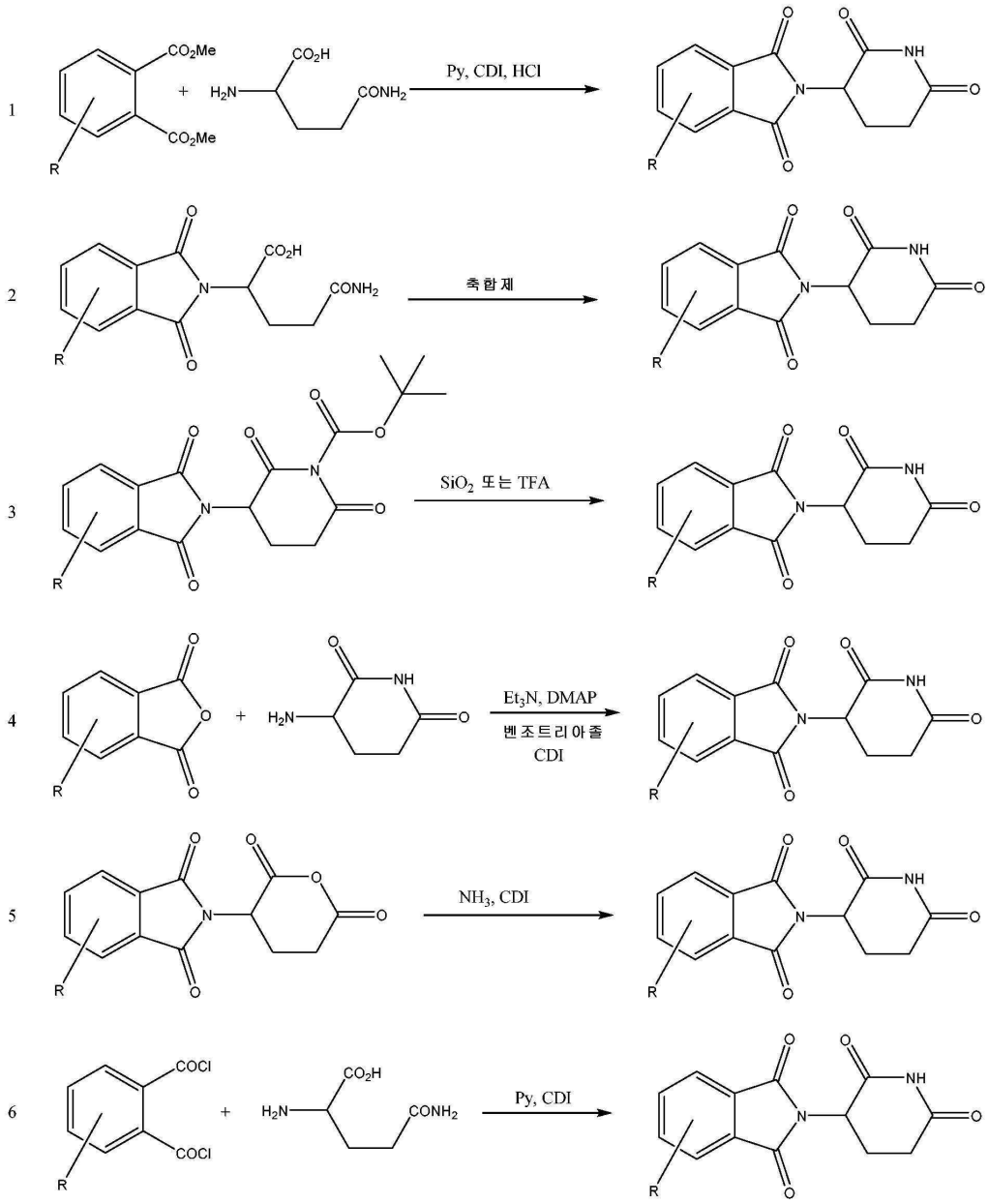
[1369] ABM-40: N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-메틸피리다진-3-카르복사미드



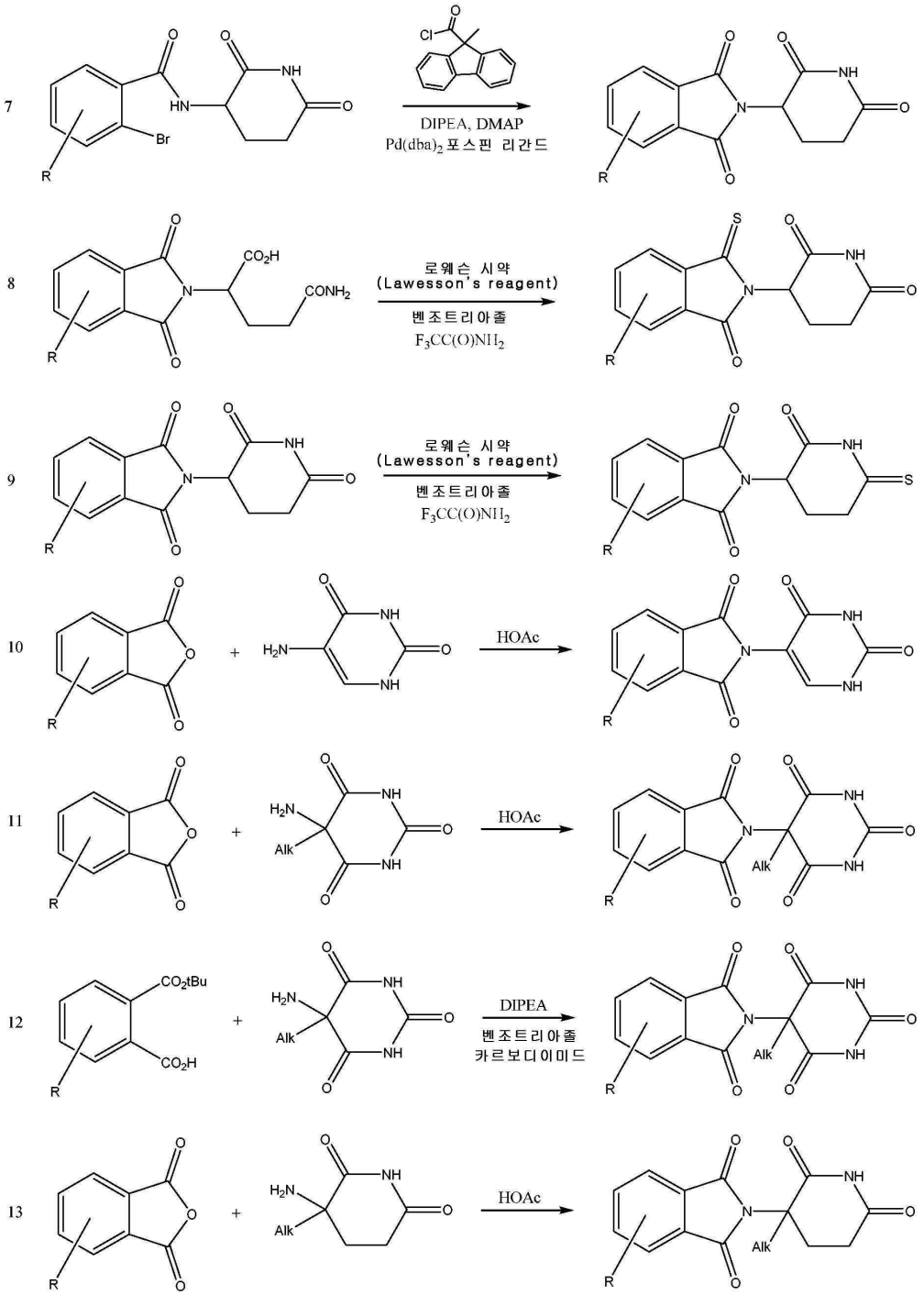
[1370]

[1371] CLM 모이어티의 합성

[1372] 본원에 기재된 바와 같은 CLM을 제조하기 위한 일부 비-제한적인 예시적인 방법을 아래에 요약한다.

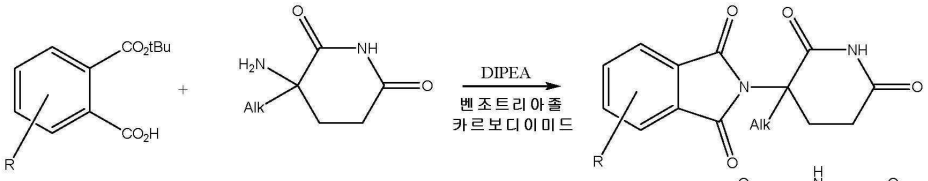


[1373]

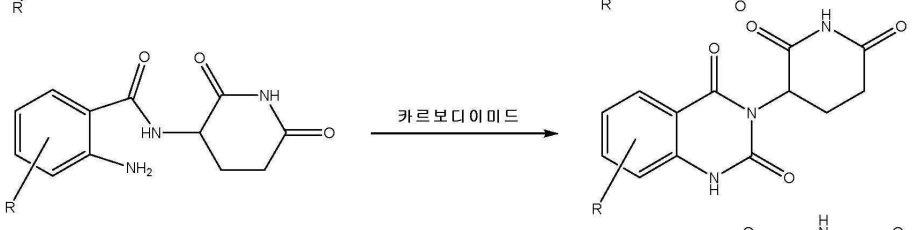

7
DIPEA, DMAP
Pd(dba)2 포스핀 리간드
8
로웨슨 시약
(Lawesson's reagent)
벤조트리아졸
F3CC(O)NH2
9
로웨슨 시약
(Lawesson's reagent)
벤조트리아졸
F3CC(O)NH2
10
HOAc
11
HOAc
12
DIPEA
벤조트리아졸
카르보디이미드
13
HOAc

[1374]

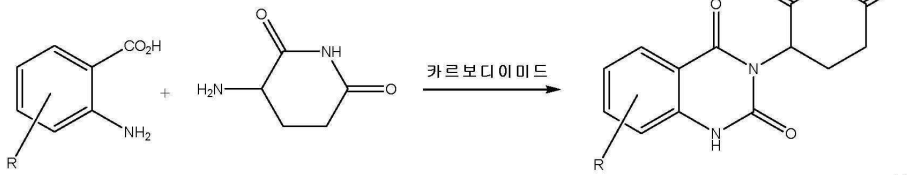
14



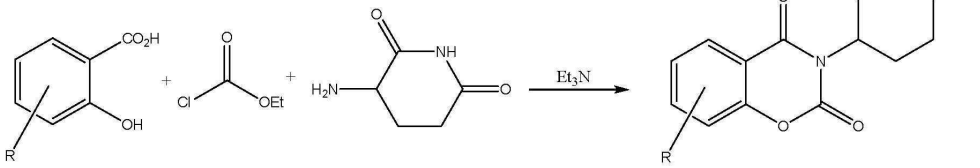
15



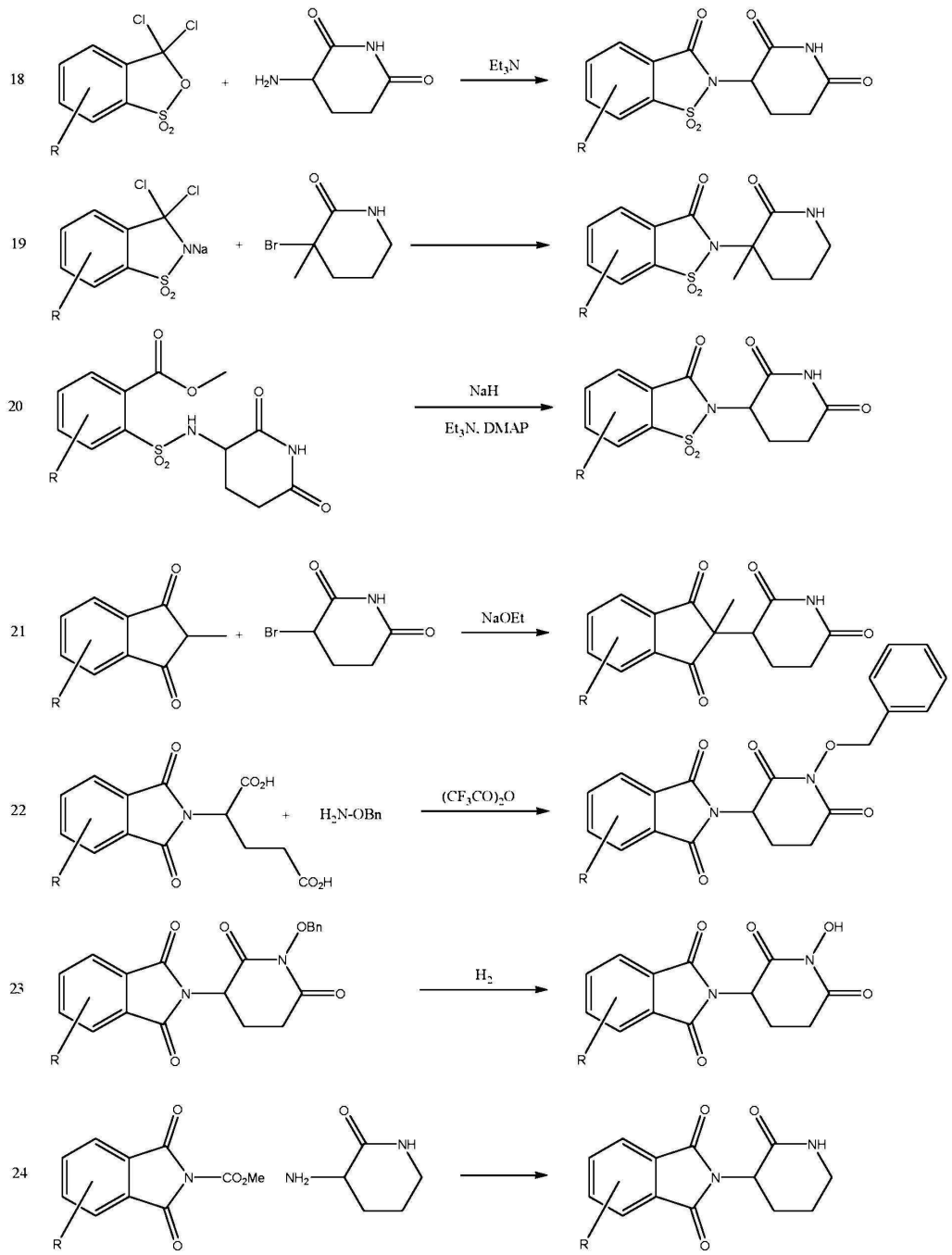
16



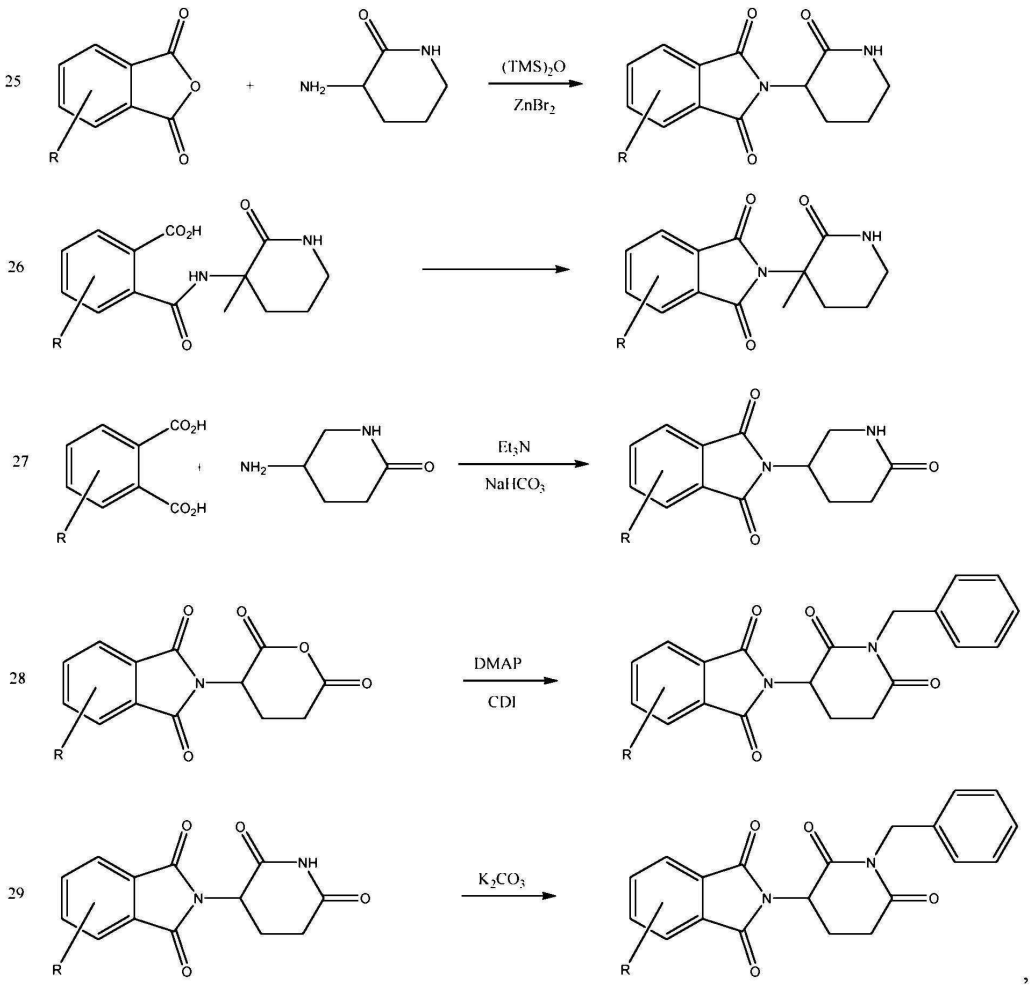
17



[1375]



[1376]



[1377]

[1378] 여기서 R은 1-4개의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로, 이중 하나는 ABM, 화학적 링커기 (L), ULM, CLM (또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 개질된다.

[1379] 대표 반응 1에 나타낸 바와 같이, 다이메틸 프탈레이트 유도체는 글루타민 (라세미화합물 또는 거울상이성질체) 또는 글루타민 유사체와 축합될 수 있고, 그 후 제제, 예컨대 카르보닐 디이미다졸과 추가로 반응하여 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성한다.

[1380] 대안적으로는 대표 반응 2에 나타낸 바와 같이, 상기한 초기 축합에서 생성된 중간체인 프탈이미드를 별도로 제조 및/또는 분리하고, 그 후 탈수제, 예컨대 트리플루오로아세트아마이드, $POCl_3$ 또는 아세트산 무수물과 반응시켜서 원하는 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성할 수 있다. 또한 탈수 단계 전에, 같은 타입의 중간체인 프탈이미드를 로웨슨 시약(Lawesson's reagent)과 반응시켜서 대표 반응 8 및 9에 나타낸 바와 같은 티오 유사체를 제공할 수 있다.

[1381] 대표적인 실시예 3에 나타낸 N^1-BOC 종과 같은 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체의 보호된 예는 이 경우에, 시약 예컨대 TFA 또는 실리카를 사용하여 목적물인 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체를 나타내도록 탈보호될 수 있다.

[1382] 대표적인 실시예 4에 나타낸 것과 같은 프탈산 무수물은 아민, 예컨대 3-아미노피페리딘-2,6-디온과의 반응으로 개환(ring-open)되어 중간체인 카르복시레이트 종을 형성할 수 있으며, 중간체인 카르복시레이트 종은 카르보닐디이미다졸 및 벤조트리아졸로 처리되어 목적물인 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성할 수 있다. 대안적으로는, 두 성분을 아세트산의 존재하에서 합하여(combine) 대표 반응 13에 나타낸 바와 같은 원하는 생성물을 제공할 수 있다.

[1383] 유사한 반응에서, 대표 반응 5에 나타낸 바와 같은 무수물 유도체는 아민 (나타낸 실시예에서 암모니아), 그리고 그 후에 카르보닐디이미다졸과 반응하여 원하는 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인

돌-1,3-디온 유도체를 형성할 수 있다.

[1384] 프탈로일 클로라이드가 이용가능한 경우에, 글루타민 (라세미화합물 또는 거울상이성질체) 또는 글루타민 유사체와의 직접적인 축합이 가능하며, 그 후에 제제, 예컨대 카르보닐 디이미다졸과 반응하여 대표 반응 6에 나타낸 바와 같은 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체를 형성한다.

[1385] *o*-브로모벤즈아마이드는 팔라듐 촉매 및 관련 포스핀 리간드의 존재하에 대표 반응 7에 나타낸 산 클로라이드와 같은 CO의 공급원과 반응하여 목적하는 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체를 생성할 수 있다. 대안적으로는 CO 가스 자체가 로듐 (II) 촉매 및 실버 카보네이트와 함께 사용되어 목적하는 생성물을 제공할 수 있다.

[1386] 2-(2,4-다이옥소-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-5-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 및 5-(1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일)-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체는 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체에 대하여 상기한 방법 중 일부와 유사한 수단으로 제조될 수 있다. 대표 반응 20 및 21에서, 아세트산의 존재 하에서, 프탈산 무수물은 5-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-2,4-디온 또는 5-아미노-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체와 각각 반응하여 목적으로 하는 생성물을 형성할 수 있다.

[1387] 대안적으로는, 5-(1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일)-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체는 대표 반응 12에 나타낸 바와 같이, 후니그(Hunig) 염기, 카르보디이미드 및 벤조트리아졸의 존재하에 5-아미노-1,3-디아지난-2,4,6-트리온 유도체와 프탈산 모노 tert-부틸 에스테르의 반응으로 제조될 수 있다. 대표 반응 14에 나타낸 바와 같이 프탈산 모노 tert-부틸 에스테르로부터의 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체의 제조에 유사한 조건이 사용될 수 있다.

[1388] 화합물, 예컨대 3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-2,4-디온은 대표 반응 16에서와 같이 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 카르보디이미드의 반응에 의해 안트라닐산 유도체로부터 제조될 수 있다. 대표 반응 15에 나타낸 바와 같이, 중간체인 벤즈아마이드 생성물을 분리하고 (또는 별도로 제조하고) 카르보디이미드와 추가적으로 반응시켜서 3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴나졸린-2,4-디온을 생성할 수 있다.

[1389] 대표 반응 17에 나타낸 바와 같이, 3-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-3,4-디하이드로-2H-1,3-벤조옥사진-2,4-디온 유사체는 클로로포르메이트를 이용하여 살랄실산을 활성화하고 그 후에, 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 축합하여 제조할 수 있다.

[1390] 대표 반응 18에 나타낸 바와 같이, 3,3-디클로로-2,1λ^6-벤즈옥사티올레-1,1-디온(3,3-Dichloro-2,1λ^6-benzoxathiole-1,1-diones)은 2-설포벤조산과 $POCl_3$ 및 PCl_5의 반응으로 제조될 수 있다. 이들 화합물은 아미노 유도체와 반응하여, 예를 들어, 목적하는 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1λ^6-벤조티아졸-1,1,3-트리온 유도체를 생성할 수 있다.

[1391] 대표 반응 19에 나타낸 바와 같이, 사카린 유도체의 음이온을 친전자체, 예컨대 3-브로모-3-메틸피페리딘-2-온으로 알킬화하여 목적으로 하는 2-(3-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1λ^6-벤조티아졸-1,1,3-트리온 유도체를 생성할 수 있다.

[1392] 또한, 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1λ^6,2-벤조티아졸-1,1,3-트리온의 유도체는 메틸 2-[(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)설파모일]벤조에이트와 강염기, 예컨대 소듐 하이드라이드의 반응으로 제조될 수 있다 (대표 반응 20 참조).

[1393] 대표 반응 21에 나타낸 바와 같이, 2-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-1,3,디온 유도체를 소듐 에톡사이드로 탈양성자화(deprotonation)한 후, 친전자체, 예컨대 3-브로모피페리딘-2,6-디온과의 반응으로 3-(2-메틸-1,3-다이옥소-1H-인덴-2-일)피페리딘-2,6-디온을 수득한다.

[1394] 2-[1-(벤질옥시)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,4-디온과 같은 N^1-치환된 화합물의 제조 (대표 반응 22)는 2-(1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-일)펜탄디오익산(2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)pentanedioic acid)과 트리플루오로아세트산 무수물의 반응으로 달성될 수 있다.

[1395] 결국, 2-[1-(벤질옥시)-2,6-다이옥소피페리딘-3-일]-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,4-디온 (대표 반응 23)과 같은 분자는 수소화 조건하에서 벤질 제거의 대상이 되어 2-(1-하이드록시-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온과 같은 N^1-하이드록시 유사체가 얻어질 수 있다.

[1396] 대표 반응 24에서, 메틸 1,3-다이옥소-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-2-카르복시레이트 (및 유사체)는 3-아미노피페리딘-2-온과 반응하여 2-(2-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온을 제공한다.

[1397] 동일한 아민이 또한 프탈산 무수물 유도체와 루이스 산, 예컨대 징크 브로마이드 및 트리메틸실릴 에테르의 존재하에서 반응하여 대표 반응 25에 나타낸 바와 동일한 타입의 생성물을 수득할 수 있다. 분리되거나 또는 다르게 제조되면 이 반응으로부터의 중간 생성물 (대표 반응 26)은 탈수제를 사용하여 완전 고리화(full cyclization)될 수 있다.

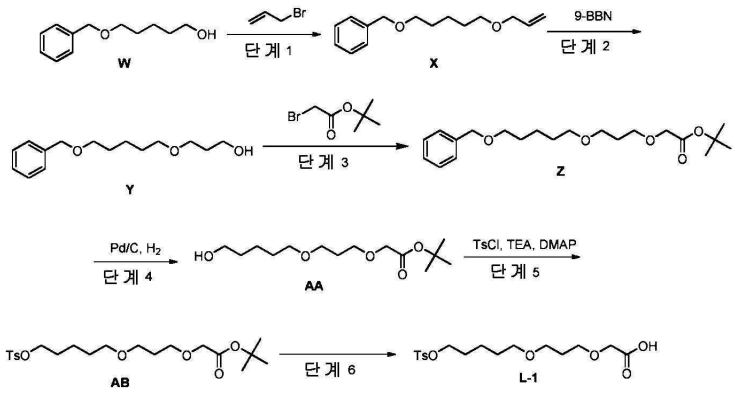
[1398] 대표 반응 27에 나타낸 2-(6-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온과 같은 이성질체 유도체는 프탈산과 5-아미노피페리딘-2-온의 반응으로 얻을 수 있다.

[1399] N^1-치환된 화합물, 예컨대 2-(1-벤질-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,4-디온 (대표 반응 28 및 29)의 제조는 복수의 루트를 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 무수 (2-(2,6-다이옥소옥산-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온)은 DMAP의 존재 하에서 3-아미노피페리딘-2,6-디온과 축합될 수 있고, 카르보닐디이미다졸 (대표 반응 28) 또는 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-아이소인돌-1,3-디온 유도체는 대표 반응 29에 나타낸 바와 같이 염기 존재 하에서 친전자체, 예컨대 벤질 브로마이드로 알킬화될 수 있다.

[1400] 일부 경우에, 목적하는 물질의 제조를 용이하게 하기 위해 보호기 전략 및/또는 작용기 상호 전환 (functional group interconversions, FGI)이 필요할 수 있다. 이러한 화학 공정은 유기 합성 화학자에게 잘 알려져 있으며, 이들 중 많은 것은 "Greene Protective Groups in Organic Synthesis"Peter GM Wuts와 Theodora W. Greene (Wiley) 및 "Organic Synthesis: The Disconnection Approach "Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley)과 같은 문헌에서 찾아볼 수 있다.

[1401] **링커 합성의 케미스트리, L**

[1402] **L-1: 2-(3-(5-(토실옥시)펜틸옥시)프로폭시)아세트산**



[1403]

[1404] 단계 1: ({[5-(프로프-2-엔-1-일옥시)펜틸]옥시}메틸)벤젠의 합성

[1405] N,N-다이메틸포름아마이드 (50 mL) 중의 5-(벤질옥시)펜탄-1-올 (**W**, 4.0 g, 20.59 mmol)의 교반 용액에 소듐 하이드라이드 (1.24 g, 51.67 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에서 분획으로 첨가하였다. 그 후, 결과물인 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 3-브로모프로프-1-엔(3.71 g, 30.67 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물으로 60℃로 오일조에서 밤새 교반하였다. LC-MS은 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 그 후에 물 (100 mL)로 켄칭하고, 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 소듐 클로라이드 (60 mL)의 포화 수성 용액으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1:40))로 정제하여 4.57 g의 **X**를 얻었다. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.36(s, 4 H), 7.32 (m, 1 H), 5.98 (m, 1 H), 5.33 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.99

(m, 2H), 3.53 (m, 4H), 1.72 (m, 4H), 1.52 (m, 2H). LC-MS (ES^+): m/z 235.00 [MH^+], t_R = 1.18 분 (2.0 분 작동).

[1406] 단계 2: 3-{[5-(벤질옥시)펜틸]옥시}프로판-1-올 (**Y**)의 합성

[1407] 질소 분위기 하에서 0℃에서 교반하면서, 9-BBN (THF 중에서 0.5 M, 77 mL)를 함유하는 250-mL 둥근-바닥 플라스크에 무수 테트라하이드로퓨란 (20 mL) 중의 ({[5-(프로프-2-엔-1-일옥시)펜틸]옥시}메틸)벤젠 (**X**, 3.0 g, 12.80 mmol) 용액을 첨가하였다. 결과물인 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 메탄올 (15 mL, 30% 소듐 하이드록사이드 및 30% H_2O_2 함유)을 상기 반응에 첨가하고 결과물인 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다.

[1408] 그 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 소듐 클로라이드의 포화 수용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v: v = 1:1))로 정제하여 1.96 g의 **Y**를 연황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ7.34 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.65 (bs, 1 H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.50 (m, 2H). LC-MS (ES^+): m/z 253.17 [MH^+], t_R = 1.44 분 (2.6 분 작동).

[1409] 단계 3: tert-부틸 2-(3-{[5-(벤질옥시)펜틸]옥시}프로폭시)아세테이트 (**Z**)의 합성

[1410] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 3-{[5-(벤질옥시)펜틸]옥시}프로판-1-올 (**Y**, 3.7 g, 14.66 mmol)의 교반 용액에 물 중의 NaOH 용액 (37%, 30 mL), 그 후, tert-부틸 2-브로모아세테이트 (11.39 g, 58.39 mmol) 및 TBACl (4.17 g)을 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS은 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 그 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 소듐 클로라이드의 포화 수용액 (60 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1:2))로 정제하여 3.2g의 **Z**를 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ7.34(s, 4 H), 7.29 (m, 1 H), 4.50 (s, 4H), 4.3 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (m, 2H). LC-MS (ES^+): m/z 367.25 [MH^+], t_R = 1.28 분 (2.0 분 작동).

[1411] 단계 4: tert-부틸 2-[3-[(5-하이드록시펜틸)옥시]프로폭시]아세테이트 (**AA**)의 합성

[1412] 메탄올 (30 mL) 중의 tert-부틸 2-(3-{[5-(벤질옥시)펜틸]옥시}프로폭시)아세테이트 (**Z**, 3.2 g, 8.73 mmol)의 교반 용액에 AcOH (1.5 mL), 탄소 상의 팔라듐 (1.5 g)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 그 후, 수소를 반응 혼합물에 수소 풍선에 의해 도입하고 상기 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 고체 물질을 여과하여 제거하고, 용액을 진공 하에서 농축하여 2.3 g의 **AA**를 연황색 오일로 수득하였으며, 이는 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. LC-MS (ES^+): m/z 277.10 [MH^+], t_R = 0.86 분 (2.0 분 작동).

[1413] 단계 5: tert-부틸 2-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세테이트 (**AB**)의 합성

[1414] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 tert-부틸 2-[3-[(5-하이드록시펜틸)옥시]프로폭시]아세테이트 (**AA**, 2.3 g, 8.32 mmol)의 교반 용액에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (3.17 g, 16.63 mmol), 트리에틸아민 (2.52 g, 24.90 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘 (203 mg, 1.66 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 결과물인 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1:2)로 정제하여 2.6 g의 **AB**를 황색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.51 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (m, 2H). LC-MS (ES^+): m/z 431.20 [MH^+], t_R = 1.21 분 (2.0 분 작동).

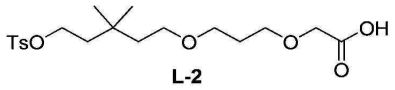
[1415] 단계 1: 2-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세트산(**L-1**)의합성

[1416] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 tert-부틸 2-[3-({5-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]펜틸}옥시)프로폭시]아세테이트 (**AB**,

1.3 g, 3.02 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산(10 mL)을 실온에서 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 1.5 g (조질물)의 **L-1**을 수득하였으며, 이는 임의의 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용되었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 375.34 [MH^+], t_R = 1.39 분 (2.6 분 작동).

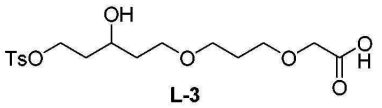
[1417] 하기 링커 (L)는 **L-1**의 제조에 대한 것과 유사한 방식으로 제조되었다.

[1418] **L-2: 2-(3-(3,3-다이메틸-5-(토실옥시)펜틸옥시)프로폭시)아세트산**



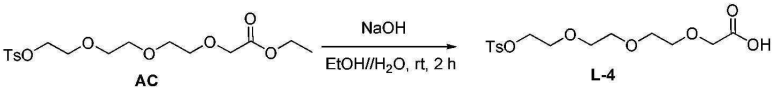
[1419] .

[1420] **L-3: 2-(3-(3-하이드록시-5-(토실옥시)펜틸옥시)프로폭시)아세트산**



[1421] .

[1422] **L-4: 2-(2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)에톡시)아세트산**

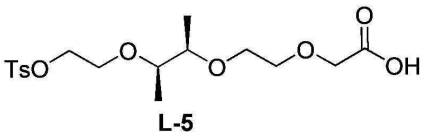


[1423] .

[1424] 메탄올 (20 mL) 중의 에틸 2-[2-(2-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}에톡시)에톡시]아세테이트 (**AC**, 2 g, 5.12 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 물 (4 mL) 중의 NaOH (500 mg, 12.50 mmol) 용액을 첨가하였으며, 결과물인 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 수성 하이드로젼 클로라이드 (1 M)를 반응 혼합물에 첨가하여 pH를 ~5로 조절하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하여 **L-4** (수율: 98%)를 수득하였다. Mass (ES+): m/z 363, [MH+].

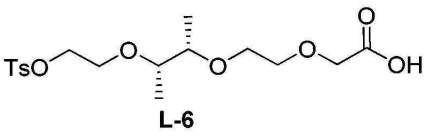
[1425] 하기 링커 (L)를 **L-4**의 제조에 대한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1426] **L-5: 2-(2-((2R,3R)-3-(2-(토실옥시)에톡시)부탄-2-일옥시)에톡시)아세트산**



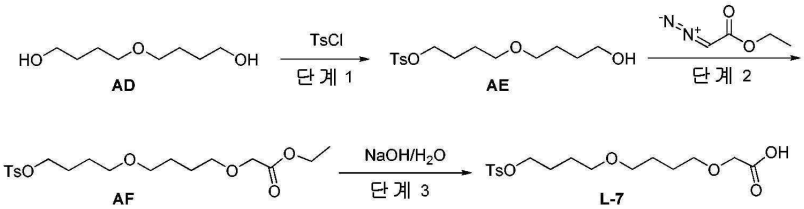
[1427] .

[1428] **L-6: 2-(2-((2S,3S)-3-(2-(토실옥시)에톡시)부탄-2-일옥시)에톡시)아세트산**



[1429] .

[1430] **L-7: 2-(4-(4-(토실옥시)부톡시)부톡시)아세트산**



[1431] .

[1432] 단계 1:4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부탄-1-올 (**AE**)의 합성

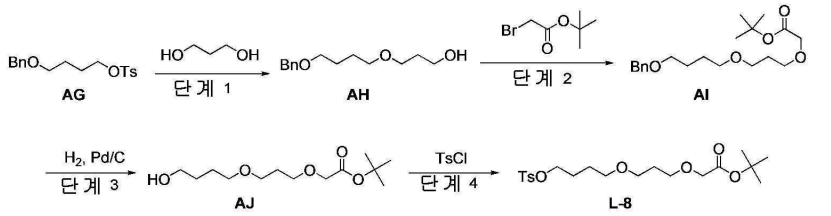
[1433] 디클로로메탄 (20 mL) 중의 4-(4-하이드록시부톡시)부탄-1-올 (**AD**, 2 g, 12.33 mmol)의 교반 용액에 Ag_2O (4.25 g, 18.49 mmol), KI (409 mg, 2.46 mmol) 및 TsCl (2.345 g, 12.30 mmol)을 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 형성된 무기 염을 여과로 제거하고 유기 용액을 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1:1))로 정제하여 **AE** (수율: 28%)를 무색 오일로 수득하였다.

[1434] 단계 2: 에틸 2-(4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부톡시)아세테이트 (**AF**)의 합성

[1435] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부탄-1-올 (**AE**, 1.1 g, 3.48 mmol)의 교반 용액에 $BF_3.Et_2O$ (49.4 mg, 0.35 mmol), 그 후, 에틸 2-디아조아세테이트 (794 mg, 6.96 mmol)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 밤새 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 물 (2.0 mL)로 반응을 켄칭하였다. 결과물인 혼합물을 디클로로메탄 (50mL x 3)으로 추출하고, 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v: v = 1:4))하여 **AF** (수율: 93, 연황색 오일로서)를 수득하였다. Mass (ES^+): *m/z* 403.10 [MH^+].

[1436] 단계 3: 2-(4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부톡시)아세트산(**L-7**)의 합성 메탄올 (25mL) 중의 에틸 2-(4-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}부톡시)아세테이트 (**AF**, 1.3 g, 3.23 mmol)의 교반 용액에 물 (6 mL) 중의 NaOH (388 mg, 9.70 mmol) 용액을 실온에서 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 유기 용매의 벌크를 감압 하에서 제거하고, 결과물인 혼합물에 수성 하이드로젼 클로라이드 (1.0 M)를 첨가하여 pH = ~5로 조절하였다. 그 후, 용액을 에틸 아세테이트 (250 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 **I-7** (수율: 93%)을 연황색 오일로 수득하였다. Mass (ES^+): *m/z* 375.05 [MH^+].

[1437] **L-8: tert-부틸 2-(3-(4-(토실옥시)부톡시)프로폭시)아세테이트**

[1438] 

[1439] 단계 1. 3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로판-1-올 (**AH**)의 합성

[1440] N, N-다이메틸포름아마이드 (20 mL) 중의 프로판-1, 3-디올 (1.52 g, 19.98 mmol)의 교반 용액에 소듐 하이드라이드 (840 mg, 35.00 mmol)를 실온에서 첨가하고, 결과물인 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물에 4-(벤질옥시) 부틸 4-메틸벤젠-1-설포네이트 (**AG**, 6.68 g, 19.97 mmol)을 첨가하고, 반응을 밤새 50℃로 교반하였다. TLC는 원하는 생성물의 형성을 나타내었으며, 이때, 상기 반응을 실온이 되도록 냉각하였다. 물 (10 mL)을 서서히 첨가하여 상기 반응을 켄칭하였으며; 그 후 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 소듐 클로라이드 (20 mL)의 포화 수용액으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1:2))로 정제하여 **AH** (수율: 67%)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 4.52 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); Mass (ES^+): *m/z* 239.05 [MH^+].

[1441] 단계 2. tert-부틸 2-[3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로폭시]아세테이트 (**AI**)의 합성.

[1442] 디클로로메탄 (15 mL) 중의 3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로판-1-올 (**AH**, 2.38 g, 9.99 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (7.76 g, 39.78 mmol), TBAC (2.78 g, 10.00 mmol), 그 후에 수성 소듐 하이드록사이드 (37 %, 15 mL)를 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL x 3)으로 추출하고, 유기층을 합하고, 소듐 클로라이드의 포화 수용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실

리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1: 5))로 정제하여 **AI** (수율 57%)를 황색 오일로서 수득하였다. Mass (ES^+): *m/z* 353.10 [MH^+].

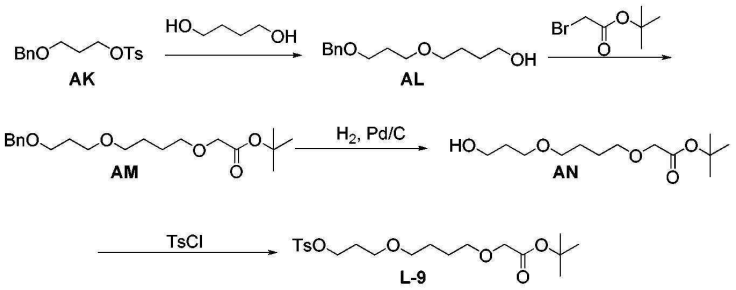
[1443] 단계 3. tert-부틸 2-[3-(4-하이드록시부톡시)프로폭시]아세테이트 (**AJ**)의 합성

[1444] 메탄올 (20 mL) 중의 탄소 상의 팔라듐 (10%, 200 mg) 및 tert-부틸 2-[3-[4-(벤질옥시)부톡시]프로폭시]아세테이트 (**AI**, 1 g, 2.84 mmol)의 교반된 혼합물에 질소 분위기 하에서 아세트산(0.05 mL)을 첨가하였다. 그 후, 풍선을 통해 수소를 반응 혼합물에 도입하고, 그 후 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 불용성 고체를 여과하여 제거하고 용액 상을 감압하에 농축하여 원하는 생성물 (수율: 94%)을 황색 오일로서 수득하였다. Mass (ES^+): *m/z* 263.05 [MH^+].

[1445] 단계 4. tert-부틸 2-(3-{4-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]부톡시}프로폭시)아세테이트 (**L-8**)의 합성

[1446] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 tert-부틸 2-[3-(4-하이드록시부톡시)프로폭시]아세테이트 (**AJ**, 700 mg, 2.67 mmol)의 교반 용액에 4-메틸벤젠-1-설포닐 클로라이드 (558.4 mg, 2.93 mmol), TEA (539.5 mg, 5.33 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘 (32.6 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매의 벌크를 감압 하에서 제거하고 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v= 1: 2))로 정제하여 표제 생성물 (수율: 52%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); Mass (ES^+): *m/z* 417.05 [MH^+].

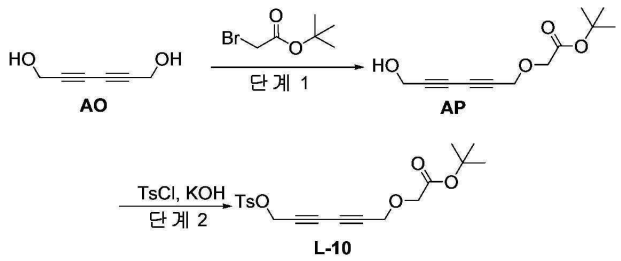
[1447] **L-9: tert-부틸 2-(4-(3-(토실옥시)프로폭시)부톡시)아세테이트**



[1448]

[1449] **L-9** 는 **AG** 대신에 **AK**가 사용된 것을 제외하고는, **L-8** 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 제조되었다. Mass (ES^+): *m/z* 439.15 [MNa^+].

[1450] **L-10: tert-부틸 2-(6-(토실옥시)헥사-2,4-다이닐옥시)아세테이트(tert-butyl 2-(6-(tosyloxy)hexa-2,4-diynyloxy)acetate)**



[1451]

[1452] 단계1: tert-부틸 2-[(6-하이드록시헥사-2,4-다이인-1-일)옥시]아세테이트(tert-butyl 2-[(6-hydroxyhexa-2,4-diyn-1-yl)oxy]acetate) (**AP**)의 합성

[1453] N, N-다이메틸포름아마이드 (5 mL) 중의 헥사-2, 4-다이네-1, 6-디올(hexa-2, 4-diyne-1, 6-diol) (**AO**, 100 mg, 0.91 mmol)의 교반 용액에 소듐 하이드라이드 (32 mg, 1.33 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그 후, 결과물인 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 그 후에 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (176 mg, 0.90 mmol)을 첨가하고 결과물인 혼합물을 0℃에서 2h 동안 교반하였다. LC-

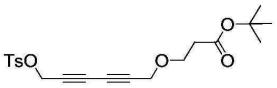
MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 그 후, 반응을 물 (10 mL, 서서히 첨가)로 0℃에서 켄칭하고 에틸 아세테이트 (20 x 2 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1:2))로 정제하여 **AP** (수율: 49%)를 황색 오일로 수득하였다.

[1454] 단계 2. tert-부틸 2-({6-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]헥사-2,4-다이인-1-일}옥시)아세테이트 (**L-10**)의 합성

[1455] 에테르 (2 mL) 중의 tert-부틸 2-[(6-하이드록시헥사-2, 4-다이인-1-일) 옥시] 아세테이트 (**AP**, 50 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (51 mg, 0.27 mmol)를 0℃에서 그리고 그 후에 포타슘 하이드록사이드 (125 mg, 2.23 mmol)를 수회의 배치로 0℃에서 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 0℃에서 4 시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 물 (10 mL)을 반응에 첨가하고 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v = 1:2))로 정제하여 **L-10** (수율: 71%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); LC-MS (ES^+): *m/z* 401.05 [MNa^+], t_R = 1.71 분 (2.6 분 작동).

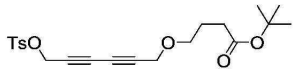
[1456] 하기 링커 (L)를 **L-10**의 제조에 대한 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1457] **L-11: tert-부틸 3-(6-(토실옥시)헥사-2,4-다이닐옥시)프로파노에이트(tert-butyl 3-(6-(tosyloxy)hexa-2,4-diynyloxy)propanoate)**



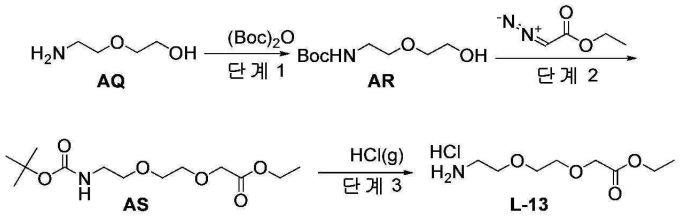
[1458] **L-11**

[1459] **L-12: tert-부틸 4-(6-(토실옥시)헥사-2,4-다이닐옥시)부타노에이트**



[1460] **L-12**

[1461] **L-13: 에틸 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)아세테이트 하이드로클로라이드**



[1462]

[1463] 단계 1: tert-부틸 N-[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]카바메이트 (**AR**)의 합성

[1464] 테트라하이드로퓨란 (100 mL) 중의 2-(2-아미노에톡시)에탄-1-올 (**AQ**, 5.25 g, 49.94 mmol)의 교반 용액에 소듐 바이카보네이트의 수용액 (20% (w/w), 40 ml) 및 $(Boc)_2O$ (11.4 g, 52.23 mmol, 수회의 분획으로 첨가)을 0℃에서 첨가하였다. 그 후, 결과물인 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 유기 용매의 벌크를 감압하에 제거하고 결과물인 잔류물을 물 (300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 소듐 클로라이드 (20 mL x 2) 포화 수용액으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 **AR** (수율: 98%)을 무색 오일로 수득하였다.

[1465] 단계 2: 에틸 2-[2-(2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}에톡시)에톡시]아세테이트 (**AS**)의 합성

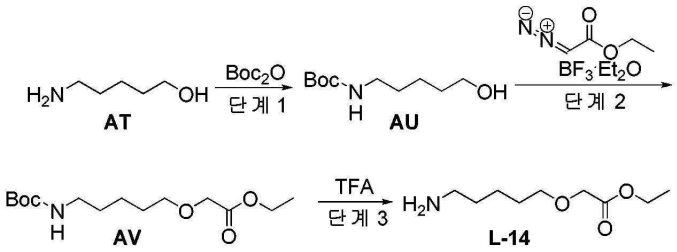
[1466] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 tert-부틸 N-[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]카바메이트 (**AR**, 4.0 g, 19.49 mmol)의 교반 용액에 1-디아조-3-메톡시프로판-2-온 (3.34 g, 29.27 mmol) 및 BF_3-Et_2O (0.2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층

을 분리하여 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v: v = 1:2))로 정제하여 **AS** (수율: 18%) 을 황색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.25-4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.74 (b, 2 H), 3.72 (b, 1 H), 3.67-3.32 (m, 4 H), 1.414 (s, 9 H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[1467] 단계 3: 에틸 2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]아세테이트 하이드로클로라이드 (**L-13**)의 합성

[1468] 1,4-디옥산 (10 mL) 중의 에틸 2-[2-(2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}에톡시)에톡시]아세테이트 (**AS**, 500 mg, 1.72 mmol)의 교반 용액에 하이드로젼 클로라이드 (가스)를 실온에서 2 시간 동안 버블링하여 도입하였다. 그 후, 용매를 진공하에 제거하여 **L-13** (수율: 99%)을 수득하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 192.00 [MH$^+$], t_R = 0.41 분 (2.0 분 작동).

