



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0081667
(43) 공개일자 2023년06월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/22 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/22 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0162449
(22) 출원일자 2022년11월29일
심사청구일자 2022년11월29일
(30) 우선권주장
1020210169177 2021년11월30일 대한민국(KR)

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
심태보
서울특별시 서초구 사임당로17길 90, 102동 901호(서초동, 서초롯데캐슬84)
신인재
서울특별시 용산구 소월로 220-4
(뒀면에 계속)
(74) 대리인
한라특허법인(유한)

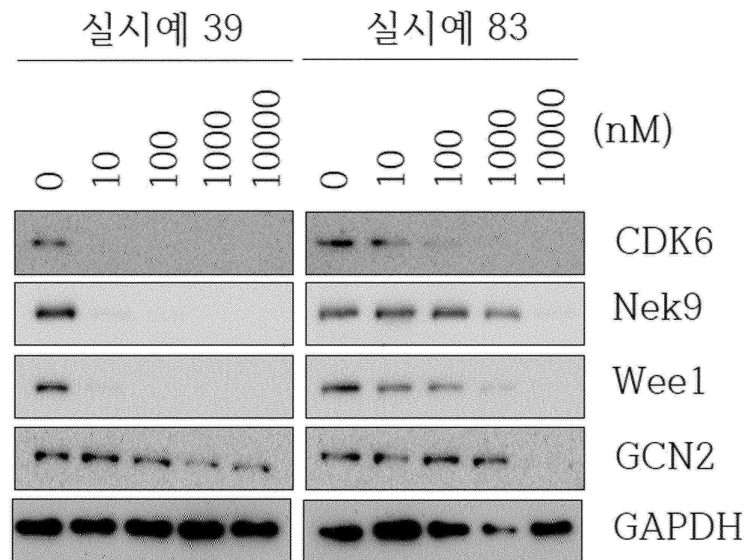
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 단백질 키나아제 저해활성을 가지는 2, 7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물

(57) 요약

본 발명은 단백질 키나아제 저해활성을 갖는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 그리고 이 화합물을 유효성분으로 함유하는 비정상 세포 성장으로 유발되는 질환의 예방, 경감 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이며, 본 발명의 신규 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 고리화된 화합물은 성장 인자 신호 전달에 관여하는 다양한 단백질 키나아제에 대하여 우수한 억제 효과를 나타내므로, 이들 단백질 키나아제에 의해 유발되는 비정상 세포 성장 질환의 예방, 경감 또는 치료제로서 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

산딕 셴굽타

서울특별시 성북구 화랑로 94-8

김남경

서울특별시 서대문구 신촌로9길 37-8

김영훈

서울특별시 서대문구 연희로18길 42-6

최하순

서울특별시 서대문구 이화여대길 50-12, 102동 80
1호(대현동, 신촌럭키아파트)

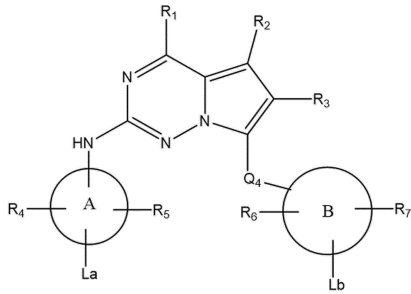
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 에스터기(-C(O)OR₈); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

A 및 B는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이고,

R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 할로알킬; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

L_a 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; -Z_a-Q₃-E; 또는 -Z_a-Q₁-M 이며, 상기 -Z_a-Q₁-M에서 M은 L_b가 -Z_b-Q₂ 일때 Q₂와 연결되어 고리를 형성하고;

L_b 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 -Z_b-Q₂; 이며, 상기 -Z_b-Q₂에서 Q₂는 L_a가 -Z_a-Q₁-M 일때 M와 연결되어 고리를 형성하며;

상기 Z_a 또는 Z_b는 각각 독립적으로 있을수 있거나 없을 수 있으며, Z_a 또는 Z_b가 있는 경우 Z_a 또는 Z_b는 각각 독립적으로 -O-, -CO-, -COO-, -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -C₃-C₁₀ 사이클릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기-; 이며

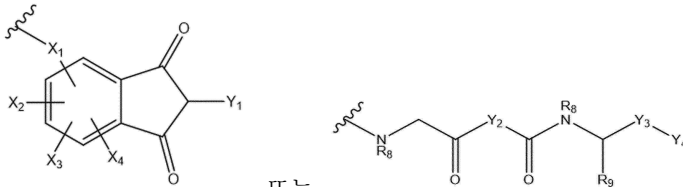
상기 Q₁, Q₂ 및 Q₃는 각각 독립적으로 -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(OC₂H₄)_n-, -(C₂H₄O)_n-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})CO-, -NR₈(C_nH_{n+2})-, -(NR₈C₂H₄)_n-, -(C₂H₄NR₈)_n-, -(C_nH_{n+2})NR₈-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})CO-, -C₃-C₁₀ 사이클

릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기-;

상기 Q₄는 있을수 있거나 없을 수 있으며, 있는 경우 -C_nH_{n+2}-, -C_nH_n-, 또는 -C_nH_{n-2}- 이며,

상기 M은 -O-, -CO-, -COO-, -C₂H₂-, -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -NR₈-; -NR₈CH₂-; -NHR₈-; -NR₈C(O)-; -NR₈C(O)O-; -C(O)NR₈-; -NR₈C(O)NR₈-; -NC(O)R₈-; -NS(O)₂R₈-; -S(O)₂-; -NR₈S(O)₂-; 및 -S(O)₂NR₈- ;

상기 n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 15의 정수이고,



상기 E는 또는 이며,

상기 X₂, X₃ 및 X₄은 각각 독립적으로 수소; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 할로알킬; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

상기 X₁ 는 있거나 없으며, 있는 경우 X₁는 -CR₈R₉-, -O- 또는 -NR₈- 이며,

상기 Y₁, Y₂, Y₃ 및 Y₄는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이며,

상기 R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₈는 R₉과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,

상기 C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); -에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설퍼드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₈R₉); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₈R₉); 아마이드기(-C(O)NR₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 A 및 B는 각각 독립적으로 퓨란, 벤조퓨란, 피롤, 인돌, 사이오펜, 벤조사이오펜, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 피라졸, 인다졸, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 사이아졸, 벤조사이아졸, 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 피리딘, 퀴놀린, 피라진, 퀴놀살린, 아크리딘, 피리미딘, 퀴나졸린, 피리다진, 신놀린, 프탈라진 또는 트리아진인, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 A 및 B는 각각 독립적으로 벤젠, 피라졸, 피리딘, 인다졸, 피리미딘, 퀴놀린 또는 사이아졸이며,

상기 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기인,

화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; -NHCH₃; -NHMs; -CO(NH)CH₃; -OCH₃; -OC₂H₅; 또는 -OC₆H₁₂COOCH₃;인

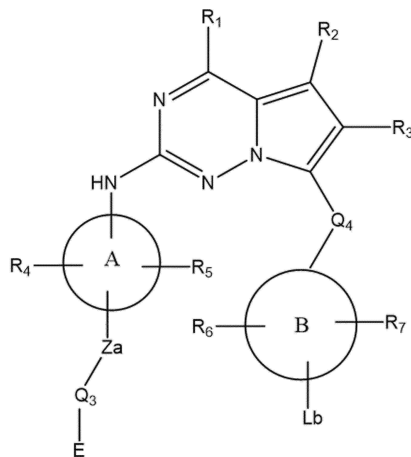
화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되며,

[화학식 2]

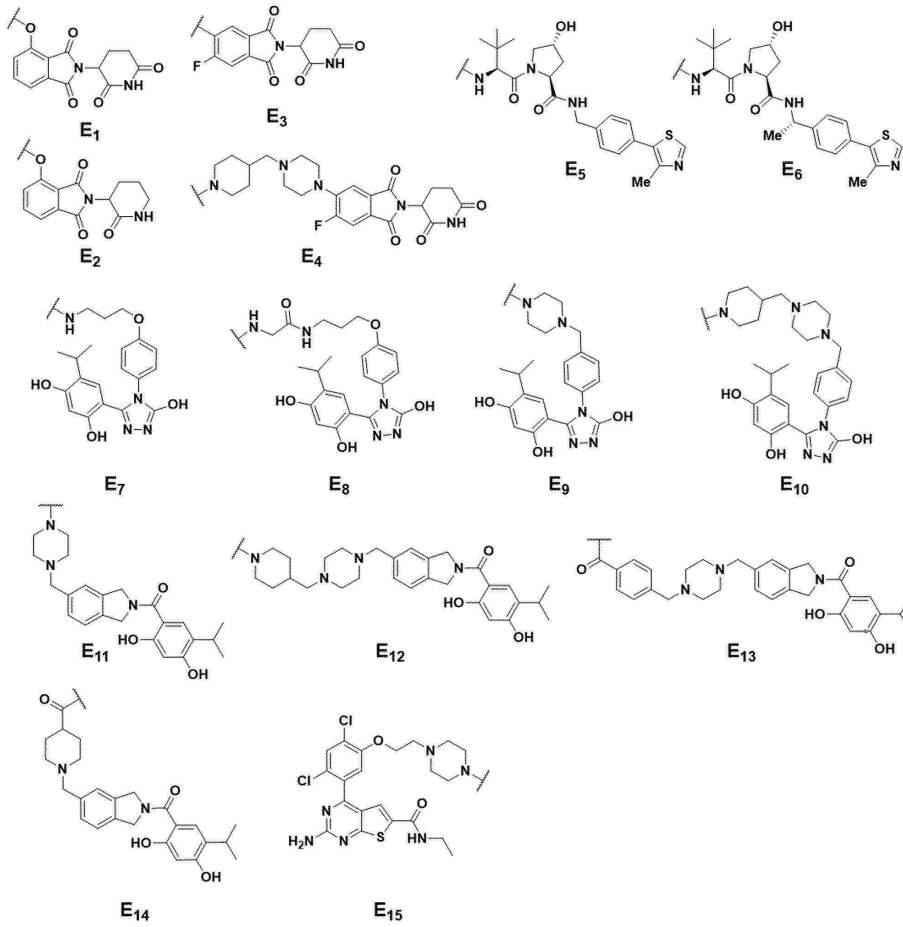


상기 화학식 2에서,

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 에스테르기(-C(O)OR₈); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스포닐기(-P(O)R₈R₉)이고;

A 및 B는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀

E는 하기 E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, E₇, E₈, E₉, E₁₀, E₁₁, E₁₂, E₁₃, E₁₄ 또는 E₁₅ 인.



