



등록특허 10-2387316



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월15일

(11) 등록번호 10-2387316

(24) 등록일자 2022년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/04 (2013.01)

A61K 31/4745 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7032122

(22) 출원일자(국제) 2017년04월06일

심사청구일자 2020년02월27일

(85) 번역문제출일자 2018년11월05일

(65) 공개번호 10-2018-0132125

(43) 공개일자 2018년12월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/026274

(87) 국제공개번호 WO 2017/176957

국제공개일자 2017년10월12일

(30) 우선권주장

62/318,974 2016년04월06일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20160058872 A1

US20150291562 A1

KR1020140079341 A

(73) 특허권자

더 리젠크스 오브 더 유니버시티 오브 미시간

미국 48109 미시간주 앤 아버 세컨드 플로어 휴론
파크웨이 1600 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼

(72) 발명자

왕 샤오명

미국, 미시간 49198, 수페리어 타운쉽, 3336 스터
링 코트

리 양빙

미국, 미시간 48109, 앤 아버, 룸 1245,
엔씨알씨/빌딩 520, 1600 휴론 파크웨이

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 장봉호

(54) 발명의 명칭 MDM2 단백질 분해제

(57) 요약

본 발명은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및 용매화물을 제공하고, 여기서 A¹, B¹, 및 L¹는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 또한, 본 발명은 암과 같은 MDM2 단백질의 분해에 반응하는 질환 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I-A의 화합물을 제공한다.

A¹-L¹-B¹

I-A

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자

양 지우렁

미국, 미시간 48105, 앤 아버, 2424 레슬리 써클

아길라 안젤로

미국, 48105, 앤 아버, 2364 스톤 로드

주오 빙

중국, 201203, 상하이, 룸 3508, 상하이 인스티튜트 오브 머테리아 메디카, 555 주 총 즈 로드

후 지엔타오

미국, 미시간 48105, 앤 아버, 아파트먼트 280,
3005 위스퍼우드 드라이브

쑤 푸밍

미국, 미시간 48197, 입실란티, 아파트 2203에이,
3111 인터내셔널 드라이브

레즈 로한

미국, 미시간 48105, 앤 아버, 아파트먼트 139비,
3655 그린브리어 블러바드

한 신

미국, 미시간 48105, 앤 아버, 2327 애로우드 트레일

(30) 우선권주장

62/393,874 2016년09월13일 미국(US)

62/409,571 2016년10월18일 미국(US)

명세서

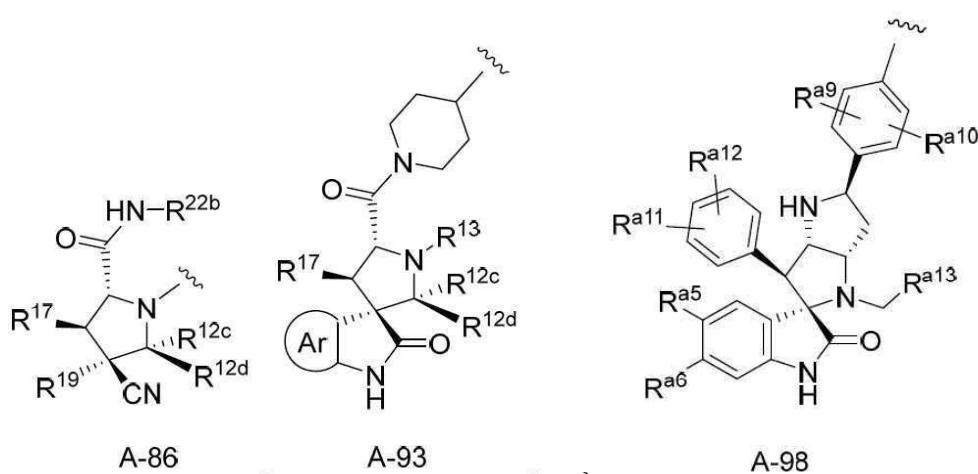
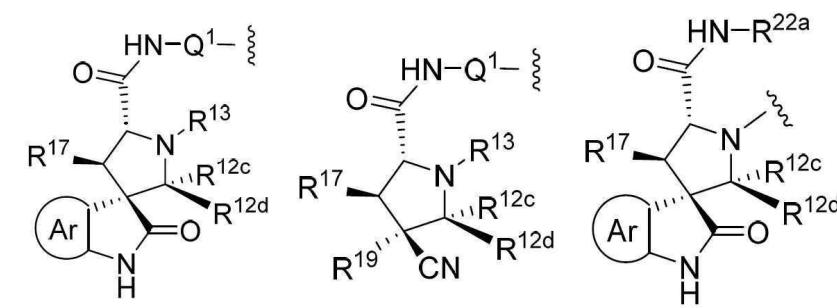
청구범위

청구항 1

화학식 I-A를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 A¹는



로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{12c} 및 R^{12d}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{12c} 및 R^{12d}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4 내지 8원의 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 4 내지 8원의 선택적으로 치환된 헤테로시클로를 형성하고;

R¹³는 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹⁷는 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹⁹는 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{22a}는 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{22b}는 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤�테로시클로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로

치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Q^1 는 알킬레닐(alkylenyl), 폐닐레닐(phenylenyl), 헤테로아릴레닐(heteroarylenyl), 시클로알킬레닐(cycloalkylenyl) 및 헤테로시클레닐(heterocyclenyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

(Ar)

는 융합된 선택적으로 치환된 폐닐, 융합된 선택적으로 치환된 티에닐, 융합된 선택적으로 치환된 피리딜 또는 융합된 선택적으로 치환된 피리미딜 기이고;

R^{a5} , R^{a6} , R^{a11} 및 R^{a12} 는 각각 독립적으로 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{a9} 및 R^{a10} 는 독립적으로 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{a13} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^1 는 $-X^1-L^2-Y^1-$ 이고;

X^1 는 X^2 이거나; 또는

X^1 는 존재하지 않고;

X^2 는 $-N(H)C(=O)-$, $-C(=O)N(H)-$, $-C(=O)N(H)S(O)_2-$, $-N(H)C(=O)N(H)-$, $-N(H)C(=O)O-$, $-OC(=O)N(H)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-SO_2N(H)-$, $-N(H)SO_2-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, 및 $-C\equiv C-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^2 는 알킬레닐, 헤테로알킬레닐, $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

L^2 는 존재하지 않고;

A^4 는 5원 헤테로아릴레닐 및 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

A^4 는 존재하지 않고;

W 는 폐닐레닐, 5원 헤테로아릴레닐, 6원 헤테로아릴레닐, 헤테로시클레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

u 는 0, 1, 2 또는 3이고;

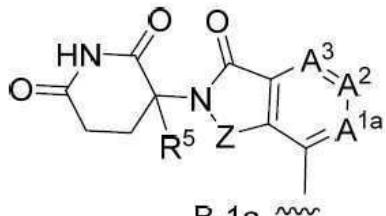
v 는 1, 2, 3 또는 4이고;

Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

Y^1 는 존재하지 않고;

여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소 원자(carboxamide nitrogen atom), 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소 원자는 L^2 에 부착되어 있고;

R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;



B¹는이고;

A^{1a}는 -C(R^{16a})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A²는 -C(R^{16b})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A³는 -C(R^{16c})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 -CH₂ 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 수소, 메틸 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{16a}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{16b}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{16c}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

R^{16d}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서:

"선택적으로 치환된 알킬"은 니트로, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬 및 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 것이고;

"선택적으로 치환된 시클로알킬"은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 알킬술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬 및 (헤테로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 것이고;

"선택적으로 치환된 헤테로시클로"는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, CF₃C(=O)-, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬 및 (헤테로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 것이고;

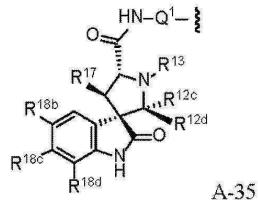
"선택적으로 치환된 아릴 또는 폐닐"은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬 및 (헤�ete로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 것이고;

"선택적으로 치환된 헤테로아릴, 티에닐, 피리딜 또는 피리미딜"은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노,

알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤�테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬 및 (헤테로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 4개의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된 것이다.

청구항 2

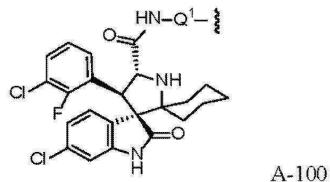
제1항에 있어서, 상기 A¹는 A-35인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



여기서 R^{18b}, R^{18c} 및 R^{18d}는 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

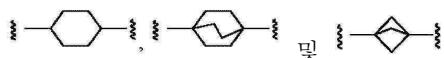
청구항 3

제2항에 있어서, 상기 A¹는 A-100인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



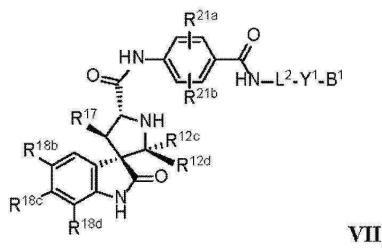
청구항 4

제3항에 있어서, 상기 Q¹는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 시클로알킬레닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



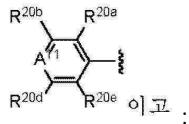
청구항 5

제2항에 있어서, 화학식 VII을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



여기서 R^{12c} 및 R^{12d}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4원 시클로알킬 또는 6원의 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

R¹⁷는



A^{11} 는 $-C(R^{20c})=O$ 이고;

R^{20a} , R^{20b} 및 R^{20c} 는 각각 수소이고;

R^{20d} 및 R^{20e} 는 독립적으로 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{18b} , R^{18c} 및 R^{18d} 는 각각 독립적으로 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

R^{21a} 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 L^2 는 C_{1-12} 알킬레닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 L^2 는 3원 내지 12원 헤테로알킬레닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제2항에 있어서,

상기 L^2 는 $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-O$ 이고; 및

A^4 는 존재하지 않는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 W 는 헤테로시클레닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



L²⁻¹⁴

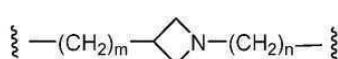
L²⁻¹⁵



L²⁻¹⁶

및

L²⁻¹⁷



L²⁻¹⁸

청구항 11

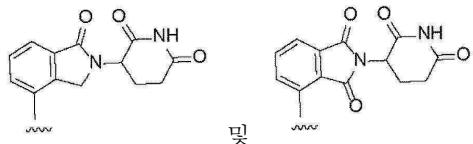
제10항에 있어서, 상기 m은 0이고, n은 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 Y¹는 -C≡C-인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

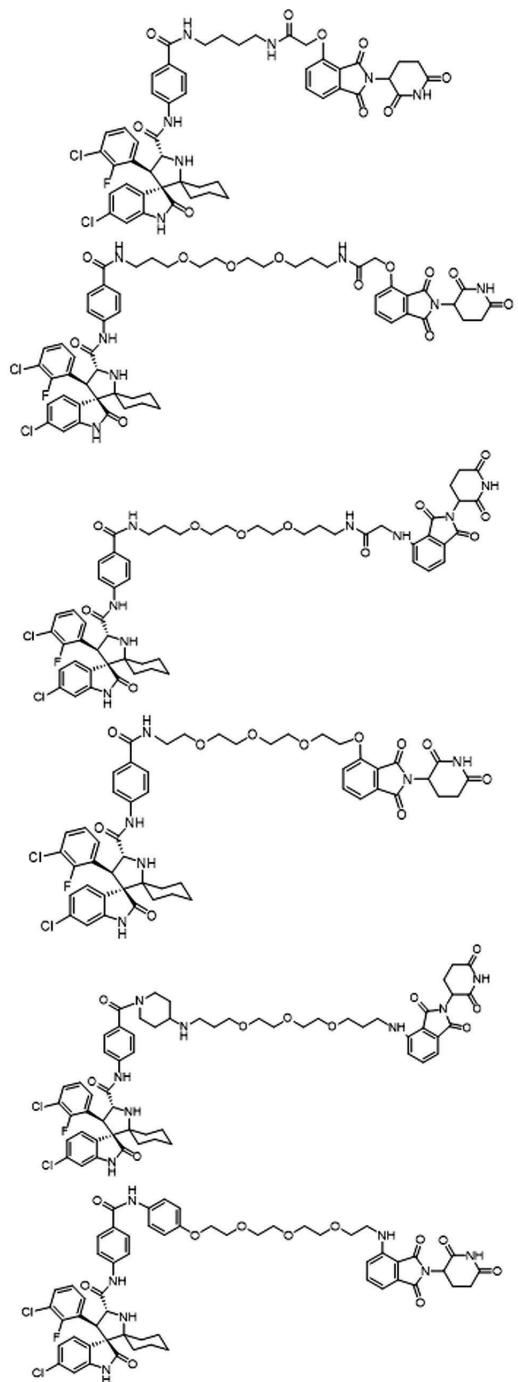
청구항 13

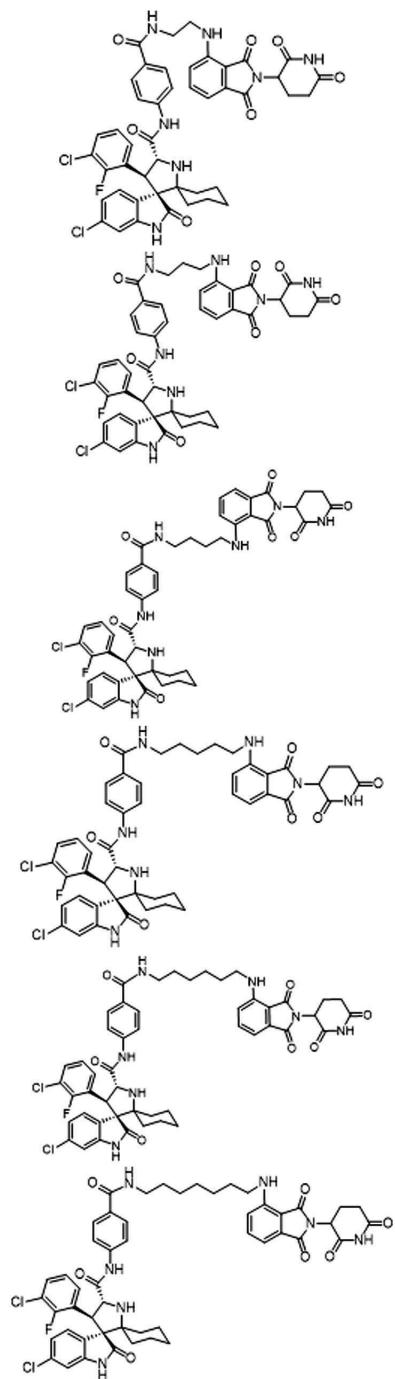
제2항에 있어서, 상기 B¹는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

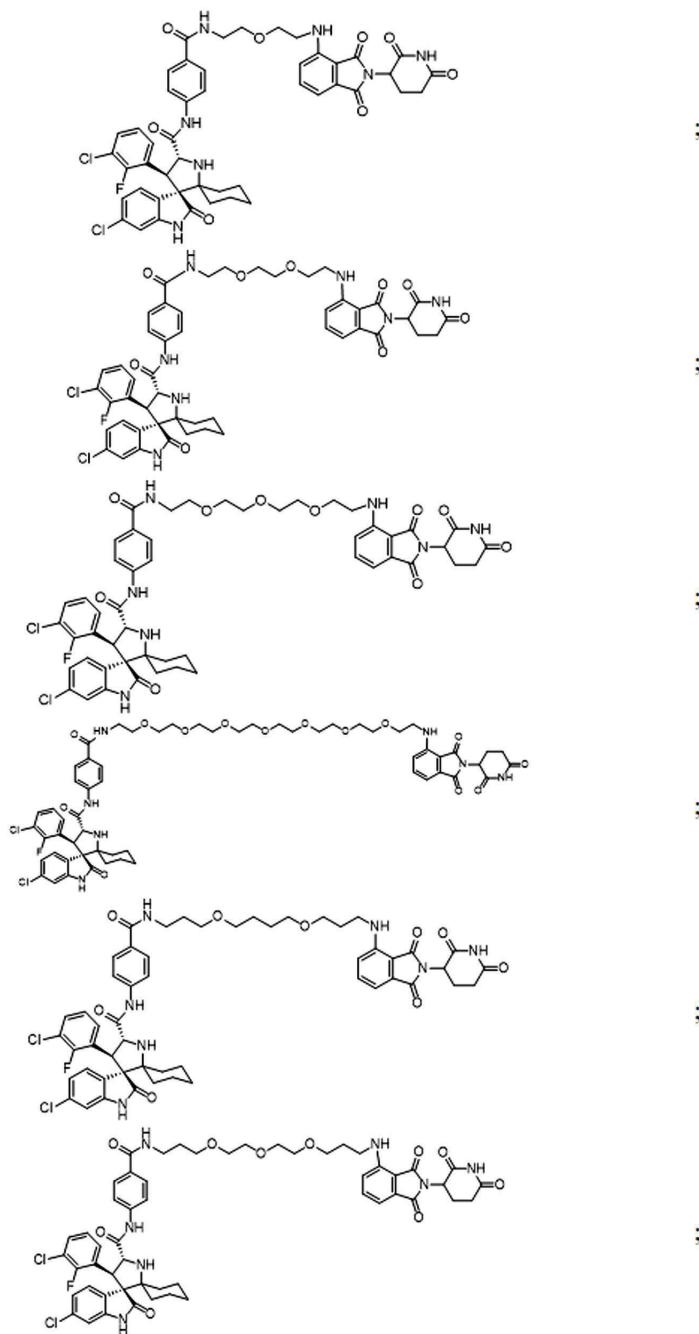


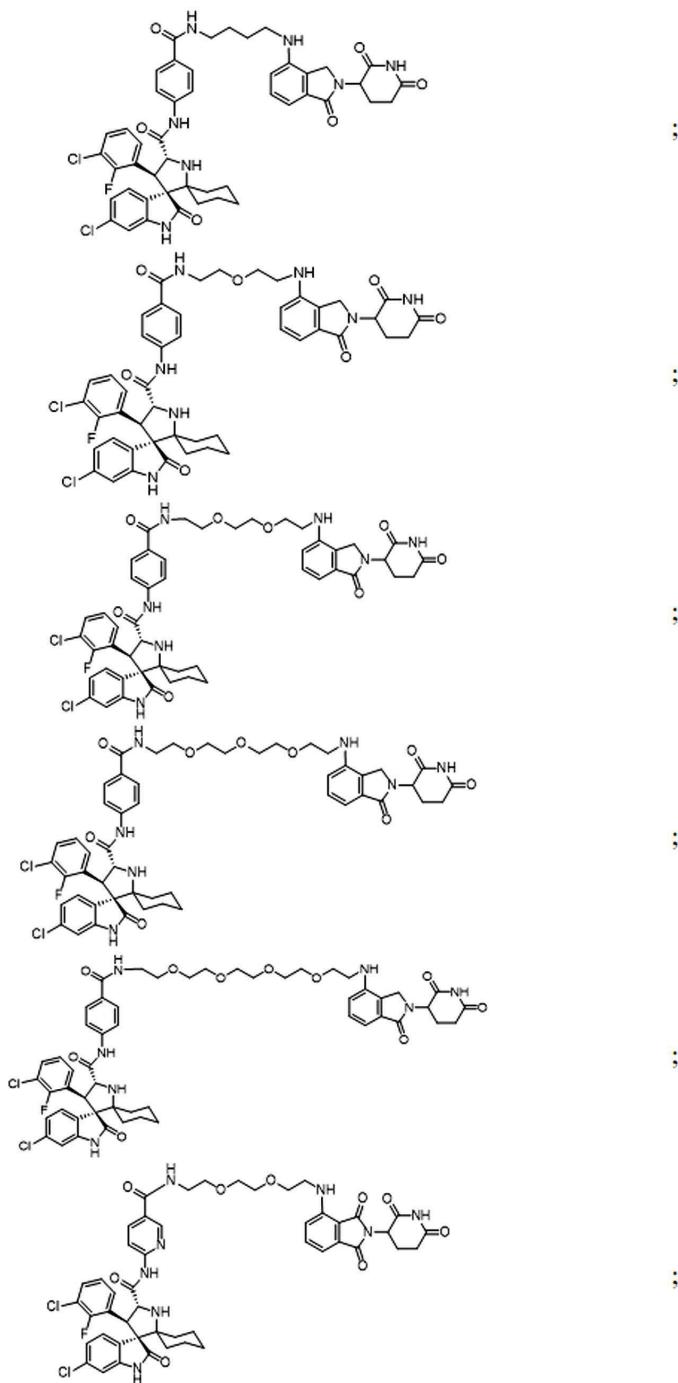
청구항 14

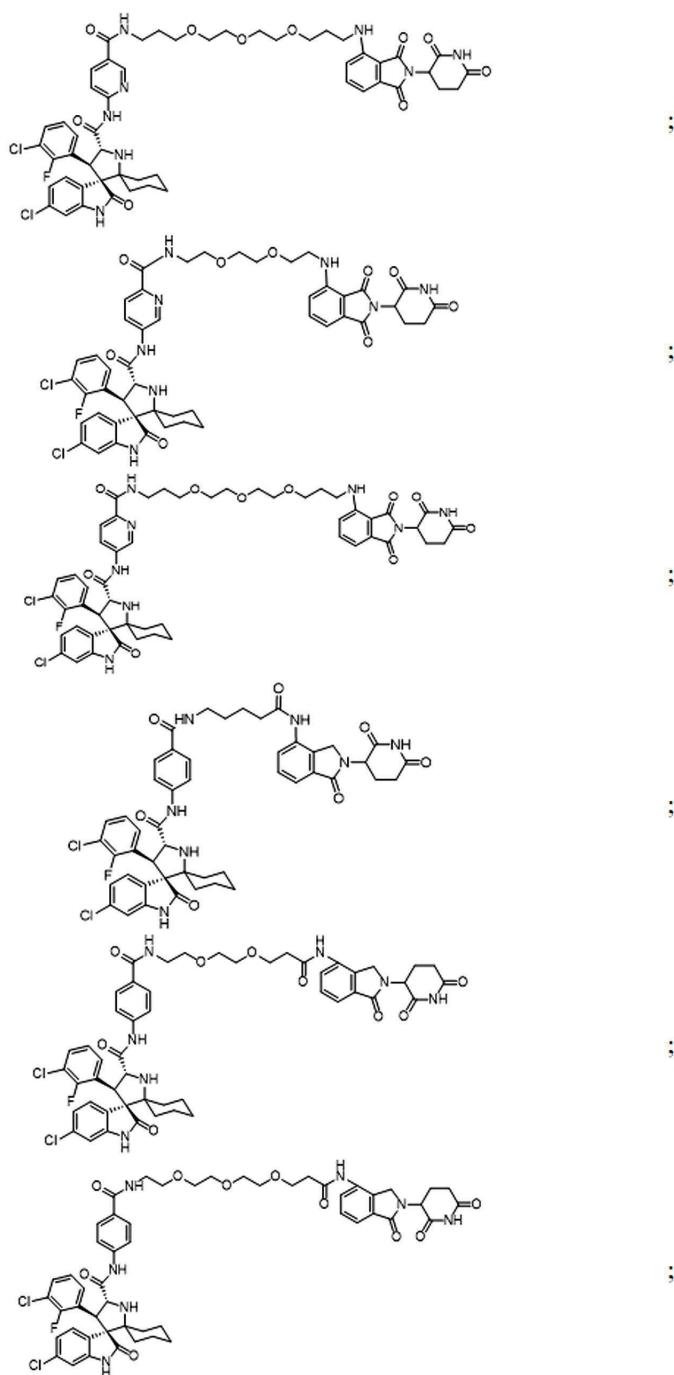
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