[1469] **L-14: 에틸 2-(5-아미노펜틸옥시)아세테이트**



[1470]

[1471] 단계 1: tert-부틸 5-하이드록시펜틸카바메이트 (**AU**)의 합성

[1472] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 5-아미노펜탄-1-올 (**AT**, 3.1 g, 30.05 mmol)의 교반 용액에 디-tert-부틸 디카보네이트 (6.56 g, 30.06 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그 후, 결과물인 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v= 1: 2))하여 **AU** (수율: 98%)를 무색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 204.00 [MH$^+$], t_R =1.29 분 (2.6 분 작동).

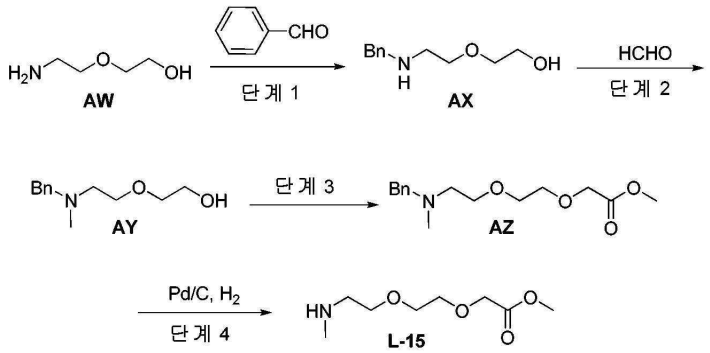
[1473] 단계 2: 에틸 2-[(5-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}펜틸)옥시]아세테이트 (**AV**)의 합성

[1474] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 tert-부틸 N-(5-하이드록시펜틸)카바메이트 (**AU**, 1.5 g, 7.38 mmol)의 교반 용액에 BF_3·Et_2O (0.1 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 그 후, 이 혼합물에 디클로로메탄 (2 mL) 중의 에틸 2-디아조아세테이트 (850 mg, 7.45 mmol) 용액을 0℃에서 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 소듐 바이카보네이트 (30 mL)를 반응에 첨가하고, 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL x 3)로 추출하고. 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v:v= 1: 7))로 정제하여 **AV** (수율: 15%)를 무색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 290.05 [MH$^+$], t_R =1.55 분 (2.6 분 작동).

[1475] 단계 3: 에틸 2-(5-아미노펜틸옥시)아세테이트 (**L-14**)의 합성

[1476] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 에틸 에틸 2-[(5-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}펜틸)옥시]아세테이트 (**AV**, 400 mg, 1.38 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산(5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물 진공 하에서 농축하여 **L-14** (수율: 84%)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ES$^+$): m/z 190.00 [MH$^+$], t_R =1.01 분 (2.6 분 작동).

[1477] **L-15: 메틸 2-(2-(2-(메틸아미노)에톡시)에톡시)아세테이트**



[1478]

[1479] 단계 1: 2-[2-(벤질아미노)에톡시]에탄-1-올 (**AX**)의 합성

[1480] THF (50 mL) 중의 2-(2-아미노에톡시)에탄-1-올 (**AW**, 5.0 g) 및 벤즈알데히드 (5.0 g)의 교반 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (15.8 g, 74.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 그 후, 결과물인 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 반응에 첨가하고 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 그 후 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 디클로로메탄/메탄올 (v:v = 3:1))로 정제하여 **AX** (수율: 85%)를 백색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 195.95[MH^+], t_R = 0.22 분 (2.0 분 작동).

[1481] 단계 2: 2-{2-[벤질(메틸)아미노]에톡시}에탄-1-올 (**AY**)의 합성

[1482] 메탄올 (200 mL) 중의 2-[2-(벤질아미노)에톡시]에탄-1-올 (**AX**, 10.0 g)의 교반 용액에 포름알데하이드 (물 중에서 38%) (4.9 mL) 및 트리아세톡시보로하이드라이드 (17.0 g)를 실온에서 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 소듐 바이카보네이트 (100 mL)를 반응에 첨가하고, 그 후, 유기 용매의 벌크를 감압하에 제거하였다. 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 이어서 감압하에 그리고 그 후에, 고 진공 펌프로 농축하여 **AY** (수율: 33%)를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 210.00 [MH^+], t_R = 0.43 분 (2.0 분 작동).

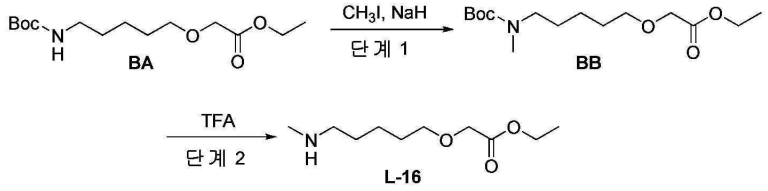
[1483] 단계 3: 메틸 2-(2-{2-[벤질(메틸)아미노]에톡시}에톡시)아세테이트 (**AZ**)의 합성

[1484] 디클로로메탄 (20 mL) 중의 2-{2-[벤질(메틸)아미노]에톡시}에탄-1-올 (**AY**, 2 g)의 교반 용액에 물 (20 mL) 중의 소듐 하이드록사이드 (37%), 그 후에 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (7.76 g) 및 TBAC (2.78 g)을 실온에서 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 수성층을 분리하고 여기에 수성 하이드로젼 클로라이드 (4N)를 첨가하여 pH를 ~3으로 조절하고, 그 후에 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였다. 그 후, 메탄올 (20 mL)을 이 잔류물에 첨가하고 불용성 염을 여과하여 제거하였다. 용액을 진공 하에서 농축하여 2-(2-[2-[벤질(메틸)아미노]에톡시]에톡시)아세트산(수율: 78%)을 황색 오일로 수득하였다. 메탄올 (50 mL) 중의 2-(2-{2-[벤질(메틸)아미노]에톡시}에톡시)아세트산(2 g, 7.48 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 황산 (2 mL)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 결과물인 용액을 70℃에서 오일조에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매의 벌크를 감압 하에서 제거하여 잔류물을 얻었으며, 이를 H_2O (30 mL)를 사용하여 희석하였다. 그 후, 소듐 카보네이트를 혼합물에 첨가하여 pH를 ~8로 조절하였다. 그 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 이어서 감압하에 그리고 그 후에 고 진공 범프로 농축하여 **AZ** (수율: 29%)를 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES^+): *m/z* 281.95 [MH^+], t_R = 0.30 분 (2.0 분 작동).

[1485] 단계 4: 메틸 2-{2-[2-(메틸아미노)에톡시]에톡시}아세테이트 (**L-15**)의 합성

[1486] 질소 분위기 하에서 메탄올 (30 mL) 중의 탄소 상의 팔라듐 (300 mg) 및 메틸 2-(2-{2-[벤질(메틸)아미노]에톡시}에톡시)아세테이트 (**AZ**, 600 mg, 2.13 mmol)의 교반된 혼합물에 풍선을 통해 수소 가스를 장입하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 고형 물질을 여과하여 제거하고 용액 진공 하에서 농축하여 **L-15** (400 mg)를 황색 오일로 수득하였으며, 이는 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. LC-MS (ES^+): *m/z* 191.95 [MH^+], t_R = 0.31 분 (2.0 분 작동).

[1487] **L-16: 에틸 2-(5-(메틸아미노)펜틸옥시)아세테이트**



[1488]

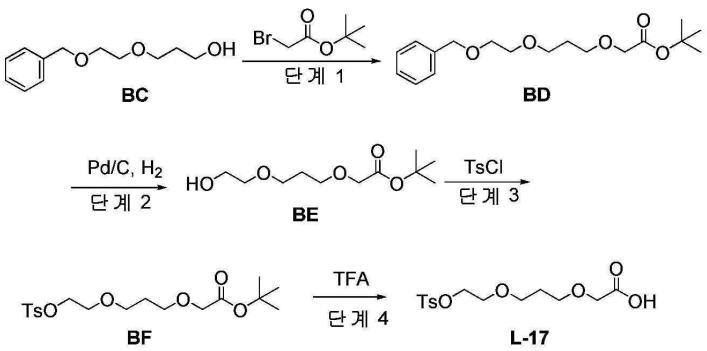
[1489] 단계 1: 에틸 2-[(5-{[(tert-부톡시)카르보닐](메틸)아미노}펜틸)옥시]아세테이트 (**BB**)의 합성

[1490] N,N-다이메틸포름아마이드 (10 mL) 중의 에틸 2-[(5-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}펜틸)옥시]아세테이트 (**BA**, 1.1 g, 3.8 mmol)의 교반 용액에 CH_3I (0.71 mL, 11.4 mmol)를 0℃에서 첨가하고 소듐 하이드라이드 (304 mg, 7.60 mmol, 미네랄 오일 중 60%)을 0℃에서 수회 분획으로 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물 (1.0 mL)을 첨가하고 결과물인 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 소듐 클로라이드 (100 mL)의 포화 수용액으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 그 후, 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v: v = 1: 10))로 정제하여 **BB** (수율: 21%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES^+): m/z 326.20 [MNa^+], t_R = 1.55 분 (2.6 분 작동).

[1491] 단계 2: 에틸 2-{[5-(메틸아미노)펜틸]옥시}아세테이트 (**L-16**)의 합성

[1492] 디클로로메탄 (5 mL) 중의 에틸 2-[(5-{[(tert-부톡시)카르보닐](메틸)아미노}펜틸)옥시]아세테이트 (**BB**, 240 mg, 0.79 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에, 그리고 그 후에 고 진공 펌프로 제거하여 **L-16** (수율: 99%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES^+): m/z 204.20 [MH^+], t_R = 0.56 분 (2.0 분 작동).

[1493] **L-17: 2-(3-(2-(토실옥시)에톡시)프로폭시)아세트산**



[1494]

[1495] 단계 1: tert-부틸 2-{3-[2-(벤질옥시)에톡시]프로폭시}아세테이트 (**BD**)의 합성

[1496] 디클로로메탄 (40 mL) 중의 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (6.6 g, 33.84 mmol, 4.00 당량) 및 3-[2-(벤질옥시)에톡시]프로판-1-올 (**BC**, 1.8 g, 8.56 mmol)의 교반 용액에 TBAC (2.4 g) 및 소듐 하이드록사이드 (37%, 40 mL) 수용액을 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물이 형성됨을 나타내었다. 그 후, 반응 혼합물 에틸 아세테이트 (150 x 3 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v : v = 1 : 2)로 정제하여 **BD** (수율: 90%)를 무색 오일로 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 8H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); LC-MS (ES^+): *m/z* 347.10 [MNa^+], t_R = 1.72 분 (2.6 분 작동).

[1497] 단계 2: tert-부틸 2-[3-(2-하이드록시에톡시)프로폭시]아세테이트 (**BE**)의 합성

[1498] 질소 분위기 하에서 메탄올 (20 mL) 중의 tert-부틸 2-{3-[2-(벤질옥시)에톡시]프로폭시}아세테이트 (**BD**, 2.5

g, 7.71 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐 (2.0 g)의 교반 혼합물에 풍선을 통해 수소를 도입하였다. 결과물인 혼합물을 밤새 실온에서 수소 가스 분위기 하에서 교반하였다. LC-MS은 반응의 완료를 나타내었다. 고체를 여과하여 제거하고, 용액 진공 하에서 농축하여 **BE** (수율: 99%)를 무색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES^+): m/z 257.10 [MNa^+], t_R = 1.21 분 (2.6 분 작동).

[1499] 단계 3: tert-부틸 2-(3-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세테이트 (**BF**)의 합성

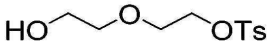
[1500] 디클로로메탄 (50 mL) 중의 tert-부틸 2-[3-(2-하이드록시에톡시)프로폭시]아세테이트 (**BE**, 1.8 g, 7.68 mmol)의 교반 용액에 4-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.2 g, 11.54 mmol), 트리에틸아민 (2.33 g, 23.03 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘 (95 mg, 0.78 mmol)을 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. LC-MS는 원하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 조질의 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액: 에틸 아세테이트/석유 에테르 (v : v = 1 : 2)로 정제하여 **BF** (수율: 80%)를 황색 오일로 수득하였다. H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.61 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); LC-MS (ES^+): m/z 411.00 [MNa^+], t_R = 1.12 분 (2.0 분 작동).

[1501] 단계 4: 2-(3-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세트산 (**L-17**)의 합성

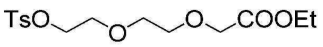
[1502] 디클로로메탄 (3 mL) 중의 tert-부틸 2-(3-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에톡시}프로폭시)아세테이트 (**BF**, 400 mg, 1.03 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산(1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 결과물인 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 **L-17** (350 mg)을 황색 오일로 수득하였으며, 이는 다음 단계에 추가적인 정제없이 사용되었다. LC-MS (ES^+): m/z 332.90 [MH^+], t_R = 0.81 분 (2.0 분 작동).

[1503] 달리 나타내지 않는 한, 하기 중간체 및 이의 유사체 (예를 들어, 이로써 제한되는 것은 아니지만, 할로겐과 같은 것으로 치환된 유도체)를 상응하는 출발물질 및 시약을 사용하여 **L-17**의 합성에 대하여 상기한 것과 유사한 절차에 따라 합성하였다.

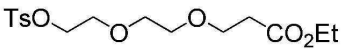
[1504] **L-18: 2-(2-하이드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트**

[1505] 

[1506] **L-19: 에틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트**

[1507] 

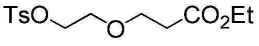
[1508] **L-20: 에틸 3-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)프로파노에이트**

[1509] 

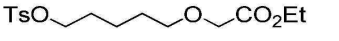
[1510] **L-21: 에틸 5-(토실옥시)펜타노에이트**

[1511] 

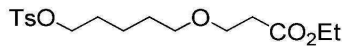
[1512] **L-22: 에틸 3-(2-(토실옥시)에톡시)프로파노에이트**

[1513] 

[1514] **L-23: 에틸 2-(5-(토실옥시)펜틸옥시)아세테이트**

[1515] 

[1516] L-24: 에틸 3-(5-(토실옥시)펜틸옥시)프로파노에이트

[1517] 

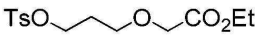
[1518] L-25: 5-하이드록시펜틸 4-메틸벤젠설포네이트

[1519] 

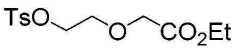
[1520] L-26: 에틸 2-(5-(토실옥시)펜틸옥시)아세테이트

[1521] 

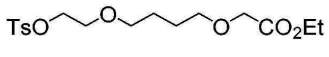
[1522] L-27: 에틸 2-(3-(토실옥시)프로폭시)아세테이트

[1523] 

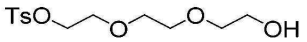
[1524] L-28: 에틸 2-(2-(토실옥시)에톡시)아세테이트

[1525] 

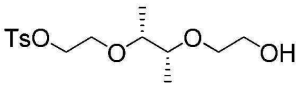
[1526] L-29: 에틸 2-(4-(2-(토실옥시)에톡시)부톡시)아세테이트

[1527] 
L-29

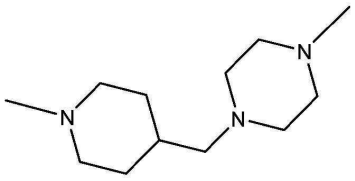
[1528] L-30: 2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트

[1529] 

[1530] L-31: 2-((2R,3R)-3-(2-하이드록시에톡시)부탄-2-일옥시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트

[1531] 

[1532] L-32: 1-메틸-4-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)피페라진

[1533] 

[1534] 본원에 제시된 특정한 예시적인 화합물을 지칭하는 경우, 명세서에서 용어 "실시예 #"가 사용된다. 예를 들어, 화합물 1 (도 2의 표 2)은 또한 실시예 1로 지칭된다.

[1535] 표 2-7의 DC50 (mM) 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR ELISA의 분해)는 다음과 같다: A <1nM; B: 1-10nM; C: 10-100nM; D: >100nM. Dmax 카테고리 (LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 AR-최대 억제 %) AR ELISA의 분해): A >50%; B <50%.

[1536] **안드로겐 수용체 ELISA 검정.** 유사한 프로토콜을 사용하여 LNCaP 및/또는 VCaP 세포에서 이 검정으로 화합물을 평가하였다. VCaP 세포와 함께 사용되는 프로토콜은 하기에 기재된다. 안드로겐 수용체 ELISA 검정을 하기 검정 단계에 따라 PathScan AR ELISA (Cell Signaling 카탈로그#12850)를 사용하여 수행하였다.

[1537] VCaP 검정 배지에 [페놀 적색 비함유 RPMI (Gibco Cat#11835-030); 5% 차콜 스트립핑 (덱스트란(Dextran) 처리) FBS (Omega Scientific, Cat#FB-04); 1% 펜스트렙(penstrep)(Life Technologies, Gibco Cat#: 10378-

016)]에 100 μL/웰의 부피에서 40,000개의 세포/웰로 Corning 3904 플레이트에 VCaP 세포를 시딩(seeding)하였다. 세포는 최소 3일 동안 성장된다.

[1538] 먼저, 세포에 0.1% DMSO에서 희석된 화합물을 투입한다 - 다음 프로토콜에 따라 외부 컬럼(outer columns)의 사용을 배제하고 폴리프로필렌 플레이트를 사용하였다: (1)(i) DMSO에서 1000x 스톡 플레이트를 제조하고; (ii) 20mM 스톡을 H 열로 DMSO (5 μL + 28.3 μL DMSO) =3mM에 의해 1/6.7로 희석하고; (iii) H 열에서 B 열로 ½ 로그 용량(10 μL의 PROTAC + 20 μL DMSO)으로 일련의 희석을 수행하였다. DMSO에 대하여 A 열을 남기고; (iv) 용량은 총 7개였다(이들 1000x 플레이트 중의 최종 농도는 3 mM, 1 mM, 333 μM, 111 μM 등일 것이다). (2)(i) 배지에서 10x 스톡 플레이트를 제조하고; (ii) 2.5 μL의 1000x 스톡을 새로운 10x 스톡 플레이트로 옮기고(12개의 채널 피펫을 사용하고, A (DMSA 대조군)에서 시작하여 H로 작업한다. 이 플레이트에 247.5 μL의 배지를 첨가하는 경우, 이는 10x 스톡으로 작용할 것이고, (iii) 10x 스톡 플레이트를 제조를 위해 배지 + 1nM R1881를 제조하고; (iv) 1 nM R1881를 함유하는 247.5 μL의 배지를 10x 스톡 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 혼합한다.

[1539] 그 후에, 22 μL의 10x 스톡을 세포에 첨가하고, 5 시간 동안 인큐베이션한다. 1x Cell Signaling 세포 용해 버퍼를 제조한다(카탈로그 #9803: 키트와 함께) - 50 μL/웰에 대하여 제조. 얼음에 유지한다. 배지를 아스피레이션(aspirate)하고, 100 μL의 lx 세포 용해 버퍼/웰을 첨가한다. 세포를 냉동고에 위치하는 쉐이커에 10분 동안 놓고 7의 속도로 진탕한다. 용해물 혼합물을 혼합하고 20μL를 ELISA 플레이트 (0.15μg/ml - 0.075μg/ml)의 희석액 100μl으로 옮긴다. 용해물-희석액 혼합물을 냉동고에 위치하는 쉐이커에서 속도 5 (부드러운 회전)에서 밤새 4℃에서 저장한다.

[1540] 용해물-희석액 혼합물을 37℃에서 30 분 동안 진탕한다. 마우스 AR 항체, 항-마우스 항체, TMB, STOP 용액을 상온이 되도록 한다. 키트에 포함되어 있는 1x ELISA 버퍼를 제조하고, 저장조에 넣는다. 플레이트 와셔에서 프라이머 프로그램을 실행한다. 플레이트로부터의 배지를 버리고, ELISA 플레이트를 페어퍼 타월에 세게 두드리고, 4x 200 μl ELISA 와시 버퍼(wash buffer)를 처음 3회의 세척은 플레이트 와셔로 그리고 4번째 세척은 8 채널 애스퍼레이터(aspirator)를 사용하여 세척하여 용액을 보다 완전히 애스퍼레이트(aspirate)하였다.

[1541] 100 μL/웰 마우스 AR 검출 Ab를 첨가하고; 덮고 37℃에서 1시간 동안 진탕하고; 플레이트부터 배지를 버리고, 플레이트를 페이퍼 타월에 태핑(tapping)하고, 4x 200 μL ELISA 와시 버퍼(wash buffer)를 처음 3회의 세척은 플레이트 와셔로 그리고 4번째 세척은 8 채널 애스퍼레이터를 사용하여 세척하고; 100 μL/웰 마우스 항-마우스-HRP 컨쥬게이트 Ab (키트와 함께)를 첨가하고; 덮고 37℃에서 30 분 동안 진탕하고; TMB 시약이 실온이 되도록 하고; 플레이트로부터의 배지를 버리고, 플레이트를 페이퍼 타월에 탭핑하고, 4x 200 μL ELISA 와시 버퍼를 처음 3회의 세척은 플레이트 와셔로 그리고 4번째 세척은 8 채널 애스퍼레이터를 사용하여 세척하고; 플레이트를 페이퍼 타월에 태핑하고; 100 μL의 TMB를 첨가하고, 색을 주시하면서 2 분 동안 진탕한다. 옅은 청색이 발생하는 때에 100 μL의 스톱 용액을 첨가한다. 플레이트를 진탕하고, 450nM에서 판독한다.

[1542] 항-안드로겐 치료법으로 치료된 환자의 전립선 암의 진행은 일반적으로 증가된 종양내 안드로겐 합성, 증가된 AR 발현 및 AR 돌연변이를 포함한 향상된 안드로겐 수용체 (AR) 신호의 여러 메카니즘 중 하나를 포함한다. 선택의 표적과 E3 리가아제를 동시에 결합하는 이작용성 분자를 사용하는 PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera)는 표적화된 병리학적 단백질의 유도 근접(proximity) 및 분해를 통해 유비퀴틴화를 야기한다. 경쟁적 과정인 전형적인 표적 억제와는 대조적으로, 분해는 점진적 과정(progressive progress)이다. 이와 같이, 이는 내인성 리간드, 표적 발현, 또는 표적의 돌연변이의 증가에 덜 민감하다. 따라서, 이 기술은 전립선 암 환자의 AR 내성의 메카니즘을 해결하기에 이상적으로 보인다.

[1543] GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하고 플롯팅한다. 이 출원에 기재된 화합물을 분석하였고 c-myc 억제 효능을 표 2-7에 나타낸다.

[1544] **VCaP 세포에서의 세포 자멸.** 0.1 nM R1881이 보충된 차콜 스트립핑 혈청(Charcoal Stripped Serum) 함유 배지에서 VCaP 세포를 48시간 동안 배양할 수 있다. 그 후, 세포 자멸의 정도를 CaspaseGlo 검정 (Promega)으로 확인할 수 있다.

[1545] **LNCaP F876L에서의 항증식.** AR 구성체(construct)가 형질도입된(transduced) LNCaP 세포를 차콜 스트립핑 혈청 함유 배지에서 배양하였다. 표시된 용량의 엔잘루타마이드 또는 예시적인 화합물을 7일 동안 첨가할 수 있다. CellTiterGlo 시약 (Promega)을 사용하여 증식을 평가할 수 있다.

[1546] LNCaP F876L에서의 PSA 억제. 0.1 nM R1881이 보충된 차콜 스트립핑 혈청 함유 배지에서 AR 구성체가 형질도입

된 LNCaP F876L 세포를 7일 동안 배양하였다. 배지에서 분비된 PSA를 PSA ELISA (Sigma)에 의해 검출하였다.

[1547] **C57B6 마우스 모델에서의 전립선 퇴축(involution).** 12-주령된 수컷 C57BL/6 마우스를 세레브론 E3 리가아제에 결합할 수 없는 AR PROTAC 및 이의 비활성 에피머 유사체로 처리한다. 화합물을 10일 동안 투여하고, 이 때 전립선을 분리하고, 칭량하였다.

[1548] **VCaP 이종이식 모델에서의 종양 성장의 억제.**

[1549] VcaP 이종이식 및 약물 치료. 3 백만 VCaP 세포 75 % MatriGel/25 % RPMI 서스펜션을 CB17 scid 마우스에 피하 주입한다. 일단 종양이 약 200-300 mm^3에 도달하면, 마우스를 외과적으로 거세하여, 일시적인 종양 정체(tumor stasis)를 유발한다. 최소한 1 주일 동안 마우스가 회복되도록 한다. 그 후, 경구 위관 영양법의 지시에 따라 마우스에게 엔잘루타마이드(enzalutamide)(PO, QD, 30 mpk) 또는 AR PROTAC (IP, QD, 30, 10 및 3 mpk으로)을 투여한다. 마지막 투여 후 16 시간에, 마우스를 희생시키고 종양을 절제한다.

[1550] 조직 용해 버퍼. 최종 농도 : 25 mM HEPES (pH 7.4), 50 mM NaCl, 1 % NP-40, 0.1 % SDS, 프로테아제 억제제 정제(tablet)/EDTA가 없는 미니 (A32955) 1/10 ml (DNA가 문제면, EDTA를 함유하는 프로테아제 억제제 정제가 사용된다); 포스포(phospho)-단백질이 종말점에서 관찰되면-포스파타아제 억제제(phosphatase inhibitor)가 첨가된다. 조직 mg 당 1 μl가 사용된다. 프로테아제 억제제 칵테일 미니는 균질화 전에 용해 버퍼에 신선한 상태로 첨가된다.

[1551] 조직 용해. 2 mm 튜브에 있는 5 mm 스테인레스 스틸 비드 또는 1.5 ml 튜브용 2 mm 튜브를 드라이 아이스 상의 냉동 종양 덩어리에 첨가한다. 비드와 종양을 웨트 아이스(wet ice)로 옮긴다. 종양과 비드 혼합물에 조직 mg 당 조직 용해 버퍼 1㎕를 첨가한다. 조직의 비드 밀링을 4 분 동안, 25 Hz, 4℃에서 수행하였다. 비드를 자석(magnet)으로 제거한다. 용해물은 14,000 x g, 4℃에서 15 분 동안 회전시킨다. 총 용해물 볼륨을 블록 플레이트로 옮긴다. 종양 용해물은 일반적으로 ~ 50㎍/㎕로 정규화된다.

[1552] 웨스턴 블랏팅(Western blotting). 10 μg/lane은 LnCAP 용해물에 사용하고 5 μg/lane은 VCaP 용해물에 사용한다. 샘플은 150V에서 85 분 동안 실행된다. 니트로 셀룰로스 멤브레인으로 옮긴다. 3 % BSA로 실온에서 1 시간 동안 니트로셀룰로오스 멤브레인을 차단한다. 1차 항체: 세포 신호 항체(Cell Signaling antibody) AR #5153 1/2000 o.n., mitoC abcam #ab92824 1:1000, ERG 항체 Abcam #ab92513 1:1000. 2차 항체: 1 시간 동안 세포 신호 항체 #7074/7076 1/20000 (항 마우스/래빗 HRP). Femto (THERMO FISHER) 또는 Clarity (BIO-RAD)로 검출한다.

[1553] 이종이식 데이타를 하기 표 8에 나타낸다.

[1554] [표 8] 본 개시내용의 선택된 화합물에 대한 이종이식 데이타

실시예.#	PD_AR_ 거세된 _VCaP 분해된 AR % @10mg_kg @16hr (%)
382	C
378	C
265	C
177	C
124	C
263	C
400	B
134	B
133	B
183	B
293	B
316	B
193	B
377	B
289	B
185	B
41	A
91	A
127	A
178	A
180	A
315	A
359	A

[1555]

288	A
131	A
179	A
440	A
126	A
310	A
182	A
346	A
132	A
181	A
420	A
270	A
240	A
343	A
426	A
145	A
215	A
114	A
158	A
210	A
234	A
122	A
129	A
247	A
406	A

[1556]

[1557] **PROTAC의 AR 분해는 E3 리가아제 의존이다.** AR PROTAC을 10 μM 세레브론 E3 리가아제 리간드의 존재 또는 부재하에 24 시간 동안 지시된 농도로 LNCaP 세포에 첨가한다. (A) AR PROTAC의 AR 분해 활성을 조사하여 세레브론 E3 리가아제 결합에서 AR PROTAC로 세레브론 E3 리가아제 리간드와의 경쟁의 결과로 분해가 감소하는지를 결정한다. (B) LNCaP 세포는 세레브론 E3 리가아제에 결합할 수 없는 AR PROTAC 및 이의 비활성 에피머 유사체로 처리한다.

[1558] **PROTAC 전구약물 경구 약물동력학 및 PROTAC 피하 약물동력학**

[1559] 대표적인 약물동대학 절차

[1560] 식량과 물을 자유롭게 섭취한 수컷 CD-1 마우스 (6 내지 8 주령, 체중 20 내지 30g, 연구 당 3 마리)에 표 20 및 표 21에 명시된 제형으로 10 mL/kg으로 경구 위관 영양법 또는 피하 주입에 의해 10 mg/kg으로 시험 물질로 투여한다.

[1561] 약 0.04 mL 혈액 샘플을 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 시점에서 순차적으로 배측 중족골 정맥으로부터 수집하고; 헤파린을 항응고제로 사용한다. 샘플을 4℃에서 5 분간 4000g에서 원심 분리하고 그 후, 분석 전에 -75℃에서 보관한다.

[1562] 혈장 샘플을 적절하게 불변, 투여된 시험 물질 및/또는 유도체 종에 대해 정량 분석하는 LC/MS/MS 방법을 통해 분석한다. WinNonlin (PhoenixTM)은 약물동력학 계산 및 모델링에 사용되어 Cmax 및 AUC와 같은 파라미터를 생성한다.

[1563] **특정 구현예**

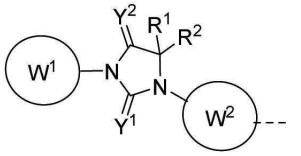
[1564] 특정 구현예에서, 본 설명은 실시예 1-452 및 528-625 (표 2-7 참조)로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 이의 염, 다형체 및 전구약물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 설명은 이의 염, 다형체 및 전구약물을 포함하는 실시예 1-452 또는 528-625의 화합물 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 설명은 이의 염, 다형체 및 전구약물을 포함하는 실시예 1-452 또는 528-625의 화합물 중 적어도

하나 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료용 조성물을 제공한다.

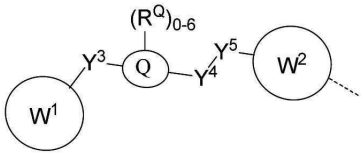
[1565] 일 견지 또는 본 개시내용은 구조:

[1566] ABM - L - CLM을 가지며,

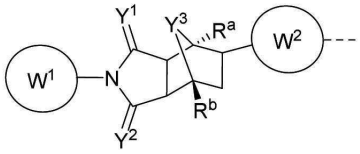
[1567] 여기서, ABM은 안드로겐 수용체(AR) 결합 모이어티이고, L은 화학적 링커 모이어티이고, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이며, 여기서 상기 ABM은



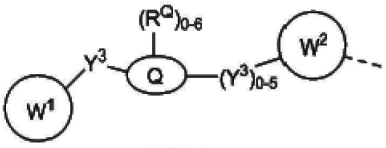
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; 및



ABM-d ,

[1568]

[1569] (여기서:

[1570] W^1은 아릴, 헤테로아릴, 바이사이클릭 또는 바이헤테로사이클릭이며, 1 이상의 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕실 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3로 각각 독립적으로 치환되며;

[1571] Y^1, Y^2는 각각 독립적으로 NR^{Y1}, O, S, SO2, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[1572] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[1573] Q는 0-6 R^Q로 선택적으로 치환된, 0-4 헤테로원자를 가지는, 3-6 원 고리이며, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시 또는 이에 부착된 원자와 함께 취하여져서 0-2 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하는 2 R^Q 기이며;

[1574] R^1, R^2, R^a, R^b, R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시, 사이클릭, 헤테로사이클릭이거나, R^1, R^2는 이에 부착된 원자와 함께 0-2 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하며;

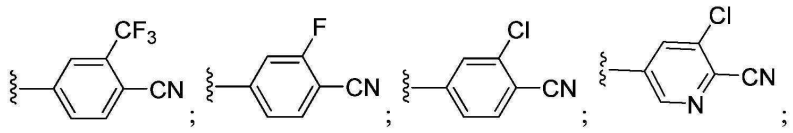
[1575] W^2는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, O, 아릴, 헤테로아릴, 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 1-10 R^{W2}로 각각 선택적으로 치환되며;

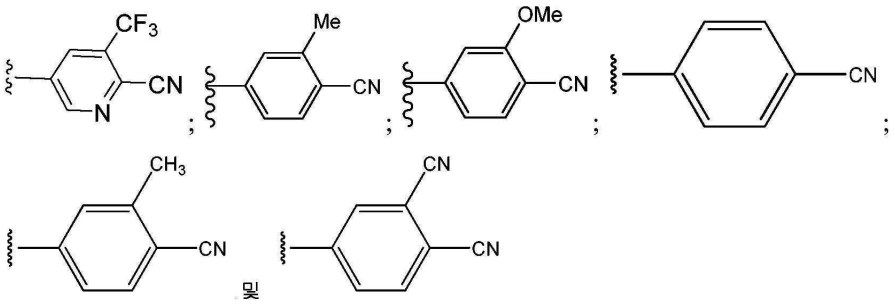
[1576] 각각의 R^{W2} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (선형 또는 분지형 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), $-OR^{W2A}$, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬, C_{1-6} 알리사이클릭 (선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭 (선택적으로 치환됨), 아릴 (선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴 (선택적으로 치환됨),

바이사이클릭 헤테로아릴 또는 아릴, OC_{1-3}알킬 (선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN이며; 그리고

[1577] R^{W2A}는 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형) 또는 C_{1-6} 헤테로알킬 (선형, 분지형)이며, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로 또는 OC_{1-3}알킬로 각각 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 포함하는, 화합물을 제공한다.

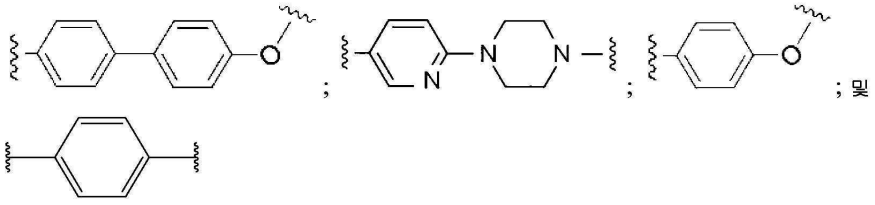
[1578] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, W^1는

[1579] 



[1580] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1581] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, W^2는

[1582] 

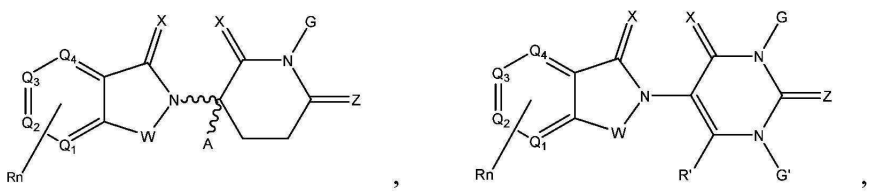
[1583] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1584] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 CLM은 상기 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합되는 이미드, 티오이미드, 아마이드 또는 티오아마이드로부터 유래된 화학기를 포함한다.

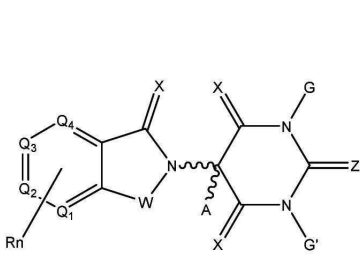
[1585] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 화학기는 프탈이미도기 또는 이의 유사체 또는 유도체이다.

[1586] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 CLM은 탈리도마이드, 레날리도마이도, 포말리도마이드, 이의 유사체, 이의 등배전자체(isostere), 또는 이의 유도체이다.

[1587] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 CLM은

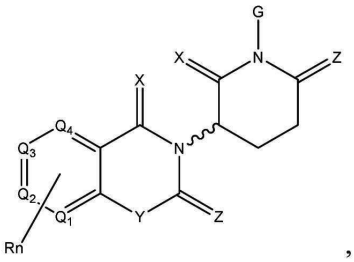
[1588] 

(a) (b)



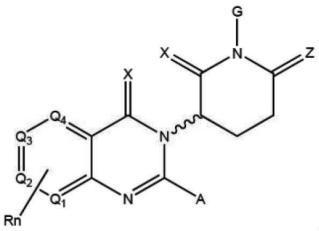
(c)

,



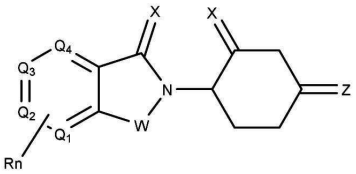
(d)

,



(e)

, 또는



(f)

[1589]

[1590] (여기서

[1591] W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[1592] 각각의 X는 O, S 및 H_2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1593] Y는 NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴(hetaryl), N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[1594] Z는 O, S 및 H_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1595] G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'로 선택적으로 치환된 CH_2-헤테로사이클릴, 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[1596] Q_1, Q_2, Q_3 및 Q_4는 R', N, 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기(group)로 선택적으로 치환된 탄소 C이며;

[1597] A는 H, 알킬, 사이클로알킬, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1598] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤타릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환됨), -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5, -R'NR'R", $(-R'O)_nR$" 또는 및 -OCF_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1599] R' 및 R"는 결합, H, 알킬(선형, 분지형), 사이클로알킬, 아릴, 헤타릴, 헤테로사이클릴 또는 -C(=O)R로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이의 각각은 선택적으로 치환되며;

[1600] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내며;

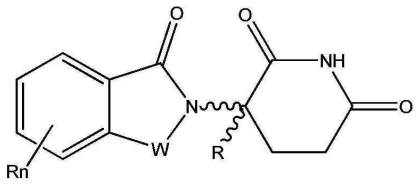
[1601] R_n은 작용기 또는 원자이고,

[1602] 여기서 n은 1-10의 정수(예를 들어, 1-4, 1, 2 , 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)이고, 여기서

[1603] n이 1인 경우, R_n은 상기 링커기 (L)에 공유 결합되도록 개질되며,

[1604] n이 2, 3 또는 4인 경우, 하나의 R_n은 상기 링커기 (L)에 공유 결합되도록 개질되며, 임의의 다른 R_n은 ABM, CLM, 상기 CLM과 동일한 화학 구조를 갖는 제2 CLM, CLM', 제2 링커 또는 이의 임의의 복수 또는 조합에 공유 결합되도록 선택적으로 개질된다)로 나타내어지는 화학 구조를 갖는다.

[1605] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 CLM 또는 ULM은



[1606]

[1607] (여기서:

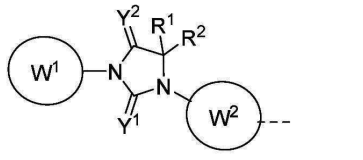
[1608] W는 기(group) CH2, C=O, NH 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1609] R은 H, 메틸, 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

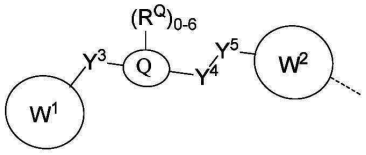
[1610] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내며;

[1611] Rn은 1-4의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로, 이중 하나는 ABM, 화학적 링커기 (L), ULM, CLM (또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 개질된다)로 나타내어지는 화학 구조를 갖는다.

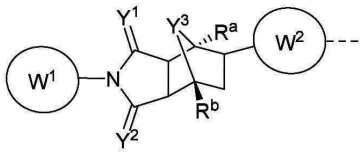
[1612] 본 개시내용의 다른 견지는 화학 구조: ABM - L - CLM을 가지며, 여기서, ABM은 안드로겐 수용체(AR) 결합 모이어티이고, L은 부재 (결합) 또는 화학적 링커이고, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이며, 이미드, 티오이미드, 아마이드 또는 티오아마이드로부터 유래된 화학기이고, 여기서 상기 ABM은:



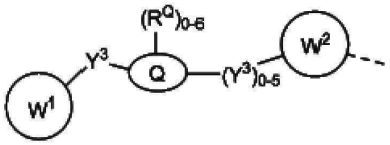
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ; 및



ABM-d

[1613]

[1614] (여기서:

[1615] W^1은 아릴, 헤테로아릴, 바이사이클릭 또는 바이헤테로사이클릭이며, 1 이상의 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알콕실 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 CF_3로 각각 독립적으로 치환되며;

[1616] Y^1, Y^2는 각각 독립적으로 NR^{Y1}, O, S이고;

[1617] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[1618] Q는 0-6 R^Q로 선택적으로 치환된, 0-4 헤테로원자를 가지는, 3-6 원 고리이며, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, C_{1-6}

알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시 또는 이에 부착된 원자와 함께 취하여져서 0-2 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하는 2 R^{Q} 기이며;

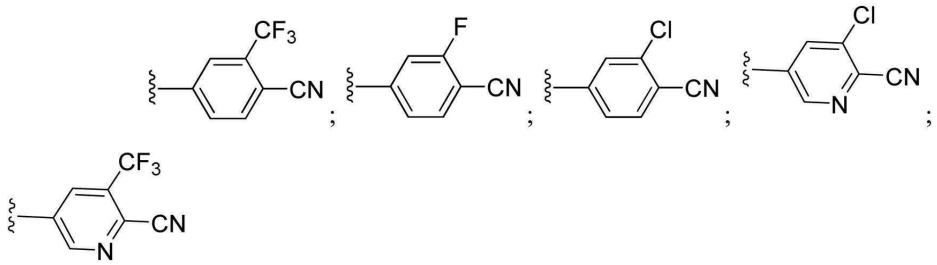
[1619] R^{1}, R^{2}, R^{a}, R^{b}, R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨), 할로겐, C_{1-6} 알콕시, 사이클릭, 헤테로사이클릭이거나, R^{1}, R^{2}는 이에 부착된 원자와 함께 0-2 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하며;

[1620] W^{2}는 결합, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, O, 아릴, 헤테로아릴, 알리사이클릭, 헤테로사이클릭, 바이헤테로사이클릭, 바이아릴 또는 바이헤테로아릴이며, 1-10 R^{W2}로 각각 선택적으로 치환되며;

[1621] 각각의 R^{W2} 는 독립적으로 H, 할로, C_{1-6} 알킬 (선형 또는 분지형 선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 F로 선택적으로 치환됨), $-OR^{W2A}$, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{4-6} 사이클로헤테로알킬, C_{1-6} 알리사이클릭 (선택적으로 치환됨), C_{1-6} 알리사이클릭 (선택적으로 치환됨), 헤테로사이클릭 (선택적으로 치환됨), 아릴 (선택적으로 치환됨) 또는 헤테로아릴 (선택적으로 치환됨), 바이사이클릭 헤테로아릴 또는 아릴, OC_{1-3}알킬 (선택적으로 치환됨; 예를 들어, 1 이상의 -F로 선택적으로 치환됨), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN이며;

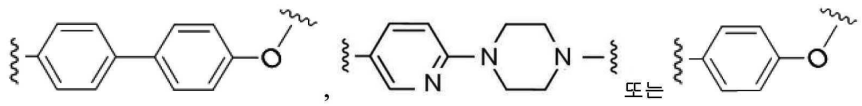
[1622] R^{W2A}는 H, C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형) 또는 C_{1-6} 헤테로알킬 (선형, 분지형)이며, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, 할로 또는 OC_{1-3}알킬로 각각 선택적으로 치환된다)로 이루어진 군으로 부터 선택된 구조를 포함하는, 이작용성 화합물을 제공한다.

[1623] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, W^{1}은



[1624] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1625] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, W^{2}는



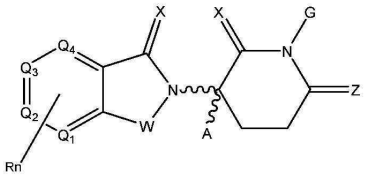
[1626] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1627] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, CLM은 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합되는 이미드, 티오이미드, 아마이드 또는 티오아마이드로부터 유래된 화학기를 포함한다.

[1628] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 화학기는 프탈이미도기 또는 이의 유사체 또는 유도체이다.

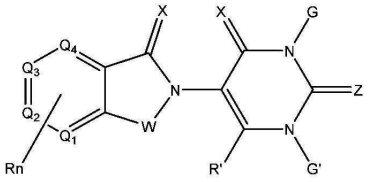
[1629] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 CLM은 탈리도마이드, 레날리도마이도, 포말리도마이드, 이의 유사체, 이의 등배전자체, 또는 이의 유도체이다.

[1630] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 CLM은



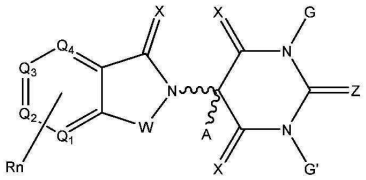
(a)

,



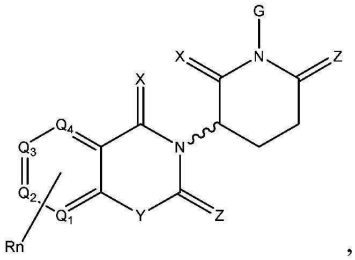
(b)

,



(c)

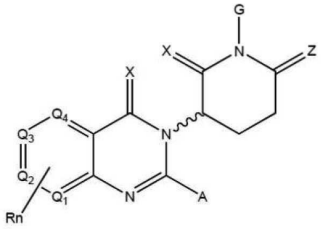
,



(d)

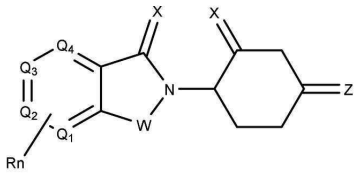
,

[1631]



(e)

, 또는



(f)

[1632]

[1633] (여기서

[1634] W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[1635] 각각의 X는 O, S 및 H_2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1636] Y는 CH_2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-사이클로알킬, N-헤테로사이클릴, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[1637] Z는 O, S 및 H_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1638] G 및 G'는 H, 알킬(선형 또는 분지형 선택적으로 치환됨; 예를 들어 R'로 선택적으로 치환됨), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'로 선택적으로 치환된 CH_2-헤테로사이클릴, 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1639] Q_1, Q_2, Q_3 및 Q_4는 독립적으로 R', N, 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 선택적으로 치환된 탄소 C이며;

[1640] A는 기 H, 알킬, 사이클로알킬, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1641] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)$_n$R", -아릴, -헤타릴, -알킬, -사이클로알킬, -헤테로사이클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-

R')R", $-SF_5$, 또는 $-OCF_3$를 포함하며;

[1642] R' 및 R"는 결합, H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤타릴, 헤테로사이클릴, -C(=O)R로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이의 각각은 선택적으로 치환되며;

[1643] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내며;

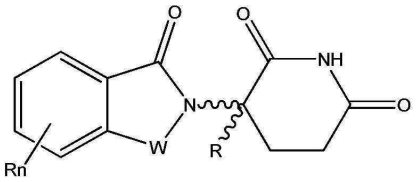
[1644] R_n은 작용기 또는 원자를 포함하고,

[1645] 여기서 n은 1-10의 정수(예를 들어, 1-4, 1, 2 , 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)이고, 여기서

[1646] n이 1인 경우, R_n은 상기 링커기 (L)에 공유 결합되도록 개질되며,

[1647] n이 2, 3 또는 4인 경우, 하나의 R_n은 상기 링커기 (L)에 공유 결합되도록 개질되며, 임의의 다른 R_n은 ABM, CLM, 상기 CLM과 동일한 화학 구조를 갖는 제2 CLM, CLM', 제2 링커 또는 이의 임의의 복수 또는 조합에 공유 결합되도록 선택적으로 개질된다)로 나타내어지는 화학 구조를 갖는다.