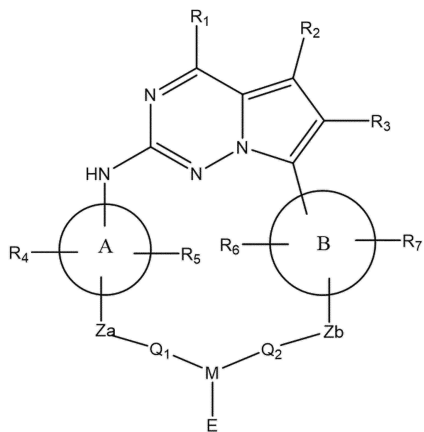
화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 3로 표시되며,

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기;

C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 에스터기(-C(O)OR₈); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

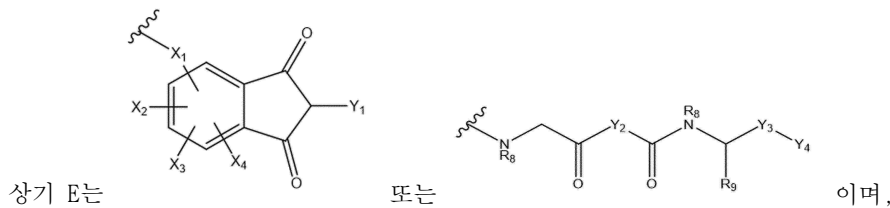
A 및 B는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이고,

R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

상기 Z_a 또는 Z_b는 각각 독립적으로 있을수 있거나 없을 수 있으며, Z_a 또는 Z_b가 있는 경우 Z_a 또는 Z_b는 각각 독립적으로 -O-, -CO-, -COO-, -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -C₃-C₁₀ 사이클릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기-; 이며

상기 Q₁ 및 Q₂ 는 각각 독립적으로 -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(OC₂H₄)_n-, -(C₂H₄O)_n-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})CO-, -NR₈(C_nH_{n+2})-, -(NR₈C₂H₄)_n-, -(C₂H₄NR₈)_n-, -(C_nH_{n+2})NR₈-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})CO-, -C₃-C₁₀ 사이클릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기-;

상기 M은 -O-, -CO-, -COO-, -C₂H₂-, -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -NR₈-; -NR₈CH₂-; -NHR₈-; -NR₈C(O)-; -NR₈C(O)O-; -C(O)NR₈-; -NR₈C(O)NR₈-; -NC(O)R₈-; -NS(O)₂R₈-; -S(O)₂-; -NR₈S(O)₂-; 및 -S(O)₂NR₈- ;



상기 X₂, X₃ 및 X₄은 각각 독립적으로 수소; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 할로알킬; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

상기 X₁ 는 있거나 없으며, 있는 경우 X₁는 -CR₈R₉-, -O- 또는 -NR₈- 이며,

상기 Y₁, Y₂, Y₃ 및 Y₄는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이며,

상기 n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 15의 정수이고,

상기 R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₈는 R₉과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,

상기 C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-

C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); -에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₈R₉); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₈R₉); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는,

화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 화학식 3에서

상기 A 및 B는 각각 독립적으로 벤젠, 피라졸, 피리딘, 인다졸, 피리미딘, 퀴놀린 또는 사이아졸이며,

상기 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기인,

상기 R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; -NHCH₃; -NHMs; -CO(NH)CH₃; -OCH₃; -OC₂H₅; 또는 -OC₆H₁₂COOCH₃;인

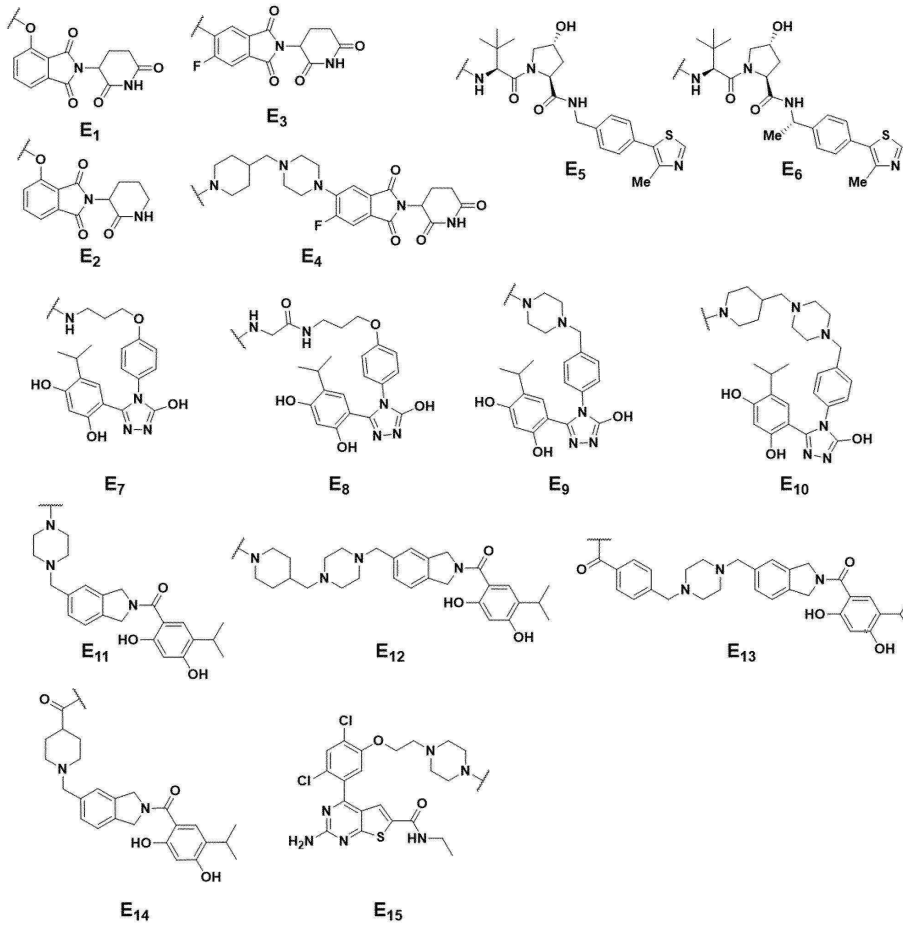
화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 10

제 8항에 있어서,

상기 화학식 3에서

E는 하기 E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, E₇, E₈, E₉, E₁₀, E₁₁, E₁₂, E₁₃, E₁₄ 또는 E₁₅인,



화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물번호 1 내지 126로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물:

(화합물 번호1) ((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;

(화합물 번호2) ((2¹Z, 4⁴E)-8-메틸-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;

(화합물 번호3) 1-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)에탄-1-온;

(화합물 번호4) 1-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)뷰탄-1-온;

(화합물 번호5) ((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)(4-클로로페닐)메탄온;

- (화합물 번호6) $(2^1Z, 4^4E)$ -*N*-사이클로헥실- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드;
- (화합물 번호7) $(2^1Z, 4^4E)$ -*N*-(3-메톡시페닐)- 4^{III} -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드;
- (화합물 번호8) $(2^1Z, 4^4E)$ -*N*-에틸- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드;
- (화합물 번호9) $(2^1Z, 4^4E)$ -8-(메틸설포닐)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인;
- (화합물 번호10) $(2^1Z, 4^4E)$ -8-((3,4-다이플루오로페닐)설포닐)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인;
- (화합물 번호11) $(2^1Z, 4^4E)$ -8-(페닐설포닐)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- (화합물 번호12) $(2^1Z, 4^4E)$ -8-(사이클로프로필설포닐)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- (화합물 번호13) $2^1Z, 4^4E$ -8-(프로필설포닐)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- (화합물 번호14) $(2^1Z, 4^4E)$ -8-((5-클로로싸이오펜-2-일)설포닐)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- (화합물 번호15) $(2^1Z, 4^4E)$ -8-(사이클로헥실설포닐)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- (화합물 번호16) (Z)-5-옥사-3,9,15-트리아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카관-10-온;
- (화합물 번호17) $(4^4Z, 2^1Z)$ - 1^1H -5-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로헥사데카관-10-온;
- (화합물 번호18) $(4^4Z, 2^1Z, 4^4E)$ - $1^1H, 4^1H$ -3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-1,4(4,1)-다이피라졸라사이클로헵타데카관-9-온;
- (화합물 번호19) $(4^4Z, 2^1Z)$ - 1^1H -3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로도데카관-9-온;
- (화합물 번호20) (Z)-13-플루오로-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카관-10-온;
- (화합물 번호21) $(2^1Z, 4^4E)$ -13-플루오로- 4^1H -16-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카관-9-온;
- (화합물 번호22) (Z)- 1^3 -플루오로-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로트라이데카관-6-온;
- (화합물 번호23) (Z)-17-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카관-10-온;
- (화합물 번호24) (Z)-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다

이벤제나사이클로트라이데카판-6-온;

(화합물 번호25) $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-11$ -옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카판-6-온;

(화합물 번호26) $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-15$ -옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온;

(화합물 번호27) $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-17$ -옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온;

(화합물 번호28) (Z)-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;

(화합물 번호29) (Z)-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;

(화합물 번호30) (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카페인;

(화합물 번호31) (Z)-1-(5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일)프로판-1-온;

(화합물 번호32) (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일(4-클로로페닐)메탄온;

(화합물 번호33) $(2^1Z, 7Z)-5, 10$ -다이옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로데카판-7-엔;

(화합물 번호34) $(Z)-4^2$ -메톡시-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;

(화합물 번호35) $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-11, 14$ -다이옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카판-9-온;

(화합물 번호36): $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-14$ -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카판-9-온;

(화합물 번호37): $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-16$ -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카판-9-온;

(화합물 번호38): (Z)-5,15-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;

(화합물 번호39) N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;

(화합물 번호40) N-(3-(2-((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;

(화합물 번호41) N-(3-(2-((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;

(화합물 번호42) N-(3-(2-((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)엔데실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;

(화합물 번호43) N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드 ;

- (화합물 번호44) N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호45) N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호46) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호47) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호48) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호49) N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호50) N-(3-(2-((4-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호51) N-(3-(2-((4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호52) N-(3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호53) 3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드;
- (화합물 번호54) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호55) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호56) 4-((9-(4-(4-((7-(1H-인돌-6-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호57) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(4-하이드록시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호58) 메틸-7-(4-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)헵테노에이트;
- (화합물 번호59) N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호60) N-(3-(2-((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호61) N-(3-(2-((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호62) N-(3-(2-((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)운데실)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호63) N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