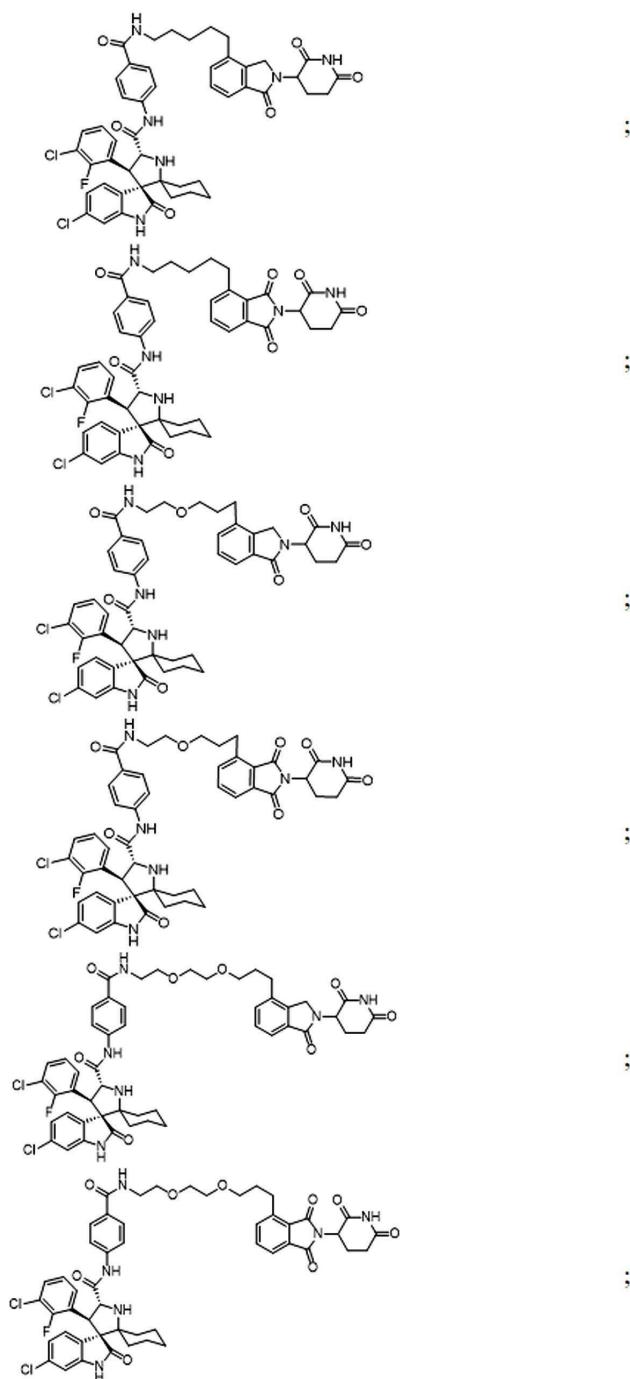


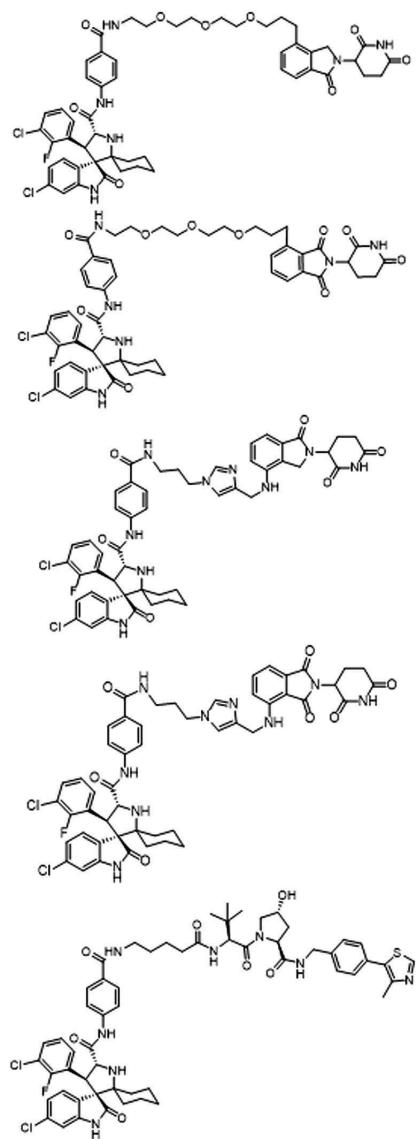


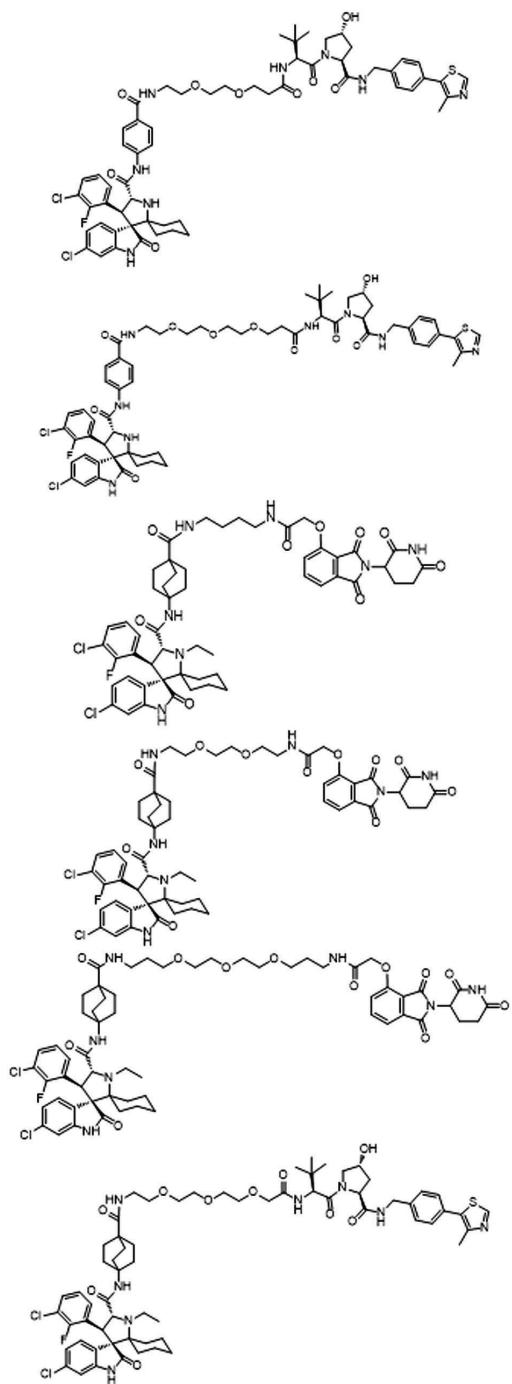


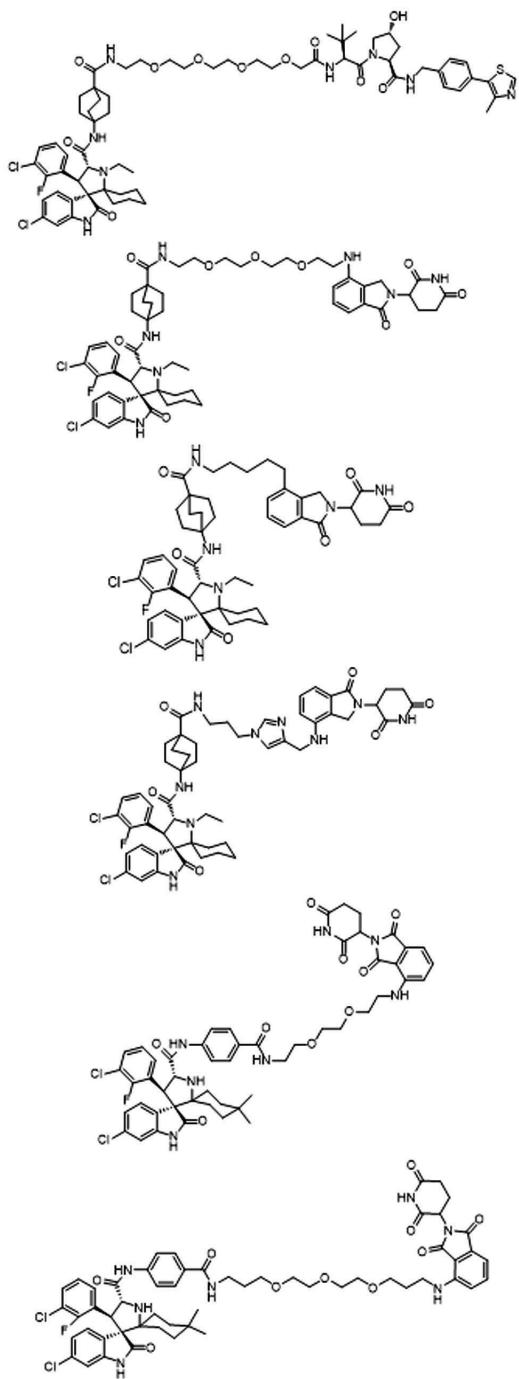


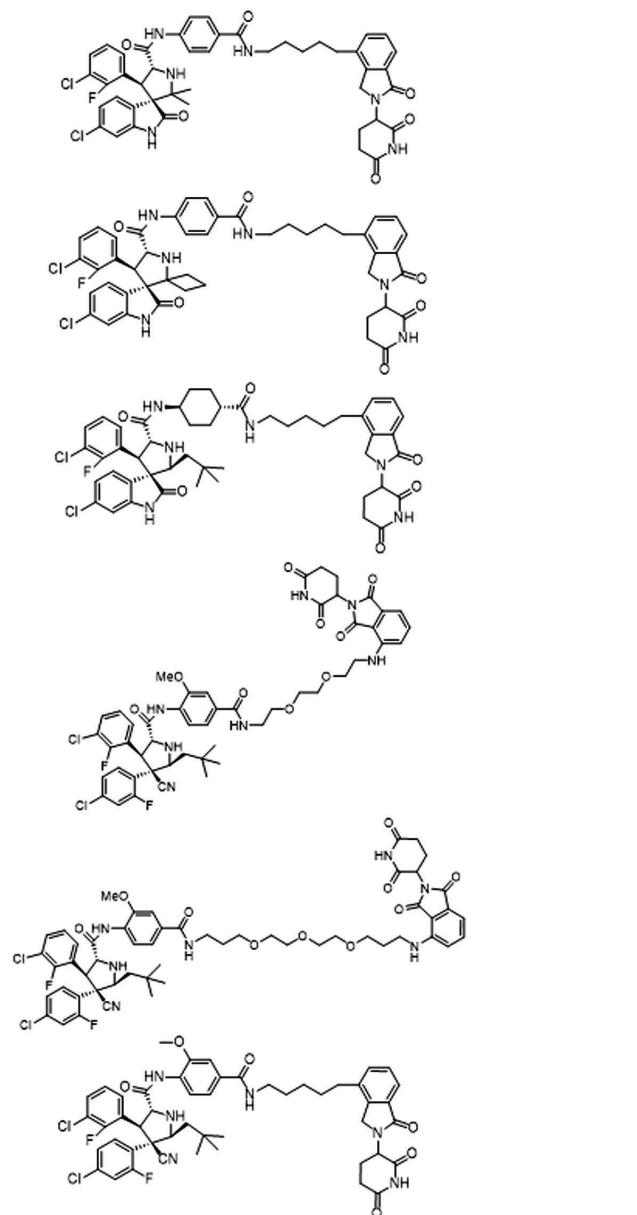


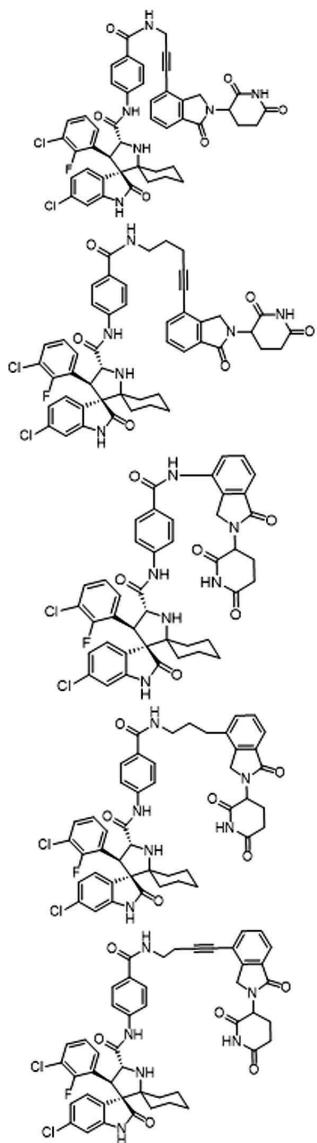


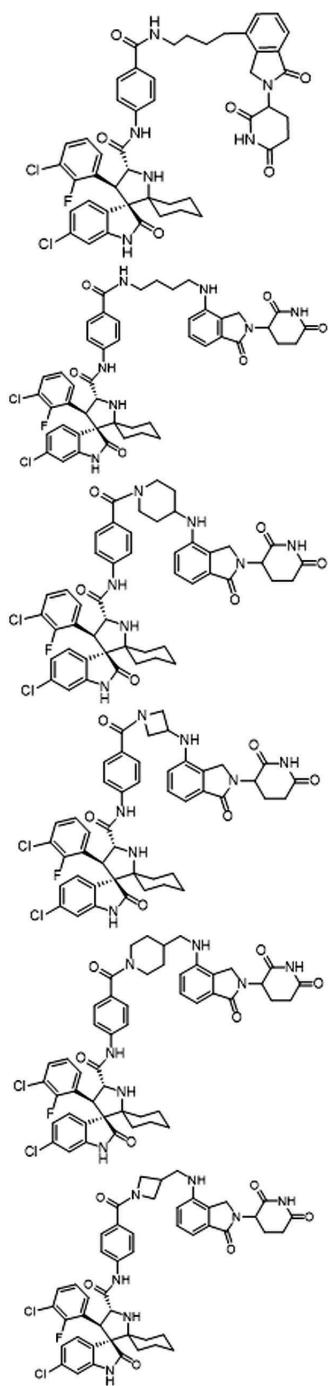


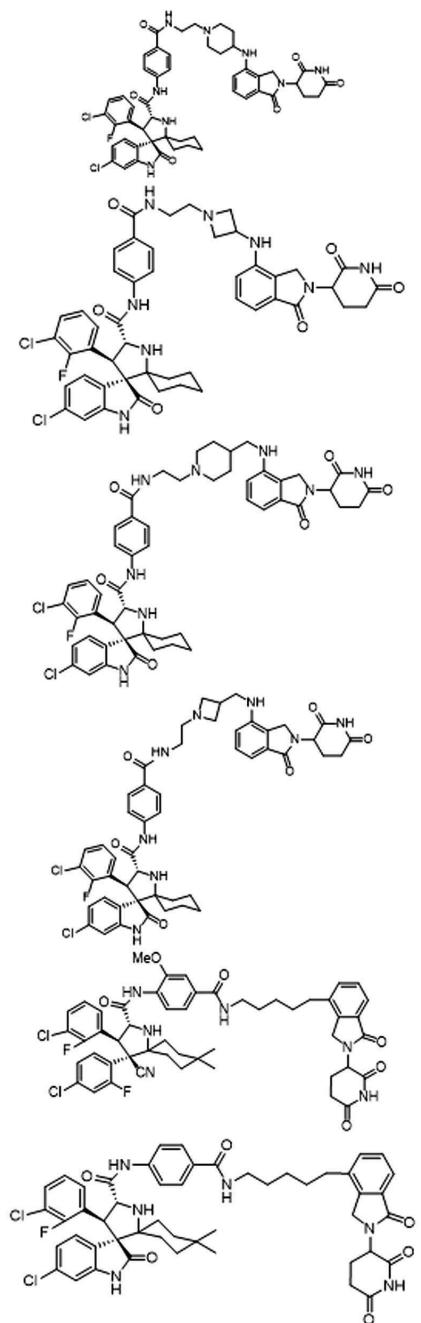


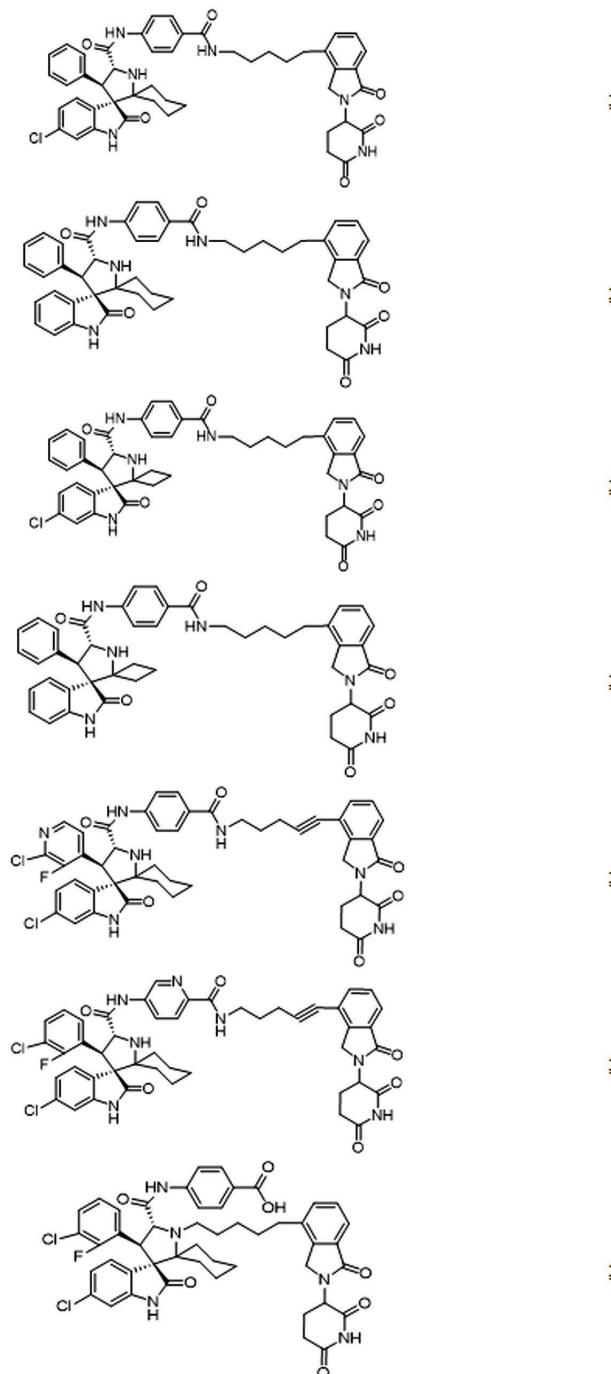


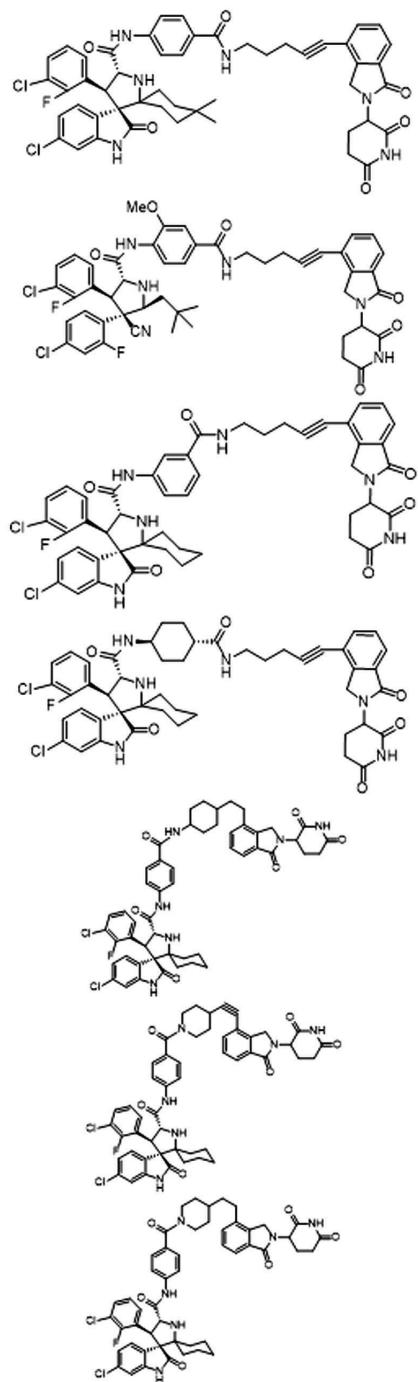


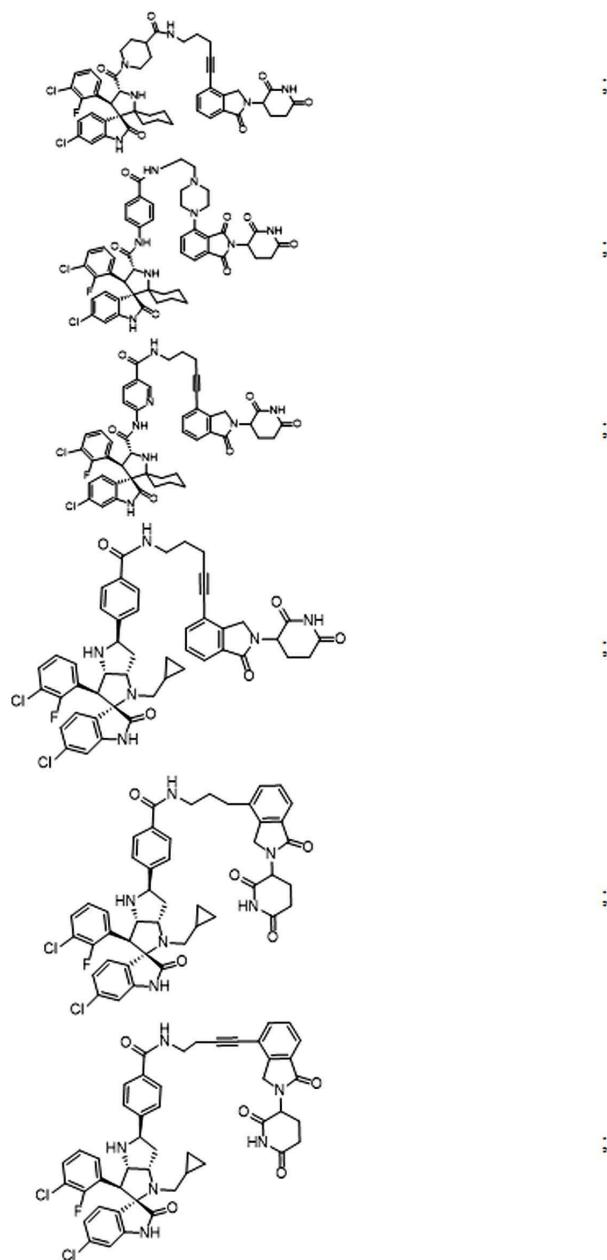


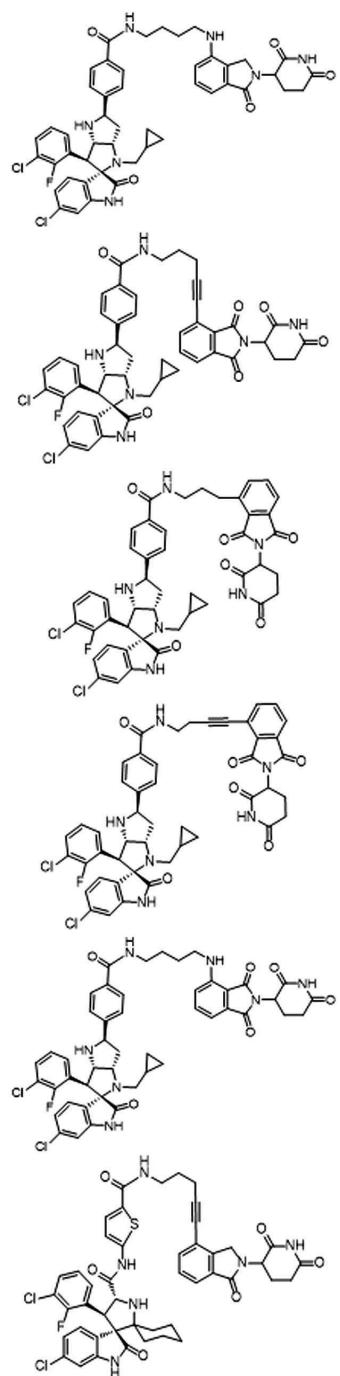


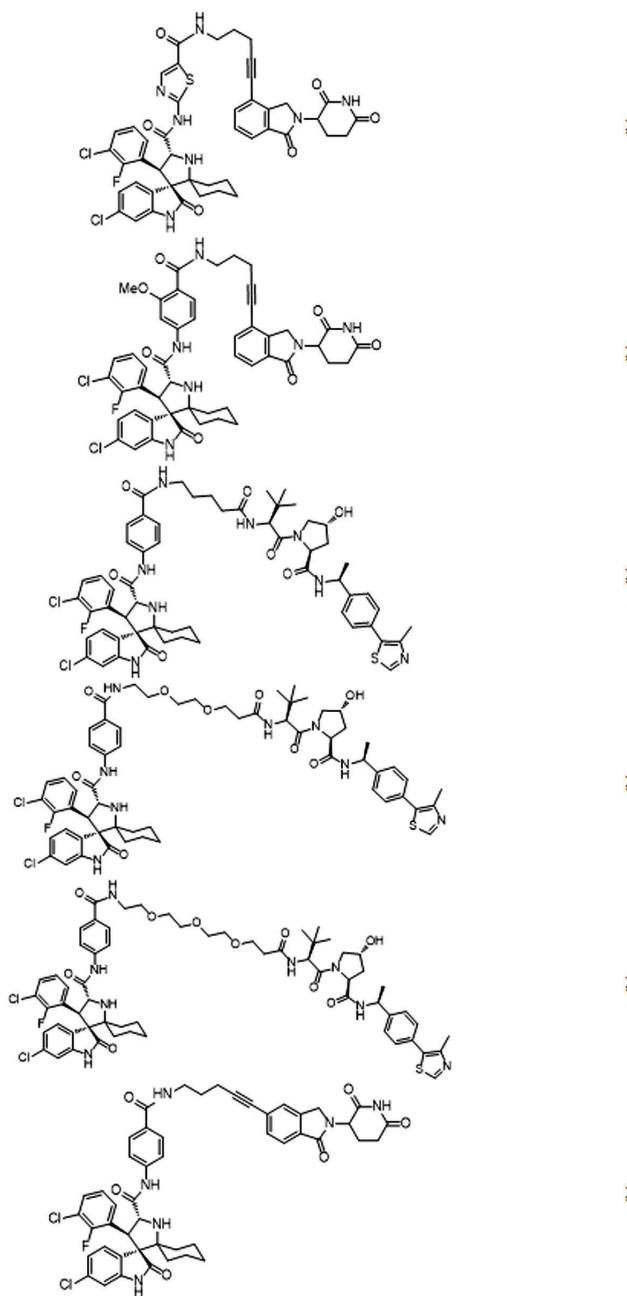


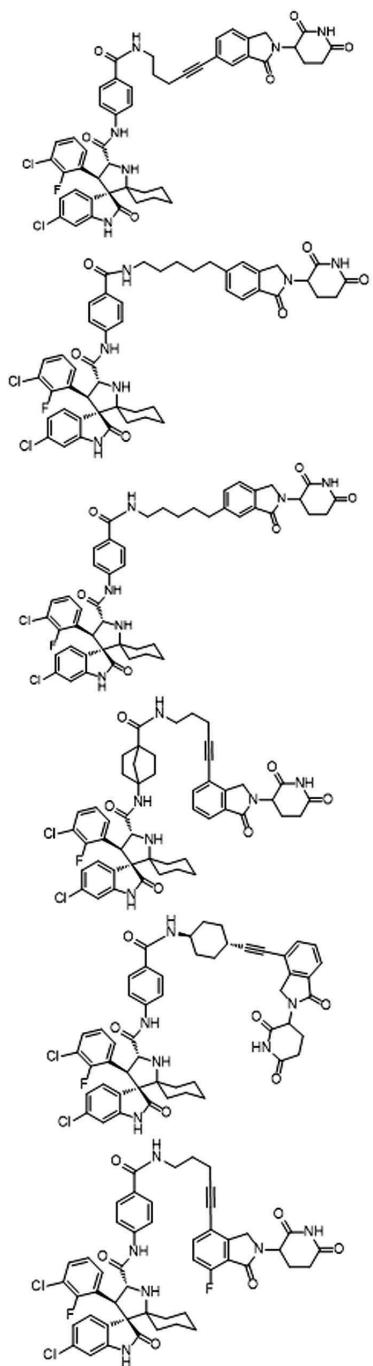


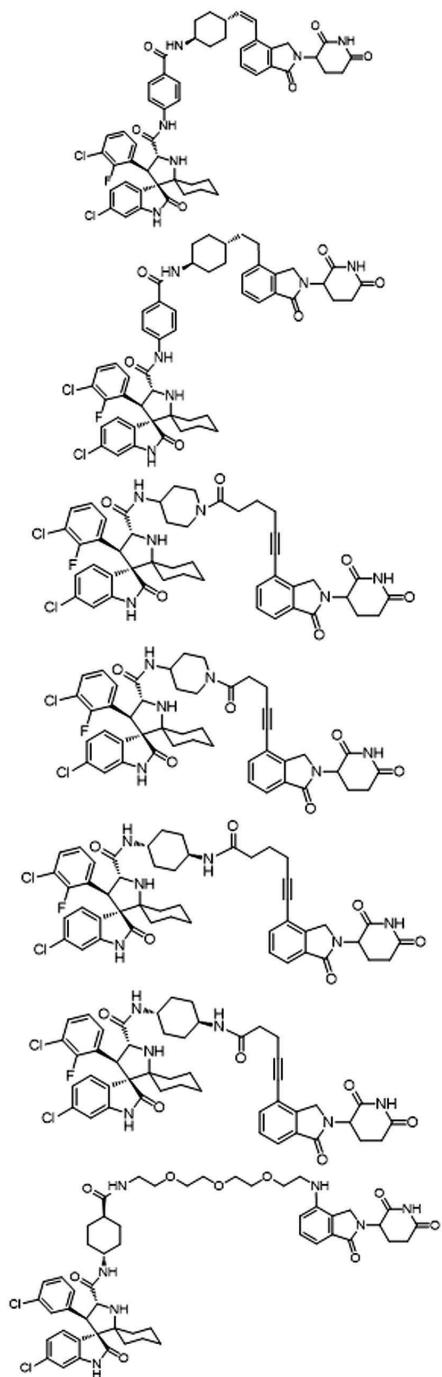


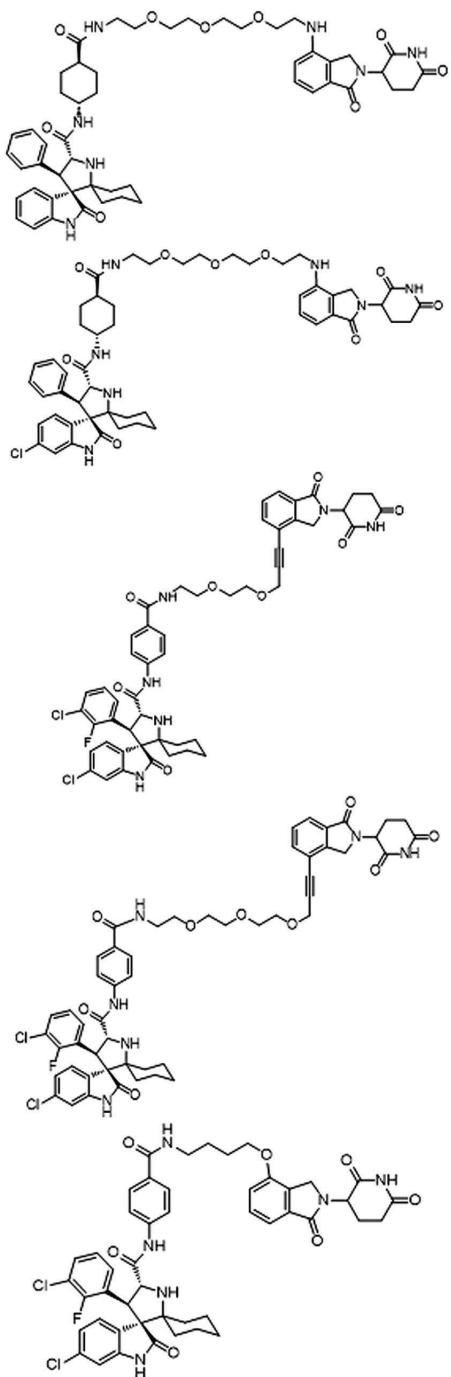


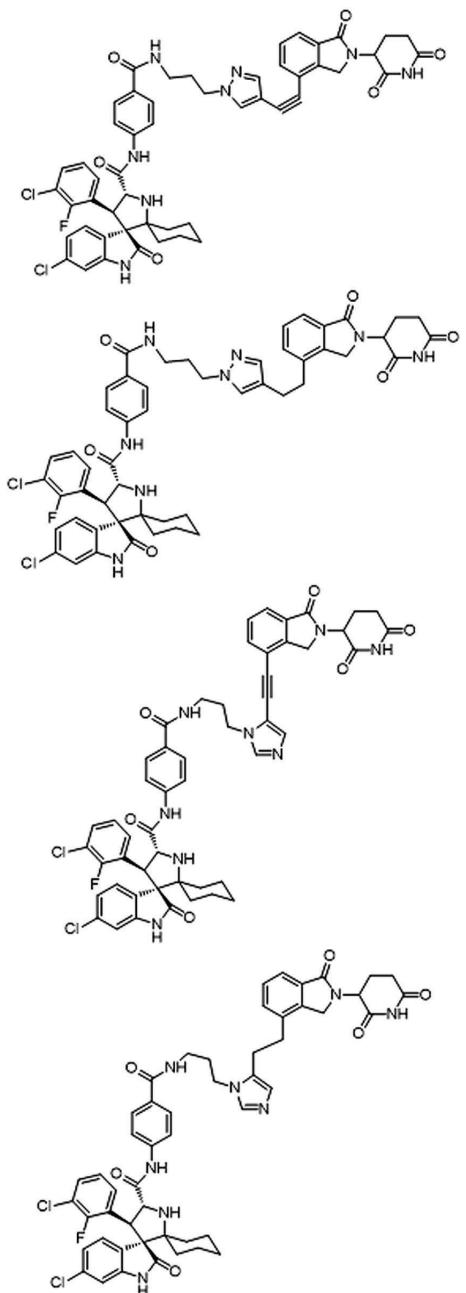


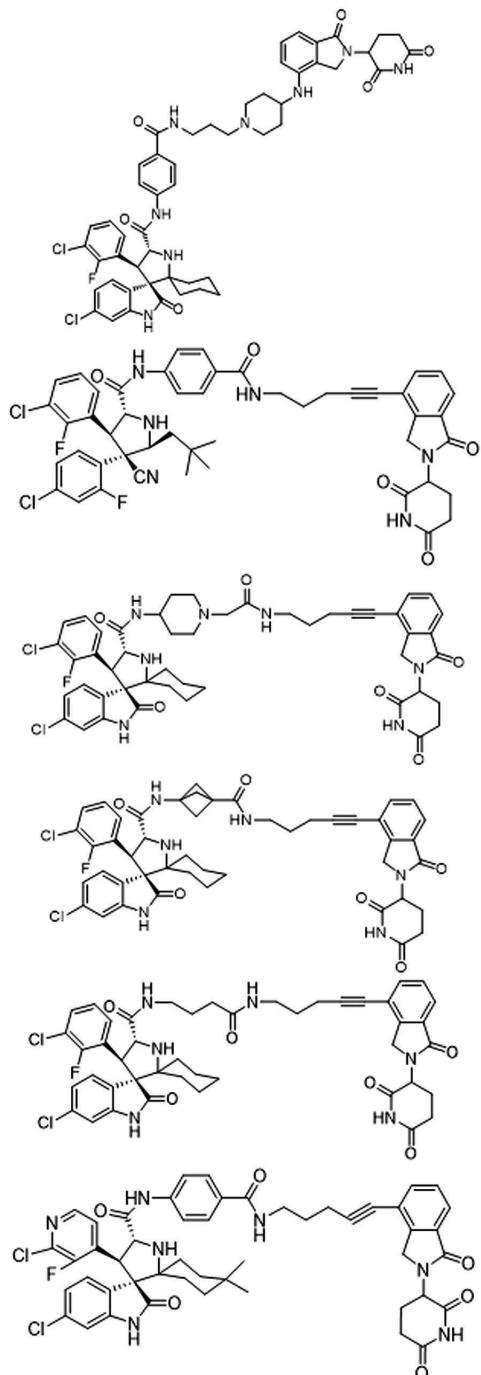


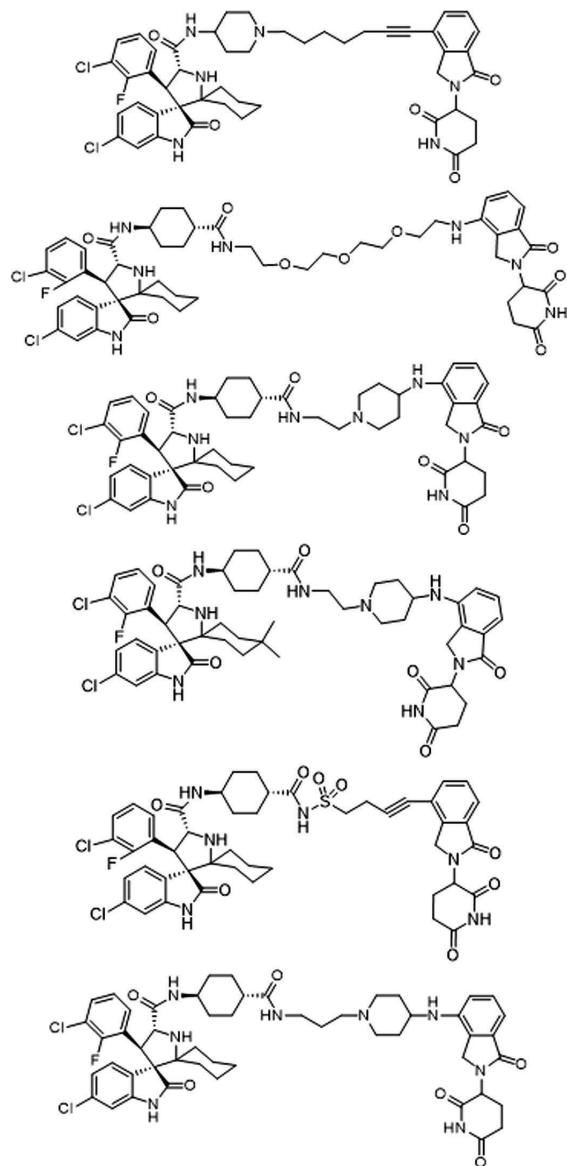


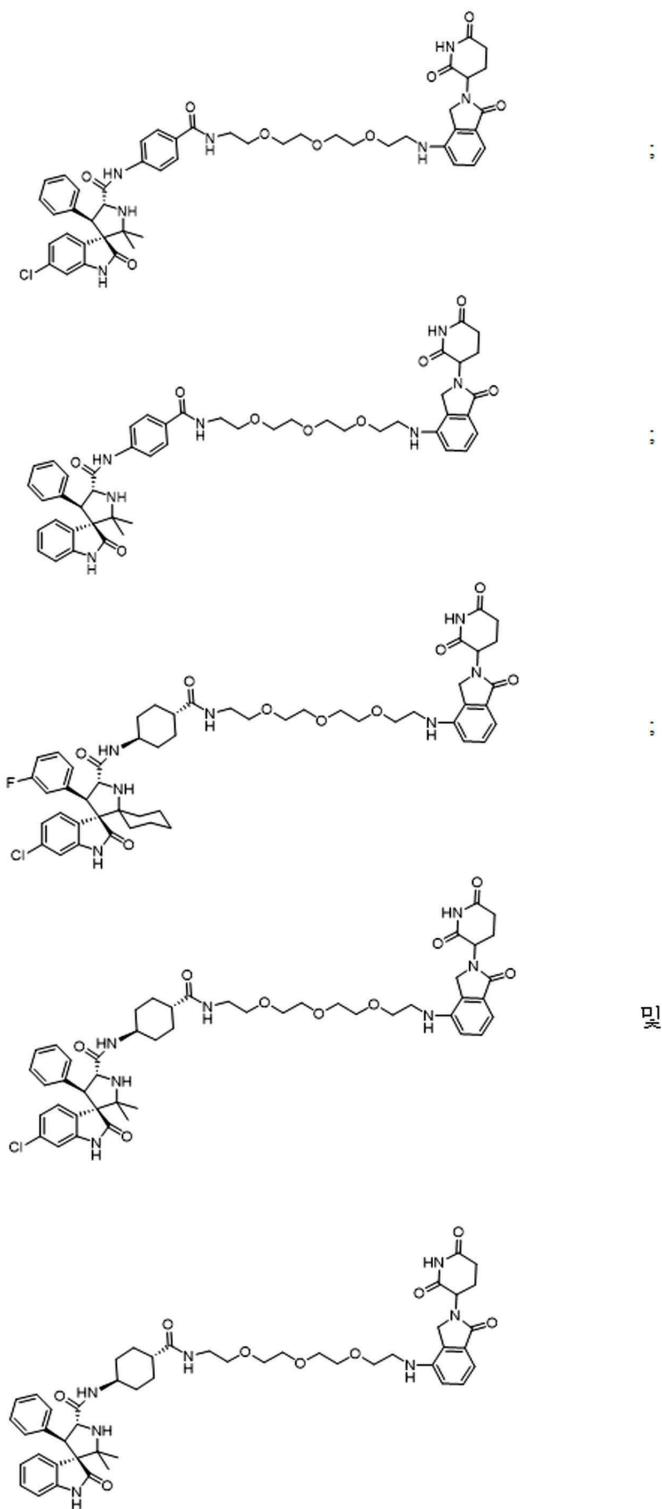






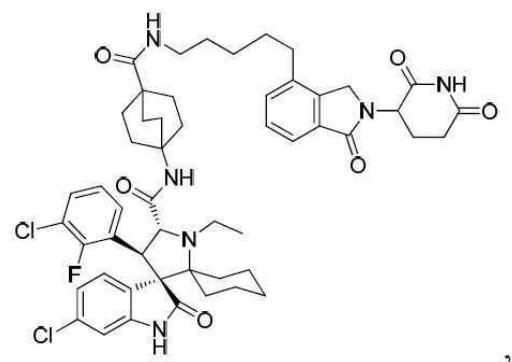
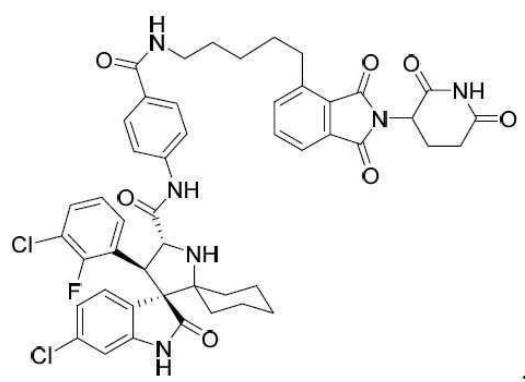
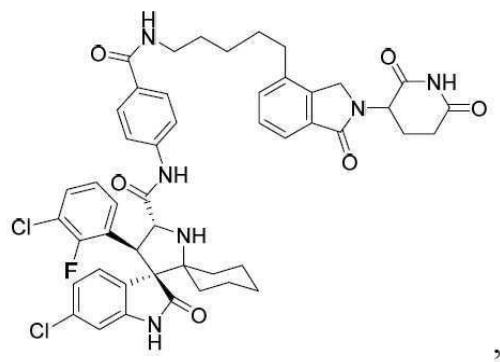
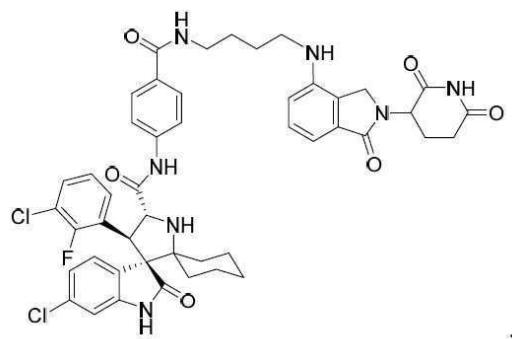


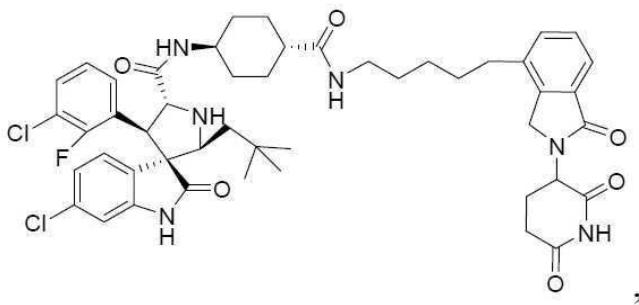




청구항 15

제1항에 있어서, 하기의 화합물 19, 31, 32, 50, 56, 147, 173, 175, 194, 195, 220 및 222으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:





(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드,

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)시클로헥실)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드,

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에티닐)페리딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드,

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드,

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드,

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드, 및

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(2-클로로-3-플루오로페리딘-4-일)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물이 (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 암, 만성 자가면역 장애, 염증성 질환, 증식성 질환, 패혈증 또는 바이러스성 감염의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 MDM2 단백질 분해제 및 MDM2 분해가 이점을 제공하는 질병 및 질환의 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] p53 종양 억제제는 광범위한 세포 손상에 반응하는 성장 정지, 노화 및 세포사멸의 주요 매개체이다. 다양한 스트레스 유형에 의한 높은 p53 단백질 수준의 신속한 유도는 잠재적 돌연변이성, 손상된 DNA를 운반하는 세포의 부적절한 증식을 방지한다. p53은 핵 및 미토콘드리아에서 이중 전사 의존성 및 비의존성 기능을 통해 세포를 사멸한다. 세포 p53 단백질 수준이 그 기능의 가장 중요한 결정 요인으로 입증되었다. 정상적인 비용력 세포에서 p53은 5분에서 30 분 범위의 반감기를 갖는 매우 불안정한 단백질이며, 이는 주로 MDM2으로 매개된 연속적인 분해로 인해 매우 낮은 세포 수준으로 존재한다. 반대로, DNA 손상, 저산소증, 텔로미어 단축 및 종양 유전자 활성화와 같은 많은 세포 응력 경로의 특징은 P53의 분해 차단을 통한 p53의 신속한 안정화이다. MDM2는 p53 종양 억제제 기능을 제한함으로써 p53의 주요 세포 길항제로 부각되었다 [Moll 및 Petrenko, *Molecular Cancer Research* 1: 1001-1008 (2003) 참조].

[0003] MDM2는 p53에 의해 전사적으로 활성화되고, 이어서 MDM2는 적어도 세 가지 기전에 의해 p53 활성을 억제한다 [Wu et al., *Genes Dev.* 7: 1126 (1993) 참조]. 첫째, MDM2 단백질은 p53 전사활성화 도메인에 직접 결합하여 p53-매개 전사활성화를 억제한다. 두 번째로, MDM2 단백질은 핵외수송신호 서열(nuclear export signal sequence)을 포함하고, p53에 결합시, p53의 핵외 수송을 유도하여, p53이 표적화된 DNA에 결합하는 것을 방지한다. 셋째, MDM2 단백질은 E3 유비퀴틴 리가아제(ubiquitin ligase)이며 p53에 결합시, p53 분해를 촉진시킬수 있다.

[0004] p53-MDM2 상호작용을 표적으로하는 소분자 억제제는 암 및 다른 질병을 치료하는 치료적 잠재력을 갖는다 [Chene, *Nat. Rev. Cancer* 3: 102 (2003) 및 Vassilev et al., *Science* 303: 844 (2004) 참조]. p53-MDM2 상호작용의 길항제는 미국 특허 7,759,383; 7,737,174; 8,518,984; 8,680,132; 8,629,141; 6,617,346; 6,734,302; 7,132,421; 7,425,638; 7,579,368; 7,060,713; 7,553,833; 6,916,833; 7,495,007; 7,638,548; 7,576,082; 7,625,895; 및 7,083,983; 및 미국 공개특허 공보 2005/0288287; 2009/0143364; 2009/0312310; 2006/0211718; 2010/0048593; 2005/0227932; 2008/0261917; 2009/0227542; 2008/0171723; 2006/0211757; 2005/0137137; 2002/0132977; 및 2009/0030181에 기재되어있다.

[0005] 탈리도마이드(thalidomide) 또는 레날리도마이드(lenalidomide)와 같은 프탈이미드계 약물(phthalimide-based drugs)은 단백질-분해 기계장치, 예를 들면 세로브론(CRBN; 유비퀴틴 E3 리가아제 복합체의 일부)에 결합한다. 이는 질병 경과에 필수적인 두 가지 전사 인자 (IKZF1 및 IKZF3)의 모집을 촉진하여 약물-유도된 유비퀴탄화(ubiquitylation) 및 프로테아좀(proteasome)에 의한 분해를 초래한다 [예를 들면, Ito et al., *Science*

327:1345-1350 (2010) 및 Winter *et al.*, *Science* 348:1376-1381 (2015) 참조].

[0006] 고친화성 VHL 리간드 [Bondeson *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* 11:611-617 (2015) 참조]는 표적단백질을 E3 유비퀴틴 리가아제로 모집하여 약물-유도된 유비퀴틴화 및 분해를 초래한다 [예를 들면, van Hagen *et al.*, *Nucleic Acids Research* 38: 1922-1931 (2010); Buckley *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 134:4465-4468 (2012); Buckley *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 51:11463-11467 (2012); Lipkowitz and Weissman, *Nat Rev Cancer* 11:629-643 (2011); 및 Zengerle *et al.*, *ACS Chem. Biol.* 10:1770-1777 (2015) 참조].

[0007] 따라서, MDM2-p53 상호작용의 분열 또는 예방에 반응하는 암 및 다른 질환을 치료하기 위한 새로운 약물, 예를 들면 소형 분자에 대한 요구가 계속되고 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 한 양태는 하기 화학식 I-A, I-III 또는 VII-XII 중 어느 하나로 표시되는 이종이관능(heterobifunctional) 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공하며, 이들을 "본 발명의 화합물"이라고 통칭한다. 본 발명의 화합물은 MDM2 단백질 분해제이며, MDM2의 억제 및/또는 분해가 이점을 제공하는 질병 또는 질환을 치료하는데 유용하다.

[0009] 본 발명의 다른 양태는 하기 화학식 IV-VI로 표시되는 합성 중간체(synthetic intermediates), 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다. 이들을 "본 발명의 중간체"라고 통칭한다. 본 발명의 중간체는 화학식 I-A, I-III 또는 VII-XII를 갖는 MDM2 단백질 분해제를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0010] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물을 치료학적 유효량으로 개체, 예를 들면 이를 필요로 하는 인간에게 투여함으로써 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 목적하는 질병 또는 질환은 MDM2 단백질의 분해에 의해 치료될 수 있고, 예를 들면 암(cancer), 만성 자가면역 장애(chronic autoimmune disorder), 염증성 질환(inflammatory condition), 증식성 질환(proliferative disorder), 폐혈증(sepsis) 또는 바이러스성 감염(viral infection)일수 있다. 또한, 원치 않는 증식 세포를 특징으로 하는 질환 발병 위험이 있는 대상에게 본 발명의 화합물을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 대상에게서 암과 같은 원치 않는 증식 세포의 증식을 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물을 상기 세포에서 세포사멸을 유도함으로써 원치 않는 세포의 증식을 감소시킨다.

[0011] 본 발명의 또 다른 양태는 개체에 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 MDM2 단백질을 분해시키는 방법을 제공한다.

[0012] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 개체, 예를 들면 이를 필요로하는 환자의 세포 내에서 MDM2 단백질을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법의 본 발명의 화합물을 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물, 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학조성물제공한다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태는 MDM2 단백질의 분해가 이점을 제공하는 질병 또는 질환, 예를 들면 암을 치료하는데 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양태는 (a) 본 발명의 화합물; (b) 제2치료학적 활성제; 및 (c) 임의의 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명의 또 다른 양태는 관심 질병 또는 질환, 예를 들면 암 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0017] 본 발명의 또 다른 양태는 관심 질병 또는 질환, 예를 들면 암 치료용 약제 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물, 및 선택적으로, 관심 질병 또는 질환의 치료에 유용한 제2 치료제를 포함하는 포장된 조성물, 및 질병 또는 상태, 예를 들면, 암 치료에 사용하기 위한 지침서를 포함하는 포장 삽입물(package insert)을 포함하는 키트를 제공한다.

[0019] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0020] 본 발명의 추가적인 실시예 및 이점은 다음 설명에서 일부 설명될 것이고, 상세한 설명으로부터 명백해지거나,

또는 본 발명의 실시로 알 수 있을 것이다. 본 발명의 실시에 및 이점은 특히 특허청구범위에서 언급된 요소와 조합에 의해 실현되고 달성될 수 있다.

[0021] 전술한 요약 및 이하 상세한 설명은 모두 예시적이며 설명만을 위한것이고, 한정적이지 않은 것으로 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 Cpd. 15번 및 Cpd. 22번이 RS4;11 세포주에서 MDM2 분해 및 p53 활성화 유도를 나타내는 도면이다.

도 2는 Cpd. 15번 및 Cpd. 22번이 MV-4-11 세포주에서 MDM2 분해 및 p53 활성화 유도를 나타내는 도면이다.

도 3은 Cpd. 15번 및 Cpd. 22번이 대표적인 p53 표적 유전자인 *p21*의 mRNA 수준을 활성화시킴을 나타내는 막대 그래프이다.

도 4는 Cpd. 15번 및 Cpd. 22번이 대표적인 p53 표적 유전자인 *PUMA*의 mRNA 수준을 활성화시킴을 나타내는 막대 그래프이다.

도 5는 Cpd. 15번 및 Cpd. 22번이 대표적인 p53 표적 유전자인 *BAX*의 mRNA 수준을 활성화시킴을 나타내는 막대 그래프이다.

도 6은 Cpd. 14번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번에 의한 MDM2 분해는 프로테아좀-의존적임을 나타내는 도면이다.

도 7은 Cpd. 14번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번에 의한 MDM2 분해는 세로브론 (CRBN)-의존적임을 나타내는 도면이다.

도 8은 세포 성장 억제 활성이 p53-의존적임을 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명의 화합물은 MDM2분해를 촉진시키는 이종이관능(heterobifunctional) 화합물이다.

[0024] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0025] $A^1-L^1-B^1$

[0026] I-A

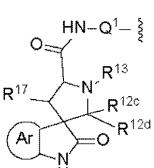
[0027] 여기서 A^1 은 MDM2 억제제의 1가 라디칼이고;

[0028] L^1 은 링커이고;

[0029] B^1 은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼이다.

[0030] 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0031] 여기서 A^1 는



[0032] A-17 이고;

[0033] R^{12c} 및 R^{12d} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0034] R^{12c} 및 R^{12d} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 8원의 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 4- 내지 8원의 선택적으로 치환된 헤테로시클로를 형성하고;

[0035] R^{13} 는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

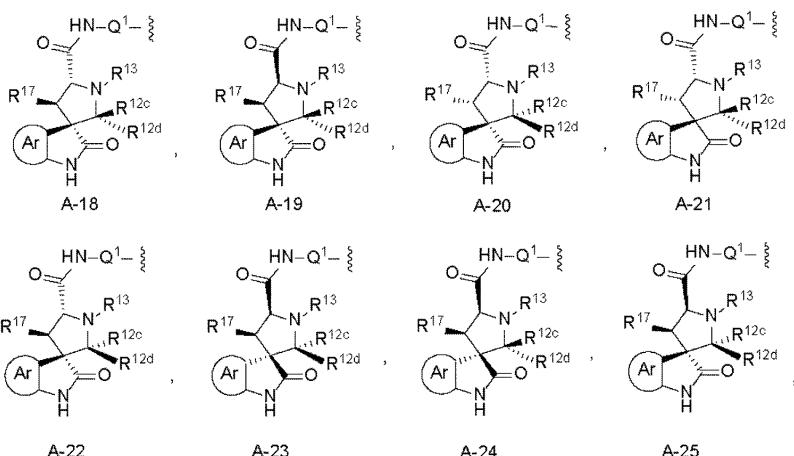
[0036] R^{17} 는 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0037] Q^1 는 알킬레닐(alkylenyl), 아릴레닐(arylenyl), 예를 들면 폐닐레닐(phenylenyl), 헤테로아릴레닐(heteroarylenyl), 시클로알킬레닐(cycloalkylenyl) 및 헤테로시클레닐(heterocyclenyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

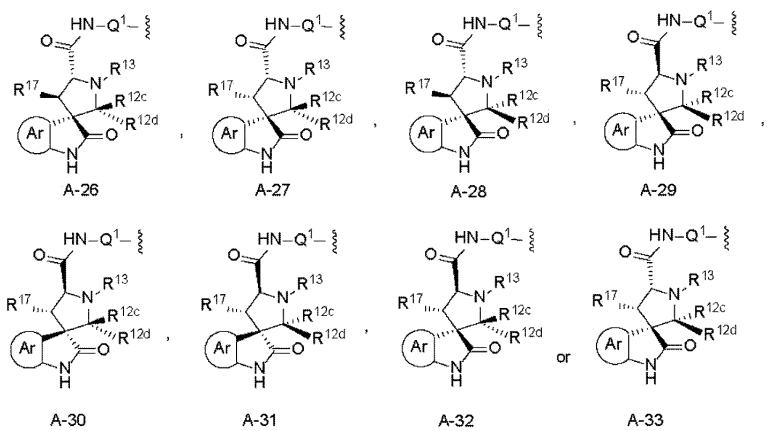
[0038] 는 융합된 선택적으로 치환된 폐닐, 융합된 선택적으로 치환된 티에닐, 융합된 선택적으로 치환된 피리딜 및 융합된 선택적으로 치환된 피리미딜이다.

[0039] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0040] 여기서 A^1 는 하기 화합물이고;



[0041]

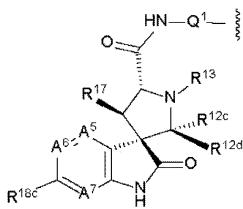


[0042]

[0043] R^{12c} , R^{12d} , R^{13} , R^{17} , Q^1 및 는 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0044] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0045] 여기서 A¹는



[0046]

A-34°] 고;

[0048]

A⁵는 -C(R^{18a})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0049]

A⁶는 -C(R^{18b})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0050]

A⁷는 -C(R^{18d})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0051]

R^{18a}, R^{18b}, R^{18c} 및 R^{18d}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0052]

R^{12c}, R^{12d}, R¹³, R¹⁷ 및 Q¹는 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0053]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-34이고, A⁵는 -N=o이고, A⁶는 -C(R^{18b})=이고, A⁷는 -C(R^{18d})=이다.

[0054]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-34이고, A⁵는 C(R^{18a})=o이고, A⁶는 -N=o이고, A⁷는 -C(R^{18d})=이다.

[0055]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-34이고, A⁵는 -C(R^{18a})=이고, A⁶는 -C(R^{18b})=이고, A⁷는 -N=o이다.

[0056]

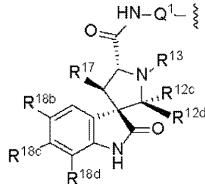
또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-34이고, A⁵는 -C(R^{18a})=이고, A⁶는 -N=o이고, A⁷는 -N=o이다.

[0057]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0058]

여기서 A¹는



[0059]

A-35°] 고;

[0061]

R^{18b}, R^{18c} 및 R^{18d}는 A-34와 관련하여 정의된 바와 같고;

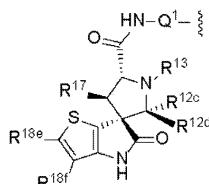
[0062]

R^{12c}, R^{12d}, R¹³, R¹⁷ 및 Q¹는 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0063]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0064] 여기서 A¹는



[0065]

A-36°고;

[0067]

R^{18e} 및 R^{18f}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0068]

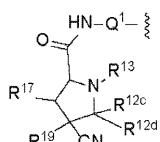
R^{12c}, R^{12d}, R¹³, R¹⁷, 및 Q¹는 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0069]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0070]

여기서 A¹는



[0071]

A-37°고;

[0073]

R¹⁹는 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 해테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0074]

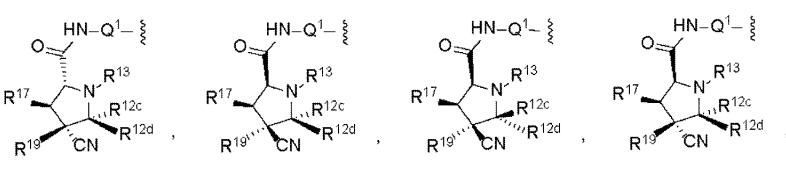
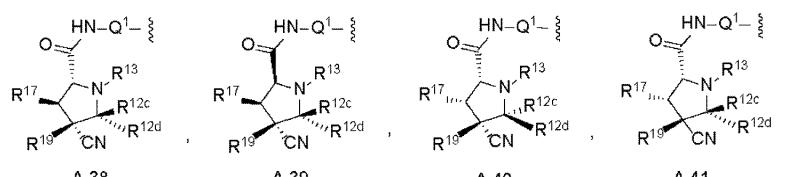
R^{12c}, R^{12d}, R¹³, R¹⁷, 및 Q¹는 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0075]

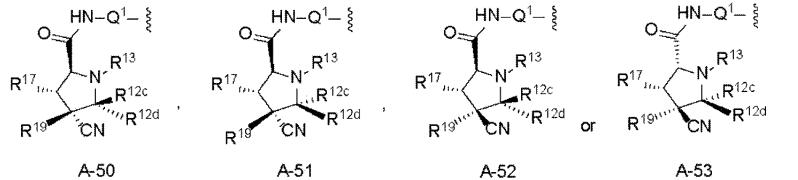
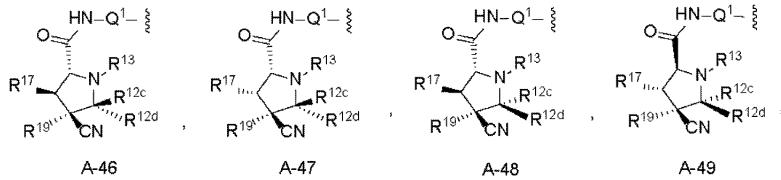
또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0076]

여기서 A¹는 하기 화합물이고;



[0077]



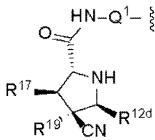
[0078]

[0079] 여기서 R^{12c} , R^{12d} , R^{13} , R^{17} , R^{19} 및 Q^1 은 A-37과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0080] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0081]

여기서 A^1 는



[0082]

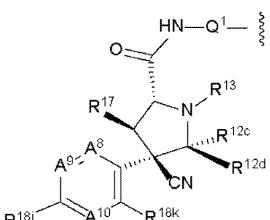
A-54o] 고;

[0084] R^{12d} , R^{17} , R^{19} 및 Q^1 은 A-37과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0085] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0086]

여기서 A^1 는



[0087]

A-55o] 고;

[0089] A^8 는 $-C(R^{18g})=$ 및 $-N=$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0090] A^9 는 $-C(R^{18h})=$ 및 $-N=$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0091] A^{10} 는 $-C(R^{18j})=$ 및 $-N=$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0092] R^{18g} , R^{18h} , R^{18i} , R^{18j} 및 R^{18k} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0093] R^{12c} , R^{12d} , R^{13} , R^{17} 및 Q^1 은 A-37과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0094] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-55이고, A⁸는 -N=○고, A⁹는 -C(R^{18h})=○고, A¹⁰는 -C(R^{18j})=○이다.

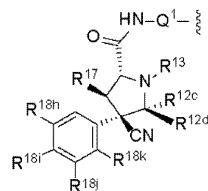
[0095] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-55이고, A⁸는 C(R^{18g})=○고, A⁹는 -N=○고, A¹⁰는 -C(R^{18j})=○이다.

[0096] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-55이고, A⁸는 -C(R^{18g})=○고, A⁹는 -C(R^{18h})=○고, A¹⁰는 is -N=○이다.

[0097] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-55이고, A⁸는 -C(R^{18g})=○고, A⁹는 -N=○고, A¹⁰는 -N=○이다.

[0098] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0099] 여기서 A¹는



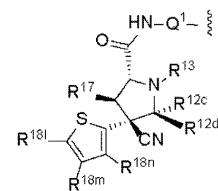
[0100]

A-56○고;

[0102] R^{12c}, R^{12d}, R¹³, R¹⁷, R^{18h}, R¹⁸ⁱ, R^{18j}, R^{18k} 및 Q¹는 A-55와 관련하여 정의된 바와 같다.

[0103] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0104] 여기서 A¹는



[0105]

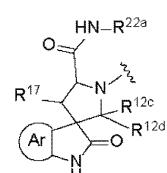
A-57○고;

[0107] R¹⁸¹, R^{18m}, 및 R¹⁸ⁿ는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0108] R^{12c}, R^{12d}, R¹³, R¹⁷, 및 Q¹는 A-37과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0109] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0110] 여기서 A¹는



[0111]

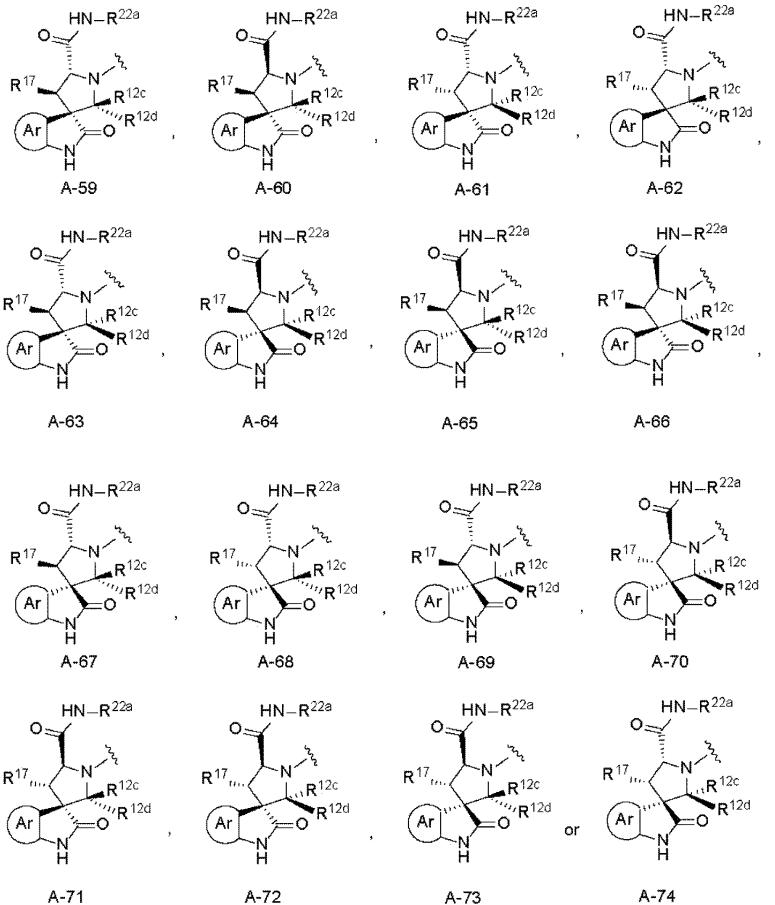
A-58○고;

[0113] R^{22a} 는 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0114] R^{12c} , R^{12d} , R^{17} 및 Ar 은 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0115] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0116] 여기서 A¹는 하기 화합물이고;

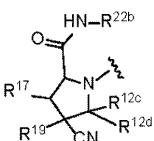


[0117]

[0118] 여기서 R^{12c} , R^{12d} , R^{17} , R^{22a} 및 Ar 은 A-58과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0119] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0120] 여기서 A¹는



[0121]

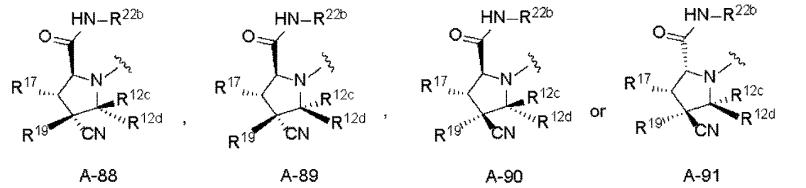
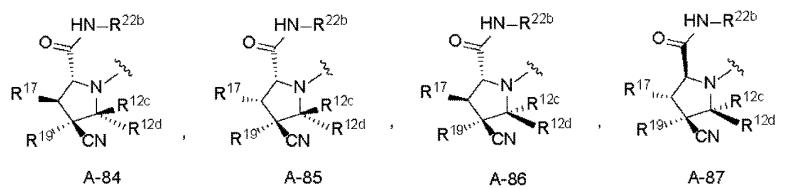
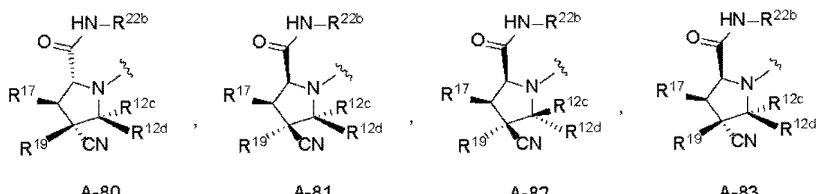
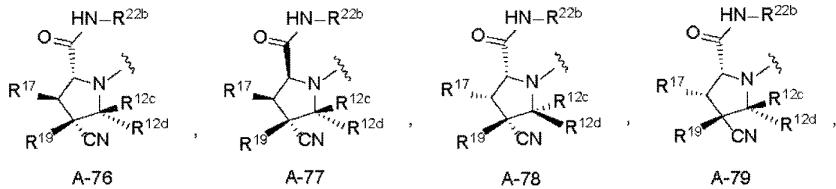
A-75o] 고;

[0123] R^{22b} 는 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0124] R^{12c} , R^{12d} , R^{17} 및 R^{19} 는 A-37과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0125] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0126] 여기서 A¹는 하기 화합물이고;

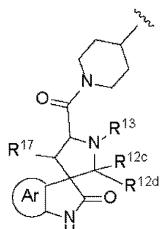


[0128]

[0129] R^{12c} , R^{12d} , R^{17} , R^{19} 및 R^{22b} 는 A-75와 관련하여 정의된 바와 같다.

[0130] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0131] 여기서 A¹는



[0132]

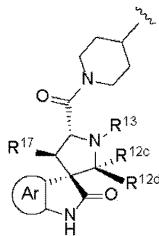
[0133] A-92^o고;

[0134] R^{12c} , R^{12d} , R^{13} , R^{17} 및 Ar^o 는 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0135] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 또는 용매화물이다:

[0136] 여기서 A¹는



[0137] A-93이 고;

[0139] R^{12c}, R^{12d}, R¹³, R¹⁷, 및 Ar는 A-17과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0140] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0141] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-25, A-26, A-27, A-28, A-29, A-30, A-31, A-32, A-33, A-34, A-35, A-46, A-37, A-38, A-39, A-40, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-47, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, A-54, A-55, A-56, A-57, A-58, A-59, A-60, A-61, A-62, A-63, A-64, A-65, A-66, A-67, A-68, A-69, A-70, A-71, A-72, A-73, A-74, A-75, A-76, A-77, A-78, A-79, A-80, A-81, A-82, A-83, A-84, A-85, A-86, A-87, A-88, A-89, A-90, A-91, A-92 또는 A-93이다. 즉, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이다.

[0142] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-28, A-48, A-69, A-86 및 A-93으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0143] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-28, A-48, A-69, 및 A-86으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0144] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-28 및 A-48으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0145] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-69 및 A-86으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0146] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 하기 A-1 내지 A-16으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-1 내지 A-93으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0148] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-1 내지 A-91으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0149] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-92 및 A-93으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0150] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-17 내지 A-93으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-17 내지 A-91으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0152] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-17 내지 A-36으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0153] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-37 내지 A-57으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-58 내지 A-91으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-10, A-11, A-15, A-28, A-48, A-69, A-86, A-93, A-98, A-99 및 A-101으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0156] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-35, A-56, A-99, A-100 및 A-101으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0157] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고; R¹⁷는 선택적으로 치환된 아릴이다. 또 다른 실시형태에서, 선택적 치환기는 플루오르 또는 클로로이다.

[0158] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0159] 여기서 A¹는



[0160]

[0161] A-94이 고;

[0162] R^{a1}는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0163] R^{a2}는 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0164] R^{a3}는 수소, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 및 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0165] R^{a4}는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

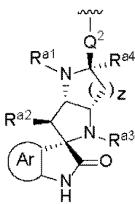
[0166] Q²는 알킬레닐, 아릴레닐, 예를 들면 페닐레닐, 헤테로아릴레닐, 시클로알킬레닐 및 헤테로시클레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] z는 1, 2 또는 3;

[0168] Ar는 융합된 선택적으로 치환된 페닐, 융합된 선택적으로 치환된 티에닐, 융합된 선택적으로 치환된 피리딜 및 융합된 선택적으로 치환된 피리미딜기이다.

[0169] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0170] 여기서 A¹는



[0171]

A-95°고;

[0173] R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, Q², z 및

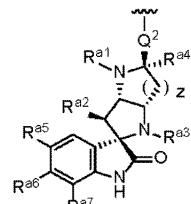


[0174]

는 A-94와 관련하여 정의된 바와 같다.

[0175] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0176] 여기서 A¹는



[0177]

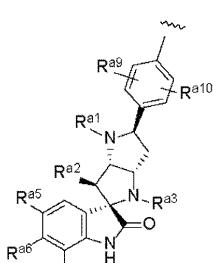
A-96°고;

[0179] R^{a5}, R^{a6} 및 R^{a7}는 각각 독립적으로 수소 및 할로, 예를 들면 플루오르 또는 클로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0180] R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, Q² 및 z는 A-94와 관련하여 정의된 바와 같다.

[0181] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0182] 여기서 A¹는



[0183]

A-97°고;

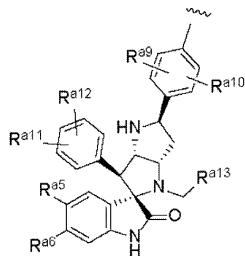
[0185] R^{a9} 및 R^{a10}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0186] R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a5}, R^{a6} 및 R^{a7}는 A-94와 관련하여 정의된 바와 같다.

[0187] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 또는 용매화물이다:

[0188] 여기서 A¹는



[0189]

A-98°]고;

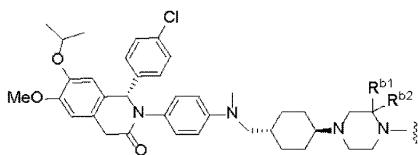
[0191] R^{a5}, R^{a6}, R^{a11} 및 R^{a12}는 각각 독립적으로 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0192] R^{a9} 및 R^{a10}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0193] R^{a13}는 수소, C₁₋₄알킬 및 C₃₋₈사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0194] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0195] 여기서 A는



[0196]

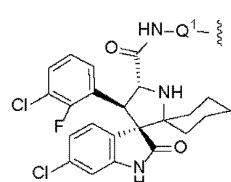
A-99°]고;

[0198] R^{b1} 및 R^{b2}는 각각 수소이거나; 또는

[0199] R^{b1} 및 R^{b2}는 함께 카르보닐, 예를 들면 -C(=O)-기를 형성한다.

[0200] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0201] 여기서 A¹는



[0202]

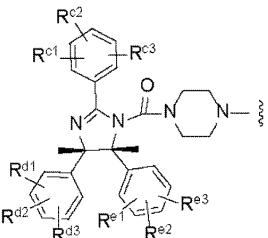
A-100°]고,

[0204] 여기서 Q¹는 알킬레닐, 페닐레닐, 헤테로아릴레닐, 시클로알킬레닐 및 헤테로시클레닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0205]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0206] 여기서 A¹는



[0207]

[0208] A-101이고;

[0209] R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{d1}, R^{d2}, R^{e1}, R^{e2} 및 R^{e3} 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₆알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0210] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0211] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고;

[0212] R¹⁷는 선택적으로 치환된 아릴이다. 또 다른 실시형태에서, 선택적 치환기는 플루오르 또는 클로로이다.

[0213] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

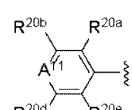
[0214] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-94 내지 A-97이고;

[0215] R^{a2}는 선택적으로 치환된 아릴이다. 또 다른 실시형태에서, 선택적 치환기는 플루오르 또는 클로로이다.

[0216] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0217] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고;

[0218] R¹⁷는



[0219]

[0220] 이고;

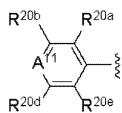
[0221] A¹¹는 -C(R^{20c})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0222] R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d} 및 R^{20e}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, A¹¹는 -C(R^{20c})=이다. 또 다른 실시형태에서, A¹¹는 -N=이다.

[0223] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0224] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-94 내지 A-97이고;

[0225] R^{20} ^{a2}는:



[0226] 이고;

[0228] A¹¹는 -C(R^{20c})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0229] R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d} 및 R^{20e}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, A¹¹는 -C(R^{20c})=이다. 또 다른 실시형태에서, A¹¹는 -N=이다.

[0230] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0231] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고;

[0232] R^{12c}는 수소; 및

[0233] R^{12d}는 C₁₋₈알킬이다.

[0234] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

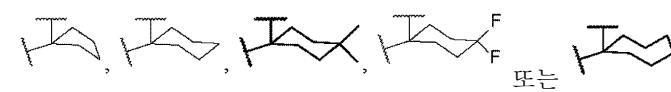
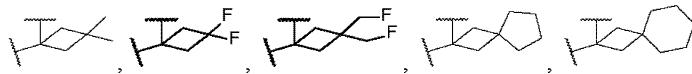
[0235] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고;

[0236] R^{12c} 및 R^{12d}는 독립적으로 C₁₋₈알킬로부터 선택된다. 예를 들면, R^{12c}는 메틸이고 R^{12d}는 에틸이고, R^{12c}는 메틸이고 R^{12d}는 메틸이고, R^{12c}는 에틸이고 R^{12d}는 에틸이고, R^{12c}는 프로필이고 R^{12d}는 프로필이다.

[0237] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0238] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고;

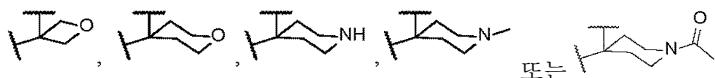
[0239] R^{12c} 및 R^{12d} 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 8원의 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성한다. 예를 들면 R^{12c} 및 R^{12d}는 함께 하기 화합물을 나타낸다:



[0242] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0243] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고;

[0244] R^{12c} 및 R^{12d} 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 8원의 선택적으로 치환된 헤테로시클로를 형성한다. 예를 들면 R^{12c} 및 R^{12d}는 함께 하기 화합물을 나타낸다:



[0246] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0247] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-57, A-92 또는 or A-93 이고;

[0248] R¹³는 수소이다.

[0249] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

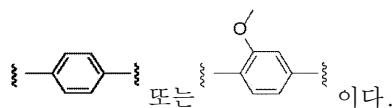
[0250] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-57 또는 A-100 이고;

[0251] Q¹는 알킬레닐이다.

[0252] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

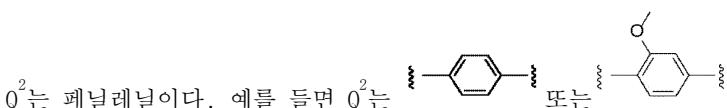
[0253] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-57 또는 A-100 이고;

[0254] Q¹는 폐닐레닐이다. 예를 들면 Q¹는



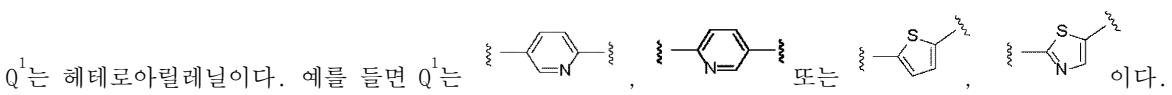
[0256] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0257] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-94 내지 A-97;



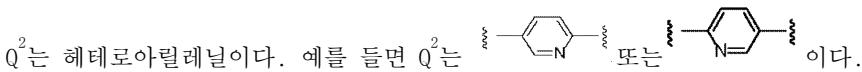
[0259] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0260] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-57 또는 A-100 이고;



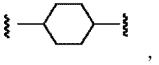
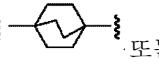
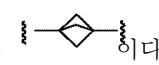
[0262] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0263] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-94 내지 A-97;



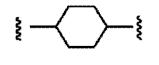
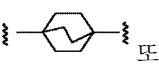
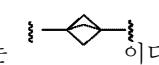
[0265] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0266] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-57 또는 A-100 이고;

[0267] Q¹는 시클로알킬레닐이다. 예를 들면 Q¹는  ,  또는  이다.

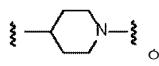
[0268] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0269] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-94 내지 A-96;

[0270] Q²는 시클로알킬레닐이다. 예를 들면 Q²는  ,  또는  이다.

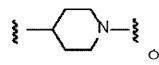
[0271] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0272] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-57 또는 A-100 이고;

[0273] Q¹는 헤테로시클레닐이다. 예를 들면 Q¹는  이다.

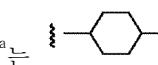
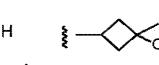
[0274] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0275] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-94 내지 A-96;

[0276] Q²는 헤테로시클레닐이다. 예를 들면 Q²는  이다.