[1648] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 CLM 또는 ULM은

[1649] 

[1650] (여기서:

[1651] W는 기(group) CH2, C=O, NH 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1652] R은 H, 메틸, 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1653] 〰 은 입체특이적 ((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내며;

[1654] Rn은 1-4의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로, 이중 하나는 ABM, 화학적 링커기 (L), ULM, CLM (또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 개질된다)로 나타내어지는 화학 구조를 갖는다.

[1655] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 링커기 L은 식:

[1656] $-A_q-$

[1657] (여기서,

[1658] A_q는 CLM, ABM 또는 둘 모두 중 적어도 하나에 커플링된 기이고;

[1659] q는 1이상의 정수이고,

[1660] 여기서 Aq는 결합, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, 0-6 RL1 및/또는 RL2 기로 선택적으로 치환된 C3-11사이클로알킬, 0-9 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C5-13 스피로사이클로알킬, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C3-11헤테로사이클릴, 0-8 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C5-13 스피로헤테로사이클로알킬, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 아릴, 0-6 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R^{L1} 또는 R^{L2}, 각각 독립적으로 다른 기에 선택적으로 링크되어, 0-4 R^{L5} 기로 선택적으로 치환된, 사이클로알킬 및/또는 헤테로사이클릴 모이어티를 형성하며;

[1661] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}는, 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-8}알킬, OC_{1-8}알킬, SC_{1-8}알킬, NHC_{1-8}알킬, $N(C_{1-8}$알킬$)_2$, C_{3-11}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로사이클릴, OC_{1-8}사이클로알킬, SC_{1-8}사이클로알킬, NHC_{1-8}사이클로알킬, $N(C_{1-8}$사이클로알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$사이클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)(C_{1-8}$알킬), $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)_2$, CC-C_{1-8}알킬, CCH, $CH=CH(C_{1-8}$알킬), $C(C_{1-8}$알킬$)=CH(C_{1-8}$알킬), $C(C_{1-8}$알킬$)=C(C_{1-8}$알킬$)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$알킬$)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}$알킬$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 할로겐, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}알킬, $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, $SONHC_{1-8}$알킬, $SON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $CONHC_{1-8}$알킬, $CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)CONH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH(C_{1-8}$알킬), $NHCON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2NH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}$알킬), NH $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH SO_2NH_2이다)로 나타내어지는 화학 구조 유니트를 포함하는 기이다.

[1662] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 링커 (L)는

-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-,

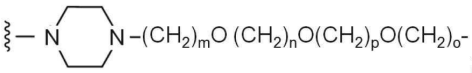
-O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

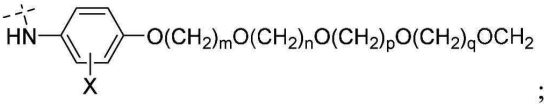
-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

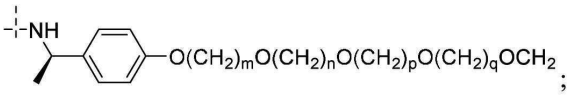
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

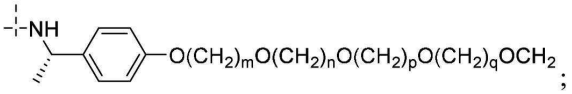
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-;

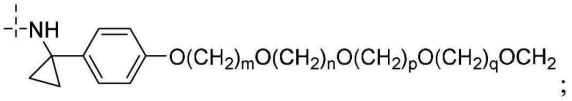

;

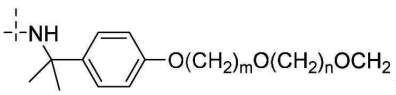

;

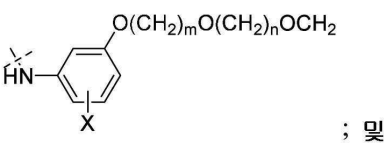

;


;

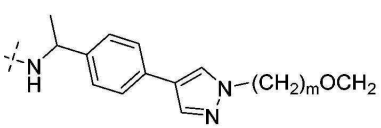

;


;


;


; 및

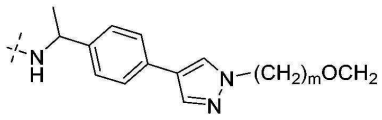
[1663]



[1664]

[1665] (여기서, m, n, o, p, q 및 r은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이며, 상기 수가 제로인 경우에는, N-O 또는 O-O 결합이 없고, R이 기 H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고, X가 기 H 및 F로부터 선택된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 일반 구조로 나타내어지는 기를 포함한다.

[1666] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 링커 (L)은 일반 구조:

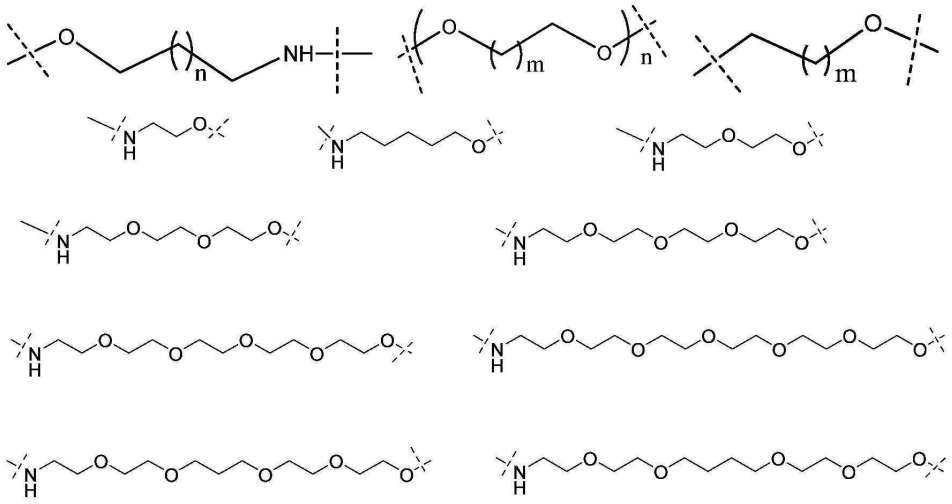


[1667]

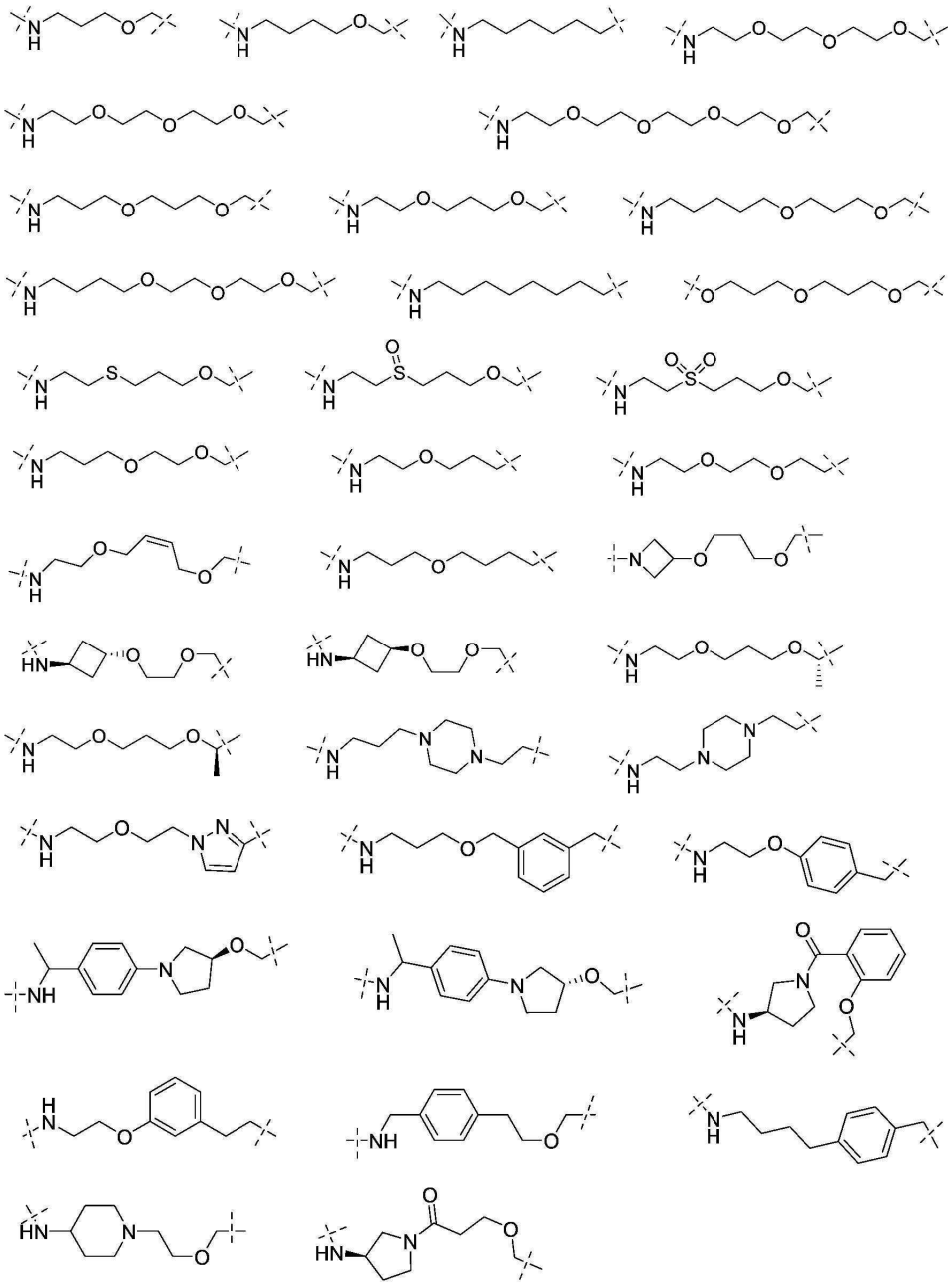
[1668] (여기서 m은 2, 3, 4, 5일 수 있다)로 나타내어지는 기를 포함한다.

[1669] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서,

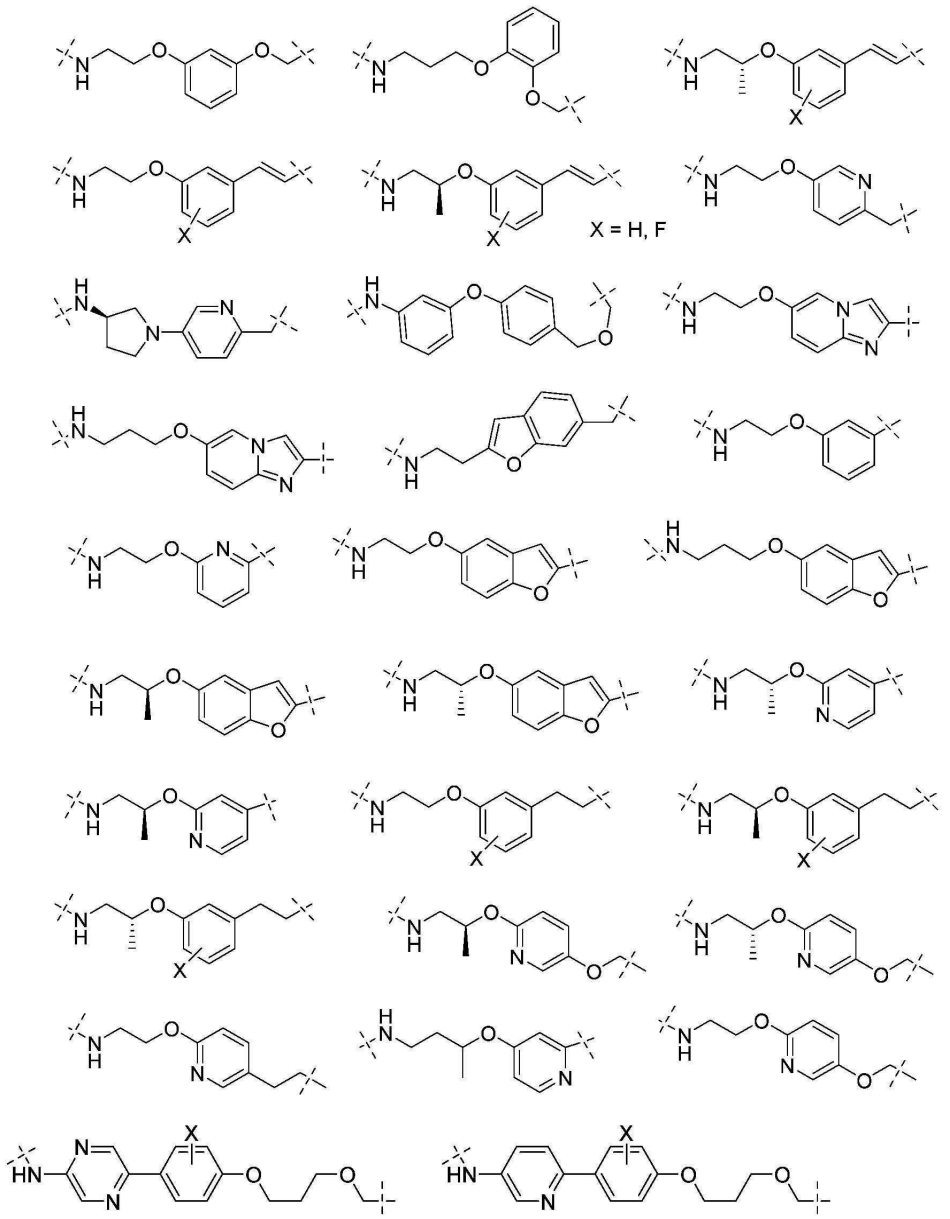
[1670] 상기 링커 (L)은



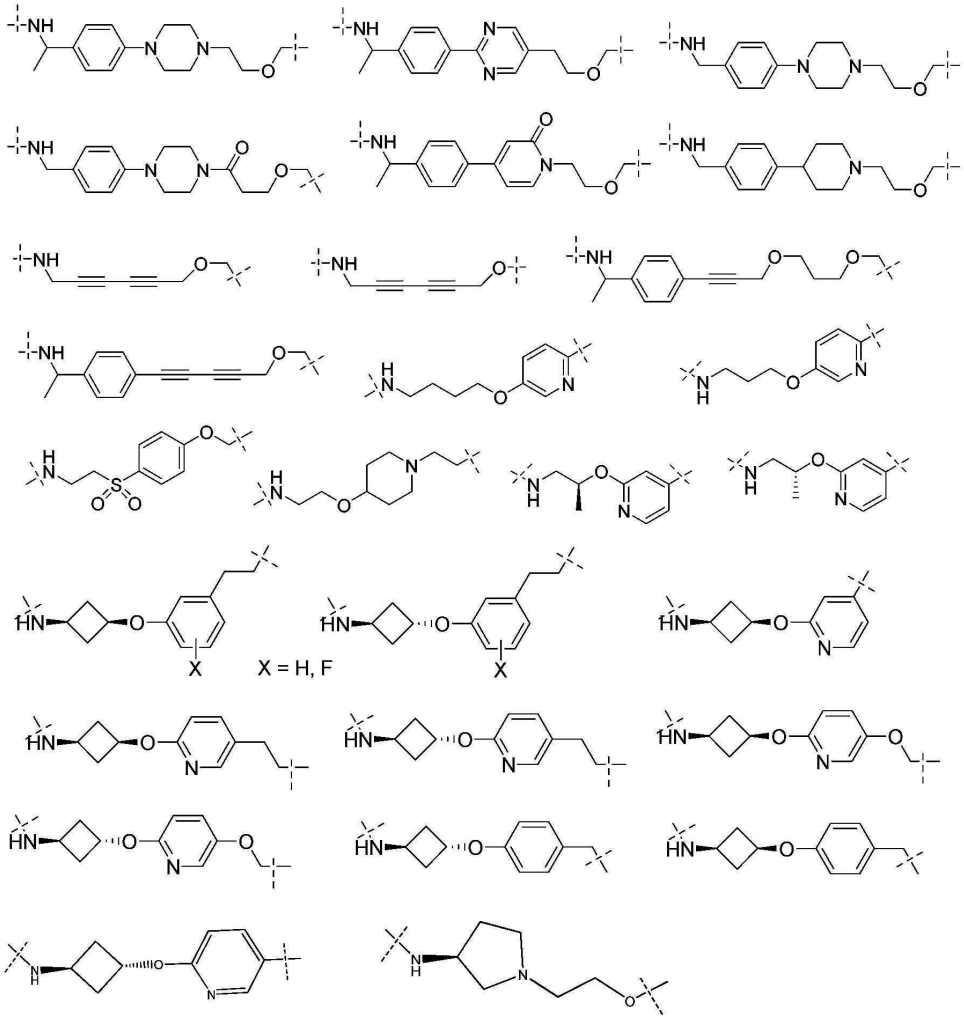
[1671]



[1672]

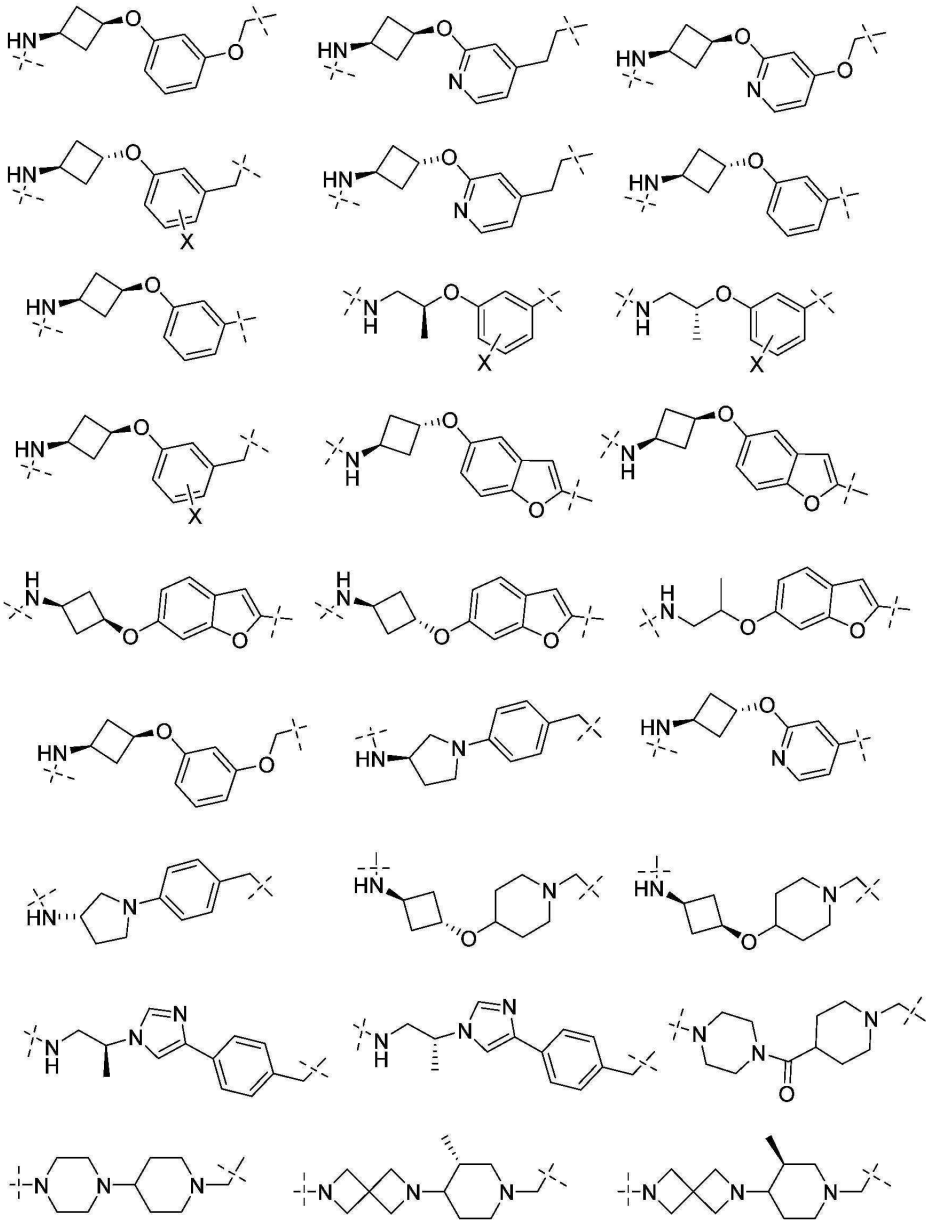


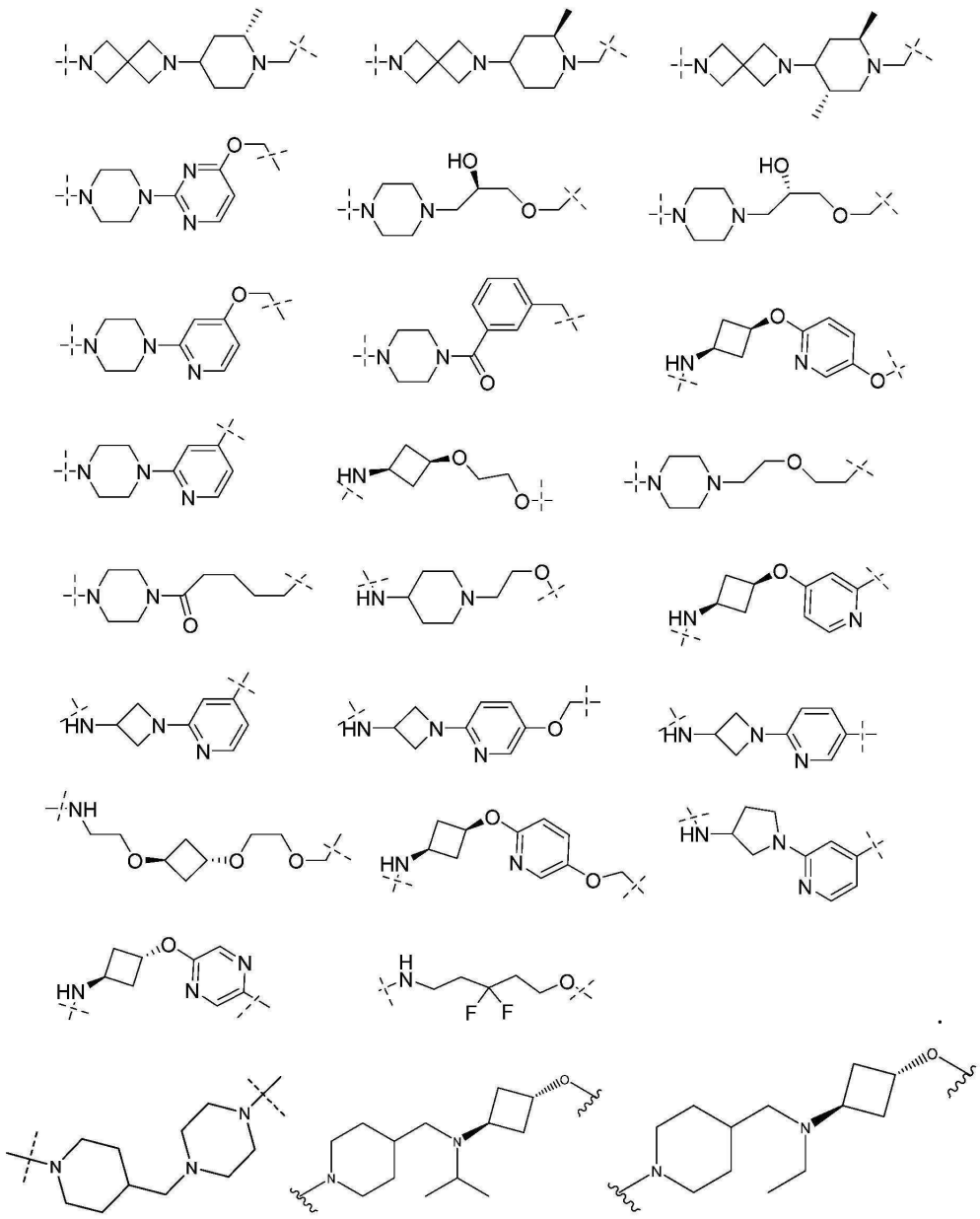
[1673]



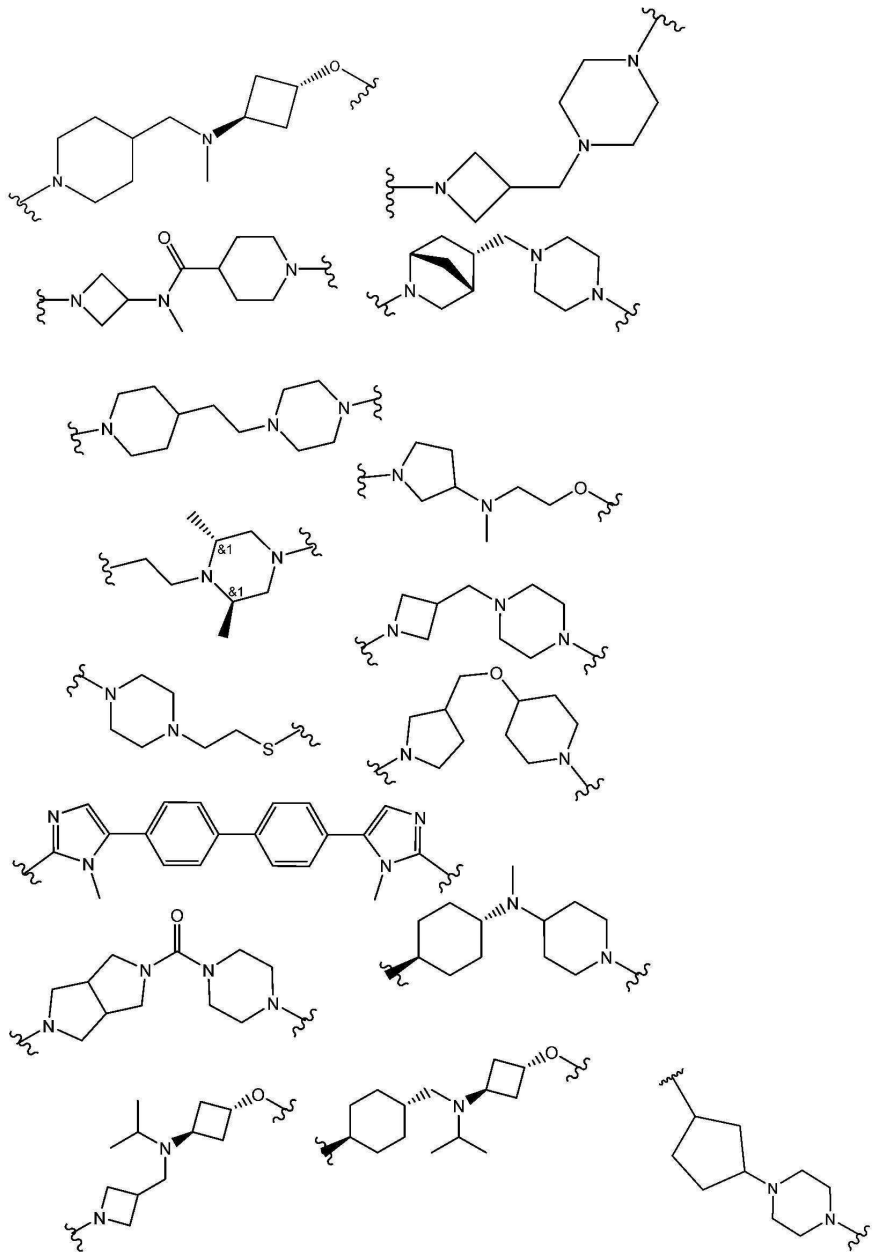
[1674]

[1675]

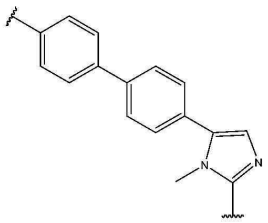




[1676]



[1677]

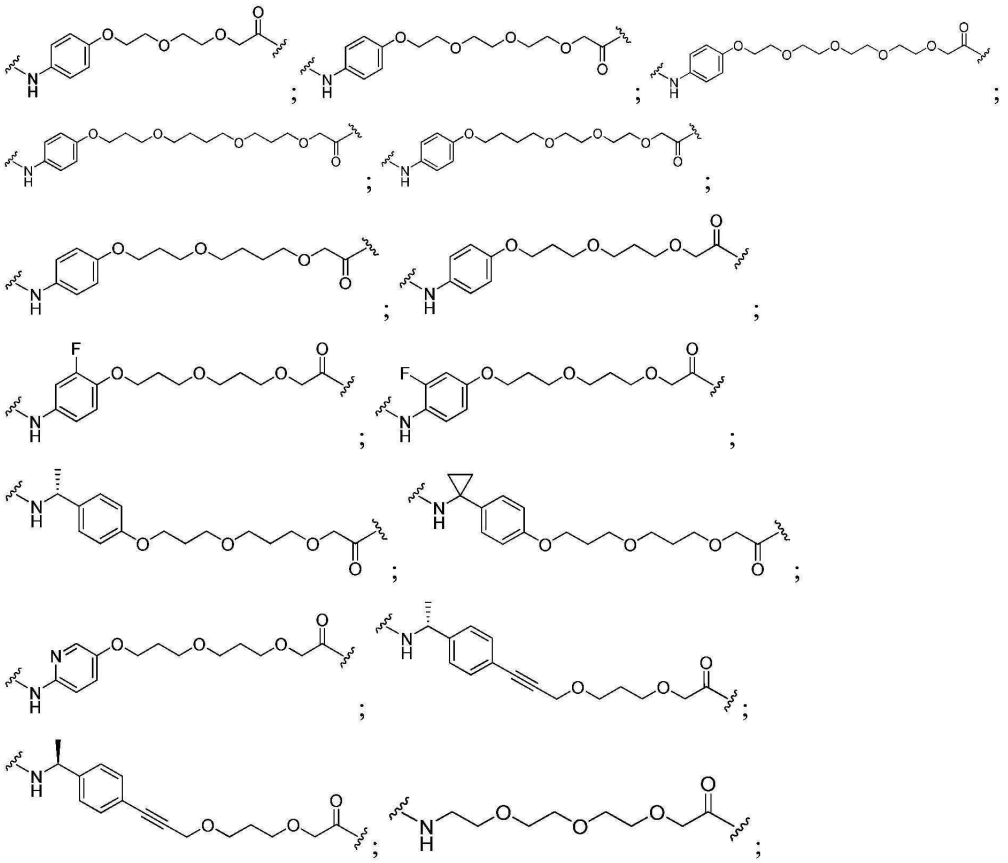


[1678]

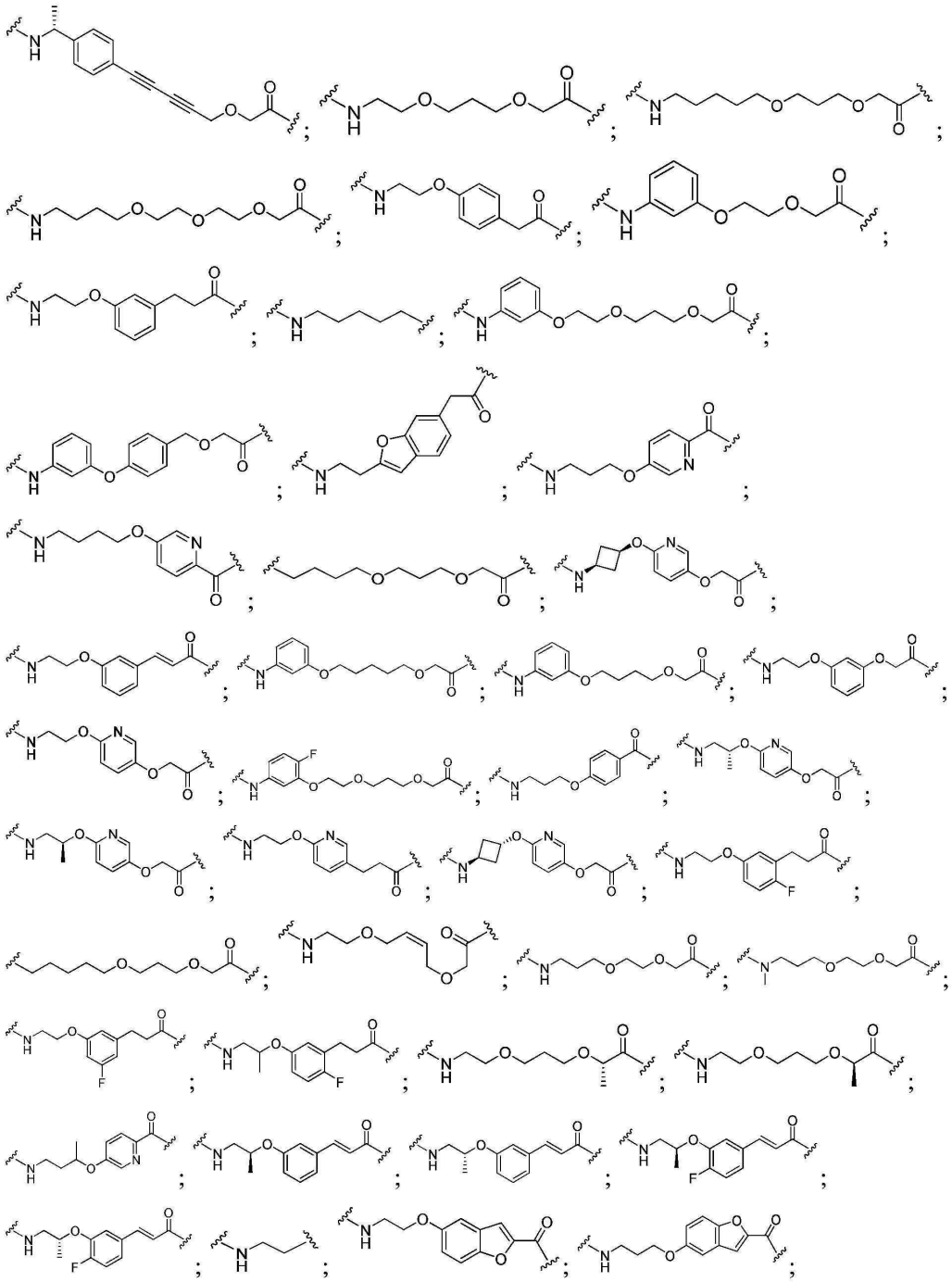
[1679] (여기서, n 및 m은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고, X는 H 또는 F이다)

[1680] 로 이루어지는 군으로부터 선택된 일반 구조로 나타내어지는 기를 포함한다.

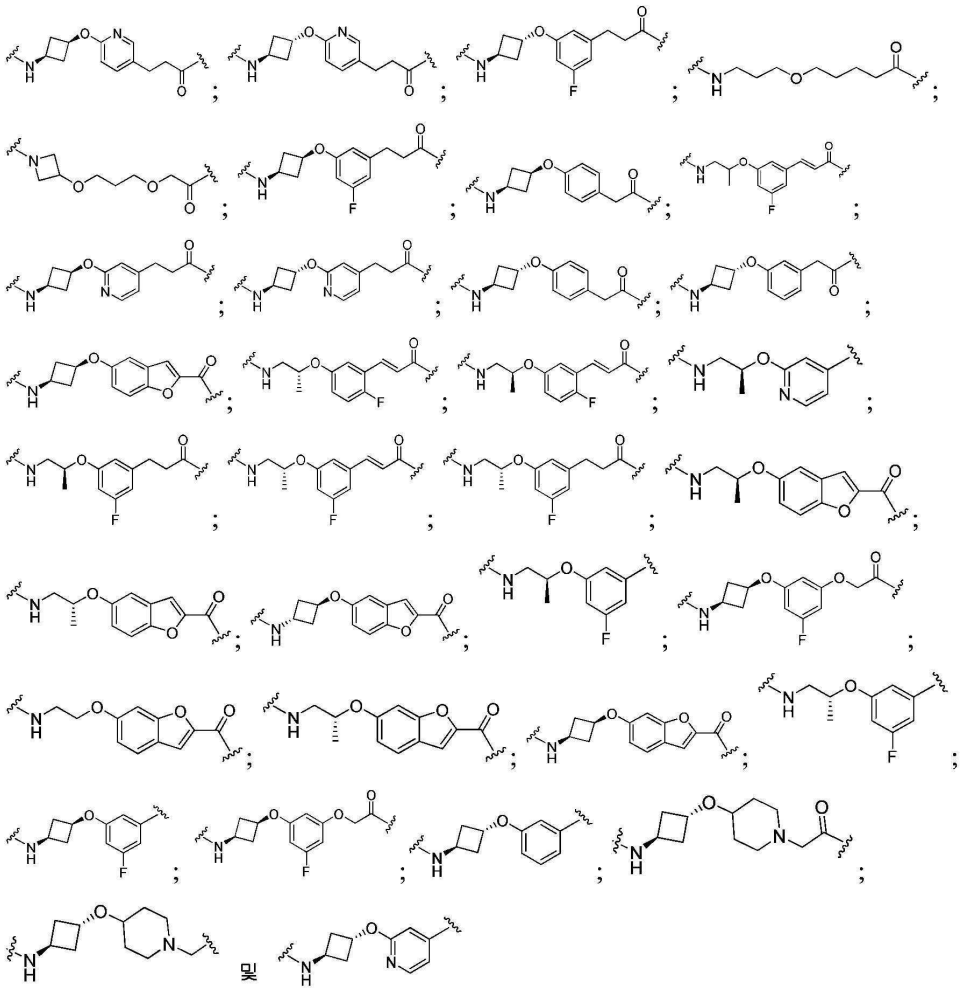
[1681] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 링커 (L)은



[1682]



[1683]



[1684]

[1685] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

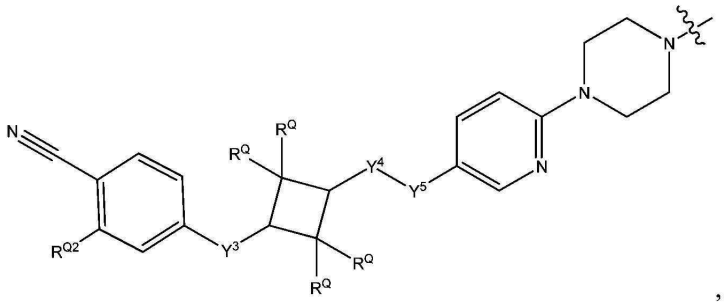
[1686] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, L은 1 내지 10의 에틸렌 글리콜 유니트를 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌기이다.

[1687] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 화합물은 복수의 LCM, 복수의 ABM, 복수의 링커 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

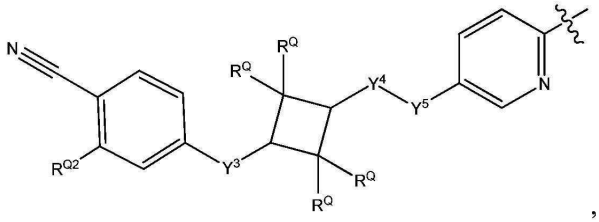
[1688] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 화합물은 실시예 1-452 및 528-625 (예를 들어, 표 2-7의 화합물), 이의 염, 다형체, 동위원소 유도체 및 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원이다.

[1689] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 화합물은 표 2-7 (즉, 예시적인 화합물 1-452 및 528-625)로부터 선택된다.

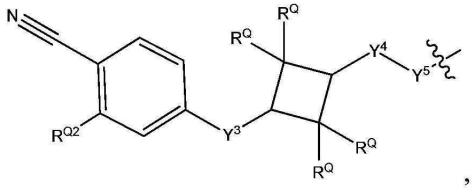
[1690] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 ABM은



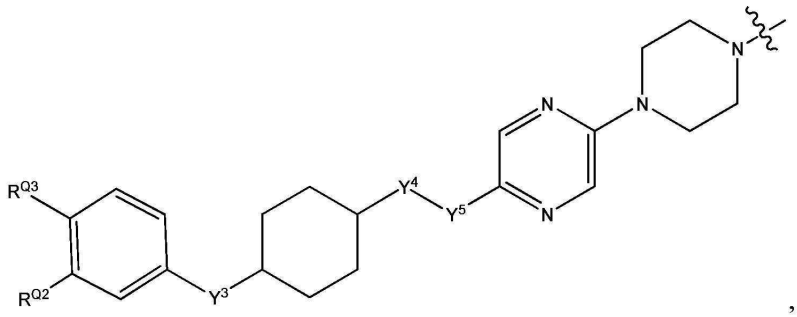
,



,

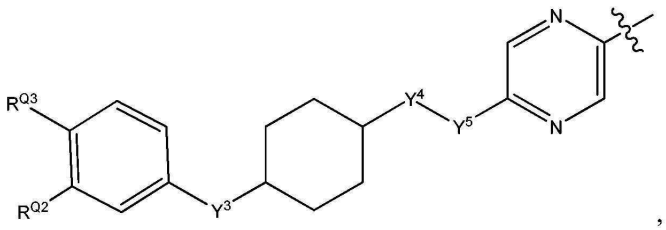


,

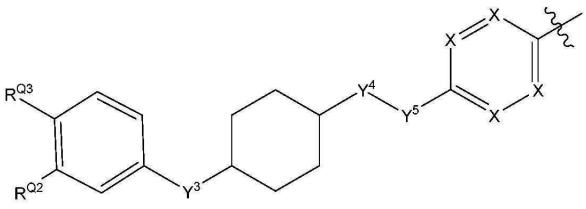


,

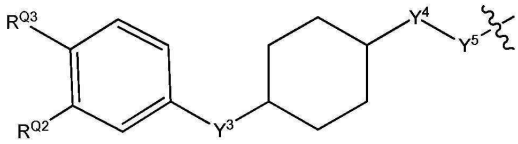
[1691]



,



, 및



[1692]

[1693] (여기서,

[1694] R^{Q2}는 H, 할로겐, CH_3 또는 CF_3이고;

[1695] RQ3은 H, 할로, 하이드록실, 니트로, CN, C≡CH, C1-6 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C1-6 알콕실로 선택적으로 치환됨), C1-6 알콕실 (선형, 분지형, 1 이상의 할로로 선택적으로 치환됨), C2-6 알케닐, C2-6 알키닐 또는 CF_3이고;

[1696] Y^3, Y^4, Y^5는 각각 독립적으로 결합, O, NR^{Y2}, $CR^{Y1}R^{Y2}$, C=O, 헤테로아릴 또는 아릴이고;

[1697] R^{Y1}, R^{Y2}는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실, 사이클릭 또는 헤테로사이클릭로 선택적으로 치환됨)이고;

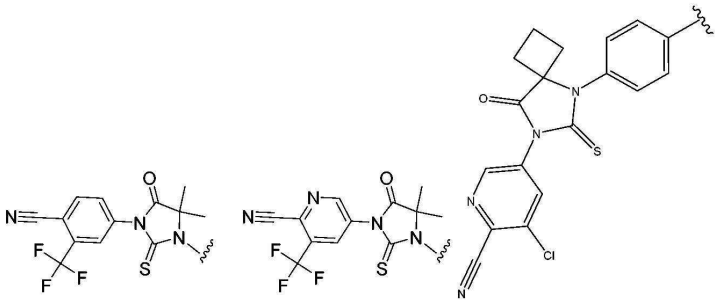
[1698] R^Q는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 (선형, 분지형, 1 이상의 할로 또는 C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환됨)이거나 또는 2개의 R^Q은 이에 부착된 원자와 함께 0-2의 헤테로원자를 함유하는 3-8 원 고리 시스템을 형성하며;

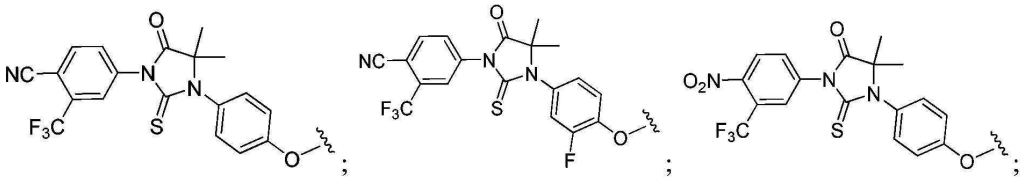
[1699] X는 N 또는 C이다)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

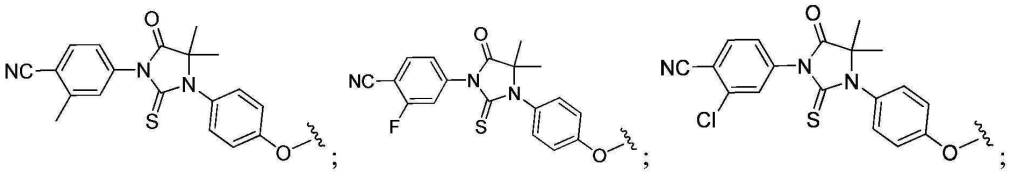
[1700] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 각각의 R^Q는 독립적으로 H 또는 CH_3이다.

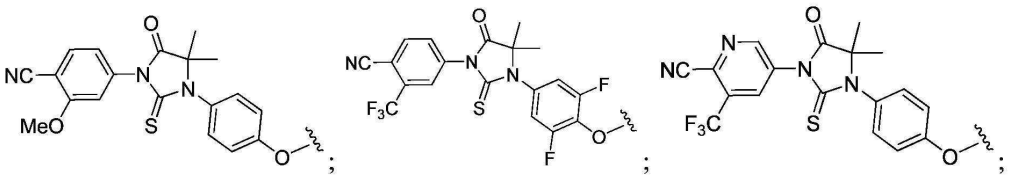
[1701] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, R^{Q3}는 CN이며;

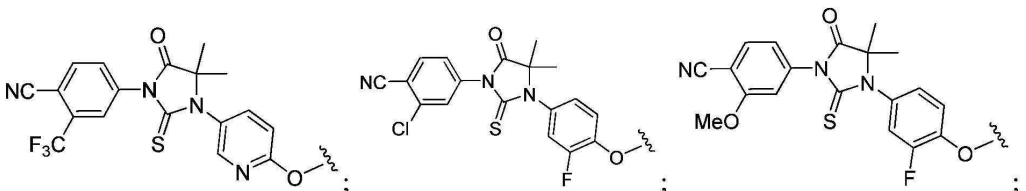
[1702] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 ABM은

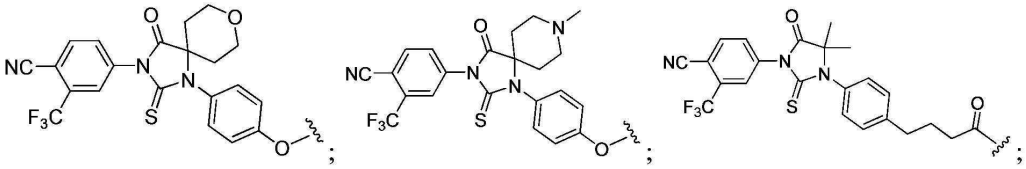




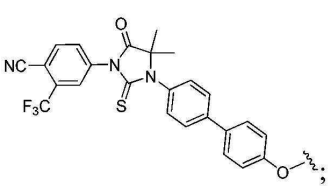
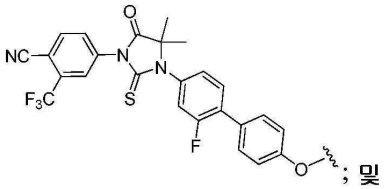


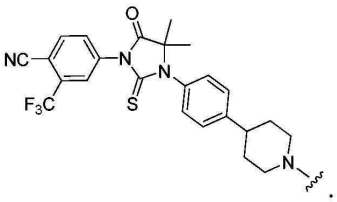


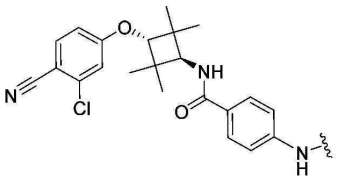
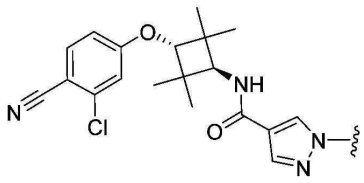


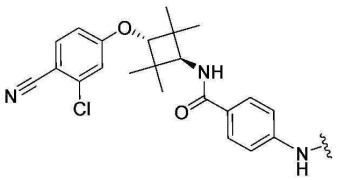
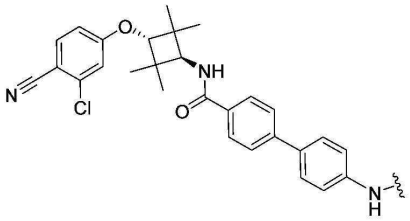


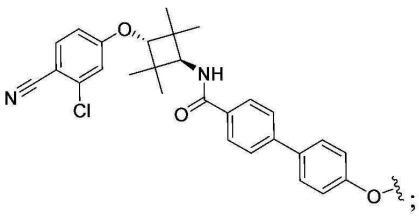
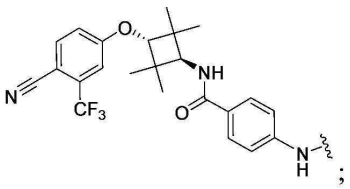
[1703]

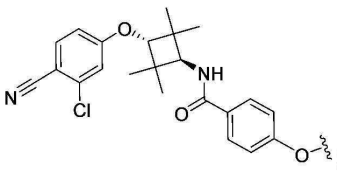


; 및


.