- (화합물 번호64) N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호65) N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호66) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호67) N-(3-(2-((4-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호68) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호69) N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호70) N-(3-(2-((4-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호71) N-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호72) N-(3-(2-((6-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호73) N-(3-(2-((6-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호74) N-(3-(2-((6-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)운데실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호75) N-(3-(2-((6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호76) N-(3-(2-((6-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호77) N-(3-(2-((6-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호78) N-(3-(2-((6-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호79) N-(3-(2-((6-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호80) N-(3-(2-((6-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호81) N-(3-(2-((6-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호82) N-(3-(2-((6-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호83) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미노)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아마이드;
- (화합물 번호84) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-

- f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드;
- (화합물 번호85) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사마이드;
- (화합물 번호86) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온 ;
- (화합물 번호87) 4-((5-(4-(5-((7-(3,5-다이플루오르페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호88) 4-((5-(4-(5-((7-(2-아미노피리딘-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호89) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(퀴놀린-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호90) *tert*-뷰틸4-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트;
- (화합물 번호91) (*E*)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-스티릴피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호92) *tert*-뷰틸4-(4-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트;
- (화합물 번호93) 4-((5-(4-(5-((7-(4-(다이메틸아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호94) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(피리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호95) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(사이아졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호96) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호97) 4-((5-(4-(5-((7-((3,5-다이플루오르페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호98) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-((3-메톡시페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)아미노피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- (화합물 번호99) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- (화합물 번호100) N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페노시)프로필)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드;
- (화합물 번호101) N-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드;

(화합물 번호102) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소페닐프로필)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

(화합물 번호103) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

(화합물 번호104) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

(화합물 번호105) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

(화합물 번호106) 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(4-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로파노일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)- N -에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복스아마이드;

(화합물 번호107) N -(3-(2-((4-(4-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익)피페라진-1-일)페닐)아미노)프롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

(화합물 번호108) N -(3-(2-((4-(4-(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카보닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

(화합물 번호109) 4-(2-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호110) 4-(3-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)프로폭시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호111) 4-(2-(2-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호112) 4-((6-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)헥실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호113) 4-((8-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호114) 4-((8-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호115) 4-((11-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)엔데실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호116) 4-((9-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온엔데카펜엔데카펜;

(화합물 번호117) 5-(4-((1-(3-(2-(2-(($^2Z,4^4E$)-4 1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)트로파모일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르아이소인돌린-1,3-다이온;

(화합물 번호118) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)프로판아마이드;

(화합물 번호119) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)프로판아마이드;

(화합물 번호120) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(화합물 번호121) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온;

(화합물 번호122) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸아-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;

(화합물 번호123) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온;

(화합물 번호124) 4-(5-(2-(4-(3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로판노일)피페라진-1-일)에톡시)-2,4-다이클로로페닐)-2-아미노-N-에틸사이에노[2,3-d]피리미딘-6-카복스아마이드;

(화합물 번호125) ((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸아-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)메탄온; 및

(화합물 번호126) ((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-y1)(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄온.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 팔미트산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 툴루엔설폰산으로 구성된 군에서 선택되는 무기산 또는 유기산의 염인, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화합물이 유효성분으로 포함되어 있는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 암은 단백질 키나아제 활성으로 인해 비정상 세포 성장으로 유발되는 질환인, 암 예방, 경감 또는 치료용

약학 조성물.

청구항 15

제 13항에 있어서,

상기 화합물은 단백질 키나아제에 대한 1 uM에서의 저해능이 80% 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서,

상기 단백질 키나아제는 ABL1, ABL2, ALK, ARK5, Aurora A, Aurora B, Aurora C, AXL, BLK, BMX, BRK, c-Kit, c-MER, c-Src, CAMK2a, CAMK2d, CDK16, , CDK17, CDK18, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclin O, CDK4/cyclin D1, CDK4/cyclin D2, CDK4/cyclin D3, CDK6/cyclin D1, CDK6/cyclin D3, CDK7/cyclin H, CDK9/cyclin K, CDK9/cyclin T1, CDK9/cyclin T2, CK2a, CK2a2, CLK1, CLK2, CLK4, DAPK1, DAPK2, DDR1, DDR2, DRAK1, DYRK1/DYRK1A, DYRK1B, DYRK3, EPHA1, EPHA2, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHB1, EPHB2, ERBB4/HER4, ERK7/MAPK15, ERN2/IRE2, FAK/PTK2, FER, FES/FPS, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT1/VEGFR1, FLT3, FLT4/VEGFR3, FMS, FRK/PTK5, FYN, GLK/MAP4K3, GSK3a, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1/MAP4K1, IGF1R, IKKe/IKBKE, IR, IRAK1, IRR/INSRR, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR/VEGFR2, KHS/MAP4K5, LCK, LIMK1, LIMK2, LRRK2, LYN, LYN B, MAK, MARK1, MARK2/PAR-1Ba, MARK3, MARK4, MAST3, MEKK2, MELK, MLCK2/MYLK2, MLK1/MAP3K9, MLK2/MAP3K10, MLK3/MAP3K11, MUSK, MYLK4, NEK1, NEK2, NEK5, NEK9, p70S6K/RPS6KB1, PAK4, PAK5, PAK6, PDGFRa, PDGFRb, PHKg1, PHKg2, PKAc, PKCa, PKCb2, PKCg, PKCmu/PRKD1, PKCnu/PRKD3, PKD2/PRKD2, PKN1/PRK1, PLK4/SAK, PRKX, PYK2, RET, ROS/ROS1, RSK2, RSK3, RSK4, SIK1, SIK2, SLK/STK2, SNARK/NUAK2, STK16, STK22D/TSSK1, STK33, STK38/NDR1, STK38L/NDR2, STK39/STLK3, SYK, TBK1, TEC, TIE2/TEK, TLK2, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2, TYRO3/SKY, ULK1, ULK2, ULK3, WEE1, YES/YES1, YSK4/MAP3K19 및 ZIPK/DAPK3 중 어느 하나 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 17

제 15항에 있어서,

상기 단백질 키나아제는 CDK, NEK, Wee1 및 GCN2 중 어느 하나 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 18

제 14항에 있어서,

상기 질환은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 백혈병, 다발성 골수종, 골수이형성증후군과 같은 혈액암, 호치킨병과 비호치킨림프종과 같은 림프종, 및 섬유선종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 단백질 키나아제 저해활성을 갖는 2, 7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 그리고 이 화합물을 유효성분으로 함유하는 비정상 세포 성장으로 유발되는 질환의 예방, 경감 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 정상 세포 내에서의 단백질 키나아제는 활성화와 비활성 상태가 균형을 이루며 세포 현상 (신호전달, 수송, 분비, 성장, 분열, 주기 등)에 관여한다. 단백질 키나아제가 유전자 변이, 증폭 및 과발현 등에 의해 과활성화되면 세포 신호전달계가 과도하게 활성화 되고, 암세포의 발생/ 성장/ 전이 등을 유발하게 된다. 비정상적으로 조절될

때 암세포의 발생 또는 성장을 유발하는 키나아제로는 EGFR, ALK, DDR, BRAF, FGFR, VEGFR, BTK, MET, AKT, HER2, RET, NTRK, mTOR, MEK, ROS1, FLT3, c-kit, ABL1, PDGFR 등이 대표적이다.

- [0003] 급성골수성백혈병 (Acute Myeloid Leukemia, AML)은 가장 흔한 형태의 백혈병 질환으로, 골수 또는 말초혈액에 골수아세포가 비정상적으로 과다증식 (20% 이상의 비율 차지) 하고, 정상 조혈세포의 비율은 감소함으로써 조혈 기능이 억제되는 질병이다. AML 환자의 25-30%의 비율이 FLT3 유전자가 internal tandem duplication(FLT3-ITD)으로 돌연변이화 됨이 알려져 있다. 이 외에도, FLT3 의 키나아제 도메인 내에 발생하는 점돌연변이 (F691L, D835Y 등)이 지속적으로 보고되고 있다. 이들은 FLT3의 지속적인 자가인산화를 유발하여 암세포의 증식, 분열과 관련된 신호를 과활성화 시키고, AML 이 유발됨이 널리 알려져 있다.
- [0004] 폐암은 폐에 생긴 악성 종양을 의미하며, 전 세계에서 암 관련 사망의 주요 원인으로 알려져 있다. 조직형에 따라 소세포성 폐암과 비소세포성 폐암으로 구분할 수 있고, 전체 폐암 환자 중 약 85%가 비소세포성 폐암 환자이다. 비소세포성폐암은 초기에는 수술로 완치가 가능하나, 폐암 초기에는 증상이 나타나지 않아 초기 진단이 어려워 수술 적용 가능 환자의 비율이 낮다. 또한, 초기 수술에 성공하더라도 재발율이 높고, 뇌, 뼈, 간, 림프절 등의 타 장기로의 전이가 타 암종보다 빈번하게 일어난다. 항암제나 방사선 치료를 병행하더라도 타 암종에 비해 예후가 좋지 않다. 5년 생존율도 10% 미만으로 매우 낮다.
- [0005] EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 은 비소세포성폐암의 가장 큰 원인으로 알려진 티로신 키나아제 수용체이다. 비소세포성 폐암 환자 중 아시아 환자의 30~40%, 미국 및 유럽의 10~15%가 EGFR 돌연변이를 보유하고 있다. EGFR 돌연변이 중 약 95%는 리간드 결합 여부와 상관없이 EGFR을 활성화 시키는 돌연변이로, EGFR 19번 엑손의 돌연변이가 45%로 가장 흔하고, 21번 엑손의 점돌연변이 (L858R)가 40%를 차지한다.
- [0006] 유방암은 유방에 생긴 악성 종양을 의미한다. 유방암은 세계에서 가장 흔한 여성암으로, 전체 여성암의 24.2%를 차지하며, 사망률도 약 15%로 가장 높다. 국내 유방암 환자 수 및 전 세계 유방암 환자 수는 꾸준히 증가하고 있다. 유방암 환자 수는 2015년 (156,533 명) 보다 2019년 (222,014 명) 에 약 41% 증가했다. 특히, 공격성 유방암인 삼중 음성 유방암(TNBC)은 전체 유방암의 10-20%를 차지하고, 미국에서 삼중 음성 유방암 사망률은 약 50%입니다.
- [0007] 대장암은 모든 암 들 중에서 인지도 측면 (6.1%)에서 3 위이고, 사망률 (9.25) 측면에서 2위이다. 직장암 및 결장암으로 인한 총 사망자 수는 2035년까지 각각 60% 및 71.5% 증가할 것으로 예상된다. 2020년에 190 만 건 이상의 신규 대장암 사례가 발생했다.
- [0008] 전립선암은 세계적으로 매년 약 130 만 건의 신규 사례가 진단된다. 현재 약 1 천만명 이상의 남성이 전립선암 진단을 받고 이중에서 약 7 십만명이 전이성 전립선암 환자이다. 전이성 전립선암은 연간 약 4 십만명 이상의 사망이 발생하는데, 전이성 전립선암 사망률은 2040년까지 약 두 배 이상으로 증가할 것으로 예측된다.
- [0009] 위암은 세계적으로 암 사망의 네 번째 주요 원인이며, 진행 단계의 중앙 생존율은 12 개월 미만이다. 위암 진단 시 평균 연령은 70 세이지만, 약 10%는 45세 이하에서 위암이 발견된다.
- [0010] 간암은 세계적으로 2025년까지 100만 건 이상의 유병율이 예측된다. 간암의 가장 흔한 형태인 간세포 암종(HCC)은 전체 간암의 약 90%를 차지한다. 간세포암종 발병의 주요 원인은 B형 간염 바이러스와 C형 간염 바이러스 감염이지만, 당뇨병과 관련된 비알코올성 지방간염과 대사 증후군도 간암의 위험 원인이다.
- [0011] 이에, 본 발명자들은 상기와 같은 질환을 극복 할수있는 신규 물질을 개발하기 위한 연구를 수행하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) WO 2010-071885
(특허문헌 0002) WO 2014-193932