[0277] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0278] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-74이고;

[0279] R^{22a}는 선택적으로 치환된 시클로아릴이다. 예를 들면 R^{22a}는  ,  이다.

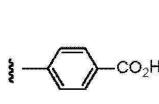
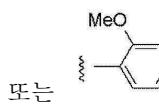
[0280] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0281] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-74이고;

[0282] R^{22a}는 선택적으로 치환된 헤테로시클로이다.

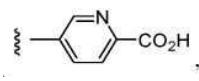
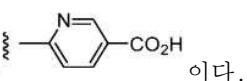
[0283] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0284] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-74이고;

[0285] R^{22a}는 선택적으로 치환된 아릴이다. 예를 들면 R^{22a}는  또는  이다.

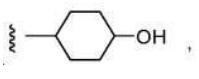
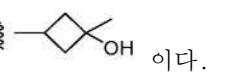
[0286] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0287] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-74이고;

[0288] R^{22a} 는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 예를 들면 R^{22a} 는  ,  이다.

[0289] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0290] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-75 내지 A-91이고;

[0291] R^{22b} 는 선택적으로 치환된 시클로알킬이다. 예를 들면 R^{22b} 는  ,  이다.

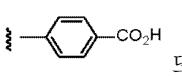
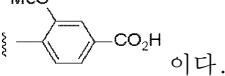
[0292] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0293] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-75 내지 A-91이고;

[0294] R^{22b} 는 선택적으로 치환된 헤테로시클로이다.

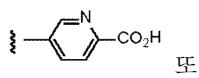
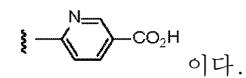
[0295] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0296] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-75 내지 A-91이고;

[0297] R^{22b} 는 선택적으로 치환된 아릴이다. 예를 들면 R^{22b} 는  또는  이다.

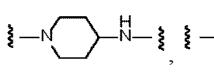
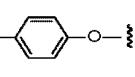
[0298] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0299] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-75 내지 A-91이고;

[0300] R^{22b} 는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 예를 들면 R^{22b} 는  또는  이다.

[0301] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0302] 여기서 L^1 는 $-X^1-L^2-Y^1-$ 이고;

[0303] X^1 는 $-N(R^{2a})-$,  ,  및 X^2 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0304] X^1 는 존재하지 않고;

[0305] X^2 는 $-N(H)C(=O)-$, $-C(=O)N(H)-$, $-C(=O)N(H)S(O)_2-$, $-N(H)C(=O)N(H)-$, $-N(H)C(=O)O-$, $-OC(=O)N(H)-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-SO_2N(H)-$, $-N(H)SO_2-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$ 및 $-C\equiv C-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0306] L^2 알킬레닐, 헤테로알킬레닐, hetero알킬레닐, $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0307] L^2 는 존재하지 않고;

[0308] A^4 는 5원 헤테로아릴레닐 및 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0309] A^4 는 존재하지 않고;

[0310] W 는 페닐레닐, 5원 헤테로아릴레닐, 6원 헤테로아릴레닐, 헤테로시클레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0311] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

[0312] n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0313] u 는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0314] v 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0315] Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0316] Y^1 는 존재하지 않고;

[0317] 상기 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소 원소는 L^2 에 부착되어있고;

[0318] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0319] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0320] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-57 또는 A-100이고;

[0321] L^1 는 $-X^1-L^2-Y^1-$ 이고;

[0322] X^1 는 X^2 이고;

[0323] X^2 는 $-N(H)C(=O)-$, $-C(=O)N(H)-$, $-C(=O)N(H)S(O)_2-$, $-N(H)C(=O)N(H)-$, $-N(H)C(=O)O-$, $-OC(=O)N(H)-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-SO_2N(H)-$, $-N(H)SO_2-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$ 및 $-C\equiv C-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $N(H)C(=O)-$, $-C(=O)N(H)-$ 또는 $-C(=O)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-N(H)C(=O)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-C(=O)N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-N(H)C(=O)N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-N(H)C(=O)O-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-OC(=O)N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-C(=O)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-SO_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-O-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-SO_2N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-N(H)SO_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-CH_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-CH=CH-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-C\equiv C-$ 이다.

[0324] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0325] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-91이고;

[0326] L^1 는 $-X^1-L^2-Y^1-$ 이고;

[0327] X^1 는 존재하지 않는다.

[0328] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 또는 용매화물이다:

[0329] 여기서 A¹는 A-92 또는 A-93이고;

[0330] L¹ 는 -X¹-L²-Y¹-o]고;

[0331] X¹는 X²o]고;

[0332] X²는 -N(H)C(=O)-, -C(=O)N(H)-, -C(=O)N(H)S(O)₂-, -N(H)C(=O)N(H)-, -N(H)C(=O)O-, -OC(=O)N(H)-, -C(=O)-, -SO₂- , -O-, -N(H)-, -SO₂N(H)-, -N(H)SO₂- , -CH₂- , -CH=CH- 및 -C≡C-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, X²는 N(H)C(=O)-, -C(=O)N(H)- 또는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)C(=O)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -C(=O)N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)C(=O)N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)C(=O)O-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -OC(=O)N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -SO₂-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -O-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -SO₂N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)SO₂-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -CH₂-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -CH=CH-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -C≡C-이다.

[0333] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0334] 여기서 A¹는 A-94 또는 A-98이고;

[0335] L¹ 는 -X¹-L²-Y¹-o]고;

[0336] X¹는 X²o]고;

[0337] X²는 -N(H)C(=O)-, -C(=O)N(H)-, -C(=O)N(H)S(O)₂-, -N(H)C(=O)N(H)-, -N(H)C(=O)O-, -OC(=O)N(H)-, -C(=O)-, -SO₂- , -O-, -N(H)-, -SO₂N(H)-, -N(H)SO₂- , -CH₂- , -CH=CH- 및 -C≡C-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, X²는 N(H)C(=O)-, -C(=O)N(H)- 또는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)C(=O)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -C(=O)N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)C(=O)N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)C(=O)O-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -OC(=O)N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -C(=O)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -SO₂-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -O-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -SO₂N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -N(H)SO₂-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -CH₂-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -CH=CH-이다. 또 다른 실시형태에서, X²는 -C≡C-이다.

[0338] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

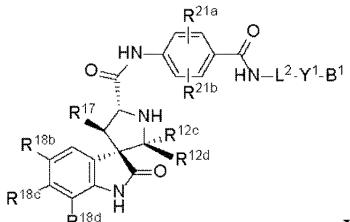
[0339] 여기서 A¹는 A-99o]고;

[0340] L¹ 는 -X¹-L²-Y¹-o]고;

[0341] X¹는 X²o]고;

[0342] X^2 는 $-C(=O)N(H)-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$ 및 $-C\equiv C-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-C(=O)N(H)-$ 또는 $-C(=O)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-C(=O)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-SO_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-SO_2N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-CH_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-CH=CH-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, X^2 는 $-C\equiv C-$ 이다.

[0343] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VII으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

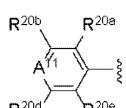


[0344]

VII ,

[0345] 여기서 R^{12c} 및 R^{12d} 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 6원의 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[0346] R^{17} 는



[0347]

○]고;

[0349] A^{11} 는 $-C(R^{20c})=○$ 고;

[0350] R^{20a} , R^{20b} 및 R^{20c} 는 각각 수소이고;

[0351] R^{20d} 및 R^{20e} 는 각각 독립적으로 수소 및 할로, 예를 들면 플루오르 또는 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0352] R^{18b} , R^{18c} 및 R^{18d} 는 각각 독립적으로 수소 및 할로, 예를 들면 플루오르 또는 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0353] R^{21a} 및 R^{21b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0354] L^2 는 알킬레닐, 헤테로알킬레닐, $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택거나; 또는

[0355] L^2 는 존재하지 않고;

[0356] A^4 는 5원 헤테로아릴레닐 및 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0357] A^4 는 존재하지 않고;

[0358] W 는 폐닐레닐, 5원 헤테로아릴레닐, 6원 헤�테로아릴레닐, 헤테로시클레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0359] m 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

- [0360] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;
- [0361] u는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0362] v는 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0363] Y¹는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0364] Y¹는 존재하지 않고;
- [0365] 여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소 원소는 L²에 부착되어있고;
- [0366] R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} 및 R^{2f}는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0367] B¹은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼이다.
- [0368] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VII으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:
- VIII**
- [0369],
- [0370] 여기서 R^{12c} 및 R^{12d}는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁₋₈알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0371] R^{12c} 및 R^{12d} 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 6원의 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;
- [0372] R¹⁷는
-
- [0373],
- [0374] 이고;
- [0375] A¹¹는 $-C(R^{20c})=O$ 이고;
- [0376] R^{20a}, R^{20b} 및 R^{20c}는 각각 수소이고;
- [0377] R^{20d} 및 R^{20e}는 각각 독립적으로 수소 및 할로, 예를 들면 플루오르 또는 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0378] R^{18h}, R¹⁸ⁱ, R^{18j} 및 R^{18k}는 각각 독립적으로 수소 및 할로, 예를 들면 플루오르 또는 클로로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0379] R^{21c} 및 R^{21d}는 각각 독립적으로 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0380] L^2 는 알킬레닐, 헤테로알킬레닐, $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0381] L^2 는 존재하지 않고;

[0382] A^4 는 5원 헤테로아릴레닐 및 6원 헤�테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0383] A^4 는 존재하지 않고;

[0384] W 는 페닐레닐, 5원 헤테로아릴레닐, 6원 헤�테로아릴레닐, 헤테로시클레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0385] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

[0386] n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0387] u 는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0388] v 는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0389] Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

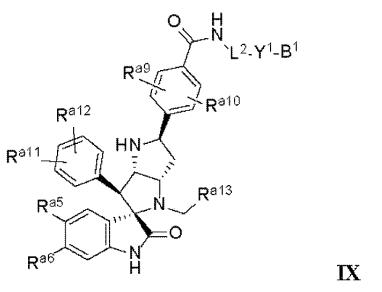
[0390] Y^1 는 존재하지 않고;

[0391] 여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소 원소는 L^2 에 부착되어있고;

[0392] R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0393] B^1 은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼이다.

[0394] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IX으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0395]

[0396] 여기서 R^{a5} , R^{a6} , R^{a11} 및 R^{a12} 는 각각 독립적으로 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0397] R^{a9} 및 R^{a10} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, C_{1-4} 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0398] R^{a13} 는 수소, C_{1-4} 알킬 및 C_{3-8} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0399] L^2 는 알킬레닐, 헤테로알킬레닐, $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

- [0400] L^2 는 존재하지 않고;
- [0401] A^4 는 5원 헤테로아릴레닐 및 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0402] A^4 는 존재하지 않고;
- [0403] W 는 페닐레닐, 5원 헤테로아릴레닐, 6원 헤테로아릴레닐, 헤테로시클레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0404] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;
- [0405] n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;
- [0406] u 는 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0407] v 는 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0408] Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0409] Y^1 는 존재하지 않고;
- [0410] 여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소 원소는 L^2 에 부착되어있고;
- [0411] R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0412] B^1 은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼이다.
- [0413] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 X으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:
- X ,
- [0414]
- [0415] 여기서 X^2 는 $-C(=O)N(H)-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$ 및 $-C\equiv C-$;
- [0416] L^2 알킬레닐, 헤테로알킬레닐, $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0417] L^2 는 존재하지 않고;
- [0418] A^4 는 5원 헤테로아릴레닐 및 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0419] A^4 는 존재하지 않고;
- [0420] W 는 페닐레닐, 5원 헤테로아릴레닐, 6원 헤테로아릴레닐, 헤테로시클레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0421] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;
- [0422] n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;
- [0423] u 는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0424] v는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0425] Y¹는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

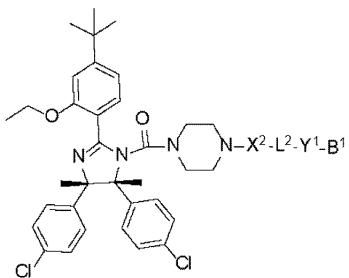
[0426] Y¹는 존재하지 않고;

[0427] 여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소 원소는 L²에 부착되어있고;

[0428] R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} 및 R^{2f}는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0429] B¹은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼이다.

[0430] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 XI으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



XI ,

[0431] [0432] 여기서 X²는 $-C(=O)N(H)-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$ 및 $-C\equiv C-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0433] L²는 알킬레닐, 헤테로알킬레닐, $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_u-O-(CH_2)_v-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0434] L²는 존재하지 않고;

[0435] A⁴는 5원 헤테로아릴레닐 및 6원 헤�테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0436] A⁴는 존재하지 않고;

[0437] W는 페닐레닐, 5원 헤테로아릴레닐, 6원 헤테로아릴레닐, 헤테로시클레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0438] m는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

[0439] n는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0440] u는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0441] v는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0442] Y¹는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0443] Y¹는 존재하지 않고;

[0444] 여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소 원소는

L^2 에 부착되어있고;

[0445] R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0446] B^1 은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼이다.

[0447] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0448] 여기서 Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$ 및 $-N(R^{2b})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0449] Y^1 는 존재하지 않는다.

[0450] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 Y^1 는 $-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH_2-$ 이다.

또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-O-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH=CH-$ 이다.

[0451] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0452] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-98이고;

[0453] Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$ 및 $-N(R^{2b})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0454] Y^1 는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-O-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH=CH-$ 이다.

[0455] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0456] 여기서 A^1 는 A-99이고;

[0457] Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$ 및 $-N(R^{2b})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0458] Y^1 는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-O-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH=CH-$ 이다.

[0459] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0460] 여기서 A^1 는 A-100이고;

[0461] Y^1 는 $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-O-$ 및 $-N(R^{2b})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0462] Y^1 는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-O-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-N(H)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y^1 는 $-CH=CH-$ 이다.

[0463] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

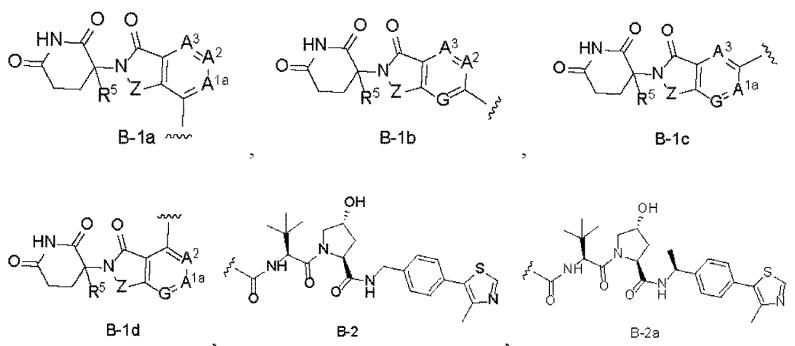
[0464] 여기서 A¹는 A-101이고;

[0465] Y¹는 -C≡C-, -CH=CH-, -CH₂-,-O- 및 -N(R^{2b})-으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

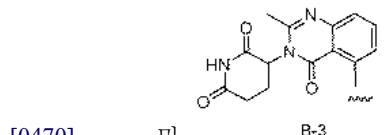
[0466] Y¹는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y¹는 -C≡C-이다. 또 다른 실시형태에서, Y¹는 -CH₂-이다. 또 다른 실시형태에서, Y¹는 -O-이다. 또 다른 실시형태에서, Y¹는 -N(H)-이다. 또 다른 실시형태에서, Y¹는 존재하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, Y¹는 -CH=CH-이다.

[0467] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0468] 여기서 B¹는 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0469]



[0470] 및 .

[0471] A^{1a}는 -C(R^{16a})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0472] A²는 -C(R^{16b})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0473] A³는 -C(R^{16c})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0474] G는 -C(R^{16d})= 및 -N=으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0475] Z는 -CH₂- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0476] R⁵는 수소, 메틸 및 플루오르로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0477] R^{16a}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0478] R^{16b}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0479] R^{16c}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0480] R^{16d}는 수소, 할로 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

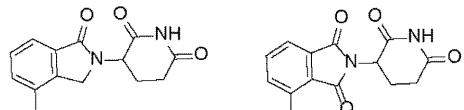
[0481] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의

약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

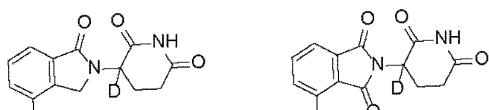
- [0482] 여기서 B^1 는 B-1a, B-1b, B-1c 또는 B-1d이고, R^5 는 부분적 또는 전체적으로 수소의 동위 원소로 강화된다. 예를 들면 R^5 는 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 중수소이다.

- [0483] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

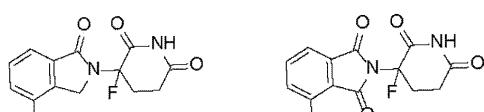
- [0484] 여기서 B^1 은 B-1a이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 은 B-1b이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 은 B-1c이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 은 B-1d이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 은 B-2이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 은 B-3이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 은 B-4이다.



른 실시형태에서, B^1 는 $\sim\!\sim$ 또는 $\sim\!\sim$ 이다.



또 다른 실시형태에서 B^1 는 또는 이다.



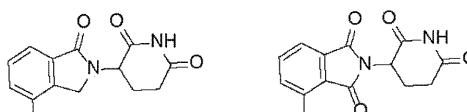
또 다른 식시형태에서 B^1 는 $\sim\sim$ 또는 $\sim\sim$ 이다

- [0487] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

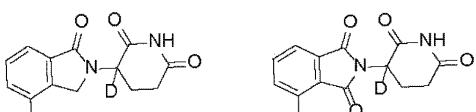
- [0488] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-93이고, B^1 는 B-1a, B-2 또는 B-3이다.

- [0489] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

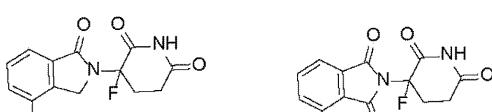
- [0490] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-98이고, B^1 는 B-1a이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 는 B-2이다. 또 다-



를 실시형태에서 B_1^1 은 B_{-3} 이다. 또 다른 실시형태에서 B_1^1 은 $\frac{1}{\sqrt{3}}$ 이다.



또 다른 식시현태에서 B^1 는 또는 이다.

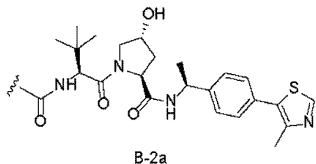


또 다른 실시형태에서, B^1 는 또는 이다.

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화학물을 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화학물 및 이의

약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

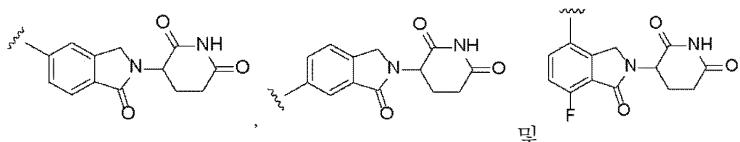
[0494] 여기서 B¹는 B-2a이다:



[0495]

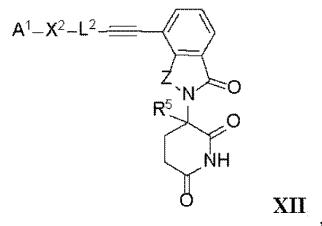
[0496] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0497] 여기서 B¹는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0498]

[0499] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 XII으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0500]

[0501] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-101이고;

[0502] Z는 -CH₂- 및 -C(=O)-으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0503] R⁵는 수소, 메틸 및 플루오르로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0504] X²는 -N(H)C(=O)-, -C(=O)N(H)-, -C(=O)N(H)S(O)₂-, -N(H)C(=O)N(H)-, -N(H)C(=O)O-, -OC(=O)N(H)-, -C(=O)-, -SO₂- , -O-, -N(H)-, -SO₂N(H)-, -N(H)SO₂- , -CH₂- , -CH=CH- 및 -C≡C-으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0505] L²는 알킬레닐 및 헤테로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0506] L²는 존재하지 않는다

[0507] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 XII으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-10, A-11, A-15, A-28, A-48, A-69, A-86, A-93, A-98, A-99 및 A-101으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0508] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 XII으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-35, A-56, A-99, A-100 및 A-101으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0509] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 XII으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 A-10이다.

[0510] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XII 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

- [0511] 여기서 L^2 는 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, W는 페닐레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 6원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 헤테로시클레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 시클로알킬레닐이다.
- [0512] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XII 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:
- [0513] 여기서 L^2 는 C_{1-12} 알킬레닐이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_4CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_5CH_2-$ 및 $-CH_2(CH_2)_6CH_2-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 및 $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-91이다.
- [0514] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:
- [0515] 여기서 L^2 는 3- 내지 12원의 헤테로알킬레닐이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 $-(CH_2)_sO-(CH_2CH_2O)_p-(CH_2)_q-$ 및 $-(CH_2)_rO-(CH_2)_s-O(CH_2)_t-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 n은 2 또는 3이고; p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; q는 2 또는 3이고; r은 2, 3 또는 4이고; s는 3, 4 또는 5이고; t는 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$,
- [0516] $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2-$,
- [0517] $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2-$,
- [0518] $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_4CH_2CH_2-$,
- [0519] $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$,
- [0520] $-CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_8CH_2CH_2-$,
- [0521] $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$,
- [0522] $-CH_2CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_2CH_2CH_2CH_2-$ 및
- [0523] $-CH_2CH_2CH_2O(CH_2)_4OCH_2CH_2CH_2-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-91이다.
- [0524] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:
- [0525] 여기서 A¹는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-91이고;
- [0526] L¹는 $-X^1-L^2-Y^1-$ 이고;
- [0527] X¹는 존재하지 않고;
- [0528] L²는 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 및 $-A^4-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0529] A⁴는 존재하지 않는다.
- [0530] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 또는 용매화물이다:

[0531] 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-58 내지 A-91이고;

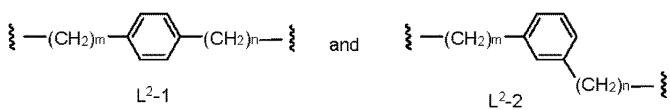
[0532] L^1 는 $-X^1-L^2-Y^1-$ 이고;

[0533] X^1 는 존재하지 않고;

[0534] L^2 는 알킬레닐 및 헤테로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0535] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0536] 여기서 L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0537]

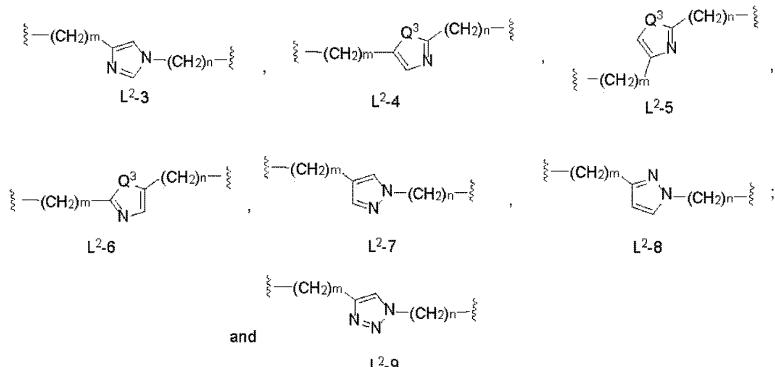
[0538] 또 다른 실시형태에서, A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m 은 0이다. 또 다른 실시형태에서, n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-1 이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-2 이다.

[0539]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0540]

여기서 L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0541]

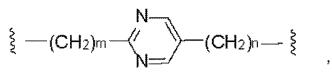
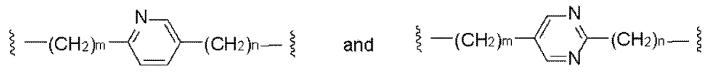
[0542] Q^3 는 $-O-$, $-S-$ 및 $-N(R^6)$ -으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m 은 0이다. 또 다른 실시형태에서, n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 또 다른 실시형태에서, n 은 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-3 이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-4 이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-5 이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-6 이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-7 이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-8 이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L^2-9 이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 $(CH_2)_n$ -기는 Y^1 에 부착되어 있다. 또 다른 실시형태에서, 상기 $(CH_2)_m$ -기는 Y^1 에 부착되어 있다.

[0543]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0544]

여기서 L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

L²-10L²-11L²-12L²-13

[0545]

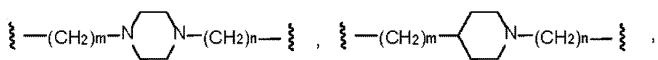
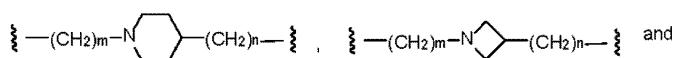
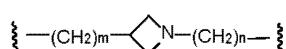
또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m은 0이다. 또 다른 실시형태에서, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 또 다른 실시형태에서, n은 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-10이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-11이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-12이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-13이다.

[0547]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0548]

여기서 L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

L²-14L²-15L²-16L²-17L²-18

[0549]

또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시형태에서, n은 0이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-14이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-15이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-16이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-17이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-18이다.

[0551]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0552]

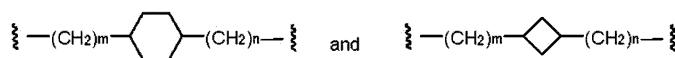
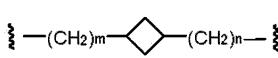
여기서 L²는 L²-16 및 L²-17으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, m은 0이고, n은 0 또는 1이다. 또 다른 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3이고, n은 0 또는 1이다.

[0553]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0554]

여기서 L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

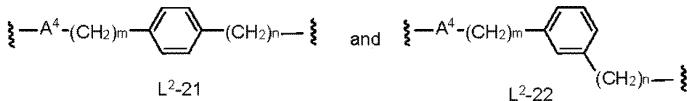
L²-19L²-20

[0555]

또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시형태에서, n은 1 또는 2이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-19이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-20이다.

[0557] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0558] 여기서 L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

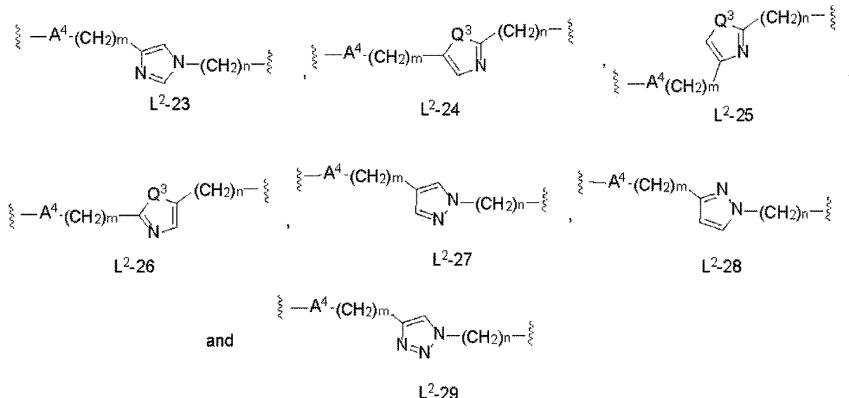


[0559]

[0560] 또 다른 실시형태에서, A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m 은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-21이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-22이다. 또 다른 실시형태에서, A^4 는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, A^4 는 6원 헤테로아릴레닐이다.

[0561] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0562] 여기서 L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

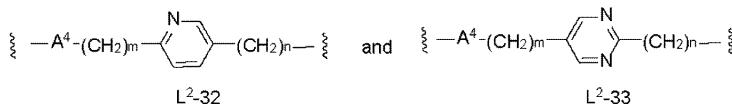
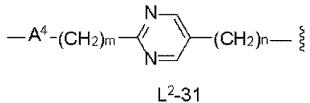


[0563]

[0564] Q^3 는 $-O-$, $-S-$ 및 $-N(R^6)$ -으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^6 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, m 은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, n 은 1, 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시형태에서, n 은 2, 3 또는 4이다. L^2 는 L²-23이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-24이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-25이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-26이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-27이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-28이다. 또 다른 실시형태에서, L^2 는 L²-29이다. A^4 는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, A^4 는 6원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, $(CH_2)_n$ 기는 Y^1 에 부착되어 있다. 또 다른 실시형태에서, $(CH_2)_m$ 기는 Y^1 에 부착되어 있다.

[0565] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0566] 여기서 L^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

L²-33

[0567]

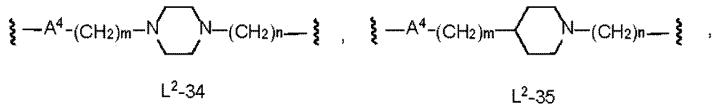
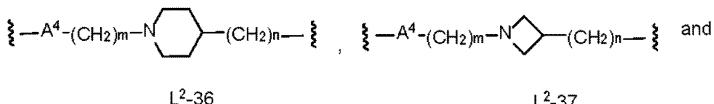
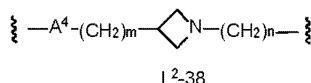
또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, n은 1, 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시 형태에서, n은 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-30이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-31이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-32이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-33이다. 또 다른 실시형태에서, A⁴는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, A⁴는 6원 헤테로아릴레닐이다.

[0569]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0570]

여기서 L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

L²-35L²-37

[0571]

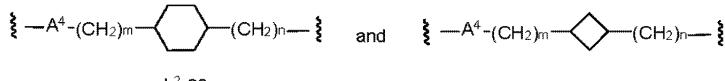
또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시 형태에서, n은 0, 1 또는 2이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-34이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-35이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-36이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-37이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-38이다. 또 다른 실시형태에서, A⁴는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, A⁴는 6원 헤테로아릴레닐이다.

[0573]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0574]

여기서 L²는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

L²-40

[0575]

또 다른 실시형태에서, A¹는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다. 또 다른 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 또 다른 실시 형태에서, n은 1 또는 2이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-39이다. 또 다른 실시형태에서, L²는 L²-40이다. 또 다른 실시형태에서, A⁴는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, A⁴는 6원 헤테로아릴레닐이다.

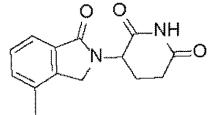
[0577]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의

약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 L^1 는 $-X^1-L^2-Y^1$ -이고; X^1 는 X이고; L^2 는 L이고; Y^1 은 Y이고, X, L 및 Y는 화학식 I 과 관련하여 정의된 바와 같다. 또 다른 실시형태에서, A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이다.

[0578] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 A이고, A는 화학식 I 과 관련하여 정의된 바와 같다.

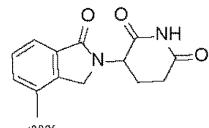
[0579] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 VII-XI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 B^1 는 B-1a이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 는 B-2이다.



또 다른 실시형태에서, B^1 는 B-3이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 는

이다.

[0580] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 어느 하나 이상의 A-17 내지 A-91이고, B^1 는 B-1a이다. 또 다른 실시형태에



서, B^1 는 B-2이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 는 B-3이다. 또 다른 실시형태에서, B^1 는

이다.

[0581] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 스피로-옥신돌 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다. 일부 실시형태에서, 스피로-옥신돌 MDM2 억제제는 미국특허 7,759,383; 7,737,174; 8,518,984; 8,680,132; 또는 8,629,14에 청구 및/또는 기재되어있다. 일부 실시 형태에서, 스피로-옥신돌 MDM2 억제제는 US 2015/0291611, US 2016/0000764 또는 US 2016/0052938에 청구 및/또는 개시되어있다.

[0582] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 시스-이미다졸린 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0583] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 치환된 피페리딘 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0584] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 스피로인돌리논 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0585] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 옥신돌 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0586] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A^1 는 디페닐-디히드로-이미다조피리디논 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0587] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 이미다조티아졸 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0588] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 5-데자플라빈(Deazaflavin) MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0589] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 벤조디아제핀 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0590] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 이소인돌린-1-온 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0591] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 보론산MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

[0592] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A으로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A¹는 웹티드성 MDM2 억제제의 1가 라디칼이다.

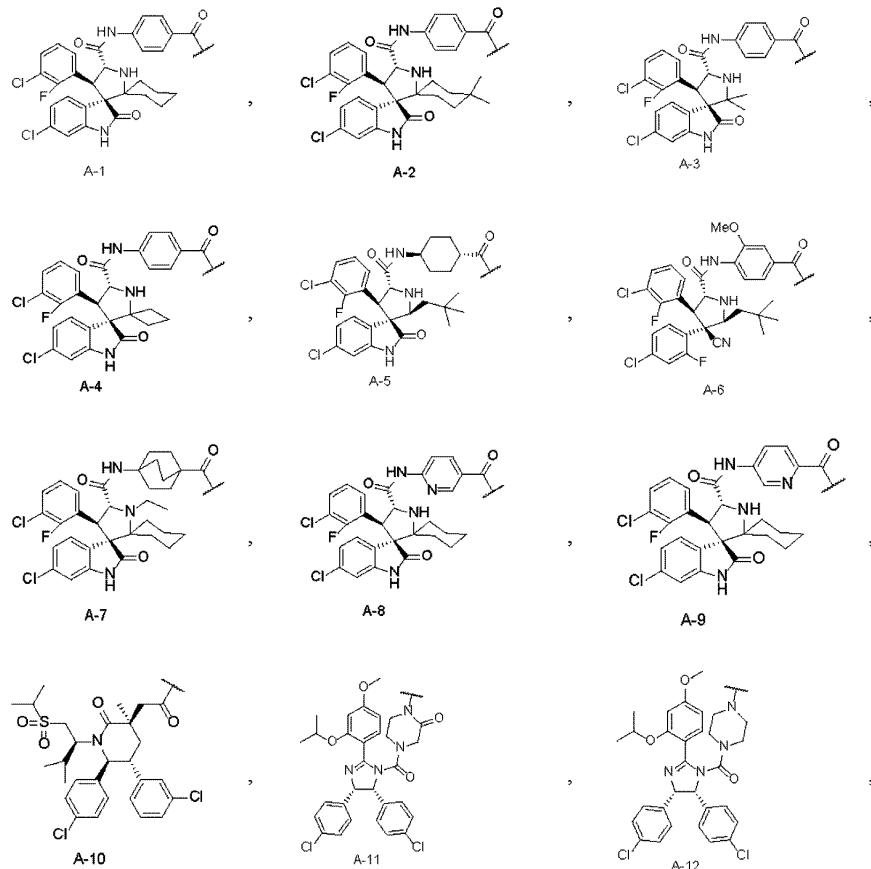
[0593] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



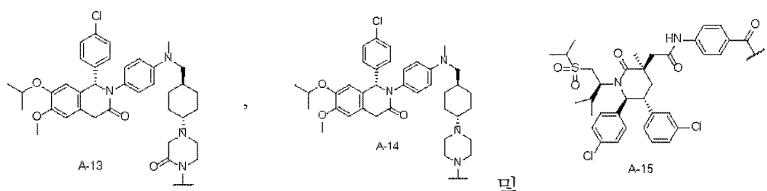
[0594]

I

여기서 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

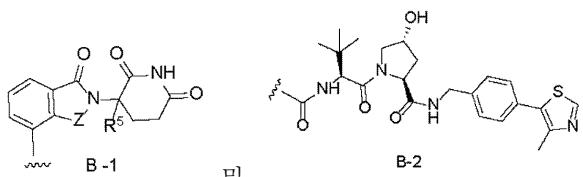


[0597]



[0598]

B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0600]

X는 $-N(R^{2a})-$, $\text{---}N(\text{C}_1\text{H}_2\text{O})\text{---}$ 및 $\text{---}N(\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{---}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0602] X는 존재하지 않고;

[0603] 상기

[0604] $\text{---}N(\text{C}_1\text{H}_2\text{O})\text{---}$ 의 $-N(\text{H})-$ 는 L에 부착되어 있고 및 $\text{---}N(\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{---}$ 의 $-O-$ 는 L에 부착되어 있고;[0605] L은 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 및 $-(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0606] W는 선택적으로 치환된 페닐레닐, 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴레닐 및 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0607] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

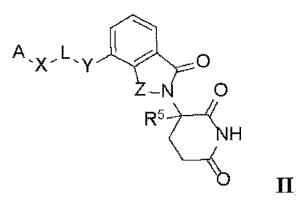
[0608] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0609] Y는 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-N(\text{R}^{2b})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2c})-$, $-N(\text{R}^{2d})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$, 및 $-N(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0610] Y는 존재하지 않고;

[0611] 상기 $-N(\text{R}^{2d})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 및 $-N(\text{R}^{2e})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{2c})-$ 의 탄소원소는 L에 부착되어 있고;[0612] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;[0613] Z는 $-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;[0614] R^5 는 수소, 메틸 및 플루오르로 이루어진 군으로부터 선택되며, B가 B-2일 때, Y는 존재하지 않는다.

[0615] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



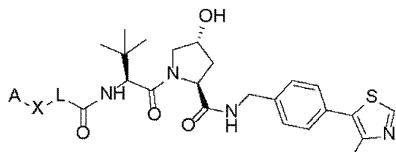
[0616]

[0617] 여기서 A, X, L, Y, Z 및 R⁵는 화학식 I 과 관련하여 정의된 바와 같다. 또 다른 실시형태에서, R⁵는 수소이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 -CH₂-이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 -C(=O)-이다.

[0618] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 Y는 -C≡C-, -O-, -N(H)-, -C(=O)N(H)-, -N(H)C(=O)CH₂O- 및 -N(H)C(=O)CH₂N(H)-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, Y는 -C≡C-, -O- 및 -N(H)-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, Y는 -C≡C- 및 -N(H)-으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0619] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 Y는 존재하지 않는다.

[0620] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



III.

[0621] 여기서 A, X 및 L은 화학식 I 과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0623] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 X는 -N(H)-, 및 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0624] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 L은 C₁₋₁₂알킬레닐이다. 또 다른 실시형태에서, L은 -CH₂- , -CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂- , -CH₂(CH₂)₂CH₂- , -CH₂(CH₂)₃CH₂- , -CH₂(CH₂)₄CH₂- , -CH₂(CH₂)₅CH₂- 및 -CH₂(CH₂)₆CH₂-으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0625] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 L은 3- 내지 20원의 헤테로알킬레닐이다. 또 다른 실시 형태에서, L은 -(CH₂)_oO-(CH₂CH₂O)_p-(CH₂)_q- 및 -(CH₂)_rO-(CH₂)_s-O(CH₂)_t-으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 o는 2 또는 3이고; p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; q는 2 또는 3이고; r은 2, 3 또는 4이고; s는 3, 4 또는 5이고; t는 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, L은 -CH₂CH₂OCH₂CH₂-,

[0626] -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂- ,

[0627] -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂- ,

[0628] -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₄CH₂CH₂- ,

[0629] -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₅CH₂CH₂- ,

[0630] -CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₆CH₂CH₂- ,

[0631] -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂- ,

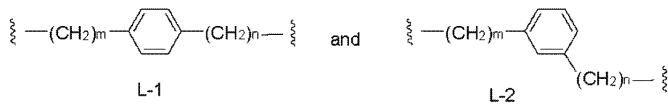
[0632] -CH₂CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂CH₂- 및

[0633] -CH₂CH₂CH₂O(CH₂)₄OCH₂CH₂CH₂-으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0634] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 L은 -(CH₂)_m-W-(CH₂)_n-이다. 또 다른 실시형태에서, W는

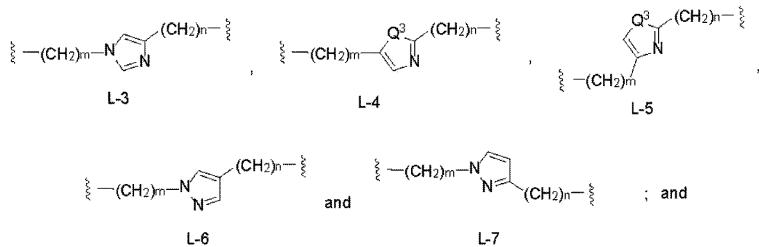
페닐레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 6원 헤테로아릴레닐이다.

[0635] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0636]

[0637] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0638]

[0639] Q³는 -O-, -S-, 및 -N(R⁶)-으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0640] R⁶는 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0641]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0642]

[0643] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A는 A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8 및 A-9로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-1이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-2이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-3이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-4이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-5이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-6이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-7이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-8이다. 또 다른 실시형태에서, A는 A-9이다.

[0644]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A는 A-10 및 A-15으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0645]

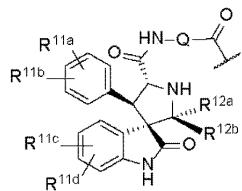
또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A는 A-11 및 A-12이다.

[0646]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A는 A-13 및 A-14이다.

[0647]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



[0648] 여기서 A는 A-16이다.

[0649] R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} 및 R^{11d} 는 각각 독립적으로 수소, 클로로 및 플루오르로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0650] R^{12a} 및 R^{12b} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

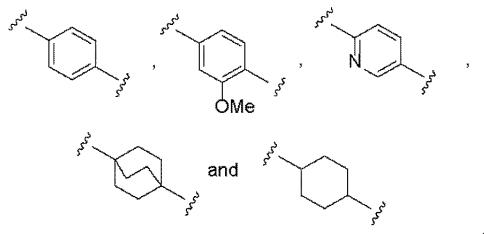
[0651] R^{12a} 및 R^{12b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 8원의 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[0652] Q는 치환된 페닐레닐, 선택적으로 치환된 헤테로아릴레닐 및 시클로알킬레닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0653] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A는 A-16이고, R^{12b} 는 C_{1-6} 알킬이고, R^{12a} 는 수소이다.

[0654] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A는 A-16, 및 R^{12a} 및 R^{12b} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 6원의 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성한다.

[0655] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다: 여기서 A는 A-16, 및 Q는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



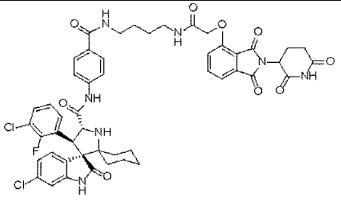
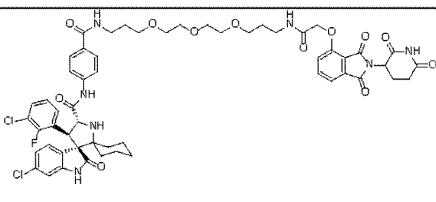
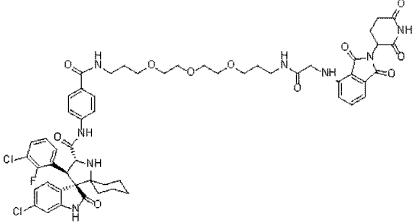
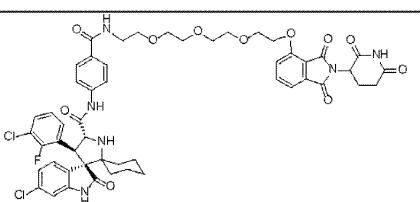
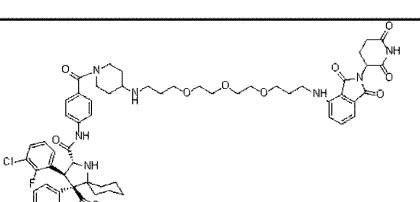
[0656]

[0657] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 표 1의 어느 하나 이상의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다.

표 1

Cpd. 번호	구조

[0658]

1	
2	
3	
4	
5	

[0659]

6	
7	
8	
9	
10	

[0660]

11	
12	
13	
14	
15	

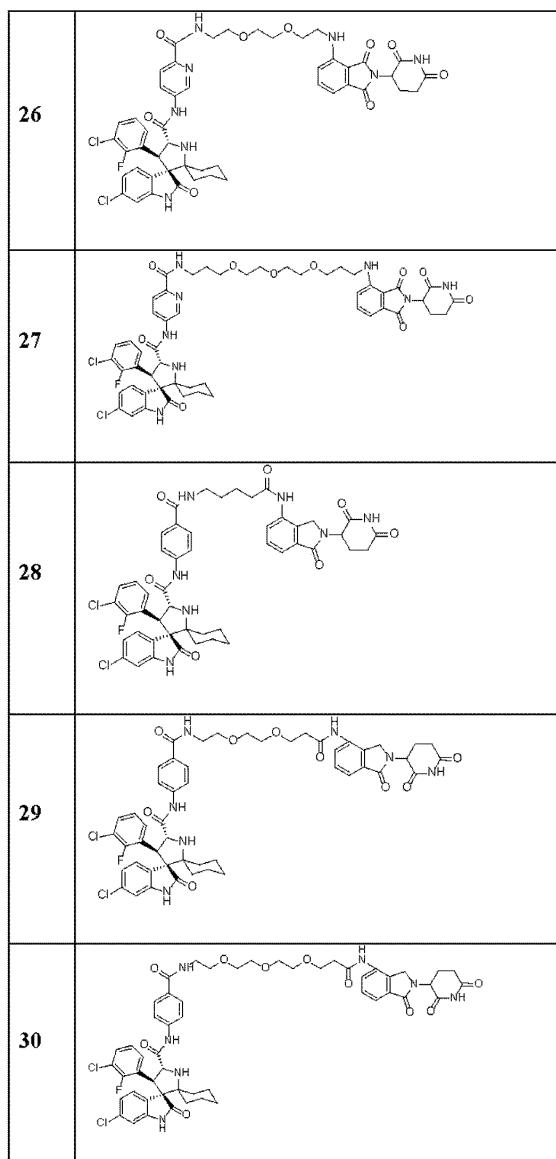
[0661]

16	
17	
18	
19	
20	

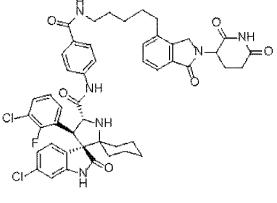
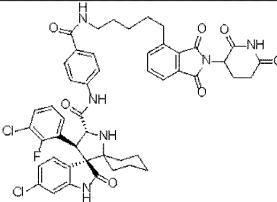
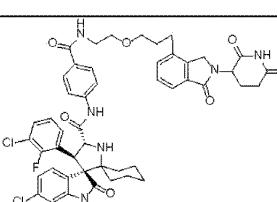
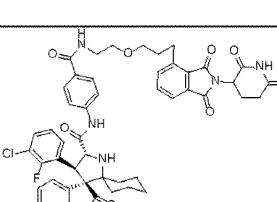
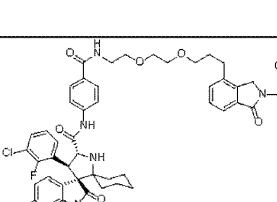
[0662]

21	
22	
23	
24	
25	

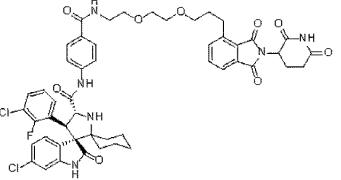
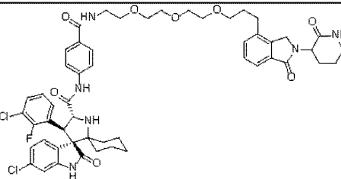
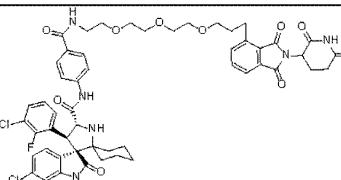
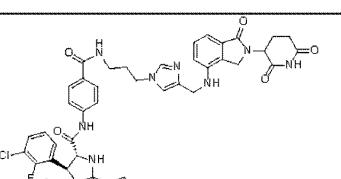
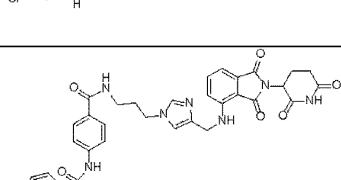
[0663]



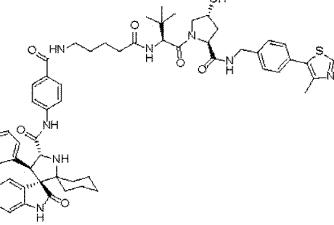
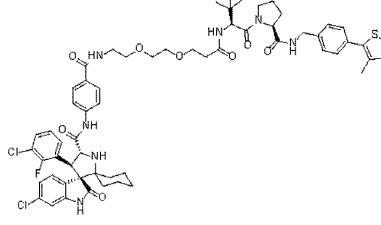
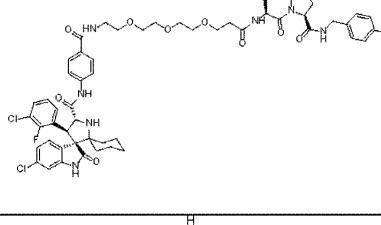
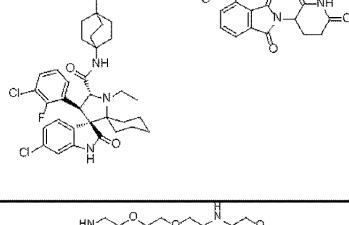
[0664]

31	
32	
33	
34	
35	

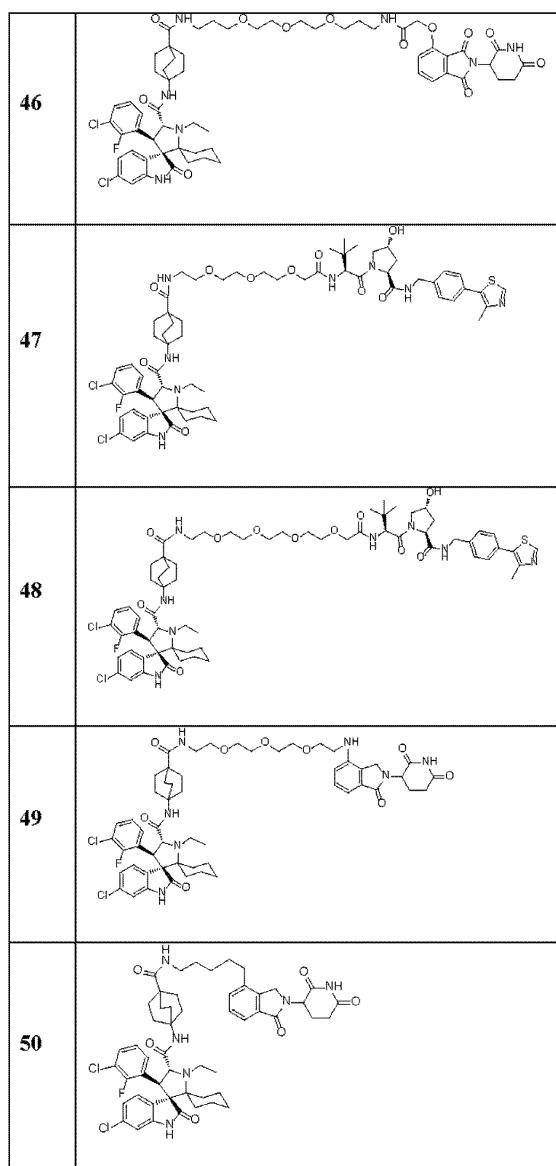
[0665]

36	
37	
38	
39	
40	

[0666]

41	
42	
43	
44	
45	

[0667]



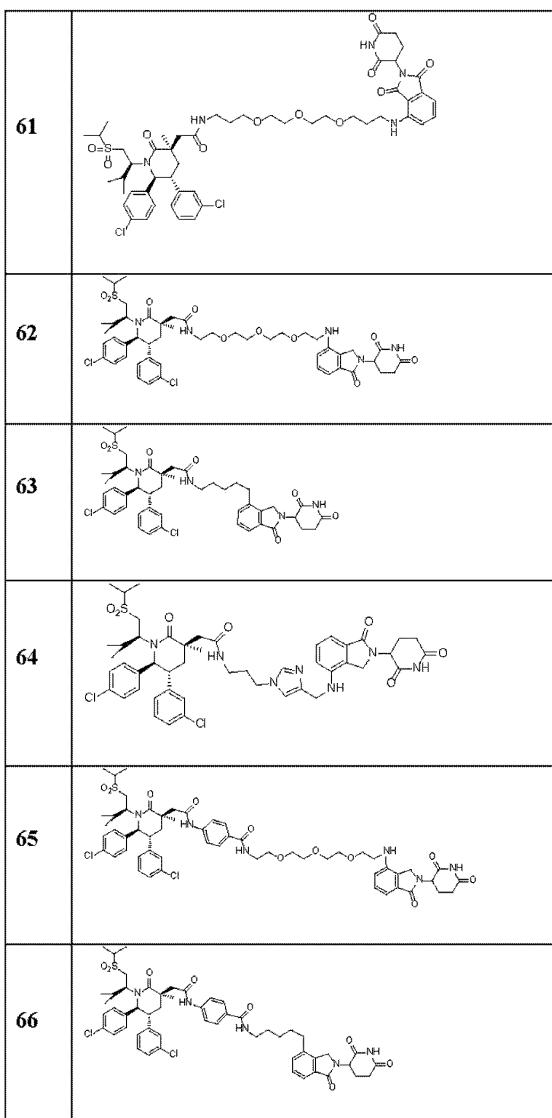
[0668]

51	
52	
53	
54	
55	

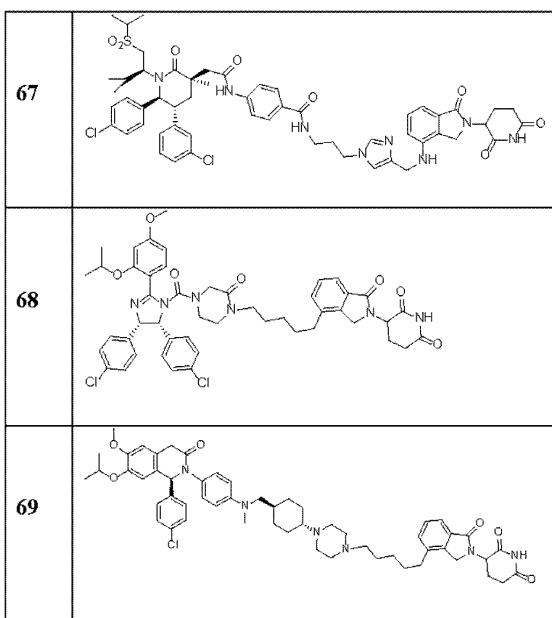
[0669]

56	
57	
58	
59	
60	

[0670]



[0671]

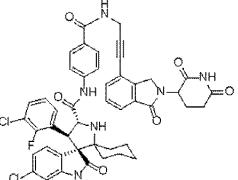


[0672]

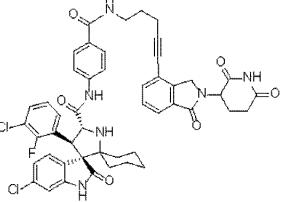
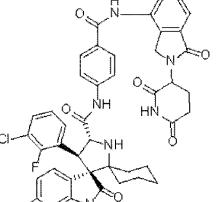
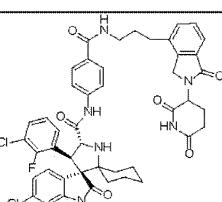
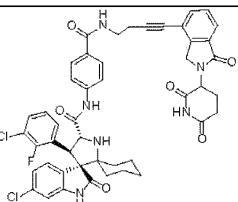
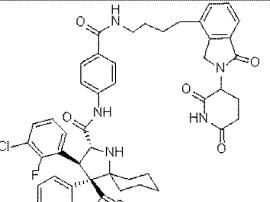
[0673] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 표 1A의 어느 하나 이상의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한

염 및 용매화물이다.