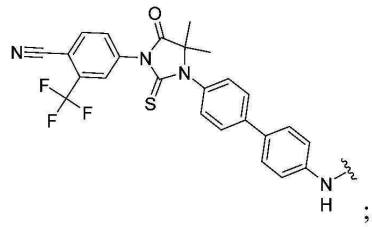
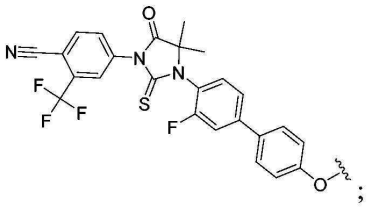
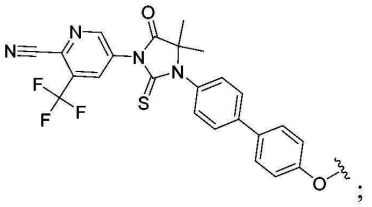
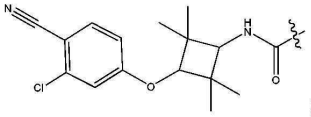
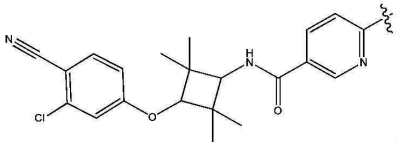
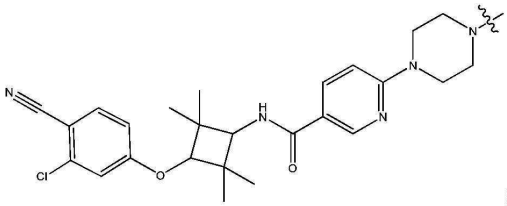
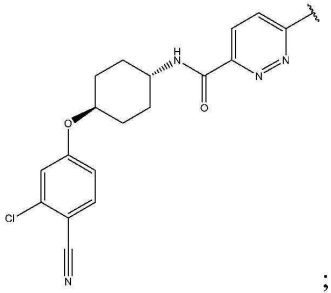
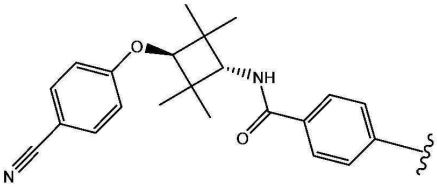





;

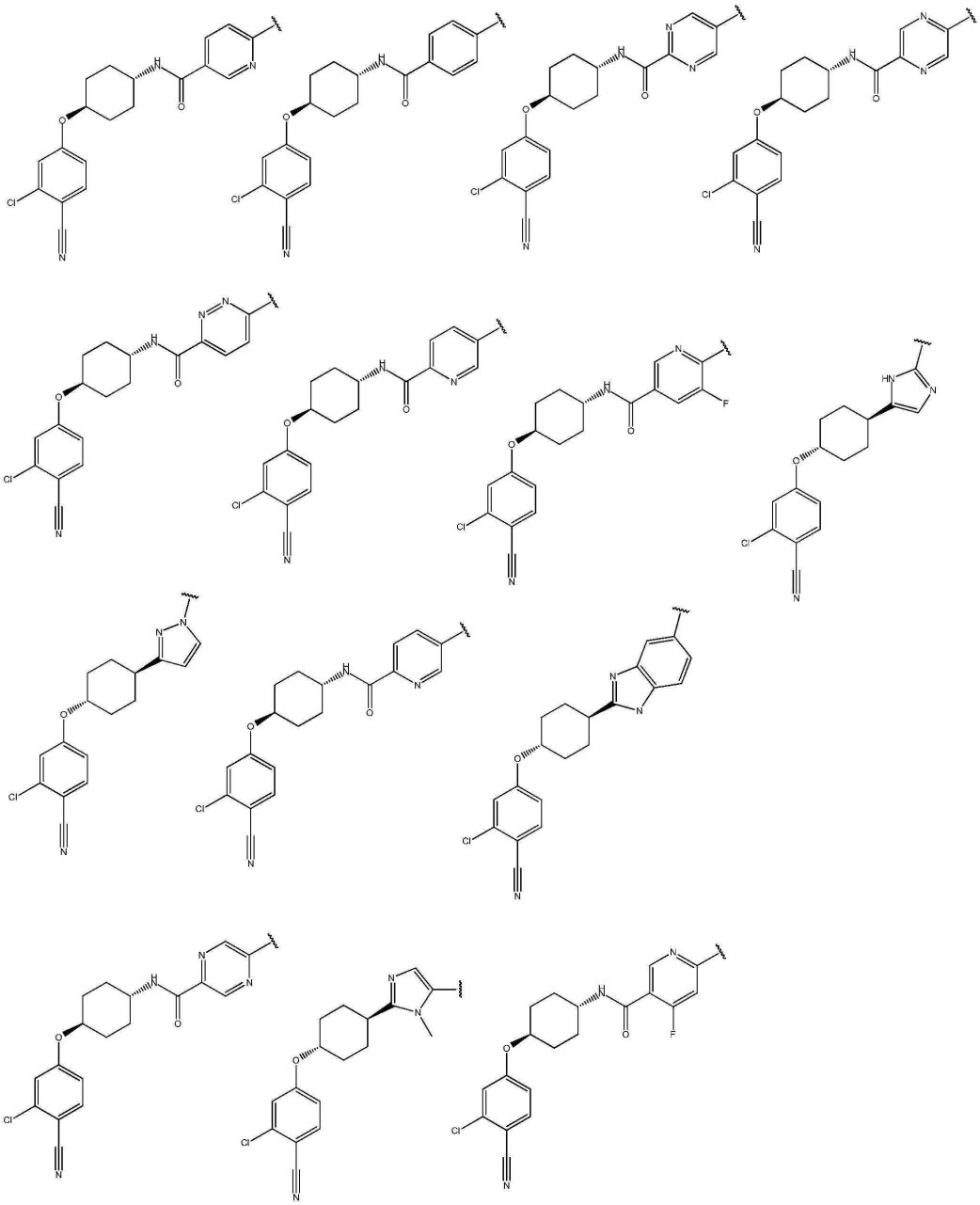


;

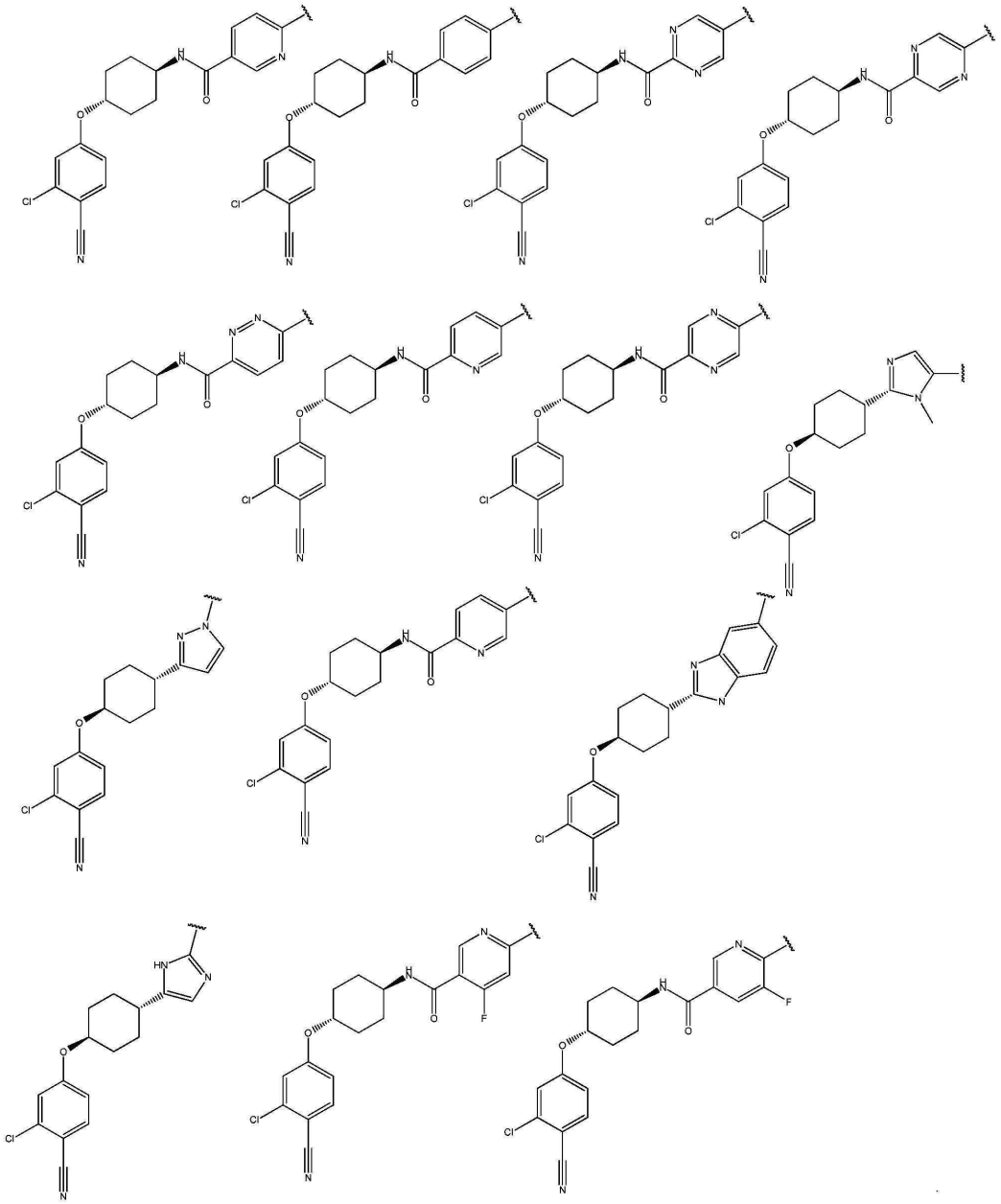
[1704]


;

;

;

;

;

;

;


[1705]



[1706]



[1707]

[1708] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1709] 본 개시내용의 추가적인 견지는 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이작용성 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[1710] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 하나의 부가적인 생물활성제(bioactive agent)를 추가로 포함한다.

[1711] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 생물활성제는 항암제이다.

[1712] 본 개시내용의 추가적인 견지는 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 기재된 적어도 2가지의 상이한 화합물을 포함하는 치료용 조성물을 제공한다.

[1713] 본 개시내용의 추가적인 견지는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 유효량의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이작용성 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 화합물은 질병 또는 질환 중 적어도 하나의 증상을 치료 또는 개선하는데 효과적인, 대상의 질병 또는 질환의 치료 방법을 제공한다.

[1714] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 질병 또는 질환은 암 또는 케네디(kennedy) 질병 또는 이들

모두이다.

[1715] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 암은 전립선 암이다.

[1716] 본원에 기재된 임의의 견지 또는 구현예에서, 상기 조성물은 유효량의 적어도 하나의 부가적인 항암제를 추가로 포함한다.

[1717] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고 문헌, 특허, 계류중인 특허 출원 및 공개 된 특허의 내용은 본원에 참조로서 명백하게 포함된다. 실시예, 또는 또는 달리 명시적으로 나타낸 경우를 제외하고, 물질의 양 등을 특정하는 본 설명의 모든 수치의 양은 "약"이라는 단어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 설명 된 상한 및 하한, 범위 및 비율 제한은 독립적으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 마찬가지로, 본 개시내용의 각 구성 요소 대한 범위 및 양은 임의의 다른 구성 요소에 대한 범위 또는 양과 함께 사용될 수 있다.

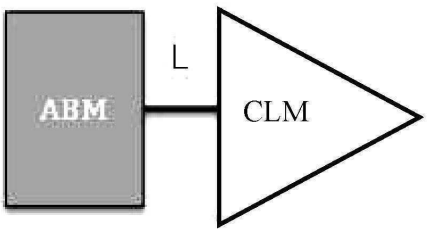
[1718] 당해 분야의 기술자는 일상적인 실험만을 사용하여 본원에 기재된 특정 구현예 및 방법에 대한 다수의 균등물을 인식할 수 있거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구범위의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[1719] 본 명세서에 기재된 상세한 실시예 및 구현예는 단지 예시적인 목적을 위해 예로서 제시된 것이며, 결코 본 발명을 한정하는 것으로 간주되지 않음이 이해될 것이다.

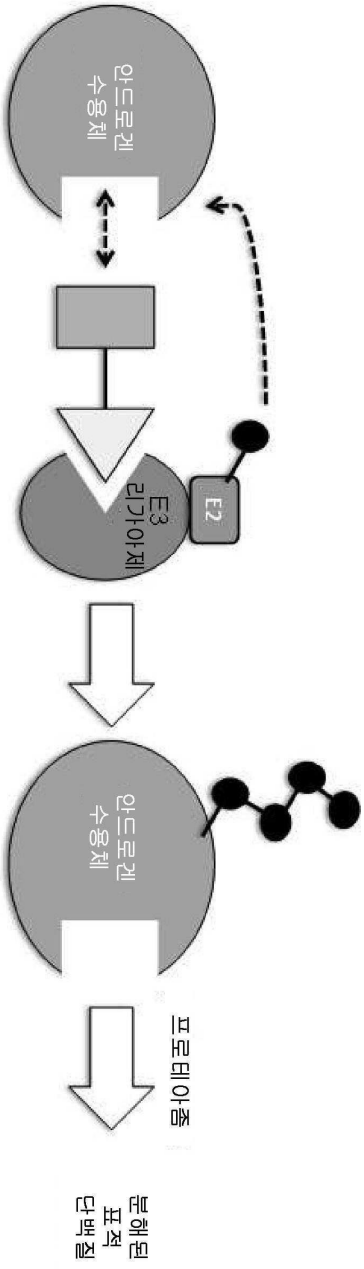
[1720] 이에 대한 다양한 변경 및 변형은 당해 업계의 기술자에게 제안될 것이며 본 출원의 사상 및 범위 내에 포함되며 첨부된 청구항의 범위 내인 것으로 여겨진다. 예를 들어, 성분의 상대적인 양은 원하는 효과를 최적화하기 위해 변화될 수 있고, 추가 성분이 첨가될 수 있고 및/또는 유사한 성분이 기재된 성분 중 하나 이상을 대체 할 수 있다. 본 개시내용의 시스템, 방법 및 프로세스와 관련된 부가적인 유리한 특징 및 기능은 첨부된 청구 범위로부터 명백해질 것이다. 또한, 당해 분야의 기술자는 일상적인 실험만을 사용하여 본원에 기재된 개시내용의 특정 구현예에 대한 다수의 균등물을 인식할 수 있거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1a

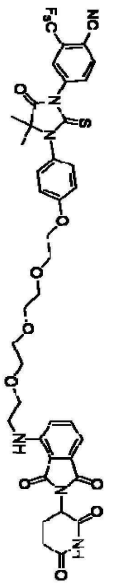
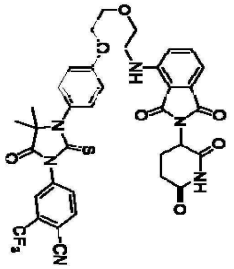


도면1b



도면2aa

표 2. 예시적인 화합물

실시예 번호	화합물 구조	DC50 코드	Dmax 코드	m/z+	1H NMR	제조에 사용된 일반 스킴
1		B	B	837.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	1A
2		D	B	749.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.56 (s, 6H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 3H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.89-4.94 (m, 1H), 6.52 (br, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.10 (br, 1H).	1A

도면2ab

도2 계속

3					
	C	B	925.3	1A	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 9H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 3H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 18H), 3.87-3.89 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).
4	D	B	793.3	1A	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD):δ 1.43 (s, 6H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.57-2.73 (m, 3H), 3.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.59-3.65 (m, 6H), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.06(t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.04-8.06(m, 2H).

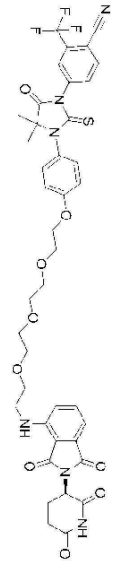
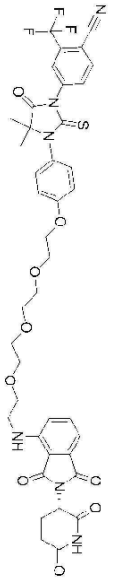
도면2ac

도2 계속

5		C	B	807.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.56 (s, 6H), 2.08-2.10 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 8H), 4.11 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 3H).	1A
6		C	B	865.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.57 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H),2.10-2.14 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 3H), 3.47-3.74 (m, 14H), 4.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).	1A
7		B	A	851.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.57 (s, 6H), 2.07-2.11 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46-3.72 (m, 14H), 4.10 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.26 (m, 6H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.85(m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).	1A

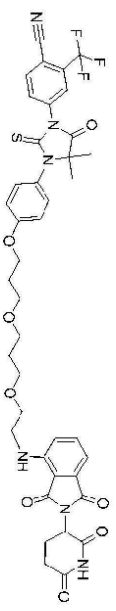
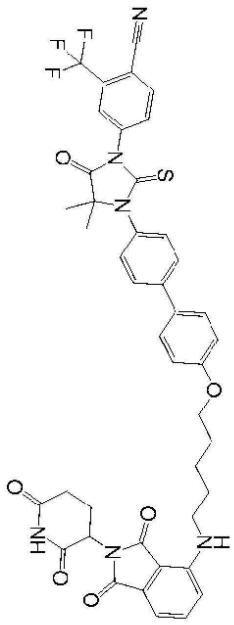
도면2ad

도2 계속

8	9
	
C	B
B	B
837.2	837.2
^{1}HNMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	^{1}HNMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).
1A	1A

도면2ae

도2 계속

10		B	B	821.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 3H), 2.71-2.90 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 8H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.89-4.93 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.10 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-7.99(m, 2H), 8.07 (s, 1H).	1A
11		D	B	865.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.92-1.96 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 3.34 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50-3.59 (m, 12H), 4.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H) ,6.86-6.94 (m, 4H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H).	1A
12		B	A		

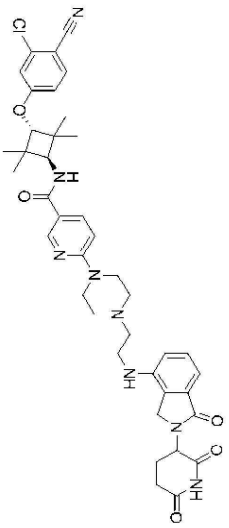
도면2af

도2 계속

13		B	798.3	A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.67-2.81 (m,3H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 6.96-7.08 (m, 5H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H).	1A
14		D		B	1HNMR (400 MHz, DMSOd6) : δ 10.97 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz , 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.09-5.12 (m, 1H), 4.05-4.39 (m, 9H), 3.77 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 10H), 2.80-3.00 (m, 1H), 2.30-2.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.24 (s, 6H).	2A

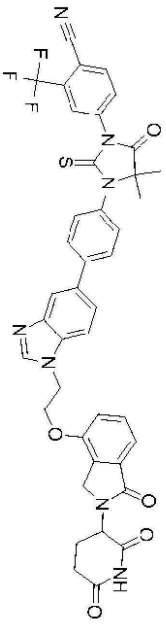
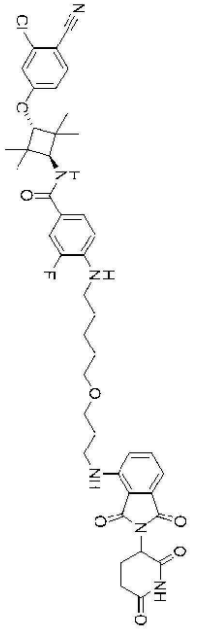
도면2ag

도 2 계속

15					
	D	B	753.7	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.67-2.88 (m, 8H), 3.35 (s, 2H), 3.72 (br, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 5.34-5.39 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).	3A
16	B	A	825.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 8H), 3.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64-3.70 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H).	7A

도면2ah

도2 계속

17		D	B		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.64 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 3H), 8.10-8.08 (m, 2H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 3H), 4.40-4.39 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.63 (s, 6H).	4A
18		B	A	815.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 4H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 3H), 3.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.13-4.15 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.74 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).	5A

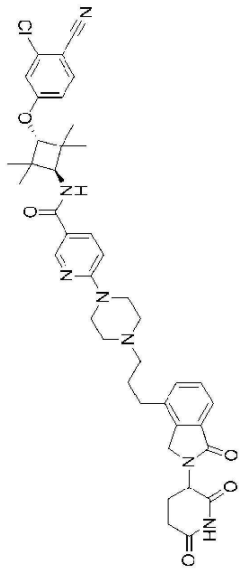
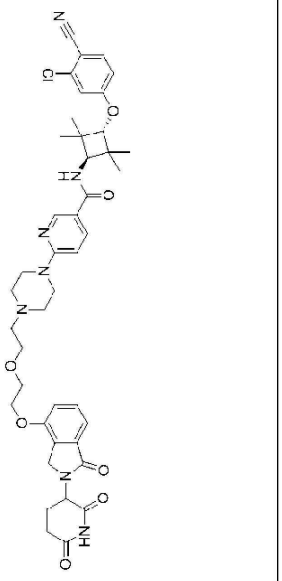
도면2ai

도 2 계속

19	D	754.3	B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.75 (br, 4H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 3H), 3.73 (br,4H), 4.04 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 3H), 4.40, 4.44 (two singles, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (br, 1H),8.57-8.58 (m, 1H).	6A
20	D	767.4	B	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22-1.25 (m, 12H), 2.01-2.02 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 4H), 2.75-2.91 (m, 4H), 3.39-3.40 (m, 2H), 3.73 (s, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H),, 6.89-6.97 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.58 (s, 1H).	7A

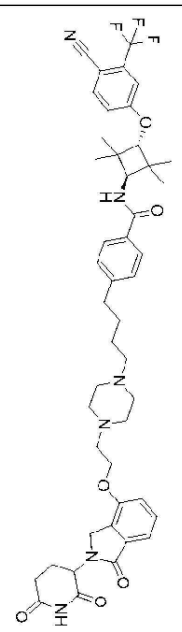
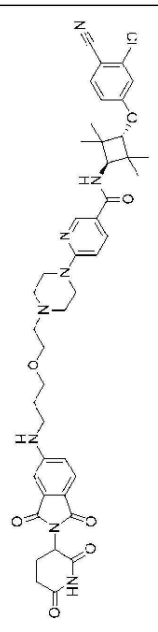
도면2aj

도 2 계속

21		D	752.7	B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.38-4.49 (m, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	8A
22		A	798.3	A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 6H), 3.73-3.81 (m,4H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.41-4.52 (m, 2H), 5.17-5.21 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.99 1H), (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.62, 8.63 (two singles, 1H).	6A

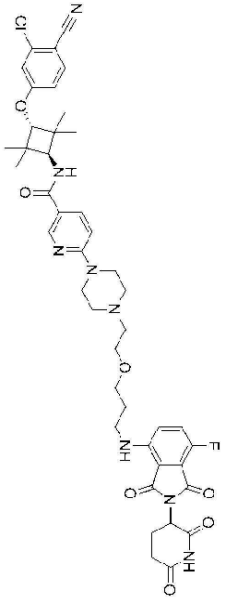
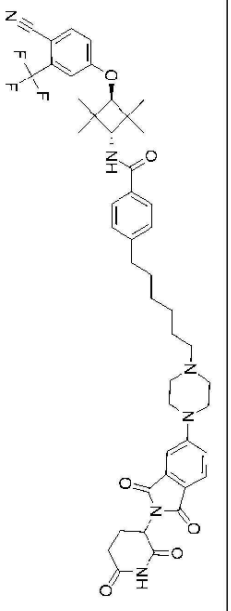
도면2ak

도 2 계속

23	24
	
B	B
A	A
843.4	825.3
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.50-1.66 (m, 4H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.39-2.75 (m, 13H), 2.81-2.86 (m, 3H), 4.11(s, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 9H), 3.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.61-3.72 (m, 8H), 4.15 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).
8A	7A

도면2a1

도2 계속

25		B	A	843.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.32 (d, *J* = 2 Hz, 6H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 2H), 2.82-2.94 (m, 7H), 3.37 (s, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.65-3.75 (m, 8H), 4.15 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.15-6.17 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).	7A
26		B	A	841.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.94-7.88 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.38-7.19 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.14(s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.73-2.54 (m , 7H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.73--1.58(m, 2H), 1.37(s, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.21 (s, 7H), 0.87-0.83 (m, 1H);	10A

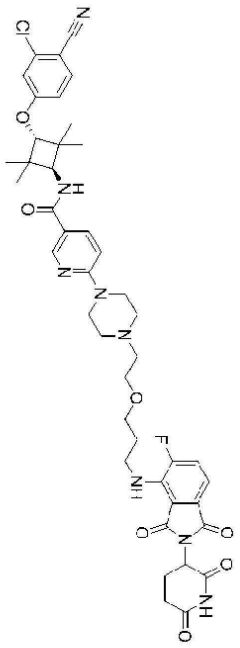
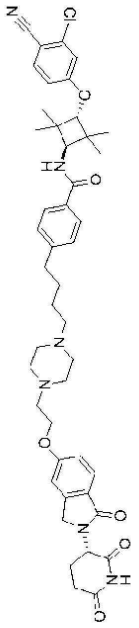
도면2am

도2 계속

27	28
C	B
A	B
856.9	921.5
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.87-2.12 (m, 6H), 2.57-2.85 (m, 16H), 3.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 3H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 5H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 3H).
11A	12A

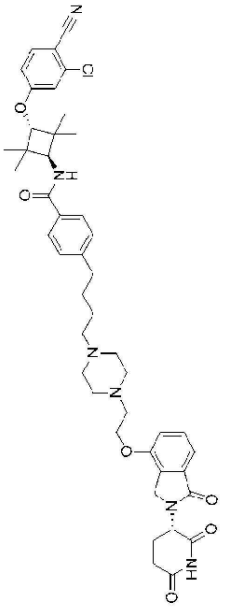
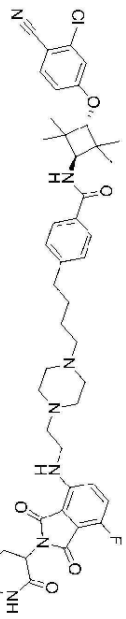
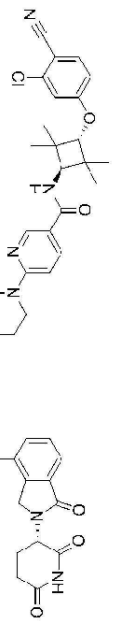
도면2an

도 2 계속

29	30
	
B	A
A	A
843.7	809.8
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.55-2.67 (m, 5H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 10H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.52-1.65 (m, 4H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.18-2.54 (m, 2H), 2.61-3.03 (m, 15 H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 3H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 4H).
12A	13A

도면2ao

도 2 계속

31		B	A	809.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.71-1.73 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.47-2.74 (m, 3H), 2.78-2.79 (m, 3H), 2.82-3.16 (m, 11H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 3H), 4.41-4.52 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14, 7.15 (two singles, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 4H).	13A, 스킴 6a로 부터의 이미드 사용	6a
32		B	A	840.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.72-1.74 (m, 4H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.70-3.12 (m, 17H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.61 (br, 1H), 5.06-5.11 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.73-7.79 (m, 3H).	11a	
33		A	A	796.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.08 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.76-1.83(m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 5H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.61-3.67 (m,		

도면2ap

도2 계속

					4H),4.04-4.09 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.27-4.38 (m, 2H),5.03-5.07 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).		
34		A	A	823.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.72-1.73 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.68-3.15 (m, 17H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 3H), 5.11-5.14 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.73-7.84 (m, 5H).	6a	
35		A	A	796.7	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 5H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.59 (br, 4H), 4.05-4.10 (m, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.17 (br, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H),	6a	

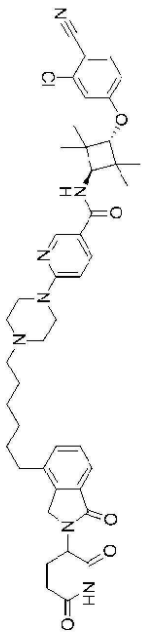
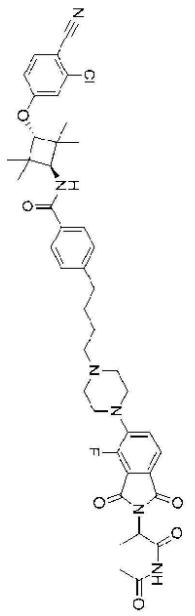
도면2aq

표 2 계속

					7.61-7.63 (m, 2H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.63 (br, 1H), 10.96 (s, 1H).
36	D	B	797.7	10a	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.26, 1.31 (two singles, 12H), 1.73 (br, 4H), 2.14 (br, 1H), 2.65-2.76 (m, 5H), 2.79-2.86 (m, 2H),2.93 (br, 4H), 3.56 (br, 4H), 4.18 (br, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.93 (s, 1H).
37	B	A	840.7	11a	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.73-1.75 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 9H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.92-3.15 (m, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.72-7.79 (m, 3H).

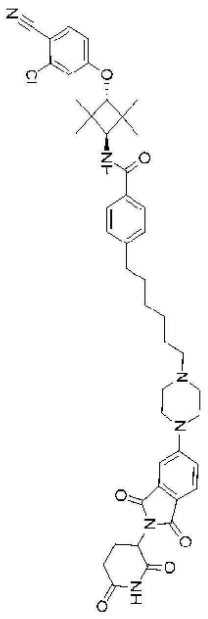
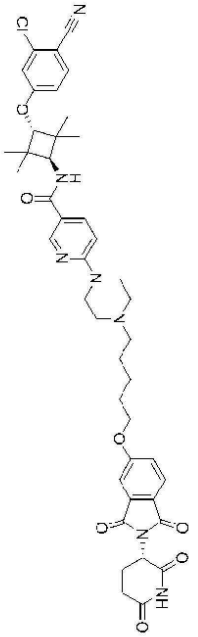
도면2ar

도2 계속

38		794.7	A	A	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.44-1.45 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 4H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 5H), 2.89-3.03 (m, 5H), 3.85 (br, 4H), 4.16 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.46-4.56 (m, 2H), 5.17-5.22 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.66-7.75 (m, 3H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).	8a	10a
39		797.7	A	A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 4H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 5H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.38 (br, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).		

도면2as

도2 계속

40	41
	
B	A
A	A
807.4	810.3
1H NMR (300 MHz,DMSO): δ11.11 (S, 1H), 7.94--7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79--7.63 (m, 4H), 7.36--7.18(m, 6H), 7.14--6.96(m, 1H), 5.13--4.98(m , 1H),4.31(s, 1H), 4.09--4.11 (d,J=8.4 Hz, 1H), 3.45 (s,4H),3.01--2.79 (m, 3H), 2.69--2.58 (m, 2H), 2.46(s,3H),2.42--2.27 (m, 2H), 2.08--1.94 (m, 1H),1.66--1.53 (m, 2H),1.48--1.39 (m, 2H),1.31(s,4H),1.21(s,6H),1.15(s,6H)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.46-1.49 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.58 (br, 4H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 11.11 (s, 1H).
10a	6a

도면2at

도2 계속

42		D	B	740.3	14a
43		D	B	739.2	14a

도면2au

도2 계속

					44	45
					A	A
					A	A
					793.5	779.5
					10a	10a
					6H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 4H), 1.65 - 1.61 (m, 2H)	
					^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 7.78- 7.63 (m, 4H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.23 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.99 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.89-2.62 (m, 5H), 2.15- 2.02 (m, 1H), 1.74 (h, J = 7.8 Hz, 4H), 1.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 16.2 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 16.2 Hz, 6H)	^{1}H NMR (300 MHz, **Chloroform-*d***) δ 8.05 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.75(m, 1H), 6.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 51H), 3.88-3.39 (m, 4H), 3.00-2.49 (m, 9H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 6H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.23 (s, 6H),

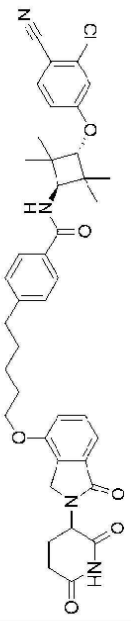
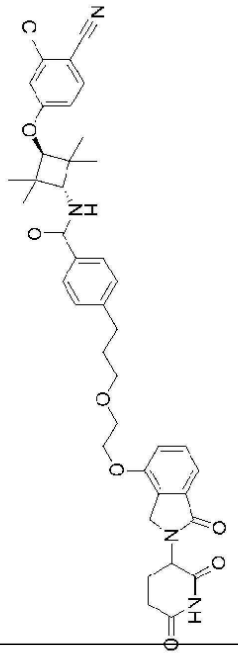
도면2av

도2 계속

46		A	A	825.4	1.19 (s, 6H). 1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 5H), 3.25-3.22 (m, 4H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	10a
47		D	B	697.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.77 (br, 4H), 1.98-2.00 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.69-2.73 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H).	15A

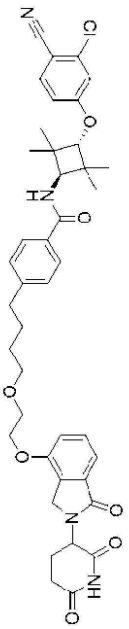
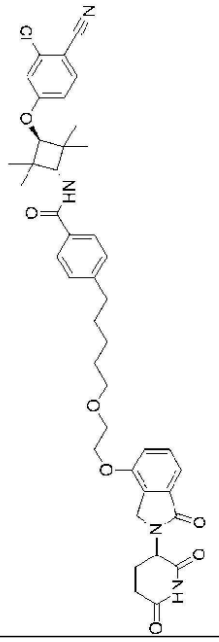
도면2aw

도2 계속

48		D	B	711.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H).	15a
49		D	B	727.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.85-3.86 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 3H), 4.44-4.50 (m, 2H),5.13-5.17 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 3H).	15a

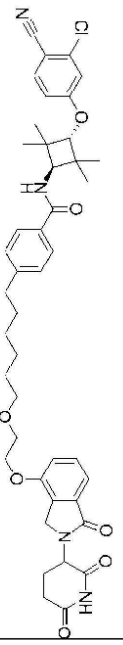
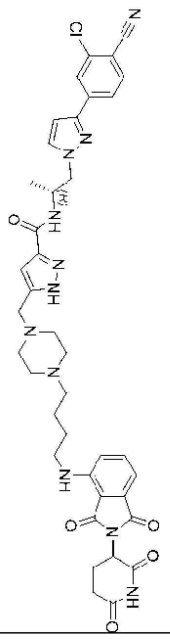
도면2ax

표 2 계속

50		D	B	741.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72-3.74 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.21-4.27 (m, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 5.08-5.12 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H).	15a
51		D	B	755.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, *J*	15a

도면2ay

도2 계속

					= 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H).
52		D	B	769.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.36-1.46 (m, 4H), 1.56-1.67 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.28-4.30 (m, 3H), 4.40-4.50 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 3H).	15a
53		D	B	780.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.26-1.28 (m, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.70-1.71 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2. 19-2.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.64 (m, 4H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 6.64 (br, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H),	16a

도면2az

도2 계속

54		D	807.8	B	8a	8.04 (br, 1H). H-NMR (300 MHz, DMSO) δ11.14 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 6H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.04 (d, J=9.3 Hz, 7H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 5H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.09 (m, 6H).
55		D	683.3	B	15a	^{1}HNMR (400 MHz, CD$_3$OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 2.18-2.21 (m, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.42-4.43 (m, 2H), 5.13-5.18 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.14-7.18 (m,2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.72-7.78 (m, 4H).
56		B	767.7	A	17a	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 1.12 (br, 3H), 1.72 (br, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.34 (br, 6H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.26-4.49 (m, 5H), 5.06-5.08 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.66-7.68

도면2ba

도 2 계속

					(m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 13.29 (s, 1H).	
57		D	B	694.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 8.63-8.54 (m, 1H), 8.19-7.95 (m, 4H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.41-4.10 (m, 4H), 2.96-2.56 (m, 8H), 2.32-1.89 (m, 4H);	18a
58		B	A	841.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.12 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.31-1.41 (6H, m), 1.48-1.60 (5H, m), 2.30-2.34 (2H, m), 2.45-2.46 (2H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 3.24-3.28 (4H, m), 3.57-3.60 (4H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.30 (1H, s), 5.04-5.07 (1H, m), 6.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.62-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.64 (1 H, d, *J* = 2.4 Hz), 11.09 (1H, s).	19a

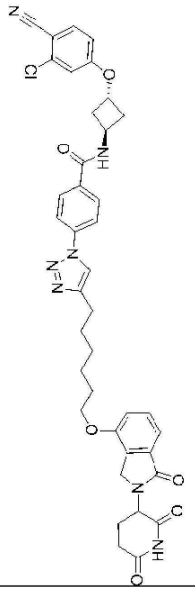
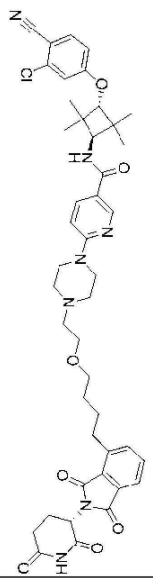
도면2bb

도 2 계속

59		D		810.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 7H), 2.77-2.78 (d, 8H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 3H), 5.05-5.08 (m, 1H), 6.69 (br, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H).	20a
60		D	B	722.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.57 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 4H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.05-4.81 (m, 2H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H) , 2.05-1.90 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H)	18a

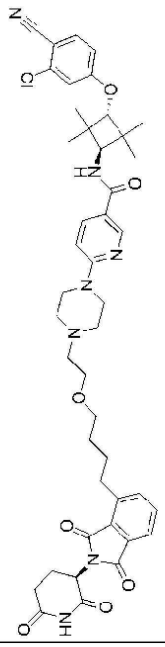
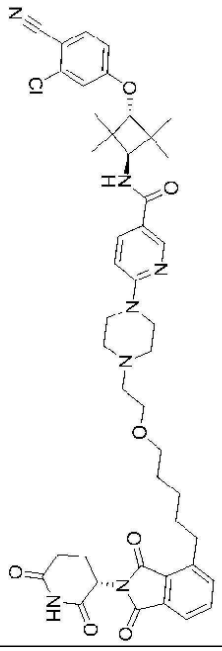
도면2bc

표 2 계속

61		D	B	736.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.501 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.49-2.35 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 4H);	18a
62		A	A	824.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.64-8.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 4H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	8a

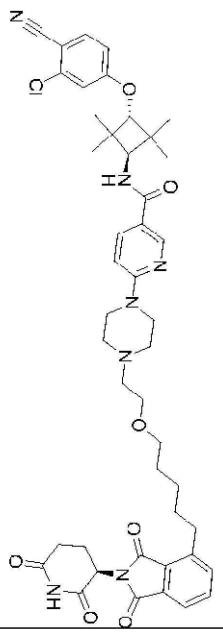
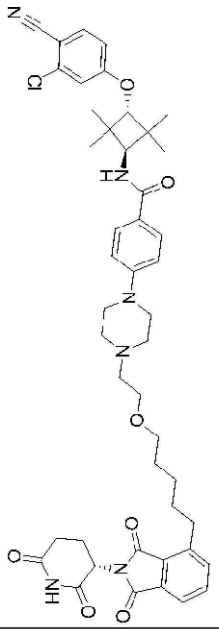
도면2bd

도2 계속

63		A	824.3	A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.59 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.12-7.11 (d, J = 2.4Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.83-6.81 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 6H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 8H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	8a
64		A	838.4	A	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 - 8.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 4H), 7.14 - 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 6H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 5H), 2.65 - 2.62 (m, 6H), 2.71 - 1.69 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.62 (m, 2H), 1.47 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	8a

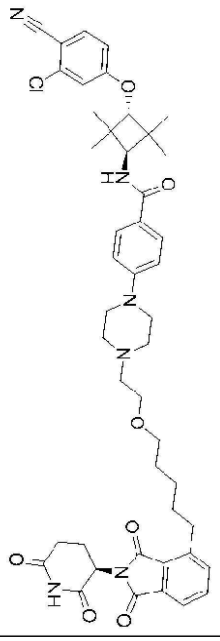
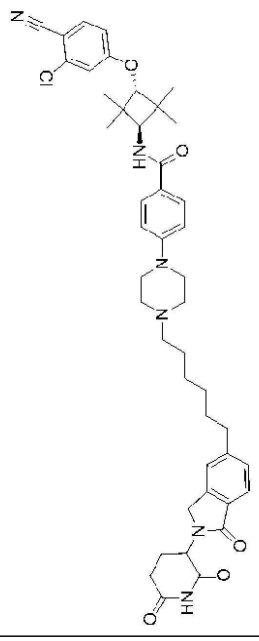
도면2be

도2 계속

65	66
	
D	A
B	A
838.4	837.4
H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 - 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 4H), 7.14 - 7.13 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 6H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 8H), 2.13 - 2.11 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.80 - 7.66 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 3H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 8H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).
8a	8a

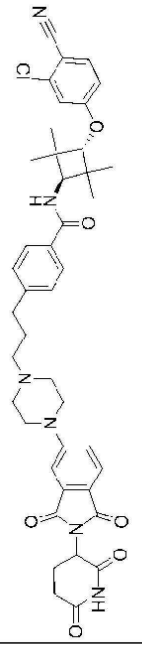
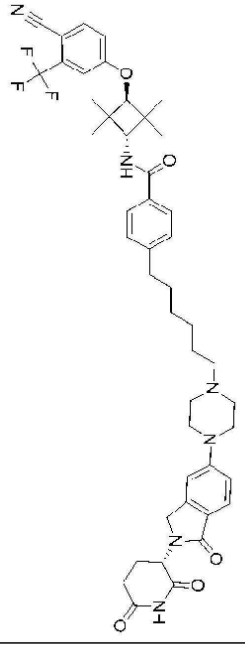
도면2bf

도2 계속

67	68
	
D	D
B	B
837.4	793.4
H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.80 - 7.66 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 3H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 2.92 - 2.64 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.43-7.37 (t, J = 18.9 Hz, 2H), 7.13-7.07 (q, J = 16.8 Hz, 3H), 6.99-6.96 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17-5.12 (q, J = 13.8 Hz, 1H), 4.47-4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.68-3.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 6H), 2.91-2.86 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.81-2.77 (t, J = 11.1 Hz, 3H), 2.49-2.47 (d, J = 6.3Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.76-1.72 (t, J = 10.8 Hz, 4H), 1.45 (s, 4H) , 1.28 (s, 6H) , 1.22 (s, 6H);
8a	8a

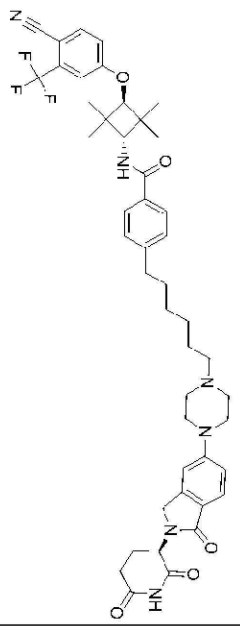
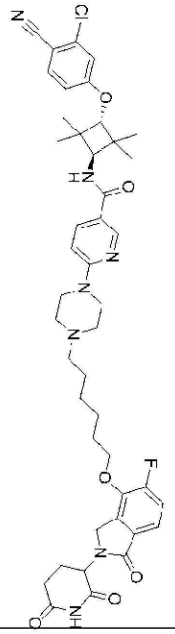
도면2bg

도 2 계속

69	70
	
A	A
A	A
765.3	827.4
H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.66 (m, 4H), 7.37-7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.23-7.21 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 2.87-2.62 (m, 9H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.94--7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75--7.68 (d, J=7.8Hz 2H),7.67--7.48 (m,1H), 7.41--7.12 (m, 4H), 7.11--6.95(m, 2H), 5.18--4.99 (m, 1H), 4.58--3.99 (m , 4H),3.76--3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.97--2.51(m, 8H), 2.50--2.26(m, 3H), 2.19--2.04 (m, 1H), 1.76--1.44 (m, 4H), 1.43--1.31 (m, 4H),1.28--1.17(m,12H)
10A	21A

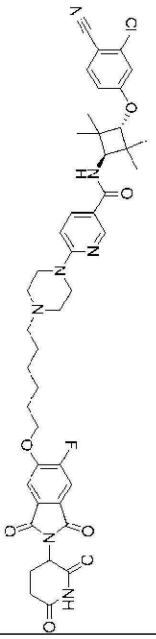
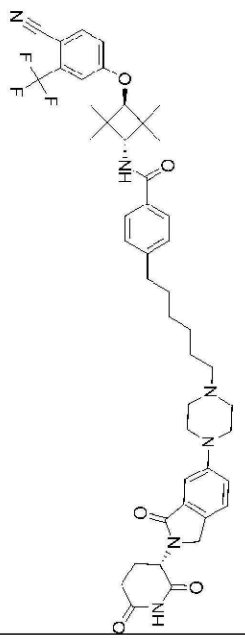
도면2bh

도2 계속

71		B	A	827.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ87.94--7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75--7.68 (d, J=7.8Hz 2H),7.67--7.48 (m,1H), 7.41--7.12 (m, 4H), 7.11--6.95(m, 2H), 5.18--4.99 (m, 1H), 4.58--3.99 (m , 4H),3.76--3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.97--2.51(m, 8H), 2.50--2.26(m, 3H), 2.19--2.04 (m, 1H), 1.76--1.44 (m, 4H), 1.43--1.31 (m, 4H),1.28--1.17(m,12H)	21A
72		A	A	828.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s) 1.23-1.26 (2H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.33-1.49 (4H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.30-2.47 (6H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.06 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.21 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.30 (1H, s), 4.39 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.63 (1H, s), 11.02 (1H, s).	22A

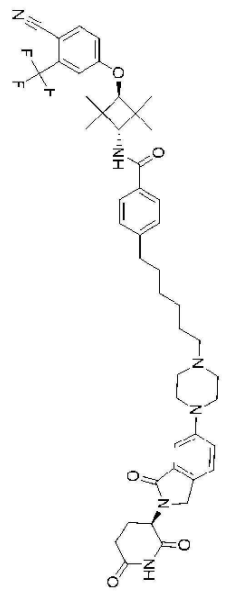
도면2bi

도2 계속

73		B	A	842.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.23-1.26 (3H, m),1.30-1.53 (8H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.87-2.89 (1H, m), 3.51-3.58 (3H, m), 4.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.27-4.31 (3H, m), 5.13 (1H, dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.91 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.97 (1 H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.63 (1 H, d, *J* = 2.0 Hz), 11.13 (1H, s).	19A
74		B	A	827.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):δ7.94--7.87 (m, 1H), 7.76--7.68 (m, 2H),7.47--7.19 (m,7H), 5.17--5.05 (m, 1H), 4.53--4.06(m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.25(s , 4H),2.94--2.56 (m, 8H), 2.51--2.28 (m, 3H), 2.26--2.07(m, 1H), 1.72--1.48(m, 4H), 1.42(s, 4H), 1.25-1.22 (m, 8H), 1.21--1.18(m,6H),	21A