비특허문헌

- [0013] (비특허문헌 0001) Org. Lett. 2011, 13, 4204-4207

(비특허문헌 0002) J. Med. Chem. 2011, 54, 6328-6341

(비특허문헌 0003) J. Med. Chem. 2012, 55, 115-125

발명의 내용

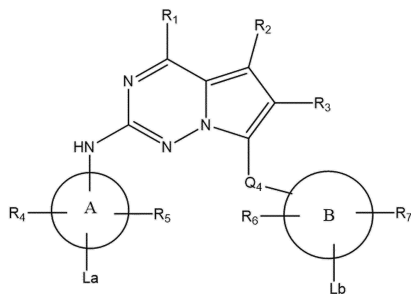
해결하려는 과제

- [0014] 따라서 본 발명의 목적은 단백질 키나아제의 저해활성을 가지는 신규의 2, 7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물을 제공하는데 있다.
- [0015] 또한, 본 발명의 다른 목적은 신규의 2, 7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 약학적으로 허용 가능한 이의 염, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 입체 이성질체가 유효성분으로 함유되는 암질환의 치료, 예방 및 경감에 유용한 약학조성물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [0016] 또한, 본 발명의 다른 목적은 신규의 2, 7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 이성질체가 유효성분으로 함유하는 암 질환의 치료제를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [0017] 또한, 본 발명의 일측면은 상기한 신규 화합물의 제조방법을 제공하고자 한다.
- [0018] 또한, 본 발명의 일측면은 상기한 제조방법을 수행하는 과정에서 합성된 신규의 중간체 화합물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다:

[0020] [화학식 1]



- [0021] 상기 화학식 1에서,
- [0022] R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 에스터기(-C(O)OR₈); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;
- [0023] A 및 B는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이고,
- [0024] R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

[0026] L_a 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; $-Z_a-Q_3-E$; 또는 $-Z_a-Q_1-M$ 이며, 상기 $-Z_a-Q_1-M$ 에서 M 은 L_b 가 $-Z_b-Q_2$ 일때 Q_2 와 연결되어 고리를 형성하고;

[0027] L_b 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 알콕시기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; $-C(O)-(C_1-C_{13}$ 알킬); 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 에스터기($-C(O)OR_8$); 니트릴기($-CN$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2R_8$); 설퍼드기($-SR_8$); 술폰기($-S(O)_2R_8$); 또는 $-Z_b-Q_2$; 이며, 상기 $-Z_b-Q_2$ 에서 Q_2 는 L_a 가 $-Z_a-Q_1-M$ 일때 M 와 연결되어 고리를 형성하며;

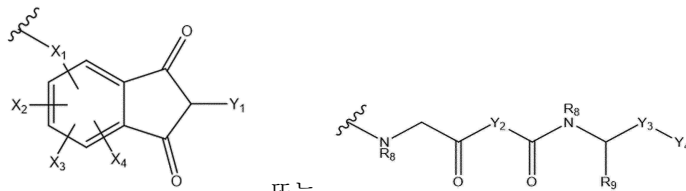
[0028] 상기 Z_a 또는 Z_b 는 각각 독립적으로 있을수 있거나 없을 수 있으며, Z_a 또는 Z_b 가 있는 경우 Z_a 또는 Z_b 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-COO-$, $-C_nH_{n+2}-$, $-O(C_nH_{n+2})-$, $-(C_nH_{n+2})O-$, $-(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-$, $-C_3-C_{10}$ 사이클릴기-; 또는 $-C_3-C_{10}$ 헤테로사이클릴기-; 이며

[0029] 상기 Q_1 , Q_2 및 Q_3 는 각각 독립적으로 $-C_nH_{n+2}-$, $-O(C_nH_{n+2})-$, $-(OC_2H_4)_n-$, $-(C_2H_4)_n-$, $-(C_nH_{n+2})O-$, $-(C_nH_{n+2})CO-$, $-NR_8(C_nH_{n+2})-$, $-(NR_8C_2H_4)_n-$, $-(C_2H_4NR_8)_n-$, $-(C_nH_{n+2})NR_8-$, $-(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-$, $-(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})CO-$, $-C_3-C_{10}$ 사이클릴기-; 또는 $-C_3-C_{10}$ 헤테로사이클릴기-;

[0030] 상기 Q_4 는 있을수 있거나 없을 수 있으며, 있는 경우 $-C_nH_{n+2}-$, $-C_nH_n-$, 또는 $-C_nH_{n-2}-$ 이며,

[0031] 상기 M 은 $-O-$, $-CO-$, $-COO-$, $-C_2H_2-$, $-C_nH_{n+2}-$, $-O(C_nH_{n+2})-$, $-(C_nH_{n+2})O-$, $-(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-$, $-NR_8-$; $-NR_8CH_2-$; $-NHR_8-$; $-NR_8C(O)-$; $-NR_8C(O)O-$; $-C(O)NR_8-$; $-NR_8C(O)NR_8-$; $-NC(O)R_8-$; $-NS(O)_2R_8-$; $-S(O)_2-$; $-NR_8S(O)_2-$; 및 $-S(O)_2NR_8-$;

[0032] 상기 n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 15의 정수이고,



[0033] 상기 E는 또는 이며,

[0034] 상기 X_2 , X_3 및 X_4 은 각각 독립적으로 수소; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 할로알킬; C_1-C_6 알콕시기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; $-C(O)-(C_1-C_{13}$ 알킬); 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 에스터기($-C(O)OR_8$); 니트릴기($-CN$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2R_8$); 설퍼드기($-SR_8$); 술폰기($-S(O)_2R_8$); 또는 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$)이고;

[0035] 상기 X_1 는 있거나 없으며, 있는 경우 X_1 는 $-CR_8R_9-$, $-O-$ 또는 $-NR_8-$ 이며,

[0036] 상기 Y_1 , Y_2 , Y_3 및 Y_4 는 각각 독립적으로 C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; 이며,

[0037] 상기 R_8 및 R_9 은 각각 독립적으로 수소; C_1-C_6 알킬기; C_1-C_6 알케닐기; C_1-C_6 알키닐기; C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; 또는 R_8 는 R_9 과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHS(O)_2-$, 또는 SO_2 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C_1-C_{13} 알킬기, C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,

[0038] 상기 C_1-C_6 알콕시기, C_1-C_{13} 알킬기 또는 C_3-C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 알콕시기; 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 에스터기($-C(O)OR_8$); 니트릴기($-CN$); 유레아기($-NR_8(C=O)NR_9-$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2-$); 설퍼드기($-S-$); 술폰기($-$

S(O)₂-); 포스포릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

[0039] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₈R₉); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시기; 아미노기(-NR₈R₉); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

[0040] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

발명의 효과

[0041] 본 발명이 특징으로 하는 상기 화학식 1로 표시되는 2, 7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 분해제 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은 ABL1, ABL2, ALK, ARK5, Aurora A, Aurora B, Aurora C, AXL, BLK, BMX, BRK, c-Kit, c-MER, c-Src, CAMK2a, CAMK2d, CDK16, , CDK17, CDK18, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclin O, CDK4/cyclin D1, CDK4/cyclin D2, CDK4/cyclin D3, CDK6/cyclin D1, CDK6/cyclin D3, CDK7/cyclin H, CDK9/cyclin K, CDK9/cyclin T1, CDK9/cyclin T2, CK2a, CK2a2, CLK1, CLK2, CLK4, DAPK1, DAPK2, DDR1, DDR2, DRAK1, DYRK1/DYRK1A, DYRK1B, DYRK3, EPHA1, EPHA2, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHB1, EPHB2, ERBB4/HER4, ERK7/MAPK15, ERN2/IRE2, FAK/PTK2, FER, FES/FPS, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT1/VEGFR1, FLT3, FLT4/VEGFR3, FMS, FRK/PTK5, FYN, GLK/MAP4K3, GSK3a, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1/MAP4K1, IGF1R, IKK ϵ /IKBKE, IR, IRAK1, IRR/INSRR, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR/VEGFR2, KHS/MAP4K5, LCK, LIMK1, LIMK2, LRRK2, LYN, LYN B, MAK, MARK1, MARK2/PAR-1Ba, MARK3, MARK4, MAST3, MEKK2, MELK, MLCK2/MYLK2, MLK1/MAP3K9, MLK2/MAP3K10, MLK3/MAP3K11, MUSK, MYLK4, NEK1, NEK2, NEK5, NEK9, p70S6K/RPS6KB1, PAK4, PAK5, PAK6, PDGFRa, PDGFRb, PHKg1, PHKg2, PKAcb, PKCa, PKCb2, PKCg, PKCmu/PRKD1, PKCnu/PRKD3, PKD2/PRKD2, PKN1/PRK1, PLK4/SAK, PRKX, PYK2, RET, ROS/ROS1, RSK2, RSK3, RSK4, SIK1, SIK2, SLK/STK2, SNARK/NUAK2, STK16, STK22D/TSSK1, STK33, STK38/NDR1, STK38L/NDR2, STK39/STLK3, SYK, TBK1, TEC, TIE2/TEK, TLK2, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2, TYRO3/SKY, ULK1, ULK2, ULK3, WEE1, YES/YES1, YSK4/MAP3K19 및 ZIPK/DAPK3 중 어느 하나 이상인 키나아제의 활성을 분해 및 저해하는 능력이 우수하므로 비정상적인 세포 성장으로 유발되는 질환의 예방, 경감 또는 치료제로서 유용하다.