[0674] [표 1A]

Cpd. 번호	구조
146	

[0675]

147	
148	
149	
150	
151	

[0676]

152	
153	
154	
155	
156	

[0677]

157	
158	
159	
160	
161	

[0678]

162	
163	
164	
165	
166	
167	

[0679]

168	
169	
170	
171	
172	
173	

[0680]

174	
175	
176	
177	
178	
179	

[0681]

[0682]

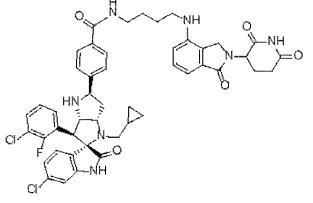
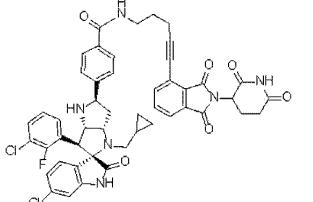
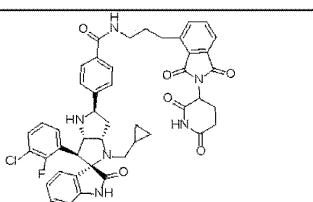
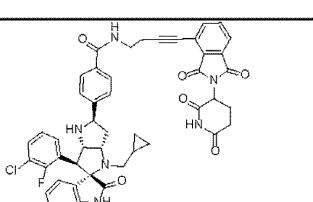
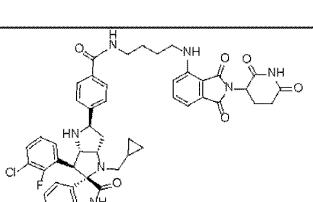
또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 표 1B의 어느 하나 이상의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다.

[0683]

[표 1B]

Cpd. 번호	구조
180	
181	
182	

[0684]

183	
184	
185	
186	
187	

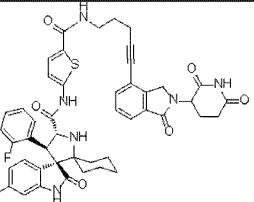
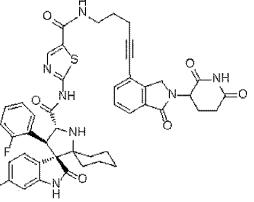
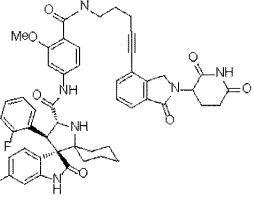
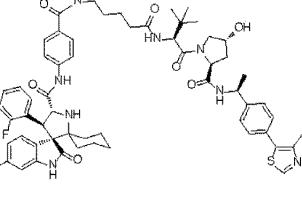
[0685]

[0686]

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 표 1C의 어느 하나 이상의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다.

[0687]

[표 1C]

Cpd. 번호	구조
188	
189	
190	
191	

[0688]

192	
193	
194	
195	
196	

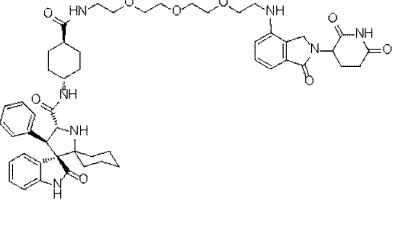
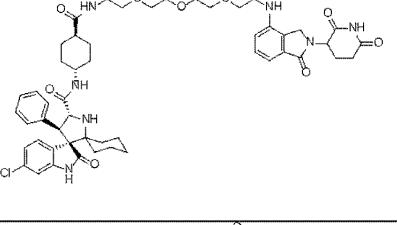
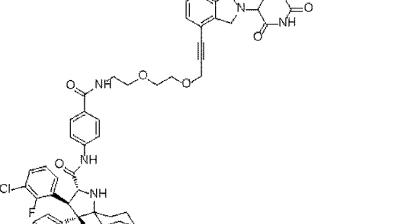
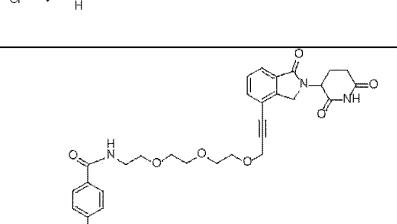
[0689]

197	
198	
199	
200	
201	

[0690]

202	
203	
204	
205	
206	
207	

[0691]

208	
209	
210	
211	

[0692]

212	
213	
214	
215	

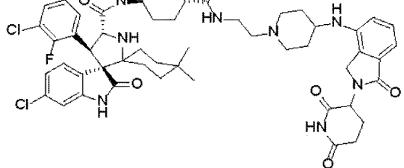
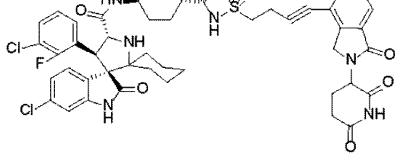
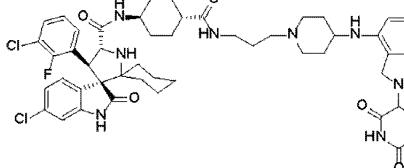
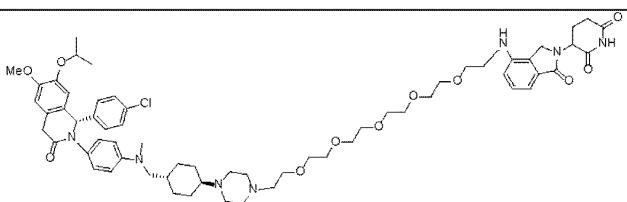
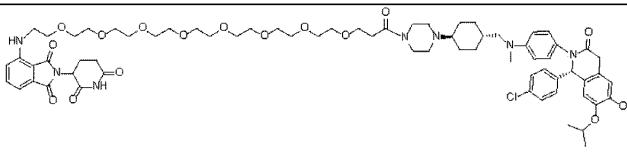
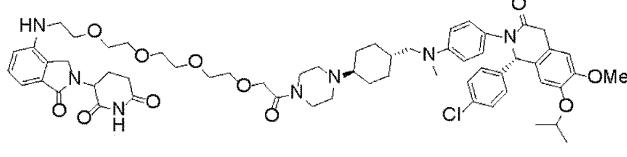
[0693]

216	
217	
218	
219	

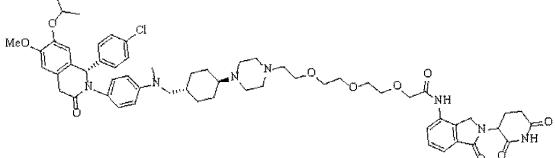
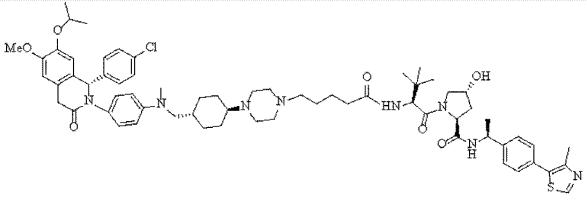
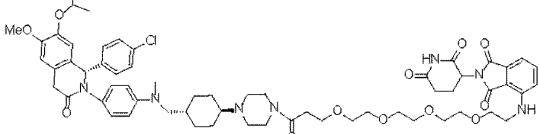
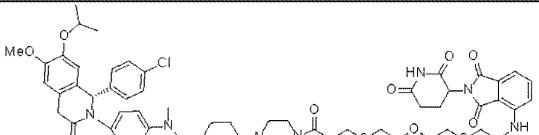
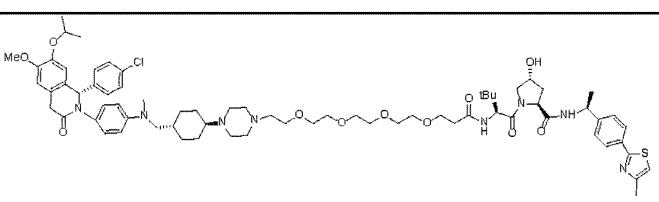
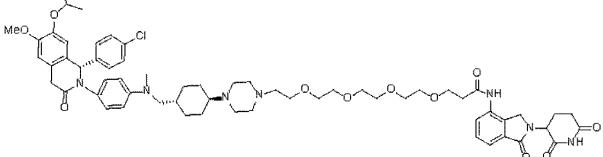
[0694]

220	
221	
222	
223	
224	
225	

[0695]

226	
227	
228	
229	
230	
231	

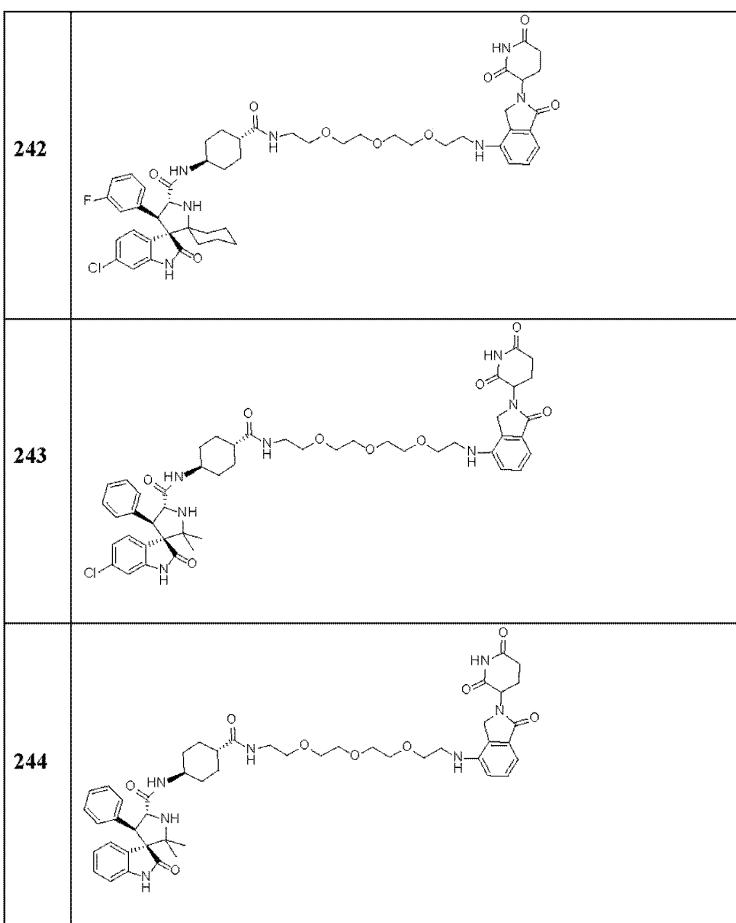
[0696]

232	
233	
234	
235	
236	
237	

[0697]

238	
239	
240	
241	

[0698]



[0699]

[0700]

본 발명의 중간체는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있는 화합물이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 IV로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다:



[0701]

[0702]

여기서 B는 $\sim\sim$ B-1 뜻 B-2 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X는 $-N(\mu, \sigma^2)$, — 및 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0704]

X는 존재하지 않고;

여기서 의 $-N(H)-$ 는 L에 부착되어 있고, 및 의 $-O-$ 는 L에 부착되어 있고;

[0706]

L 은 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0707]

W는 선택적으로 치환된 페닐레닐, 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴레닐 및 선택적으로 치환된 6원 헤�테로아릴레닐로 이루어지 국으로부터 서태되고:

[0708]

만일 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7을 고정

n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

Y는 $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$, 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

Y는 존재하지 않고;

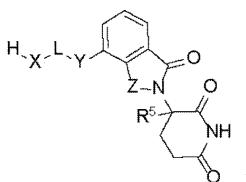
여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소원소는 L에 부착되어 있고;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c-} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 $-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소, 메틸 및 플루오르로 이루어진 군으로부터 선택되되, B가 B-2일 때, Y는 존재하지 않는다.

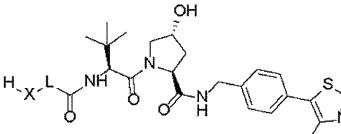
다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 V로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다:



○ V

또 다른 실시형태에서, R^5 는 수소이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 $-CH_2-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 $-C(=O)-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(H)C(=O)CH_2N(H)-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, Y는 $-C\equiv C-$, $-O-$ 및 $-N(H)-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, Y는 존재하지 않는다.

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 VI로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다:



또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 IV-VI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다: 여기서 X는 $-N(H)-$,  및 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 IV-VI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다: 여기서 L은 C₁₋₁₂알킬레닐이다. 또 다른 실시형태에서, L은 -CH₂-,-CH₂CH₂-,-CH₂CH₂CH₂-,-CH₂(CH₂)₂CH₂-,-CH₂(CH₂)₃CH₂-,-CH₂(CH₂)₄CH₂-,-CH₂(CH₂)₅CH₂- 및 -CH₂(CH₂)₆CH₂-으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

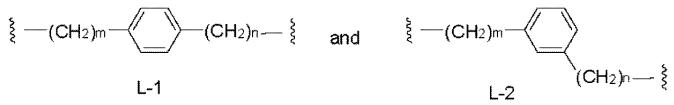
또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 IV-VI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다: 여기서 L은 3- 내지 20원의 헤테로알킬레닐이다. 또 다른 실시형태에서, L은 $-(\text{CH}_2)_o\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-(\text{CH}_2)_q-$ 및 $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{O}(\text{CH}_2)_t-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 o는 2 또는 3이고; p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고; q는 2 또는 3이고; r은 2, 3 또는 4이고; s는 3, 4 또는 5이고;

t 는 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, L 은

- [0724] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0725] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0726] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0727] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0728] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0729] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0730] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0731] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 - [0732] $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}$

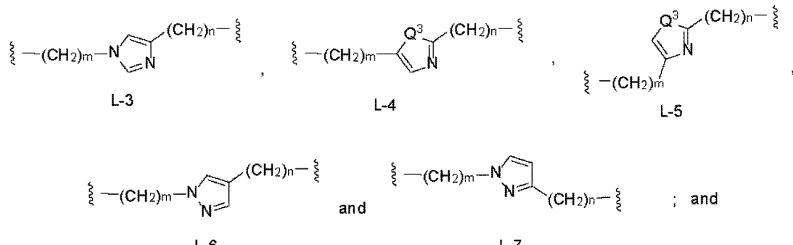
또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 IV-VI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다: 여기서 L은 $-(\text{CH}_2)_m-\text{W}-(\text{CH}_2)_n-$ 이다. 또 다른 실시형태에서, W는 폐닐레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 5원 헤테로아릴레닐이다. 또 다른 실시형태에서, W는 6원 헤�테로아릴레닐이다.

- [0734] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 IV-VI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다: 여기서 L은



- [0735] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

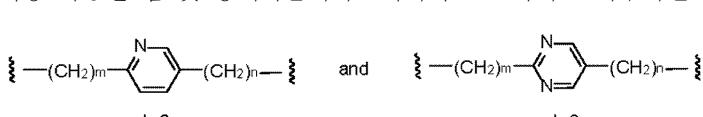
또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 화학식 IV-VI 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다: 여기서 L은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



- [0737] L-6 L-7

Q^3 는 $-O-$, $-S-$ 및 $-N(R^6)$ -으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

R^6 은 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

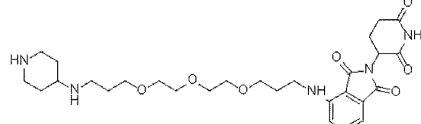
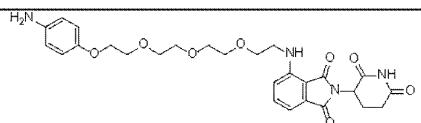
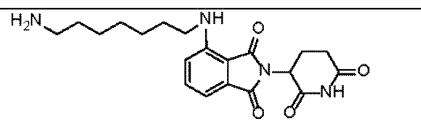
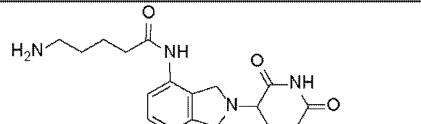
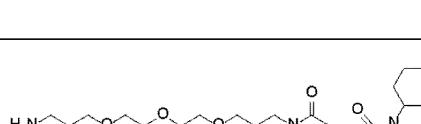
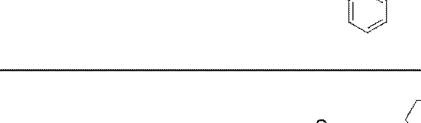
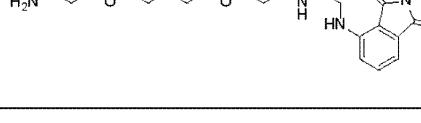


- [0741] L-8 L-9 .
[0742] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 중간체는 표 2의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이다.

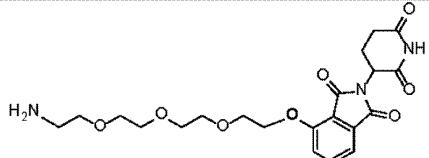
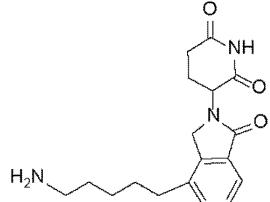
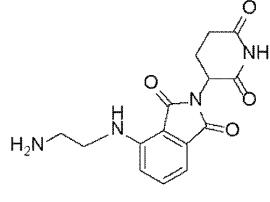
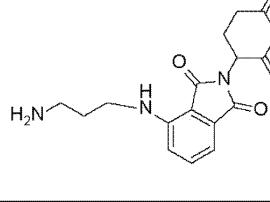
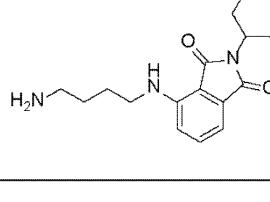
표 2

Cpd. 번호	구조
---------	----

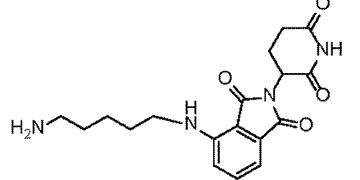
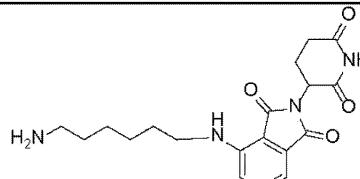
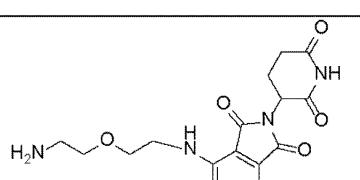
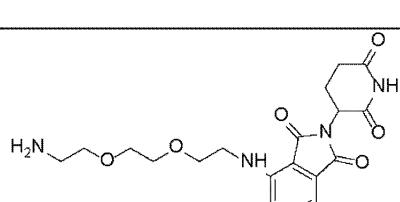
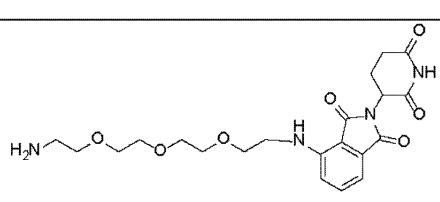
[0743]

70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

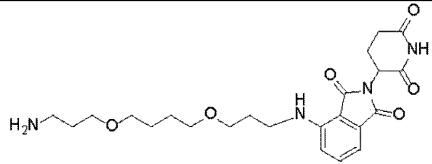
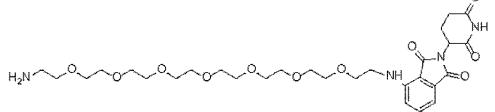
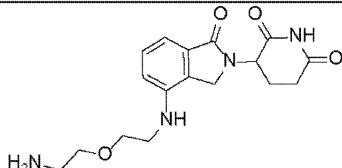
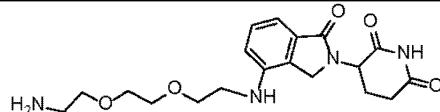
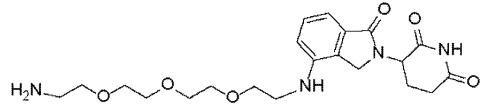
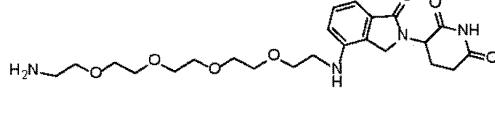
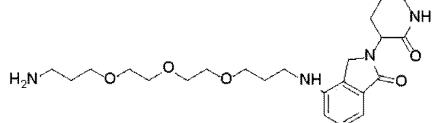
[0744]

77	
78	
79	
80	
81	

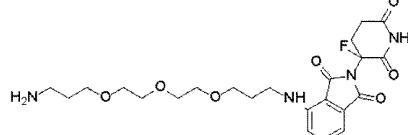
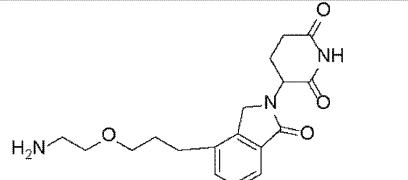
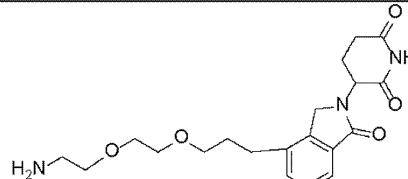
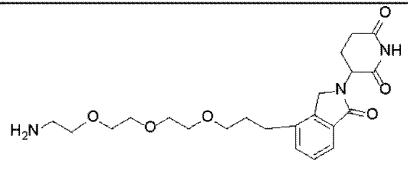
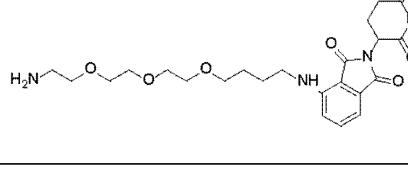
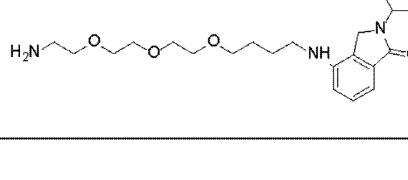
[0745]

82	
83	
84	
85	
86	

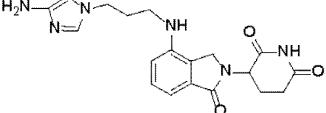
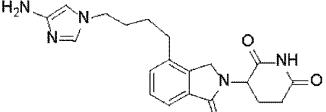
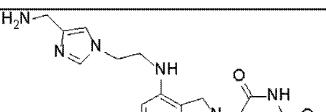
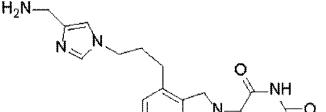
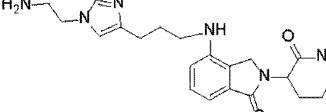
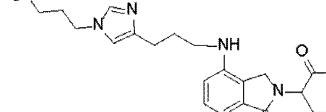
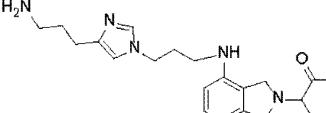
[0746]

87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

[0747]

94	
95	
96	
97	
98	
99	

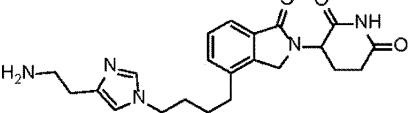
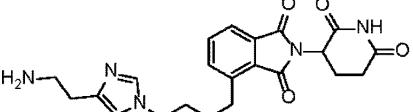
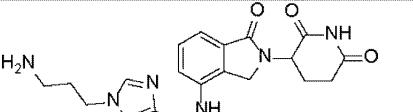
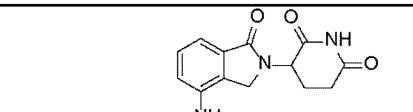
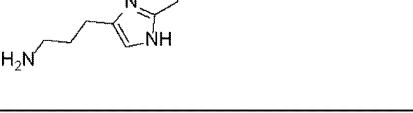
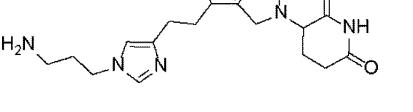
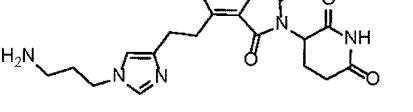
[0748]

100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

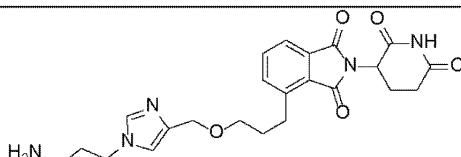
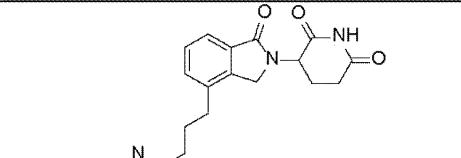
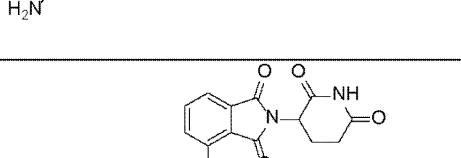
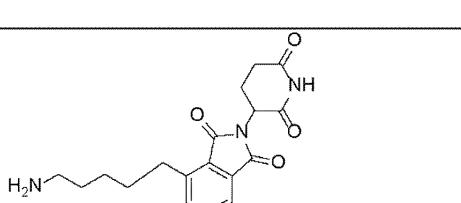
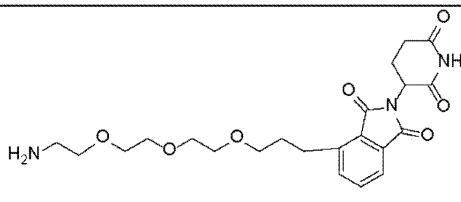
[0749]

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

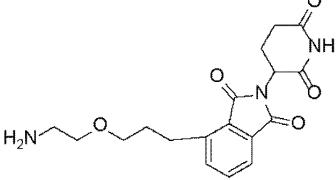
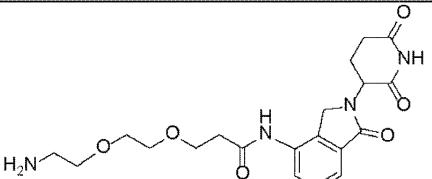
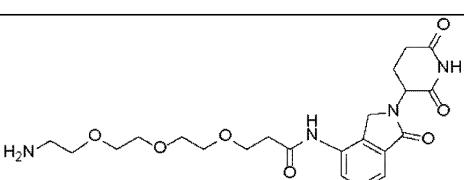
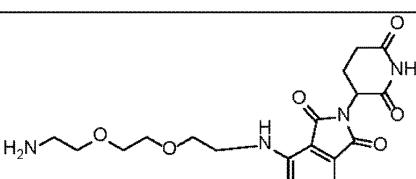
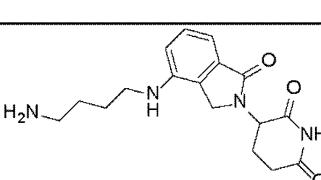
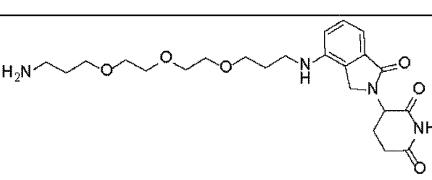
[0750]

114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

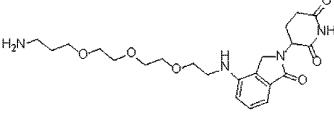
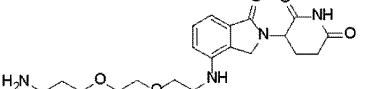
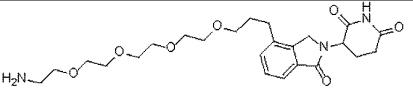
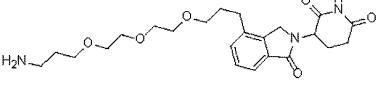
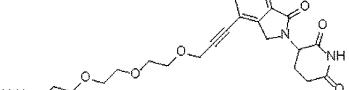
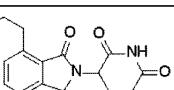
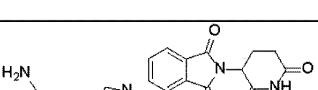
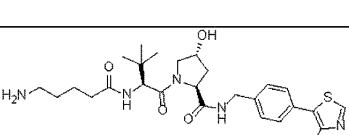
[0751]

121	
122	
123	
125	
126	

[0752]

127	
128	
129	
130	
131	
132	

[0753]

133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

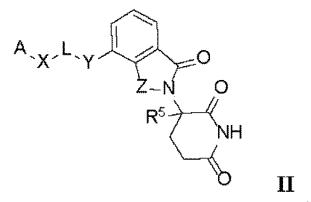
[0754]

141	
142	
143	
144	
145	

[0755]

[0756]

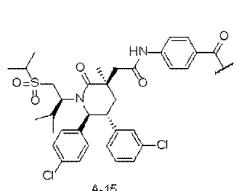
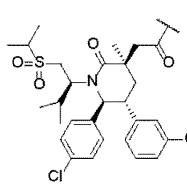
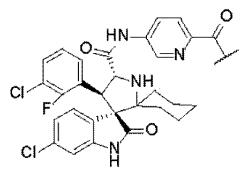
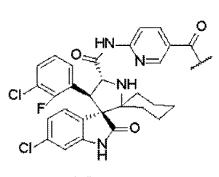
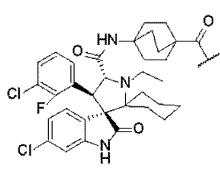
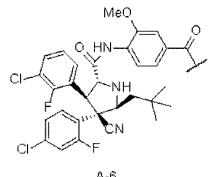
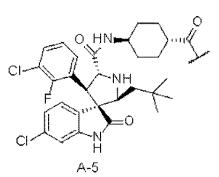
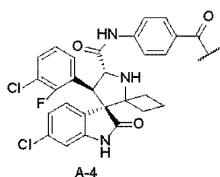
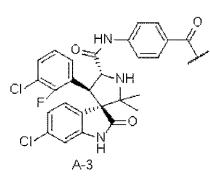
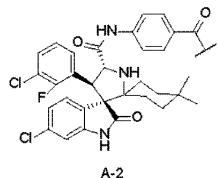
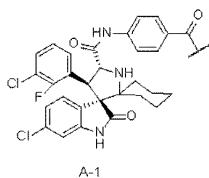
또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 II를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0757]

[0758]

여기서 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0759]

[0760]

X 는 $-N(R^{2a})-$, 및 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;[0761] 여기서 의 $-N(H)-$ 는 L에 부착되어 있고, 및[0762] 의 $-O-$ 는 L에 부착되어 있고;[0763] L은 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0764] W는 선택적으로 치환된 폐닐레닐, 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴레닐 및 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0765] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

[0766] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0767] Y는 $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0768] Y는 존재하지 않고;

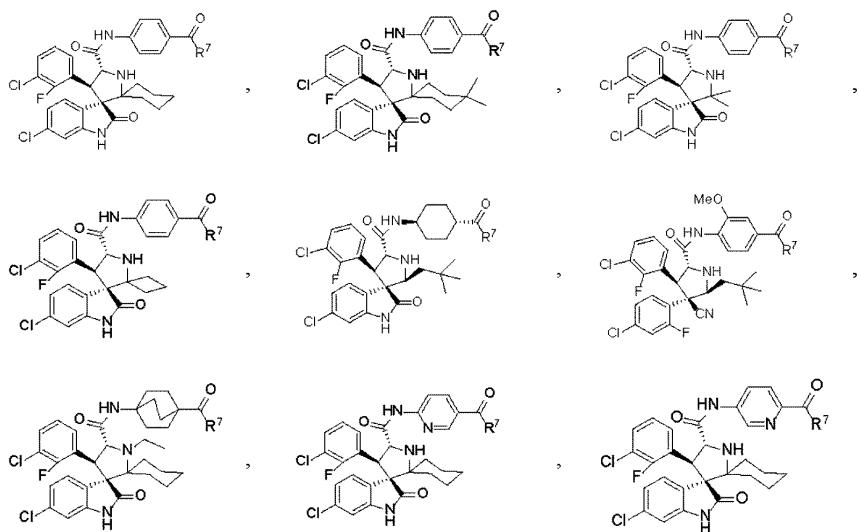
[0769] 여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소원소는 L에 부착되어 있고;[0770] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0771] Z는 $-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

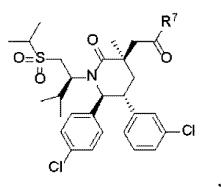
[0772] R⁵는 수소, 메틸 및 플루오르로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0773] 상기 방법은

[0774] (1) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 화학식 V를 갖는 화합물과 반응시키는 단계:

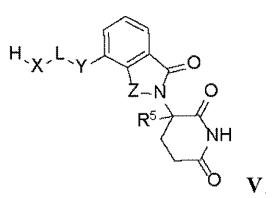


[0775] 및



[0776] 여기서 R⁷은 $-\text{Cl}$ 및 $-\text{OH}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0778] 화합물 V에서,



[0779]

[0780] X는 $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$, $\text{---N}(\text{Cyclohexyl})\text{---}$ 및 $\text{---N}(\text{Phenyl})\text{---O---}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0781] 여기서 $\text{---N}(\text{Cyclohexyl})\text{---}$ 의 $-\text{N}(\text{H})-$ 는 L에 부착되어 있고, 및

[0782] $\text{---N}(\text{Phenyl})\text{---O---}$ 의 $-0-$ 는 L에 부착되어 있고;

[0783] L은 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 및 $-(\text{CH}_2)_m\text{W}-(\text{CH}_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0784] W는 선택적으로 치환된 페닐레닐, 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴레닐 및 선택적으로 치환된 6원 헤�테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0785] m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

[0786] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

[0787] Y는 $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(R^{2b})-$, $-C(=O)N(R^{2c})-$, $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0788] Y는 존재하지 않고;

[0789] 여기서 $-N(R^{2d})C(=O)CH_2O-$ 및 $-N(R^{2e})C(=O)CH_2N(R^{2f})-$ 의 카복사마이드 질소원소, 및 $-C(=O)N(R^{2c})-$ 의 탄소원소는 L에 부착되어 있고;

[0790] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 및 R^{2f} 는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

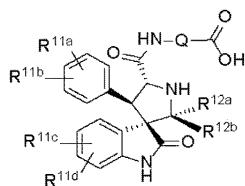
[0791] Z는 $-CH_2-$ 및 $-C(=O)-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0792] R^5 는 수소, 메틸 및 펠루오르로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0793] (2) 화학식 II을 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 분리하는 단계를 포함한다.

[0794] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 II를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다: 여기서 A는 A-16이고, 상기 방법은

[0795] (1) 하기 구조를 갖는 화합물을 화학식 V를 갖는 화합물과 반응시키는 단계: 및



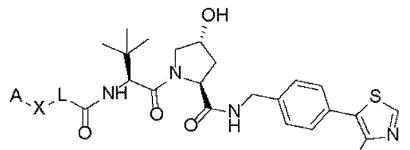
A-16

[0796]

[0797] (2) 상기 화학식 II을 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 분리하는 단계를 포함한다.

[0798]

또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 III를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다:

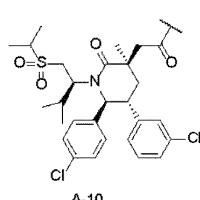
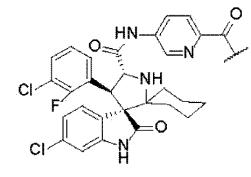
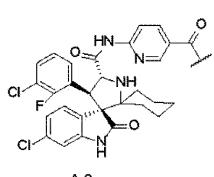
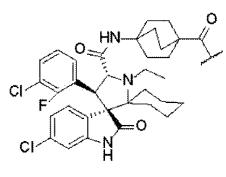
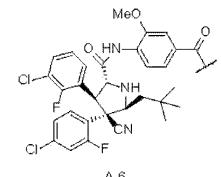
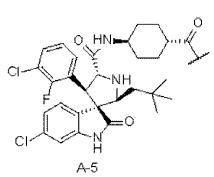
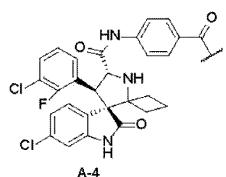
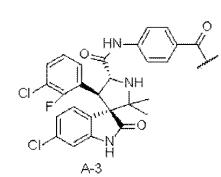
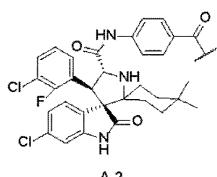
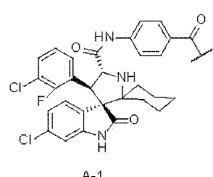


III

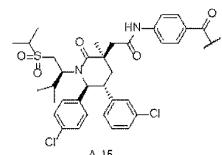
[0799]

[0800]

여기서 A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:

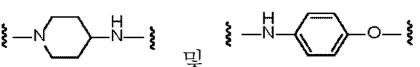


[0801]

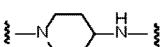
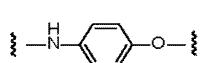


및

;

X는 $-N(R^{2a})-$,및 $\cdots -N(CH_2CH_2O)-\cdots$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서

의 $-N(H)-$ 는 L에 부착되어 있고, 및의 $-O-$ 는 L에 부착되어 있고;L은 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 및 $-(CH_2)_m-W-(CH_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W는 선택적으로 치환된 페닐레닐, 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴레닐 및 선택적으로 치환된 6원 헤�테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

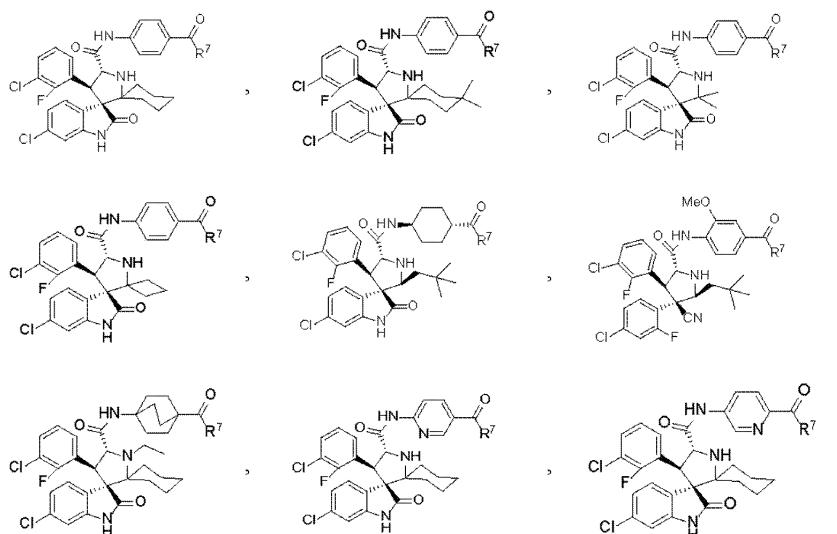
m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

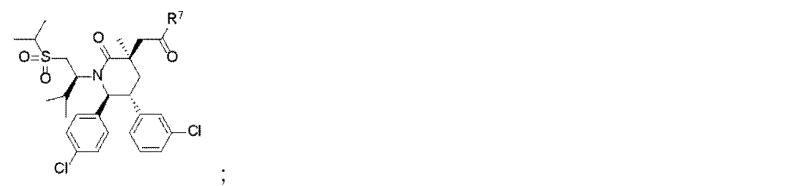
상기 방법은

[0811]

(1) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 화학식 VI를 갖는 화합물과 반응시키는 단계:



[0812]



[0813]

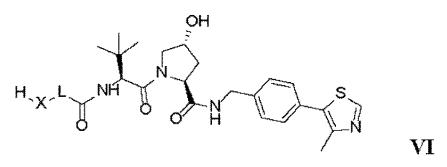
및 ;

[0814]

여기서 $R^7\text{-Cl}$ 및 -OH 으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0815]

화합물 VI에서,



[0816]

X는 $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$, ---N--- 및 ---N---O--- 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0818]

여기서 ---N--- 의 $-\text{N(H)}-$ 는 L에 부착되어 있고, 및

[0819]

 ---N---O--- 의 $-0-$ 는 L에 부착되어 있고;

[0820]

L은 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 및 $-(\text{CH}_2)_m\text{-W-(CH}_2)_n-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0821]

W는 선택적으로 치환된 페닐레닐, 선택적으로 치환된 5원 헤테로아릴레닐 및 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0822]

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이고;

[0823]

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고;

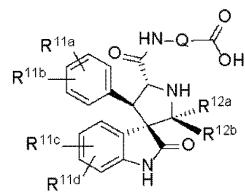
[0824]

(2) 상기 화학식 III을 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 분리하는 단계를 포함한다.

[0825]

또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 III를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매

화물을 제조하는 방법을 제공한다: 여기서 A는 A-16이고, 상기 방법은



[0826] (1) 하기 구조를 갖는 화합물을 화학식 VI를 갖는 화합물과 반응시키는 단계: 및

[0827] (2) 상기 화학식 III을 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 분리하는 단계를 포함한다.

[0828] 본 발명의 화합물은 MDM2 단백질을 분해하고 다양한 질병 및 질환의 치료에 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 예를 들면, 암 및 종식성 질병에 MDM2 분해가 이점을 제공하는 질병 또는 질환을 치료하는 방법에 유용하다. 본 발명의 치료 방법은 본 발명의 화합물을 이를 필요로하는 개체에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법은 또한 본 발명의 화합물에 더하여 개체에게 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 제2 치료제는 이를 필요로하는 개체에 고통을 주는 질병 또는 질환을 치료하는데 유용한 것으로 알려진 약물, 예를 들면 특정 암 치료에 유용한 것으로 알려진 화학 요법제 및/또는 방사선으로부터 선택된다.

[0829] 본 발명의 화합물의 염, 수화물 및 용매화물은 또한 본 발명에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 본 발명은 라세미(racemic) 화합물 및 광학 활성 이성질체(optically active isomers)를 모두 포함하는 본 발명의 화합물의 가능한 모든 입체이성질체(stereoisomers) 및 기하이성질체(geometric isomers)를 추가로 포함한다. 본 발명의 화합물이 단일 거울상이성질체(enantiomer)로 요구되는 경우, 이는 최종 생성물의 분해에 의해, 또는 이성질체적으로 순수한 출발 물질로부터의 입체특이적(stereospecific) 합성 또는 키랄 보조 시약(chiral auxiliary reagent)의 사용에 의해 수득될 수 있으며, 예를 들면, Z. Ma *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pages 883-888 (1997)을 참조한다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 당해 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 달성될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물의 호변이성질체(tautomers)가 가능한 상황에서는, 본 발명은 상기 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다.

[0830] 본 발명은 본 발명의 화합물의 염의 제조 및 용도를 포함한다. 본 발명에서 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물의 염 또는 쯔비티이온 형태를 지칭한다. 본 발명의 화합물의 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 제조될 수 있거나, 또는 화합물을 적합한 적합한 산과 반응시킴으로써 개별적으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 산으로 형성된 산 부가염일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산의 예는 무기 산, 예컨대 질산, 봉산, 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산, 및 유기 산, 예컨대 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산을 포함한다. 본 발명의 화합물의 염의 비제한적 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 술페이트, 비술페이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 포스페이트, 히드로겐 포스페이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 비술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 글리세롤포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 아스코르베이트, 이세티오네이트, 살리실레이트, 메탄술포네이트, 메시틸렌술포네이트, 나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로프리오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카르보네이트, 파리톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 메탄술포네이트, 에탄디솔포네이트, 벤젠 술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트 염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 화합물에 존재하는 이용가능한 아미노기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 및 벤질 및 폐네틸 브로마이드에 의해 4급화될 수 있다. 상기를 비추어 볼때, 여기서 나타나는 본 발명의 화합물에 대한 임의의 언급은 본 발명의 화합물, 및 또한 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하도록 의도된다.

[0831] 본 발명은 본 발명의 화합물의 용매화물의 제조 및 용도를 포함한다. 용매화물은 전형적으로 화합물의 생리 활성 또는 독성을 크게 변화시키지 않으며, 약리학적 균등물로서 작용할 수 있다. 본 발명에서 사용된 용어 "용매화물"은 용매 분자에 대한 본 발명의 화합물 비율이 각각 2:1, 1:1 또는 1:2인 이용매화물, 일용매화물 또는 반

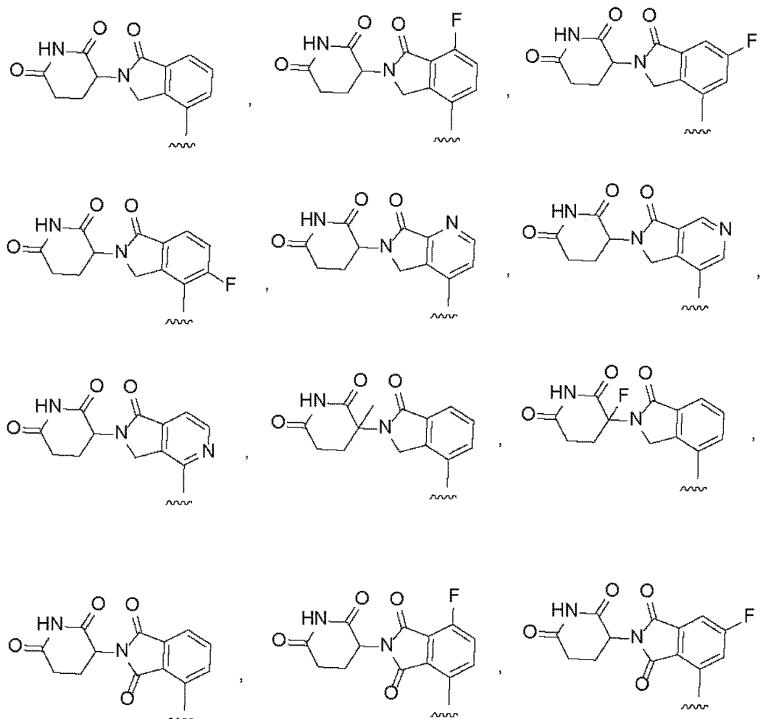
용매화물과 같이, 본 발명의 화합물과 용매 분자의 조합, 물리적 결합 및/또는 용매화를 나타낸다. 이러한 물리적 결합은 다양한 정도의 이온 결합 및 수소 결합을 포함하는 공유 결합을 포함한다. 특정한 경우에, 용매화물은, 예를 들면 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자에 도입될 경우, 분리될 수 있다. 따라서 "용매화물"은 용액-상 및 분리가능한 용매화물 모두를 포함한다. 본 발명의 화합물은 물, 메탄올, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매와 함께 용매화된 형태로서 존재할 수 있고, 본 발명은 본 발명의 화합물의 용매화된 형태 및 비용매화된 형태를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 용매화물의 하나의 형태는 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물의 특정 하위그룹에 관한다. 용매화물은 약리학적 균등물로서 전형적으로 작용할 수 있다. 용매화물의 제조는 당해 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 플루코나졸과 에틸 아세테이트 및 물과의 용매화물의 제조를 기재하고 있는 M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004) 참조한다. 용매화물, 반용매화물, 수화물 등의 유사한 제조는 E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), 및 A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001)에 기재되어 있다. 전형적이고 비제한적인 용매화물 제조 방법은 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서 바람직한 용매 (유기, 물 또는 그 혼합물)에 본 발명의 화합물을 용해한 후, 결정을 형성하기에 충분한 속도로 용액을 냉각하고, 공지된 방법, 예를 들면 여과에 의하여 결정을 분리하는 것을 포함한다. 적외선 분광법과 같은 분석 기술이 용매화물의 결정 내에서 용매의 존재를 확인하는데 이용될 수 있다.

[0832]

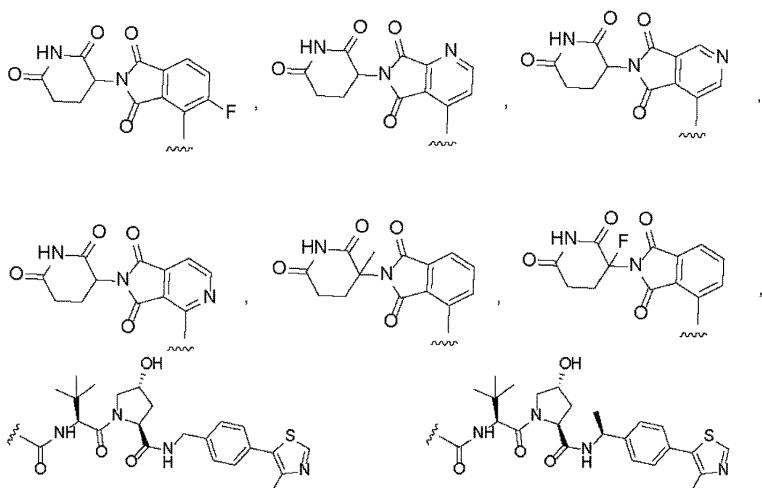
"E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼(monovalent radical of a ligand for an E3 ubiquitin ligase protein)"은 모체(parent) E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드로부터 수소 또는 다른 적합한 원자, 예를 들면 Br, I 또는 기, 예를 들면 -OH를 제거함으로써 유래된다. 상기 수소 원자 또는 다른 적합한 원자 또는 기의 제거는 모체 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드와 표적 단백질 억제제의 결합을 용이하게하여 상기 정의된 바와 같은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나를 갖는 이종이관능 화합물을 제공한다.

[0833]

일 실시형태에서, 수소 원자는 모체 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드의 임의의 적합한 -NH₂기로부터 제거된다. 다른 실시형태에서, 수소 원자는 모체 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드의 임의의 적합한 -OH기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, 수소 원자는 모체 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드의 임의의 적절한 -N(H)-기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, 수소 원자는 모체 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드의 임의의 적절한 -CH₃, -CH₂- 및 -CH=기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, Br 또는 I 원자는 모체 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드의 1가 라디칼의 비제한적인 예는 하기를 포함한다:

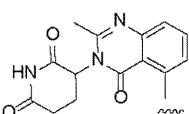


[0834]



[0835]

및



[0836]

[0837]

"E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드" 또는 "E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 모체 리간드" 또는 "E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드" 등은 폰 히펠 린다우 단백질 (VHL)를 포함하는 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질을 결합, 예를 들면 억제하는 화합물을 지칭한다. E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드는 당업자에게 공지되어있다. E3 유비퀴틴 리가아제 단백질의 비제한적인 예는 탈리도마이드와 같은 프탈이미드계 약물을 포함한다.