도면2bj

도2 계속

75		A	A	827.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.94--7.88 (m, 1H), 7.73--7.67 (m, 2H),7.45--7.17(m,7H), 5.16--4.88 (m, 1H), 4.59--4.09(m, 4H), 3.71--3.52 (m, 1H), 3.04--2.62(m , 7H),2.56--2.01 (m, 5H), 1.76--1.45 (m, 4H), 1.41--1.31(m, 4H), 1.25(s, 7H), 1.21(s, 6H),	21A

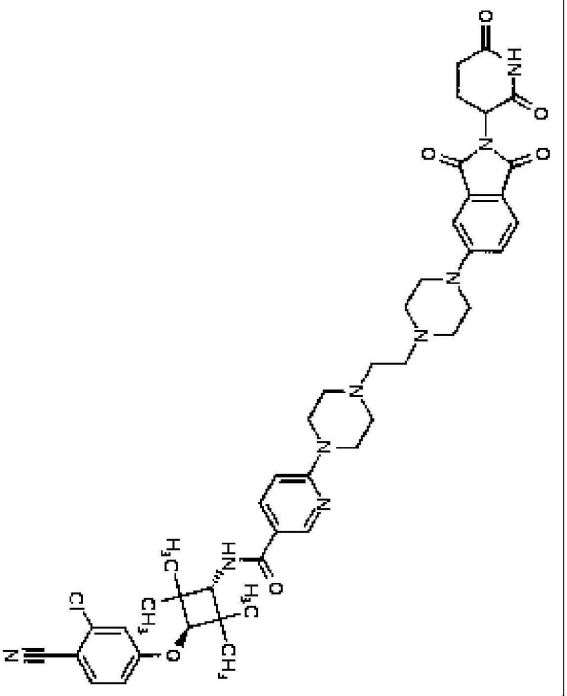
도면3aa

표 3. 예시적인 화합물

실시예 번호	화합물 구조	DC50 코드	M/Z +	1H NMR	합성 스킴
76		A	827.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.37-1.49 (4H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.62-1.74 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.53-2.55 (4H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.64-3.68 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.13-4.24 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.64 (2H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.96-6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91-7.94 (1H, m), 8.04 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz).	57

도면3ab

도3 계속

77			
	A	836.4	^{1}H NMR (400 MHz, δ6-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	38

도면3ac

도3 계속

78		A	835.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 8H), 3.87 (br, 4H), 4.04-4.07 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H),7.34-7.35 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	58
79		A	824.6	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: (300 MHz, CD_3OD) δ 8.62 - 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (d, J = 9Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.51 - 4.49 (d,J = 5.4 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 6H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.65 (m, 9H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)	30

도면3ad

도3 계속

80		A	823.4	H-NMR: (300 MHz, CD_3OD) δ7.77 – 7.71 (m, 3H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.97 (d, J = 9 Hz, 3H), 5.19 – 5.13 (m, 1H), 4.50 – 4.49 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 11H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.19 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);	30

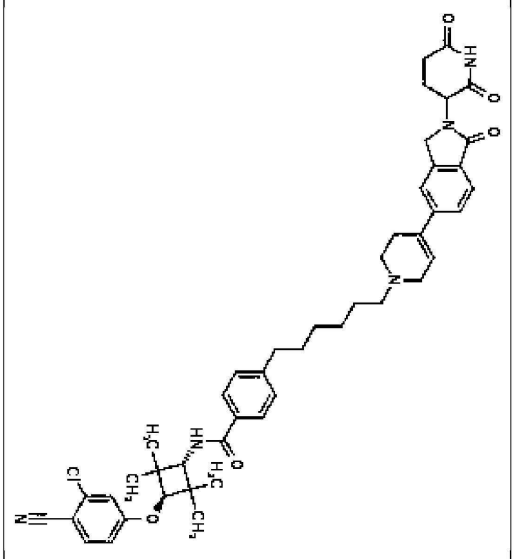
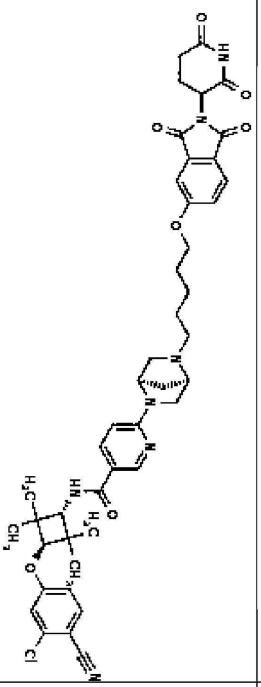
도면3ae

도3 계속

81	A	804.6	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.10-7.90 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.41(m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.96-2.70 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.28-1.23 (d, *J*=16.5Hz, 12H)	42

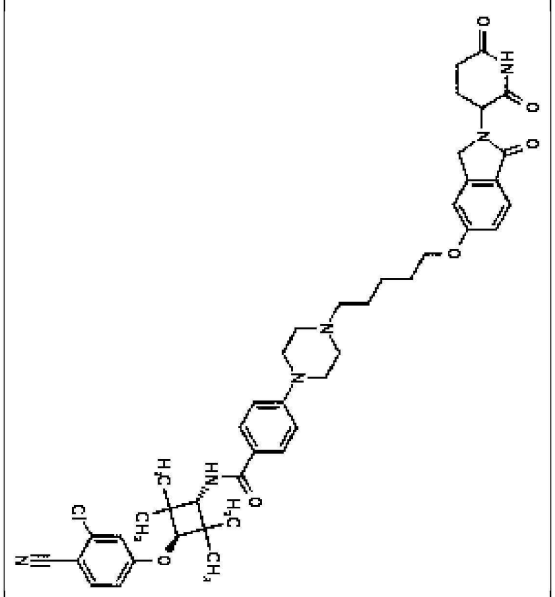
도면3af

도3 계속

82		A	790.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.75-7.60 (m, 6H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.49-4.48 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.23-3.22 (s, 2H), 2.91-2.46 (m, 11H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, *J*=16.5Hz, 12H);	27
83		A	822.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.44 (s, 4H), 1.72-1.80 (m, 3H), 1.88-1.90 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.51-6.54 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	45

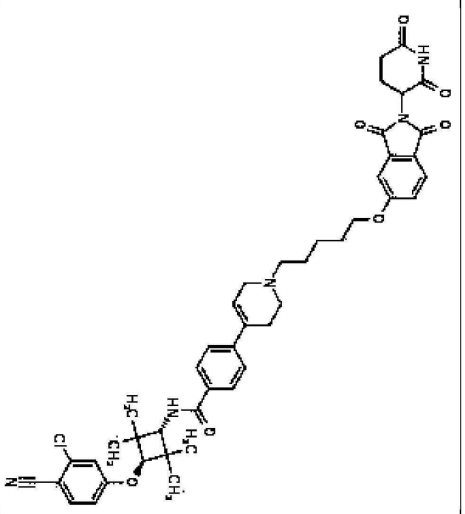
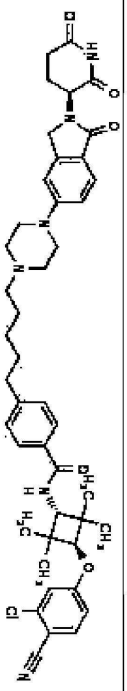
도면3ag

도3 계속

84		A	795.4	H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 7.89 - 7.86 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.75 7.72 (d, *J* = 9 Hz, 2 H),7.62 - 7.59 (d, *J* = 9 Hz,1 H), 7.52 - 7.49 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.14 (m, 2 H), 7.04 - 6.94 (m, 4 H), 5.07 - 5.01 (m, 1 H), 4.40 - 4.21 (m, 3 H), 4.08 - 4.02 (m, 3 H), 3.36 - 3.27 (m, 4 H), 2.88 - 2.79 (m, 1 H), 2.71 - 2.55 (m, 4 H), 2.38 - 2.27 (m, 2 H), 1.99 - 1.94 (m, 1 H), 1.79 - 1.74 (m, 2 H), 1.56 - 1.44 (m, 4 H), 1.21 - 1.19 (m, 7 H), 1.10 (s, 6 H);	31

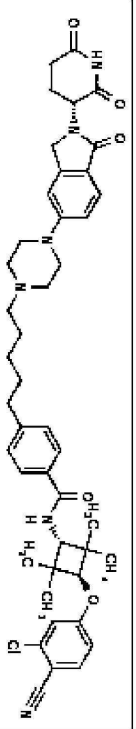
도면3ah

도3 계속

85		A	806.35	H-NMR01-PH-ARV-LS-024-J-0: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.12 (br, 1 H), 7.89 - 7.79 (m, 5 H), 7.54 -7.51 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.10 - 6.97 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.07 - 4.04 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 3.29 - 3.24 (m, 2 H), 2.93 - 2.83 (m, 3 H), 2.60 - 2.56 (m, 5 H), 2.04 - 1.98 (m, 1 H), 1.81 - 1.76 (m, 2 H), 1.61 - 1.59 (m, 2 H), 1.48 - 1.45 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	45, 50
86		A	779.75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.86-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.72-2.40 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H),1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	42

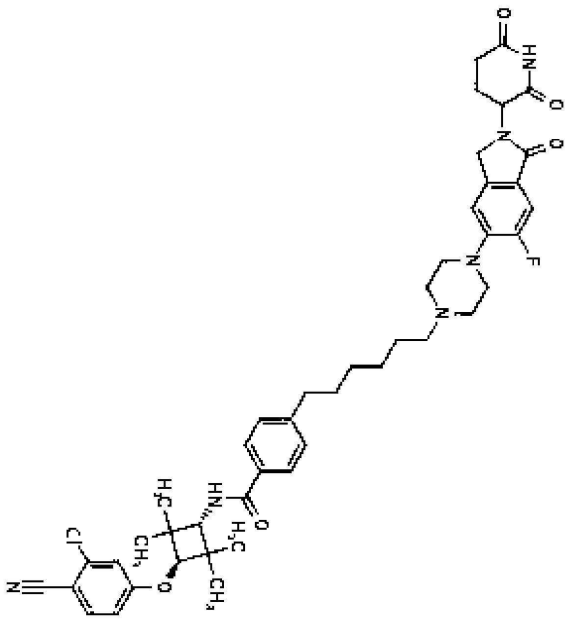
도면3ai

도3 계속

87		A	779.75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H),1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	42

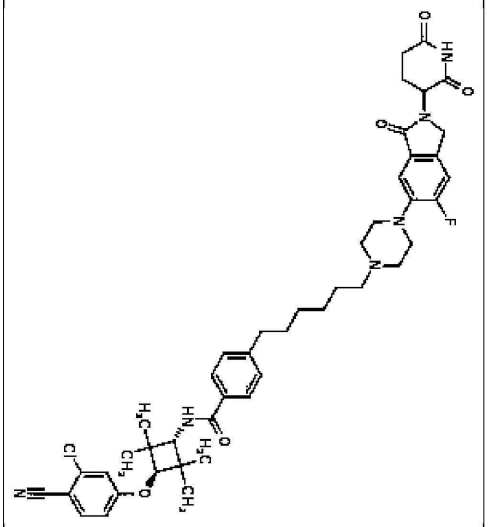
도면3aj

도3 계속

88			
	A	811.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H),1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	59

도면3ak

도3 계속

89			
	A	811.45	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.81--7.69 (m, 3H), 7.53--7.46 (m, 1H),7.42--7.28(m,3H), 7.15 (s, 1H),7.01--6.88(m,1H), 5.17--5.06(m, 1H), 4.52--4.41 (m, 2H), 4.27(s , 1H),4.16 (s, 1H), 3.75--3.57(m,4H),3.36(s,2H),3.33--3.12(m,4H),2.95--2.69(m,4H),2.59-2.35(m,1H),2.23 2.01(m,1H),1.89--1.65(m,4H),1.52--1.38(m,4H),1.33--1.16(m,12)	59

도면3a1

도3 계속

90		A	828.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.49 (6H, m), 1.79 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.98 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.29-2.43 (7H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.14 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.24-4.40 (3H, m), 5.08 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.89-7.97 (2H, m), 8.62 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 11.00 (1H, s).	54, 45

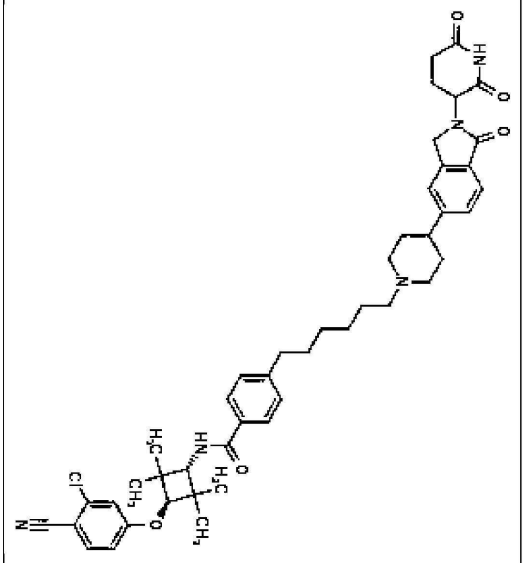
도면3am

도3 계속

91				
	A	781.25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.52 -8.20 (brs, 1H), 7.85-7.81 (m, 4H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.09-6.92 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (m, 3H), 3.04 (m, 3H), 2.87- 2.42 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 14H);	45
92				
	A	795.75	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.92 – 7.66 (m, 4H), 7.56 – 7.28 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.88 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 6H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.76 (q, J = 9.6, 8.3 Hz, 2H),	45

도면3an

도3 계속

93		A	792.8

	1.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	
42	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.76-7.71 (m, 4H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.90-2.36 (m, 10H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, J=16.5Hz, 12H)	

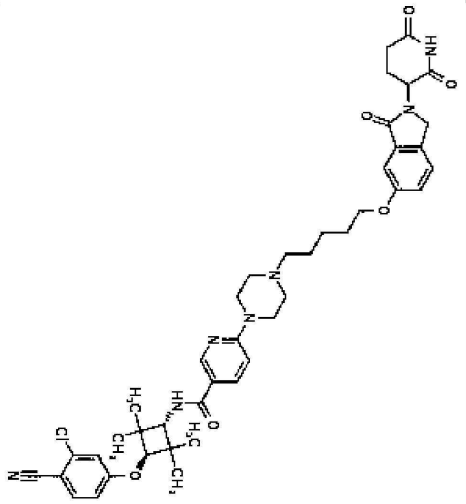
도면3ao

도3 계속

94		A	793.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.81--7.69 (m, 3H), 7.53--7.46 (m, 1H),7.42--7.28(m,3H), 7.15 (s, 1H),7.01--6.88(m,1H), 5.17--5.06(m, 1H), 4.52--4.41 (m, 2H), 4.27(s , 1H),4.16 (s, 1H), 3.75--3.57(m,4H),3.36(s,2H),3.33--3.12(m,4H),2.95--2.69(m,4H),2.59-2.35(m,1H),2.23-2.01(m,1H),1.89--1.65(m,4H),1.52--1.38(m,4H),1.33--1.16(m,12)	27
95		A	790.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.14 (m, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.34-1.35 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 6H), 2.86-2.956 (m, 2H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.90-7.97(m, 4H), 11.14 (s, 1H).	1

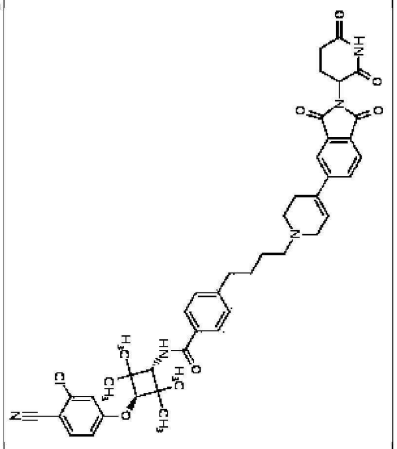
도면3ap

도3 계속

96		A	796.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.68-2.97 (m, 6H), 3.79 (s, 4H), 4.02-4.15 (m, 4H), 4.27, 4.31 (two singles, 1H), 4.40, 4.44 (two singles, 1H), 5.18-5.23 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 1H), 8.01-8.12 (m, 1H), 8.52-8.66 (m, 1H).	31

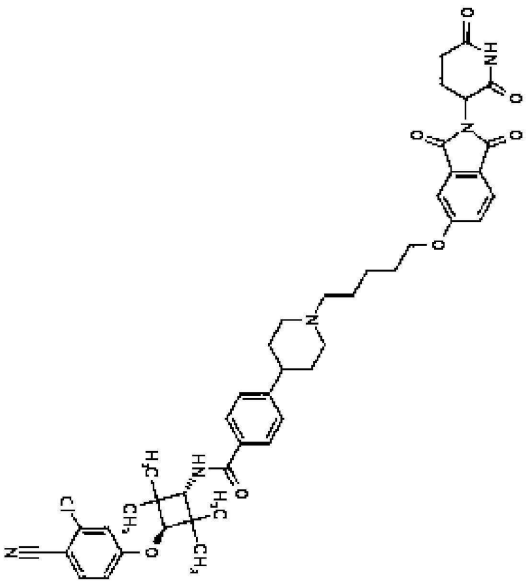
도면3aq

도3 계속

97		A	776.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 6H), 2.85-2.91 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 6.44-6.46 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.97 (br, 1H).	
98		A	776.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.39, 1.40 (d, J =6.4 Hz, 1H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.75-2.79 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.78-2.96 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.45-4.60 (m, 2H), 5.16-5.19 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.66-7.83 (m, 6H).	27

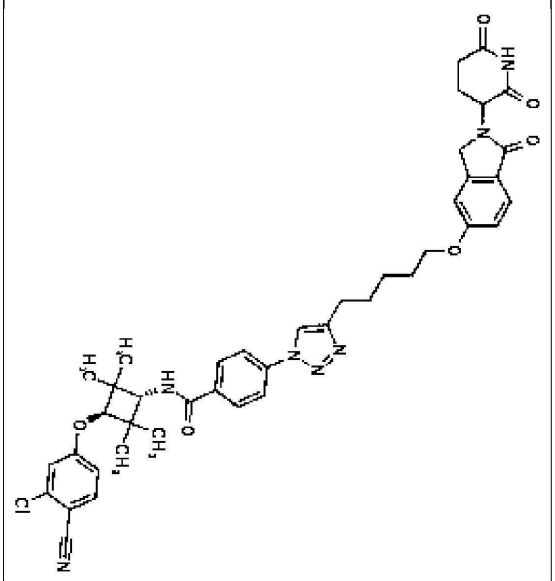
도면3ar

표 3 계속

99		A	808.35	1H-NMR01-PH-ARV-LS-024-H-0: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.14 (br, 1 H), 7.89 - 7.74 (m, 5 H), 7.47 7.32 (m, 4 H), 7.18 - 6.96 (m, 2 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.05 - 4.02 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 3.27 - 3.24 (m, 2 H), 2.91 - 2.81 (m, 1 H), 2.77 - 2.64 (m, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 3 H), 2.04 - 1.97 (m, 1 H), 1.87 - 1.74 (m, 6 H), 1.70 - 1.62 (m, 2 H), 1.47 - 1.45 (m, 2 H), 1.20 (s, 6 H), 1.11 (s, 6 H),	45

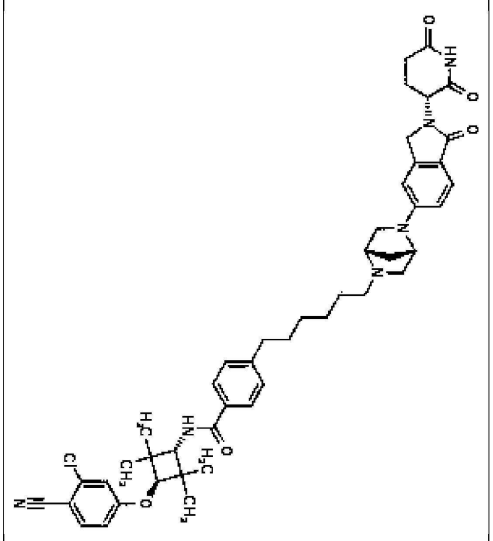
도면3as

도3 계속

100			
	A	778.25	1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.53 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 5H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.32-4.15 (m, 3H), 4.15-3.77 (m, 3H), 2.89-2.48 (m, 4H), 2.38-2.20 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H) , 1.77-1.68 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 6H), 1.10-1.01 (m, 6H)	25

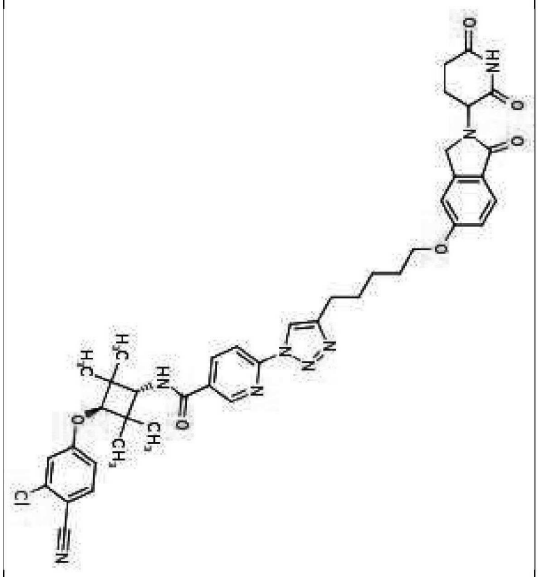
도면3at

도3 계속

101			
	A	805.4	1H NMR (300 MHz, CDCl3) 7.81-755 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 6.39-6.30 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 6H), 2.19-1.94 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.40-1.05 (m, 16H)	42, 52

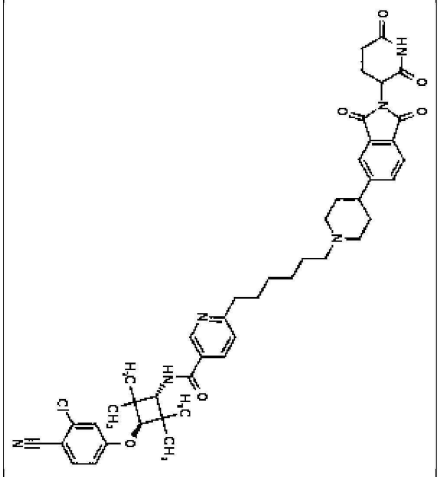
도면3au

도3 계속

102			
	A	779.35	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.25-8.16 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.26-6.85 (m, 4H), 5.13-4.97 (m, 1H), 4.51-3.99 (m, 6H), 2.98-2.22 (m, 5H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.31-1.08 (m, 13H)	48

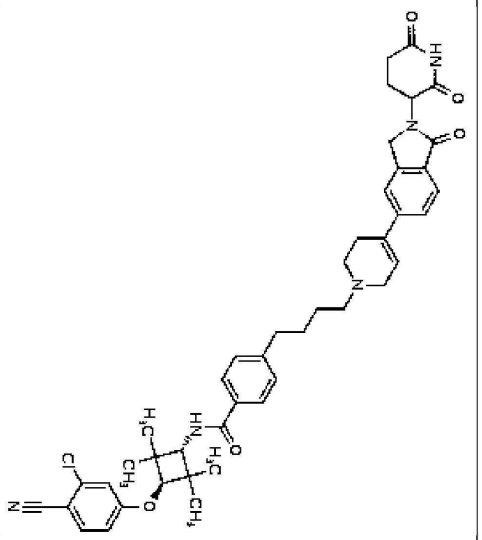
도면3av

도3 계속

103			
	A	807.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.49-1.51 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 6H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.63-3.71 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.89 (d, *J* =2.0 Hz, 1H).	11

도면3aw

도3 계속

104			
	A	762.5	^{1}H NMR (400 MHz, δ6-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	11

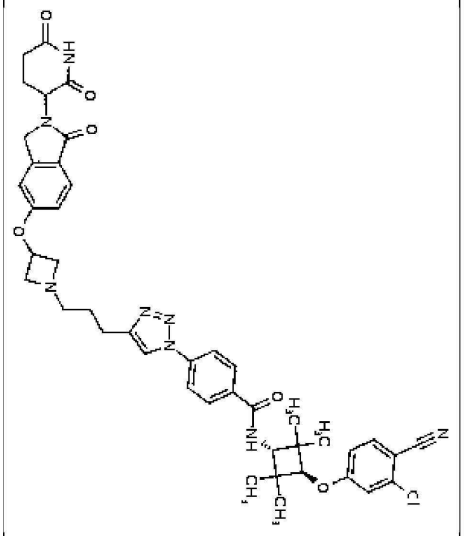
도면3ax

도3 계속

105				
	A	833.4	H-NMR-PH-ARV-LS-026-D-0: (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.47 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 4H), 7.75 -7.71 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 3H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 7H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 7H), 1.32 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).	10

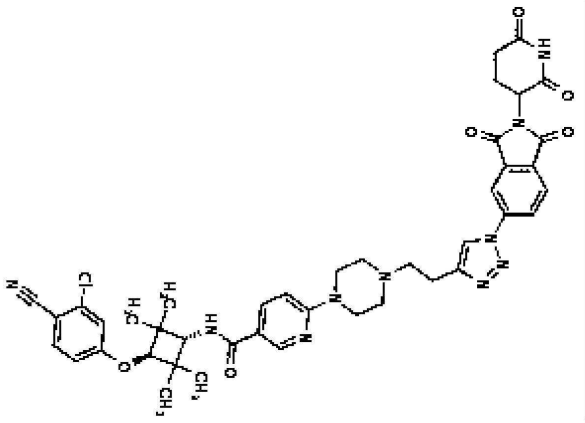
도면3ay

표 3 계속

106			
	A	806.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8.610 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 5H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 3H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 14H);	12, 13

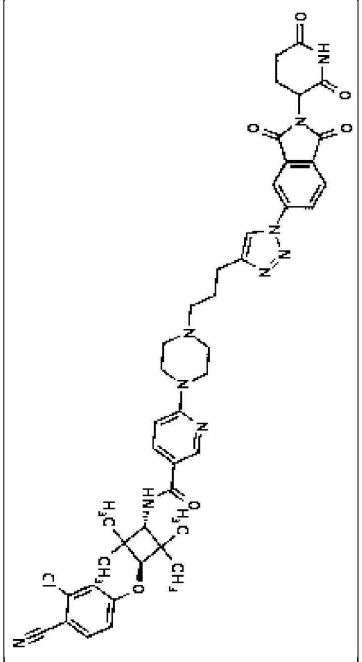
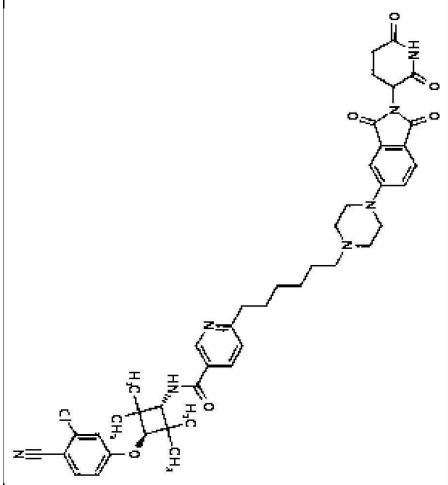
도면3az

도3 계속

107			
	A	819	H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69-8.64 (m, 2H), 8.63-8.40 (m, 2H), 8.13-8.11 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.75-7.73 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.90-6.88 (d, *J*=9.6, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17-4.16 (d, *J*=4.4z, 1H), 3.79-3.32 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.89-2.87 (d, *J*=6 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 6H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)	4

도면3ba

도3 계속

108		A	833.35	7	^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.62-8.60 (m, 2H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.71-7.71 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 11H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H);
109		A	808.85	11	^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15(s, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 2.92-2.49 (m, 9H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H),1.59-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H);

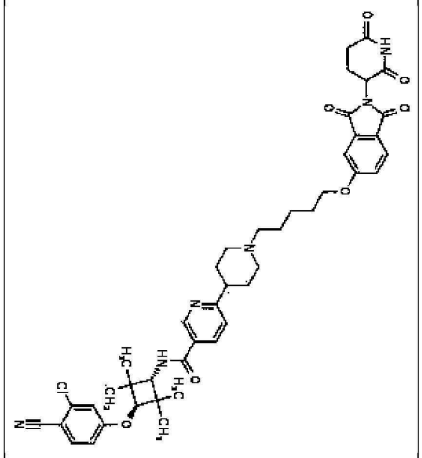
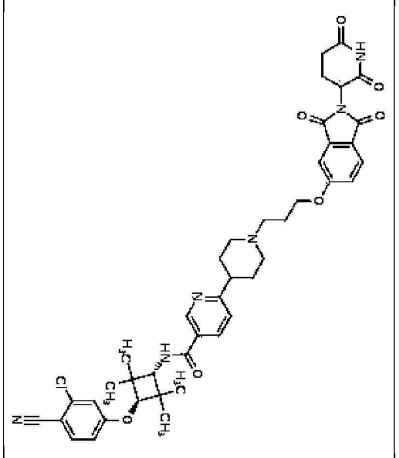
도면3bb

도3 계속

110	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ11.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H),8.18--7.88 (m,3H), 7.76--7.69 (d, J=7.8Hz,1H), 7.49--7.35(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.16--6.96 (m , 1H),5.17--5.06 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11--3.98(m, 1H), 3.37--3.18(m, 4H), 2.97--2.75 (m, 3H), 2.62--2.51 (m, 4H), 2.48--2.37 (m, 2H),2.36--2.28(m,2H),2.12--1.07(m, 1H), 1.78--1.63 (m, 2H), 1.49--1.29 (m, 6H), 1.22 (s, 6H),1.13(s,6H	826.4	A	
111	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.03 (m, 3H), 2.54-2.62 (m, 6H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.63 (br, 4H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24-4.31 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz,1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	782.28	A	

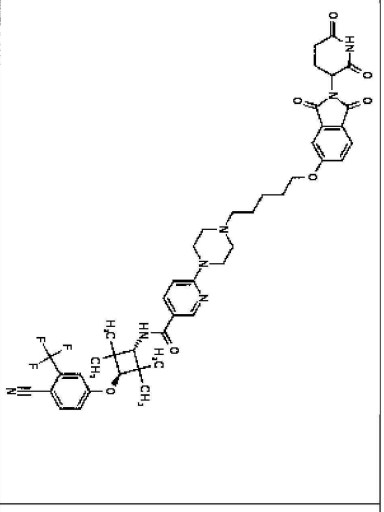
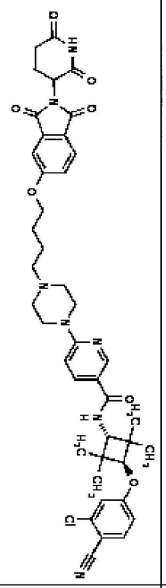
도면3bc

도3 계속

112		A	809.4
	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 5H), 2.59-2.84 (m, 7H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H).		45
113		A	781.4
	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13(s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 4H), 2.01-2.05(m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.99-5.03 (m,1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz ,1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz ,1H).		45

도면3bd

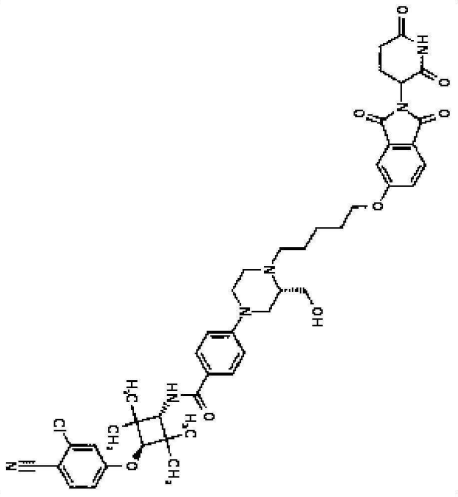
도3 계속

114		A	844.32	
115		A	796.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.88-0.93 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.75 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H),7.32-7.36 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H),8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

45				
47				

도면3be

도3 계속

116			
	A	839.45	H-NMR-PH-ARV-LS-024-F-0: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 - 7.71 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 6H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	14, 15

도면3bf

도3 계속

117		A	806.25	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ8.93 --8.81 (m, 1H), 8.40 (s, 1H),8.26 (s,2H), 8.18--8.12 (m, 1H), 7.82--7.69(m, 1H), 7.61--7.48 (m, 1H), 6.98 (s , 1H),6.89--6.78 (m,3H), 6.36--6.25 (m, 1H), 5.24--5.15(m, 1H), 4.96--4.82(m, 1H), 4.49--4.18(m, 3H),4.12--3.96(m,3H),3.31(s,1H),2.97--2.77(m,5H),2.43--2.15(m,2H),2.07--1.68(m,4H),1.31(s,6H),1.25(s,6H)	2
118		A	842.85	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H),4.32 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 4H), 2.92-2.58 (m, 9H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H);	11

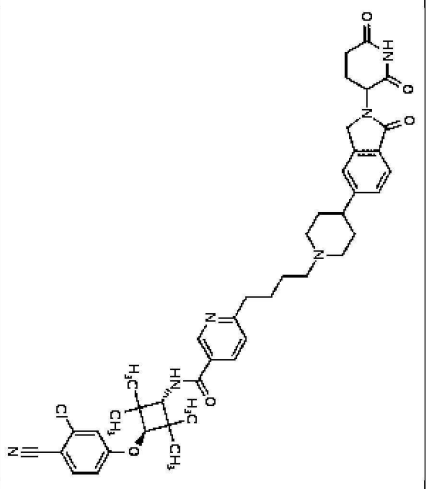
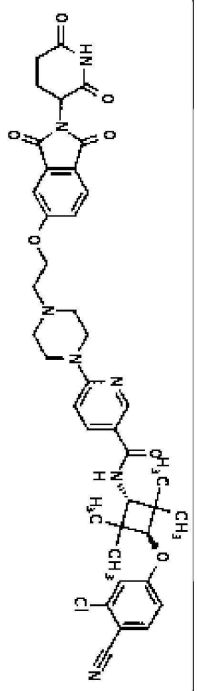
도면3bg

도3 계속

119			
	A	752.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.15- 7.05 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.01 (dt, J = 17.9, 7.4 Hz, 4H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.29-2.03 (m, 5.8 Hz, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).	28
120			
	A	766.25	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H),7.27 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.12- 3.00 (m, 4H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.21 -2.02 (m, 3H), 1.24 (m, 6H) , 1.20 (s, 6H);	1

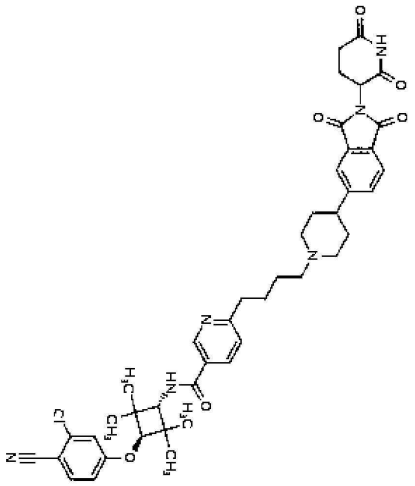
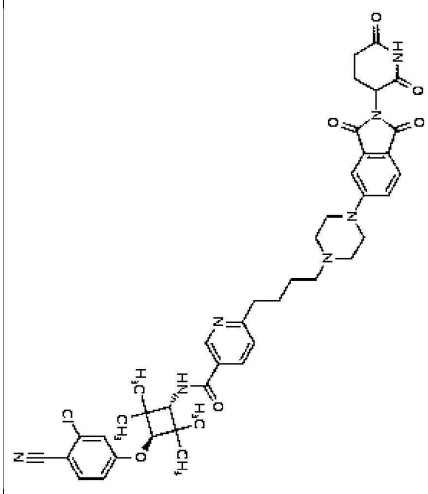
도면3bh

도3 계속

121		A	765.8	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.86-1.88 (m, 4H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 3H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 5H), 3.67-3.70 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 5.15-5.17 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H).	27
122		A	768.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2. 61-2.68 (m, 5H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H).	47

도면3bi

도3 계속

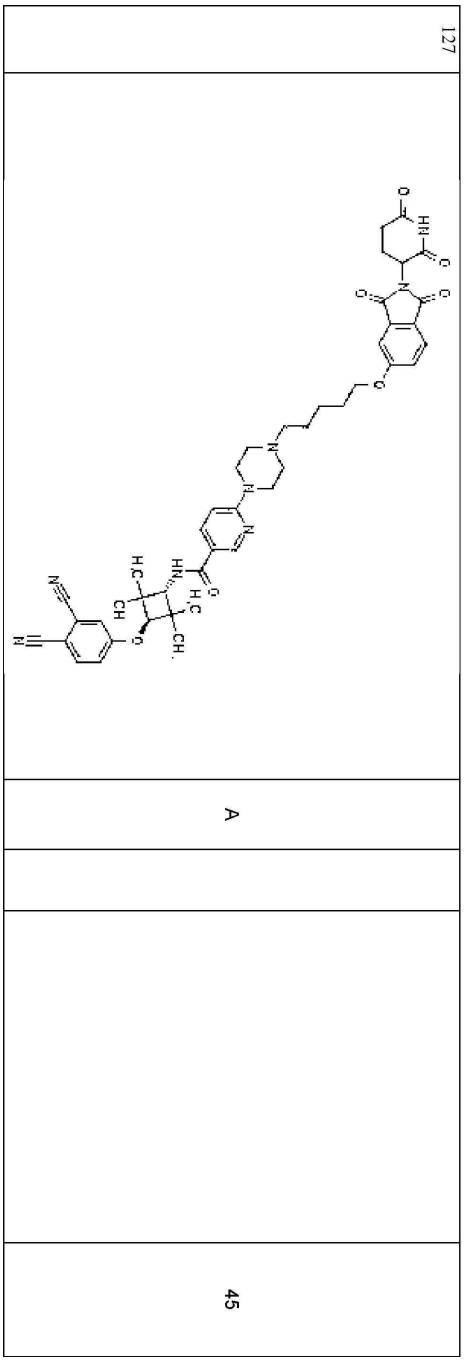
123		A	779.35	1	(400 MHz, CDCl3) δ 8.94-8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.68-7.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.00-6.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.36-6.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.20-4.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.41-3.38 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.96-2.74 (m, 8H), 2.43-2.40 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.20-2.15 (m, 3H), 1.98-1.95 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)
124		A	780.4	1	H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.91-8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 3H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.16-7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.98-2.72 (m, 11H), 2.14-2.13 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.26 (s, 2H);

도면3bj

표 3 계속

125		A	766.7	H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.91-8.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.34-8.17 (m, 3H), 7.86-7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.62-3.58 (d, J=13.2 Hz, 4H), 3.17 (s, 4H), 3.01-2.95 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.32-1.25 (d, J=26 Hz, 12H);	1, 16
126		A	790.05		45

도면3bk



도3 계속

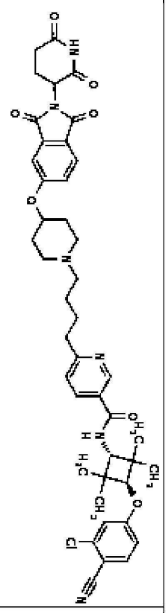
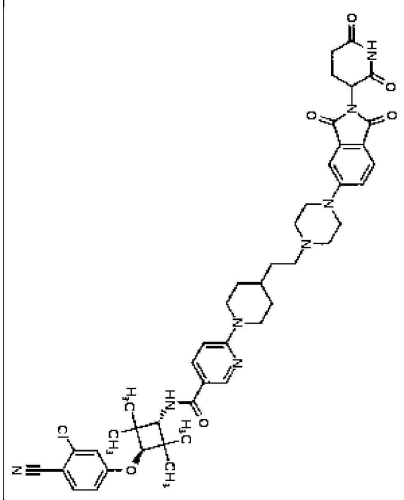
도면3b1

도3 계속

128		A	781.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.27-1.43 (m, 5H), 1.65-1.71 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 4H), 2.75-2.79 (m, 3H), 2.83-2.94 (m, 2H), 4.05-4.07 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.08-5.16 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	83
129		A	821.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.04-1.06 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 4H), 3.42-3.44 (m, 4H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.37-4.43 (m, 2H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H).	49

도면3bm

도3 계속

130		A	795.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.38-1.38 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 5H), 2.83-2.98 (m, 5H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.09, 5.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	83
131		A	835.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.43-1.44 (m, 2H), 1.62-1.63 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H),2.35-2.43 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 4H), 3.17-3.45 (m, 8H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.39-4.42 (m, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	23

도면3bn

도3 계속

132			
	A	811.4	^{1}H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ8.78 (s, 2H), 7.85- 7.79(m, 1H), 7.74- 7.68(m, 1H), 7.42- 7.39(m, 1H), 7.35 - 7.28(m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.15- 5.06(m, 1H), 4.29-4.03(m, 8H), 2.95 - 2.69(m, 9H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (d, *J* = *20.4Hz* , 12H).	9

도면3bo

도3 계속

133		A	845.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 3H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31-3.46 (m, 3H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.01-6.21 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).	84
134		A	837.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 21.4, 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.72-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 1H), 2.34 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 2.03 (dq, J = 13.5, 5.6, 4.6 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.19	21

도면3bp

도3 계속

135		A	819.5	(s, 6H), 1.14-0.95 (m, 12H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H),11.12 (s, 1H).	55
136		A	819.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H),11.12 (s, 1H).	85

도면3bq

표 3 계속

137		A	819.27	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.72-2.04 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.09-4.27 (m, 6H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).	86
138		A	794.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): *δ* 11.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 8.00-7.80 (m, 1H),7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.14 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.00-2.73 (m, 3H), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 4H), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.47 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)	8

도면3br

도3 계속

139		A	812.55	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8.845 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.83-2.62 (m, 7H), 2.60-2.09 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.32-1.16 (m, 16H)	20
140		A	812.5	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8.85 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.36-4.00 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.87-2.59 (m, 7H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.41-1.16 (m, 16H)	11, 16

도면3bs

도3 계속

141				
	A	821.35	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.50 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.87-2.42 (m, 11H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 12H)	39
142				
	A	797.4	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 18.2, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 4.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.56 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 6H), 2.00 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.69 (dq, J = 46.8, 7.0 Hz, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).	9

도면3bt

도3 계속

143		A	783.55	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.21-7.63 (m, 3H), 7.60- 7.16 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.56 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.13 (d, J = 30.8 Hz, 12H)	9
144		A	769.3	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.93-7.74 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.88-4.47 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H),3.92- 3.62 (s, 4H), 3.30 (d, J = 54.5 Hz, 4H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.57 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).	9
145		A	822.57	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H),4.80 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.51 (m, 4H),	49

도면3bu

도3 계속

			3.03-2.95 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 6H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 12H);	
146		A	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.46-2.51(m, 2H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H),7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	1
147		A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.42-1.58 (m, 4H), 1.98-2.04 (m,1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 6H), 2.62-2.70 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 7H), 4.24-4.50 (m, 5H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 13.28 (s, 1H).	17a

도면3bv

도3 계속

148		A	835.8	^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) 7.76-7.64 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 5H), 2.41-2.29 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 3H), 1.86-1.64 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 12H);	39
149		A	801.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 19.0, 8.4 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (ddd, J = 24.3, 9.7, 5.1 Hz, 3H), 3.43 (dt, J = 18.6, 4.7 Hz, 6H), 3.03 – 2.82 (m, 4H), 2.64 – 2.51 (m, 2H),	37

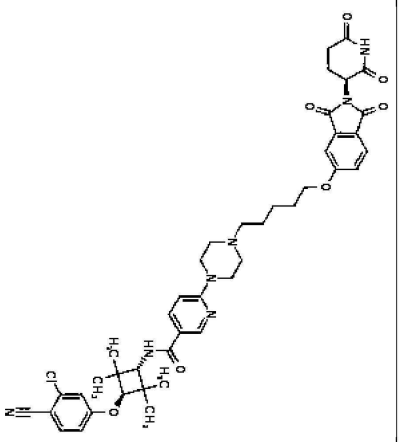
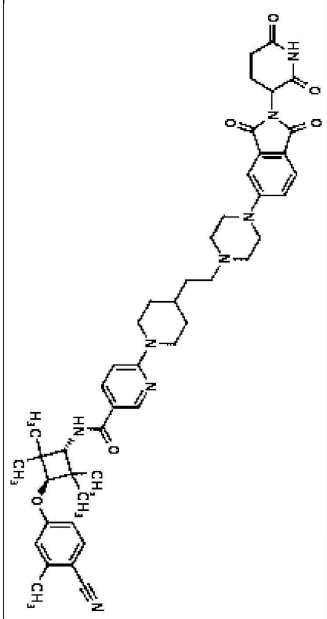
도면3bw

도3 계속

150		A	836.6	^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl3) δ8.69 (s, 2H), 8.01(m, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.62- 7.53(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.10 - 7.04(m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.95- 5.88(m, 1H), 4.98- 4.81(m, 3H), 4.15- 4.01(m, 2H), 3.54(m, 4H), 3.11 - 2.60(m, 11H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.87 - 1.61(m, 5H), 1.24 - 1.21 (m, 14H)	32
				2.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.02 (dt, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	

도면3bx

도3 계속

14a	810.23	A	151 
17	815.32	A	152 

도면3by

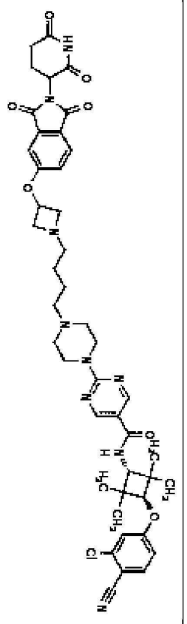
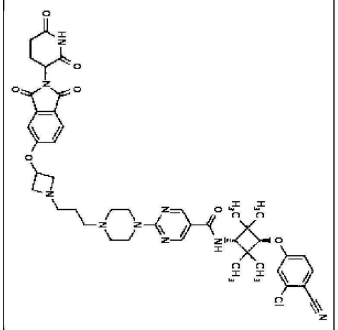
도3 계속

153	A	869.28	17
154	A	824.21	87

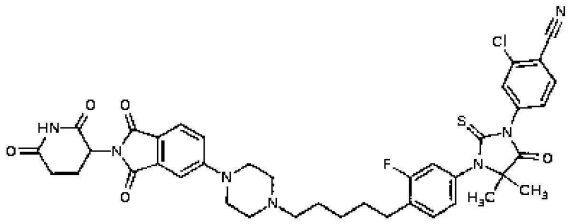
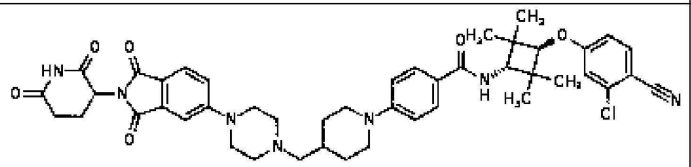
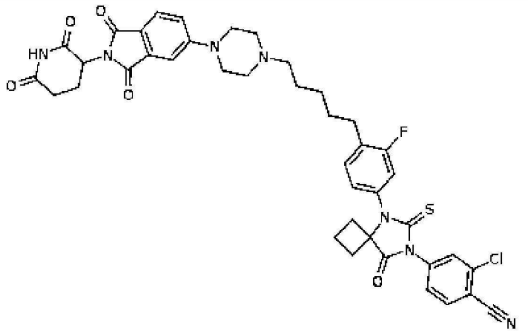
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.12 (m, 1H),.