[0042] 본 발명에 따른 화합물로부터 예방 및 치료될 수 있는 비정상 세포 성장 질환은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 백혈병(급성골수성백혈병), 다발성골수종, 골수이형성증후군과 같은 혈액암, 호치킨병과 비호치킨림프종과 같은 림프종, 또는 섬유선종 등으로부터 선택된 각종 종양 질환이 포함될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은 본원발명 실험예 3의 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 정의

[0045] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 성분, 반응 조건, 성분의 함량을 표현하는 모든 숫자, 값 및/또는 표현은, 이러한 숫자들이 본질적으로 다른 것들 중에서 이러한 값을 얻는 데 발생하는 측정의 다양한 불확실성이 반영된 근사치들이므로, 모든 경우 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 기재에서 수치범위가 개시되는 경우, 이러한 범위는 연속적이며, 달리 지적되지 않는 한 이러한 범위의 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지의 모든 값을 포함한다. 더 나아가, 이러한 범위가 정수를 지칭하는 경우, 달리 지적되지 않는 한 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지를 포함하는 모든 정수가 포함된다.

[0046] 본 명세서에 있어서, 범위가 변수에 대해 기재되는 경우, 상기 변수는 상기 범위의 기재된 종료점들을 포함하는 기재된 범위 내의 모든 값들을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, "5 내지 10"의 범위는 5, 6, 7, 8, 9, 및 10의 값들뿐만 아니라 6 내지 10, 7 내지 10, 6 내지 9, 7 내지 9 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 5.5, 6.5, 7.5, 5.5 내지 8.5 및 6.5 내지 9 등과 같은 기재된 범위의 범주에 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다. 또한 예를 들면, "10% 내지 30%"의 범위는 10%, 11%, 12%, 13% 등의 값들과 30%까지를 포함하는 모든 정수들뿐만 아니라 10% 내지 15%, 12% 내지 18%, 20% 내지 30% 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 10.5%, 15.5%, 25.5% 등과 같이 기재된 범위의 범주 내의 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0047] 본원에 사용된 바의, 용어 "개체(들)", "대상(들)" 및 "환자(들)"는 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시 양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시 양태에서, 포유동물은 인간이 아니다. 어떤 용어도 건강 관리 종사자(예컨대, 의사, 정규 간호사, 견습 간호사, 의사 보조원, 잡역 또는 호스피스 작업자)의 감독(예컨대, 상시 또는 간헐적)에 의해 특징 지어지는 상황을 필요로하지 않고, 또는 그것으로 한정되지 않는다.

[0048] "치료"는 한 질환의 병변이 발생되거나 변경되는 것을 예방하는 의도로 수행되는 시도이다. 따라서, "치료"는 치료법적 치료 및 예방적인 차원의 것들 모두를 가리킨다. 치료할 필요가 있는 것들은 이미 질환을 가지고 있는 상태뿐만 아니라 질환이 예방되어야 할 상태를 포함한다. 종양 치료에 있어서, 치료제는 종양 세포의 병리를 직접적으로 감소시키거나 종양 세포를 다른 치료제, 예를 들어 방사선 및/또는 화학 요법 및/또는 면역 요법에 의한 치료에 더욱 민감하게 하는 것을 의미할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어인 "경감" 또는 "치료됨"은 통상적인 통계 테스트로 측정된 정규화된 값에 접근하는 징후를 의미한다. 여기서 정규화된 값에 접근하는 징후는, 예를 들어, 건강한 환자 또는 개체에게서 수득된 값으로 정규화된 값과 50% 미만으로 차이를 보이는 값, 바람직하게 25% 미만으로 차이를 보이는 값, 더 바람직하게 10% 미만으로 차이를 보이는 값, 더욱 더 바람직하게 정규화된 값과 크게 차이를 보이지 않는 값일 수 있다.

[0049] "암의 치료"는 하기 효과들 중 어느 하나 이상을 의미한다; 1) i) 둔화 또는 ii) 완전한 성장 정지를 포함하는 종양 성장의 억제; 2) 종양 세포 수의 감소; 3) 종양 크기의 유지; 4) 종양 크기의 감소; 5) i) 감소 또는 ii) 둔화 또는 iii) 완전한 예방을 포함하는 말초 기관으로의 종양 세포 침윤 억제; 6) i) 감소 또는 ii) 둔화 또는 iii) 완전한 예방을 포함한 전이의 억제; 7) 항 종양 면역 반응의 향상으로, i) 종양 크기 유지 또는 ii) 종양 크기 감소 또는 iii) 종양의 성장 둔화 또는 iv) 침습의 감소, 둔화 또는 예방을 야기할 수 있는, 항-종양 면역 반응의 증진.

[0050] 본 명세서에서 사용된 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 치료해야 할 질환 또는 상태(예를 들어, 암 또는 염증성 질환, 치주 질환 또는 연조직 석회화)의 증상을 어느 정도 경감시키는, 본 명세서에 개시된 화합물의 충분한 양을 의미한다. 일부 구현예에 있어서, 상기 결과는 1) 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 2) 임상 환경에서 생물학적 시스템의 임의의 다른 바람직한 변경이다. 일부 구현예에 있어서, 어떤 개별 사례에 있어서 적절한 "유효"량은 용량 증가 연구와 같은 기술을 사용하여 결정된다.

[0051] 일부 구현예에서, "유효량"은 단일요법 또는 조합 요법에서 개시된 화합물의 양, 즉, 하나 이상의 용량으로 투여 될 때, 화합물로 처리하지 않은 개체에서 EGFR 활성과 비교하거나, 또는 화합물로 처리하기 전 또는 후에 개체에서 EGFR 활성과 비교하였을 때, EGFR을 약 20% (20% 억제), 적어도 약 30% (30% 억제), 적어도 약 40% (40% 억제), 적어도 약 50% (50% 억제), 약 60% 이상 (60% 억제), 약 70% 이상 (70% 억제), 약 80% 이상 (80% 억제), 약 90% 이상 (90% 억제) 만큼 억제하는 데 효과적인 양이다.

[0052] 일부 구현예에서, "치료학적 유효량"은 단일요법 또는 조합 요법에서 개시된 화합물의 양, 즉, 하나 이상의 용량으로 투여 될 때, 화합물로 치료하지 않은 객체의 종양 부담과 비교하거나, 또는 화합물로 처리하기 전 또는 후에 객체의 종양 부담과 비교하였을 때, 객체의 종양 부담을 약 20%, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상의 양만큼 감소시키기에 효과적인 양이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "종양 부담"은 암을 가진 객체가 지니고 있는 종양 조직의 총 질량이다.

[0053] 일부 구현예에서, "치료학적 유효량"은 단일요법 또는 조합 요법에서 개시된 화합물의 양, 즉, 하나 이상의 용량으로 투여 될 때, 화합물로 치료하지 않은 개체에서 종양 수축을 관찰하기 위해 필요한 방사선 요법의 용량과 비교하여, 개체에서 종양 수축을 관찰하기 위해 필요한 방사선요법의 양을 약 20%, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 줄이기에 효과적인 양이다.

[0054] **약학 조성물**

[0055] 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제는 통상의 기술자가 쉽게 이용 가능하다. pH 조절제 및 완충제, 등장성 조절제, 안정제, 습윤제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 보조 물질은 통상의 기술자가 쉽게 이용 가능하다.

[0056] 일부 구현예에서, 본원발명의 화합물은 수성 완충제로 제형화된다. 적합한 수성 완충제는 5mM 내지 1000mM의 강도가 다양한 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트 및 포스페이트 완충제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 수성 완충제는 등장 용액을 제공하는 시약을 포함한다. 이러한 시약은 염화나트륨, 당, 예를 들어 만니톨, 텍스트로스, 슈크로스 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 수성 완충제는 폴리소르 베이트 20 또는 80과 같은 비이온성계면활성제를 추가로 포함한다. 임의로, 제제는 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 벤질알코올, 페놀, 클로로부탄올, 벤즈알코늄클로라이드 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 다른 구체 예에서, 제형은 약 4 °C로 저장된다. 제제는 또한 동결 건조될 수 있으며, 이들은 일반적으로 자당, 트레할로스, 락토스, 말토오스, 만니톨 등과 같은 동결 방지제를 포함한다. 동결 건조 제제는 상온도에서도 장기간에 걸쳐 저장될 수 있다.

[0057] 본 명세서에서, 약학조성물은 본원 발명에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 그의 이성질체, 그의 호변 이성질체를 포함하거나, 필수적으로 구성될 수 있으며, 추가적으로 약학조성물은 하나 이상의 추가의 관심있는 활성제를 포함하거나 필수적으로 구성될 수 있는 약학 조성물을 제공한다. 임의의 편리한 활성제가 본원발명 화합물과 함께 본 방법에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 병용 요법에 대해 본원발명에 기재된 바와 같은 추가의 치료제뿐만 아니라 본원발명의 화합물 및 면역관문억제제는 경구, 피하, 근육내, 비강내, 비경구 또는 다른 경로로 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 본원발명의 화합물 및 화학요법제제 (특히 생체 내에서 cGAMP의 생성을 유도할 수 있는 화학요법제제), 및 병용요법을 위한 본원발명에 기재된 추가의 치료제는 경구, 피하, 근육내, 비강내, 비경구 또는 기타 경로로 투여될 수 있다. 본원발명의 화합물 및 제 2 활성제 (존재하는 경우)는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 치료제는 영향을 받는 기관으로 경구, 직장, 코, 국소, 질, 비경구, 정맥내, 비강내, 종양 내 주사를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다.