[0838]

"MDM2 억제제의 1가 라디칼"은 모체 MDM2 억제제로부터 수소 또는 다른 적합한 원자, 예를 들면 Br, I 또는 기, 예를 들면 -OH를 제거함으로써 유래된다. 상기 수소 원자 또는 다른 적합한 원자 또는 기의 제거는 MDM2 억제제와 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 리간드의 결합을 용이하게하여 상기 정의된 바와 같은 화학식 I-A 또는 I-III 중 어느 하나를 갖는 이종이관능 화합물을 제공한다. 일 실시형태에서, 수소 원자는 모체 MDM2 억제제의 임의의 적합한 -NH₂기로부터 제거된다. 다른 실시형태에서, 수소 원자는 모체 MDM2 억제제의 임의의 적합한 -OH기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, 수소 원자는 모체 MDM2 억제제의 임의의 적절한 -N(H)-기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, 수소 원자는 모체 MDM2 억제제의 임의의 적절한 CH₃, -CH₂-, -CH= 또는 -C≡CH 기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 수소 원자는 모체 MDM2 억제제의 임의의 적합한 -OH기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 -OH기는 모체 MDM2 억제제의 임의의 적합한 -C(=O)OH기로부터 제거된다. 또 다른 실시형태에서, Br 또는 I 원자는 모체 MDM2 억제제의 임의의 적합한 아릴 또는 헤테로 아릴기로부터 제거된다.

[0839]

"링커"는 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질에 대한 리간드의 1가 라디칼 및 MDM2 억제제의 1가 라디칼을 연결시키는 2가 화학 부위이다.

[0840]

"MDM2 억제제" 또는 "모체 MDM2 억제제" 등은 p53 MDM2 상호 작용을 분열시키고 및/또는 MDM2 활성을 방해하는 화합물을 지칭한다. MDM2 억제제는 당업자에게 공지되어있다 [예를 들면, Shangary. et al., *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology* 49: 223-241 (2009); 및 Weber, *Expert Opinion On Therapeutic Patents* 20: 179-191 (2010) 참조].

[0841]

일 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 스피로-옥신돌(spiro-oxindole) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "스피로-옥신돌 MDM2 억제제"는, 예를 들면 미국 특허 7,759,383; 7,737,174; 8,518,984; 8,680,132; 또는 8,629,144에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다. 다른 실시 형태에서, 본 발명에서 사용된 용어 "스피로-옥신돌 MDM2 억제제"는 US 2015/0291611, US 2016/0000764 또는 US 2016/0052938에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.

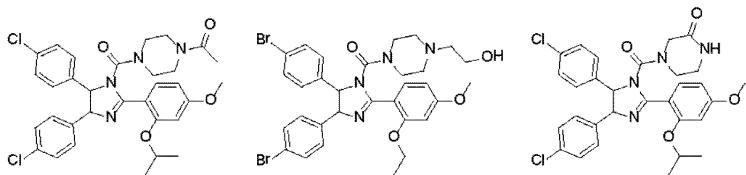
[0842]

또 다른 실시 형태에서, 상기 MDM2 억제제는 시스-이미다졸린(cis-imidazoline) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "시스-이미다졸린 MDM2 억제제"는 예를 들면 미국 특허 6,617,346; 6,734,302; 7,132,421; 7,425,638;

또는 7,579,368에 개시 및/또는 청구된 화합물, 또는 미국 공개특허 공보 2005/0288287 또는 U.S. 2009/0143364에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.

[0843] 시스-이미다졸린 MDM2 억제제는 전형적으로 "뉴트린 (nutlin)"으로 지칭된다. 특정 실시형태에서, 시스-이미다졸린은 Nutlin-1, Nutlin-2 또는 Nutlin-3이다 [차트 3; see Vassilev, L.T. et al., *Science* 303:844-848 (2004) 참조].

[0844] 차트 3: 뉴트린 MDM2 억제제



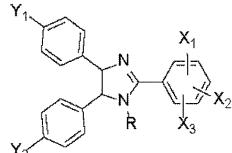
Nutlin-1

Nutlin-2

Nutlin-3

[0845]

[0846] 다른 특정 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 U.S. 6,734,302에 개시 및/또는 청구된 억제제 중 하나이다. 예를 들면, 상기 MDM2 억제제는 화학식 III-A의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르이고:



III-A

[0847]

[0848] 여기서 R은 $-C=OR^1$ 이고;

[0849] 여기서 R^1 은 C_1-C_4 알킬, $-C=CHCOOH$, $-NHCH_2CH_2R^2$, $-N(CH_2CH_2OH)CH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NHCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$, 포화 4-, 5- 및 6-원 고리, 및 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 포화 및 불포화 5- 및 6-원 고리로부터 선택되며, 상기 헤테로 원자는 S, N 및 O로부터 선택되며, 저급 알킬, $-C=O-$ R^5 , $-OH$, 히드록시로 치환된 저급 알킬, $-NH_2$ 로 치환된 저급 알킬, N-저급 알킬, $-SO_2CH_3$, $=O$, $-CH_2C=OCH_3$, 및 S, N 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 5- 및 6-원 포화 고리로부터 선택되는 군으로 치환가능하며;

[0850] 여기서 R^5 는 H, 저급 알킬, $-NH_2$, $-N-$ 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 및 NH_2 로 치환된 저급 알킬로부터 선택되고;

[0851] 여기서 R^2 는 $-N(CH_3)CH_3$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-NH_2$, 모르폴리닐 및 피페라지닐로부터 선택되며;

[0852] X_1 , X_2 및 X_3 는 독립적으로 $-OH$, C_1-C_2 알킬, C_1-C_5 알콕시, $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$ 으로부터 선택되거나;

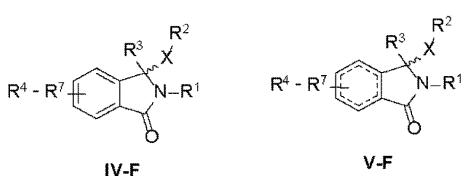
[0853] 또는 X_1 , X_2 또는 X_3 중 하나는 H이고 나머지 둘은 독립적으로 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2R^3$, $-OCH_2CF_3$ 및 $-OR^4$ 으로부터 선택되거나;

[0854] 또는 X_1 , X_2 또는 X_3 중 하나는 H이고 나머지 둘은 2개의 탄소 원자 및 그들이 치환된 벤젠 고리로부터의, 그들 사이의 결합과 함께 S, N 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 포화 고리로부터 선택되는 고리를 형성하며, 여기서 R^3 은 $-F$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)CH_3$, 및 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 불포화 5- 또는 6-원 고리로부터 선택되고, 상기 헤테로 원자는 S, N 및 O로부터 선택되고;

[0855] 여기서 R^4 는 3- 또는 5원 포화 고리이고;

[0856] Y_1 및 Y_2 는 각각 독립적으로 $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$, $-C\equiv N$ 및 $-C\equiv CH$ 으로부터 선택된다.

- [0857] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 치환된 피페리딘 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "치환된 피페리딘 MDM2 억제제"는, 예를 들면 미국 특허 7,060,713 또는 7,553,833에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0858] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 스피로인돌리논(spiroindolinone) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "스피로인돌리논 MDM2 억제제"는, 예를 들면 미국 특허 6,916,833; 7,495,007; 또는 7,638,548에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0859] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 옥신돌 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "옥신돌 MDM2 억제제"는, 예를 들면 U.S. 7,576,082에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0860] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 디페닐-디히드로-이미다조피리динone(diphenyl-dihydro-imidazopyridinone) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "디페닐-디히드로-이미다조피리динone MDM2 억제제"는, 예를 들면 U.S. 7,625,895에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0861] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 이미다조티아졸(imidazothiazole) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "이미다조티아졸 MDM2 억제제"는, 예를 들면 U.S. 2009/0312310에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0862] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 테자플라빈(deazaflavin) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "데자플라빈 MDM2 억제제"는, 예를 들면 미국 공개특허 공보 2006/0211718 또는 2010/0048593에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0863] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 벤조디아제핀(benzodiazepine) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "벤조디아제핀 MDM2 억제제"는, 예를 들면 U.S. 2005/0227932에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0864] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 이소인돌린-1-온(isoindolin-1-one) 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "이소인돌린-1-온 MDM2 억제제"는, 예를 들면 U.S. 2008/0261917에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0865] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 보론산 화합물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "보론산 MDM2 억제제"는, 예를 들면 미국 공개특허 공보 2009/0227542 또는 2008/0171723에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0866] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 펩티드 또는 폴리펩티드이다. 본 발명에서 사용된 용어 "펩티드성(peptidic) MDM2 억제제"는, 예를 들면 U.S. 7,083,983; U.S. 2006/0211757 A1; U.S. 2005/0137137; U.S. 2002/0132977; U.S. 2009/0030181; 또는 WO 2008/106507에 개시 및/또는 청구된 화합물을 지칭한다.
- [0867] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 다음 중 개시 및/또는 청구된 화합물이다: Shangary, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 105:3933-3938 (2008); Vassilev, L.T., *Trends Mol. Med.* 13:23-31 (2007); Vassilev, L.T. et al., *Science* 303:844-848 (2004); Ding, K. et al., *J. Med. Chem.* 49:3432-3435 2006; Shangary, S. et al., *Clin. Cancer Res.* 14:5318-5324 (2008); Chene, P., *Molecular Cancer Research* 2:20-28 (2004); Pazgier et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 106:4665-4670 (2009); U.S. 2008/0280769; U.S. 008/0039472; U.S. 2009/0149493; 또는 U.S. 2004/0171035.
- [0868] 또 다른 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 다음 중 개시 및/또는 청구된 화합물이다: WO 2009/151069 A1; WO 2009/037343 A1 (U.S. Application No. 12/678,680); WO 2008/125487 A1 (U.S. Patent No. 7,625,895); WO 2008/119741 A2 (U.S. Application No. 12/593,721); 및 WO 2009/156735 A2.
- [0869] 또 다른 특정 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 WO 2009/156735 A2에 개시 및/또는 청구된 억제제들 중 어느 하나이다. 예를 들면, 상기 MDM2 억제제는 화학식 IV-F 또는 V-F의 화합물이다:



[0870]

[0871] 상기 화학식 IV-F 및 V-F에서:

[0872] X는 O, N or S로부터 선택되고;

[0873] R¹는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 히드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬아민, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아랄킬, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아랄킬로부터 선택되며;

[0874] R²는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 측쇄 히드록시알킬, 6개 이상의 환 탄소원자를 갖는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알케닐, 히드록시알킬아랄킬, 히드록시알킬헤테로아릴킬, 및 카복실산-함유 기로부터 선택되고;

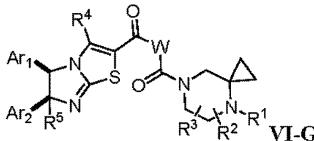
[0875] R³은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 히드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬아민, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아랄킬, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아랄킬로부터 선택되고;

[0876] R⁴ 내지 R⁷은 수소, 할로, 히드록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 히드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아랄킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬아민, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 트리플루오로메틸, 아미노, 니트로, 카복실, 카보닐메틸설휤, 트리플루오로메틸설휤, 시아노 및 치환되거나 치환되지 않은 설휤아미드로부터 독립적으로 선택된 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷기를 나타내고;

[0877] 여기서 R²가 치환되거나 치환되지 않은 측쇄 히드록시알킬인 경우, X는 O 또는 S이고;

[0878] 여기서 R²가 수소인 경우, R⁴ 내지 R⁷ 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 및 R³은 벤즈이미다졸 유도체 또는 벤즈이미다졸린 유도체가 아니며; 상기 화학식 V에서, 6-원 환은 0, 1 또는 2개의 C=C 이중 결합을 가질 수 있다.

[0879] 특정 실시형태에서, 상기 MDM2 억제제는 WO 2009/1511069 A1에 개시 및/또는 청구된 억제제 중 어느 하나이다. 예를 들면, 상기 MDM2 억제제는 화학식 VI-G의 화합물이다:



[0880]

[0881] 치환기의 가능한 예는, 여기서:

[0882] Ar₁ 및 Ar₂는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

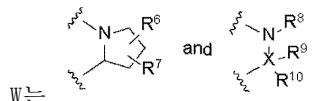
[0883] R¹은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 및 -COR^{1a}로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0884] R^{1a}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0885] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0886] R² 및 R³은 함께 3- 내지 6-원의 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로를 형성하고;

[0887] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;



[0888] W는

[0889] 여기서

[0890] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 히드록시 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0891] R⁶ 및 R⁷은 함께 3- 내지 6-원의 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 옥소, 즉, C=O를 형성하고;

[0892] R⁸은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0893] R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0894] R⁹ 및 R¹⁰은 함께 3- 내지 6-원의 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로를 형성하며;

[0895] X는 탄소 원자이다.

[0896] 특정 실시형태에서, MDM2 억제제는 화학식 VI-G의 화합물이고, 상기 치환기의 가능한 예는, 여기서:

[0897] Ar₁ 및 Ar₂는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 피리딜로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0898] R¹은 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬 및 -COR^{1a}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0899] R^{1a}는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0900] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0901] R² 및 R³은 함께 3- 내지 6-원의 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[0902] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0903] W는

[0904] 여기서

[0905] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0906] R⁶ 및 R⁷은 함께 3- 내지 6-원의 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 옥소(oxo)를 형성한다.

[0907] 본 발명은 MDM2 단백질의 분해가 유익한 효과를 갖는 다양한 질병 및 질환의 치료를 위한 MDM2 단백질 분해제로서의 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 100 μM 미만, 예를 들면 50 μM 미만, 25 μM 미만 및 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 0.5 μM 미만 또는 약 1 μM 미만의 MDM2에 대한 결합 친화성 (IC50)을 갖는다. 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이를 필요로하는 개체에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, MDM2 단백질의 분해가 이점을 제공하는 질병 또는 질환을 앓고 있는 개체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0908] 본 발명의 화합물은 MDM2 단백질 분해제이기 때문에, MDM2에 의해 매개되는 다수의 질병 및 질환이 이를 화합물을 사용하여 치료될 수 있다. 따라서, 본 발명은 전형적으로, 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 이로부터 고통을 받을 위험이 있는 동물, 예를 들면 인간에서 MDM2의 분해에 반응하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

- [0909] 또한, 본 발명은 MDM2 단백질을 필요로하는 동물에서 MDM2 단백질을 분해시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 적어도 하나 이상의 본 발명의 화합물을 유효량으로 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0910] 본 발명의 방법은 순수 화합물 또는 약학 조성물로서 본 발명의 화합물을 투여함으로써 달성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 약학 조성물 또는 순수 화합물의 투여는 관심 질병 또는 질환의 발병 동안 또는 발병 후에 수행될 수 있다. 전형적으로, 약학 조성물은 무균(sterile)이며, 투여시 부작용을 유발할 수 있는 독성, 발암성 또는 돌연변이성 화합물을 함유하지 않는다. 또한, 본 발명의 화합물 및 선택적으로, MDM2 단백질의 분해가 이점을 제공하는 질병 및 상태의 치료에 유용한, 개별적으로 또는 함께 포장된 제2 치료제, 및 이를 활성제를 사용하기 위한 지침서를 갖는 삽입물을 포함하는 키트를 제공된다.
- [0911] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 MDM2 단백질의 분해가 이점을 제공하는 질병 또는 질환의 치료에 유용한 제2 치료제와 함께 투여된다. 상기 제2의 치료제는 본 발명의 화합물과 상이하다.
- [0912] 본 발명의 화합물 및 제2 치료제는 목적하는 효과를 달성하기 위해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제는 단일 조성물로부터 또는 2종의 개별 조성물로부터 투여될 수 있다.
- [0913] 제2 치료제는 이의 목적하는 치료 효과를 제공하는 양으로 투여된다. 각각의 제2 치료제에 대한 유효량의 범위는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 제2 치료제는 이를 필요로 하는 개체에게 이러한 확립된 범위 내에서 투여된다.
- [0914] 본 발명의 화합물 및 제2 치료제는 단일-단위 용량으로서 함께 또는 다중-단위 용량으로서 개별적으로 투여될 수 있으며, 여기서 본 발명의 화합물은 제2 치료제 전에 또는 그 반대로 투여된다. 하나 이상의 용량의 본 발명의 화합물 및/또는 하나 이상의 용량의 제2 치료제가 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 따라서 하나 이상의 제2 치료제, 예를 들면 이에 한정되지는 않지만 항암제와 함께 사용될 수 있다.
- [0915] 본 발명의 방법에 의해 치료할 수 있는 질병 및 상태는 암 및 기타 증식성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환 및 바이러스성 감염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 실시형태에서, 환자는 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물로 치료되며, 여기서 상기 화합물은 환자의 MDM2 단백질을 분해하기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0916] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 질환은 암이다. 치료 가능한 암의 예는 표 9의 하나 이상의 암을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

표 9

부신암	선방 세포 암종	청신경종	말단 흑자 흑색종
선단한선종,	호산구성 백혈병	급성 적백혈병	급성 림프모구성 백혈병
급성 거핵모구성 백혈병	급성 단 핵구성 백혈병	급성 전골수구성 백혈병	선암종
선양 낭성 암종	선종	선종양 치원성 종양	선편평상피 암종
지방 조직 신생물	부신피질 암종,	성인 T-세포 백혈병/림프종	공격성 NK-세포 백혈병
AIDS-관련 림프종	폐포 횡문근육종	폐포 연부 육종	사기질모세포성 섬유종
역형성 대세포 림프종	역형성 갑상선 암	헬관면역모세포성 T-세포 림프종	헬관근지방종

[0917]

헬관육종	성상세포종	비정형 기형 횡문근양 종양	B-세포 만성 림프구성 백혈병
B-세포 전립프구성 백혈병	B-세포 림프종	기저 세포 암종	담도암
방광암	도세포종	골암	브레너 종양(Brenner tumor)
갈색 종양	버킷 림프종	유방암	뇌암
암종	상피내 암종	암육종	연골종양
시멘트종	골수성 육종	연골종	척삭종
용모막암종	맥락총 유두종	신장의 투명-세포 육종	두개인두종
피부 T-세포 림프종	자궁경부암	결장직장암	데고스병(Degos disease)
결합조직형성 소형 원형 세포 종양	미만성 대 B-세포 림프종	배아이형성 신경상피 종양	미분화배세포종
배아성 암종	내분비선 신생물	내배엽동 종양	장병증-연관 T-세포 림프종
식도암	태아 내 태아	섬유종	섬유육종
여포성 림프종	여포성 갑상선암	신경절신경종	위장암
배세포 종양	임신성 용모막암종	거대 세포 섬유모세포종	골의 거대 세포 종양
신경교 종양	다형성 교모세포종	신경교종	대뇌 신경교종증
글루카곤종	생식선모세포종	파립막 세포 종양	음양모세포종
담낭암	위암	도발상 세포 백혈병	헬관모세포종
두경부암	헬관주위 세포종	헬액 악성종양	간모세포종
간비장 T-세포 림프종	호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma)	비-호지킨 림프종	침습성 소엽성 암종

[0918]

장암	신장암	후두암	악성 흑색점
치사 정증선 암종	백혈병	라이디히 세포 종양	지방육종
폐암	림프관종	림프관육종	림프상피종
림프종	급성 림프구성 백혈병	급성 골수 백혈병	만성 림프구성 백혈병
간암	소세포 폐암	비소세포 폐암	MALT 림프종
악성 섬유성 조직구종	악성 말초 신경초 종양	악성 트리톤 종양	외투 세포 림프종
변연부 B-세포 림프종	비만 세포 백혈병	종격 배세포 종양	유방의 수질 암종
수질 갑상선암	수모세포종	흑색종	수막종
메르켈 세포 암	중피종	전이성 요로상피 암종	혼합 뮤러 종양(mixed Mullerian tumor)
점액성 종양	다발성 골수종	근육 조직 신생물	균상 식육종,
점액양 지방육종	점액종	점액육종	비인두 암종
신경초종	신경모세 포종	신경섬유종	신경종
결절성 흑색종	안구암	펩지 교성상세포종	펩지교종
종양세포종	시신경초 수막종	시신경 종양	구강암
골육종	난소암	펜코스트 종양	유두상 갑상선암
부신경 절종	송과체모세포종	송과체종	뇌하수체 세포종
뇌하수체 선종	뇌하수체 종양	형질세포종	다배아종
전구체 T- 림프모구성 림프종	원발성 중추 신경계 림프종	원발성 삼출 림프종	원발성 복막암
전립선암	췌장암	인두암	복막 가성점액종
신세포 암종	신장 수질 암종	망막모세포종	횡문근종
횡문근육종	리히터 형질전환	직장암	육종

슈반세포종증 (Schwannomatosis)	정상피종	세르톨리 세포 종양	성착-생식선 기질 종양
인환 세포 암종	피부암	소형 청색 원형 세포 종양	소세포 암종
연부 조직 육종	소마토스타틴종	점땡이 사마귀	척수 종양
비장 변연부 림프종	편평 세포 암종	활막 육종	세자리병(Sezary's disease)
소장암	편평세포 암종	위암	T-세포 림프종
고환암	난포막종	갑상선암	이행 세포 암종
인후암	요막관암	비뇨생식기암	요로상피 암종
포도막 흑색종	자궁암	사마귀양 암종	시각 경로 신경교종
외음부암	질암	발렌스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)	와르틴 종양(Warthin's tumor)
윌리스 종양(Wilms' tumor)			

[0920]

[0921] 다른 실시형태에서, 암은 백혈병, 예를 들면 급성 단핵구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병 및 혼합 계열 백혈병(MLL)으로부터 선택되는 백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 NUT-중간선 암종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 다발성 골수종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 폐암, 예를 들면 소세포 폐암(SCLC)이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 신경모세포종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 버킷림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 자궁경부암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 식도암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 난소암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 전립선암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 유방암이다.

[0922]

또 다른 실시형태에서, 본 발명은 양성 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 예로는 양성 연조직 종양, 골 종양, 뇌 종양 및 척수 종양, 안검 종양과 안와 종양, 육아종, 지방종, 수막종, 다발성 내분비 신생물증, 비용종, 뇌하수체 종양, 프로락틴종, 가성뇌 종양, 지루성 각화증, 위 용종, 갑상성 결절(thyroid nodules), 췌장의 낭성 종양, 혈관종, 성대 결절, 용종 및 낭종, 캐슬만 질환, 만성 모소 질환, 피부섬유종, 모낭 낭종, 화농성 육아종 및 연소기 용종증 증후군을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0923]

본 발명의 화합물은 포유류, 특히 이러한 치료가 필요한 인간에게 본 발명 화합물을 유효량으로 투여함으로써 감염성 및 비감염성 염증성 사례(events) 및 자가면역 및 기타 염증성 질환을 치료할 수 있다. 본 발명에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료되는 자가면역 및 염증성 질환, 장애 및 증후군의 예는 염증성 골반질환, 요도염, 일광화상, 부비동염, 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근육염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 맹장염, 췌장염, 담낭염, 무감마글로불린혈증, 건선, 알레르기, 크론병, 과민성대장증후군, 궤양성 대장염, 쇼그렌병(Sjogren's disease), 조직이식거부반응, 이식된 장기의 초급성거부반응, 천식, 알레르기성 비염, 만성폐쇄성 폐질환(COPD), 자가면역성 다선질환(자가면역성 다선증후군으로도 알려짐), 자가면역성 탈모증, 악성 빈혈, 사구체 신염, 피부근염, 다발성 경화증, 맥관염, 자가면역성용혈성 및 혈소판감소성 상태, 굿파스처증후군, 죽상동맥경화증, 애디슨병(Addison's disease), 파킨슨병, 알츠하이머병, 제1형 당뇨병, 패혈성 쇼크, 전신홍반루프스(SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 소아관절염, 골관절염, 만성특발성 혈소판감소증성 자반병, 발렌스트롬마크로글로불린혈증, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 아토피성피부염, 퇴행성관절질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체기능저하증, 궤탕-바레 증후군, 베체트병, 피부경화증, 균산식 육종, 급성염증성 반응(예를 들면, 급성 호흡곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 및 그레이브스병(Graves' disease)을 포함된다.

[0924]

또 다른 실시형태에서, 본 발명은 포유류, 특히 이러한 치료가 필요한 인간에게 본 발명 화합물을 유효량으로 투여함으로써 LPS- 유발 균체내 독소 쇼크(endotoxic shock) 및/또는 박테리아-유발 패혈증과 같은 전신성 염증

반응 증후군을 치료하는 방법을 제공한다.

[0925] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 바이러스성 감염 및 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료되는 바이러스성 감염 및 질환의 예는 인간 유두종 바이러스, 헤르페스 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스, B 형 간염 바이러스 및 C형 간염 바이러스를 포함하는 에피솜-기반 DNA 바이러스(episome-based DNA viruses)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0926] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 이러한 치료가 필요한 대상에게 본 발명의 화합물을 치료학적 유효량으로 투여하는것으로써 제공되는 상기 언급된 질병, 특히 암, 염증성 질환 및/또는 바이러스성 질병에서 단백질 메틸화, 유전자 발현, 세포 확산, 체내 세포 분화 및/또는 사멸을 조절하는 치료 방법을 제공한다.

[0927] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 내인성 또는 이종성 프로모터 활성을 조절하는 방법을 제공한다

[0928] 본 발명의 방법에서, 약학적 방식에 따라 전형적으로 제조된, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물이 이를 필요로 하는 인간에게 투여된다. 이러한 치료가 지시될지 여부는 개별 케이스에 의해 결정되고, 존재하는 징후, 증상 및/또는 기능 부전을 고려한 의학적 평가(진단), 특정 징후, 증상 및/또는 기능 부전이 발전할 위험, 및 다른 요소에 의존한다.

[0929] 본 발명의 화합물은 임의의 적절한 경로, 예를 들면 경구, 구강, 흡입, 설판, 직장, 질, 요추천자를 통한 낭내(intracisternal) 또는 척추강내, 경요도, 비강, 피부, 즉, 경피에 의해 또는 비경구(특정 부위에서 정맥, 근육, 피하, 관상동맥, 피내, 유선내(intramammary), 복강내, 관절내, 척추강내, 구후(retrobulbar), 폐내 주입 및/또는 외과 이식을 포함함)투여로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 바늘 또는 주사기를 사용하거나 고압 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

[0930] 약학 조성물은 의도한 목적을 달성하기 위한 유효량으로 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 정확한 제제, 투여 경로 및 투여량(dosage)은 진단된 질환 및 질병에 비추어 개개인의 의사에 의해 결정된다. 투여 용량 및 간격은 치료 효과를 유지하기에 충분한 본 발명의 화합물의 수치를 제공하기 위하여 개별적으로 조절될 수 있다.

[0931] 본 발명의 화합물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들면 동물에서 독성을 발생시키지 않는 최고 투여량으로 정의되는, 화합물의 최대 허용 투여량(maximum tolerated dose, MDT)을 결정하기 위하여, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약품 절차에 의해 측정될 수 있다. 최대 허용 투여량 및 치료 효과(예를 들면, 종양 성장 억제) 사이의 투여량 비는 치료 지수(therapeutic index)이다. 투여량은 이용되는 투여 형태에 따라, 그리고 사용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다. 치료학적 유효량은, 특히 여기에서 제공되는 상세한 설명에 비추어, 당업자의 능력 내에서 잘 결정된다.

[0932] 치료에 사용하기 위하여 요구되는 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은 치료되는 질환의 성질, 활성이 요구되는 시간의 길이, 및 환자의 나이 및 상태에 의하여 변화하고, 궁극적으로는 주치의(attendant physician)에 의해 결정된다. 투여 용량 및 간격은 바람직한 치료 효과를 유지하는데 충분한 MDM2 단백질 분해제의 혈장 수치를 제공하도록 개별적으로 조절될 수 있다. 바람직한 투여량은 편리하게, 단일 투여량으로 될수 있고, 또는 적절한 간격으로 투여되는 다중 투여량으로, 예를 들면 하루에 1, 2, 3, 4 또는 그 이상의 서브도스(subdose)로 투여될 수 있다. 다중 투여량은 종종, 바람직하거나, 요구된다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 다음의 빈도로 투여될 수 있다: 4일 간격으로 하루당 1 투여량(dose)으로 전달되는 4 투여량(q4d x 4); 3일 간격으로 하루당 1 투여량으로 전달되는 4 투여량(q3d x 4); 5일 간격으로 하루당 전달되는 1 투여량(qd x 5); 3 주 동안 1 주당 1 투여량(qwk3); 5 일간 매일 투여, 2일 휴식, 추가 5일간 매일 투여(5/2/5); 또는 상황에 적절하게 결정된 임의의 투여량 섭생.

[0933] 본 발명의 방법에서 사용된 본 발명의 화합물은 투여량(dose) 당 약 0.005 내지 약 500 밀리그램으로, 투여량 당 약 0.05 내지 약 250 밀리그램으로, 또는 투여량 당 약 0.5 내지 약 100 밀리그램으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은, 0.005 내지 500 밀리그램 사이의 모든 투여량을 포함하는, 투여량 당, 약 0.005, 0.05, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500 밀리그램의 양으로 투여될 수 있다.

[0934] 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물, 또는 상기 조성물을 함유하는 조성물의 투여량은, 약 1 ng/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 1 μg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 일 수 있다. 조성물의 투여량은 한정되지 않지만, 약 1 μg/kg을 포함하는 임의의 투여량일 수 있다. 조성물의 투여량은 한정되지 않지만,

약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 175 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 275 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 325 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 375 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 425 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 475 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 525 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 550 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 575 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 625 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 650 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 675 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 725 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 775 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 825 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 850 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 875 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 925 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 950 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 975 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 125 mg/kg, 약 150 mg/kg, 약 175 mg/kg, 약 200 mg/kg, 또는 이상을 포함하는 임의의 투여량일 수 있다. 상기 투여량은 평균 케이스의 예시이지만, 더 높거나 더 낮은 투여 용량이 가치있는 개별적인 사례가 있을 수 있고, 이러한 사례는 본 발명의 범위 내에 속한다. 실제로, 의사는 개별 환자에게 가장 적합한 투여 섭생을 결정하고, 이는 특정 환자의 나이, 체중 및 반응에 따라 변할 수 있다.

[0935]

상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 제2 치료학적 활성제와 조합하여 투여할수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 치료제는 후성적 약물이다. 본 발명에서 사용된 용어 "후성적 약물"은 후성적 조절제를 표적화하는 치료제를 지칭한다. 후성적 조절제의 예는 히스톤 리신 메틸 전이효소(histone lysine methyltransferases), 히스톤 아르기닌 메틸 전이효소(histone arginine methyltransferases), 히스톤 탈메틸효소(histone demethylases), 히스톤 탈아세틸효소(histone deacetylases), 히스톤 아세틸효소(histone acetylases) 및 DNA 메틸전이효소(DNA methyltransferases)를 포함한다. 히스톤 탈아세틸효소 (histone deacetylase) 억제제는 보리노스탯(vorinostat)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0936]

또 다른 실시형태에서, 화학 요법제 또는 다른 항-증식제는 중식성 질환 및 암을 치료하기 위해 본 발명의 화합물과 조합 될수있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수있는 치료법 및 항암제의 예는 수술, 방사선요법, (예를 들면, 감마선, 중성자빔 방사선요법, 전자빔 방사선요법, 양자선요법, 근접요법 및 전신 방사성 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 개질제 (예를 들면, 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자(TNF)), 발열 요법 및 냉동 요법, 임의의 부작용을 약화시키는 약제 (예를 들면, 구토방지제), 및 기타 승인된 화학요법제를 포함한다.

[0937]

항증식성 화합물의 예는 아로마타제 억제제; 항-에스트로겐; 항-안드로겐; 고나도렐린 효능제; 토포아이소머라제 I 억제제; 토포아이소머라제 II 억제제; 미세소관 활성제; 알킬화제; 레티노이드; 카로테노이드; 토코페롤; 사이클로옥시제나제 억제제; MMP 억제제; mTOR억제제; 항대사성물질; 플라틴 화합물; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 항증식성 항체; 혜파라나제 억제제; Ras 종양원성 아형의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아좀 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3 억제제; Hsp90 억제제; 키네신 스판들 단백질 억제제; MEK 억제제; 항종양 항생제; 니트로소우레아; 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타아제 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 임의의 추가의 항-혈관형성 화합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0938]

아로마타제(aromatase) 억제제의 비제한적인 예는 아타메스테인(atamestane), 엑세메스테인(exemestane) 및 포르메스테인(formestane)과같은 스테로이드(steroids), 및 아미노글루테티마이드(아미노glutethimide), 로글레테티마이드(roglethimide), 피리도글루테티마이드(pyridoglutethimide), 트리로스테인(trilostane), 테스토락톤(testolactone), 케토코나졸(ketokonazole), 보로졸(vorozole), 패드로졸(fadrozole), 아나스트로졸(anastrozole) 및 레트로졸(letrozole) 과 같은 비-스테로이드(non-steroids) 포함한다.

[0939]

항-에스트로겐의 비제한적인 예는 타목시펜(tamoxifen), 폴베스트란트(fulvestrant), 랄록시펜(raloxifene) 및 랄록시펜 히드로클로라이드(raloxifene hydrochloride)를 포함하나, 이에 한정적인 것은 아니다. 항-안드로겐은 비칼루타마이드(bicalutamide)를 포함하되, 이에 한정적인 것은 아니다. 고나도레린(Gonadorelin) 작용약은 아바레릭스(abarelix), 고세레린(goserelin) 및 고세레린 아세테이트(goserelin acetate)를 포함하되, 이에 한정적인 것은 아니다.

[0940]

토포아이소머라제 I(topoisomerase I) 억제제의 예는 토포테칸(topotecan), 지마테칸(gimatecan), 이리노테칸(irinotecan), 캄프토세신(camptothecin) 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토세신(9-nitrocamptothecin) 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함하지만, 이에 한정적인 것은 아니다. 토포아이소머라제 II(topoisomerase II) 억제제는 독소루비신(doxorubicin), 다우노루비신(daunorubicin), 에피루비신

(epirubicin), 이다루비신(idarubicin) 및 네모루비신(nemorubicin)과 같은 안트라사이클린(anthracyclines); 미톡산트론(mitoxantrone) 및 로속산트론(losoxantrone)과 같은 안트라퀴논(anthraquinones); 및 에토포사이드(etoposide) 및 테니포사이드(teniposide)과 같은 포도필로톡신(podophyllotoxines)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0941] 미소관 활성제(microtubule active agents)는 탁산, 예를 들면 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel); 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids), 예를 들면 빈블라스틴(vinblastine) 또는 빈블라스틴 살레이트(vinblastine sulfate), 빈크리스틴(vincristine) 또는 빈크리스틴 살레이트(vincristine sulfate), 및 비노렐빈(vinorelbine); 디스코데르몰라이드(discodecermolides); 콜히친(colchicines) 및 에포탈론(epothilones) 및 이의 유도체를 포함하지만 이에 한정되지 않는 미세관 안정화, 미세관 불안정화 화합물 및 마이크로튜블린 중합 억제제를 포함한다.

[0942] 알킬화제의 비제한적인 예는 사이클로포스파미드(cyclophosphamide,) 이포스프아미드(ifosfamide), 멜팔란(melphalan), 및 카무스틴(carmustine) 및 로무스틴(lomustine)과 같은 니트로소우레아(nitrosoureas)를 포함한다.

[0943] 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase) 억제제의 비제한적인 예는 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐 아세트산 및 유도체, 예를 들면 셀렉콕시브(celecoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 에토리콕시브(etoricoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들면 루미라콕시브(lumiracoxib)를 포함한다.

[0944] 메트릭스 메탈로프로테이나제(matrix metalloproteinase) 억제제 (MMP 억제제)의 비제한적인 예는 콜라겐 웨티도미메틱(collagen peptidomimetic) 및 비펩티도미메틱(nonpeptidomimetic) 억제제, 테트라사이클린(tetracycline) 유도체, 바티마스타트(batimastat), 마리마스타트(marimastat), 프리노마스타트(prinomastat), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 및 AAJ996을 포함한다.

[0945] mTOR 억제제의 비제한적인 예는 라파마이신(rapamycin)의 포유류 표적(mTOR)을 억제하고 시로리무스(sirolimus), 에베로리무스(everolimus), CCI-779 및 ABT578과 같은 항증식성 활성을 가진 화합물을 포함한다.

[0946] 항대사성물질의 비제한적인 예는, 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈(capecitabine), 켐시타빈(gemcitabine), DNA 탈메틸화 화합물, 예를 들면 5-아자시티딘(5-azacytidine) 및 디시타빈(decitabine), 메토트렉세이트 및 에다트렉사트(edatrexate) 및 엽산 길항제, 예를 들면 페메트렉시드(pemetrexed)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0947] 플라틴(platin) 화합물의 비제한적인 예는 카보플라틴(carboplatin), 시스-플라틴(cis-platin), 시스플라티늄(cisplatinum) 및 옥사리플라틴(oxaliplatin)을 포함한다.

[0948] 메티오닌 아미노펩티다제 억제제의 비제한적인 예는 벤가아미드 (bengamide) 또는 이의 유도체 및 PPI-2458를 포함한다.

[0949] 비스포스포네이트의 비제한적인 예는 에티드론산(etidronic acid), 클로드론산(clodronic acid), 티루드론산(tiludronic acid), 팜이드론산(pamidronic acid), 알렌드론산(alendronic acid), 이반드론산(ibandronic acid), 리세드론산(risedronic acid) 및 콜레드론산(zoledronic acid)을 포함한다.

[0950] 항증식성 항체의 비제한적인 예는 트라스투주맙(trastuzumab), 트라스투주맙DM1(trastuzumab-DM1), 세툭시맙(cetuximab), 베바시주맙(bevacizumab), 리툭시맙(rituximab), PR064553, 및 2C4을 포함한다. 본 발명에서 사용된 용어, 항체는, 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한(intact) 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성되는 다중특이(multispecific) 항체, 및 항체 단편을 포함하는 것을 지칭한다.

[0951] 혜파라나제/heparanase) 억제제의 비 제한적인 예는 PI-88 및 OGT2115와 같이 혜파린 살레이트 분해를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.

[0952] 본 발명에서 사용된 용어, H-Ras, K-Ras 또는 N-Ras 와 같은 "Ras 종양원성 아형(Ras oncogenic isoforms)의 억제제"는 Ras의 종양형성 활성을 표적화, 감소, 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 L-744832, DK8G557, 티피파니브(tiipifarnib) 및 로나파니브(lonafarnib) 와 같은 파르네실 전달효소(farnesyl transferase) 억제제를 지칭한다.

- [0953] 텔로머라제(telomerase) 억제제의 비제한적인 예는 텔로머라제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 텔로머스타틴(telomestatin)과 같은 텔로머라제 수용기를 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0954] 프로테아좀 억제제의 비제한적인 예는 보르테조미브(bortezomib)를 포함하되, 이에 제한되지 않는 프로테아좀의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0955] 본 발명에서 사용된 용어 "혈액 악성종양의 치료에 사용된 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 FMS-유사 티로신 키나제 억제제; 인터페론, 1- β -D-아라비노푸란 실시토신(ara-c) 및 비설판; 및 역형성 림프종 키나제를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 ALK 억제제를 포함하나, 이에 한정적인 것은 아니다.
- [0956] Flt-3R 억제제의 비제한적인 예는 PKC412, 미도스타우린(midostaurin), 스타우로스포린(staurosporine) 유도체, SU11248 및 MLN518를 포함한다.
- [0957] HSP90 억제제의 비제한적인 예는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하고; 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트(client) 단백질을 분해, 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물들을 포함한다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들면 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신(17AAG), 겔다나마이신(geldanamycin) 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜(radicicol) 및 HDAC 억제제이다.
- [0958] 본 발명에서 사용된 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성, 또는 단백질 또는 지질 포스파타이제 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 또는 추가의 항-혈관형성 화합물"은 단백질 티로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예를 들면 a) 혈소판-유래 성장 인자-수용체(PDGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 PDGFR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들면 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면, 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유아세포 성장 인자-수용체(FGFR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I(IGF-IR)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 IGF-IR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; d) Trk 수용체 티로신 키나제 패밀리 또는 에프린 B4 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; e) AxI 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 이마티닙(imatinib); h) C-kit 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 이마티닙; i) c-Ab1 패밀리의 구성원, 이들의 유전자-융합 생성물(예를 들면 BCR-Ab1 키나제) 및 돌연변이의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들면 이마티닙 또는 닐로티닙(nilotinib); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; 또는 다사티닙(dasatinib); j) 단백질 키나제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 패밀리의 구성원, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, 및 Ras/MAPK 패밀리의 구성원 및/또는 미국 특허 5,093,330에 개시되었는 스타우로스포린 유도체, 예를 들면 미도스타우린(midostaurin)을 포함하는 시클린-의존성 키나제 패밀리(CDK)의 구성원의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 추가 화합물의 예는 UCN-01, 사핑골(safingol), BAY 43-9006, 브리오스타틴 1(bryostatin 1), 페리포신(perifosine); 리모포신(ilmofosine); RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린(isochinoline) 화합물; 파르네실 전달효소 억제제; PD184352 또는 QAN697 또는 AT7519를 포함한고; k) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 이마티닙 메실레이트 또는 티르포스틴(tyrphostin), 예를 들면, 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 에난티오미; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴(4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴); l) 수용체 티로신 키나제의 표피 성장 인자 패밀리(호모다이머 또는 혜테로다이머로서 EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이의 돌연변이의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들면 CP358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맙(trastuzumab), 세툭시맙(cetuximab), 게피티닙(gefitinib), 엘로티닙(erlotinib), OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3 항체 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; 및 m) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함한다.
- [0959] 단백질 또는 지질 포스파타이제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물의 예는 포스파타이제 1, 포스파타이제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예를 들면 오카다산(okadaic acid) 또는 이의 유도체이다.
- [0960] 추가의 항-혈관형성 화합물은 단백질 또는 지질 키나제 억제와 관련 없는 이의 활성을 위한 다른 기전을 갖는

화합물, 예를 들면 탈리도마이드(thalidomide) 및 TNP-470을 포함한다.

[0961] 본 발명의 MDM2 분해제와 조합하여 사용될 수 있는 하나 이상의 추가적인 화학 요법제의 비제한적인 예는 다우노루비신(daunorubicin), 아드리아미신(adriamycin), Ara C, VP-16, 테니포사이드(teniposide), 미토산트론(mitoxantrone), 이다루비신(idarubicin), 카보플라티늄(carboplatinum), PKC412, 6-메르캅토퓨린(6-MP), 플루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate), 옥트레오타이드(octreotide), SOM230, FTY720, 6-티오구아닌(6-thioguanine), 클래드리빈(cladribine), 6-메르캅토퓨린, 펜토스타틴(pentostatin), 히드록시우레아(hydroxyurea), 2-하이드록시-1H-이소인돌-1,3-디온(2-hydroxy-1H-isoindole-1,3-dione) 유도체, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-파리디닐메틸)프탈라진(1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-파리디닐메틸)프탈라진 석시네이트(1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine succinate), 앤지오스타틴(angiostatin), 엔도스타인(endostain), 아트라닐릭산아미드(anthrаниlic acid amides), ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, 베바시주맙(bevacizumab), rhuMAb, rhuFab, 마쿠곤(macugon); FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgGI 항체, RPI 4610, 베바시주맙(bevacizumab), 포르피며 소듐(porfimer sodium), 아네코르타베(anecortave), 트리암키놀론(triamcinolone), 히드로코르티손(hydrocortisone), 11- α -에필드로코티솔(11- α -epihydrocortisol), 코르텍솔론(cortexolone), 17 α -히드록시프로게스테론(17 α -hydroxyprogesterone), 코르티코스테론(corticosterone), 디속시코르티코스테론(desoxycorticosterone), 테스토스테론(testosterone), 에스트론(estrone), 텍사메타존(dexamethasone), 플루오키놀론(fluocinolone), 식물체 알칼로이드(plant alkaloid), 호르몬 화합물 및/또는 길항제, 생물학적 반응 개질제, 예를 들면 림포킨(lymphokine) 또는 인터페론, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 유도체, shRNA 또는 siRNA를 포함한다.

[0962] 본 발명의 MDM2 분해제와 조합할 수 있는 하나 이상의 제2 치료제의 다른 예는 도네페닐(donepezil) 및 리바스티그민(rivastigmine)과 같은 알츠하이머 병을 위한 치료; L-DOPA/카르비도파(carbidopa), 엔타카폰(entacapone), 로핀롤(ropinrole), 프라미펙솔(pramipexole), 브로모크립틴(bromocriptine), 페르글라이드(pergolide), 트리헥세펜딜(trihexephendyl) 및 아만타딘(amantadine)과 같은 파킨슨 병 치료; 베타 인터페론(예를 들면, AVONEX® 및 REBIF®), 글라티라며 아세테이트(glatiramer acetate) 및 미토산트론(mitoxantrone)과 같은 다발성 경화증(MS)을 치료하기 위한 치료제; 알부테롤(albuterol) 및 몬텔루카스트(montelukast)와 같은 천식을 위한 치료; 지프렉사(zyprexa), 리스페르달(risperdal), 세로쿠엘(seroquel) 및 할로페리돌(haloperidol)과 같은 정신분열증을 치료하기 위한 치료제; 코르티코스테로이드(corticosteroid), TNF차단제, IL-1 RA, 아지티오프린(azathioprine), 시클로포스파아미드(시클로phosphamide) 및 설파살라진(sulfasalazine)과 같은 항-염증 치료제; 시클로스포린(시클로sporine), 타크로리무스(tacrolimus), 라파미신(rapamycin), 미코페노레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진과 같은, 면역 억제성 치료제를 포함하는 면역조절 치료제; 아세틸콜린エステ라제(acetylcholinesterase) 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-콘벌산트(anti-convulsant), 이온 통로 차단제, 릴루졸(riluzole) 또는 항-파킨슨병 치료제와 같은 신경영양 인자; 베타-차단제(beta-blocker), ACE억제제, 이뇨제, 질산염, 칼슘 통로 차단제 또는 스타틴(statin)과 같은 심장혈관계 질병을 치료하기 위한 치료제; 코르티코스테로이드, 콜레스티라민(cholestyramine), 인터페론 및 항-바이러스 치료제와 같은 간 질환을 치료하기 위한 치료제; 코르티코스테로이드, 항-백혈병 치료제, 또는 성장 인자와 같은 혈액 장애를 치료하는 치료제; 감마 글로부린(gamma globulin)과 같은 면역결핍 장애를 치료하는 치료제를 포함한다.

[0963] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 하나 이상의 상기 전술한 제2 치료학적 활성제는 당해 기술 분야에 기재된 바와 같이 제조되고 투여된다.

[0964] 발명의 화합물은 전형적으로 의도된 투여 경로 및 표준 약품 절차와 관련하여 선택된 약학적 담체와 혼합하여 투여된다. 본 발명에 따라 사용될 약학 조성물은 본 발명의 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 종래 방식으로 제조된다.

[0965] 이들 약학 조성물은 예를 들면, 종래 혼합, 용해, 과립화, 드라제화(dragee-making), 에멀젼화, 캡슐화, 트래핑(entrapping) 또는 동결건조 공정으로 제조될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물이 경구로 투여될 때, 상기 조성물은 전형적으로, 정제, 캡슐, 분말, 용액 또는 엘리서(elixir) 형태이다. 정제 형태로 투여될 때, 조성물은 추가로 고형 담체, 예를 들면 젤라틴 또는 보조제(adjuvant)를 함유할 수 있다. 정제, 캡슐 및 분말은 본 발명의 화합물을 약 0.01% 내지 약 95%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 50% 함유한다. 액체 형태로 투여될 때, 액체 담체, 예를 들면 물, 석유(petroleum), 또는 동물 또는 식물 기원의 오일이 추가될 수 있다. 조성물의 액체 형태는 추가로 생리학적 식염수, 텍스트로즈 또는 기

타 당류 용액, 또는 글리콜을 함유할 수 있다. 액체 형태로 투여될 때, 조성물은 본 발명의 화합물을 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 50 중량% 함유한다.

[0966] 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물이 정맥, 피하 또는 피부 주사로 투여될 때, 조성물은 발열물질이 없는 (pyrogen-free), 비경구적으로 허용되는 수용액 형태로 투여된다. pH, 등장성, 안정성 등을 특히 고려하여, 이러한 비경구적으로 허용되는 용액을 제조하는 것은 당업자의 범위 내이다. 정맥, 피하 또는 피부 주사를 위한 바람직한 조성물은 전형적으로 등장성 비히클(isotonic vehicle)을 함유한다.

[0967] 본 발명의 화합물은 당해 기술분야에서 잘 알려진 약학적으로 허용 가능한 담체와 쉽게 결합할 수 있다. 표준 약학 담체는 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995에 기재되어 있다. 이러한 담체는 치료받는 환자의 경구 섭취를 위하여, 활성제가 정제, 알약, 드라제, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬리리, 혼탁액 등으로 조제될 수 있게 한다. 경구용 약학 조제는 본 발명의 화합물을 고형 부형제에 첨가하고, 선택적으로 결과 혼합물을 분쇄하고, 그리고 원하는 경우, 정제 또는 드라제 코어를 얻기 위하여, 적절한 보조제를 추가한 후 과립 혼합물을 가공하여 얻을 수 있다. 적절한 부형제는, 예를 들면 충진재 및 셀룰로오스 조제물질을 포함한다. 원하는 경우, 붕해제를 추가할 수 있다.

[0968] 본 발명의 화합물은 주사에 의한, 예를 들면 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위하여 제제화될 수 있다. 주사를 위한 제제는 첨가되는 보존제와 함께, 단위 투여량 형태로, 예를 들면 앰플로 또는 다중투여량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 혼탁액, 용액, 또는 유상 또는 수상 비히클의 애밀전 형태를 취할 수 있고, 형성화제(formulatory agent), 예를 들면 혼탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제를 함유할 수 있다.

[0969] 비경구 투여용 약학 조성물은 수용성 형태로 활성제의 수용액을 포함한다. 추가로, 본 발명의 화합물의 혼탁액은 적절한 유상 주사 혼탁액으로 조제될 수 있다. 적절한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일 또는 합성 지방산 에스테르를 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 혼탁액은 또한 적절한 안정화제 또는 화합물의 안정성을 증가시키고 고농축 용액의 조제를 가능하게 하는 제제를 함유할 수 있다. 대안으로, 본 조성물은 사용 전에, 적절한 비히클, 예를 들면 발열물질이 없는 살균수로 구성하는 분말 형태일 수 있다.

[0970] 본 발명의 화합물은 또한 직장 조성물로, 예를 들면 통상적 좌제(suppository base)를 함유하는 좌약 또는 유지 관장제(retention enemas)로 제제화될 수 있다. 상기 기술된 제제에 더하여, 본 발명의 화합물은 또한 데포제로 제제화될 수 있다. 이러한 지속형 제제는 주입(implantation) (예를 들면, 피하 또는 근육내) 또는 근육주사로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면 본발명의 화합물은 적절한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 오일에서의 애밀전) 또는 이온교환수지로 제제화될 수 있다.

[0971] 특히, 본 발명의 화합물은 부형제, 예를 들면 전분 또는 락토스를 함유하는 정제의 형태로, 또는 단독으로 또는 부형제와 혼합한 캡슐 또는 오불(ovule) 형태로, 또는 풍미제 또는 착색제를 함유하는 엘릭서 또는 혼탁액 형태로 경구, 구강 또는 설하 경로를 통해 투여될 수 있다. 이러한 액체 조제는 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예를 들면 혼탁화제로 조제될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로, 예를 들면 정맥, 근육, 피하 또는 관상 동맥내로 주사될 수 있다. 비경구 투여를 위하여, 본 발명의 화합물은 전형적으로, 다른 성분, 예를 들면 염 또는 단당류, 예를 들면 만니톨 또는 글루코스를 함유할 수 있는 멸균 수용액 형태로 사용되어 혈액에 등장성인 용액을 만든다.

[0972] 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 방법을 실시하기 위하여 이들을 이용할 수 있게 하는 방식으로 포장된 본 발명의 화합물(또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함하는 키트를 포함한다. 일 실시형태에서, 키트는 용기에 라벨이 부착되거나 이들을 본 발명의 방법을 실시하기 위한 화합물 또는 조성물의 용도를 기술하는 키트에 포함된, 용기, 예를 들면 밀봉된 병 또는 관(vessel)에 포장된 본 발명의 화합물(또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 화합물 또는 조성물은 단위 투여 용량으로 포장된다. 키트는 추가로 의도된 투여 경로에 따라 조성물을 투여하기에 적합한 장치를 포함할 수 있다.

[0973] 본 발명에서 사용된 용어, "MDM2 단백질의 분해가 이점을 제공하는 질병 또는 질환"은 MDM2 및/또는 MDM2의 작용이 예를 들면, 그 질병 또는 질환의 발병, 진행, 발현을 위하여 중요하거나 또는 필수적인 상태, 또는 MDM2 억제제 또는 분해제에 의해 치료되는 것으로 알려진 질병 또는 질환과 관련된다. 이러한 질환의 예는 암, 만성 자가면역 장애, 염증성 질환, 증식성 질환, 패혈증 또는 바이러스성 감염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 당업자는 화합물이 임의의 특정 세포 유형에 대하여 MDM2로 매개되는 질병 또는 질환을 치료하는지 여부를, 예를 들면 특정 화합물의 활성을 분석하기 위하여 편리하게 사용될 수 있는 분석법에 의하여 쉽게 결정할 수 있

다.