도면3bz

도3 계속

155		A	852.25	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.62-2.73 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 6H), 4.10 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 2H).	73
156		A	838.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.11 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.49-1.60 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.29-2.49 (m, 7H), 2.53-2.64 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.16 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.14 (s, 1H).	73

도3 계속

157		A	784.1	H-NMR-PH-ARV-LS-031-M-0: (300 MHz, DMSO- *d6*, ppm) δ 11.10 (br, 1H), 8.20 -8.17 (d, *J* = 9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 4H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 4H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.65 (m, 2H), 1.62 (s, 8H), 1.60 - 1.37 (m, 2H).	43
158		A	820.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.26-6.97 (m, 1H), 6.96-6.79 (m, 4H), 6.12-6.09 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.89-3.39 (m, 5H), 3.20-2.50 (m, 8H), 2.49-1.60 (m, 6H), 1.26-1.20 (m, 15H);	49
159		A	796.65	H-NMR06-PH-ARV-LS-031-A-0: (300 MHz, CD3OD, ppm) δ 7.96 - 7.93 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.69 - 7.61 (m, 2 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.24 – 7.15 (m, 3 H), 5.09 - 5.05 (m, 1 H), 3.48 - 3.45 (m, 4H), 2.82 - 2.42(m, 15 H), 2.12 - 2.09 (m, 2 H), 1.76 - 1.73 (m, 2 H), 1.66 - 1.61 (m, 3 H), 1.48 - 1.46 (m, 2 H).	43

도면3ca

도면3cb

도3 계속

160		A	821.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 17.5, 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 14.6, 8.6, 2.1 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.57 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 4H), 2.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00 (qd, J = 8.2, 3.9 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H).	41

도면3cc

도3 계속

161		A	827.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.36 – 7.17 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.00 – 2.76 (m, 3H), 2.67 (dt, J = 3.7, 1.9 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 3H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.07 (s, 8H)	17
162		A	764.3	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.22-7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.80-6.79 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, J=9 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.67 (s, 4H),2.73-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.01-1.99(d, J=5.1 Hz, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.12(s, 6H);	44

도면3cd

도3 계속

163		A	764.35	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.66-7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.39-6.36 (d, J=9Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	19
164		A	833.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.55 (s, 3H), 5.07-5.18 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.08-11.19 (m, 1H).	85

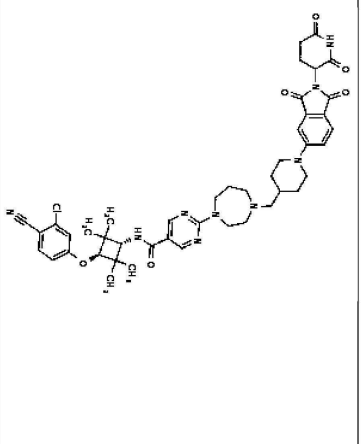
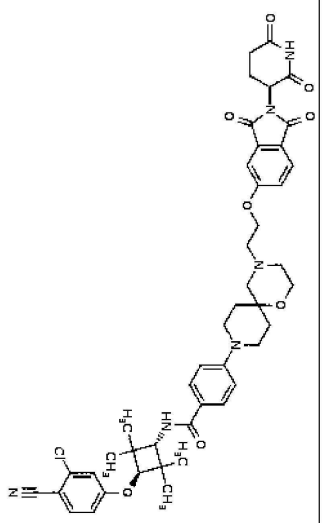
도면3ce

도3 계속

165		A	740.46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 5H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 11.12 (s, 1H).	88
166		A	831.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.44-2.49 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.32 (s, 1H), 4.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.66 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	89

도면3cf

도3 계속

167		A	836.5	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.73-1.83 (m, 5H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.74 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 3H), 3.82-3.86 (m, 4H), 4.01-4.03 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.10 (s, 1H),.	49
168		A	837.75	H-NMR-PH-ARV-LS-032-D-0: (300 MHz, DMSO-d6,ppm) δ 11.11 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 22.3, 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.90 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.69 (s, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).	47

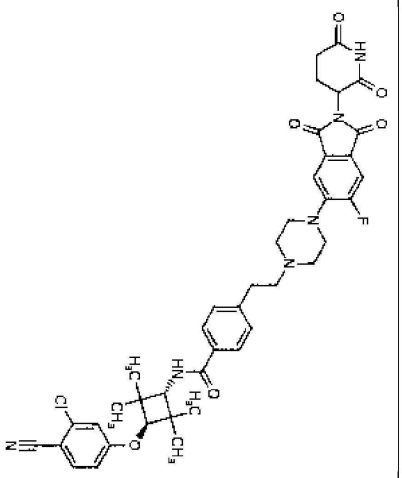
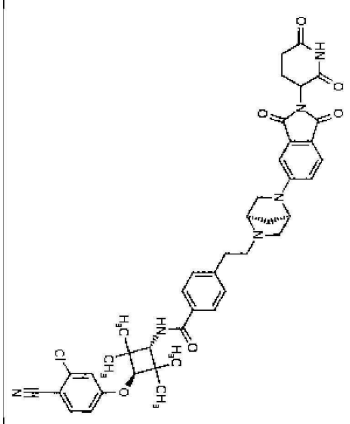
도면3cg

도3 계속

169		A	851.25	H-NMR-PH-ARV-LS-032-F-0: (300 MHz, DMSO-d6,ppm) (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 19.4, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m,4H), 2.23 (s, 2H), 2.01-1.88 (m, 5H), 1.55 (dd, J = 12.6, 8.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	47

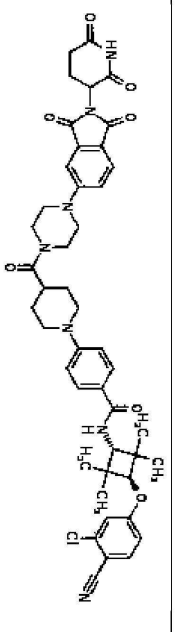
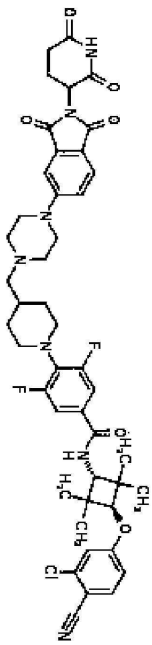
도면3ch

도3 계속

170		A	769.3	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.12 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.60-7.25 (m, 5H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 4H), 2.93-2.68 (m, 10H), 2.16-2.12 (m, 1H) , 1.37-1.23 (m, 13H);	
171		A	763.6	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.770-7.66 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.46 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.88-2.61 (m, 8H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.19 (s, 6H);	1

도면3ci

도3 계속

172				
		A	834.56	
173		A	856.56	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (s, 6H), 1.21-1.22 (m, 6H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 11.09 (s, 1H).

도면3cj

도3 계속

174		A	834.55	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 15.3, 8.5 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 2H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.28 (s, 5H), 2.93-2.69 (m, 4H), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.54 (d, J = 16.1 Hz, 5H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18 (s, 8H), 1.09 (s, 6H).	23
175		A	832.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.00 (td, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 3H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.94-2.70 (m, 5H), 2.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.24 (s, 6H)	35

도면3ck

도3 계속

176		A	832.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.90-2.70 (m, 5H), 2.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.24 (s, 6H)	35
177		A	838.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.61-2.62 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 4H), 4.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.36-7.39 (m ,1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.91 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 9.65 (br, 1H), 11.11 (s, 1H).	49

도면3c1

도3 계속

178		A	835.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.80-7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 1H), 2.87-2.65 (m, 6H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.32-1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	51
179		A	839.57		49
180		A	838.57		49
181		A	856.56		49

도면3cm

도3 계속

182		A	824.45	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ11.10（s, 1H), 7.93- 7.86 (m, 1H), 7.77- 7.69 (m, 3H), 7.50- 7.34 (m, 2H), 7.22- 7.18 (m, 1H), 7.04- 6.96 (m, 1H), 6.58- 6.51 (m , 2H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.09- 4.02 (m, 1H), 3.55- 3.20 (m, 6H), 3.09- 2.73 (m, 2H), 2.70- 2.38 (m, 10H), 2.20- 2.01 (m, 2H), 1.86- 1.67 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (d, *J*=33 Hz, 12H).	46
183		A	819.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 0.97-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.49-1.69 (5H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.33-2.43(1H, m), 2.50-2.60(2H, m), 2.81-2.91(1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 4.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.03-5.07 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.33-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 8.4 Hz),7.73-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	90
184		A	799.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 0.97-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.46-1.69 (5H, m), 1.81-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.39-2.41(1H, m), 2.45 (3H, m), 2.53-2.59(2H, m), 2.81-2.89(1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.23 (1H, s), 5.02-5.07 (1H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.67-7.78 (5H, m), 11.10 (1H,	90

도면3cn

도3 계속

185		A	824.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.83-7.80 (m, 1H), 7.63-7.39 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 1H), 6.90-6.71 (m, 4H), 6.04-6.01 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.38-4.07 (m, 3H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.81-3.30 (m, 4H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.89-2.55 (m, 6H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 15H);	20, 33
186		A	824.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.81-7.80 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 6.90-6.71 (m, 5H), 6.04-6.01(m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.37-4.06 (m, 3H), 3.97-3.41 (m, 5H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.88-2.42 (m, 7H), 2.30-2.15 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 15H);	41

도면3co

도3 계속

187		A	838.38	33
188		A	838.4	33

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.24-7.20(m, 2H), 7.01-6.93 (m, 3H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.30-1.05 (m, 14H);

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.48-7.20 (m, 4H), 7.02-6.93(m, 3H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 1H), 1.75-1.70(m, 2H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 14H);

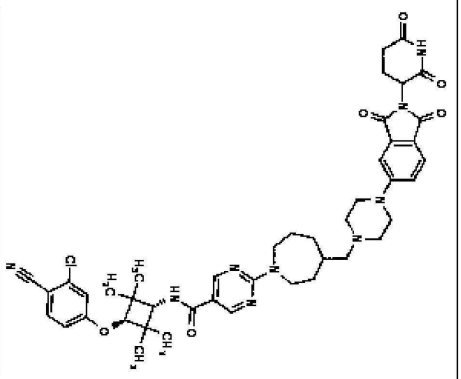
도면3cp

도3 계속

189		A	806.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 7.44-7.13 (m, 4H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.99 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 3H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.96-2.47 (m, 4H), 2.47 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.85- 1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	34
190		A	821.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.12 (s, 6H)	23

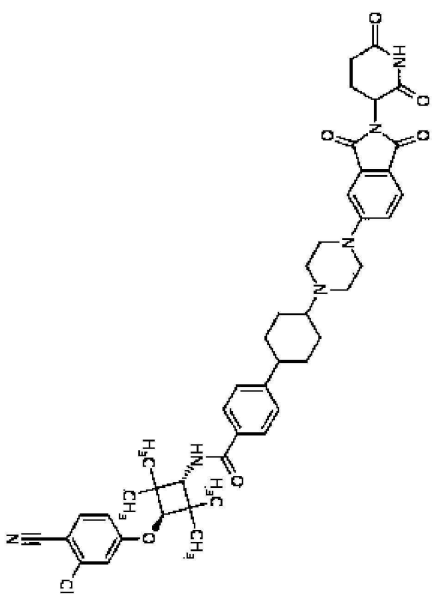
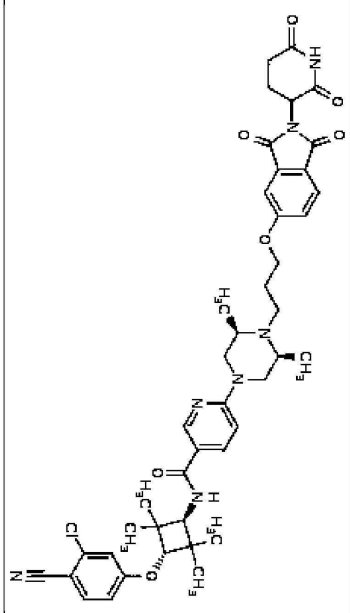
도면3cq

도3 계속

191			
	A	836.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 6H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.34-3.76 (m, 7H), 3.53-3.67 (m, 3H), 3.72-3.89 (m, 3H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.05-5.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.67-7.78 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 2H), 11.09 (s, 1H).	49

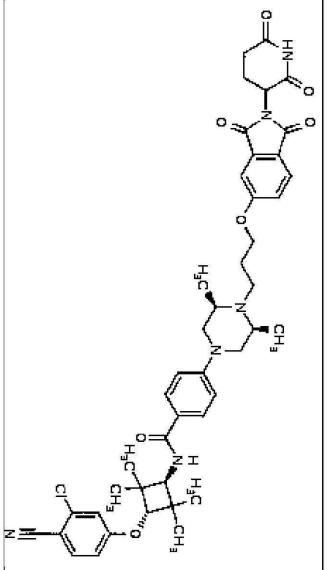
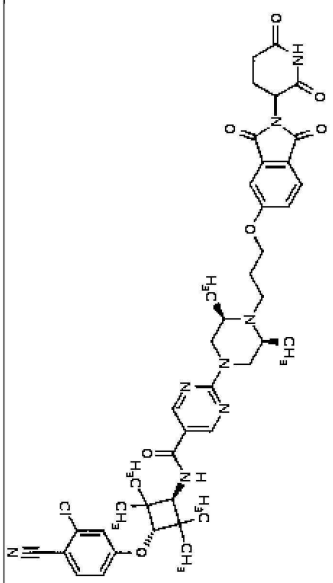
도면3cr

도3 계속

192		A	805.56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.57 (4H, m), 1.86-2.03 (5H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.67 (4H, brs), 2.84-2.91 (1H, m), 3.44 (4H, brs), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.31 (1H, s), 5.07 (1H, dd, J = 5.6, 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.33-7.35 (3H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 11.10 (1H, s).	91
193		A	810.35	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.13-7.12(s, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.37-4.14 (m, 6H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 7H), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 18H);	3

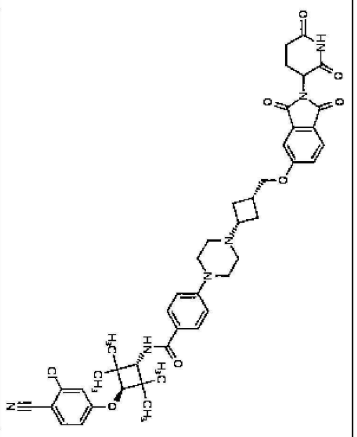
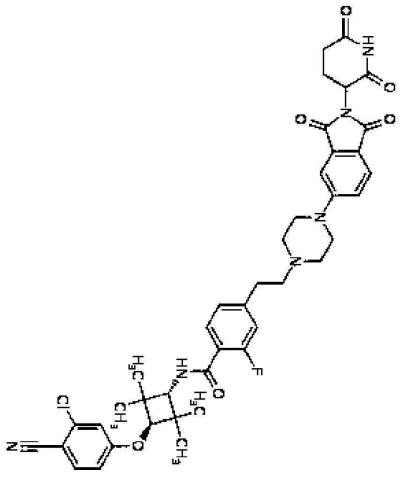
도면3cs

도3 계속

194				
	A	809.2	^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 5.12 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.96-2.69 (m, 5H), 2.60 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (d, J = 2.1 Hz, 9H).	21
195				
	A	811.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (m, 12H)	3

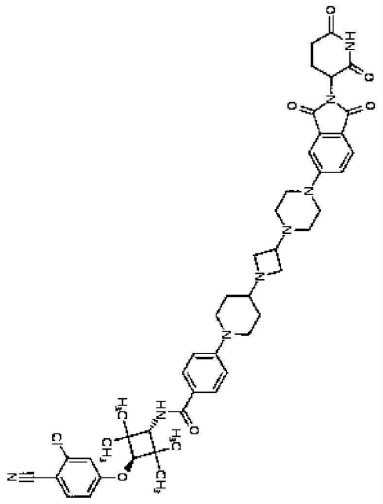
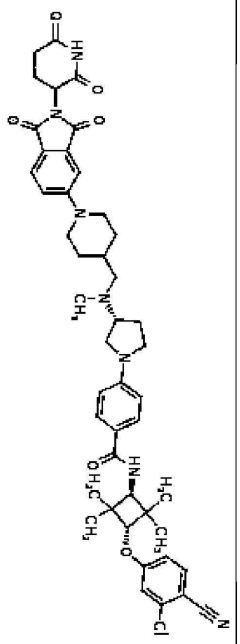
도면3ct

도3 계속

196		A	807.54	H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.58-7.55 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.37-7.36 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.12-6.10 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.62 (s, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)	
197		A	769.5		

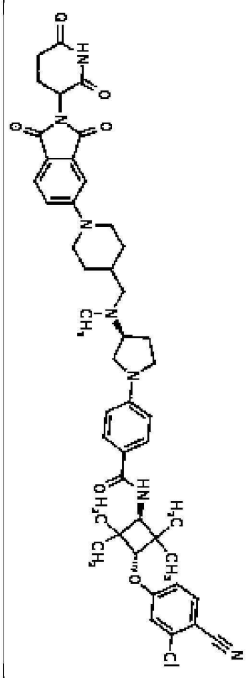
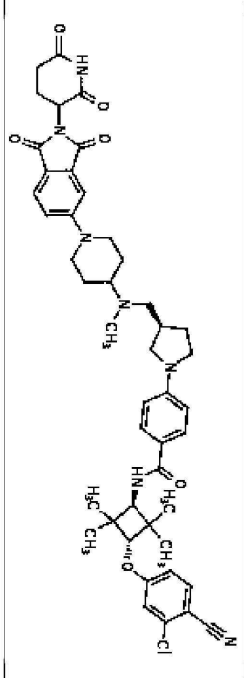
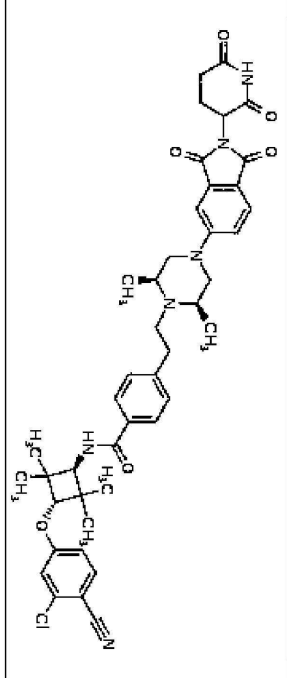
도면3cu

도3 계속

198	199
	
A	A
861.6	834.59
36	49

도면3cv

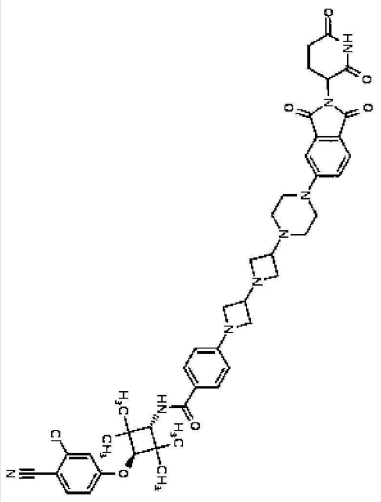
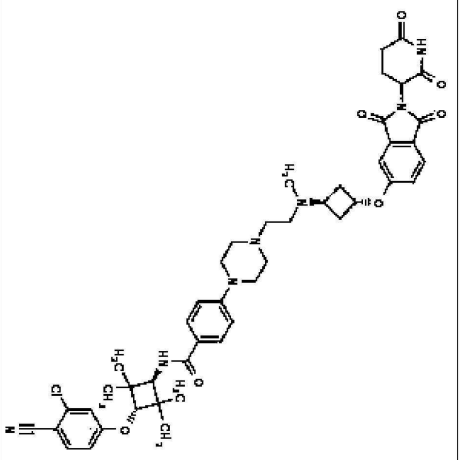
도3 계속

200		A	834.59
201		A	834.59
202		A	779.35

49		
49		
22	^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) 7.78-7.68 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.11-2.71 (m, 11H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 18H);	

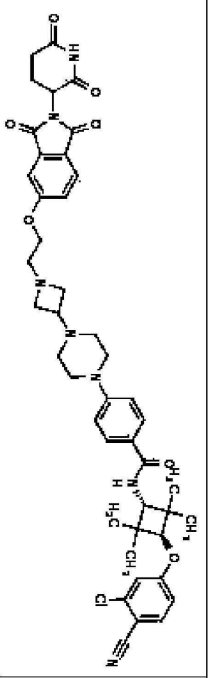
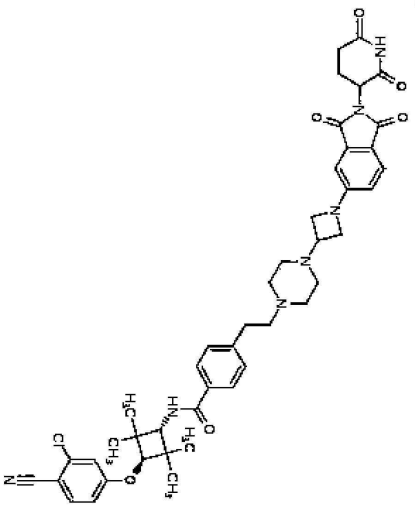
도면3cw

도3 계속

203		A	833.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 19.0, 8.4 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (ddd, J = 24.3, 9.7, 5.1 Hz, 3H), 3.43 (dt, J = 18.6, 4.7 Hz, 6H), 3.03 – 2.82 (m, 4H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.02 (dt, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	36
204		A	850.25	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.78-7.70 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 7H), 2.58-2.46 (m, 6H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	51

도면3cx

도3 계속

205				
	A		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 11.12 (s, 1H), 7.92-7.73 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.20-6.95 (m, 3H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 6H), 2.61-2.50 (m, 7H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);	93
206				
	A	806.56		

도면3cy

도3 계속

207				
	A	779.25	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.78-7.64 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12-6.95 (m, 1H), 5.09-5.03(m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.18-2.63 (m, 7H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 18H);	22
208	A	806.55		49
209	A	779.1	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 2H), 3.00 (td, J = 6.4, 3.4 Hz, 2H), 2.91-2.62 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 0.98 (d, J =	22

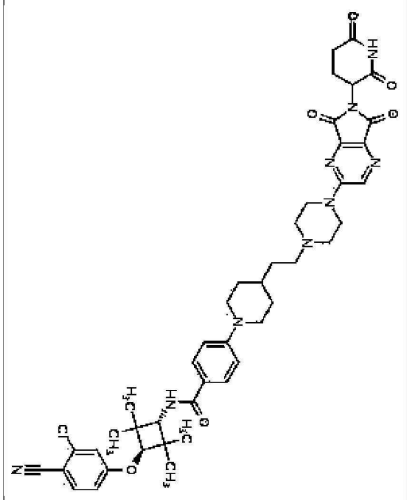
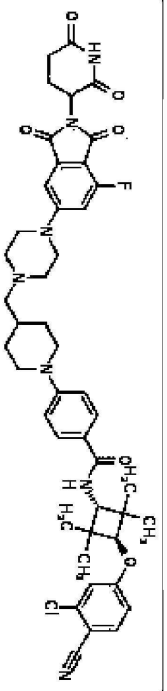
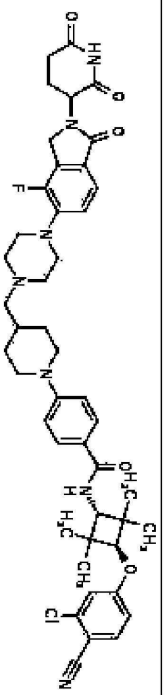
도면3cz

도3 계속

210		A	792.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (s, 1H), 7.92-7.89 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.45-7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.45-6.42 (d, *J* = 9Hz,2H),5.10-5.05 (m, 1H) , 4.32 (s, 1H),4.07-3.99 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.47-3.45 (m,4H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.66-2.50(m, 8H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.21 (s, 6H),1.12 (s, 6H);	40
211		A	820.58		

도면3da

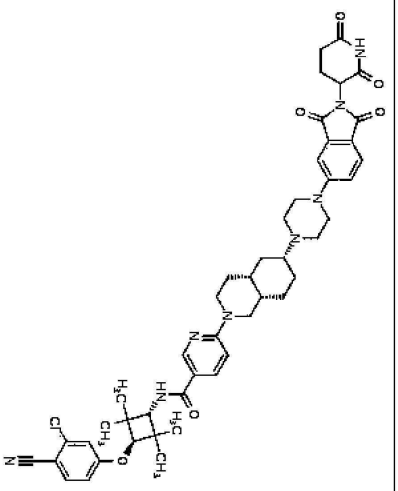
도3 계속

212		A	836.55
213		A	838.56
214		A	824.59

212	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ11.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.74- 7.67 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.20- 7.16 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 3H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06- 3.99 (m, 1H), 3.91- 3.68 (m, 6H), 2.92- 2.50 (m, 7H), 2.42- 2.34 (m, 4H), 2.06- 1.98 (m, 1H), 1.78- 1.60 (m, 2H), 1.54- 1.38 (m, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 14H)	5
213			49
214			

도면3db

표3 계속

215			
	A		94

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31(m, 1H) 7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.86 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 5H), 2.24 (s, 1H),2.02 (m, 3H) 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.20 (m, 7H), 1.16 (m, 10H

도면3dc

도3 계속

216				
		A	821.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (td, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 3H), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.71- 2.52 (m, 2H), 2.40 (dt, J = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 4H), 1.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	51

도면3dd

도3 계속

217		A	799.52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.73-1.78 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.42-2.49 (5H, m), 2.53-2.60 (6H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.43 (5H, s), 4.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, J = 5.2, 12.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.33 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73-7.79 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.0 (1H, s).	
218		A	791.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.98-2.02 (1H, m), 2.15-2.49 (5H, m), 2.52-2.67 (8H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.44 (4H, s), 3.64-3.68 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, J = 5.6, 12.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H,	56
219		A			

도면3de

도3 계속

220		A	d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz),7.74-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.0 (1H, s).	94

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.59 (m, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.72 (t, J = 13.2 Hz, 4H), 1.60-1.32 (m, 5H), 1.21 (d, J = 2.0 Hz, 7H), 1.11 (s, 6H);

도면3df

도3 계속

221	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.08 (dd, J = 23.5, 12.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 5H), 2.38 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.49 (m, 9H), 1.41- 1.28 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)		A	94
222	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (q, J = 4.0, 3.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.43 (brs, 4H), 3.05 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (d, J = 31.4 Hz, 7H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).	808.3	A	52

도면3dg

도3 계속

223				
	A	792.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 16.6, 8.5 Hz, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 5H), 3.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.83-2.56 (m, 5H), 2.52-2.04 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), , 1.18 (d, J = 27.9 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 27.9 Hz, 6H).	26
224				
	A	778.5	H-NMR-PH-ARV-LS-049-Q-0 (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) : δ 11.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06- 6.95 (m, 3H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21-4.12(m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.41 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	19

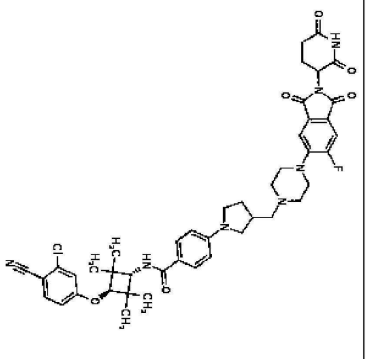
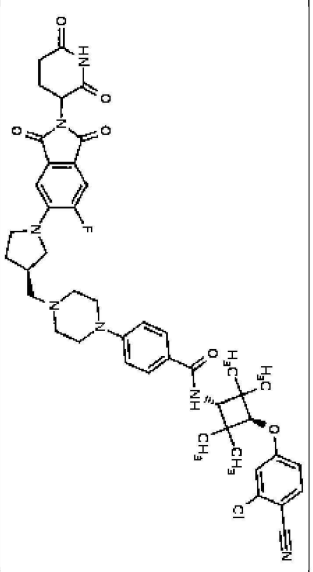
도면3dh

도3 계속

225				
	A	820.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31- 7.15 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 5H), 3.51- 3.32 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.37-1.81 (m, 4H), 1.15 (d, 12H)	18
226				
	A	838.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.60 (t, J = 14.3 Hz, 3H), 2.30- 2.11 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)	18

도면3di

도3 계속

227			
	A	824.3	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.38 (dd, J =27.2, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 4H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 6H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.80-1.60(m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H);.	49
228			
	A	824.2	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.44 -3.21(m, 4H), 2.94–2.75 (m, 1H), 2.64–2.55 (m, 5H), 2.42 (m, 3H), 2.37 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 – 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)	53

도면3dj

도3 계속

229		A	779.3	^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.07 (s, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 11.13 (s, 1H).	24
230		A	848.44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.06 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00 -2.88 (m, 4H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.41-2.02 (m, 3H), 2.01-1.4 (m, 3H), 1.30-1.10 (d, 12H	6
231		A	854.45	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.03 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.94 – 2.66 (m, 3H), 2.62 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 0H), 1.86 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).	29

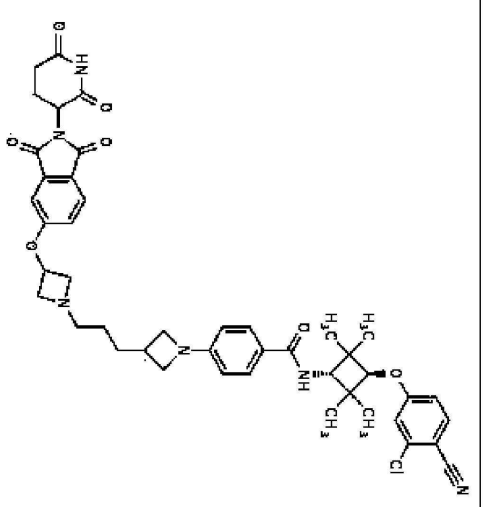
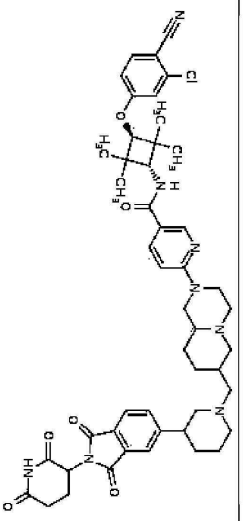
도면3dk

도3 계속

232		A	850.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 6H), 1.17-1.32 (m, 16H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.74-8.85 (m, 2H), 11.08 (s, 1H).	95
233		A	850.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 6H), 1.22-1.32 (m, 14H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1 H), 4.96-5.01(m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2,12.8Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 2.4,8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).	95
234		A	850.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.26-1.30 (m, 6H), 1.68 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.16-2.38 (m, 5H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 5.08(d, J = 12.8 Hz,1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 11.09 (s, 1H).	95

도면3d1

도3 계속

235			
	A	807.54	
236			
	A	875.65	1H-NMR-PH-ARV-LS-035-H-0: (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.60-8.59 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.87-7.70 (m, 4H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.07-2.77 (m, 10H), 2.28-2.13 (m, 6H), 2.00-1.78 (m, 8H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.13-1.00 (m, 1H).	96

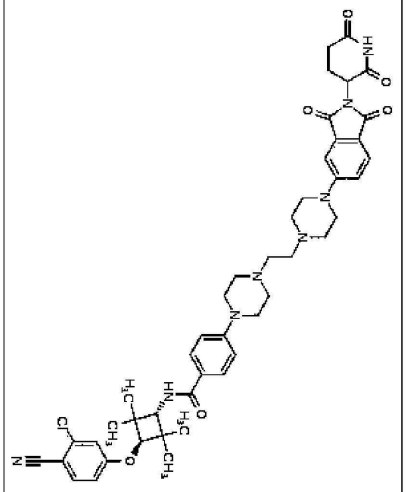
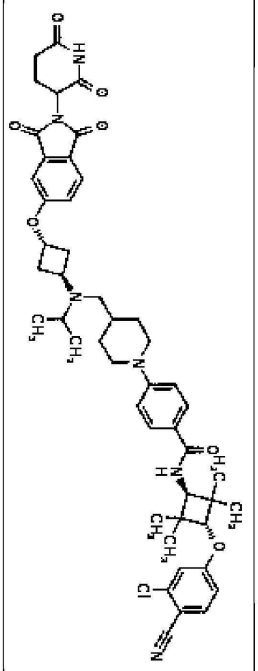
도면3dm

도3 계속

237		A	835.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.70 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 9H), 2.36-2.31 (m, 7H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.18 (s, 6H);	23
238		A	820.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.92 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.88-6.71 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.97-2.80 (m, 5H) , 2.65-2.64 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06-2.03 (m, 3H), 1.93 (m,2H), 1.51-1.35 (m, 5H), 1.18 (m, 6H), 1.14(m, 6H), 0.81-0.76 (m, 1H);	36

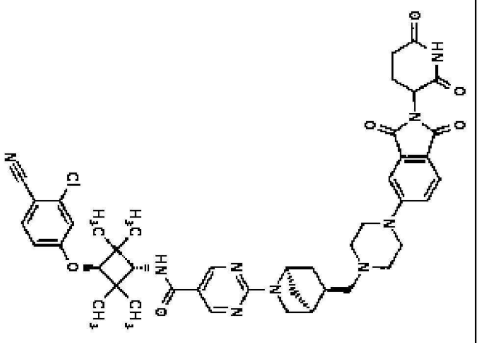
도면3dn

도3 계속

239		A	835.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.05 (s, 1H), 7.88-7.85 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.50-7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 3H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 8H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 14H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 12H);	38
240		A	863.4	H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90-7.87 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.72-7.69 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.47-7.44 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04-4.01 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.88-3.84 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 3.67-3.30 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 4H), 2.60-2.37 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.82-1.78 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 8H), 0.91-0.89 (d, *J*=6 Hz, 6H)	23

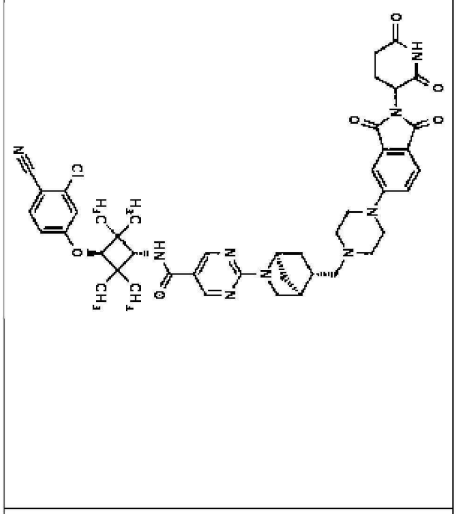
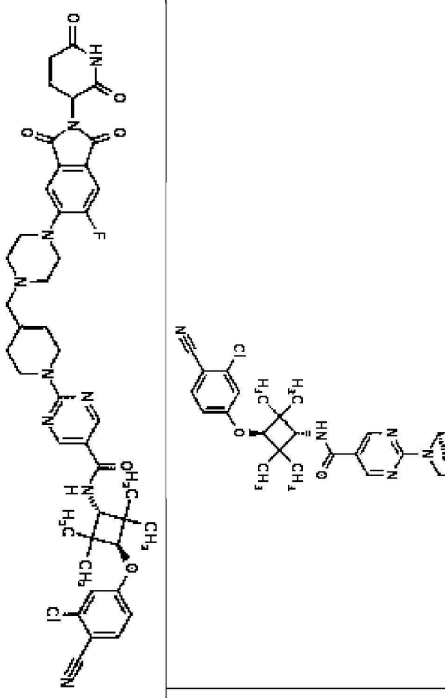
도면3do

도3 계속

241		A	834.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.08 (s, 1H), 8.77-8.68 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 4H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 5H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.06 (m, 1H)	97

도면3dp

도3 계속

242		A	834.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 5H), 3.34 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 5H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 3H), 1.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.22 (m, 7H), 1.12 (s, 6H)	97
243		A	840.35	H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ11.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.92-7.90 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.23-7.22 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.14-5.1 (m, 1H), 4.78-4.74 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.06-4.04 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.63-2.52 (m, 6H), 2.24-2.23 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.09 -1.06 (m, 2H)	49

도면3dq

도3 계속

244			
	781.3	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.88 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.06 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	93
245			
	779.15	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 18.3, 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 -7.26 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.15 – 5.02 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.09 (dd, J = 25.1, 8.6 Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97(s,4H),1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	23

도면3dr

도3 계속

246				
	A	793.25	1H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 11.07 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.67 (d, J = 17.7 Hz, 4H), 2.57 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (d, J = 4.9 Hz, 9H).;	55
247				
	A	802.5	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO):δ11.086(s,1H),8.754(s,2H),7.708-7.674(m,3H),7.348(s,1H),7.275-7.253(d,J=8.8Hz,1H),6.938-6.933(d,J=2Hz,1H),6.830-6.803(m,1H),5.098-5.052(m,1H),4.764-4.732(d,J=12.8Hz,2H),4.193(s,1H),4.036-4.013(d,J=9.2Hz,1H),3.450(s,4H),3.020-2.961(m,2H),2.932-2.840(m,1H),2.608-2.537(m,6H),2.507-2.498(m,3H),2.216-2.199(d,J=6.8Hz,2H),2.076-2.018(m,1H),2.005-1.914(m,1H),1.851-1.819(d,J=12.8Hz,2H),1.215(s,6H),1.110(s,6H),1.073-1.018(m,2H)	49

도면3ds

도3 계속

248		B	765.7	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO): δ 10.69 (s,1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s,1H), 4.07-4.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.33-2.32 (s, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	21A
249		B	765.7	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO): δ10.69 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s,1H), 4.07-4.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.34-2.32 (s, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 1.18 (s, 6H);	21A

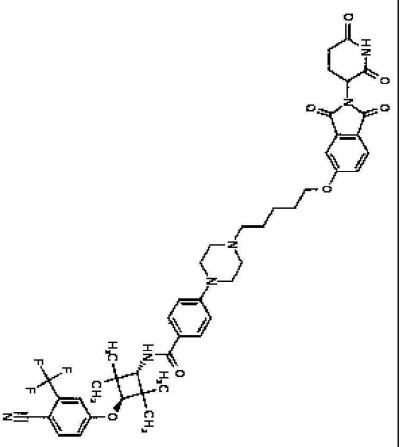
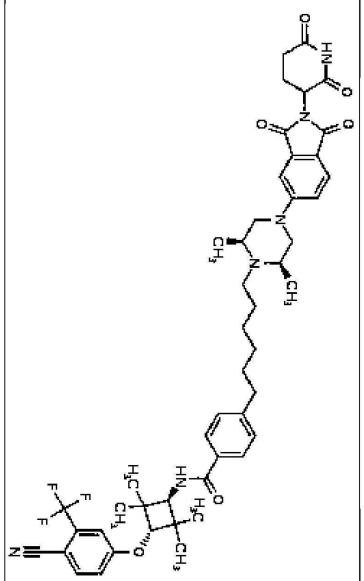
도면3dt

도3 계속

250		B	793.7	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO): δ7.92-7.89 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 4H), 7.32-7.30 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.01-7.00 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (s,1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.34-3.08 (m, 6H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.33 (m, 5H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	21A
251		B	793.7	^{1}H NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 10.70 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.55-7.53 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.22-7.10 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.59-4.55 (s, 1H), 4.32 (s,1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 8H), 2.66-2.50 (m, 6H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.32 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	21A

도면3du

도3 계속

252		B	843.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11-11.04 (m, 1 H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 24.7, 8.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 24.7, 8.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.44-7.21 (m, 4 H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.04 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.83 (dd, J = 13.5, 5.3 Hz, 1 H), 2.56 (m, 7 H), 2.31 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.00 (s, 1H), 1.96 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.47 (s, 4 H), 1.20 (s, 6 H), 1.11 (s, 6 H);	9
253		B	868.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) 7.93-7.90 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 10H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H) , 1.50-1.08 (m, 25H);	98

도면3dv

도3 계속

254		B	804.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.84-7.64 (m, 6H), 7.60-7.35 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.70-4.43 (m, 6H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.31-3.07 (m, 6H), 2.96-2.48 (m, 8H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.28-1.15 (s, 12H);	99
255		B	801.4	1H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 7.94 – 7.74 (m, 4H), 7.66 – 7.14 (m, 4H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 8.1 Hz, 7H), 2.75 (dddd, J = 22.4, 17.9, 8.2, 4.6 Hz, 3H), 2.11 (dtd, J = 12.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 1.94 – 1.33 (m, 2H), 1.24 (d, J = 17.7 Hz, 12H).	9

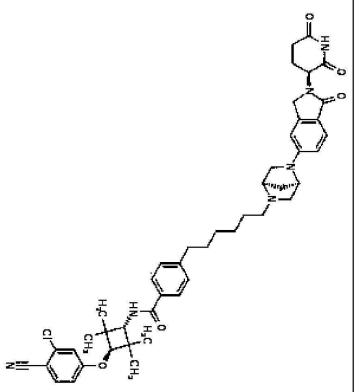
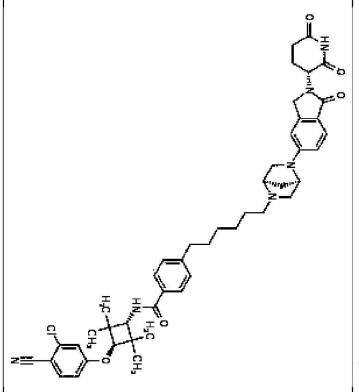
도면3dw

도3 계속

256				
	B	805.4	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 4H), 1.78-1.35 (m, 6H), 1.32-1.23 (m, 18H), 0.88-0.83 (m, 1H);	21A
257				
	B	767.51	^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39- 4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H) ;	9

도면3dx

도3 계속

258		B	805.4	21A	^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17-2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H) ;
259		B	805.4	21A	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.85 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 6H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H) , 1.54-1.40 (m, 2H), 1.40-1.04 (m, 18H);

도면3dy

도3 계속

260		B	807.4	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.71 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.25-6.22 (m, 1H), 5.31-5.30 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.49-3.30 (s, 4H), 3.07-2.59 (m, 9H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.28-1.23 (d, *J*=15.0Hz, 13H);	100
261		B	767.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.96-2.01 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	9, 101
262		B	795.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.58-2.90 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	9, 101

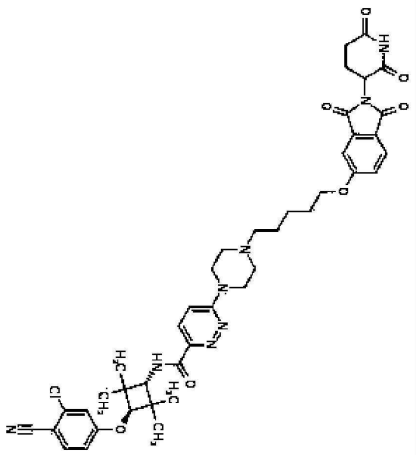
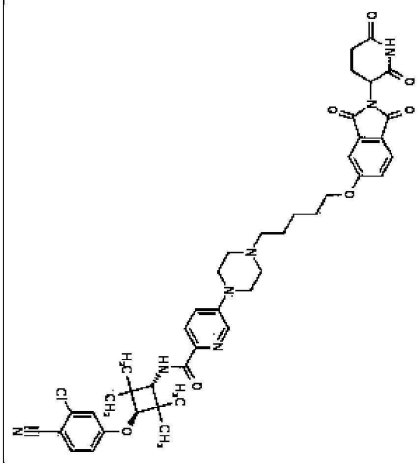
도면3dz

도3 계속

263			
	B	795.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.58-2.90 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	9
264			
	B	811.3	^{1}H-NMR (300 MHz,d-DMSO) δ11.12(s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38(m, 1H), 7.92- 7.81(m, 3H), 7.50-7.33(m, 2H), 7.25-7.24(m, 1H), 7.14- 7.01(m, 1H), 5.17- 5.07(m, 1H), 4.44(s, 1H), 4.24- 4.17(m, 2H), 3.99- 3.36(m, 5H), 2.91-2.83(m, 2H), 2.64 - 2.54(m, 3H), 2.45- 2.41(m, 2H), 2.28(s, 1H), 2.09- 2.02(m, 1H), 1.85- 1.47(m, 7H), 1.19 - 1.13 (d, *J = 18Hz*, 12H).	9

도면3ea

도3 계속

265			
	B	811.7	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H),1.76-1.74 (d, *J*=4.8 Hz, 2H) , 1.60-1.58 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H);	9
266			
	B	810.29	H-NMR (400MHz,CD3OD, *ppm*): δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.54 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 4.8 Hz, 5H), 2.95 – 2.67 (m, 4), 2.15 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.63 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	9

도면3eb

도3 계속

267	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 11.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16-7.81 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 3H), 4.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.11-1.70 (m, 9H), 1.70-1.39 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H);	798.4	B	9, 102
268	H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.794-7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H)7.33-7.32 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.54-6.53 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.11-6.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.94-2.72 (m, 7H), 2.48-2.45 (d, *J*=9.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.26-1.21 (d, *J*=10.5 Hz, 12H);	798.3	B	9, 103

도면3ec

도3 계속

269		B	770.7	H-NMR-PH-ARV-L-S-029-E-0(400MHz,CD3OD, *ppm*): δ 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 24.6, 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 9.7, 5.2 Hz, 2H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.24 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.97-2.55 (m, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.88 (dq, J = 27.1, 7.5 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 21.8 Hz, 12H).	9, 104
270		B	751.51	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.51(m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 28.2 Hz, 12H);	1

도면3ed

도3 계속

271		811.4	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.51(m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, J = 28.2 Hz, 12H);	20
272		812.4	B	^{1}H NMR (300 MHz, **Chloroform-*d***) δ 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H),7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.41- 4.07 (m, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.99 – 2.74 (m, 8H), 2.53 (s, 2H), 2.33-2.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.40 (s, 4H), 1.26 (d, J = 13.8 Hz, 12H), 0.86 (s, 1H).	20

도면3ee

도3 계속

273		B	799.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.15 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.45 (s, 4H), 4.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 55.05-5.09 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 5H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 8.10 (d, *J* =12.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H).	1
274		B	777.27	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.69-1.85 (m, 4H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 3H), 2.91 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	1, 105

도면3ef

도3 계속

275		B	807.2	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 7H), 3.09 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.10-4.12 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.78 (s, 1H).	9, 101
276		B	833.28	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.80 (d, *J* = 2 Hz, 1H).	86

도면3eg

도3 계속

277		B	781.51	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.80 (d, J = 2 Hz, 1H).	17A
278		B	781.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 8H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 5.08-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.6 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).	106

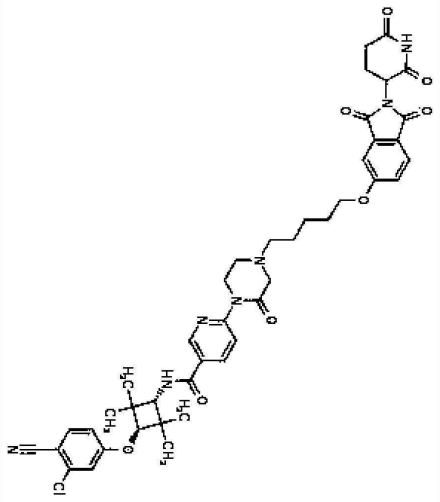
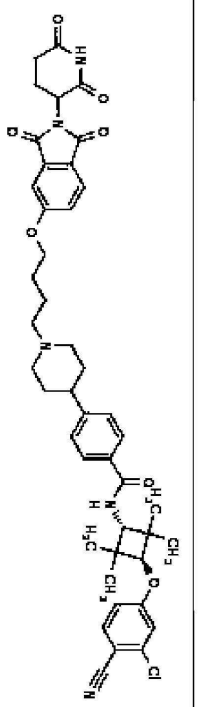
도면3eh

도3 계속

279		B	840.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.30 (br, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.84-3.03 (m, 3H), 3.14-3.18 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.42 (br, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 4.72 (br, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.35-7.37 (m ,1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz ,1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	14
280		B	807.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.45-2.47 (m, 3H), 2.58-2.67 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.4Hz ,1H), 7.34-7.36 (m ,1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz ,1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	9, 101

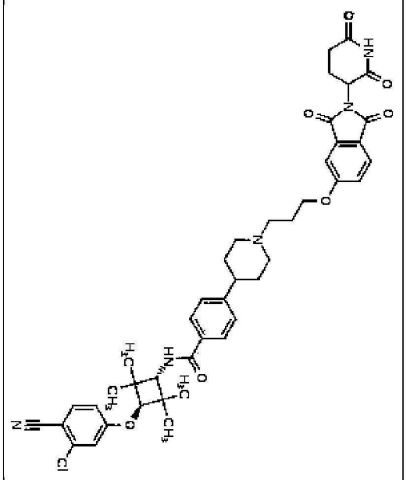
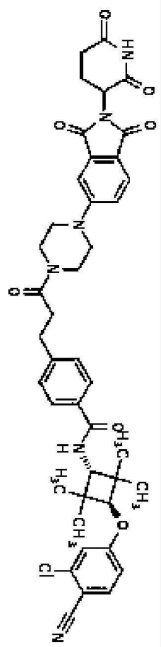
도면3ei