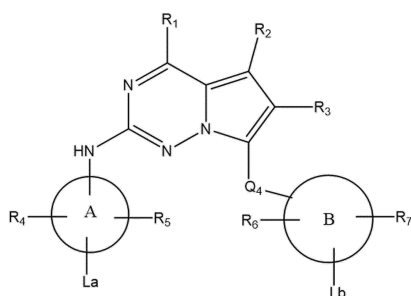
[0058] 본원발명 화합물은 단위 투여 형태로 투여될 수 있고 당 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 본원발명 화합물을 하나 이상의 보조 성분 중 하나를 구성하는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하는 단계를 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는 선택된 투여 경로 및 표준 약학적 관행에 기초하여 선택된다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 객체 또는 환자에 해를 끼치지 않는다는 점에서 "약학적으로 허용 가능" 해야한다. 이 담체는 고체 또는 액체 일 수 있으며, 유형은 일반적으로 사용되는 투여 유형에 따라 선택된다.

[0059] 적합한 고체 담체의 예는 락토스, 슈크로스, 젤라틴, 한천 및 벌크 분말을 포함한다. 적합한 액체 담체의 예는 물, 약학적으로 허용되는 지방 및 오일, 알코올 또는 기타 유기 용매, 예를 들어 에스테르, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르 제(elixirs), 현탁액 및 비발포성과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액을 포함한다. 이러한 액체 담체는 예를 들어 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 증점제 및 용융제를 함유할 수 있다.

[0060] 이하, 본 발명에 대하여 구체적으로 설명한다.

[0061] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다:

[0062] [화학식 1]

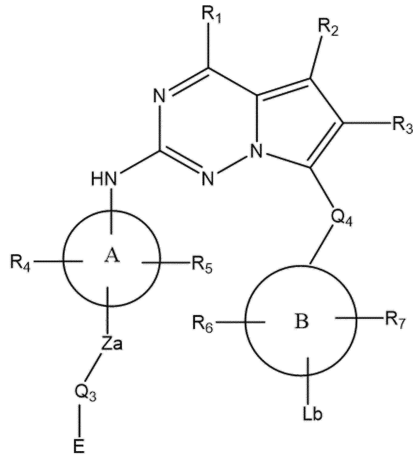


[0063]

(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

- [0077] 상기 X₁ 는 있거나 없으며, 있는 경우 X₁는 -CR₈R₉-, -O- 또는 -NR₈- 이며,
- [0078] 상기 Y₁, Y₂, Y₃ 및 Y₄는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이며,
- [0079] 상기 R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₈는 R₉과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,
- [0080] 상기 C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); -에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [0081] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₈R₉); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₈R₉); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [0082] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.
- [0083] 본 발명의 일측면에서, 상기 A 및 B는 각각 독립적으로 피란, 벤조피란, 피롤, 인돌, 사이오펜, 벤조사이오펜, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 피라졸, 인다졸, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 사이아졸, 벤조사이아졸, 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 피리딘, 퀴놀린, 피라진, 퀴놀살린, 아크리딘, 피리미딘, 퀴나졸린, 피리다진, 신놀린, 프탈라진 또는 트리아진인, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [0084] 본 발명의 일측면에서, 상기 A 및 B는 각각 독립적으로 벤젠, 피라졸, 피리딘, 인다졸, 피리미딘, 퀴놀린 또는 사이아졸이며, 상기 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기인, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [0085] 본 발명의 일측면에서, 상기 R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; -NHCH₃; -NHMs; -CO(NH)CH₃; -OCH₃; -OC₂H₅; 또는 -OC₆H₁₂COOCH₃;인 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [0086] 본 발명의 일측면에서, 상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되며,

[0087] [화학식 2]



[0088]

[0089] 상기 화학식 2에서,

[0090] R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 에스테르기(-C(O)OR₈); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

[0091] A 및 B는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이고,

[0092] R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 할로알킬; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스테르기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

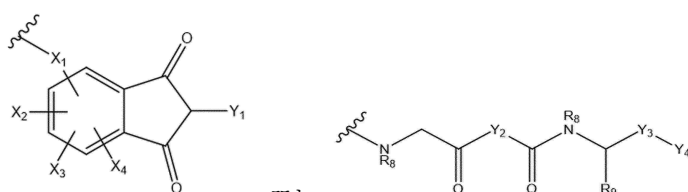
[0093] L_b 는 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스테르기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 또는 술폰기(-S(O)₂R₈);이며,

[0094] 상기 Z_a 는 -O-, -CO-, -COO-, -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -C₃-C₁₀ 사이클릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기-; 이며

[0095] 상기 Q₃는 -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(OC₂H₄)_n-, -(C₂H₄O)_n-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})CO-, -NR₈(C_nH_{n+2})-, -(NR₈C₂H₄)_n-, -(C₂H₄NR₈)_n-, -(C_nH_{n+2})NR₈-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})CO-, -C₃-C₁₀ 사이클릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로 사이클릴기-; 이며,

[0096] 상기 Q₄는 있을수 있거나 없을 수 있으며, 있는 경우 -C_nH_{n+2}-, -C_nH_n-, 또는 -C_nH_{n-2}- 이며,

[0097] 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 15의 정수이고,



[0098] 상기 E는

또는

이며,

[0099] 상기 X_2 , X_3 및 X_4 은 각각 독립적으로 수소; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_1 - C_6 할로알킬; C_1 - C_6 알콕시기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; $-C(O)-(C_1-C_{13}$ 알킬); 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 에스테르기($-C(O)OR_8$); 니트릴기($-CN$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2R_8$); 설피드기($-SR_8$); 술폰기($-S(O)_2R_8$); 또는 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$)이고,

[0100] 상기 X_1 는 있거나 없으며, 있는 경우 X_1 는 $-CR_8R_9-$, $-O-$ 또는 $-NR_8-$ 이며,

[0101] 상기 Y_1 , Y_2 , Y_3 및 Y_4 는 각각 독립적으로 C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; 이며,

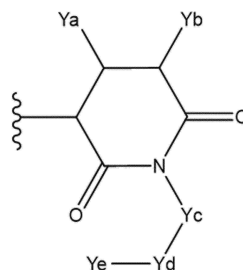
[0102] 상기 R_8 및 R_9 은 각각 독립적으로 수소; C_1 - C_6 알킬기; C_1 - C_6 알케닐기; C_1 - C_6 알키닐기; C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; 또는 R_8 는 R_9 과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHS(O)_2-$, 또는 SO_2 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C_1 - C_{13} 알킬기, C_6 - C_{10} 아릴기, C_3 - C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,

[0103] 상기 C_1 - C_6 알콕시기, C_1 - C_{13} 알킬기 또는 C_3 - C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_1 - C_6 알콕시기; 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 에스테르기($-C(O)OR_8$); 니트릴기($-CN$); 유레아기($-NR_8(C=O)NR_9-$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2-$); 설피드기($-S-$); 술폰기($-S(O)_2-$); 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$); C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

[0104] 상기 C_6 - C_{10} 아릴기, C_3 - C_{10} 헤테로아릴기 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기($-(C=O)R_8R_9$); 할로젠 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알킬기; 할로젠 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알콕시기; C_6 - C_{10} 페녹시; 아미노기($-NR_8R_9$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

[0105] 상기 C_3 - C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

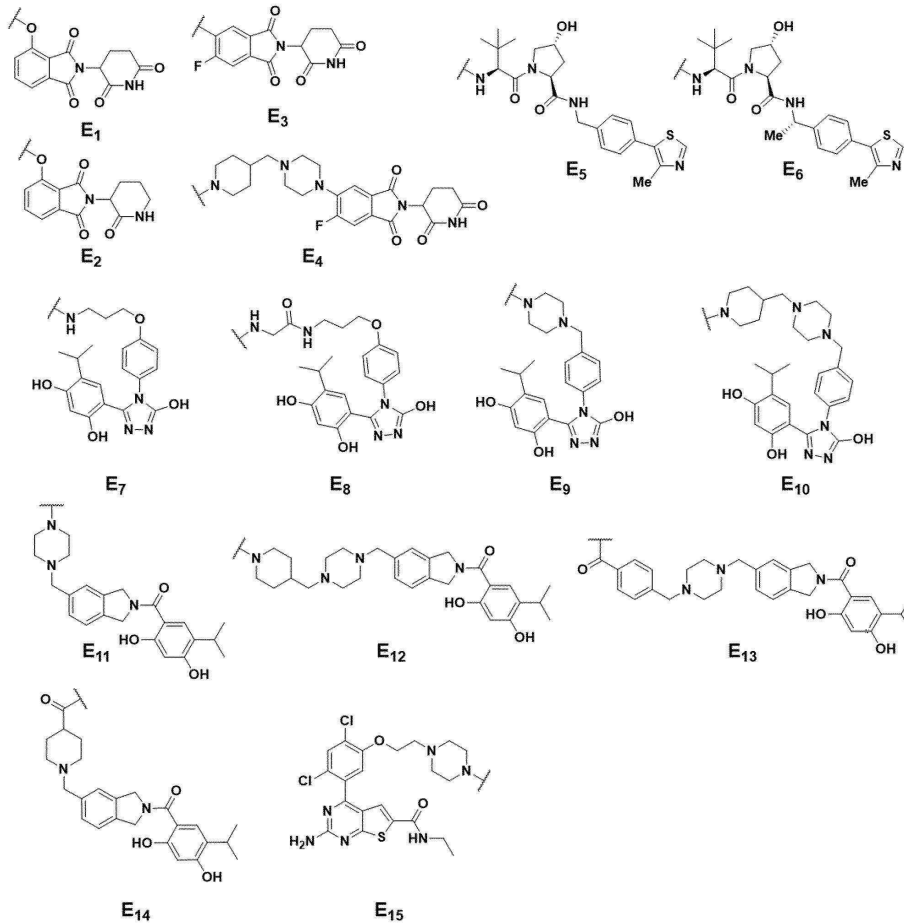
[0106] 일 구현예에서, 상기 화학식 2에서 상기 A 및 B는 각각 독립적으로 벤젠, 피라졸, 피리딘, 인다졸, 피리미딘, 퀴놀린 또는 사이아졸이며, 상기 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, C_1 - C_{13} 알킬기 또는 C_3 - C_{10} 사이클릴기인, 상기 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; $-NHCH_3$; $-NHMs$; $-CO(NH)CH_3$;