[0974] 본 발명에서 사용된 용어, "제2 치료제"는 본 발명의 화합물과는 다른고 관심 질병 또는 질환을 치료하는 것으로 알려져 있는 치료제를 지칭한다. 예를 들면, 관심 질병 및 질환이 암인 경우, 제2 치료제는 예를 들면, 탁솔과 같은 공지된 화학요법 치료제, 또는 방사선일 수 있다.

[0975] 본 발명에서 사용된 용어, "질병(disease)" 또는 "질환(condition)"은 일반적으로 병리학적 조건 또는 작용으로 간주되고, 특정 징후, 증상, 및/또는 기능부전의 형태로 스스로를 나타낼 수 있는 장애(disturbances) 및/또는 기형(anomalies)을 가리킨다. 하기 실시예에서 설명되는 것처럼, 본 발명의 화합물은 MDM2 단백질의 분해제이고, MDM2 분해가 이점을 제공하는 질병 및 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0976] 본 발명에서 사용된 용어, "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 질병 또는 질환, 및/또는 이와 관련된 증상을 제거하거나, 감소시키거나 개선시키는 것을 지칭한다. 불가능하지는 않을지라도, 질병 또는 질환을 치료하는 것은 질병, 질환, 또는 이와 관련된 증상이 완전히 제거되는 것을 요구하지는 않는다. 본 발명에서 사용된 용어, "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 "예방을 위한 치료"를 포함하고, 이는 질병 또는 질환이 재현하거나 질병 또는 질환이 재발하지 않았지만, 위험이 있거나 가능성 있는 대상에서, 질병 또는 질환이 재현될 가능성이 있는, 이전에 제어된 질병 또는 질환이 재발할 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다. 본 발명에서 사용된 용어, "치료하다" 및 동의어는 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물을 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 고려한다.

[0977] 본 발명의 의미 내에서, "치료"는 또한, 급성 및 만성 징후, 증상 및/또는 기능부전의 치료뿐만 아니라, 재발 예방 또는 상 예방(phase prophylaxis)을 포함한다. 치료는 징후에 대하여, 예를 들면 증상을 억제하는 방향일 수 있다. 이는 단기간에 걸쳐 효과가 있을 수 있거나, 중기간에 걸쳐 맞출 수 있거나, 예를 들면 유지 요법(maintenance therapy)의 맥락에서 장기간 치료일 수 있다.

[0978] 본 발명에서 사용된 용어, "치료학적 유효량" 또는 "유효 투여량"은, 본 발명의 방법으로 투여될 때, 관심 질환 또는 질병의 치료를 위하여 이를 필요로 하는 개체에게 활성 성분(들)을 유효하게 전달하기에 충분한 활성 성분(들)의 양을 지칭한다. 암 또는 다른 증식 질환의 경우에, 치료학적 유효량의 약제는 원치 않는 세포 증식을 감소시킬 수 있고(즉, 어느 정도 지연하고 바람직하게는 멈추게 함); 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고; 종양 크기를 줄일 수 있고; 암세포가 주변 기관으로 침윤하는 것을 억제할 수 있고(즉, 어느 정도 지연하고 바람직하게는 멈추게 함); 종양 전이를 억제할 수 있고(즉, 어느 정도 지연하고 바람직하게는 멈추게 함); 종양 성장을 어느 정도까지 억제할 수 있고; 타겟 세포에서 MDM2의 신호를 감소시킬 수 있고; 및/또는 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 경감할 수 있다. 투여된 화합물 또는 조성물이 존재하는 암세포의 성장을 막거나 및/또는 사멸하는 정도까지, 세포 증식을 억제하거나 및/또는 세포독성을 일 수 있다.

[0979] 본 발명에서 사용된 용어, "용기(container)"는 제약품을 저장, 운송, 분배 및/또는 조작하기 위해 적합한 임의 그릇(receptacle) 또는 이를 위한 뚜껑을 의미한다.

[0980] 본 발명에서 사용된 용어, "삽입물(insert)"은 의사, 약사 및 환자가 제품의 사용과 관련하여 현명한 결정을 하도록 하는데 요구되는 안전 및 효능에 관한 데이터와 함께, 제품을 투여하는 방법에 관한 설명을 제공하는 약품에 수반되는 정보를 의미한다. 포장 삽입물(package insert)은 일반적으로 제약품의 "라벨"로 여겨진다.

[0981] "병행 투여(Concurrent administration)", "조합하여 투여된", "동시 투여(simultaneous administration)" 및 유사한 문구는 두 가지 이상의 약제를 치료 대상에게 동시에 투여하는 것을 의미한다. "동시에(concurrently)"는, 각 약제가 동시에 또는 임의의 순서로 연속하여 다른 특정 시점에 투여되는 것을 의미한다. 그러나, 동시에 투여되지 않는다면, 이는 그들은 개체에게 순서대로 투여되고, 원하는 치료 효과를 제공하기 위하여 충분히 가까운 시간으로 투여되어, 일제히 작용할 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 제2 치료제와 동시에 또는 서로 다른 특정 시점에 임의의 순서로 연속적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 제2 치료제는 임의의 적절한 형태로 및 임의의 적절한 경로로, 개별적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 제2 치료제가 동시에 투여되지 않을 때, 이를 필요로 하는 대상에 대하여 임의의 순서로 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은, 이를 필요로 하는 개체에게, 제2 치료제 치료 양상의 투여(예를 들면, 방사선 치료) 이전에(예를 들면, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 전), 그에 수반하여, 또는 그 뒤에(예를 들면, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주 또는 12 주 후) 투여될 수

있다. 다양한 실시형태에서, 본 발명의 화합물과 제2 치료제는 1 분 간격, 10 분 간격, 30 분 간격, 1 시간 간격 미만, 1 시간 간격, 1 시간 내지 2 시간 간격, 2 시간 내지 3 시간 간격, 3 시간 내지 4 시간 간격, 4 시간 내지 5 시간 간격, 5 시간 내지 6 시간 간격, 6 시간 내지 7 시간 간격, 7 시간 내지 8 시간 간격, 8 시간 내지 9 시간 간격, 9 시간 내지 10 시간 간격, 10 시간 내지 11 시간 간격, 11 시간 내지 12 시간 간격, 24 시간 간격 이하 또는 48 시간 간격 이하로 투여된다. 일 실시형태에서, 병용 요법(combination therapies)의 성분들은 1 분 내지 24 시간 간격으로 투여된다.

[0982] 본 발명에서 기술된 문맥에서(특히 청구항의 문맥에서) "부정관사(a, an)", "정관사(the)" 및 유사한 지시대상들은, 달리 지시되지 않는 한, 단수 또는 복수 양자를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명에서 값(values)의 범위에 대한 열거는, 달리 지시되지 않는 한, 단순히 범위에 들어가는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 속기법으로서 제공되는 것이고, 각각의 개별 값은 여기에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 본 발명에서 제공되는 임의의 및 모든 예, 또는 예시적 표현(예를 들면, "예를 들면")의 사용은 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이고, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 명세서의 표현은 본 발명의 실시에 필수적인 것으로서 임의로 청구되지 않은 요소를 지시하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0983] 본 발명에서 사용된 용어, "약"은 열거된 수 ± 10%를 포함한다. 따라서 "약 10"은 9에서 11을 의미한다.

[0984] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 "할로"는 -Cl, -F, -Br, 또는 -I를 지칭한다.

[0985] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 "니트로"는 -NO₂를 지칭한다.

[0986] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 "사이노"는 -CN을 지칭한다.

[0987] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0988] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개 탄소원자, 즉, C₁₋₁₂ 알킬, 또는 지시된 탄소원자 수, 예를 들면 메틸과 같은 C₁ 알킬, 에틸과 같은 C₂ 알킬, 프로필 또는 이소프로필과 같은 C₃ 알킬, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필과 같은 C₁₋₃ 알킬등을 함유하는 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬은 C₁₋₁₀ 알킬이다. 다른 실시형태에서, 알킬은 C₁₋₆ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬은 C₁₋₄ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬은 직쇄 C₁₋₁₀ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬은 분지쇄 C₃₋₁₀ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬은 직쇄 C₁₋₆ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬은 분지쇄 C₃₋₆ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬기는 직쇄 C₁₋₄ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬는 분지쇄 C₃₋₄ 알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 알킬는 직쇄 또는 분지쇄 C₃₋₄ 알킬이다. C₁₋₁₀ 알킬기의 비제하한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 3-펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 및 데실을 포함한다. C₁₋₄ 알킬기의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 이소부틸을 포함한다.

[0989] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "헵테로알킬"은 3 내지 30 쇄 원자, 즉, 3- 내지 30-원 헵테로알킬, 또는 지시된 쇄 원자 수를 함유하는 치환되지 않은 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소를 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 -CH₂-는 적어도 하나의 -O-, -N (H) - 또는 -S-로 치환된다. 상기 -O-, -N (H) - 또는 -S-는, 각각의 O-, N (H) - 또는 S-기가 적어도 2 개의 -CH₂-기로 분리되어 있는 한, 독립적으로 지방족 탄화수소 사슬의 임의의 내부 위치에 배치 될수있다. 일 실시형태에서, 1개의 -CH₂-기는 1개의-O-기로 치환된다. 다른 실시형태에서, 2개의 -CH₂-기는 2개의-O-기로 치환된다. 또 다른 실시형태에서, 3개의 -CH₂-기는 3개의-O-기로 치환된다. 또 다른 실시형태에서, 4개의 -CH₂-기는 4개의-O-기로 치환된다. 헵테로알킬기의 비제한적인 예는

[0990] -CH₂OCH₃;

[0991] -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

[0992] -CH₂CH₂CH₂OCH₃;

[0993] $-\text{CH}_2\text{OCH}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; 및

[0994] $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 을 포함한다.

[0995] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알킬레닐"은 2가 형태의 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬레닐은 2가 형태의 C_{1-12} 알킬이다. 일 실시형태에서, 알킬레닐은 2가 형태의 C_{1-10} 알킬이다. 일 실시형태에서, 알킬레닐은 2가 형태의 C_{1-8} 알킬이다. 일 실시형태에서, 알킬레닐은 2가 형태의 C_{1-6} 알킬이다. 일 실시형태에서, 알킬레닐은 2가 형태의 C_{1-4} 알킬이다. 알킬레닐기의 비제한적인 예는

[0996] $-\text{CH}_2-$,

[0997] $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

[0998] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

[0999] $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$,

[1000] $-\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$,

[1001] $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$,

[1002] $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2-$,

[1003] $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, 및

[1004] $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 를 포함한다.

[1005] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "헥테로알킬레닐"은 2가 형태의 헥테로알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 헥테로알킬레닐은 2가 형태의 3- 내지 12-원 헥테로알킬이다. 다른 실시형태에서, 헥테로알킬레닐은 2가 형태의 3- 내지 10-원 헥테로알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 헥테로알킬레닐은 2가 형태의 3- 내지 8원 헥테로알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 헥테로알킬레닐은 2가 형태의 3- 내지 6-원 헥테로알킬이다. 또 다른 실시형태에서, 헥테로알킬레닐은 다음 화학식의 라디칼이다: $-(\text{CH}_2)_o\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-(\text{CH}_2)_q-$, 여기서 o는 2 또는 3이고; p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고; q는 2 또는 3이다. 또 다른 실시형태에서, 헥테로알킬레닐은 다음 화학식의 라디칼이다: $-(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_s\text{O}-(\text{CH}_2)_t-$, 여기서 r은 2, 3 또는 4이고; s는 3, 4 또는 5이고; t는 2 또는 3이다. 헥테로알킬레닐기의 비제한적인 예는

[1006] $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$;

[1007] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;

[1008] $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[1009] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

[1010] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; 및

[1011] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 를 포함한다.

[1012] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 상기 정의한 바와 같은 알킬이 비치환되거나 니트로, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 시클로알킬, 등으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 알킬은 2개의 치환기에 의해 치환된다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 알킬은 1개 치환기에 의해 치환된다. 선택적으로 치환된 알킬기의 비제한적인 예는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COPh}$, 및 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ 를 포함한다.

[1013]

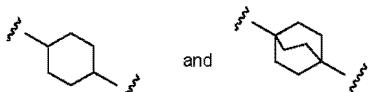
본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개 탄소 원자 (즉, C₃₋₁₂ 시클로알킬) 또는 지시된 탄소 수를 갖는 1 내지 3개 고리를 함유하는 포화 및 부분적으로 불포화 (1개 또는 2 개 이중결합을 함유하는) 시클릭 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 실시형태에서, 시클로알킬기는 2개 고리를 갖는다. 일 실시형태에서, 시클로알킬기는 1개 고리를 갖는다. 다른 실시형태에서, 시클로알킬기는 C₃₋₈ 시클로알킬기로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 시클로알킬기는 C₃₋₆ 시클로알킬기로부터 선택된다. 시클로알킬기의 비제한적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 노르보르닐, 데칼린, 아다만틸, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐을 포함한다.

[1014]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "선택적으로 치환된 시클로알킬"은 상기 정의한 바와 같은 시클로알킬이 비치환되거나 또는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캡토알킬, 및 (헤테로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 2개 치환기에 의해 치환된다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 1개의 치환기에 의해 치환된다.

[1015]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "시클로알킬레닐"은 2가 형태의 선택적으로 치환된 시클로알킬기이다. 시클로알킬레닐의 비제한적인 예는

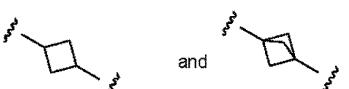


[1016]

를 포함한다.

[1017]

시클로알킬레닐의 비제한적인 예는 또한,



[1018]

를 포함한다.

[1019]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알케닐"은 1, 2 또는 3개의 탄소-대-탄소 이중결합을 함유하는, 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알케닐기는 C₂₋₆ 알케닐기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알케닐기는 C₂₋₄ 알케닐기로부터 선택된다. 알케닐기의 비제한적인 예는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, sec-부테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함한다.

[1020]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "선택적으로 치환된 알케닐"은 상기 정의한 바와 같은 알케닐이 비치환되거나 또는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되는 것을 의미한다.

[1021]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알키닐"은 1 내지 3개의 탄소-대-탄소 삼중결합을 함유하는, 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알키닐은 1개의 탄소-대-탄소 삼중결합을 갖는다. 일 실시형태에서, 알키닐기는 C₂₋₆ 알키닐기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알키닐기는 C₂₋₄ 알키닐기로부터 선택된다. 알키닐기의 비제한적인 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 2-부티닐, 펜티닐 및 헥시닐 기를 포함한다.

[1022]

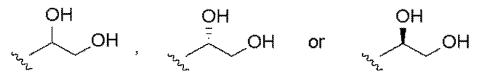
본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "선택적으로 치환된 알키닐"은 상기 정의한 바와 같은 알키닐이 비치환되거나 또는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되는 것을 의미한다.

[1023]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드 원자에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬기는 1, 2 또는 3개의 불소 및/또는 염소 원자에 의해 치환된다. 다른 실시형태에서, 할로알킬기는 C₁₋₄ 할로알킬기로부터 선택된다. 할로알킬기의 비제한적인 예는 플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸 및 트리클로로메틸기를 포함한다.

[1024]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "히드록시알킬"은 하나 이상, 예를 들면 1, 2 또는 3개의, 히드록시기에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 히드록시알킬기는 모노히드록시알킬기이다, 즉, 1개의 히드록시기에 의해 치환된다. 다른 실시형태에서, 히드록시알킬기는 디히드록시알킬기이다, 즉, 2개의 히드록시기에 의해 치환된다, 예를 들면 다음 화합물을 포함한다:



[1025]

또 다른 실시형태에서, 히드록시알킬기는 C₁₋₄ 히드록시알킬기로부터 선택된다. 히드록시알킬기의 비제한적인 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시부틸기, 예를 들면 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1,2-디히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 2-히드록시-1-메틸프로필 및 1,3-디히드록시프로프-2-일을 포함한다.

[1027]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알콕시"는 말단 산소 원자에 부착된 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알케닐 또는 선택적으로 치환된 알키닐을 지칭한다. 일 실시형태에서, 알콕시기는 C₁₋₄ 알콕시기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알콕시기는 말단 산소 원자에 부착된 C₁₋₄ 알킬, 예를 들면 메톡시, 에톡시 및 tert-부톡시로부터 선택된다.

[1028]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알킬티오"는 황 원자에 의해 치환된 선택적으로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬티오는 C₁₋₄ 알킬티오기로부터 선택된다. 알킬티오기의 비제한적인 예는 SCH₃ 및 -SCH₂CH₃-를 포함한다.

[1029]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 알콕시알킬기의 비제한적인 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 메톡시부틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시프로필, 에톡시부틸, 프로폭시메틸, 이소프로폭시메틸, 프로폭시에틸, 프로폭시프로필, 부톡시메틸, tert-부톡시메틸, 이소부톡시메틸, sec-부톡시메틸 및 펜틸옥시메틸을 포함한다.

[1030]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "할로알콕시"는 말단 산소 원자에 부착된 할로알킬을 지칭한다. 할로알콕시기의 비제한적인 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다.

[1031]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아릴"은 6 내지 14개 탄소 원자 (즉, C₆₋₁₄아릴)를 갖는 일환식 또는 이환식 방향족 고리 계를 지칭한다. 아릴기의 비제한적인 예는 폐닐 ("Ph"로 약칭), 나프틸, 폐난트릴, 안트라실, 인데닐, 아줄레닐, 비폐닐, 비폐닐레닐, 및 플루오레닐기를 포함한다. 일 실시형태에서, 아릴기는 폐닐 또는 나프틸로부터 선택된다.

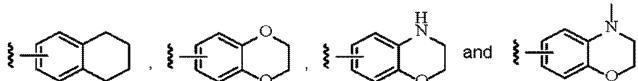
[1032]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "선택적으로 치환된 아릴"은 상기 정의한 바와 같은 아릴이 비치환되거나 또는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬 또는 (헤테로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개 치환기에 의해 치환된 것을 의미한다.

[1033]

일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 아릴은 선택적으로 치환된 폐닐이다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은 4개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은 3개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은 2개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은

1개의 치환기를 갖는다. 치환된 아릴기의 비제한적인 예는 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 2,6-디-플루오로페닐, 2,6-디-클로로페닐, 2-메틸, 3-메톡시페닐, 2-에틸, 3-메톡시페닐, 3,4-디-메톡시페닐, 3,5-디-플루오로페닐 3,5-디-메틸페닐, 3,5-디메톡시, 4-메틸페닐, 2-플루오로-3-클로로페닐 및 3-클로로-4-플루오로페닐을 포함한다. 상기 용어 선택적으로 치환된 아릴은 융합된 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 융합된 선택적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 갖는 기를 포함하는 의미이다. 이의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:

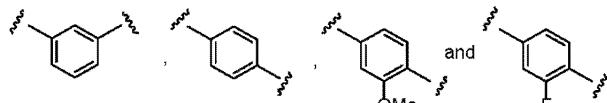


[1034]

[1035] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아릴레닐"은 2가 형태의 선택적으로 치환된 아릴기를 지칭한다.

[1036]

[1036] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "페닐레닐"은 2가 형태의 선택적으로 치환된 페닐기를 지칭한다. 이의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[1037]

[1038] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아릴옥시"는 말단 산소 원자에 부착된 선택적으로 치환된 아릴을 지칭한다. 아릴옥시기의 비제한적인 예는 PhO-이다.

[1039]

[1039] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아르알킬옥시"는 말단 산소 원자에 부착된 선택적으로 치환된 아르알킬을 지칭한다. 아르알킬옥시의 비제한적인 예는 PhCH₂O-이다.

[1040]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 5 내지 14개 고리 원자 (즉, C₁₋₁₄ 헤테로아릴)를 갖는 일환식 및 이환식 방향족 고리계를 지칭하며, 여기서 고리 중 하나의 적어도 하나의 탄소 원자는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자에 의해 치환된다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤�테로원자를 함유한다. 일 실시형태에서, 헤�테로아릴은 3개의 헤�테로원자를 갖는다. 다른 실시형태에서, 헤테로아릴은 2개의 헤�테로원자를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 헤�테로아릴은 1개의 헤�테로원자를 갖는다. 헤�테로아릴기의 비제한적인 예는 티에닐, 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 푸릴, 벤조푸릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조옥사조닐, 크로메닐, 크산테닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 폐난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 폐난트롤리닐, 폐나지닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 폐노티아졸릴, 이소옥사졸릴, 푸라자닐 및 폐녹사지닐을 포함한다. 일 실시형태에서, 헤�테로아릴은 티에닐 (예를 들면, 티엔-2-일 및 티엔-3-일), 푸릴 (예를 들면, 2-푸릴 및 3-푸릴), 피롤릴 (예를 들면, 1H-피롤-2-일 및 1H-피롤-3-일), 이미다졸릴 (예를 들면, 2H-이미다졸-2-일 및 2H-이미다졸-4-일), 피라졸릴 (예를 들면, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일 및 1H-피라졸-5-일), 피리딜 (예를 들면, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일), 피리미디닐 (예를 들면, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일 및 피리미딘-5-일), 티아졸릴 (예를 들면, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일 및 티아졸-5-일), 이소티아졸릴 (예를 들면, 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일 및 이소티아졸-5-일), 옥사졸릴 (예를 들면, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일 및 옥사졸-5-일) 및 이소옥사졸릴 (예를 들면, 이소옥사졸-3-일, 이소옥사졸-4-일 및 이소옥사졸-5-일), 및 인다졸릴 (예를 들면, 1H-인다졸-3-일)로부터 선택된다. 상기 용어 "헤테로아릴"은 가능한 N-옥사이드를 포함하는 의미한다. N-옥사이드의 비제한적 예는 피리딜 N-옥사이드이다.

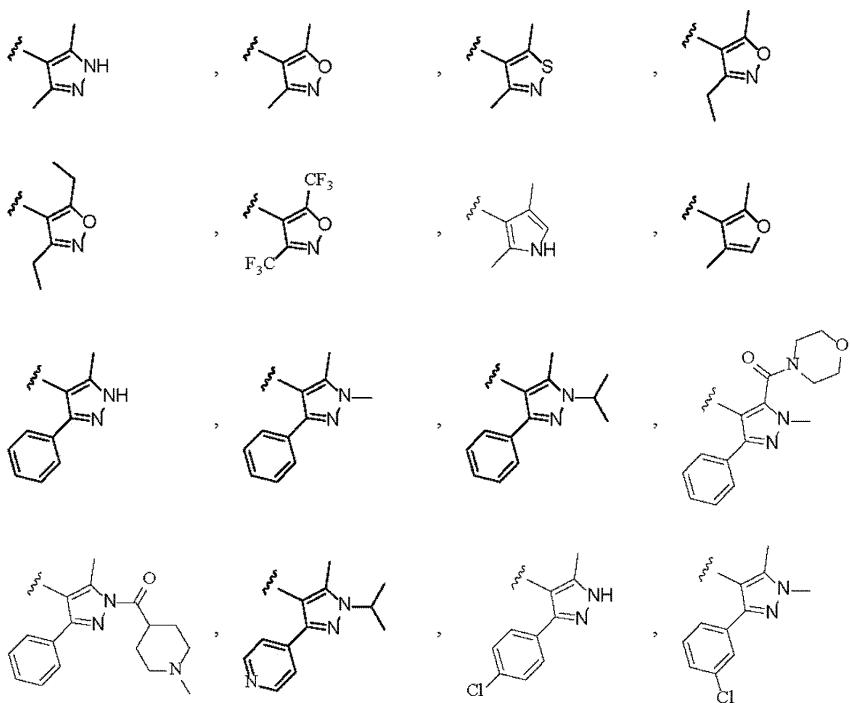
[1041]

일 실시형태에서, 헤�테로아릴은 5- 또는 6-원 헤�테로아릴이다. 일 실시형태에서, 헤�테로아릴은 ^{5원} 헤테로아릴이다. 예를 들면, 헤�테로아릴은 5개 고리 원자를 갖는 일환식 방향족 고리계이며, 여기서 고리의 적어도 하나의 탄소 원자는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤�테로원자에 의해 치환된다. ^{5원} 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 이소옥사졸

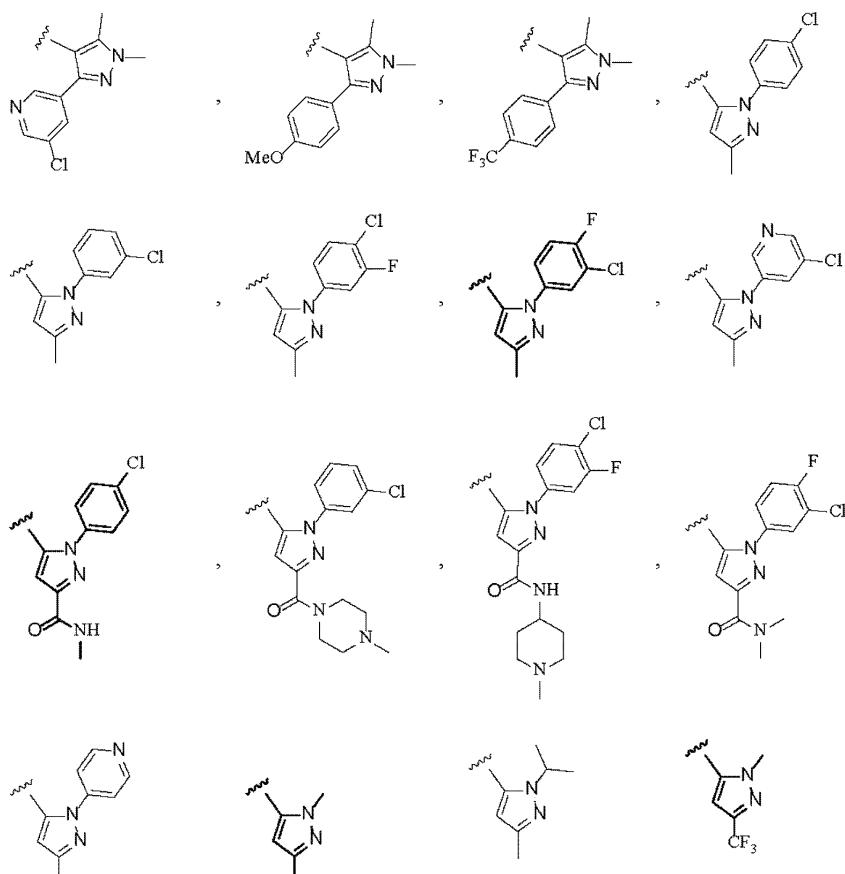
릴을 포함한다.

[1042] 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 6-원 헤테로아릴이다. 예를 들면, 헤테로아릴은 6개 고리 원자를 갖는 일환식 방향족 고리계이며, 여기서 고리의 적어도 하나의 탄소 원자는 질소에 의해 치환된다. 6-원 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐 및 피리다지닐을 포함한다.

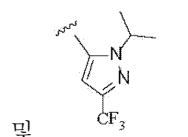
[1043] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "선택적으로 치환된 헤테로아릴" 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴이 비치환되거나 또는 1 내지 4개 치환기, 예를 들면 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬 및 (헤테로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개 치환기에 의해 치환되는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 헤테로아릴은 1개 치환기를 갖는다. 유효(available) 탄소 또는 질소 원자는 치환될 수 있다. 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 다음 화합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다:



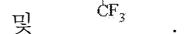
[1044]



[1045]

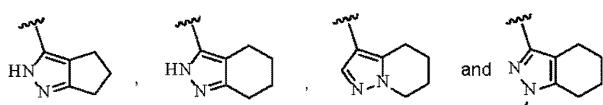


[1046]



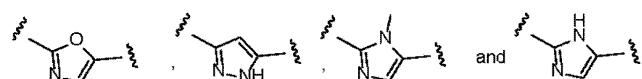
[1047]

상기 용어 선택적으로 치환된 헤테로아릴은 융합된 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 융합된 선택적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 갖는 기를 포함하는 의미이다. 이의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



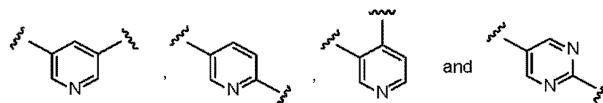
[1048]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "헤테로아릴레닐"은 2가 형태의 선택적으로 치환된 헤테로아릴기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴레닐은 ^{5원} 헤테로아릴레닐이다. ^{5원} 헤테로아릴레닐의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[1050]

일 실시형태에서, 헤테로아릴레닐은 6-원 헤테로아릴레닐이다. 6-원 헤테로아릴레닐의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



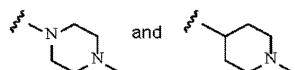
[1052]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클로"는 3 내지 14

고리-원을 갖는 1, 2 또는 3개의 고리를 함유하는 포화 및 부분적으로 불포화 (예를 들어, 1개 또는 2개 이중결합을 함유하는) 시클릭기(즉, 3- 내지 14원 헤테로시클로)를 지칭하며, 여기서 고리 중 하나의 적어도 하나의 탄소 원자는 헤테로원자에 의해 치환된다. 각 헤테로원자는 산화되거나 4급화될 수 있는, 산소, 슬록사이드 및 술폰을 비롯한 황, 및/또는 질소 원자로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 상기 용어 "헤테로시클로"는 -CH₂-의 고리가 -C(=O)-에 의해 치환된기를 포함하는 의미이다. 예를 들면, β-락탐, γ-락탐, δ-락탐 및 ε-락탐과 같은 2-이미다졸리디논 및 시클릭 아미드 기와 같은 시클릭 우레이도 기, 및 피페라진-2-온을 포함한다. 상기 용어 "헤테로시클로"는 융합된 선택적으로 치환된 아릴기, 예를 들면 인돌리닐 및 크로만-4-일을 포함하는 의미이다. 일 실시형태에서, 헤테로시클로기는 1개의 고리, 및 1 또는 2개의 산소 및/또는 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 시클릭기로부터 선택된다. 헤테로시클로는 유효(available) 탄소 또는 질소 원자를 통하여 나머지 분자에 임의로 연결될 수 있다. 헤테로시클로기의 비제한적인 예는 디옥사닐, 테트라히드로피라닐, 2-옥소페리딘-3-일, 피페라진-2-온, 피페라진-2,6-디온, 2-이미다졸리디논, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 및 인돌리닐을 포함한다.

[1054]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "선택적으로 치환된 헤테로시클로"는 상기 정의한 바와 같은 헤테로시클로가 비치환되거나 또는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 술폰아미도, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, CF₃C(=O)-, 아릴카보닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬 또는 (헤테로시클로)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개 치환기에 의해 치환되는 것을 의미한다. 치환은 임의의 유효(available) 탄소 또는 질소 원자 상, 또는 둘 모두에서 일어날수 있다. 선택적으로 치환된 헤테로시클로기의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[1055]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "헤테로시클레닐"은 2가 형태의 선택적으로 치환된 헤테로시클로 기를 지칭한다. 치환은 임의의 유효(available) 탄소 또는 질소 원자에서 일어날수 있다. 일 실시형태에서, 헤테로시클레닐은 4원 헤테로시클레닐이다. 다른 실시형태에서, 헤테로시클레닐은 5원 헤테로시클레닐이다. 또 다른 실시형태에서, 헤테로시클레닐은 6-원 헤테로시클레닐이다. 헤테로시클레닐의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[1057]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아미노"는 -NR^{10a}R^{10b}를 지칭하며, 여기서 R^{10a} 및 R^{10b}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 R^{10a} 및 R^{10b}는 함께 3- 내지 8원의 선택적으로 치환된 헤테로시클로를 형성한다. 아미노기의 비제한적인 예는 -NH₂ 및 -N(H)(CH₃)를 포함한다.

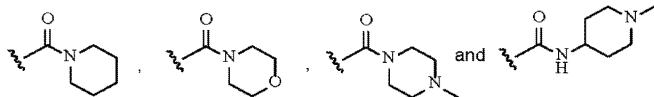
[1059]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "(아미노)알킬"은 아미노기에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 아미노 알킬기의 비제한적인 예는 -CH₂CH₂NH₂, 및 -CH₂CH₂N(H)CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂ 및 -CH₂N(H)시클로프로프릴을 포함한다.

[1060]

본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "카복스아미도"는 화학식 -C(=O)NR^{9a}R^{9b} 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 임으로 치환된 아릴, 임으로 치환된 헤테로시클로 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 R^{9a} 및 R^{9b}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 8원 선택적으로 치환된 헤테로시클로기를 형성한다. 일 실시형태에서, R^{9a} 및 R^{9b}는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 일 실시형태에서, R^{9a} 및 R^{9b}

는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 8원 선택적으로 치환된 헤테로시클로기를 형성한다. 카복스아미도 기의 비제한적인 예는 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{H})\text{Ph}$,



[1061]

를 포함한다.

[1062] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "술폰아미도"는 화학식 $-\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^{8a} 및 R^{8b} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬 선택적으로 치환된 아릴이거나, 또는 R^{8a} 및 R^{8b} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 8원 헤테로시클로기를 형성한다. 술폰아미도기의 비제한적인 예는 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 및 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ 를 포함한다.

[1063] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알킬카보닐"은 알킬기에 의해 치환된 카보닐기, 즉, $-\text{C}(=\text{O})-$ 를 지칭한다. 알킬카보닐기의 비제한적인 예는 $-\text{COCH}_3$ 이다.

[1064] 본 발명에서, 본 발명의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아릴카보닐"은 선택적으로 치환된 아릴기에 의해 치환된 카보닐기, 즉, $-\text{C}(=\text{O})-$ 를 지칭한다. 아릴카보닐기의 비제한적인 예는 $-\text{COPh}$ 이다.

[1065] 본 발명에서, 본 발명의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알콕시카보닐"은 알콕시기에 의해 치환된 카보닐기, 즉, $-\text{C}(=\text{O})-$ 를 지칭한다. 아릴카보닐기의 비제한적인 예는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$ 를 포함한다.

[1066] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "알킬술포닐"은 상술한 선택적으로 치환된 알킬기에 의해 치환된 술포닐기, 즉, $-\text{SO}_2-$ 를 지칭한다. 알킬술포닐기의 비제한적인 예는 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 이다.

[1067] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아릴술포닐"은 상술한 선택적으로 치환된 아릴기에 의해 치환된 술포닐기, 즉, $-\text{SO}_2-$ 를 지칭한다. 알킬술포닐기의 비제한적인 예는 $-\text{SO}_2\text{Ph}$ 이다.

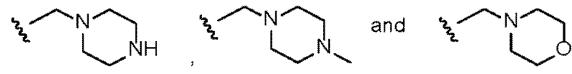
[1068] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "미캡토알킬"은 $-\text{SH}$ 기에 의해 치환된 상술한 알킬기를 지칭한다.

[1069] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "카복시"는 화학식 $-\text{COOH}$ 의 라디칼을 지칭한다.

[1070] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "카복시알킬"은 $-\text{COOH}$ 에 의해 치환된 상술한 알킬기를 지칭한다. 카복시알킬기의 비제한적인 예는 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 이다.

[1071] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 1, 2 또는 3개의 선택적으로 치환된 아릴기에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 아르알킬기는 1개의 선택적으로 치환된 아릴기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 아르알킬기는 1개의 선택적으로 치환된 아릴기에 의해 치환된 C_1 또는 C_2 알킬이다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 아르알킬기는 1개의 선택적으로 치환된 폐닐기에 의해 치환된 C_1 또는 C_2 알킬이다. 아르알킬기의 비제한적인 예는 벤질, 펜에틸, $-\text{CHPh}-_2$, $-\text{CH}_2(4\text{-F-Ph})$, $-\text{CH}_2(4\text{-Me-Ph})$, $-\text{CH}_2(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$, 및 $-\text{CH}(4\text{-F-Ph})_2$ 를 포함한다.

[1072] 본 발명에서, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용된 용어 "(헤테로시클로)알킬"은 선택적으로 치환된 헤테로시클로기에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, (헤테로시클로)알킬은 1개의 선택적으로 치환된 헤테로시클로기에 의해 치환된 C_{1-4} 알킬이다. (헤테로시클로)알킬의 비제한적인 예는 다음을 포함한다:



[1073]

[1074] 본 발명은 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소로 표지된(즉, 방사성표지된) 임의 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의

예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면 각각 ^2H (또는 중수소(D)), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl , 예를 들어, ^3H , ^{11}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물 내의 위치에서의 원자들 중 일부가 대체된다, 즉, 본 발명의 화합물은 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자의 위치에서 풍부해진다. 일 실시형태에서, 적어도 약 1%의 원자가가 상이한 원자량 또는 질량수 갖는 원자로 대체된다. 다른 실시형태에서, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, or 적어도 약 100%의 원자가 상이한 원자량 또는 질량수 갖는 원자로 대체된다. 예를 들면, 화학식 I-A, VII, 또는 VIII의 B¹ 가 B-1a, B-1b, B-1c 또는 B-1d이고, R⁵ 가 수소일 경우, R⁵의 수소는 전체적으로 또는 부분적으로 중수소로 대체될수 있다. 예를 들면, 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, or 적어도 약 95%의 R⁵의 수소는 중수소 원자이다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물은 당해 기술 분야에 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[1075]

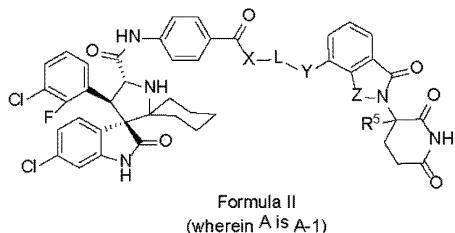
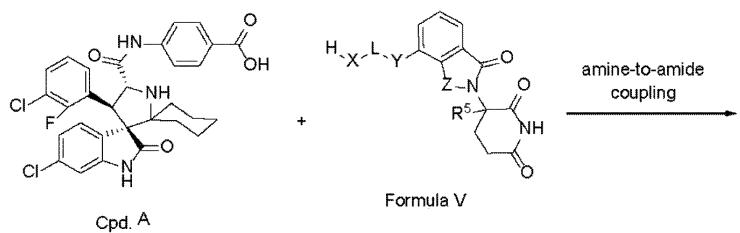
화합물의 일반 합성

[1076]

본 발명의 화합물은 본 발명의 관점에서 당업자에게 공지된 방법들을 이용하여, 또는 하기 일반식에 기술된 예시적인 방법들에 의해 제조된다. 적합한 보호가 상기 합성에 이용될 수 있다 [Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007 참조].

[1077]

일반식 1



[1078]

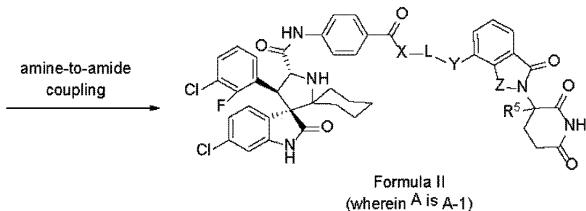
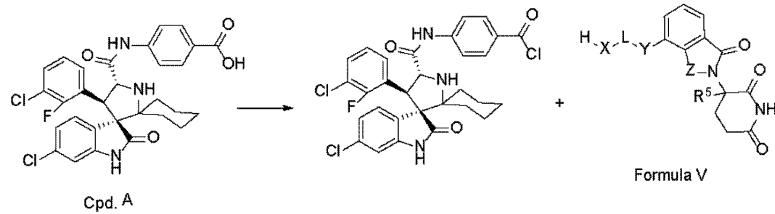
상기 일반식 1에서, Cpd. A는 유기 용매 중에 화학식 V의 화합물과 반응하여 화학식 II의 화합물을 생성하며, 여기서 A는 A-1이다. Cpd. A는 MDM2 억제제이다 [Compound 실시예 No. 22 of US 8,629,141 참조]. 화학식 V의 화합물은 당업계에 공지된 방법 및/또는 하기 실시예에 예시된 방법을 사용하여 제조 될수 있다. 적합한 아민-대-아미드 결합 시약 및 조건, 예를 들면, HATU/염기, HBTU/염기 또는 EDCI/HOBt/염기는 당업계에 잘 공지되어 있다 [Montalbetti 및 Falque, *Tetrahedron* 61:10827-10852 (2005) 참조].

[1080]

대안으로, Cpd. A의 카르복시산은 산 염화물로 전환되고 화학식 V의 화합물과 반응하여 화학식 II의 화합물을 생성할 수 있으며, 여기서 A는 일반식 2에 따라 A-1이다.

[1081]

일반식 2



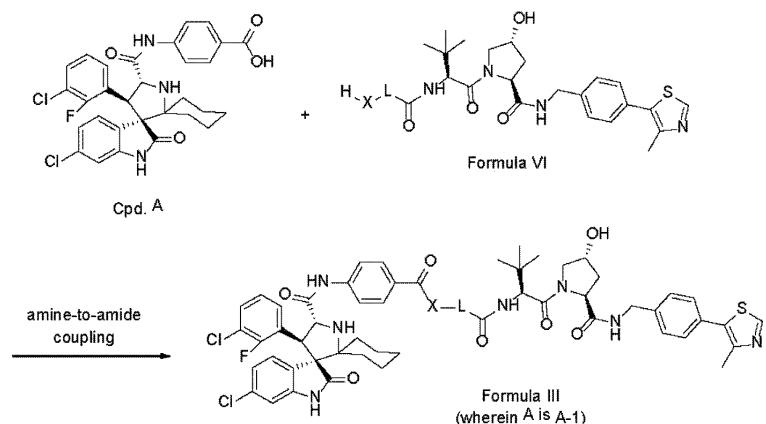
[1082]

[1083]

일반식 3에서, Cpd. A는 유기 용매 중에 화학식 VI의 화합물과 반응하여 화학식 III의 화합물을 생성하며, 여기서 A는 A-1이다. 화학식 VI의 화합물은 당업계에 공지된 방법 및/또는 하기 실시예에 예시된 방법을 사용하여 제조 될수 있다. 적합한 아민-대-아미드 결합 시약 및 조건, 예를 들면, HATU/염기, HBTU/염기 또는 EDCI/HOBt/염기는 당업계에 잘 공지되어있다 [Montalbetti 및 Falque, *Tetrahedron* 61:10827-10852 (2005) 참조].

[1084]

일반식 3



[1085]

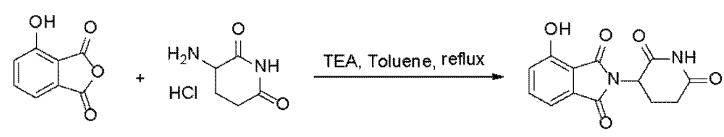
[1086] 실시예

[1087] 실시예 1

[1088] ($3'R,4'S,5'R$)- $6''$ -클로로- $4'$ -(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-(2-((2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)부틸)카르바모일)페닐)- $2''$ -옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드(Cpd. 1번)의 합성

[1089]

단계 1: S1의 합성

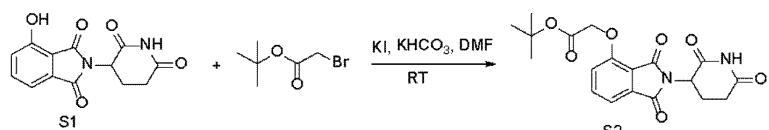


[1090]

[1091] 등근 바닥 플라스크에, 3-히드록시프탈릭 무수물 (1 g, 6.09 mmol) 및 3 아미노페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드 (1.0 g, 6.09 mmol)를 50 mL의 톨루엔에 혼합하였다. 트리에틸아민 (0.93 mL, 6.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 Dean-Stark Trap 장비로 12 시간 동안 가열 환류시켰다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 대부분의 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product)을 수득하고, 이를 DCM:EA로 플래시 칼럼 크로마토그래피를

통해 정제하여, 약간 황색 고체의 목적하는 생성물 S1을 수득하였다 (1.5g, 90% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.16 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H).

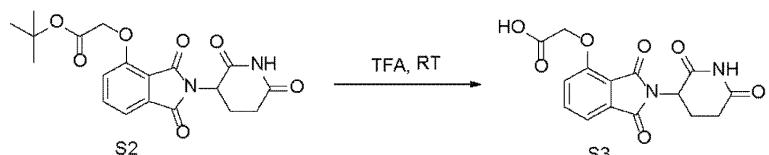
[1092] 단계 1: S2의 합성



[1093]

[1094] 등근 바닥 플라스크에, S1 (1.5 g, 5.5 mmol)을 10 mL의 DMF에 용해시켰다. 교반된 용액에 KI (91 mg, 0.55 mmol) 및 KHCO₃ (826 mg, 8.25 mmol)를 첨가하였다. 그 다음, tert-부틸 브로모 아세테이트 (0.98 mL, 6.6 mmol)를 적가 하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반 하였다. EtOAc 및 포화 염수로 일반 워크업 처리 후, 병합한 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 잔여물을 DCM:EA로 플래시 칼럼 크로마토 그래피를 통해 정제하여, 백색 고체의 목적하는 생성물 S2를 수득 하였다 (1.7 g, 80 % 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.13 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 173.2, 170.3, 167.5, 167.2, 165.6, 155.5, 137.2, 133.7, 120.4, 116.9, 116.3, 66.0, 60.2, 49.3, 31.4, 28.1, 22.5.

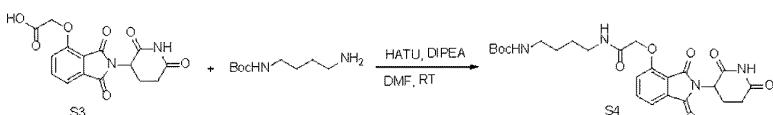
[1095] 단계 3: S3의 합성



[1096]

[1097] 등근 바닥 플라스크에, S2 (1.7 g, 4.4 mmol)를 8.0 mL의 TFA에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔여물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. C₁₅H₁₃N₂O₇ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 333.0. 얻은값: 333.17. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13.16 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.63-2.48 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H).

[1098] 단계 4: S4의 합성



[1099]

[1100] 등근 바닥 플라스크에, S3 (99.7 mg, 0.3 mmol)을 2 mL의 무수 DMF에 용해시켰다. N-Boc-1,4-부탄디아민 (68 mg, 0.36 mmol), HATU (137 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (157 μ L, 0.9 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 HPLC로 정제하여, 약한 황색 고체의 목적하는 화합물 S4를 수득 하였다 (128 mg, 85 % 수율).

[1101]

단계 5: S5의 합성

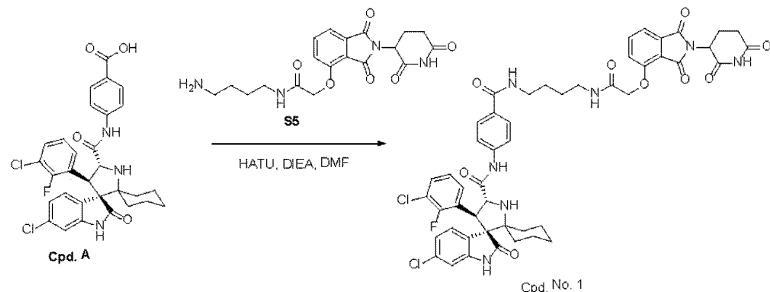


[1102]

동근 바닥 플라스크에, S4 (15.1 mg, 0.03 mmol)를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) S5를 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. $C_{19}H_{23}N_4O_6$ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 403.16, 얻은값:403.17.

[1104]

단계 6: Cpd. 1번의 합성



[1105]

HATU (13.3 mg, 0.035 mmol) 및 N, N- 디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.15 mmol)을 0.5 mL의 DMF 중 Cpd. A (20 mg, 0.029 mmol)의 용액에 첨가하고 교반하였다. 10 분 후, S5 (0.35 mL, DMSO 중 0.1 M)를 반응물에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 제거하고 미정제물(crude)을 3:1 메탄올/물에 용해시키고, 트리플루오로 아세트산으로 산성화시키고, 역상 제조용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 병합하고, 진공하에 농축시키고, H₂O에 재용해시키고, 냉동 및 동결 건조시켜 백색 분말의 화합물 Cpd. 1번을 (TFA 염) 수득 하였다. LC-MS(ESI) m/z (M+H)⁺: 966.28, 5.13 분; calcd: 966.28; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 – 7.68 (m, 4H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.36 (dd, *J* = 4.6, 3.0 Hz, 4H), 2.92 – 2.64 (m, 4H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.84 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.72 – 1.48 (m, 5H), 1.31 – 1.16 (m, 2H).

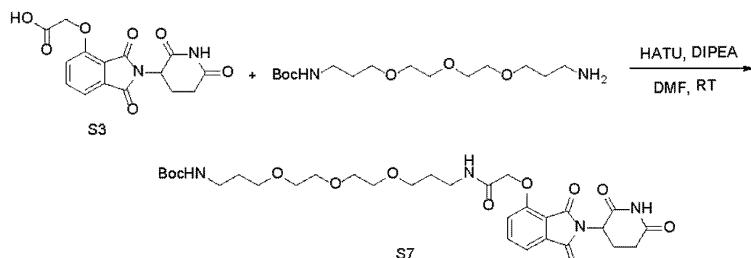
[1107]

실시예 2

N-(3-(2-(2-(3-아미노프로포시)에톡시)에톡시)프로필)-2-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (Cpd. 74번)의 합성

[1109]

단계 1: S7의 합성

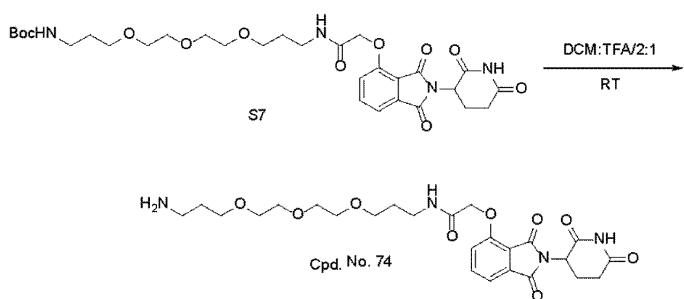


[1110]

동근 바닥 플라스크에, S3 (99.7 mg, 0.3 mmol)을 2 mL의 무수 DMF에 용해시켰다. tert-부틸 (3-(2-(3-아미노프로포시)에톡시)에톡시)프로필)카바메이트 (68 mg, 0.36 mmol), HATU (137 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (157 μL, 0.9 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 HPLC로 정제하여 약간 황색 고체의 목적하는 화합물 S7을 수득 하였다 (128 mg, 85 % 수율).

[1112]

단계 2: Cpd. 74번의 합성



[1113]

[1114]

동근 바닥 플라스크에, S7 (15 mg)을 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 74번을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. $C_{25}H_{35}N_4O_9$ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치 = 535.24, 얻은값: 535.14.

[1115]

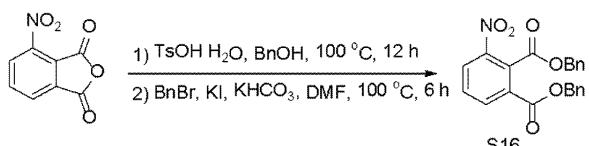
실시예 3

[1116]

N-(3-(2-(3-아미노프로포시)에톡시)에톡시)프로필)-2-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드 (Cpd. 75번)의 합성

[1117]

단계 1: S16의 합성

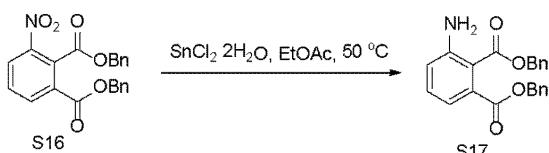


[1118]

동근 바닥 플라스크에, 3-나트로프탈릭 무수물 (5.79 g, 30 mmol) 및 p- 틀루엔솔폰산 모노수화물 (571 mg, 3 mmol)을 20 mL의 벤질 알콜에 혼합하였다. 혼합물을 100 °C로 가열하여 밤새 교반 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 벤질 브로마이드 (7.1 mL, 45 mmol), KI (498 mg, 3 mmol), KHCO₃ (9.0 g, 90 mmol) 및 DMF (25 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 6 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 가능한 최대로 용매를 증발시키고 다량의 물에 부었다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 병합된 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 혼산/에틸 아세테이트로 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 약간 황색 고체의 화합물S16을 수득 하였다 (9.4 g, 80% 수율).