도3 계속

281		B	824.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	87
282		B	794.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	9, 105

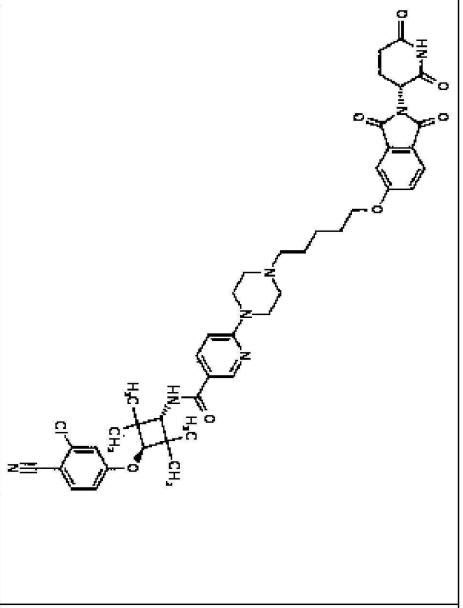
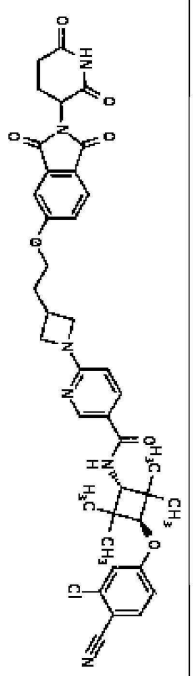
도면3ej

도3 계속

283		B	780.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.75-2.07 (m, 8H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.85-3.17 (m, 4H), 4.06(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (br, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4Hz ,1H), 7.35-7.39 (m,3H), 7.46 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	9, 105
284		B	778.3	H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.78 - 7.68 (m, 4 H), 7.41 - 7.34 (m, 3 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.99 - 6.96 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5.10 - 5.04 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.76 - 3.65 (m, 4 H), 3.46 - 3.43 (m, 2 H), 3.32 - 3.31 (m, 2 H), 3.07 - 3.02 (m, 2 H), 2.87 - 2.68 (m, 5 H), 2.13 - 2.08 (m, 1 H), 1.25 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	107

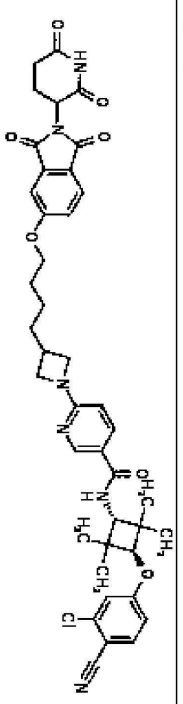
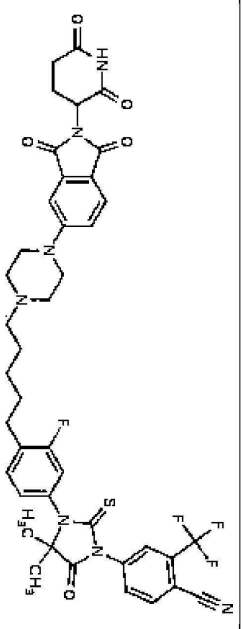
도면3ek

도3 계속

285		B	810.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.76-3.79 (m ,2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz 1H), 4.16 (t, *J* = 8.4 Hz ,2H), 4.25 (t, *J* = 6.0 Hz ,2H), 4.30 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.8 Hz ,1H), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8 Hz,1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz ,1H), 7.37 (dd, *J* = 8.0 Hz,1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz ,1H), 7.84-7.95 (m, 3H), 8.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
286		B	739.16		9

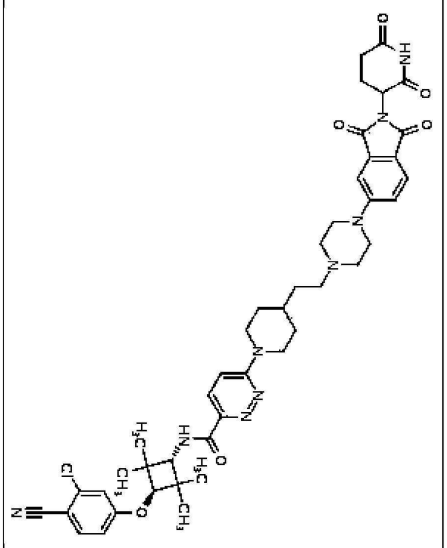
도면3e1

도3 계속

287		B	767.19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 5.6 Hz, 8.0Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2 Hz, 12.8Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
288		B	818.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 5.6 Hz, 8.0Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2 Hz, 12.8Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	43

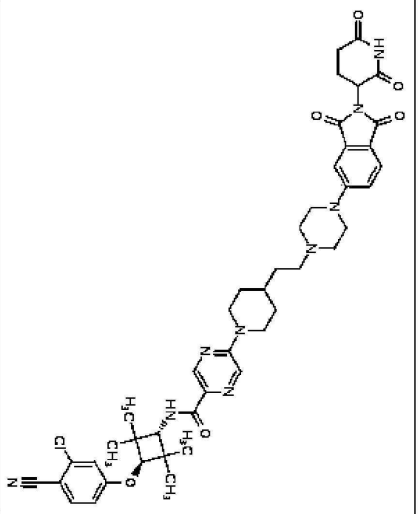
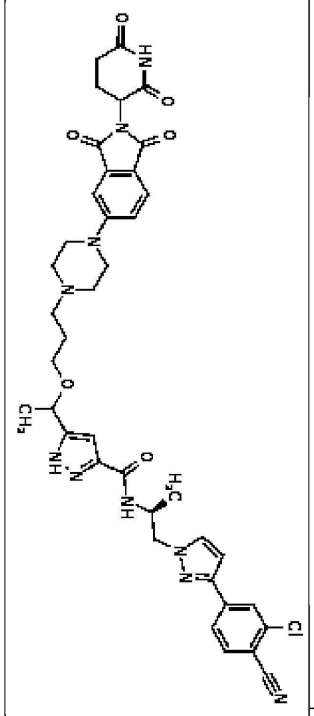
도면3em

도3 계속

289			
	B	836.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.14-2.79 (m, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 15H);	17

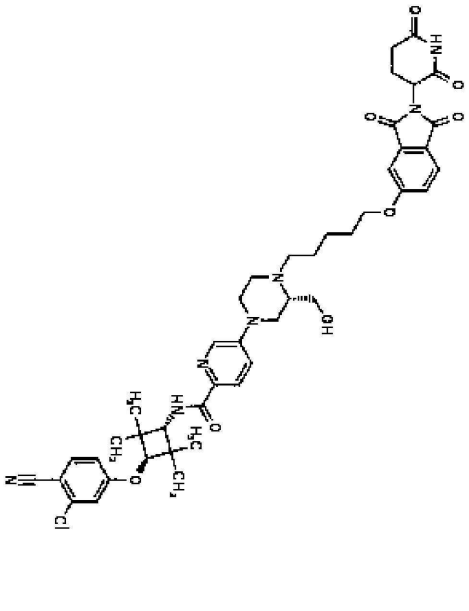
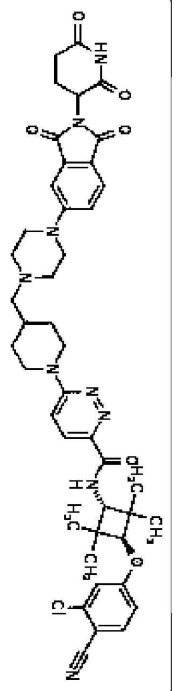
도면3en

도3 계속

290				
	B	836.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 3H), 3.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.06 – 2.79 (m, 5H), 2.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.80 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 4H), 1.15 (d, J = 18.7 Hz, 16H)	17
291				
	B	781.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.41-1.42 (m, 3H), 1.63-1.65 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 2H), 2.44 (br, 4H), 2.53-2.71 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 4H), 3.57-3.62 (m, 1H), 4.10-4.29 (m, 2H), 4.33-4.47 (m, 2H), 4.56-4.58 (m, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 6.51 (br, 1H), 6.93-6.94 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.75 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 13.30 (br, 1H).	17A, 108

도면3eo

도3 계속

292		B	840.58	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 -7.34 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	14
293		B	822.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.07 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.16 (m, 14H);	49

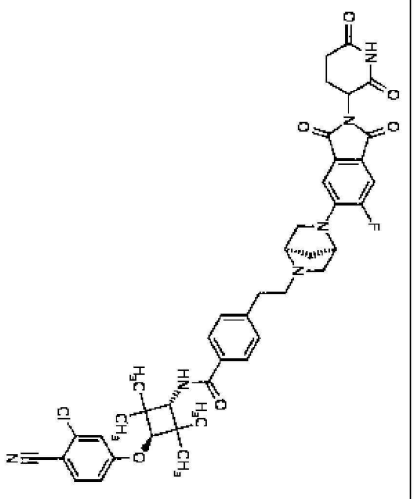
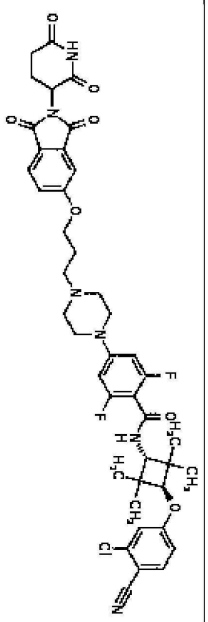
도면3ep

도3 계속

294			
	B	792.4	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO) δ11.07(s, 1H), 8.64- 8.60(m, 1H), 7.98- 7.87(m, 2H), 7.69- 7.55(m, 2H), 7.35- 7.20(m, 3H), 7.04- 6.96(m, 1H), 6.90- 6.83(m , 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.30(s, 1H), 4.09- 4.02(m, 1H), 3.70- 3.61(m, 4H), 3.58- 3.49(m, 4H), 2.97- 2.79(m, 1H), 2.65- 2.53(m, 2H), 2.05 - 1.97(m, 1H), 1.61- 1.55(m, 8H), 1.21 - 1.12 (d, *J=29.4 Hz*, 12H).	19
295			
	B	793.35	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO) δ11.07(s, 1H), 8.64- 8.60(m, 1H), 7.98- 7.87(m, 2H), 7.69- 7.55(m, 2H), 7.35- 7.20(m, 3H), 7.04- 6.96(m, 1H), 6.90- 6.83(m , 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.30(s, 1H), 4.09- 4.02(m, 1H), 3.70- 3.61(m, 4H), 3.58- 3.49(m, 4H), 2.97- 2.79(m, 1H), 2.65- 2.53(m, 2H), 2.05 - 1.97(m, 1H), 1.61- 1.55(m, 8H), 1.21 - 1.12 (d, *J=29.4 Hz*, 12H).	19

도면3eq

도3 계속

296		B	781.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.75-7.70 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.73-3.55 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 8H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 12H);	1, 16
297		B	817.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.92-2.09 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.51-2.73 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.28 (br, 4H), 4.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.67 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.33 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9

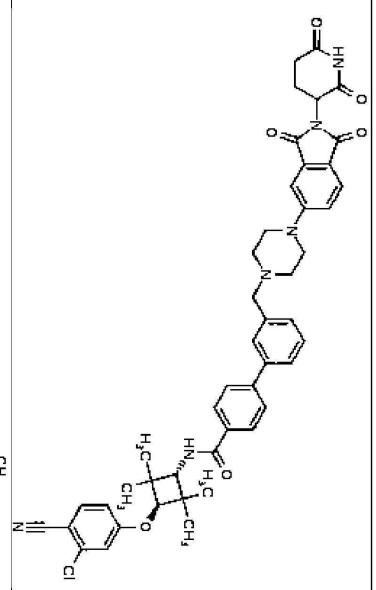
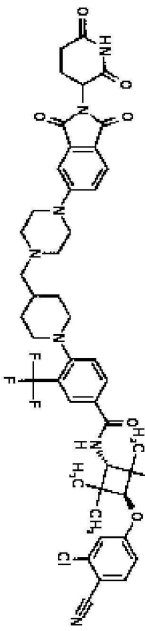
도면3er

도3 계속

298		B	845.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
299		B	813.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
300		B	890.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	**49** 에틸-2-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-카복실레이트 모부터 시작

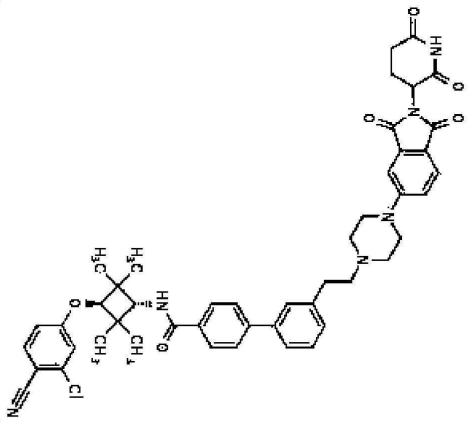
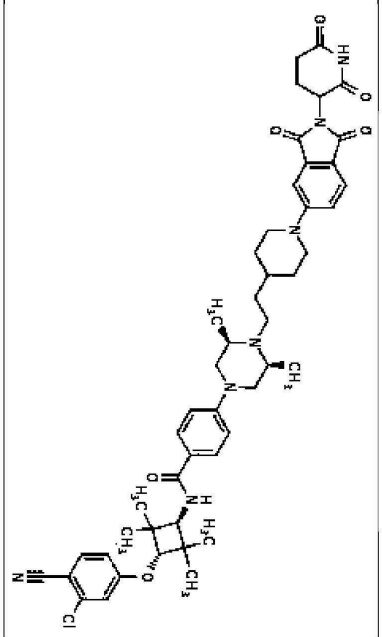
도면3es

도3 계속

301				
	B	813.54		
302				
	B	888.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	**49** 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤조산 이오부터 시작

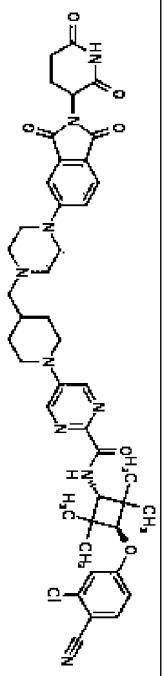
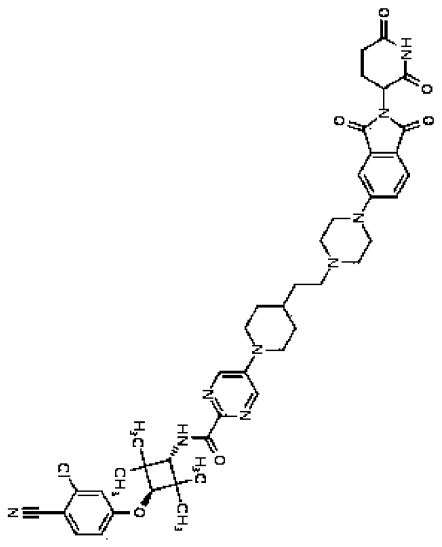
도면3et

도3 계속

303	304
	
B	B
827.56	862.64

도면3eu

도3 계속

305				
	B	822.4	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.10-8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.59 (s, 6H), 2.21-2.19 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.79 (d, J=11.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.11 (s, 6H);	**49** 5-플루오로피리미딘-2-카르보니트릴로 시작
306				
	B	836.5	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.09-8.06 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.42 (s, 4H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 6H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.80-1.76 (d, J=12 Hz, 2H), 1.58 (s,1H), 1.46-1.39 (m,2H),1.28-1.24 (d, J=11.1 Hz, 8H), 1.18 (s, 6H);	**17** 5-플루오로피리미딘-2-카르보니트릴로 시작

도면3ev

도3 계속

307			
	B	838.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 3H), 7.44 (dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 2H),3.31 – 3.18 (m, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.46 (m, 6H), 2.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 27.3 Hz, 8H) , 1.11 (d, J = 27.3 Hz, 6H).	49
308			
	B	778.3	HNMR (300 MHz, DMSO-$d6$, ppm) δ 11.08 (s, 1 H), 7.92-7.89 (d, J= 8.7Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.44 - 7.213 (m, 4H), 7.02 - 7.01 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.47-6.44 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.07-4.02 (m, 3H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 6H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	19

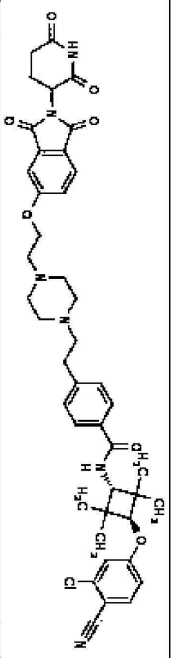
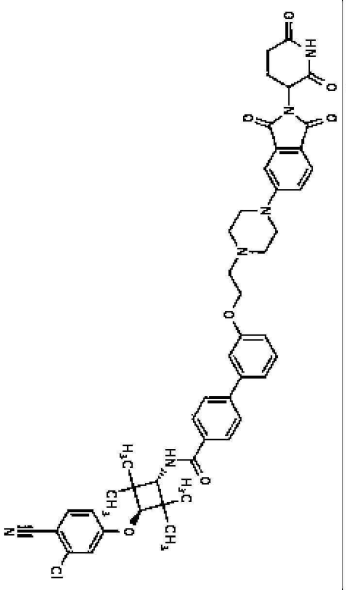
도면3ew

도3 계속

309		B	822.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.82-7.80 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30(m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64(m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	23
310		B	836.59	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.82-7.80 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30(m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64(m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	**49** 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트로 시작
311		B	850.6	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.10 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 8H), 2.55-2.61 (m, 3H), 2.83-2.89 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.45 (br, 4H), 4.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	**49** 에틸 2-클로로-4-메틸피리미딘-5-카복실레이트로 시작

도면3ex

도3 계속

312	313
	
B	B
795.55	843.55

도면3ey

도3 계속

314		B	823.6	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 20.2, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54-7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.65 (dt, J = 29.5, 6.6 Hz, 5H), 2.53 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.48 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.14-0.98 (m, 12H)..	9
315		B	792.54	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 7.98-7.89 (d, J=9 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.65-7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02-76.96 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.67-6.64 (d, J=8.1 Hz, 1H),5.08-5.02 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.30-3.26 (d, J=12 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.73-2.27 (m, 11H), 2.03-1.99 (m,1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	65

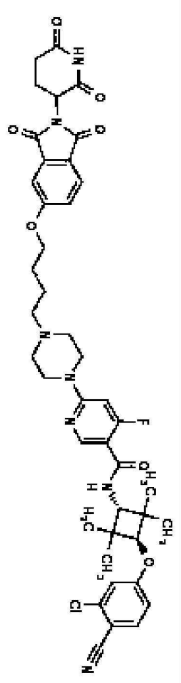
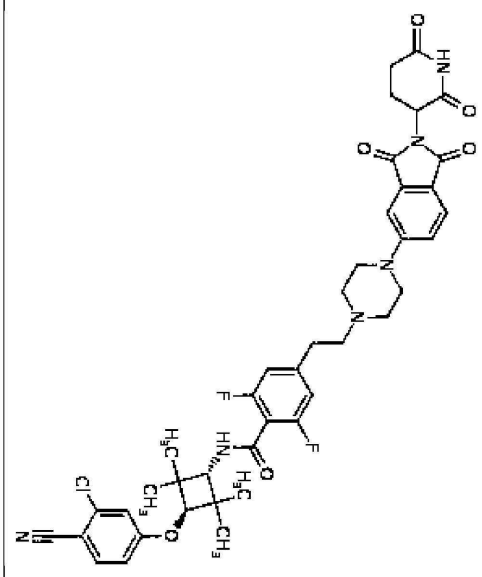
도면3ez

도3 계속

316				
	B	820.57	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, J = 27.4 Hz, 14H).	49, 70
317				
	B	840.57	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, J = 27.4 Hz, 14H).	14

도면3fa

도3 계속

318		B	814.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 6H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.60 (br, 4H), 3.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m ,1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 10.4 Hz 1H), 11.11 (s, 1H).	109
319		B	787.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 6H), 2.83-2.94 (m, 3H), 3.45 (s, 4H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	110

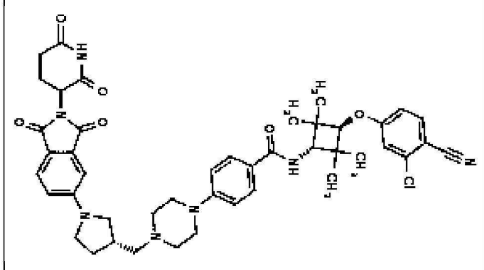
도면3fb

도3 계속

320		B	752.49	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.78-1.79 (m, 4H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.09 (br, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).	111
321		B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.34 (m, 5H), 3.45-3.47 (m, 4H), 4.03-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, *J* =8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H),7.20-7.23 (m, 2H), 7.29 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	112

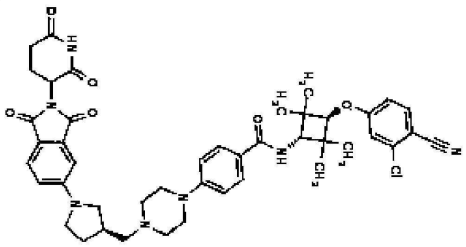
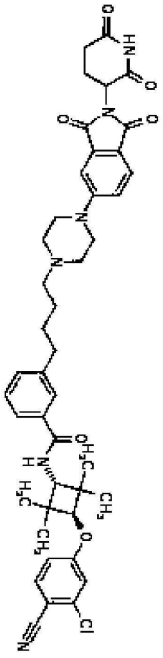
도면3fc

도3 계속

322			
	B	806.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.72-2.17 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 3H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 6H), 3.43-3.60 (m, 3H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.81-7.01 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	53

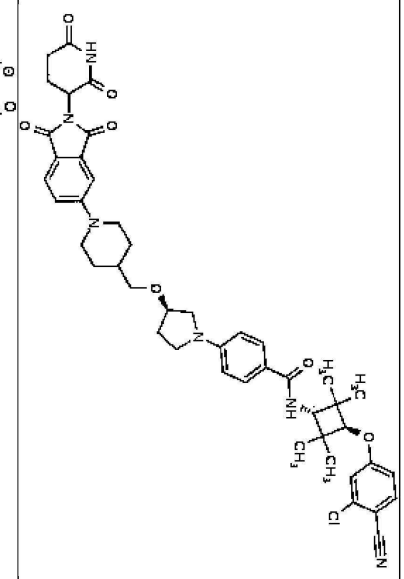
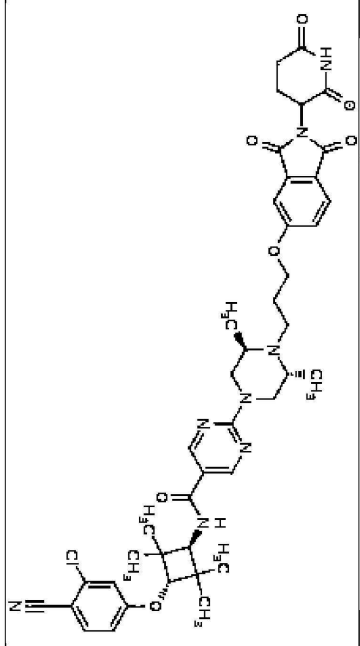
도면3fd

도3 계속

323	324
	
B	B
806.56	779.55
53	

도면3fe

도3 계속

325			
	B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 9H) 1.73-1.74 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.27 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	113
326			
	B	811.4	^{1}H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ8.71(s, 2H), 7.75- 7.67(m, 2H), 7.21- 7.17(m, 1H), 7.16- 7.08(m, 2H), 7.01- 6.93(m, 1H), 5.16- 5.06 (m, 1H), 4.26(s, 1H), 4.12(s, 1H), 4.02- 3.66(m, 6H), 3.11-3.03(m, 2H), 2.94- 2.77(m, 3H), 2.75-2.58(m, 1H), 2.48- 2.29(m, 1H), 2.16 - 2.04(m, 1H), 1.82- 1.65(m, 2H), 1.27 - 1.20 (d, *J*=*20.7 Hz*, 12H), 1.06-0.09(m, 6H)	9

도면3ff

도3 계속

327		B	806.55	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.78-1.84 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.32-3.47 (m, 6H), 3.60-3.73 (m, 3H), 4.07-4.08 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.97 (br, 1H), 11.12 (s, 1H).	53
328		B	824.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26-3.31 (m, 6H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J =3.6 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	53

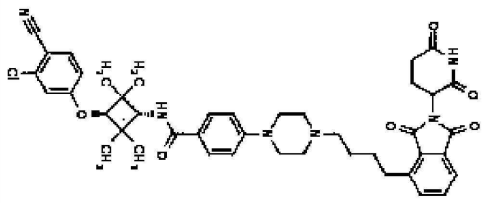
도면3fg

도3 계속

329		B	765.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	8A
330		B	736.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	113

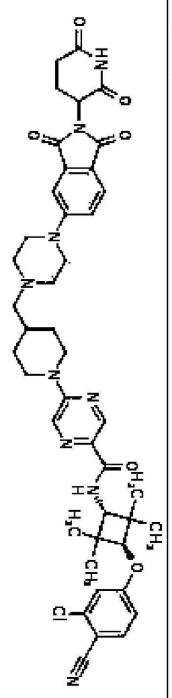
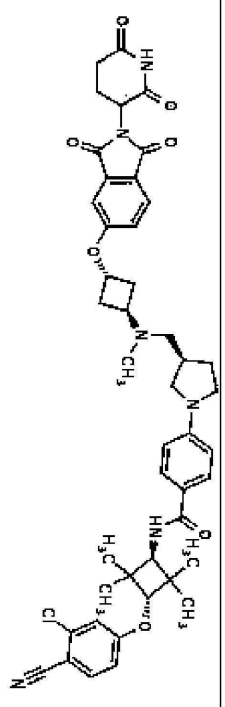
도면3fh

도3 계속

331		B	779.54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.55 (2H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 2.47-2.50 (4H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.23 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.14 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.71-7.81 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.13 (1H, s).	8A	114
332		B	798.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 7H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 10H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);		

도면3fi

도3 계속

333				
		B	822.03	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 7H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 10H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	49
334		B	821.55	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82- 7.68 (m, 4H), 7.28- 7.10 (m, 3H), 7.02- 6.94 (m, 1H), 6.64- 6.57 (m, 2H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69- 3.35 (m, 3H), 3.22- 3.06 (m, 2H), 2.96- 2.57 (m, 4H), 2.56-2.24 (m, 6H), 2.24- 2.03 (m, 5H), 1.92- 1.74 (m, 1H), 1.28- 1.22 (d, *J=18 Hz*, 12H);	73

도면3fj

도3 계속

335		B	821.56	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82- 7.68 (m, 4H), 7.28- 7.10 (m, 3H), 7.02- 6.94 (m, 1H), 6.64- 6.57 (m, 2H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 4.94- 4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69- 3.35 (m, 3H), 3.22- 3.06 (m, 2H), 2.96- 2.57 (m, 4H), 2.56- 2.24 (m, 6H), 2.24- 2.03 (m, 5H), 1.92- 1.74 (m, 1H), 1.28- 1.22 (d, *J=18 Hz*, 12H);	113
336		B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.52-1.54 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 3H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 3H), 3.57-3.63 (m, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H).	113

도면3fk

도3 계속

337		B	807.54	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO): δ11.11 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.44-7.01 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.12-4.96 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H), 3.53-3.33 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 5H), 2.23-2.08 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	73
338		B	821.45	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ7.82- 7.68 (m, 4H), 7.28- 7.10 (m, 3H), 7.02- 6.94 (m, 1H), 6.64- 6.57 (m, 2H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.60- 3.33 (m, 3H), 3.21- 3.09 (m, 2H), 2.92- 2.30 (m, 10H), 2.28- 2.05 (m, 5H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.28- 1.22 (d, *J=18 Hz*, 12H).	73
339		B	839.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.00-1.08 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 3H), 3.38-3.49 (m, 4H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.71, 6.75 (two singles, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	49, 109

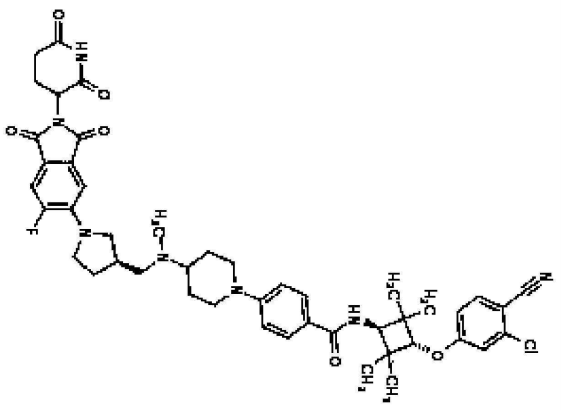
도면3f1

도3 계속

340			
	B	852.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.47-1.51 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	115

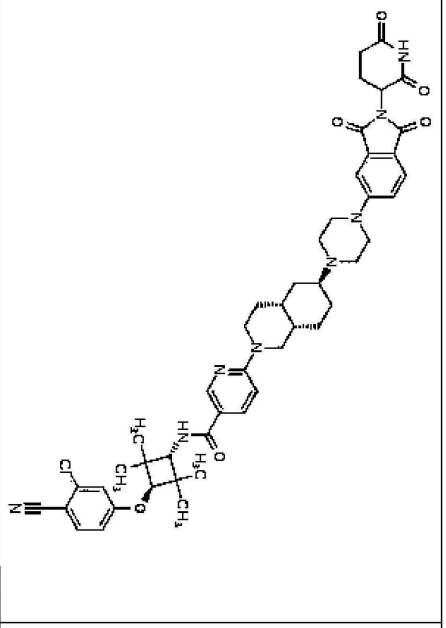
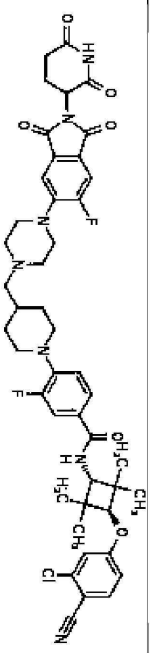
도면3fm

도3 계속

341			
	B	852.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.48-1.49 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	115

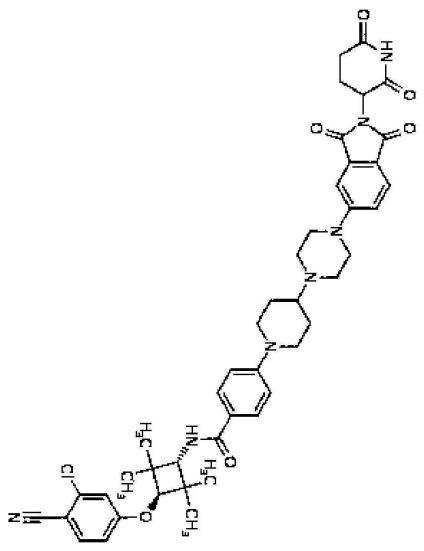
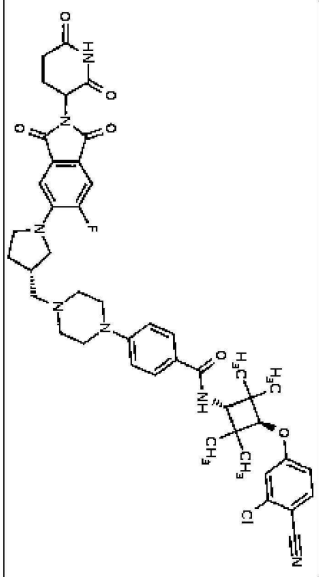
도면3fn

도3 계속

342		B	861.7	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 25.1, 12.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 7H), 2.62 (m, 2H),2.51 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 5H), 1.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.50-1.11 (m, 21H).	94
343		B	856.56	H-NMR-PH-ARV-LS-049-E-0: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, J =7.5Hz, 1H),7.22-7.21 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, J =9.3Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	49

도면3fo

도3 계속

344				345
	B	806.55	H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, *J* =7.5Hz, 1H),7.22-7.21 (d, *J* =2.4Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, *J* =9.3Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	52
	B	824.4	IH NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 5H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	53

도면3fp

도3 계속

346				
	B	840.55	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 5H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	49
347				
	B	938.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.51-2.61 (8H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.46-3.48 (6H, m), 3.55-3.57 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.14-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	52, 116

도면3fq

도3 계속

348		B	777.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.51-2.61 (8H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.46-3.48 (6H, m), 3.55-3.57 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.14-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	117
349		B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.49-1.54 (4H, m), 1.89-1.91 (4H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.04 (2H, t, *J* = 10.0 Hz), 3.23-3.26 (3H, m), 3.64-3.83 (6H, m), 4.04 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.04 (1H, dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz), 6.96-7.02 (3H, d, m), 7.20 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.33 (1H, s), 7.49 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.08 (1H, s).	52, 118

도면3fr

도3 계속

350		B	839.35	^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.54 (s, 1H), 7.77- 7.64(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.26- 7.12(m, 2H), 7.02- 6.96(m, 1H), 6.65- 6.57(m , 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.28(s, 1H), 4.12- 4.04(m, 3H), 3.71(m, 4H), 3.08- 2.98(m, 2H), 2.90- 2.55(m, 7H), 2.37- 2.31(m, 2H), 2.15- 1.93(m, 4H), 1.37- 1.30(m, 2H), 1.28 - 1.23 (d, J=21 Hz, 12H).	52, 109
351		B	763.5		
352		B	818.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 2.25 (br, 2H), 2.46 (br, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 3.46-3.47 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	119

도면3fs

도3 계속

353		B	821.2	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$) 7.74-7.67 (m, 3H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 3H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.88-2.51 (m, 3H) , 2.16-2.10 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.84-1.73(m, 2H) ,1.67-1.65 (m, 4H), 1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 6H);	120
354		B	868.3	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 25.5, 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	63
355		B	786.2	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 25.5, 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	49

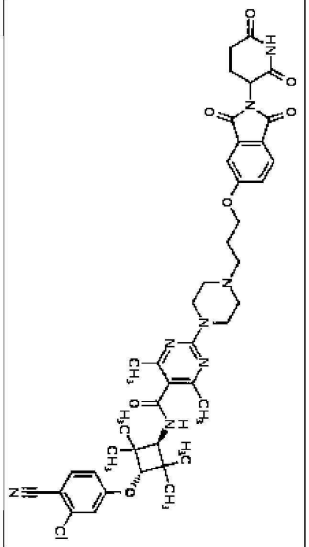
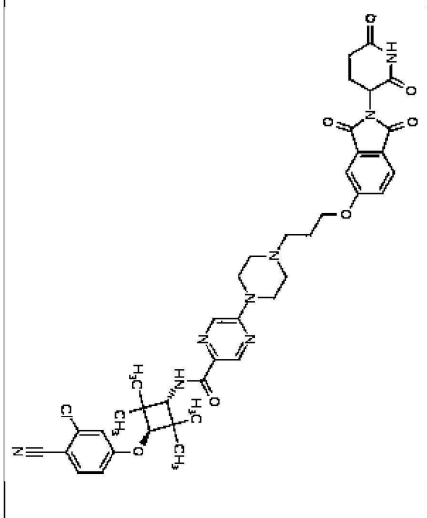
도면3ft

도3 계속

356				
		B	854.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 17.8, 8.5 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.22 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 4H), 2.95-2.70 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.32 (brs, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.19 (d, J = 26.9 Hz, 14H).	49
357		B	778.5	^{1}H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.89-2.08 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.40-6.42 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 2H), 11.1 (s, 1H);	121

도면3fu

도3 계속

358		B	811.32	^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 11.9, 7.0 Hz, 7H), 4.08 (s, 1H), 3.09 (s, 9H), 2.98 – 2.77 (m, 5H), 2.40(s, 2H), 2.21- 2.14 (m, 1H), 1.27 (d, J = 3.9 Hz, 12H);	9, 63
359		B	783.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.81 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 15.9 Hz, 4H), 2.04 (s, 4H), 1.17 (d, *J* = 18.4 Hz, 12H), 1.05 (s, 4H);	9, 63

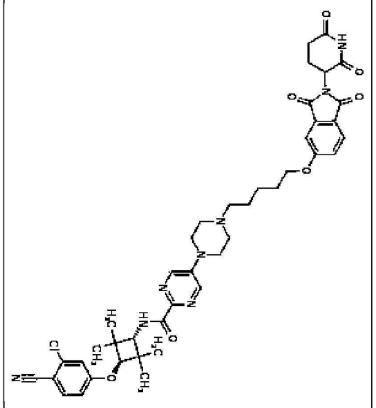
도면3fv

도3 계속

360		B	783.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 3H), 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.59-2.50 (s, 6H),2.45(s,2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	9, 63
361		B	854.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 3H), 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.59-2.50 (s, 6H),2.45(s,2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	49
362		B	872.7	H-NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) 11.12 (s, 1H),7.91-7.86 (m, 2H),7.75-7.72 (d, J = 11.6Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, J = 8Hz, 1H), 7.22-7.21 (d, J = 4Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 5.14 -5.09 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01- 3.98 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.84-3.81 (d, J = 12.8Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.81-2.755 (m,	49

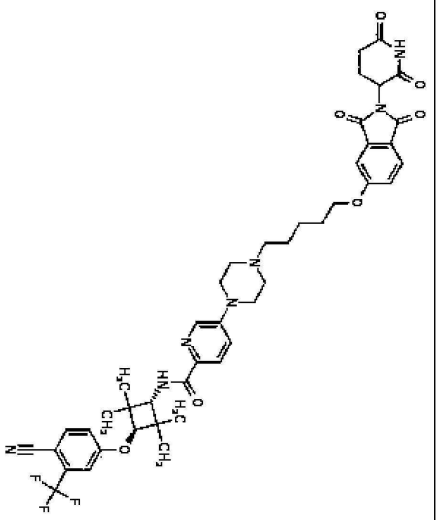
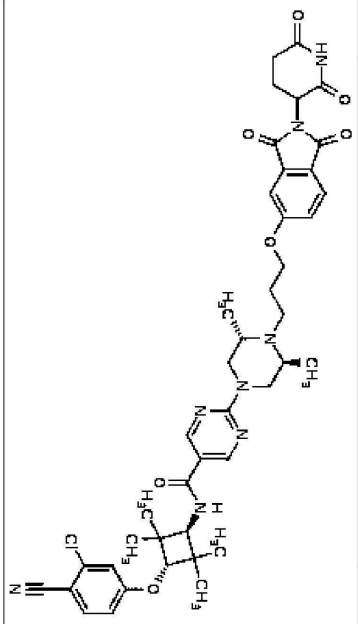
도면3fw

도3 계속

363		C	811.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.79-7.68 (m, 2H), 7.37 (s, 1H),7.31-7.28 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 7H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.46 (m, 4H), 1.26 (s, 6H),1.19 (s, 6H);	9
				2H), 2.54-2.48 (m, 6H), 2.22-2.21 (d, *J* = 6Hz, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)	

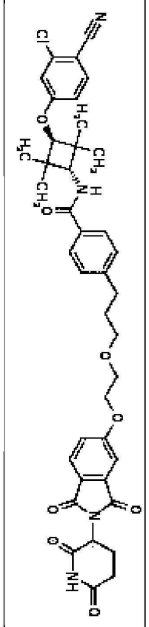
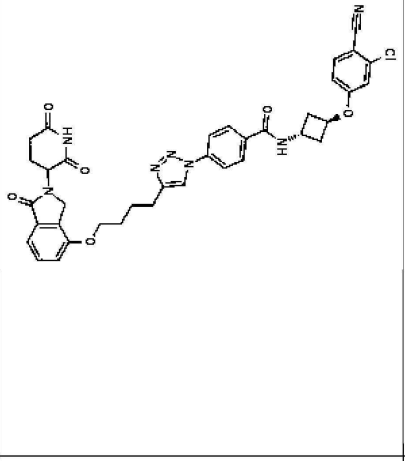
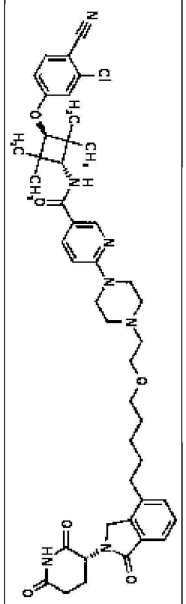
도면3fx

도3 계속

364	365
	
C	C
844.32	811.6

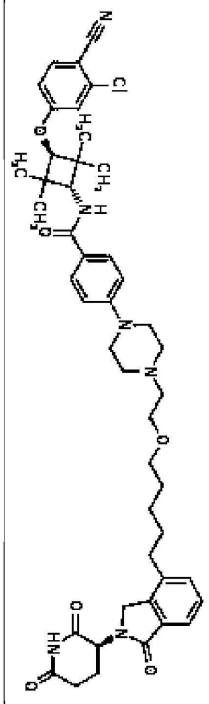
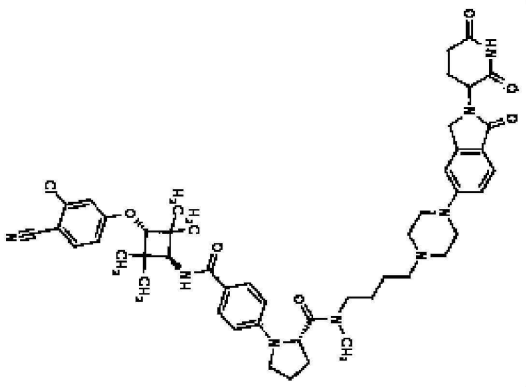
도면3fy

도3 계속

366		D		
367		D		
368		D		

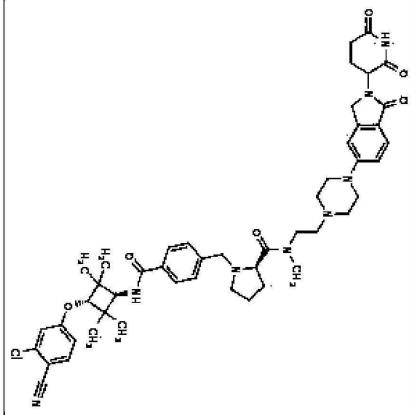
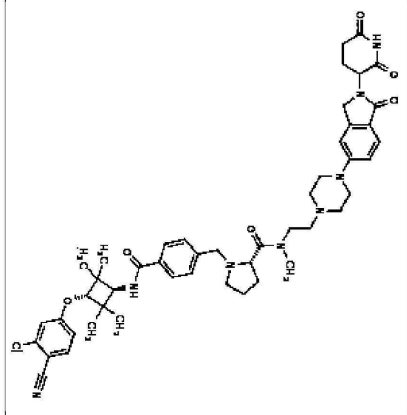
도면3fz

도3 계속

369	370
	
D	D

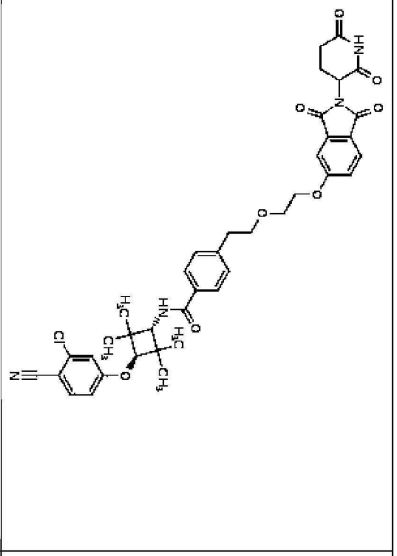
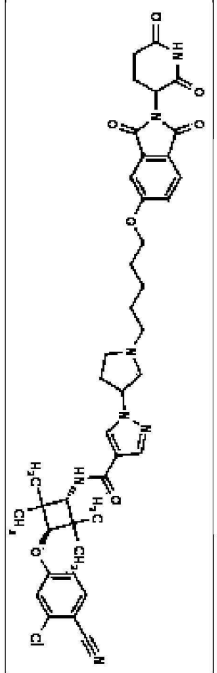
도면3ga

도3 계속

371	372
	
D	D
	877.4

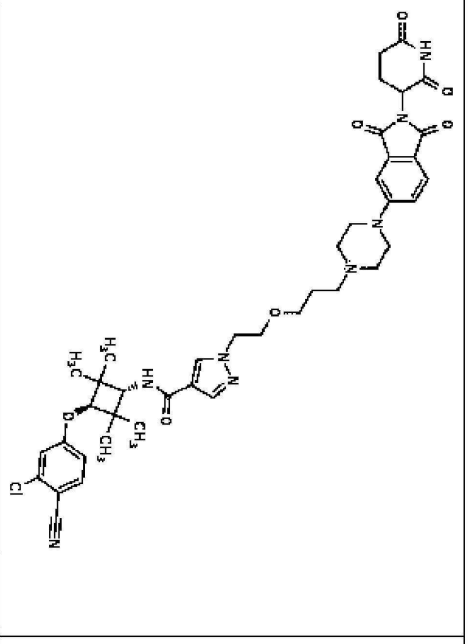
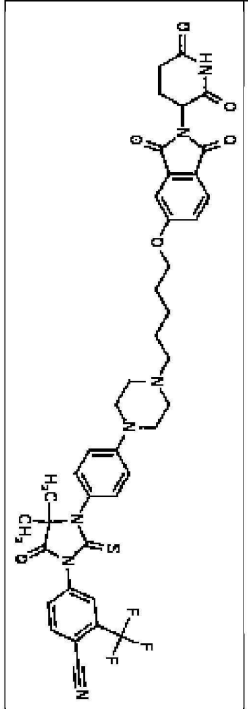
도면3gb

도3 계속

373				374			
	D	727.3			D	784.2	

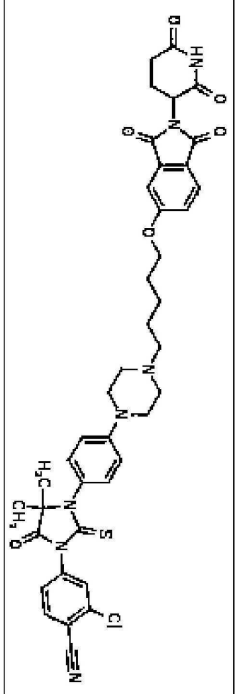
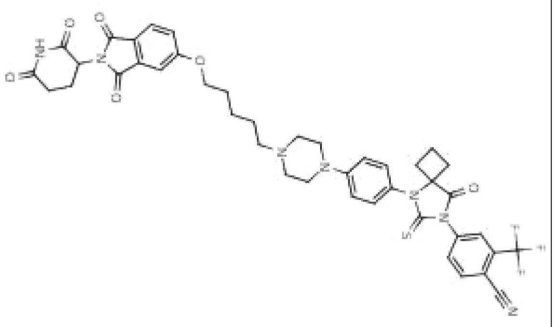
도면3gc

도3 계속

375		D	799.2	
376		D	816.2	

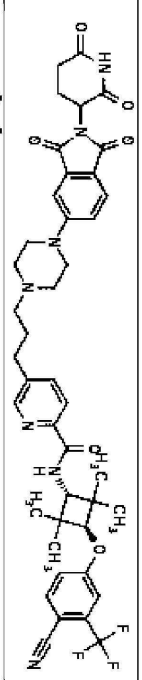
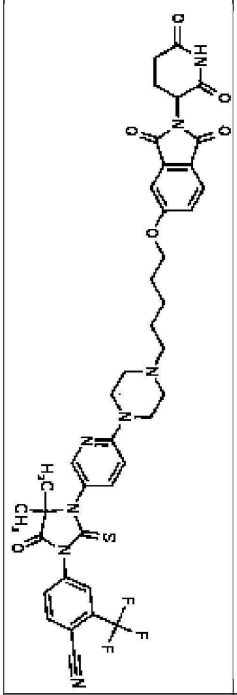
도면3gd