$-OCH_3$; $-OC_2H_5$; 또는 $-OC_6H_{12}COOCH_3$;이고, 상기 Y_1 은 $-OCH_3$; $-OC_2H_5$; 또는 $-OC_6H_{12}COOCH_3$;이고, 상기 Y_1 은 $-OCH_3$; $-OC_2H_5$; 또는 $-OC_6H_{12}COOCH_3$;이고, 상기 Y_1 은 $-OCH_3$; $-OC_2H_5$; 또는 $-OC_6H_{12}COOCH_3$;이고, 상기 Y_1 은 $-OCH_3$; $-OC_2H_5$; 또는 $-OC_6H_{12}COOCH_3$;이고, Y_a 및 Y_b 는 각각 독립적으로 수소; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_1 - C_6 할로알킬; C_1 - C_6 알콕시기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; $-C(O)-(C_1-C_{13}$ 알킬); 아미노기($-NR_8R_9$); 니트로기($-N(O)_2$); 아마이드기($-(C=O)NR_8R_9$); 카르복실산기($-C(O)OH$); 에스테르기($-C(O)OR_8$); 니트릴기($-CN$); 술폰아미드기($-NHS(O)_2R_8$); 설피드기($-SR_8$); 술폰기($-S(O)_2R_8$); 또는 포스피릴기($-P(O)R_8R_9$)이고; Y_c 및 Y_d 는 각각 독립적으로 $-O-$, $-CO-$, $-COO-$, $-C_nH_{n+2}-$, $-O(C_nH_{n+2})-$, $-(C_nH_{n+2})O-$,

$-(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-$, $-C_3-C_{10}$ 사이클릴기-; 또는 $-C_3-C_{10}$ 헤테로사이클릴기-; 이며 Y_e 는 C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기; 인, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0107] 일 구현예에서, 상기 화학식 2에서 E는 하기 E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, E₇, E₈, E₉, E₁₀, E₁₁, E₁₂, E₁₃, E₁₄ 또는 E₁₅ 인,



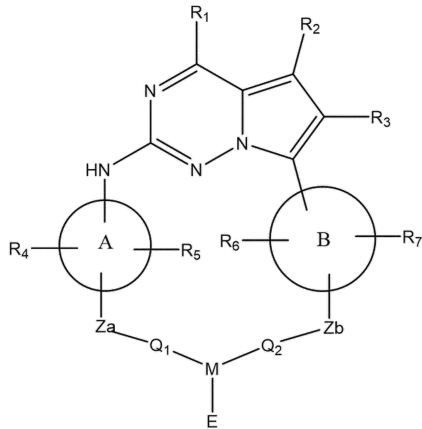
[0108] 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0110] 일 구현예에서, 상기 화학식 2에서,

[0111] Q₃는 각각 $-(CH_2)_n-$, $-(OC_2H_4)_n-$, $-(CH_2)_nCO-$ 중 어느 하나이며, n은 정수이고; A 및 B는 각각 헤테로아릴고리, 고리형 탄화수소 및 알킬기 중 어느 하나 또는 그 이상이며; 상기 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12의 정수이며, 상기 헤테로아릴고리는 페닐, 치환된 페닐, 피라졸, 치환된 인돌 중 어느 하나이며, 상기 고리형 탄화수소는 피페라진 및 피페리딘 중 어느 하나 이상인, 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0112] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 3로 표시되며,

[0113] [화학식 3]



[0114]

[0115] 상기 화학식 3에서,

[0116] R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 에스테르기(-C(O)OR₈); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

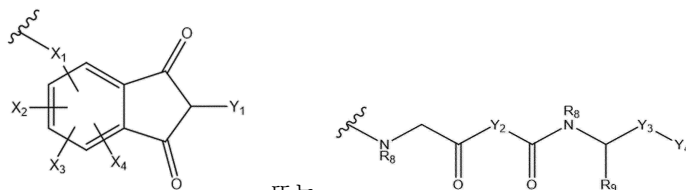
[0117] A 및 B는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이고,

[0118] R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 할로알킬; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스테르기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

[0119] 상기 Z_a 또는 Z_b는 각각 독립적으로 -O-, -CO-, -COO-, -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -C₃-C₁₀ 사이클릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기-; 이며

[0120] 상기 Q₁ 및 Q₂ 는 각각 독립적으로 -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(OC₂H₄)_n-, -(C₂H₄O)_n-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})CO-, -NR₈(C_nH_{n+2})-, -(NR₈C₂H₄)_n-, -(C₂H₄NR₈)_n-, -(C_nH_{n+2})NR₈-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})CO-, -C₃-C₁₀ 사이클릴기-; 또는 -C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기-;

[0121] 상기 M은 -O-, -CO-, -COO-, -C₂H₂-, -C_nH_{n+2}-, -O(C_nH_{n+2})-, -(C_nH_{n+2})O-, -(C_nH_{n+2})O(C_mH_{m+2})-, -NR₈-; -NR₈CH₂-; -NHR₈-; -NR₈C(O)-; -NR₈C(O)O-; -C(O)NR₈-; -NR₈C(O)NR₈-; -NC(O)R₈-; -NS(O)₂R₈-; -S(O)₂-; -NR₈S(O)₂-; 및 -S(O)₂NR₈- ;

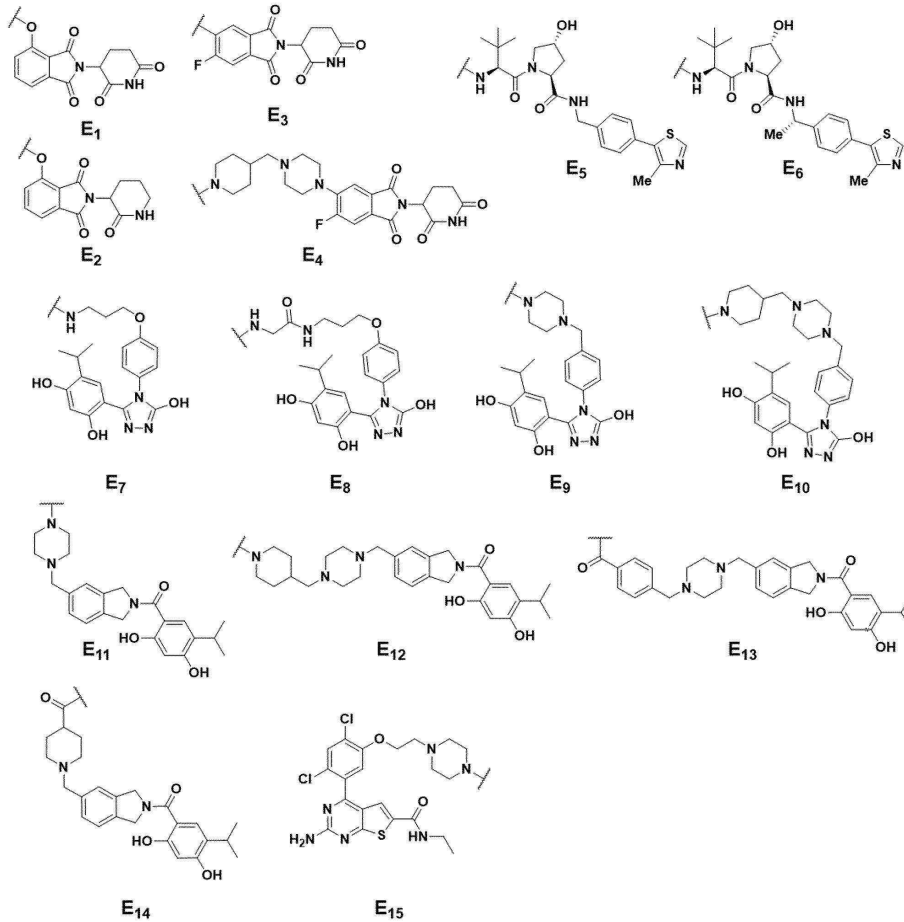


[0122] 상기 E는 이며,

[0123] 상기 X₂, X₃ 및 X₄은 각각 독립적으로 수소; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 할로알킬; C₁-C₆ 알콕시기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); 에스테르기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 술폰아미드기(-NHS(O)₂R₈); 설퍼드기

(-SR₈); 술폰기(-S(O)₂R₈); 또는 포스피릴기(-P(O)R₈R₉)이고;

- [0124] 상기 X₁ 는 있거나 없으며, 있는 경우 X₁는 -CR₈R₉-, -O- 또는 -NR₈- 이며,
- [0125] 상기 Y₁, Y₂, Y₃ 및 Y₄는 각각 독립적으로 C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 이며,
- [0126] 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 15의 정수이고,
- [0127] 상기 R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 R₈는 R₉과 연결된 질소 또는 탄소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, 수소, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 3 내지 7원(membered) 포화 고리를 형성하고,
- [0128] 상기 C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₈R₉); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); 카르복실산기(-C(O)OH); -에스터기(-C(O)OR₈); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₈(C=O)NR₉-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [0129] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₈R₉); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₈R₉); 아마이드기(-(C=O)NR₈R₉); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [0130] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [0131] 일 구현예에서, 상기 화학식 3에서 상기 A 및 B는 각각 독립적으로 벤젠, 피라졸, 피리딘, 인다졸, 피리미딘, 퀴놀린 또는 사이아졸이며, 상기 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로젠기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기인, 상기 R₄, R₅, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소; 히드록시기; 할로젠기; -NHCH₃; -NHMs; -CO(NH)CH₃; -OCH₃; -OC₂H₅; 또는 -OC₆H₁₂COOCH₃;인 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [0132] 일 구현예에서, 상기 화학식 3에서 E는 하기 E₁, E₂, E₃, E₄, E₅, E₆, E₇, E₈, E₉, E₁₀, E₁₁, E₁₂, E₁₃, E₁₄ 또는 E₁₅ 인,



[0133]

[0134]

화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0135]

일 구현예에서, 상기 화학식 3에서, Q₁ 및 Q₂는 각각 -(CH₂)_n-, -O(CH₂)_n-, -N(CH₂)_n- 및 -NH(CH₂)_n-중 어느 하나이며, n은 정수이고; A 및 B는 각각 헤테로 아릴고리, 고리형 탄화수소 및 알킬기 중 어느 하나이며; M은 -CHCH-, -CH₂CH₂-, -NHCO-, -CONH-, -NMe-, -NAc-, -NMs-, -NHCONHR₁₀-, -NHCOR₁₀-, -NHSONR₁₀- 및 -O- 중 어느 하나이며, 이 때 R₁₀은 알킬기, 고리형 탄화수소, 페닐기 및 치환된 페닐기 중 어느 하나이며, 상기 n은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며, 상기 헤테로 아릴고리는 페닐, 피리딘, 치환된 페닐 및 피라졸 중 어느 하나이며, 상기 고리형 탄화수소는 피페라진 및 시클로헥산 중 어느 하나 이상인, 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0136]