[1120]

단계 2: S17의 합성

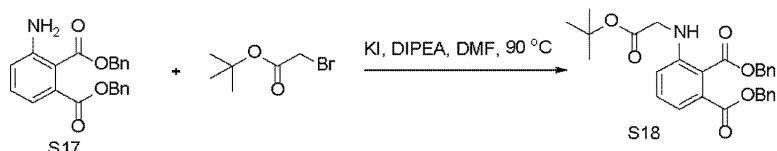


[1121]

동근 바닥 플라스크에, 화합물 S16 (9.4 g, 24 mmol)을 100 mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물에 틴 클로라이드 (II) 디하이드레이트 (11.3g, 50mmol)을 한 부분씩 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C로 가열하여 밤새 교반 하였다. 수용성 NaOH 및 NaHCO₃ 용액을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 사용해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 에틸 아세테이트 및 염수로 추출하였다. 병합된 유기층을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 혼산/에틸 아세테이트로 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 약간 황색 고체의 화합물 S17을 수득 하였다 (7.8 g, 90% 수율).

[1123]

단계 3: S18의 합성

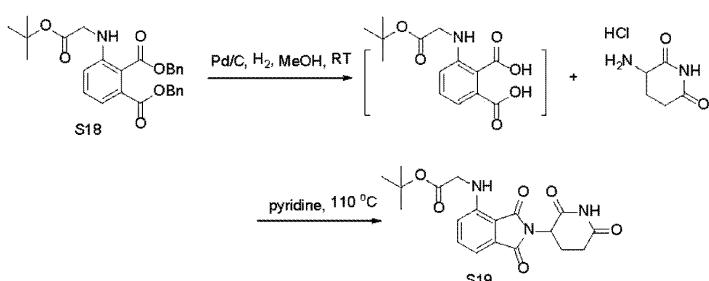


[1124]

[1125] 등근 바닥 플라스크에, 화합물 S17 (2.0 g, 5.54 mmol) 및 KI (100 mg, 0.56 mmol)를 10 mL의 무수 DMF에 첨가하였다. tert-부틸 브로모아세테이트 (2.4 mL, 16.6 mmol) 및 DIPEA (4.8 mL, 27.7 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C로 가열하여 밤새 교반 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 대부분의 용매를 증발시키고, 잔여물을 헥산/에틸 아세테이트로 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 약간 황색 고체의 화합물 S18을 수득하였다 (1.05 g, 40% 수율).

[1126]

단계 4: S19의 화합물

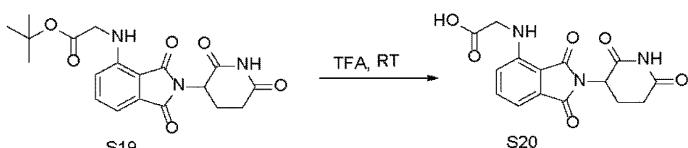


[1127]

[1128] 등근 바닥 플라스크에, 화합물 S18 (1.0 g, 2.1 mmol)을 20 mL의 메탄올에 용해시켰다. 100 mg의 Pd/C (10 중량 %)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 기압 H₂ 분위기하에 교반 하였다. 출발 물질이 TLC에 의해 소실되면, 혼합물을 셀라이트를 사용해 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 3-아미노페리딘-2,6-디온히드로클로라이드 (380 mg, 2.31 mmol) 및 20 mL의 피리дин을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 °C로 가열하여 밤새 교반 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 가능한 최대로 용매를 증발시키고, 잔여물을 물에 부었다. 에틸 아세테이트로 3 회 추출한 후, 병합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 DCM/에틸 아세테이트로 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, 황색 고체의 화합물 S19를 수득하였다 (325 mg, 40% 수율).

[1129]

단계 5: S20의 합성

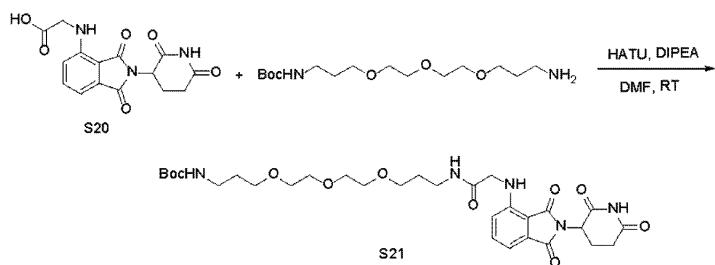


[1130]

[1131] 등근 바닥 플라스크에, S19 (1.7 g)를 8.0 mL의 TFA에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔여물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm) 12.91 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.94–2.85 (m, 1H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.09–2.07 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*⁶) δ (ppm) 173.3, 171.9, 170.5, 169.3, 167.8, 146.3, 136.6, 132.5, 118.2, 111.5, 110.1, 60.2, 49.1, 31.5, 22.6.

[1132]

단계 6: S21의 합성



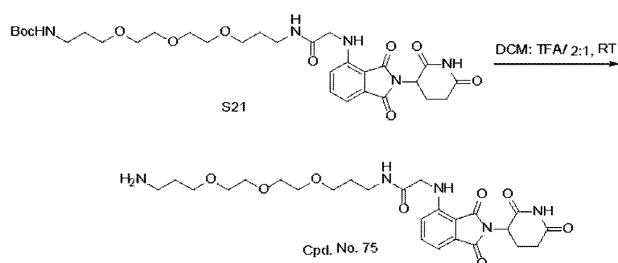
[1133]

[1134]

S4 합성을위한 절차에 따라, S20 (99.7 mg, 0.3 mmol), 아민 (115 mg, 0.36 mmol), HATU (137 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (157 μ L, 0.9 mmol)로 화합물 S21을 합성하였다. ESI-MS $C_{30}H_{43}N_5NaO_{10}$ $[M+Na]^+$ 에 대한 ESI-MS 계산치= 656.29, 얻은값: 656.26.

[1135]

단계 7: Cpd. 75번의 합성



[1136]

[1137]

동근 바닥 플라스크에, S21 (15.1 mg)을 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 75번을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1138]

[1139]

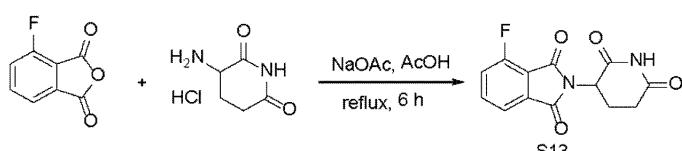
실시예 4

[1140]

4-((3-(2-(2-(3-아미노프로포시)에톡시)에톡시)프로필)아미노)-2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (Cpd. 76번)의 합성

[1141]

단계 1: S13의 합성



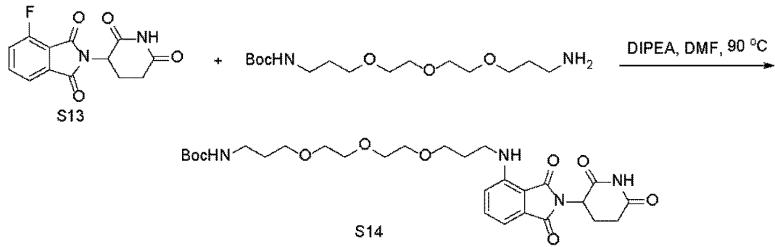
[1142]

[1143]

동근 바닥 플라스크에, 3-플루오로프탈릭 무수물 (6.64 g, 40 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드 (6.58 g, 40 mmol) 및 아세트산 나트륨 (3.94 g, 48 mmol)을 120 mL의 아세트산 용해시켰다. 생성된 반응 혼합물을 140 °C에서 12 시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 대부분의 아세트산을 증발시키고, 잔여물을 DCM/MeOH로 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 약간 황색 고체의 화합물 S13을 수득 하였다 (9.7 g, 88% 수율). $C_{13}H_{10}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 ESI-MS 계산치= 277.06, 얻은값: 277.02. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 11.15 (s, 1H), 7.98–7.93 (m, 1H), 7.80–7.72 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 13.2 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.64–2.47 (m, 2H), 2.10–2.06 (m, 1H);

[1144]

단계 2: S14의 합성



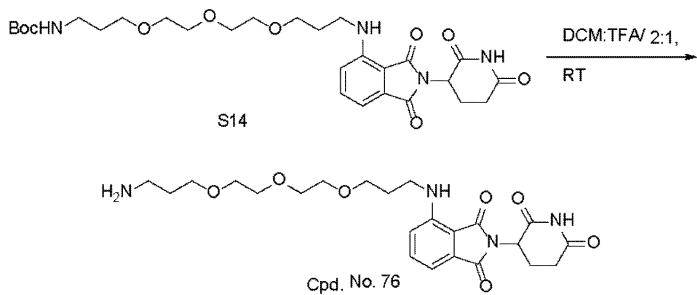
[1145]

[1146]

동근 바닥 플라스크에, S13 (276 mg, 1.0 mmol)을 3.0 mL의 무수 DMF에 용해시켰다. 아민 (320mg, 1.0mmol) 및 DIPEA (259mg, 2.0mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 12 시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부어 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 병합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 H₂O/MeCN 로 HPLC를 통해 정제하여 무색 오일의 화합물 S14를 수득 하였다 (172 mg, 30% 수율). C₂₈H₄₁N₄O₉ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 577.2; 관측치: 577.3.

[1147]

단계 3: Cpd. 76번의 합성



[1148]

동근 바닥 플라스크에, S14 (15 mg)를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 76번을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1149]

동근 바닥 플라스크에, S14 (15 mg)를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 76번을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1150]

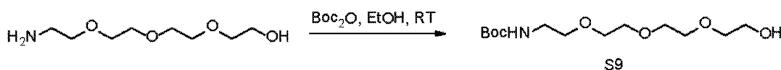
실시예 5

[1151]

4-(2-(2-(2-아미노프로포시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (Cpd. 77번)의 합성

[1152]

단계 1: S9의 합성

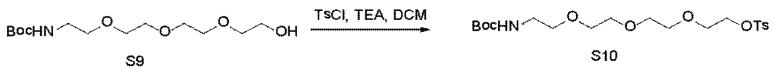


[1153]

동근 바닥 플라스크에, 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에탄올 (2.9 g, 15 mmol)을 10 mL의 에탄올에 희석시켰다. 디-tert-부틸 디카보네이트 (3.6 g, 16.5 mmol)를 10 mL의 에탄올에 용해시키고, 용액을 10 분 내에 적가 하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔여물을 DCM/MeOH로 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하고, 무색오일의 화합물 S9을 수득하였다 (3.69 g, 80% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.49 (s, 1H), 3.46-3.25 (m, 14H), 3.02 (s, 2H), 1.18 (s, 9H); C₁₃H₂₇NNaO₆ [M+Na]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 316.17, 얻은값: 316.18.

[1154]

단계 2: S10의 합성



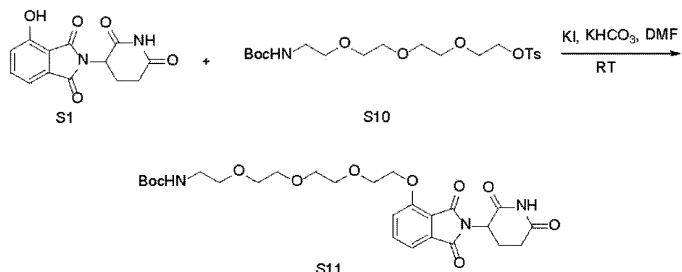
[1155]

동근 바닥 플라스크에, S9 (3.69 g, 12 mmol)를 100 mL의 DCM에 희석시켰다. 0°C로 냉각시킨 후, 4-톨루엔설포

닐 클로라이드 (2.75 g, 14.4 mmol) 및 트리에틸 아민 (2.51 mL, 18 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 30 분간, 이어서 실온에서 2 시간 동안 교반 하였다. DCM 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 워크업(work-up) 처리 후, 병합한 유기층을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 잔여물을 헥산:에틸 아세테이트로 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색 오일의 화합물 S10을 수득 하였다 (4.98 g, 90 % 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.67–3.47 (m, 12H), 3.25–3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); C₂₀H₃₃NNaO₈S [M+Na]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 470.18, 얻은값: 470.20.

[1158]

단계 3: S11의 합성



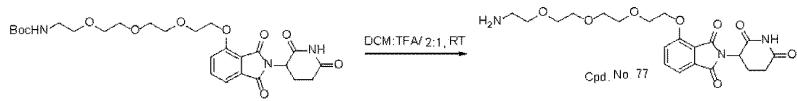
[1159]

[1160]

동근 바닥 플라스크에, S1 (274 mg, 1.0 mmol) 및 S10 (492 mg, 1.1 mmol)을 5.0 mL의 무수 DMF에 혼합하였다. KI (17 mg, 0.1 mmol) 및 KHCO₃ (150 mg, 1.5 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반 하였다. 대부분의 용매를 증발시킨 후, 잔여물을 DCM/MeOH로 칼럼 크로마토그래피를 통해 무색오일의 화합물 S11을 수득 하였다 (453 mg, 82% 수율). C₂₅H₃₆N₃O₁₀Na [M+Na]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 572.22, 얻은값: 572.13.

[1161]

단계 4: Cpd. 77번의 합성



[1162]

[1163]

동근 바닥 플라스크에 S11 (15 mg)을 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 77번을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. C₂₁H₂₈N₃O₈ [M+Na]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 450.19, 얻은값: 450.20.

[1164]

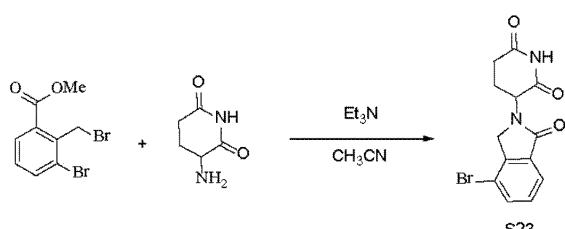
실시예 6

[1165]

3-(4-(5-아미노펜틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (Cpd. 78번)의 합성

[1166]

단계 1: S23의 합성



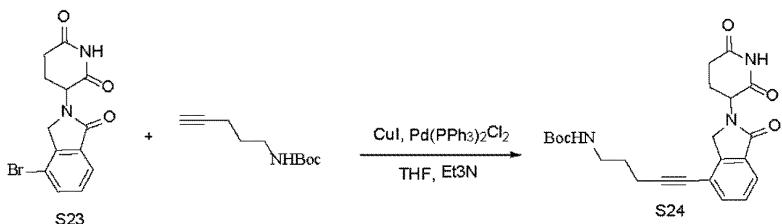
[1167]

[1168]

동근 바닥 플라스크에, CH₃CN (5 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (30 mg)의 용액에 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조 에이트 (50 mg) 및 Et₃N (60 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 10 시간 동안 교반하고 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 30 mg의 화합물 S23을 수득하였다. C₁₃H₁₂BrN₂O₃ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치=

323.0; 관측치: 323.2.

[1169] 단계 2: S24의 합성

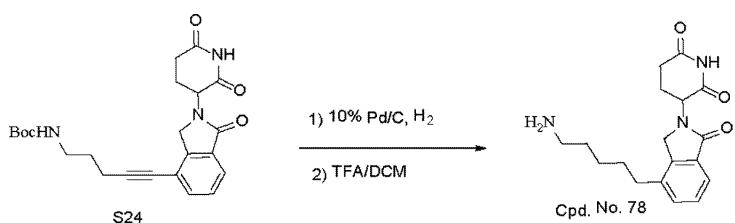


[1170]

[1171] 등근 바닥 플라스크에, THF (5 mL) 및 Et₃N (2 mL) 중 CuI (6.3mg) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg)의 용액에 S23 (50mg) 및 tert-부틸 펜트-4-인-1-일카르바메이트 (50mg)를 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 10 시간 동안 아르곤 하에 교반하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 직접적으로 정제하여 20 mg의 화합물 S24를 수득하였다. C₂₃H₂₈N₃O₅ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 426.2; 관측치: 426.4.

[1172]

단계 3: Cpd. 78번의 합성



[1173]

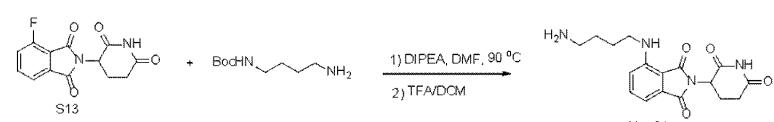
[1174] S24 (30mg)를 MeOH (10mL)에 용해시켰다. 5 mg의 10% Pd/C를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 회 탈기시키고, 매번 진공을 수소로 대체한 다음, 실온에서 H₂하에 밤새 교반 하였다. 혼합물을 여과하고 회전 증발기를 이용해 농축시켜 미정제물(crude)을 수득하고, 이를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 78 번을 수득하고, 이를 추가정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C₁₈H₂₄N₃O₃ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 330.1; 관측치: 330.4.

[1175]

실시예 7

[1176]

4-((4-아미노부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (Cpd. 81번)의 합성



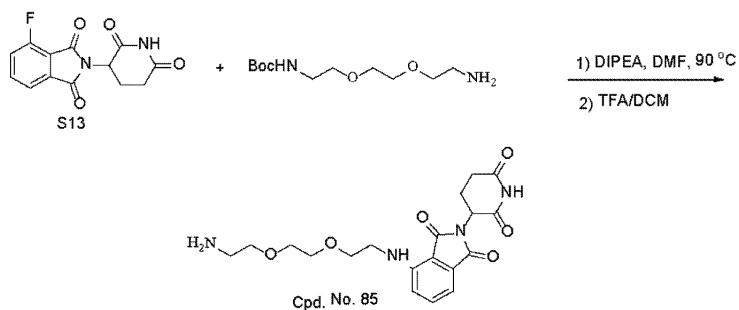
[1177]

[1178] 등근 바닥 플라스크에, S13 (276 mg, 1.0 mmol)을 3.0 mL의 무수 DMF에 용해시켰다. tert-부틸 (4-아미노부틸)카르바메이트 (320 mg) 및 DIPEA (259 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 12 시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부어 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 병합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제물(crude)을 수득하고, 이를 H₂O/MeCN로 HPLC를 통해 정제하여 무색 오일의 화합물 Cpd. 81번(100 mg)을 수득하였다. C₁₇H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 345.1; 관측치: 345.4.

[1179]

실시예 8

[1180] 4-((2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (Cpd. 85번)



[1181]

[1182] 등근 바닥 플라스크에, S13 (276 mg, 1.0 mmol)을 3.0 mL의 무수 DMF에 용해시켰다. (2-(2-아미노에톡시)에톡시) 카르바메이트 (320 mg) 및 DIPEA (259 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 12 시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 부어 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 병합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제물(crude)을 수득하고, 이를 H₂O/McCN로 HPLC를 통해 정제하여 무색 오일의 화합물 Cpd. 85번(130 mg)을 수득하였다. C₁₉H₂₅N₄O₆ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 405.1; 관측치: 405.4.

[1183]

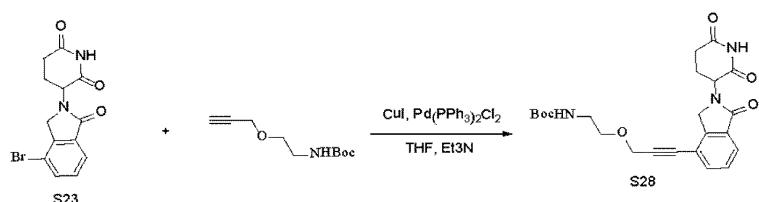
실시예 9

[1184]

3-(4-(2-아미노에톡시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (Cpd. 95번)

[1185]

단계 1: S28의 합성

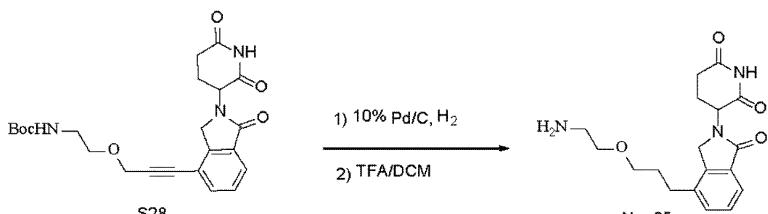


[1186]

[1187] 등근 바닥 플라스크에, S23 (50 mg) 및 tert-부틸 (2-(프로프-2-인-1-일옥시)에틸)카르바메이트 (60 mg)를 THF (5 mL) 및 Et₃N (2 mL) 중 CuI (6.3 mg) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 10 시간 동안 아르곤 하에 교반하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 직접적으로 정제하여 22 mg의 화합물 S28을 수득하였다. C₂₃H₂₈N₃O₆ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 442.1; 관측치: 442.3.

[1188]

단계 2: Cpd. 95번의 합성



[1189]

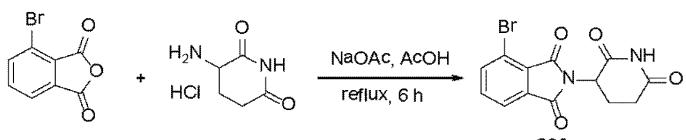
[1190] S28 (30mg)를 MeOH (10mL)에 용해시켰다. 5 mg의 10% Pd/C를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 회 탈기시키고, 매번 진공을 수소로 대체한 다음, 실온에서 H₂하에 밤새 교반 하였다. 혼합물을 여과하고 회전 증발기를 이용해 농축시켜 미정제물(crude)을 수득하고, 이를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 95 번을 수득하고, 이를 추가정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C₁₈H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 346.1; 관측치: 346.3.

[1191]

실시예 10

[1192] 4-(5-아미노펜틸)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (Cpd. 125번)의 합성

[1193] 단계 1: S30의 합성

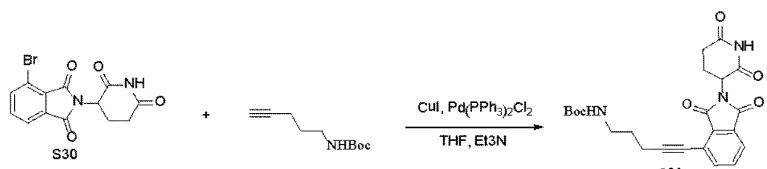


[1194]

[1195] 등근 바닥 플라스크에, 3- 브로모프탈산 무수물 (6.64 g), 3- 아미노피페리딘-2,6-디온 히드로클로라이드 (6.58 g, 40 mmol) 및 아세트산 나트륨 (3.94 g, 48 mmol)을 120 mL의 아세트산에 혼합하였다. 생성된 반응 혼합물을 140 °C에서 12 시간 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 대부분의 아세트산을 증발시키고, 잔여물을 DCM/MeOH로 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 고체의 화합물S130을 수득하였다 (7 g). C₁₃H₁₀BrN₂O₄ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 336.9, 관측치: 336.9.

[1196]

단계 2: S31의 합성

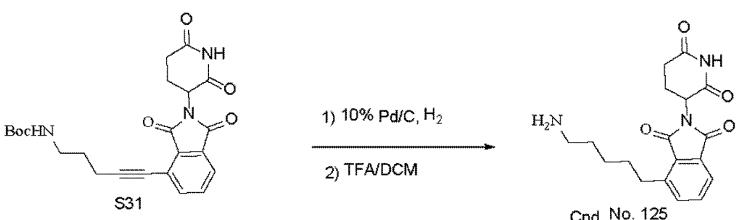


[1197]

[1198] 등근 바닥 플라스크에, S30 (50 mg) 및 tert-부틸 펜트-4-인-1-일카르바메이트 (50 mg)를 THF (5 mL) 및 Et₃N (2 mL) 중 CuI (6.3 mg) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 10 시간 동안 아르곤 하에 교반하고, 플래시 칼럼 크로마토 그래피를 통해 직접적으로 정제하여 14 mg의 화합물 S31을 수득하였다. C₂₃H₂₆N₃O₆ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 440.1; 관측치: 440.3.

[1199]

단계 3: Cpd. 125번의 합성



[1200]

[1201] S31 (30 mg)을 MeOH (10mL)에 용해시켰다. 5 mg의 10% Pd/C를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 회 탈기시키고, 매번 진공을 수소로 대체한 다음, 실온에서 H₂하에 밤새 교반 하였다. 혼합물을 여과하고 회전 증발기를 이용해 농축시켜 미정제물(crude)을 수득하고, 이를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 125 번을 수득하고, 이를 추가정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C₁₈H₂₂N₃O₄ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 344.1; 관측치: 344.4.

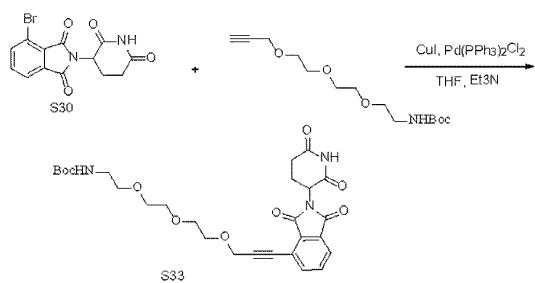
[1202]

실시예 11

[1203] 4-(3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (Cpd. 126번)의 합성

[1204]

단계 1: S33의 합성



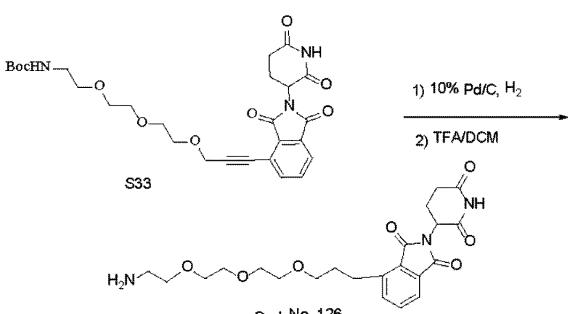
[1205]

[1206]

동근 바닥 플라스크에, S30 (50 mg) 및 tert-부틸 (2-(2-(프로프-2-인-1-일옥시)에톡시)에틸)카르바메이트 (60 mg)를 THF (5 mL) 및 Et₃N (2 mL) 중 CuI (6.3 mg) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 10 시간 동안 아르곤 하에 교반하고, 플래시 칼럼 크로마토 그래피를 통해 직접적으로 정제하여 18 mg의 화합물 S33을 수득하였다. C₂₇H₃₄N₃O₉ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 544.2; 관측치: 544.4.

[1207]

단계 2: Cpd. 126번의 합성



[1208]

[1209]

S33 (30 mg)을 MeOH (10mL)에 용해시켰다. 5 mg의 10% Pd/C를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 회 탈기시키고, 매번 진공을 수소로 대체한 다음, 실온에서 H₂하에 밤새 교반 하였다. 혼합물을 여과하고 회전 증발기를 이용해 농축시켜 미정제물(crude)을 수득하고, 이를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 126 번을 수득하고, 이를 추가정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C₂₂H₃₀N₃O₇ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 448.2; 관측치: 448.3.

[1210]

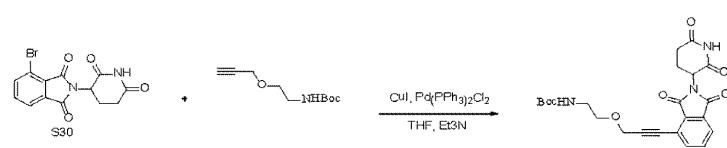
실시예 12

[1211]

4-(3-(2-아미노에톡시)프로필)-2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (Cpd. 127번)의 합성

[1212]

단계 1: S35의 합성



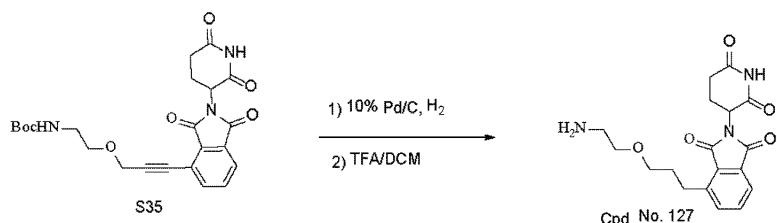
[1213]

[1214]

동근 바닥 플라스크에, S30 (50 mg) 및 tert-부틸 (2-(프로프-2-인-1-일옥시)에틸)카르바메이트 (60 mg)를 THF (5 mL) 및 Et₃N (2 mL) 중 CuI (6.3 mg) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 10 시간 동안 아르곤 하에 교반하고, 플래시 칼럼 크로마토 그래피를 통해 직접적으로 정제하여 19 mg의 화합물 S35을 수득하였다. C₂₃H₂₆N₃O₇ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 456.1; 관측치: 456.3.

[1215]

단계 2: Cpd. 127번의 합성



[1216]

[1217]

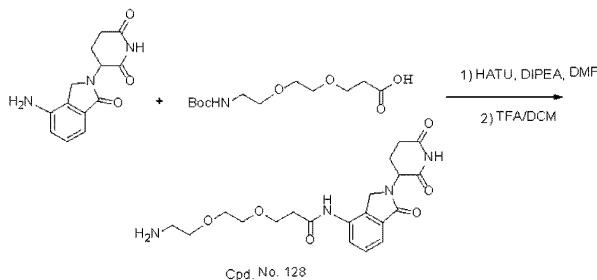
S35 (30 mg)을 MeOH (10mL)에 용해시켰다. 5 mg의 10% Pd/C를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 회 탈기시키고, 매번 진공을 수소로 대체한 다음, 실온에서 H₂하에 밤새 교반 하였다. 혼합물을 여과하고 회전 증발기를 이용해 농축시켜 미정제물(crude)을 수득하고, 이를 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product) Cpd. 127 번을 수득하고, 이를 추가정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. C₁₈H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 360.1; 관측치: 360.2.

[1218]

실시예 13

[1219]

3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-N-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로판아미드 (Cpd. No. 128)의 합성



[1220]

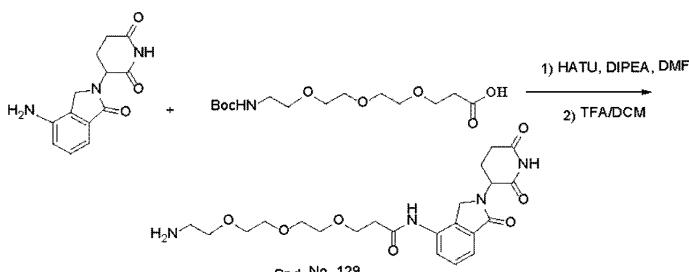
동근 바닥 플라스크에, N,N-디이소프로필에틸아민 (50 mg)을 실온에서 DMF (1 mL) 중 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (20 mg), HATU (30 mg) 및 2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11-트리옥사-5-아자테트라데칸-14-오익산 (50 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 용매를 가능한 최대로 증발시키고, 잔여물을 물에 부었다. 에틸 아세테이트로 3 회 추출한 후, 병합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product)을 수득하고, 이를 플래시 칼럼 크로마토 그래피를 통해 정제하여 Cpd. 128번을 수득하였다. C₂₀H₂₇N₄O₆ [M+H]⁺에 대한 ESI-MS 계산치= 419.1; 관측치: 419.2.

[1222]

실시예 14

[1223]

3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-N-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로판아미드 (Cpd. 129번)의 합성



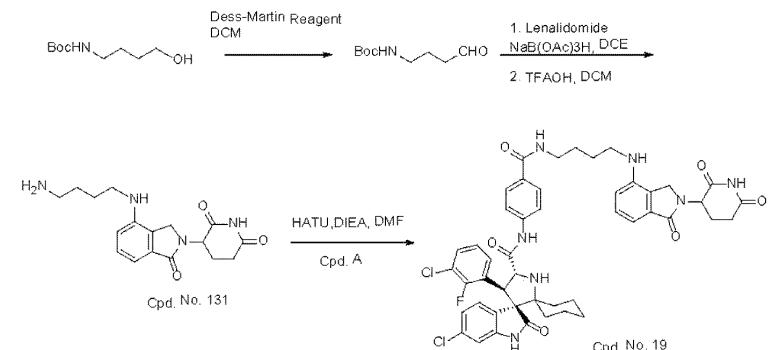
[1224]

동근 바닥 플라스크에, N,N-디이소프로필에틸아민 (50 mg)을 실온에서 DMF (1 mL) 중 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (20 mg), HATU (30 mg) 및 2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11,14-테트라옥사-5-아자헵타데칸-17-오익산 (50 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 용매를 가능한 최대로

증발시키고, 잔여물을 물에 부었다. 에틸 아세테이트로 3 회 추출한 후, 병합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시킨 후, 미정제 잔여물을 3 mL의 DCM 및 TFA (2:1)에 용해시켰다. 1 시간 동안 교반 한 후, 용매를 증발시켜 미정제 생성물(crude product)을 수득하고, 이를 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 Cpd. 129번을 수득하였다. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 ESI-MS 계산치= 463.2; 관측치: 463.4.

[1226] 실시예 15

[1227] ($3'\text{R},4'\text{S},5'\text{R}$)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드 (Cpd. 19번)의 합성



[1228]

[1229] 단계 1: tert-부틸 (4-옥소부틸)카바메이트의 합성

[1230]

15 mL의 DCM 중 tert-부틸 4-히드록시부틸)카바메이트 (380mg, 2 mmol)의 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난 시약 (Dess-Martin periodinane reagent) (1.7g, 4mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반 한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 이용해 여과하였다. 이어서, 여액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔상에서 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색오일의 tert-부틸 (4-옥소부틸)카바메이트를 수득 하였다.

[1231]

단계 2: 3-(4-((4-아미노부틸)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (Cpd. 131번)의 합성

[1232]

1,2- 디클로로에탄 (15 mL) 중 tert-부틸 (4-옥소부틸) 카바메이트 (190 mg, 1 mmol)에 렐날리도마이드 (lenalidomide) (285 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용액을 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (0.42 g, 2 mmol)로 처리하고, 생성된 혼탁액을 밤새 교반 하였다. 용매를 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 잔여물을 10 mL의 DCM에 희석한 후, 2 mL의 트리플루오로 아세트산을 반응물에 첨가하고 30 분 동안 교반 하였다. 용매를 진공에 의해 제거하고, 잔여물을 C18 칼럼상에 역상 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색오일의 Cpd. 131 번을 수득하였다.

[1233]

단계 3: Cpd. 19번의 합성

[1234]

HATU (13.3 mg, 1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.15 mmol) 을 0.5 mL의 DMF 중 Cpd. A (20 mg, 0.029 mmol)의 용액에 첨가하고 교반하였다. 10 분 후, Cpd. 131번 (0.35 mL, DMSO 중 0.1 M)을 반응물에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 제거하고 미정제물(crude)을 3:1 메탄올/물에 용해시키고, 트리플루오로 아세트산으로 산성화시키고, 역상 제조용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 병합하고, 진공하에 농축시키고, H_2O 에 재용해시키고, 냉동 및 동결 건조시켜 백색 분말의 화합물 Cpd. 19번을 (TFA 염) 수득 하였다.

[1235]

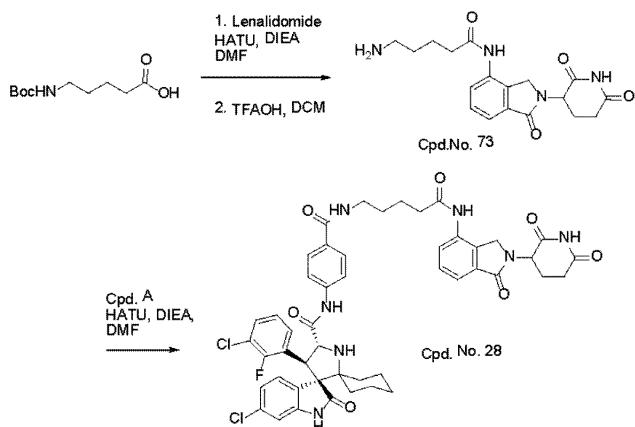
LC-MS(ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}]^+$): 894.25, 4.96 분; calcd: 894.29; >98% 순도.

[1236]

실시예 16

[1237]

($3'\text{R},4'\text{S},5'\text{R}$)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-5-옥소펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드 (Cpd. 28번)의 합성



[1238]

단계 1: 5-아미노-N-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜탄아미드 (Cpd. 73번)의 합성

[1240]

3 mL의 DMF 중 Boc-5-아미노펜탄산 (110 mg, 0.5 mmol)의 용액에 HATU (380 mg, 1 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.44 mL, 2.5 mmol)을 첨가하고 교반하였다. 10 분 후, 레날리도마이드 (200 mg, 0.75 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 제거하고, 미정제물(crude)을 10 mL의 DCM 및 2 mL의 트리플루오로아세트산에 용해시켰다, 반응물을 30 분 동안 교반 한 다음, 용매를 진공에 의해 제거하였다. 잔여물을 C18 칼럼상에 역상 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색오일의 5-아미노-N-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜탄아미드를 수득하였다.

[1241]

반응2: Cpd. 28번의 합성

[1242]

HATU (13.3 mg, 1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.15 mmol) 을 0.5 mL의 DMF 중 Cpd. A (20 mg, 0.029 mmol)의 용액에 첨가하고 교반하였다. 10 분 후, 5-아미노-N-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜탄아미드 (0.35 mL, DMSO 중 0.1 M)을 반응물에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 제거하고 미정제물(crude)을 3:1 메탄올/물에 용해시키고, 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 역상 제조용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 병합하고, 진공하에 농축시키고, H₂O에 재용해시키고, 냉동 및 동결 건조시켜 백색 분말의 화합물 Cpd. 28번을 (TFA 염) 수득 하였다.

[1243]

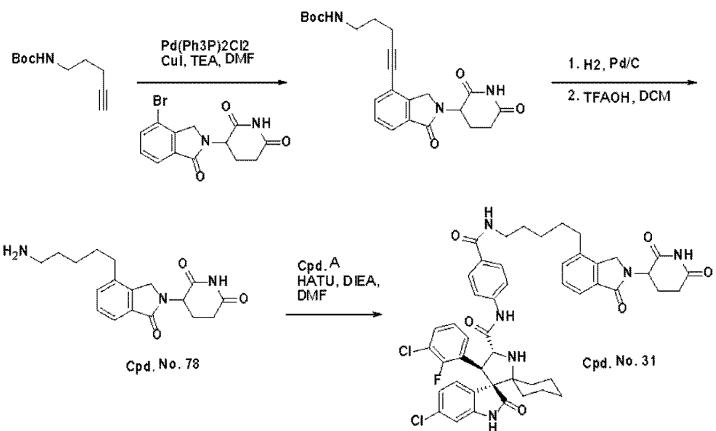
LC-MS(ESI) m/z (M+H)⁺: 922.26, 5.39 분; calcd: 922.29; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.02 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.57 - 2.30 (m, 3H), 2.21 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 6H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.24 (td, J = 13.8, 3.9 Hz, 2H).

[1244]

실시예 17

[1245]

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드 (Cpd. 31번)의 합성



[1246]

[1247] 단계 1: tert-부틸 (5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카바메이트의 합성

[1248] 트리에틸아민 (3 mL) 및 DMF (3 mL) 중 tert-부틸 펜트-4-인-1-일-일카바메이트 (236 mg, 1.29 mmol) 및 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (400mg, 1.29 mmol)의 용액에 CuI (50 mg, 0.25 mmol) 및 Pd(Ph_3P)₂Cl₂ (90 mg, 0.13 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 N₂-대기하에 밤새 교반 하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl의 포화 수용액에 붓고, 유기층을 분리한 후 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 병합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물(crude product)을 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하고 백색 고체의 tert-부틸 (5-(2-(2,6-디옥소페페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카바메이트를 수득하였다.

[1249] 단계 2: 3-(4-(5-아미노펜틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (Cpd. 78번)의 합성

[1250] EtOH (5 mL) 중 tert-부틸 (5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카바메이트 (210 mg, 0.5 mmol)의 용액에 Pd/C (20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 H₂-대기하에 2 시간 동안 교반 하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 용매를 진공에 의해 제거하였다. 잔여물을 10 mL의 DCM 및 2 mL의 트리플루오로아세트산에 용해시켰다. 반응물을 30 분 동안 교반 한 다음, 용매를 진공에 의해 제거하였다. 잔여물을 C18 칼럼상에 역상 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색오일의 3-(4-(5-아미노펜틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페리딘-2,6-디온을 수득하였다.

[1251] 단계 3: Cpd. 31의 합성

[1252] HATU (13.3 mg, 1.2 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.15 mmol) 을 0.5 mL의 DMF 중 Cpd. A (20 mg, 0.029 mmol)의 용액에 첨가하고 교반하였다. 10 분 후, 3-(4-(5-아미노펜틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (0.35 mL, DMSO 중 0.1 M)을 반응물에 첨가하였다. 30 분 후, 용매를 제거하고 미정제물(crude)을 3:1 메탄올/물에 용해시키고, 트리플루오로 아세트산으로 산성화시키고, 역상 제조용 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획을 병합하고, 진공하에 농축시키고, H_2O 에 재용해시키고, 냉동 및 동결 전조시켜 백색 분말의 화합물 Cpd. 31번을 (TFA 염) 수득 하였다.

[1253] LC-MS(ESI) m/z ($M+H$)⁺: 893.19, 6.12 분; calcd ($M+H$)⁺: 893.30; >98% 순도. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.96 – 2.64 (m, 5H), 2.50 (qdd, J = 13.3, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 3H), 1.79 – 1.48 (m, 7H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.22 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H).

[1254] 실시예 18

[1255] 다음 본 발명의 화합물은 상기 일반식, 실시예 1내지 17에 기술된 예시적인 방법 및/또는 본 발명의 관점에서 당연자에게 공지된 반응에 의해 제조되었다.

- [1256] Cpd. 2번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-7,10,13-트리옥사-3-아자헥사데칸-16-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M+H)⁺: 1098.32, 5.27 분; calcd: 1098.36; >98% 순도.
- [1257] Cpd. 3번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소-7,10,13-트리옥사-3-아자헥사데칸-16-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1097.34, 5.48 분; calcd: 1097.37; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 8H), 3.48 – 3.40 (m, 6H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.7, 14.2, 5.1 Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.17 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.68 (m, 9H), 1.55 (dd, J = 27.1, 13.6 Hz, 1H), 1.22 (td, J = 13.6, 3.7 Hz, 3H).
- [1258] Cpd. 4번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1013.33, 5.37 분; calcd: 1013.31; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 8H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.89 – 2.66 (m, 4H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 3H), 1.77 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.55 (dd, J = 27.2, 13.7 Hz, 1H), 1.26 – 1.14 (m, 2H).
- [1259] Cpd. 5번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-(4-((3-(2-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로포시)에톡시)에톡시)프로필)아미노)피페리딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1123.37, 4.83 분; calcd: 1123.43; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.3, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.45 (m, 13H), 3.38 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 3H), 2.23 – 2.02 (m, 4H), 2.02 – 1.62 (m, 10H), 1.63 – 1.44 (m, 3H), 1.34 – 1.04 (m, 3H).
- [1260] Cpd. 6번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1104.29, 6.47 분; calcd: 1104.35; >98% 순도.
- [1261] Cpd. 7번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 880.21, 5.66 분; calcd: 880.24; >98% 순도.
- [1262] Cpd. 8번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 894.24, 5.31 분; calcd: 894.26; >98% 순도.
- [1263] Cpd. 9번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-

3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 908.32, 5.86 분; calcd: 908.27; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 – 7.68 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 4H), 2.92 – 2.79 (m, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 6H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.27 – 1.16 (m, 2H).

[1264] Cpd. 10번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)펜틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스파로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 922.30, 6.54 분; calcd: 922.29; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 – 7.67 (m, 3H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 4H), 2.90 – 2.61 (m, 4H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 3H), 1.78 – 1.49 (m, 9H), 1.24 – 1.13 (m, 2H).

[1265] Cpd. 11번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥실)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스파로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 936.27, 6.76 분; calcd: 936.31; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.40 – 3.27 (m, 4H), 2.93 – 2.65 (m, 4H), 2.19 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 3H), 1.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.55 – 1.38 (m, 5H), 1.27 – 1.18 (m, 2H).

[1266] Cpd. 12번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((7-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헵틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스파로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 950.29, 7.10분; calcd: 950.32; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.38 – 3.27 (m, 4H), 2.90 – 2.64 (m, 4H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 3H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 5H), 1.46 – 1.35 (m, 6H), 1.25 – 1.13 (m, 2H).

[1267] Cpd. 13번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스파로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 924.20, 5.28 분; calcd: 924.27; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 – 7.68 (m, 3H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 3H), 3.69 (dt, J = 10.5, 5.0 Hz, 4H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.45 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.03 – 2.53 (m, 4H), 2.22 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.86 (m, 4H), 1.78 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 27.2, 13.5 Hz, 1H), 1.29 – 1.12 (m, 2H).

[1268] Cpd. 14번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스파로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 968.35, 5.58 분; calcd: 968.30; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 – 7.66 (m, 3H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz,

1H), 5.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.03 – 4.96 (m, 3H), 3.73 – 3.62 (m, 8H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 2.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.85 – 2.57 (m, 3H), 2.21 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 4H), 1.76 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.53 (dd, $J = 26.9, 13.3$ Hz, 1H), 1.31 – 1.10 (m, 2H).

[1269] Cpd. 15번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1012.30, 5.68 분; calcd: 1012.32; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J = 12.3, 5.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 12H), 3.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.21 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 3H), 1.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.53 (dd, $J = 27.1, 13.2$ Hz, 1H), 1.29 – 1.19 (m, 2H).

[1270] Cpd. 16번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((23-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1188.42, 5.69 분; calcd: 1188.43; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.70 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 28H), 3.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.88 – 2.65 (m, 4H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 3H), 1.75 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.56 (dd, $J = 27.2, 13.5$ Hz, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 2H).

[1271] Cpd. 17번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(4-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로포시)부톡시)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1024.35, 6.54 분; calcd: 1024.36; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.4, 5.8$ Hz, 4H), 3.47 – 3.40 (m, 6H), 3.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.92 – 2.62 (m, 4H), 2.16 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 7H), 1.76 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.64 (t, $J = 2.9$ Hz, 4H), 1.54 (dd, $J = 25.8, 12.1$ Hz, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 2H).

[1272] Cpd. 18번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로포시)에톡시)에톡시)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1040.40, 5.93 분; calcd: 1040.35; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.54 (m, 8H), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.90 – 2.67 (m, 4H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.73 (m, 9H), 1.55 (dd, $J = 27.1, 13.6$ Hz, 1H), 1.27 – 1.13 (m, 2H).

[1273] Cpd. 20번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 910.19, 5.15 분; calcd: 910.29; >98% 순도. ¹H

NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 5.01 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 2H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.01 – 2.76 (m, 3H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 3H), 1.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 24.5, 11.9 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 11.8 Hz, 2H).

[1274]

Cpd. 21번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일(페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 954.24, 4.88 분; calcd: 954.32; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 – 7.68 (m, 3H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 2H), 5.28 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.11 (td, J = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 2H), 3.77 – 3.60 (m, 8H), 3.55 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 2.93 – 2.70 (m, 3H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.78 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 2H).

[1275]

Cpd. 22번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일(페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 998.29, 5.21 분; calcd: 998.34; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.16 – 5.10 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 12H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 19.7, 10.4 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 25.6, 13.6 Hz, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 2H).

[1276]

Cpd. 23번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라테실)카르바모일(페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1042.31, 5.22 분; calcd: 1042.37; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.50 (dt, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.14 (dt, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 18H), 3.38 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.77 (ddd, J = 17.6, 4.5, 2.3 Hz, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 27.5, 14.1 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 13.2 Hz, 2H).

[1277]

Cpd. 24번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(5-((2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일(페리딘-2-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 969.35, 6.18 분; calcd: 969.29; >98% 순도.

[1278]

Cpd. 25번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(5-((3-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로포시)에톡시)에톡시)프로필)카르바모일(페리딘-2-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1041.31, 6.52 분; calcd: 1041.35; >98% 순도.

- [1279] Cpd. 26번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(6-((2-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)파리딘-3-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-파롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:969.24, 6.20 분; calcd: 969.29; >98% 순도.
- [1280] Cpd. 27번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(6-((3-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로포시)에톡시)프로필)카르바모일)파리딘-3-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-파롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:1041.32, 6.51 분; calcd: 1041.35; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (dt, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 16.6, 7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.03 (ddd, J = 12.3, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 4H), 3.64 - 3.52 (m, 8H), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (ddd, J = 14.4, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 7H), 1.75 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.58 (dd, J = 26.7, 13.2 Hz, 1H), 1.23 - 1.09 (m, 2H).
- [1281] Cpd. 29번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3-옥소프로포시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-파롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:982.27, 4.57 분; calcd: 982.31; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.76 - 7.63 (m, 4H), 7.60 - 7.47 (m, 4H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 5.14 (td, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 6H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.77 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.64 - 1.44 (m, 1H), 1.24 (td, J = 13.8, 3.6 Hz, 2H).
- [1282] Cpd. 30번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3-옥소프로포시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-파롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:1026.30, 4.54 분; calcd: 1026.34; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.15 (dt, J = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 10H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.76 (ddd, J = 17.6, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 2H), 2.43 (qdd, J = 13.2, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 3H), 1.76 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 1.23 (td, J = 13.7, 3.8 Hz, 2H).
- [1283] Cpd. 32번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-파롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 907.27, 6.37 분; calcd: 907.28; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.54 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 17.7, 10.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.22 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.80 - 1.51 (m, 7H), 1.44 (dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 2H).
- [1284] Cpd. 33번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로포시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-파롤리딘-

3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 909.27, 5.64 분; calcd: 909.29; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 4H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 3H), 2.46 (ddd, J = 26.5, 13.3, 4.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 5H), 1.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 24.9, 13.3 Hz, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H).

[1285] Cpd. 34번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(3-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 923.24, 6.03 분; calcd: 923.27; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 6H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.07 (ddd, J = 12.8, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 4H), 3.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 17.5, 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.21 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 6H), 1.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 2H).

[1286] Cpd. 35번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(3-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 953.29, 5.01 분; calcd: 953.32; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.2, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.15 (ddd, J = 15.7, 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 3.61 - 3.51 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 2.96 - 2.73 (m, 3H), 2.67 (dt, J = 10.1, 7.9 Hz, 2H), 2.48 (ttd, J = 13.4, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.69 (m, 7H), 1.56 (dt, J = 23.0, 11.5 Hz, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 2H).

[1287] Cpd. 36번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(3-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 967.24, 6.00 분; calcd: 967.30; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.2, 1.9, 0.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 3.61 - 3.53 (m, 4H), 3.50 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.92 - 2.62 (m, 4H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 5H), 1.77 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.55 (dd, J = 27.1, 13.4 Hz, 1H), 1.22 (td, J = 13.7, 3.8 Hz, 2H).

[1288] Cpd. 37번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(3-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 997.32, 5.02 분; calcd: 997.35; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 3H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.3, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.16 (ddd, J = 13.4, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 8H), 3.58 - 3.47 (m, 4H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 3H), 2.50 (qdd, J = 13.4, 8.8, 4.7 Hz, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.81 (m, 5H), 1.77 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 26.4, 13.3 Hz, 1H), 1.34 - 1.12 (m, 2H).

[1289] Cpd. 38번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(3-(2-(2,6-디옥소페리-

딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1011.31, 5.98 분; calcd: 1011.33; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 8H), 3.57 - 3.49 (m, 4H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.22 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 5H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 27.2, 13.3 Hz, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 2H).

[1290] Cpd. 39번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드

[1291] LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 960.28, 4.43 분; calcd: 960.32; >98% 순도. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.90 (s, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.72 (m, 2H), 5.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.15 (dt, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.97 - 2.71 (m, 3H), 2.46 (qd, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.77 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 2H).

[1292] Cpd. 44번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)부틸)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1'-에틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1026.36, 5.02 분; calcd: 1026.37; >98% 순도.

[1293] Cpd. 45번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1'-에틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1086.30, 4.93 분; calcd: 1086.39; >98% 순도.

[1294] Cpd. 46번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-7,10,13-트리옥사-3-아자헥사데칸-16-일)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1'-에틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1158.43, 5.16 분; calcd: 1158.45; >98% 순도.

[1295] Cpd. 47번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1'-에틸-N-(4-(((S)-13-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카르바모일)페롤리딘-1-카보닐)-14,14-디메틸-11-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자펜타데실)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺: 623.13, 5.51 분; calcd: 622.27; >98% 순도.

[1296] Cpd. 48번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-1'-에틸-N-(4-(((S)-16-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카르바모일)페롤리딘-1-카보닐)-17,17-디메틸-14-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자옥타데실)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺: 644.72, 5.49 분; calcd: 644.28; >98% 순도.

[1297] Cpd. 49번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1'-에틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1058.40, 4.71 분; calcd: 1058.44; >98% 순도.

[1298] Cpd. 50번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-

1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1'-에틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드. LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 953.35, 5.23 분; calcd: 953.39; >98% 순도.

[1299] Cpd. 51번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(4-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)카르바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1'-에틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1020.41, 3.65 분; calcd: 1020.41; >98% 순도.

[1300] Cpd. 52번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 997.42 (M+H)⁺.

[1301] Cpd. 53번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(2-(3-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)에톡시)에톡시)프로필)카르바모일)페닐)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 1070.00 (M+H)⁺.