도3 계속

377		D	782.2	
378		D	828.2	

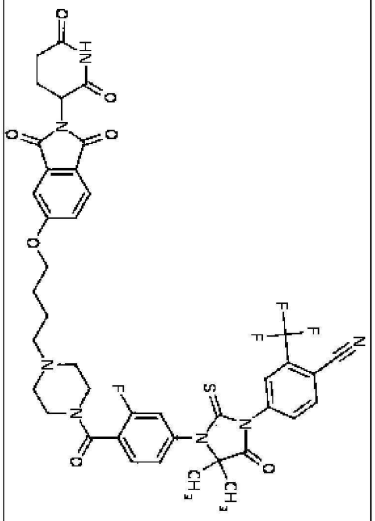
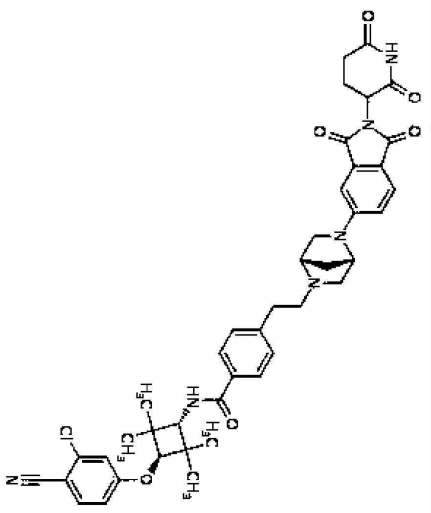
도면3ge

도3 계속

379		D	729.18	
380		D	766.27	
381		D	800.3	
382		D	817.2	

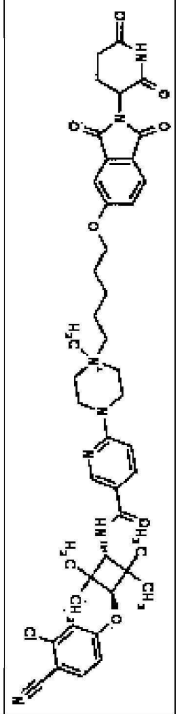
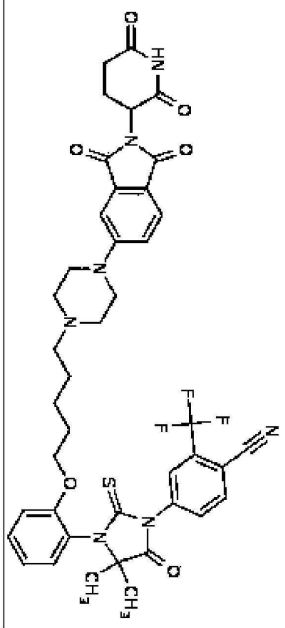
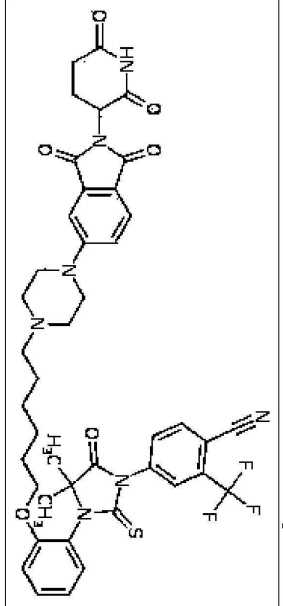
도면3gf

도3 계속

383		D	848.2	122
384		D	763.5	

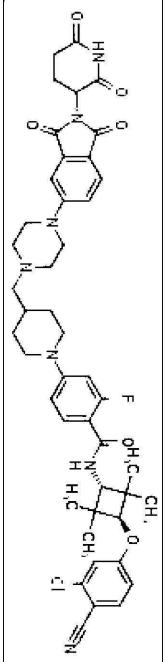
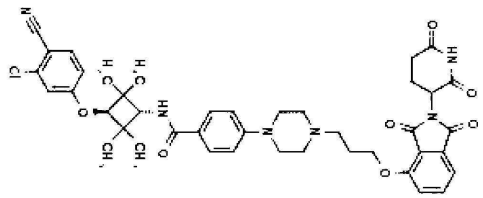
도면3gg

도3 계속

385		D	824.57	
386		D	816.5	
387		D	830.5	

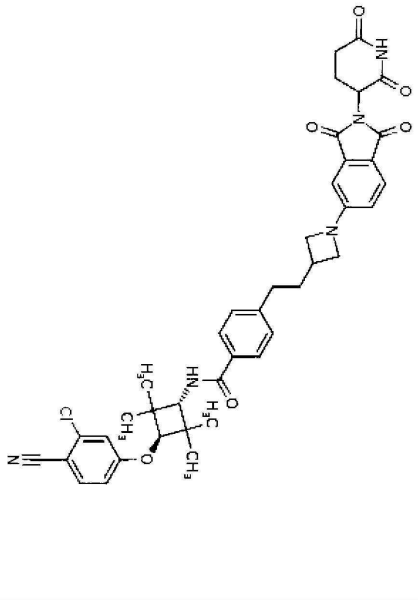
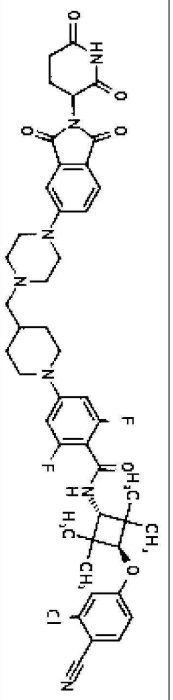
도면3gh

도3 계속

388	389
	
D	D
838.57	781.52

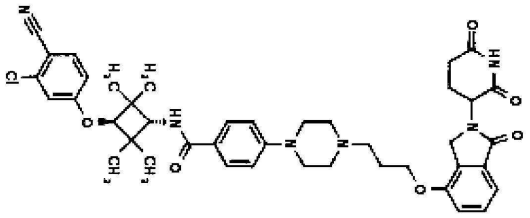
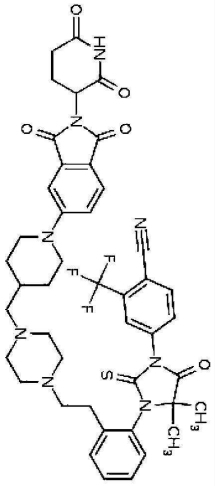
도면3gi

도3 계속

390				
	D	722.4		
391				
	D	856.57		

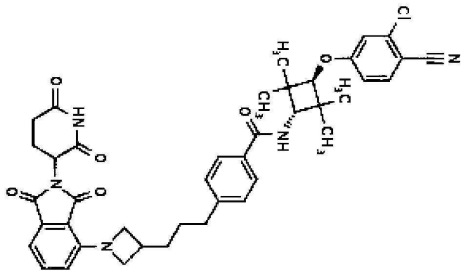
도면3gj

도3 계속

392	393
	
D	D
767.54	855.5

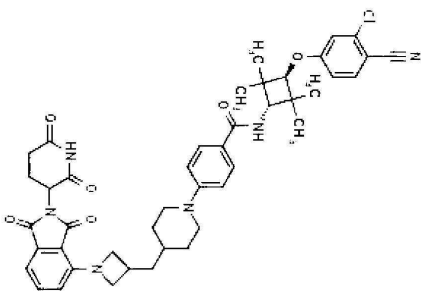
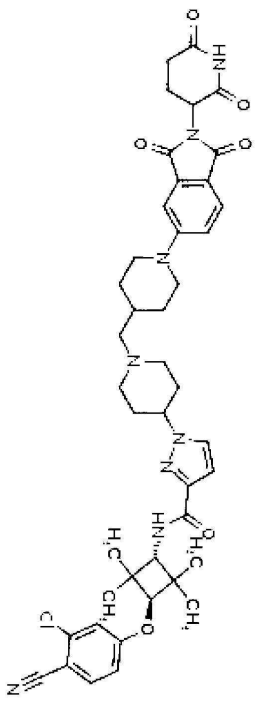
도면3gk

도3 계속

		736.49	D	 394

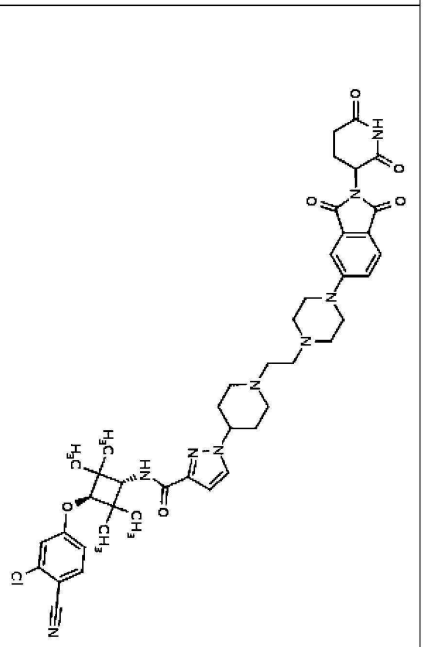
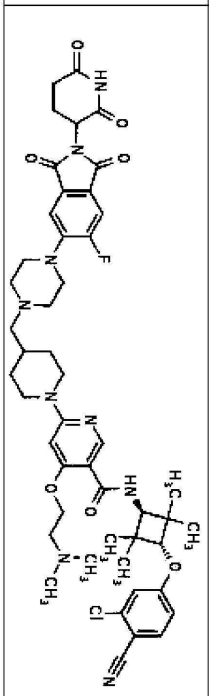
도면3g1

도3 계속

395	396
	
D	D
791.54	809.6

도면3gm

도3 계속

397	398
	
D	D
824.6	926.7

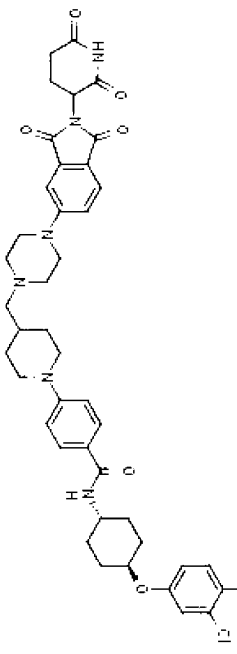
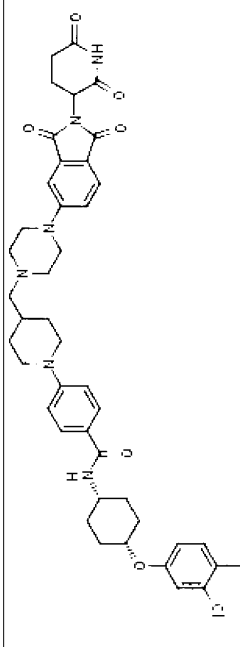
도면4a

표4. 예시적인 화합물

	화합물 구조	MW	Vcap DC50 (μM)	Dmax (%)	화학명	제조에 사용된 일반 스킴
399		793.32	0.00235	60.15	N-((1s,4s)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드	1B
400		793.32	0.00066	78.6	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)니코틴아마이드	1B

도면4b

도4 계속

401						
		N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드	81.8	0.000625	792.33	2B
402		N-((1s,4s)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)벤즈아마이드	58.7	0.0019	792.33	2B (시스 아미노사이클로부탄올을 사용)

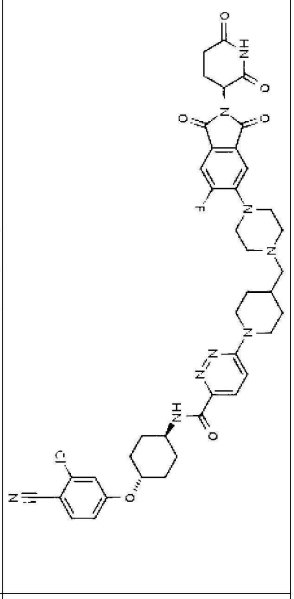
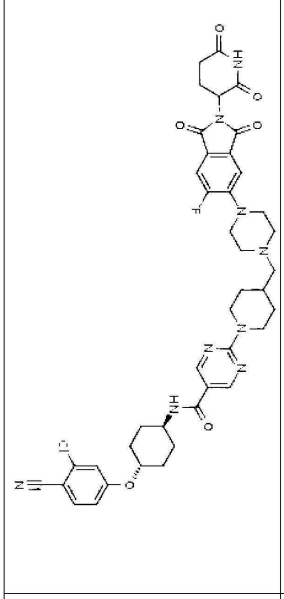
도면4c

도4 계속

403		794.31	0.00075	81.15	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카르복사미드	1B
404		794.31	0.00041	84.65	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드	1B
405		794.31	0.000165	85.3	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카르복사미드	1B

도면4d

도4 계속

406		812.3	0.000242	82.4	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-3-카르복사미드	22B
407		812.3	0.00062	82.05	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-5-카르복사미드	1B

도면4e

도4 계속

408		812.3	0.000285	84.05	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드	22B
409		778.31	0.00035	78.35	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)벤즈아미드	5B
410		778.31	0.00097	68.4	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(1-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)벤즈아미드	8B

도면4f

도4 계속

411		780.28	0.000195	78.25	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(1-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피리다진-3-카르복사미드	7B
412		780.28	0.000355	71.05	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(1-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-카르복사미드	6B
413		780.28	0.000335	62.85	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피리다진-3-카르복사미드	5B

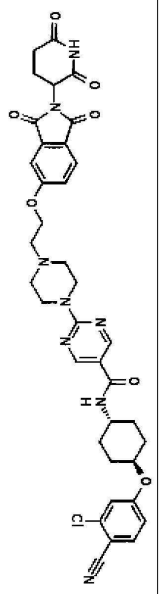
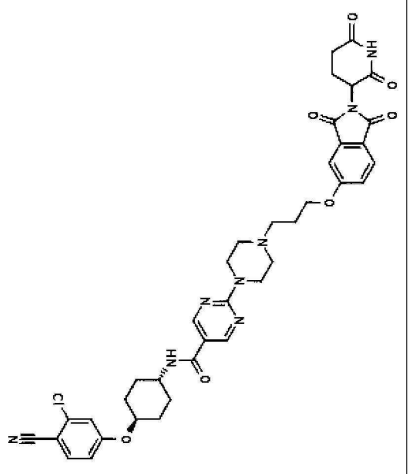
도면4g

도4 계속

414		780.28	0. 00074	59.85	N-((1r,4S)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-((3S)-3-((4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-카르복사미드	4B
415		741.2	0.0004	62.1	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리다진-3-카르복사미드	3B
416		739.23	0.000305	44.35	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(2-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)벤조아미드	3B

도면4h

도4 계속

417		741.2	0.00062	55.62	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카르복사미드	3B
						
418		755.23	0.00025	68.4	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-카르복사미드	3B
						

도면4i

도4 계속

419		806.36	0.0025	38.6	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)-4-메틸사이클로헥실)-4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피리딘-1-일)벤조아미이드	1B, 24B
420		741.2	0.00017	75.4	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)피라진-2-카르복사미드	14B

도면4j

도4 계속

421		793.32	0.000575	84.6	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)피콜린아미드	1B
422		776.19			N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-5-플루오로니코틴아마이드	23B
423		773.22			N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리진-2-카르복사미드	3B

도면4k

도4 계속

424	808.34		N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-2-(4-(2-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피리딘-5-카르복사미드	21B
425	806.36		N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-4-(4-(2-(4-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피리딘-1-일)벤조아마이드	21B

도면41

도4 계속

426		755.23	0.000295	79.6	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-5-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-카르복사미드	3B
427		808.34	0. 00014	81.1	N-((1r,4r)-4-(3-클로로-4-시아노페녹시)사이클로헥실)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)피리다진-3-카르복사미드	21B

도면5a

표 5. 예시적인 화합물

실시예 번호	화합물 구조	MW	Vcap DC50 (μM)	Dmax (%)	
428		824.38	>1	2.1	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-6-(4-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)니코틴아마이드

도면5b

도5 계속

429		812.37	>1	1.3	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드
430		812.37	>1	8.5	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-카르복사미드

도면5c

도5 계속

431		784.31	>1	12.5	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(4-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드
432		798.34	>1	10.1	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(1-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-카르복사미드

도면5d

도5 계속

433		813.35	>1	15.5	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-1-(2-(3-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드
434		824.38	>1	-1	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피콜린아미드

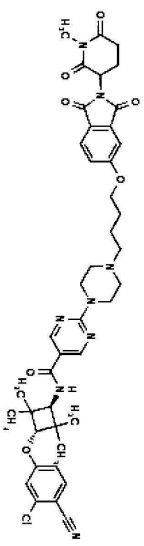
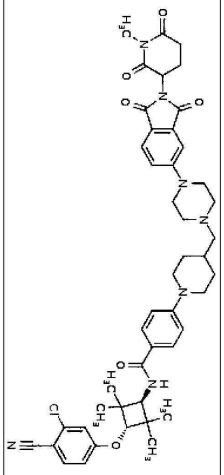
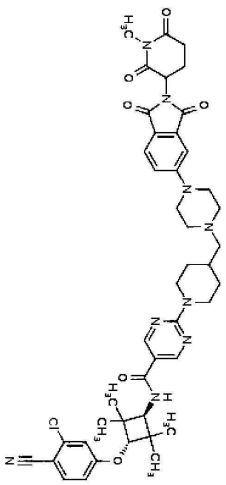
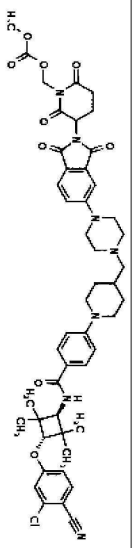
도면5e

도5 계속

435		857.93	>1	0	N-((1r,3r)-3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(4-(5-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피콜린아마이드
436		780.32	>1	15.9	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-5-(3-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로필)피콜린아마이드
437		619.72	>1	11.9	6-(4-(4-((2-(1-부틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)-N,N-다이메틸피리다진-3-카르복사미드

도면5f

도5 계속

438		811.34	>1	12.3	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-(4-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-카르복사미드
439		834.42	0.508++	16.3	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-4-(4-((2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)벤즈아미드
440		836.39	0.667++	31.67	N-((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)-2-(4-((4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-카르복사미드
441		908.45	0.00057 5	78.8	(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일) 메틸 메틸 카보네이트

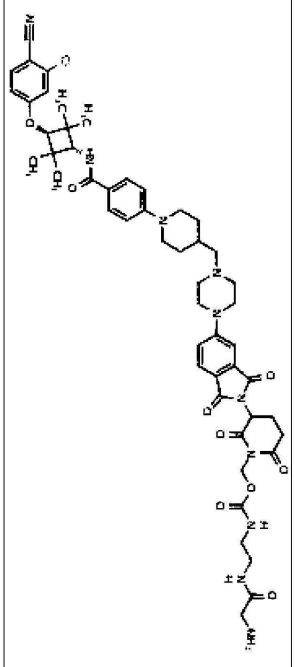
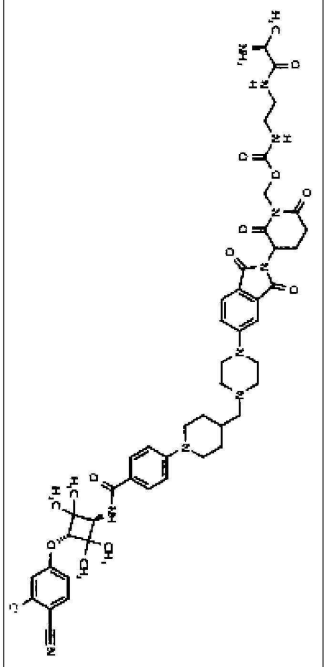
도면5g

도5 계속

442		922.48	0.00081	77.6	(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일) 메틸 에틸 카보네이트
443		936.5	0.00075	71.5	(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일) 메틸 아이소프로필 카보네이트
444		978.54	0.00063	79.5	(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일) 메틸 (테트라하이드로-2H-피란-4-일) 카보네이트
445		978.55	1++	1.2	(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일) 메틸 (2-아세트아미도에틸) 카바메이트

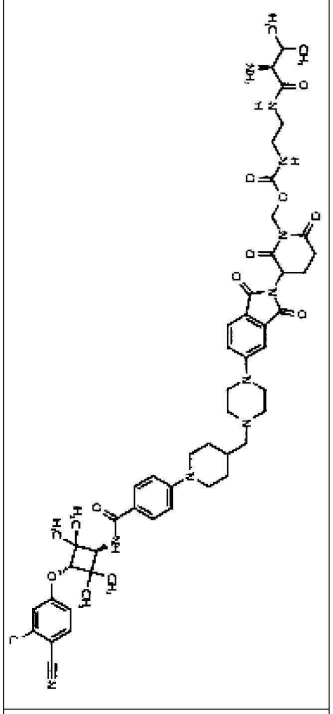
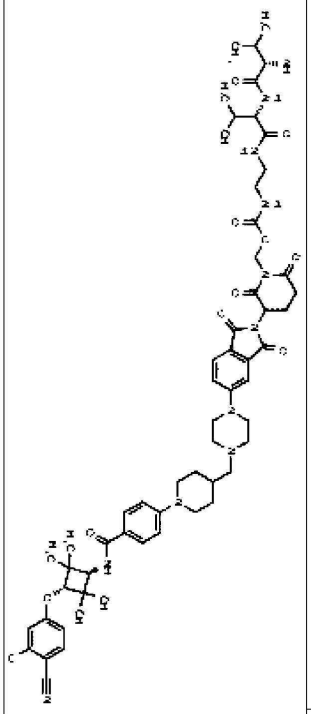
도면5h

도5 계속

446		993.56	1++	13.55	(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-(2-아미노아세트아미도)에틸)카바메이트
447		1007.59	1++	4.2	(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸(2-((S)-2-아미노프로판아미도)에틸)카바메이트

도면5i

도5 계속

448					
	1035.64	1++			(3-(5-(4-((1-(4-((((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2-((S)-2-아미노-3-메틸뷰탄아미도)에틸)카바메이트
449					
	1134.77	0.017		21.7	(3-(5-(4-(((1-(4-((((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)페닐)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일) (2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸뷰탄아미도)-3-메틸부탄아미도)에틸)카바메이트

도면5j

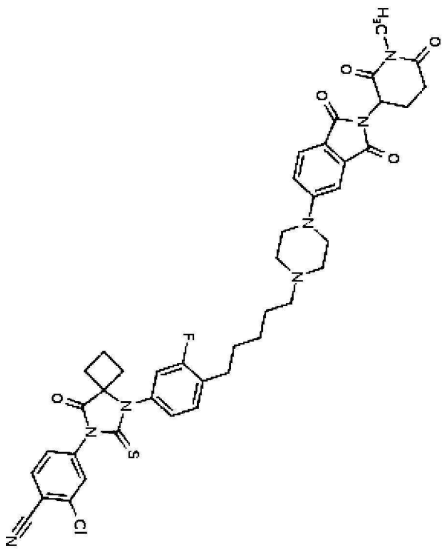
도5 계속

450		1084.66	0.00034	77.4		(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-클로로-4-시아노페녹시)-2,2,4,4-테트라메틸사이클로부틸)카르바모일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-2,6-다이옥소피페리딘-1-일)메틸 (2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일)카보네이트
451		798.33	1++	13.4		2-클로로-4-(3-(3-플루오로-4-(5-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)페녹시)-4,4-다이메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)벤조나이트릴

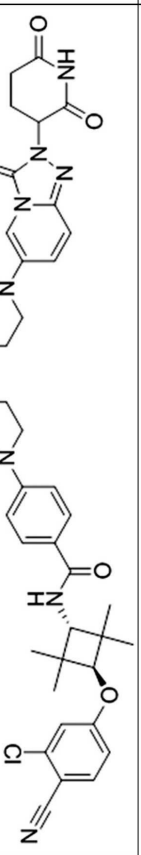
도면5k

도5 계속

452	810.34	1++	17.1	2-클로로-4-(5-(3-플루오로-4-(5-(4-(2-(1-메틸-2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)벤조나이트릴



도면6

실시예 번호	화합물 구조	Vcap DC50	Dmax	m/z+	1H NMR
528		A	A		

도면6aa

삭제

도면6ab

삭제

도면6ac

삭제

도면6ad

삭제

도면6ae

삭제

도면6af

삭제

도면6ag

삭제

도면6ah

삭제

도면6ai

삭제

도면6aj

삭제

도면6ak

삭제

도면6al

삭제

도면6am

삭제

도면6an

삭제

도면6ao

삭제

도면6ap

삭제

도면6aq

삭제

도면6ar

삭제

도면6as

삭제

도면6at

삭제

도면6au

삭제

도면6av

삭제

도면6aw

삭제

도면6ax

삭제

도면6ay

삭제

도면6az

삭제

도면6ba

삭제

도면6bb

삭제

도면7aa

표 7. 예시적인 화합물

실시예 #	화학적 구조	관찰된 m/z	DC50 카테고리	1H NMR	일반 스킬
529		832.610	A		
530		834.2	A	^{1}H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 5H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 5.15-5.30 (m, 1H), 6.47-6.49 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 1H), 11.07 (s, 1H)	18
531		801.500	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 3H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.48 -4.41 (s, 3H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 9H), 2.94 – 2.53 (m, 4H), 2.35-2.08 (s, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.16 (s, 6H).	9

도면7ab

532		801.500	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.51 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 4H), 3.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 6H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.17 (d, J = 18.6 Hz, 12H).	9	
533		773.470	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.64-2.61(m, 2H), 2.56-2.44 (m, 5H), 2.11-1.91 (m, 7H), 1.57-1.44 (m, 4H)	3 B	
534		826.540	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 11.12 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.12-8.10 (d, J= 7.5Hz, 1H), 7.88-7.85 (d, J= 8.7Hz, 1H), 7.75-7.71 (d, J= 11.4Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.74-4.55 (m, 3H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 6H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 7H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 5H), 1.21-1.14 (m, 2H);	9 B	
535		957.650	C	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.6 (s, 1H), 8.08- 8.01 (m, 1H), 7.76- 7.69 (m, 1H), 7.59- 7.36 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03- 6.96 (m, 1H), 635 (s, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50- 4.39 (m, 4H), 4.30- 4.27 (m, 1H), 4.18- 4.10 (m, 1H), 3.96- 3.90 (m, 2H), 3.73- 3.52 (m, 4H), 3.09- 2.66 (m, 10H), 2.37- 2.31(m, 2H), 2.15- 1.88 (m, 5H), 1.29 - 1.20 (m,	60	

도면7ac

536		751.500	A	10 B	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 11.05 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.22-7.10 (m, 2H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.85-2.52 (m, 7H), 2.25-1.87 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 4H), 1.21-0.97 (m, 6H).
537		811.600	A	49	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.59 (m, 4H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.28-2.20 (s, 2H), 2.10-1.90 (m, 1H),1.86-1.70 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.08 (s, 6H
538		800.620	A	49	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 7.75-7.57 (m, 5H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.81 (dt, J = 23.9, 12.5 Hz, 3H), 2.55 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 2.47 (p, J = 1.8 Hz, 6H), 2.22 (s, 5H), 1.98 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).

도면7ad

539		811.600	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.46 (brs, 4H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.66-2.46 (m, 8H), 2.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02 (brs, 1H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).	49
540		814.640	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 11.8, 8.6 Hz, 3H), 7.6-7.52 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 5H), 2.32 (s, 6H), 2.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.20 (q, J = 12.3, 10.9 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H)	49
541		816.620	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 7.77-7.58 (m, 4H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.43 (s, 4H), 2.77 (q, J = 13.8, 11.8 Hz, 3H), 2.53 (s, 5H), 2.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.79 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 23.6 Hz, 15H)	49

도면7ae

542		817.620	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.13 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 5H), 2.29-2.10 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 12.9 Hz, 4H),1.76-1.45 (m, 6H), 1.07 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 6H)	72
543		755.440	B	H-NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 11.11 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.85-7.70 (m, 6H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.87-2.57 (m, 9H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H)	11 B

도면7af

544		829.540	B	1H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 8.09 (s, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.01 – 2.69 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.19 (d, J = 14.7 Hz, 4H), 1.26 (s, 12H	62
545		886.590	B	1H NMR (300 MHz, CDCL3): δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.84 (m, 3H), 4.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.00 – 2.73 (m, 5H), 2.64 (s, 4H), 2.38 (s, 5H), 2.31 (s, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 1.26 (s, 15H), 1.05 - 0.87 (m, 1H):	63
546		789.530	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): *δ* 11.86 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41-6.80 (m, 7H), 5.09 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (brs, 1H), 3.58-3.46 (m, 6H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 4H), 2.55-2.47 (m, 4H), 2.26-1.99 (m, 7H), 1.87-1.51 (m, 7H), 1.31 (q, *J* = 12.4, 11.6 Hz, 2H).	12 B

도면7ag

547		807.550	A	9 B	^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) 11.07(s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.98-7.88(m, 2H), 7.85-7.67(m, 1H), 7.37-7.36 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.77-3.41 (m, 4H), 2.86-2.82 (m, 3H), 2.79(m, 2H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32-2.08 (m, 3H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.71-1.48 (m, 7H), 1.37-1.09 (m, 2H)
548		826.540	A	1 B	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 13.7, 11.7, 7.4 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 23.7, 9.3 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.22 (s, 5H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 4H), 2.20-2.18 (m, 5H), 2.10 – 1.95 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 5H), 1.58 (td, J = 21.0, 18.4, 11.8 Hz, 4H), 1.20 (s, 1H), 1.09 (q, J = 11.7 Hz, 2H).

도면7ah

549		792.570	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 13.0 Hz, 3H), 3.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 4H), 1.83 (s, 1H), 1.57 (dq, J = 52.6, 12.2, 11.7 Hz, 4H), 1.14 (q, J = 11.5 Hz, 2H);	1 B
550		800.620	A		49
551		801.620	B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.70-7.68 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.56-7.53 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.87-6.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.04-4.02 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.50 (m, 6H), 2.22-2.21(d, J = 6.4Hz, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	49

도면7ai

552		787.600	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.58-2.47 (m, 4H), 2.19-2.01(m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H),1.89-1.76 (m, 3H), 1.36-0.98(m, 15H);	49
553		813.600	A	^{1}H NMR (400 MHz, $d6$-DMSO): δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.07-8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.28-7.25 (d, J=9.2Hz, 1 H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.10-1.07 (m, 8H);	49
554		803.610	A	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO):δ11.051(s,1H),8.740(s,2H),8.055-8.027(d,J=11.2Hz,2H),7.731-7.647(m,2H),7.327(s,1H),7.255-7.226(d,J=11.6Hz,1H),6.854-6.825(d,J=11.6Hz,1H),5.082-5.064(m,1H),4.747-4.692(m,3H),4.002-3.971(d,J=12.4Hz,1H),3.427(s,4H),3.305-2.806(m,3H),2.589-2.545(m,9H),2.247-2.173(m,2H),2.052-1.792(m,4H),1.178(s,6H),1.087-1.17(m,8H)	49

도면7aj

555		834.560	A		
556		801.620	C	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 17.4, 8.5 Hz, 3H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38(m, 1H) 7.21 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 2H),3.35(m, 8H) ,2.98-2.72 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.25 (m, 5H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 23.5 Hz, 14H)	49
557		788.595	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ 11.09 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (dt, J = 37.2, 12.7 Hz, 3H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 26.1 Hz, 16H).	49

도면7ak

558		814.643	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 16.0, 8.6 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 6H), 2.83 (q, J = 14.0, 12.0 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 8H), 2.24 (s, 2H), 2.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.13 (s, 6H).	49	
559		780.510	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 11.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.05-2.80 (m, 3H), 2.64-2.49 (m, 7H), 2.10-1.88 (m, 7H), 1.62-1.38 (m, 6H).	5 B	
560		780.510	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) 11.09 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 2H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.40-7.14 (m, 4H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.80-4.56 (m, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.03-2.63 (m, 11H), 2.30-1.92 (m, 8H), 1.55-1.24 (m, 8H);	5 B	
561		834.560	A			

도면7a1

562		781.520	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 7.88 (dd, J=20.8, 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.45 -7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 30.2, 8.2 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.60 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.96 -1.83 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	46
563		807.540	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06-6.91 (m, 3H), 5.18-75.03 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.25-3.43 (m, 4H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	64
564		801.620	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 3H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.73 (m, 5H), 2.66 – 2.54 (m, 6H), 2.50 (s, 4H), 2.23 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 31.9 Hz, 15H).	49

도면7am

565		855.600	B	49	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86-7.65 (m, 4H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.63-2.56(m, 5H), 2.55-2.47 (m, 3H), 2.23 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).
566		794.520	B	65	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 8.7 Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.15 (s, 1H), 2.96-2.56 (m, 9H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);
567		766.490	A	7, 16 B	^{1}H NMR (400 MHz,CDCl$_3$): δ 8.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.33 (m, 3H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.25-2.10 (m, 5H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H);

도면7an

568		806.590	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ10.68(s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 5H), 5.28(s, 2H), 4.57-4.52(m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.31-3.26(m, 10H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.19-2.17(m, 2H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	13 B	
569		776.450	A	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.37-8.33 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, *J*=8.1Hz, 1H), 6.89-6.84 (d, *J*=14.1Hz, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.67-4.30 (m, 4H), 3.83-3.67 (m, 3H), 3.37-2.93 (m, 6H), 2.91-2.56 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.11-1.73 (m, 5H), 1.17 (s, 4H);	14 B	
570		812.520	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.10 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 4.74 – 4.50 (m, 3H), 3.95 – 3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.10 – 2.80 (m, 3H), 2.53 – 2.50 (m, 5H), 2.21 – 2.15 (m, 2H), 2.14 – 1.75 (m, 8H), 1.74 – 1.50 (m, 4H), 1.25 – 1.00 (m, 2H)	15 B	
571		840.560	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.00 – 2.95 (m, 3H), 2.53 – 2.50 (m, 5H), 2.21 – 2.19 (m, 2H), 2.08 – 1.81 (m, 5H), 1.21 – 1.04 (m, 14H)	66 and 49	

도면7ao

572		848.650	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*):δ 11.12 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H),3.26 - 3.18 (m, 4H), 2.89 (q, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.56 (s, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 8H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.26 -1.17 (m, 7H), 1.12 (s, 6H), 1.06 - 0.94 (m,2H);	63
573		794.520	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.69 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.69 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 6H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 12H);	65
574		766.490	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.09-2.75 (m, 2H), 2.67 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.20-1.68 (m, 5H), 1.51 (s, 4H);	7, 16 B

도면7ap

575		746.540	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.46-7.19 (m, 2H), 7.16-6.89 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.47 (brs, 1H), 4.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 4H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 3H), 2.55-2.52 (m, 5H), 2.45-2.43 (m, 3H), 2.24-1.84 (m, 5H), 1.53-1.48 (m, 4H).	7, 16 B	
576		812.520	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.71 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.60 (m, 6H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H);	65	
577		840.560	B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.05 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.88 (ddd, *J* = 16.6, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.63-2.51 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.85-1.76(m, 2H), 1.18 (d, *J* = 31.8 Hz, 15H).	49, 66	

도면7aq

578		808.580	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.78(s, 1H), 8.77 (s, 2 H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.34 – 6.92 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.05 – 3.09 (m, 5H), 2.82 – 2.62 (m, 2H), 1.91 – 2.29 (m, 8H), 1.18 (d, *J* = 31.3 Hz, 16H);	49, 67
579		837.568	A	H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24-8.04 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.36-7.09 (m, 4H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.50-4.46 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 4H), 2.60 (s, 1H), 2.41-2.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.22-2.06 (m, 7H), 1.85 (s, 4H), 1.64-1.51 (m, 5H), 1.46-1.32 (m, 9H);	25B
580		837.567	A	H-NMR-PH-ARV-LS-059-H-0: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 11.09 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 7H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 5H), 0.96-0.90 (m, 9H);	25B
581		886.590	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.15 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.31 -3.22 (m, 6H),2.89 (q, *J* = 14.1, 11.4 Hz, 3H), 2.61 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.46 – 2.43(m, 2H),	63

도면7ar

			2.24 (s, 8H), 2.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.01 (d, J = 12.8 Hz, 2H);	
582		872.570	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.30 – 8.14 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.02-3.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.44-3.29 (m, 3H), 3.05-2.93 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.47 – 2.35 (m, 4H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 14H)	49
583		968.670	C	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ11.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.19 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.05 (m, 1H);	60
584		837.570	A		72

도면7as

585		815.640	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.96 -2.74 (m, 5H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.52(s, 1H),2.50(s, 3H), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.32-1.24 (m, 3H),1.22 (s, 8H), 1.12 (s, 6H);	49
586		837.570	B		72
587		810.530	A	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ11.13 (s, 1H), 7.93-7.90 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.22-7.21 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.45-6.43 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 6H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13(m, 6H)	65

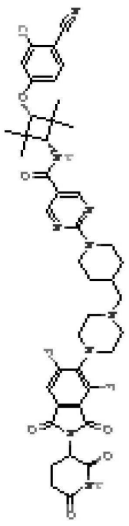
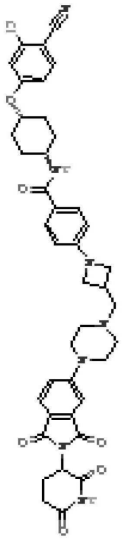
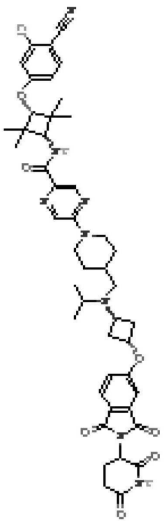
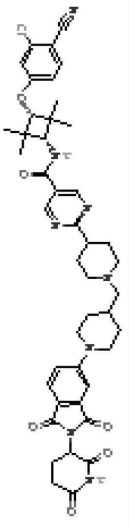
도면7at

588		819.575	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 3H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 3H), 3.02 – 2.82 (m, 5H), 2.68 – 2.51 (m, 3H), 2.18 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 3H), 1.82 (d, J = 12. 2 Hz, 3H), 1.79 – 1.61 (m, 4H), 1.18 (d, J = 35.8 Hz, 14H).	69
589		821.560	A		
590		824.580	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$): δ10.96 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.19-7.18(m, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 5.09-5.03(m, 1H), 4.37-4.18 (m, 3H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.63-3.45(m, 2H), 3.28-3.16(m, 5H), 2.93-2.59 (m, 5H), 2.48-2.18 (m, 4H), 1.98-1.70(m, 4H), 1.35-0.96 (m, 15H)	70
591		824.580	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$): δ 10.95 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.56-7.46(m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.05-6.89 (m, 3H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.38-4.13 (m, 3H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.94-2.58 (m, 5H),	70

도면7au

		2.36-2.14 (m, 4H), 2.07-1.71 (m, 5H), 1.43-0.96 (m, 15H);			
592		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.04 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 3H)2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.85 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 8H).	A	858.550	49	
593		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ11.16 (s, 1H), 8.33-8.29 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96-7.68 (m, 10H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 3H); 1.96-1.84 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 2H);	C	804.480	19	B
594		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 20.9, 9.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 13.8 Hz, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.21 (s, 1H),3.02 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 18.6 Hz, 5H), 2.46 (m, 3H), 2.24-2.11(m, 2H), 2.07-1.87 (m, 9H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H);	A	830.510	5	B

도면7av

595		858.550	A	^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d4) δ 8.75 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.10-2.70 (m,5H), 2.66 (m, 4H), 2.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.94 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.23 (s, 8H)	49
596		764.500	A	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.87-7.84 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.41-6.39 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.80(s, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 8H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 4H);	5, 16 B
597		865.600	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 11.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.91-7.73 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.88-4.79 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 3H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.72-3.61 (s, 1H), 2.96-2.81 (m, 4H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 4H), 2.12-2.00 (s, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.80-1.78 (s, 1H), 1.31-1.06 (m, 15H), 0.96-0.80 (m, 6H);	71
598		821.570	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) 11.09 (s, 1H), 9.06 (s,2H), 8.24 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 3.00-2.81 (m, 6H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.31-2.20 (s, 2H), 2.10-2.02 (m, 3H), 2.00-1.91	70

도면7aw

			(m, 2H), 2.96-2.81 (m, 5H), 1.30-1.28 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 8H);	
599		826.540	A	^{1}H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ11.09 (s, 1H), 8.26-8.23 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.92-7.89 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, *J* = 9.3Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J* = 9.9Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.02-3.99 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 6H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.22(s, 6H), 1.14 (s, 6H);	49,, 66
600		865.600	A	H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.09 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.36-7.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.00-3.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.33-2.87 (m, 4H), 2.81-2.38 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.20-1.00 (m, 15H), 0.92-0.89 (d, *J* = 9.9 Hz, 6H);	72
601		836.570	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 11.1, 12.5 Hz, 8H), 1.57 (dd, J = 25.4, 12.6 Hz, 4H), 1.32 – 1.12 (m, 9H);	72

도면7ax

602	603	604
812.590	787.520	809.570
A	D	B
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15-7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 3H), 4.22 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.08-2.67 (m, 3H), 2.98-2.60 (m, 6H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 3H), 2.09-1.90 (m, 1H) 1.72-1.68 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H),1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 7H).	^{1}H NMR (300 MHz, Me$_2$SO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.54-3.30 (m, 7H), 3.29-3.120 (m, 5H), 3.11-2.79 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 5H), 1.75-1.35 (m, 4H);	
20	20 B	

도면7ay

605		687.420	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.13 (s, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 3H), 4.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.14 – 1.06 (m, 12H);	73
606		781.530	A		
607		823.470	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 4H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.0-2.90 (m, 4H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 7H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.26 – 1.13 (m, 2H);	74

도면7az

608					
	806.470	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 3H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.87 (t, J = 13.4 Hz,4H), 2.76 (t, J = 12.6 Hz, 5H), 2.56 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.97 -1.75 (s, 6H), 1.55 (s, 1H), 1.23 (d, J = 10.9 Hz, 2H).	75
609					
	820.610	A	H-NMR-PH-ARV-LS-046-E-0: (300 MHz, DMSO, ppm) δ 10.90-10.88 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, J = 9Hz, 1H), 7.75-7.72 (d, J = 9Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.21 (br, 1H), 7.10-6.94 (m, 5H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06-4.03 (d, J = 9Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 6H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.18-1.17 (m, 2H), 1.12 (s, 6H);	49, 76
610					
	820.610	A			49, 76

도면7ba

611		840.560	B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 4H), 3.04 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 5H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.84 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).	49, 77
612		824.470	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.09 (m, 5H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 14.2 Hz, 6H), 3.47 (s, 1H), 2.76 (t, J = 12.5 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 14.7 Hz, 6H), 2.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.00 - 1.56 (d, J = 12.1 Hz, 7H), 1.36 – 1.19 (m, 3H).	75

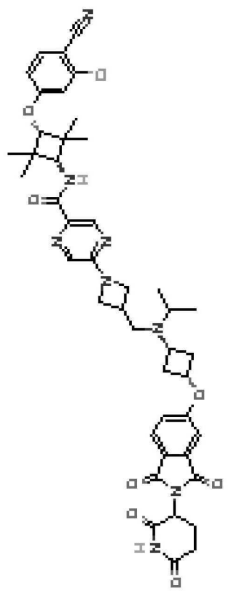
도면7bb

613					
	805.480	B		74	
614					
	666.520	D	^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d_4) δ 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.62-3.47 (m, 9H), 3.07-2.69 (m, 14H), 2.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H);	78	
615					
	865.600	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.71–7.69 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 5.13 – 5.09 (m, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.79 – 4.75 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 4H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (s, 1H), 1.20 (s, 7H), 1.10 (s, 6H), 1.00 – 0.91 (m, 8H);	72	

도면7bc

616		861.570	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.06 (s , 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), , 3.51- 3.48 (m, 6H), 3.32 – 3.16 (m, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 3.17 - 2.81 (m, 3H), 2.06 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	49, 79
617		823.590	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) 11.08 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 4H), 2.67-2.49 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 10H), 1.71-1.46 (m, 6H), 1.20-1.09 (m, 12H).	49, 80
618		622.480	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.04 – 6.89 (m, 3H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 11H), 2.73 – 2.49 (m, 5H), 2.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.29-1.10 (m, 3H)	81

도면7bd

619		837.570	B	72

도면7be

620				
852.605	B			
		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17-7.0 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 2H), 5.94-5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.13-4.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 6H), 2.40-2.14 (m, 7H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 14H), 1.22-1.06 (m, 1H), 0.98-0.97 (m, 6H).	72
621				
861.650	A			

도면7bf

622		845.650	A	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.50(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69-6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94-5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.12-4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.38-2.13 (m, 7H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.67-1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.22-0.96 (m, 7H).	72
623		859.670	A		72
624		806.595	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ10.68(s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 5H), 5.28(s, 2H), 4.57-4.52(m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.31-3.26(m, 10H), 2.80-2.72 (m, 2H),	13B

도면7bg

2.61-2.57 (m, 2H), 2.19-2.17(m, 2H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);					
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H),6.98-6.88(m,1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.8 Hz,3H), 4.53 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 12.9 Hz, 4H),2.62- 2.57 (m ,1H), 2.43-2.35 (m, 3H), 2.28- 2.12 (m, 6H), 2.08-1.79 (m, 5H), 1.77-1.38 (m, 5H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 8H).	A	823.590			625

도면7bh

삭제

도면7bi

삭제

도면7bj

삭제

도면7bk

삭제

도면7bl

삭제

도면7bm

삭제

도면7bn

삭제

도면7bo

삭제

도면7bp

삭제

도면7bq

삭제

도면7br

삭제

도면7bs

삭제

도면7bt

삭제

도면7bu

삭제

도면7bv

삭제

도면7bw

삭제

도면7bx

삭제

도면7by

삭제

도면7bz

삭제

도면7ca

삭제

도면7cb

삭제

도면7cc

삭제

도면7cd

삭제

도면7ce

삭제

도면7cf

삭제

도면7cg

삭제

도면7ch

삭제

도면7ci

삭제

도면7cj

삭제

도면7ck

삭제

도면7cl

삭제

도면7cm

삭제

도면7cn

삭제

도면7co

삭제

도면7cp

삭제

도면7cq

삭제

도면7cr

삭제

도면7cs

삭제

도면7ct

삭제

도면7cu

삭제

도면7cv

삭제

도면7cw

삭제

도면7cx

삭제

도면7cy

삭제

도면7cz

삭제

도면7da

삭제

도면7db

삭제

도면7dc

삭제

도면7dd

삭제

도면7de

삭제

도면7df

삭제

도면7dg

삭제

도면7dh

삭제

도면7di

삭제

도면7dj

삭제

도면7dk

삭제

도면7dl

삭제

도면7dm

삭제

도면7dn

삭제

도면7do

삭제

도면7dp

삭제

도면7dq

삭제

도면7dr

삭제

도면7ds
삭제

도면7dt
삭제

도면7du
삭제

도면7dv
삭제

도면7dw
삭제

도면7dx
삭제

도면7dy
삭제

도면7dz
삭제

도면7ea
삭제

도면7eb
삭제

도면7ec
삭제

도면7ed
삭제

도면7ee
삭제

도면7ef
삭제

도면7eg
삭제

도면7eh

삭제

도면7ei

삭제

도면7ej

삭제

도면7ek

삭제

도면7el

삭제

도면7em

삭제

도면7en

삭제

도면7eo

삭제

도면7ep

삭제

도면7eq

삭제

도면7er

삭제

도면7es

삭제

도면7et

삭제

도면7eu

삭제

도면7ev

삭제

도면7ew

삭제

도면7ex

삭제

도면7ey

삭제

도면7ez

삭제

도면7fa

삭제

도면7fb

삭제

도면7fc

삭제

도면7fd

삭제

도면7fe

삭제

도면7ff

삭제

도면7fg

삭제

도면7fh

삭제

도면7fi

삭제

도면7fj

삭제

도면7fk

삭제

도면7fl

삭제

도면7fm

삭제

도면7fn

삭제

도면7fo

삭제

도면7fp

삭제

도면7fq

삭제

도면7fr

삭제

도면7fs

삭제

도면7ft

삭제

도면7fu

삭제

도면7fv

삭제

도면7fw

삭제

도면7fx

삭제

도면7fy

삭제

도면7fz

삭제

도면7ga

삭제

도면7gb

삭제

도면7gc

삭제

도면7gd

삭제

도면7ge

삭제

도면7gf

삭제

도면7gg

삭제

도면7gh

삭제

도면7gi

삭제

도면7gj

삭제

도면7gk

삭제