[1302] Cpd. 56번: (2'S,3R,4'S,5'R)-6-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)시클로헥실)-2'-네오펜틸-2-옥소스피로[인돌린-3,3'-페롤리딘]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 902.17 (M+H)⁺.

[1303] Cpd. 57번: (2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-N-(4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)-2-메톡시페닐)-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이드; ESI-MS m/z 1002.75 (M+H)⁺ 및 1024.75 (M+Na)⁺.

[1304] Cpd. 58번: (2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-N-(4-((3-(2-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)에톡시)프로필)카르바모일)-2-메톡시페닐)-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이드; ESI-MS m/z 1075.42 (M+H)⁺ 및 1097.42 (M+Na)⁺.

[1305] Cpd. 59번: (2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)-2-메톡시페닐)-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이드; ESI-MS m/z 928.83 (M+H)⁺ 및 950.17 (M+Na)⁺.

[1306] Cpd. 60번: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소페리딘-3-일)-N-(2-(2-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드; ESI-MS m/z 956.42 (M+H)⁺ 및 978.17 (M+Na)⁺.

[1307] Cpd. 61번: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소페리딘-3-일)-N-(3-(2-(2-(3-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)에톡시)프로필)아세트아미드; ESI-MS m/z 1028.67 (M+H)⁺ 및 1049.75 (M+Na)⁺.

[1308] Cpd. 62번: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소페리딘-3-일)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 984.34, 5.49 분; calcd: 984.38; >98% 순도.

[1309] Cpd. 63번: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소페리딘-3-일)-N-(5-(2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)아세트아미드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 879.21, 5.96 분; calcd: 879.33; >98% 순도.

[1310] Cpd. 64번: 2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소페리딘-3-일)-N-(3-(4-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)아세트아미드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 946.31, 3.44 분; calcd: 946.35; >98%

순도.

- [1311] Cpd. 65번: 4-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소소피페리딘-3-일)아세트아미도)-N-(2-(2-(2-((2-2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)벤즈아미드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1103.31, 5.09 분; calcd: 1103.41; >98% 순도.
- [1312] Cpd. 66번: 4-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소소피페리딘-3-일)아세트아미도)-N-(5-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)벤즈아미드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 998.23, 5.54 분; calcd: 998.37; >98% 순도.
- [1313] Cpd. 67번: 4-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-클로로페닐)-6-(4-클로로페닐)-1-((S)-1-(이소프로필술포닐)-3-메틸부탄-2-일)-3-메틸-2-옥소소피페리딘-3-일)아세트아미도)-N-(3-(4-((2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)벤즈아미드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 1065.32, 3.83 분; calcd: 1065.39; >98% 순도.
- [1314] Cpd. 146번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 861.23, 5.78 분; calcd: 861.24; >98% 순도.
- [1315] Cpd. 147번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺: 445.28, 5.92 분; calcd: 445.14; >98% 순도.
- [1316] Cpd. 148번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 823.09, 5.50 분; calcd: 823.22; >98% 순도.
- [1317] Cpd. 149번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 865.27, 5.19 분; calcd: 865.30; >98% 순도.
- [1318] Cpd. 150번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)부트-3-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 875.25, 5.38 분; calcd: 875.29; >98% 순도.
- [1319] Cpd. 151번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)부틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 879.28, 5.42 분; calcd: 879.36; >98% 순도.
- [1320] Cpd. 152번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-(4-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺: 894.29, 5.43 분; calcd: 894.30; >98% 순도.
- [1321] Cpd. 153번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-(4-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)피페리딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 906.43, 5.26 분; calcd: 906.29; >98% 순도.
- [1322] Cpd. 154번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-(3-(2-(2,6-디옥소소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)아제티딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 878.38, 5.08 분; calcd: 878.26; >98% 순도.
- [1323] Cpd. 155번:

(3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 920.44, 5.41 분; calcd 920.31; >98% 순도.

[1324] Cpd. 156번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 892.40, 5.127 분; calcd: 892.28; >98% 순도.

[1325] Cpd. 157번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)피페리딘-1-일)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺: 475.46, 4.29 분; calcd: 475.17; >98% 순도.

[1326] Cpd. 158번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)아제티딘-1-일)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 921.41, 4.30 분; calcd: 921.31; >98% 순도.

[1327] Cpd. 159번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺: 482.47, 4.44 분; calcd: 482.18; >98% 순도.

[1328] Cpd. 160번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-일)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺: 468.38, 4.28 분; calcd: 468.17; >98% 순도.

[1329] Cpd. 161번: (2R,3S,4R)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)-2-메톡시페닐)-8,8-디메틸-1-아자스피로[4.5]데칸-2-카복사마이드; ESI-MS m/z 953.50 (M+H)+.

[1330] Cpd. 162번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)페닐)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 921.42 (M+H)+.

[1331] Cpd. 163번: (3'R,4'R,5'R)-6''-클로로-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소-4'-페닐디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 841.33 (M+H)+.

[1332] Cpd. 164번: (3'R,4'R,5'R)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소-4'-페닐디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 808.00 (M+H)+.

[1333] Cpd. 165번: (3'R,4'R,5'R)-6''-클로로-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소-4'-페닐디스피로[시클로부탄-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 813.20 (M+H)+.

[1334] Cpd. 166번: (3'R,4'R,5'R)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소-4'-페닐디스피로[시클로부탄-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 779.58 (M+H)+.

[1335] Cpd. 171번: (2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)-2-메톡시페닐)-5-네오펜틸피롤

리딘-2-카복사마이드; ESI-MS m/z 923.36 (M+H)+.

- [1336] Cpd. 173번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)시클로헥실)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 895.40 (M+H)+.
- [1337] Cpd. 168번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((6-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페리딘-3-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 890.45 (M+H)+.
- [1338] Cpd. 172번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((3-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 889.36 (M+H)+.
- [1339] Cpd. 170번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 917.28 (M+H)+.
- [1340] Cpd. 174번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)시클로헥실)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 933.41, 6.22 분; calcd: 933.33; >98% 순도.
- [1341] Cpd. 175번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)페리딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 915.43, 5.82 분; calcd: 915.28; >98% 순도.
- [1342] Cpd. 176번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)피페리딘-1-카보닐)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 919.48, 5.77 분; calcd: 919.32; >98% 순도.
- [1343] Cpd. 177번: 1-((3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐))-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카보닐)-N-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)페리딘-4-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 881.50, 4.38 분; calcd: 881.30; >98% 순도.
- [1344] Cpd. 178번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((4-((2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)페라진-1-일)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 949.40, 4.95 분; calcd: 949.30; >98% 순도.
- [1345] Cpd. 179번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페리딘-2-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 890.39, 5.78 분; calcd: 890.26; >98% 순도.
- [1346] Cpd. 188번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)티오펜-2-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 895.37, 4.812 분; calcd: 895.23; >95% 순도.
- [1347] Cpd. 189번: 2-((3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐))-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복스아미도)-N-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)티아졸-5-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 896.26, 4.639 분; calcd: 896.22; >95% 순도.
- [1348] Cpd. 190번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)-3-메톡시페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺: 919.24, 5.193 분; calcd: 919.28; >95% 순도.

- [1349] Cpd. 191번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카르바모일)페롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-5-옥소펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺:553.30, 5.765 분; calcd: 553.20; >95% 순도.
- [1350] Cpd. 192번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-(3-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카르바모일)페롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-옥소프로포시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:1167.64, 5.656 분; calcd: 1167.44; >95% 순도.
- [1351] Cpd. 193번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((S)-14-((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카르바모일)페롤리딘-1-카보닐)-15,15-디메틸-12-옥소-3,6,9-트리옥사-13-아자헥사데실)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺:605.31, ; calcd: 605.22; >95% 순도.
- [1352] Cpd. 194번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:889.38, 5.552 분; calcd: 889.27; >95% 순도.
- [1353] Cpd. 195번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:889.32, 5.587 분; calcd: 889.27; >95% 순도.
- [1354] Cpd. 196번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:893.28, 5.693 분; calcd: 893.30; >95% 순도.
- [1355] Cpd. 197번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)펜틸)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:893.27, 5.740 분; calcd: 893.30; >95% 순도.
- [1356] Cpd. 198번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:907.34, 4.768 분; calcd: 907.32; >95% 순도.
- [1357] Cpd. 199번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((1R,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에티닐)시클로헥실)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:929.43, 5.944 분; calcd: 929.30; >95% 순도.
- [1358] Cpd. 200번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오르-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:907.44, 5.379 분; calcd: 907.26; >95% 순도.
- [1359] Cpd. 201번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-(((1R,4R)-4-((Z)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)비닐)시클로헥실)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:931.49, 5.786 분; calcd: 931.32; >95% 순도.
- [1360] Cpd. 202번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-(((1s,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)시클로헥실)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페

롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:933.36, 5.967 분; calcd: 933.33; >95% 순도.

[1361] Cpd. 203번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(1-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥스-5-이노일)피페리딘-4-일)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:881.33, 4.509 분; calcd: 881.30; >95% 순도.

[1362] Cpd. 204번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(1-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-이노일)피페리딘-4-일)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:867.30, 4.413 분; calcd: 867.29; >95% 순도.

[1363] Cpd. 205번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥스-5-ynamido)시클로헥실)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:895.52, 4.545 분; calcd: 895.32; >95% 순도.

[1364] Cpd. 206번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-ynamido)시클로헥실)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:881.35, 4.351 분; calcd: 881.30; >95% 순도.

[1365] Cpd. 207번: (3'R,4'R,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로페닐)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)시클로헥실)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:986.59, 3.954 분; calcd: 986.40; >95% 순도.

[1366] Cpd. 208번: (3'R,4'R,5'R)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)시클로헥실)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드 LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:918.53, 3.177 분; calcd: 918.48; >95% 순도.

[1367] Cpd. 209번: (3'R,4'R,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로페닐)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)시클로헥실)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:952.58, 3.640 분; calcd: 952.44; >95% 순도.

[1368] Cpd. 210번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:949.53, 5.201 분; calcd: 949.29; >95% 순도.

[1369] Cpd. 211번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((2-(2-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +2H)²⁺:496.68, 5.209 분; calcd: 496.15; >95% 순도.

[1370] Cpd. 212번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)부틸)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:895.26, 5.266 분; calcd: 895.28; >95% 순도.

[1371] Cpd. 213번: (3'R,4'S,5'R)-6'''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로*닐)-N-(4-((3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에티닐)-1H-피라졸-1-일)프로필)카르바모일)페닐)-2'''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-피롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:955.52, 5.437 분; calcd: 955.29; >95% 순도.

- [1372] Cpd. 214번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)-1H-페라졸-1-일)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드 LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:479.55, 5.231 분; calcd: 479.16; >95% 순도.
- [1373] Cpd. 215번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에티닐)-1H-이미다졸-1-일)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:955.62, 4.163 분; calcd: 955.29; >95% 순도.
- [1374] Cpd. 216번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)에틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:959.42, 4.344 분; calcd: 959.32; >95% 순도.
- [1375] Cpd. 217번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)페페리딘-1-일)프로필)카르바모일)페닐)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; LC-MS(ESI) m/z (M +H)⁺:963.62, 3.957 분; calcd: 963.35; >95% 순도.
- [1376] Cpd. 218번: (2R,3S,4R,5S)-3-(3-클로로-2-플루오로페닐)-4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-시아노-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-5-네오펜틸페롤리딘-2-카복사마이드; ESI-MS m/z 893.30 (M+H)+.
- [1377] Cpd. 219번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(1-(2-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)아미노)-2-옥소에틸)페페리딘-4-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 910.35 (M+H)+.
- [1378] Cpd. 220번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(3-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 879.43 (M+H)+.
- [1379] Cpd. 221번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)아미노)-4-옥소부틸)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 855.34 (M+H)+.
- [1380] Cpd. 222번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(2-클로로-3-fluoro페리딘-4-일)-N-(4-((5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)카르바모일)페닐)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 918.39 (M+H)+.
- [1381] Cpd. 223번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-(1-(7-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헵트-6-인-1-일)페페리딘-4-일)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 881.43 (M+H)+.
- [1382] Cpd. 224번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)시클로헥실)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 1004.44 (M+H)+.
- [1383] Cpd. 225번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((2-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)페페리딘-1-일)에틸)카르바모일)시클로헥실)-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 955.61 (M+H)+.
- [1384] Cpd. 226번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((2-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)페페리딘-1-일)에틸)카르바모일)시클로헥실)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 983.66 (M+H)+.
- [1385] Cpd. 227번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)페페리딘-1-일)에틸)카르바모일)시클로헥실)-4,4-디메틸-2''-옥소디스피로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3'''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 955.61 (M+H)+.

리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)부트-3-인-1-일)술포닐)카르바모일)시클로헥실)-2''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 945.47 (M+H)⁺.

[1386] Cpd. 228번: (3'R,4'S,5'R)-6''-클로로-4'-(3-클로로-2-플루오로페닐)-N-((1R,4R)-4-((3-(4-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)페페리딘-1-일)프로필)카르바모일)시클로헥실)-2''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 969.57 (M+H)⁺.

[1387] Cpd. 238번: 4-((15-(4-((4S,5R)-2-(4-(tert-부틸)-2-에톡시페닐)-4,5-비스(4-클로로페닐)-4,5-디메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-1-카보닐)페페라진-1-일)-15-옥소-3,6,9,12-테트라옥사펜타데실)아미노)-2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온; ESI-MS m/z 1112.83 (M+H)⁺.

[1388] Cpd. 239번: 3-(4-((2-(2-(3-(4-((4S,5R)-2-(4-(tert-부틸)-2-에톡시페닐)-4,5-비스(4-클로로페닐)-4,5-디메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-1-카보닐)페페라진-1-일)-3-옥소프로포시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온; ESI-MS m/z 1053.92 (M+H)⁺.

[1389] Cpd. 240번: (3R,4'R,5'R)-6-클로로-N-(4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2',2'-디메틸-2-옥소-4'-페닐스페로[인돌린-3,3'-페롤리딘]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 906.31 (M+H)⁺.

[1390] Cpd. 241번: (3R,4'R,5'R)-N-(4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)페닐)-2',2'-디메틸-2-옥소-4'-페닐스페로[인돌린-3,3'-페롤리딘]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 872.36 (M+H)⁺.

[1391] Cpd. 242번: (3'R,4'R,5'R)-6''-클로로-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)시클로헥실)-4'-(3-플루오로페닐)-2''-옥소디스페로[시클로헥산-1,2'-페롤리딘-3',3''-인돌린]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 970.45 (M+H)⁺.

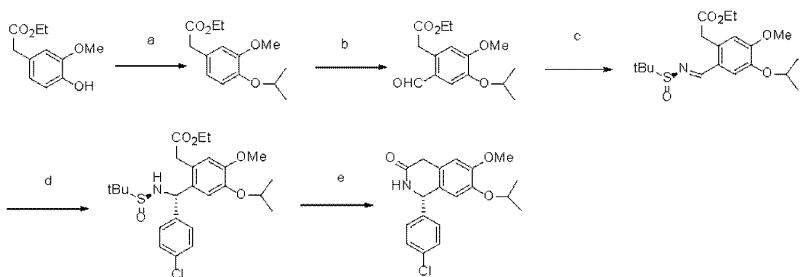
[1392] Cpd. 243번: (3R,4'R,5'R)-6-클로로-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)시클로헥실)-2',2'-디메틸-2-옥소-4'-페닐스페로[인돌린-3,3'-페롤리딘]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 912.35 (M+H)⁺.

[1393] Cpd. 244번: (3R,4'R,5'R)-N-((1R,4R)-4-((2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)카르바모일)시클로헥실)-2',2'-디메틸-2-옥소-4'-페닐스페로[인돌린-3,3'-페롤리딘]-5'-카복사마이드; ESI-MS m/z 878.42 (M+H)⁺.

[1394] 실시예 19

[1395] 3-(4-((17-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로포시)-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)아미노)메틸) 시클로헥실)페페라진-1-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (Cpd. 229번)의 합성:

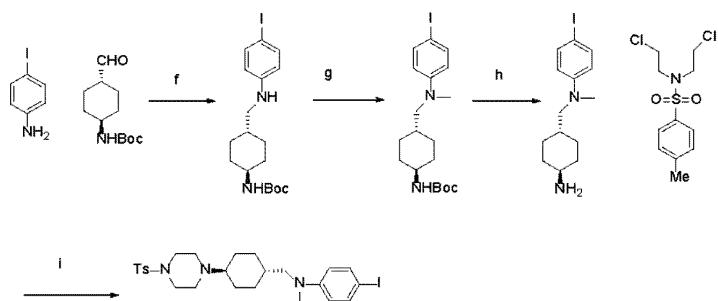
[1396] 반응식 1



[1397]

[1398]

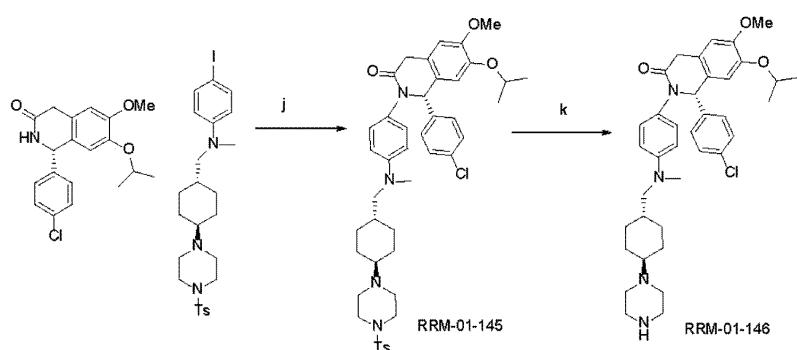
반응식 2



[1399]

[1400]

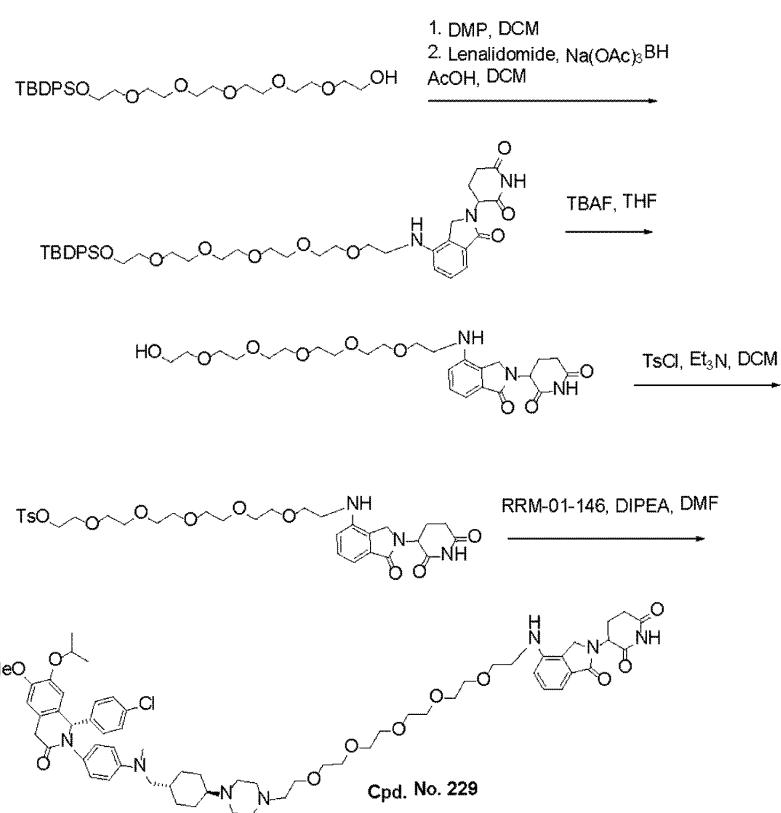
반응식 3



[1401]

[1402]

반응식 4



[1403]

[1404]

반응식 1-3의 시약 및 조건: (a) 2-아이오도프로판(2-iodopropane), K_2CO_3 , DMF, $60^\circ C$, 12 시간, 95%; (b) $MeOCHCl_2$, $SnCl_4$, DCM, $0^\circ C$, 2 시간, 84%; (c) (*S*)-(-)-2-메틸-2-프로판술핀아미드((*S*)-(-)-2-methyl-2-propanesulfinamide), $Ti(OEt)_4$, DCM, 환류, 5 시간, 89%; (d) $[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$, THF, $60^\circ C$, 6 시간,

35%; (e) HCl, MeOH, RT, 1 시간, 이어서 Et₃N, RT, 6 시간, 90%; (f) AcOH, NaBH(OAc)₃, DCM, RT, 1 시간, 79%; (g) AcOH, aq HCHO, NaBH(OAc)₃, DCM, RT, 2 h, 76%; (h) TFA, DCM, RT, 30 분, 97%; (i) N,N-비스(2-클로로에틸)-4-메틸벤젠솔폰아마이드(N,N-bis(2-chloroethyl)-4-methylbenzenesulfonamide), DIPEA, 120° C, 24 시간, 50%, (j) K₃PO₄, CuI, (±)-트랜스-1,2-디아미노시클로헥산((±)-trans-1,2-diaminocyclohexane), 디옥сан(dioxane), 95° C, 22.5 시간, 24%, (k) Mg, MeOH, 초음파(sonication), 하룻밤동안(overnight), 40%.

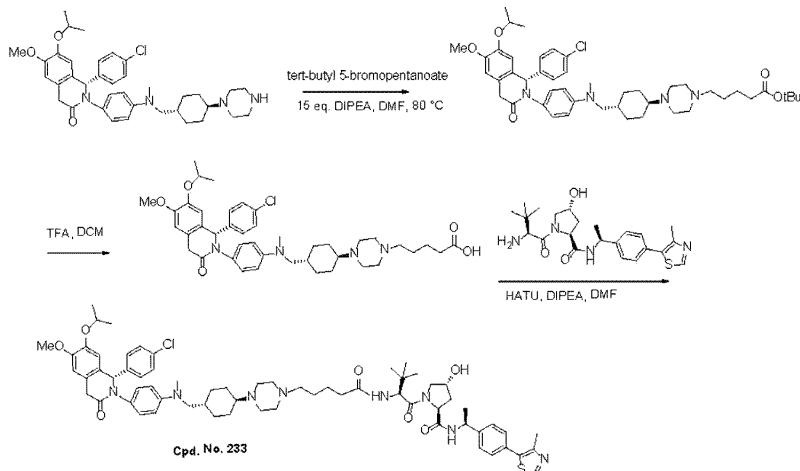
[1405] (S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ-소프로포시-6-메톡시-2-(4-(메틸(((1R,4S)-4-(4-tosyl페페라진-1-일)시클로헥실)메틸)아미노)페닐)-1,2-디히드로이소퀴놀린-3(4H)-온 (RRM-01-145): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.65 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.63-6.53 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.45 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.97 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (q, J = 12.3 Hz, 2H).

[1406] (S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ-소프로포시-6-메톡시-2-(4-(메틸(((1R,4S)-4-(페페라진-1-일)시클로헥실)메틸)아미노)페닐)-1,2-디히드로이소퀴놀린-3(4H)-온 (RRM-01-146): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.46 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 6H), 3.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.02 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.43 (q, J = 11.9 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.07-1.05 (m, 2H).

[1407] 3-(4-((17-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ-소프로포시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)페페라진-1-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)페페리딘-2,6-디온 (Cpd. 229번): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.07 (brs, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 7.30 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.67-6.46 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (p, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.44 (m, 15H), 3.38-3.24 (m, 7H), 3.19-3.02 (m, 9H), 2.89 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 2.62 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.03 (d, J = 17.8 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, J = 12.3 Hz, 2H).

[1408] 실시예 20

[1409] (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-((1S,4S)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ-소프로포시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)페페라진-1-일)펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)페롤리딘-2-카복사마이드 (Cpd. 233번)의 합성



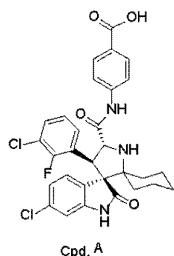
[1410]

- [1411] DMF (1 mL) 중 RRM-01-146 (30 mg, 0.047 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.70 mmol)의 용액에 *tert*-부틸-5-브로모펜타노에이트(*tert*-butyl 5-bromopentanoate) (23 mg, 0.95 mmol) 를 첨가하였다. 생성된 용액을 80° C에서 밤새 교반 하였다. 용매를 증발시키고 실리카 젤 DCM/MeOH (95:5)로 정제하여 27 mg (75 %)의 목적하는 생성물을 수득 하였다.
- [1412] DCM:TFA (2:1, 3 mL) 중 *tert*-부틸 5-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ)소프로포시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)펜타노에이트 (27 mg) 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반 하였다. 용매를 증발시켜 목적하는 생성물을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계로 옮겼다.
- [1413] 5-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ)소프로포시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)펜타노에이트 (27 mg) 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반 하였다. 용매를 증발시켜 목적하는 생성물을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계로 옮겼다.
- [1414] 실시예 19 및 20에 기재된 방법을 사용하여 다음 화합물을 제조하였다:
- [1415] Cpd. 230번: 4-((27-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ)소프로포시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사헵타코실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 5.95 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.46 (dq, J = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 5H), 3.60-3.40 (m, 34H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.71-2.54 (m, 4H), 2.13-1.95 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, J = 12.3 Hz, 2H).
- [1416] Cpd. 231번: 3-(4-((14-(4-((1S,4r)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ)소프로포시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)-14-옥소-3,6,9,12-테트라옥사헵타데실)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94-6.92 (m, 4H), 6.87-6.78 (m, 3H), 6.66-6.56 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.91 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.47 (m, 16H), 3.33 (m, 3H), 3.21-3.02 (m, 4H), 2.89-2.83 (m, 6H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, J = 12.3 Hz, 2H).
- [1417] Cpd. 232번: 2-(2-(2-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-օ)소프로포시-6-메톡시-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.78 (brs, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.36 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 6.65-6.48 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51-4.27 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.50 (m, 16H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.15 (m, 7H), 2.89 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (q, J = 12.3 Hz, 2H).

- [1418] Cpd. 234번: 4-((15-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로포시)-6-메톡시)-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)-15-옥소-3,6,9,12-테트라옥사펜타데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 - 6.51 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.46 (dq, J = 12.2, 5.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 3.62 (td, J = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 4H), 3.59- 3.40 (m, 15H), 3.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95- 2.82 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (q, J = 12.2 Hz, 2H).
- [1419] Cpd. 235번: 4-((2-(2-(3-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로포시)-6-메톡시)-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)-3-옥소프로포시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.59-3.25 (m, 14H), 3.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.95-2.82 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (q, J = 12.2 Hz, 2H).
- [1420] Cpd. 236번: (2S,4R)-1-((S)-17-(tert-부틸)-1-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로포시)-6-메톡시)-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)-15-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-16-아자옥타데칸-18-일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-2-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사마이드; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.29 (brs, 1H), 3.91 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.54 (m, 15H), 3.53-3.44 (m, 11H), 3.30-3.22 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.07 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H).
- [1421] Cpd. 237번: 1-(4-((1S,4R)-4-(((4-((S)-1-(4-클로로페닐)-7-이소프로포시)-6-메톡시)-3-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)(메틸)아미노)메틸)시클로헥실)피페라진-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.71-6.50 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.16 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 5H), 3.64-3.43 (m, 17H), 3.20-3.10 (m, 9H), 2.90 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.12-0.97 (m, 2H).
- [1422] 실시예 21
- [1423] 시험관내 활성 (*In vitro* activity)
- [1424] 대표적인 MDM2 단백질 분해제의 세포 성장 억제 활성을 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay를 사용하여 측정하였다. 세포에 순차적으로 희석된 화합물을 2,000 세포/웰의 밀도로 384-웰의 백색 불투명한 셀 배양 플레이트에 심고, 95% 공기 및 5% CO₂의 분위기에서 4 일 동안 37° C에서 배양하였다. 세포 생존력은 제조사의 사용설명에 따라 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay Kit (Promega, Madison, WI)를 사용하여 측정하였다.

[1425]

간단히, 세포 배양 배지의 부피와 동일한 양의 CellTiter- Glo® 시약을 각각의 웰에 첨가한 다음, 플레이트를 실온에서 10 내지 20 분 동안 배양하였다. 빛광 신호는 Tecan Infinite M1000 다중 모드 마이크로플레이트 판독기 (multimode microplate reader) (Tecan, Morrisville, NC)를 사용하여 측정하였다. 반수 최대 억제 농도 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)는 GraphPad Prism 5 소프트웨어 (GraphPad Software, La Jolla, CA)를 사용하여 계산하였다. Cpd. A (MDM2 억제제; [미국특허 8,629,141의 Compound Example 22번 참조])는 RS4;11 세포주에서 0.086 μM의 IC₅₀ 및 MV4-11 세포주에서 0.100 μM의 IC₅₀을 갖는다. Cpd. A의 구조는 다음과 같다:



[1426]

표 3

Cpd. 번호	세포 성장 억제	
	IC ₅₀ (μM)	
	RS4;11	MV4-11
1	0.233	0.416
2	0.085	0.157
3	0.022	0.0056
4	0.014	0.006
5	0.0022	0.015
6	0.038	0.037
7	0.015	0.020
9	0.010	0.163
10	0.012	
11	0.030	0.042
12	0.10	
13	0.0074	0.0052
14	0.0085	0.0076
15	0.0044	0.002
16	0.0047	0.0027
17	0.019	0.021
18	0.0074	0.0052

[1427]

20	0.0085	0.0076
21	0.0044	0.002
22	0.0047	0.0027
23	0.019	0.021
24	0.007	0.005
25	0.0074	
26	0.008	
27	0.0046	
28	0.007	
29	0.015	
30	0.013	
31	0.0018	
32	0.023	
33	0.0029	
34	0.0178	
35	0.0057	
36	0.0374	
37	0.0038	
38	0.046	
39	0.0015	
41	0.991	

[1428]

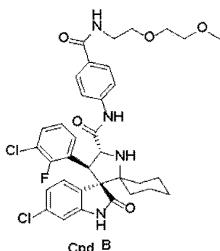
42	0.677	
43	0.445	
45	0.035	
46	0.02	0.02
47	0.26	0.16
48	0.19	0.13
52	0.0015	
53	0.0052	
57	0.013	
58	0.014	
60	0.404	
61	0.098	

[1429]

[1430] 실시예 22

[1431] RS4;11 세포주에서의 MDM2 분해 및 p53 활성화

[1432] RS4; 11 세포를 Cpd. A, Cpd. B, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번으로 2시간동안 처리하고 이어서, 수확(harvested) 및 용해(lysed)하였다. 세포 용해물(cell lysates)을 웨스턴 블로팅 (western blotting) 분석하였다 [도 1참조]. MDM2의 단백질 수준은 Cpd. A와 비교하여 Cpd. 15번 및 Cpd. 22번으로 처리한 후에 현저히 감소하였다. 이는 MDM2 분해를 나타낸다. Cpd. B 의 구조는 다음과 같다:



[1433]

[1434] 실시예 23

[1435] MV-4-11 세포주에서의 MDM2 분해 및 p53 활성화

[1436] MV-4-11 세포를 Cpd. A, Cpd. B, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번으로 2시간동안 처리하고 이어서, 수확(harvested) 및 용해(lysed)하였다. 세포 용해물(cell lysates)을 웨스턴 블로팅 (western blotting) 분석하였다 [도 2참조]. MDM2의 단백질 수준은 Cpd. A와 비교하여 Cpd. 15번 및 Cpd. 22번으로 처리한 후에 현저히 감소하였다. 이는 MDM2 분해를 나타낸다.

[1437]

[1438] MDM2 분해제에 의한 p53 다운스트림 표적 유전자의 활성화

[1439] RS4; 11 세포를 Cpd. A ($0.3 \mu M$), Cpd. 15 번 ($10nM$) 및 Cpd. 22 번 ($10nM$)으로 3, 6, 12 시간 동안 처리한 후 수확하고 세척하였다. 세포 mRNA 샘플을 세포에서 추출한 다음 역전사(Reverse Transcription) 및 정량 실시간 PCR을 수행하여 세포주기 정지(cell cycle arrest)를 유도하는 *p21*과 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 *PUMA* 및 *BAX*의 3 개의 대표적인 *p53* 표적 유전자의 mRNA 수준을 분석하였다. 이러한 *p53* 다운스트림 표적 유전자의

현저한 활성화가 Cpd. A, Cpd. 15번 및 Cpd. 22으로 검출되었다 [도 3, 도 4 및 도 5 참조].

[1440] 실시예 25

[1441] 본 발명의 화합물에 의한 MDM2 분해

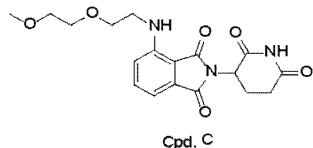
RS4; 11 세포를 프로테아좀 저해제 MG-132 ($20 \mu\text{M}$)로 2시간동안 사전배양 하거나 또는 사전 배양을 하지 않았다. 그 다음, 세포를 Cpd. A ($0.3 \mu\text{M}$), Cpd. 14 번 ($0.03 \mu\text{M}$), Cpd. 15번 ($0.01 \mu\text{M}$) 및 Cpd. 22번 ($0.01 \mu\text{M}$)으로 2 시간 동안 처리하고 이어서 수확(harvested)하고 용해(lysed)하였다. 세포 용해물(cell lysates)을 웨스턴 블로팅 (western blotting) 분석하였다 [도 6참조]. MG-132으로 사전 배양을 안한 경우, MDM2단백질 수준은 Cpd와 비교하여 본 발명의 화합물로 처리한 후에 현저히 감소하였다. 그러나, MG-132으로 사전 배양을 한 경우, 본 발명의 화합물에서 유의한 MDM2 분해는 검출되지 않았으며, 이는 본 발명의 화합물에 의한 MDM2 분해가 프로테아좀에 의존적임을 나타낸다.

[1443]

[1444] 실시예 26

[1445] 본 발명의 화합물에 의한 MDM2 분해는 세로브론 (CRBN)-의존적이다.

RS4; 11 세포를 상이한 농도의 Cpd. C로 사전배양(preincubated)하여 Cpd. A, Cpd. 14번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번을 첨가하기 전에 프탈이미드에 대한 결합을 CRBN 또는 DMSO와 2 시간 동안 경쟁시켰다. 그 다음, 세포를 10, 20 또는 $30 \mu\text{M}$ 의 Cpd. C, 및 Cpd. A, Cpd. 14번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번의 농도를 증가시키면서 4 일 동안 ~ 15,000/웰의 초기 세포 농도(starting cell concentration)로 동시에 처리(co-treated) 하였다. 세포 성장 억제는 WST 분석에 의해 결정하였다 [표 4, 5 및 6 참조]. Cpd. C와 동시에 처리된 Cpd. A, Cpd. 14번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번에서 투여량 반응 곡선에서의 현저한 오른쪽으로의 이동이 관찰되었다. Cpd. C의 구조는 다음과 같다:



[1447]

표 4

	LogIC50	HillSlope	IC50
Cpd. A	-1.030	-1.496	0.09329
Cpd. A + 10 μM Cpd. C	-1.317	-1.569	0.04814
Cpd. A + 20 μM Cpd. C	-1.409	-1.406	0.03898
Cpd. A + 30 μM Cpd. C	-1.438	-1.411	0.03650
Cpd. No. 14	-2.147	-1.996	0.007133
Cpd. 14 + 10 μM Cpd. C	-1.244	-1.705	0.05697
Cpd. 14 + 20 μM Cpd. C	-1.091	-1.667	0.08110
Cpd. 14 + 30 μM Cpd. C	-1.111	-1.600	0.07738

[1448]

표 5

	LogIC50	HillSlope	IC50
Cpd. A	-1.030	-1.496	0.09329
Cpd. A + 10 uM Cpd. C	-1.317	-1.569	0.04814
Cpd. A + 20 uM Cpd. C	-1.409	-1.406	0.03898
Cpd. A + 30 uM Cpd. C	-1.438	-1.411	0.03650
Cpd. No. 15	-2.312	-1.839	0.004871
Cpd. 15 + 10 uM Cpd. C	-1.356	-1.654	0.04401
Cpd. 15 + 20 uM Cpd. C	-1.167	-1.540	0.06815
Cpd. 15 + 30 uM Cpd. C	-1.205	-1.416	0.06236

[1449]

표 6

	LogIC50	HillSlope	IC50
Cpd. A	-1.030	-1.496	0.09329
Cpd. A + 10 uM Cpd. C	-1.317	-1.569	0.04814
Cpd. A + 20 uM Cpd. C	-1.409	-1.406	0.03898
Cpd. A + 30 uM Cpd. C	-1.438	-1.411	0.03650
Cpd. No. 22	-2.242	-1.803	0.005727
Cpd. 22 + 10uM Cpd. C	-1.209	-1.701	0.06174
Cpd. 22 + 20 uM Cpd. C	-1.048	-1.530	0.08960
Cpd. 22 + 30 uM Cpd. C	-1.080	-1.341	0.08324

[1450]

[1451] 실시예 27

본 발명의 화합물에 의한 MDM2 분해는 세로브론 (CRBN)-의존적이다.

[1453] RS4; 11 세포를 30 μ M 의 Cpd. C로 사전배양(preincubated)하여 Cpd. A, Cpd. 14번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번을 첨가하기 전에 프탈아미드에 대한 결합을 CRBN 또는 DMSO와 2 시간 동안 경쟁시켰다. 웨스턴 블롯(western blot)에서, 세포를 사전배양(preincubation) 후 지정된(indicated) 농도로 지정된 화합물과 함께 동시 처리(co-treated) 하였다 [도 7참조]. 이 데이터는 Cpd. A, Cpd. 14번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번에 의한 MDM2 분해 및 p53 활성화가 Cpd. C와 상당히 경쟁됨을 보여주며, 이는 CRBN에 의존적임을 나타낸다.

[1454] 실시예 28

본 발명의 화합물의 세포 증식 억제 활성은 p53-의존적이다.

[1456] p53의 안정된 shRNA 뉙다운(knockdown)을 갖는 RS4; 11 세포 또는 형질감염된(transfected) shRNA 대조군 벡터(control vector)를 Cpd. A, Cpd. B, Cpd. 14번, Cpd. 21번, Cpd. 15번 및 Cpd. 22번, ~ 15,000/웰의 초기 세포 농도(starting cell concentration)로 4일 동안 처리하였다. 세포 성장 억제는 WST 분석에 의해 결정하였다 [표 7 (p 53) 및 8 (대조군) 참조]. 본 발명의 화합물의 IC₅₀가 sh 대조군 세포와 비교하여 p53 뉙다운 RS4;11 세포에서 현저히 증가하였다. 이 결과는 본 발명의 화합물의 활성이 대체로 p53-의존적이라는 것을 보여준다. p53의 뉙다운(knockdown) 효율은 Cpd. A(1 μ M)와 2시간 동안 처리(treated) 또는 무처리(without treatment) 하여 p53 단백질 수준에 대한 웨스턴 블롯에 의해 결정하였다 [도 8 참조].

표 7

RS4;11 sh p53

	Cpd. A	Cpd. B	Cpd. 14	Cpd. 21	Cpd. 15	Cpd. 22
LogIC50	0.9926	0.7537	-0.3000	0.6196	-0.9565	-0.8628
HillSlope	-0.4240	-0.7973	-0.4731	-0.4410	-0.8905	-0.8833
IC50	9.832	5.671	0.5012	4.165	0.1105	0.1371

[1457]

五 8

RS4;11 sh Control

	Cpd. A	Cpd. B	Cpd. 14	Cpd. 21	Cpd. 15	Cpd. 22
LogIC50	-1.011	-1.069	-2.014	-1.882	-2.127	-2.025
HillSlope	-1.155	-0.9620	-1.475	-1.448	-1.626	-1.567
IC50	0.09748	0.08528	0.009674	0.01311	0.007469	0.009445

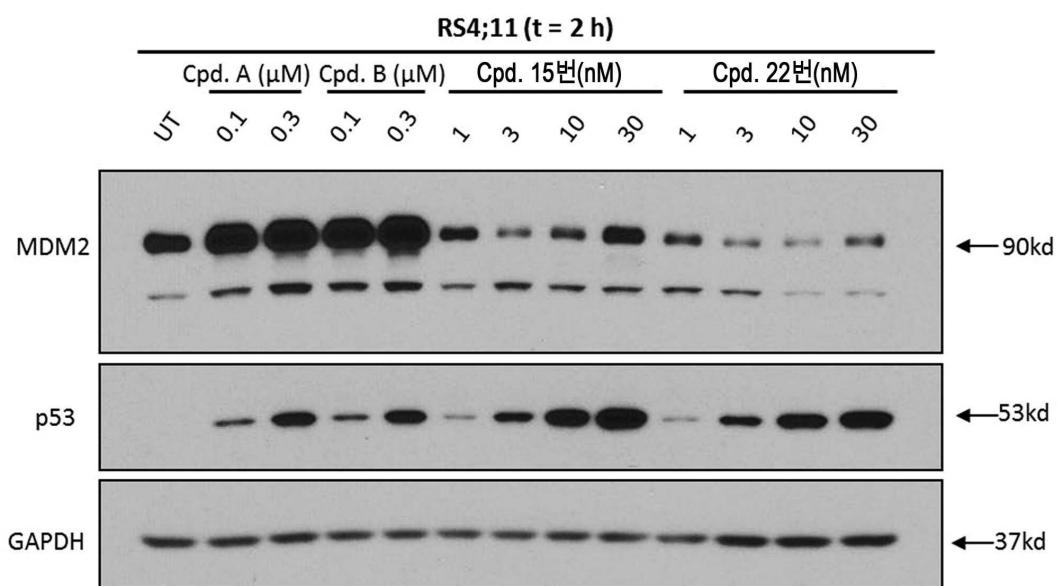
[1458]

[1459] 전술한 실시예 및 예시들은 임의의 관점에서 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니며, 본 명세서에 제시된 청구 범위는 본 명세서에 명시적으로 제시되는지의 여부와 상관없이 모든 실시예 및 예시들을 포함하는 것으로 의도된다.

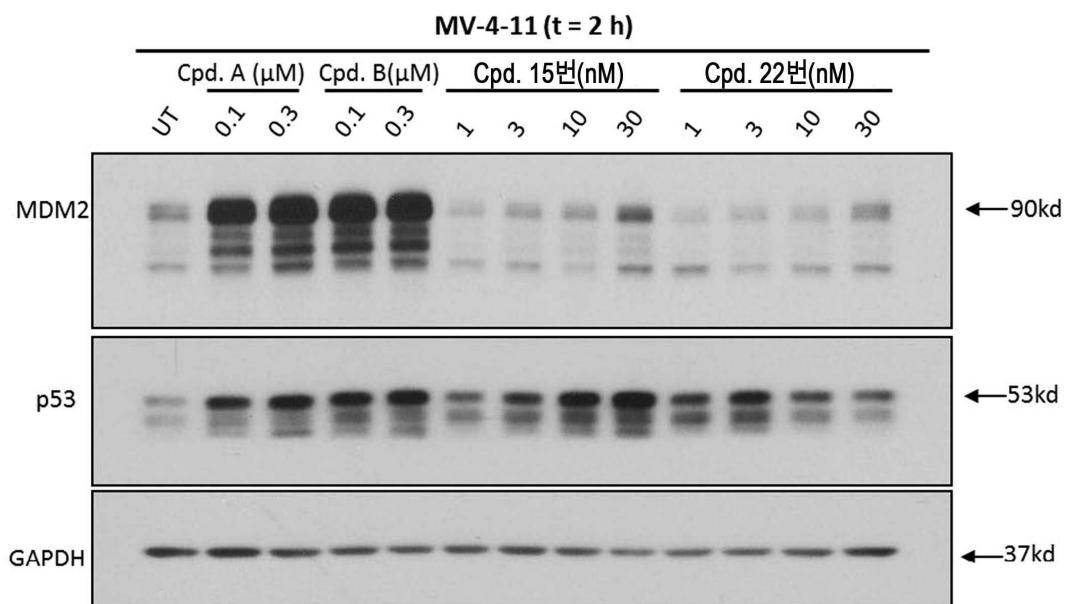
[1460]

도면

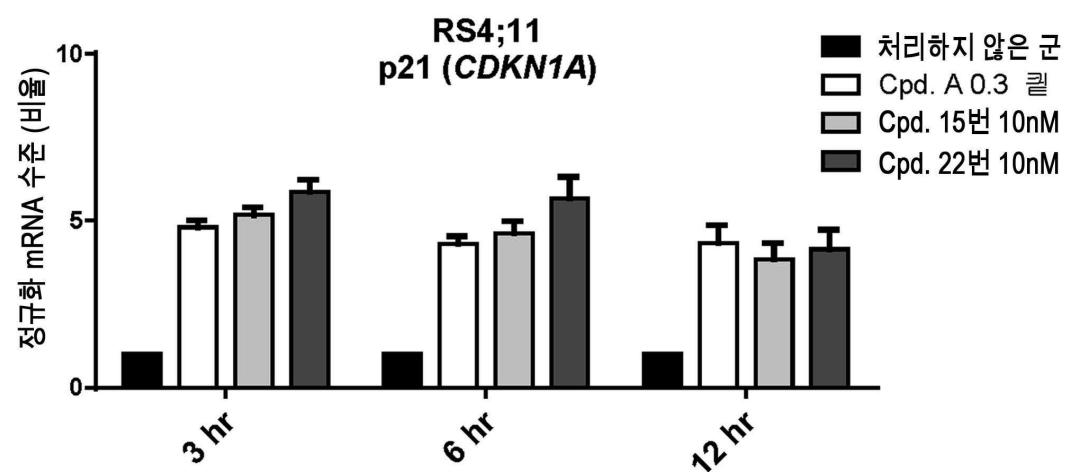
도면1



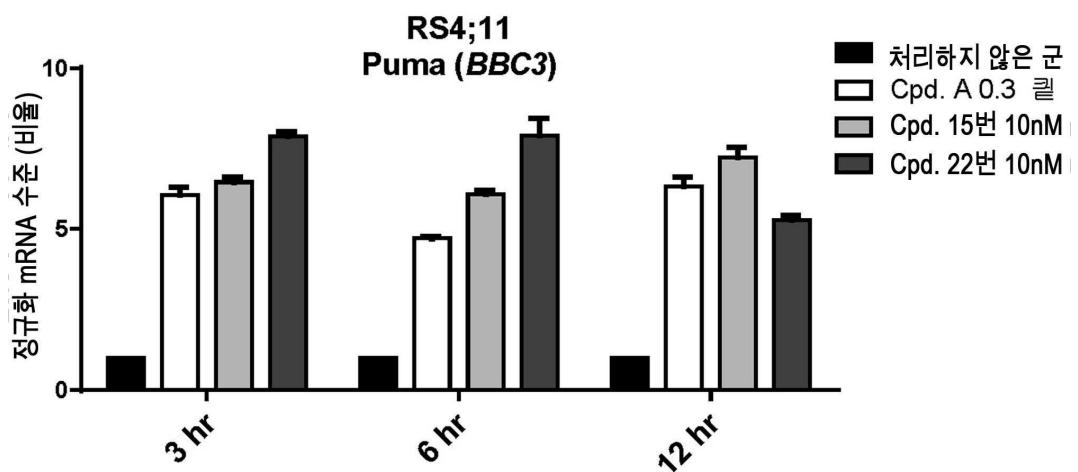
도면2



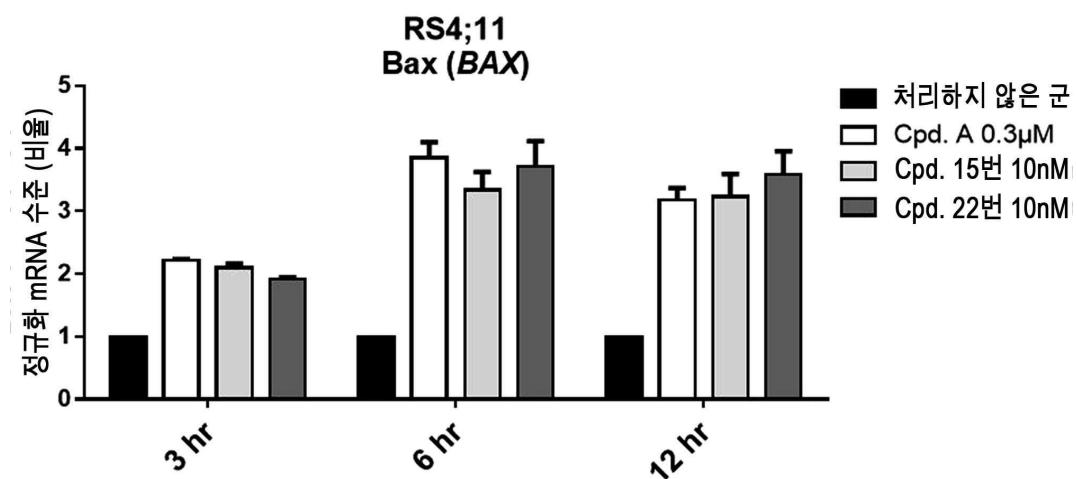
도면3



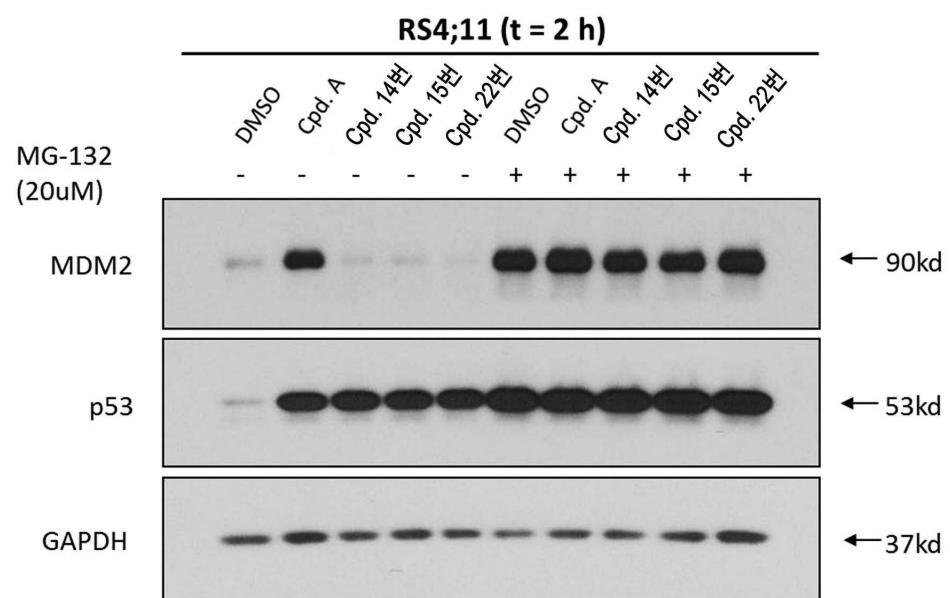
도면4



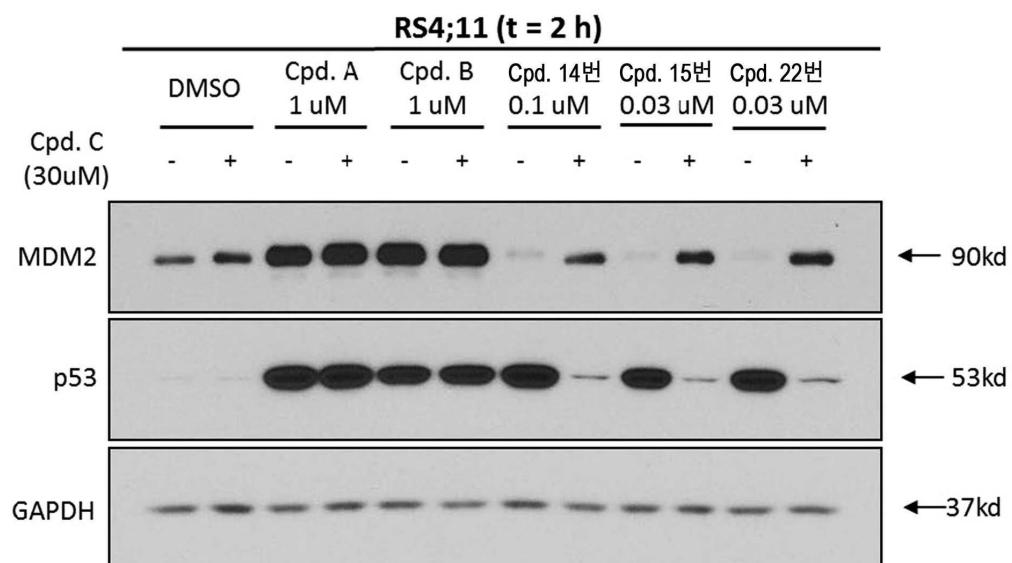
도면5



도면6



도면7



도면8