본 발명의 일측면에서, 상기 화합물은 하기 화합물번호 1 내지 126로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다:

[0137]

(화합물 번호1) (2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;

[0138]

(화합물 번호2) ((2¹Z,4⁴E)-8-메틸-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;

[0139]

(화합물 번호3) 1-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)에탄-1-온;

[0140]

(화합물 번호4) 1-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)뷰탄-1-온;

- [0141] (화합물 번호5) $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-11$ -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)(4-클로로페닐)메탄온;
- [0142] (화합물 번호6) $(2^1Z, 4^4E)-N$ -사이클로헥실- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드;
- [0143] (화합물 번호7) $(2^1Z, 4^4E)-N$ -(3-메톡시페닐)- 4^{1H} -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드;
- [0144] (화합물 번호8) $(2^1Z, 4^4E)-N$ -에틸- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드;
- [0145] (화합물 번호9) $(2^1Z, 4^4E)-8$ -(메틸설포닐)- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인;
- [0146] (화합물 번호10) $(2^1Z, 4^4E)-8$ -((3,4-다이플루오로페닐)설포닐)- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인;
- [0147] (화합물 번호11) $(2^1Z, 4^4E)-8$ -(페닐설포닐)- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- [0148] (화합물 번호12) $(2^1Z, 4^4E)-8$ -(사이클로프로필설포닐)- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- [0149] (화합물 번호13) $2^1Z, 4^4E)-8$ -(프로필설포닐)- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- [0150] (화합물 번호14) $(2^1Z, 4^4E)-8$ -((5-클로로싸이오펜-2-일)설포닐)- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- [0151] (화합물 번호15) $(2^1Z, 4^4E)-8$ -(사이클로헥실설포닐)- 4^1H-11 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인;
- [0152] (화합물 번호16) $(Z)-5$ -옥사-3,9,15-트리아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카관-10-온;
- [0153] (화합물 번호17) $(1^4Z, 2^1Z)-1^1H-5$ -옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로헥사데카관-10-온;
- [0154] (화합물 번호18) $(1^4Z, 2^1Z, 4^4E)-1^1H, 4^1H-3, 8$ -다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(4,1)-다이피라졸라사이클로헵타데카관-9-온;
- [0155] (화합물 번호19) $(1^4Z, 2^1Z)-1^1H-3$ -아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로도데카관-9-온;
- [0156] (화합물 번호20) $(Z)-13$ -플루오로-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카관-10-온;
- [0157] (화합물 번호21) $(2^1Z, 4^4E)-13$ -플루오로- 4^1H-16 -옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카관-9-온;
- [0158] (화합물 번호22) $(Z)-1^3$ -플루오로-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로트라이데카관-6-온;
- [0159] (화합물 번호23) $(Z)-17$ -옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-

1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;

- [0160] (화합물 번호24) (Z)-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로트라이데카판-6-온;
- [0161] (화합물 번호25) ($2^1Z, 4^4E$)-4¹H-11-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카판-6-온;
- [0162] (화합물 번호26) ($2^1Z, 4^4E$)-4¹H-15-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온;
- [0163] (화합물 번호27) ($2^1Z, 4^4E$)-4¹H-17-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온;
- [0164] (화합물 번호28) (Z)-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;
- [0165] (화합물 번호29) (Z)-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;
- [0166] (화합물 번호30) (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카페인;
- [0167] (화합물 번호31) (Z)-1-(5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일)프로판-1-온;
- [0168] (화합물 번호32) (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일(4-클로로페닐)메탄올;
- [0169] (화합물 번호33) ($2^1Z, 7Z$)-5,10-다이옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로데카판-7-엔;
- [0170] (화합물 번호34) (Z)-4²-메톡시-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;
- [0171] (화합물 번호35) ($2^1Z, 4^4E$)-4¹H-11,14-다이옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카판-9-온;
- [0172] (화합물 번호36): ($2^1Z, 4^4E$)-4¹H-14-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카판-9-온;
- [0173] (화합물 번호37): ($2^1Z, 4^4E$)-4¹H-16-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카판-9-온;
- [0174] (화합물 번호38): (Z)-5,15-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온;
- [0175] (화합물 번호39) N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;
- [0176] (화합물 번호40) N-(3-(2-((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;
- [0177] (화합물 번호41) N-(3-(2-((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;
- [0178] (화합물 번호42) N-(3-(2-((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)엔데실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드;

- [0179] (화합물 번호43) N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드 ;
- [0180] (화합물 번호44) N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0181] (화합물 번호45) N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0182] (화합물 번호46) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0183] (화합물 번호47) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0184] (화합물 번호48) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0185] (화합물 번호49) N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0186] (화합물 번호50) N-(3-(2-((4-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0187] (화합물 번호51) N-(3-(2-((4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0188] (화합물 번호52) N-(3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0189] (화합물 번호53) 3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드;
- [0190] (화합물 번호54) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0191] (화합물 번호55) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0192] (화합물 번호56) 4-((9-(4-(4-((7-(1H-인돌-6-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0193] (화합물 번호57) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(4-하이드록시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0194] (화합물 번호58) 메틸-7-(4-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페녹시)헵테노에이트;
- [0195] (화합물 번호59) N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0196] (화합물 번호60) N-(3-(2-((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0197] (화합물 번호61) N-(3-(2-((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0198] (화합물 번호62) N-(3-(2-((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)운데실)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;

- [0199] (화합물 번호63) N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0200] (화합물 번호64) N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0201] (화합물 번호65) N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0202] (화합물 번호66) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0203] (화합물 번호67) N-(3-(2-((4-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0204] (화합물 번호68) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0205] (화합물 번호69) N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0206] (화합물 번호70) N-(3-(2-((4-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0207] (화합물 번호71) N-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0208] (화합물 번호72) N-(3-(2-((6-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0209] (화합물 번호73) N-(3-(2-((6-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0210] (화합물 번호74) N-(3-(2-((6-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)언데실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0211] (화합물 번호75) N-(3-(2-((6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0212] (화합물 번호76) N-(3-(2-((6-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0213] (화합물 번호77) N-(3-(2-((6-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0214] (화합물 번호78) N-(3-(2-((6-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0215] (화합물 번호79) N-(3-(2-((6-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0216] (화합물 번호80) N-(3-(2-((6-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0217] (화합물 번호81) N-(3-(2-((6-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0218] (화합물 번호82) N-(3-(2-((6-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0219] (화합물 번호83) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미노)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메

틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사아마이드;

- [0220] (화합물 번호84) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사아마이드;
- [0221] (화합물 번호85) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사아마이드;
- [0222] (화합물 번호86) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0223] (화합물 번호87) 4-((5-(4-(5-((7-(3,5-다이플루오르페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0224] (화합물 번호88) 4-((5-(4-(5-((7-(2-아미노피리딘-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0225] (화합물 번호89) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(퀴놀린-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0226] (화합물 번호90) *tert*-뷰틸-4-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트;
- [0227] (화합물 번호91) (*E*)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-스티릴피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0228] (화합물 번호92) *tert*-뷰틸-4-(4-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트;
- [0229] (화합물 번호93) 4-((5-(4-(5-((7-(4-(다이메틸아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0230] (화합물 번호94) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(피리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0231] (화합물 번호95) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(사이아졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0232] (화합물 번호96) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0233] (화합물 번호97) 4-((5-(4-(5-((7-((3,5-다이플루오르페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0234] (화합물 번호98) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-((3-메톡시페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)아미노피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0235] (화합물 번호99) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥스포포кси)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0236] (화합물 번호100) N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페노시)프로필)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드;
- [0237] (화합물 번호101) N-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-

일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드;

- [0238] (화합물 번호102) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소페닐프로필)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0239] (화합물 번호103) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0240] (화합물 번호104) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0241] (화합물 번호105) N -(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0242] (화합물 번호106) 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(4-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로파노일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)- N -에틸사이예노[2,3- d]피리미딘-6-카복스아마이드;
- [0243] (화합물 번호107) N -(3-(2-((4-(4-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익)피페라진-1-일)페닐)아미노)프롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0244] (화합물 번호108) N -(3-(2-((4-(4-(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카보닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0245] (화합물 번호109) 4-(2-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0246] (화합물 번호110) 4-(3-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)프로폭시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0247] (화합물 번호111) 4-(2-(2-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0248] (화합물 번호112) 4-((6-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)헥실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0249] (화합물 번호113) 4-((8-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0250] (화합물 번호114) 4-((8-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0251] (화합물 번호115) 4-((11-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)엔데실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0252] (화합물 번호116) 4-((9-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온엔데카펜엔데카펜;
- [0253] (화합물 번호117) 5-(4-((1-(3-(2-(2-(($^2Z, ^4E$)- 4H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아

진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)트로파모일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르아이소인돌린-1,3-다이온;

- [0254] (화합물 번호118) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)프로판아마이드;
- [0255] (화합물 번호119) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔디카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)프로판아마이드;
- [0256] (화합물 번호120) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- [0257] (화합물 번호121) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠어사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0258] (화합물 번호122) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸아-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온;
- [0259] (화합물 번호123) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [0260] (화합물 번호124) 4-(5-(2-(4-(3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로판노일)피페라진-1-일)에톡시)-2,4-다이클로로페닐)-2-아미노-N-에틸사이에노[2,3-d]피리미딘-6-카복스아마이드;
- [0261] (화합물 번호125) ((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸아-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)메탄온; 및
- [0262] (화합물 번호126) ((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-y1)(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄온.
- [0263] 본 발명의 일측면에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 팔미트산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산으로 구성된 군에서 선택되는 무기산 또는 유기산의 염인, 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [0264] 본 발명의 다른 측면은 상기 본 발명의 일측면 중 어느 하나의 화합물이 유효성분으로 포함되어 있는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0265] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 암은 단백질 키나아제 활성으로 인해 비정상 세포 성장으로 유발되는 질환인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0266] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 화합물은 단백질 키나아제에 대한 1 uM에서의 저해능이 80% 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0267] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 단백질 키나아제는 ABL1, ABL2, ALK, ARK5, Aurora A, Aurora B, Aurora

C, AXL, BLK, BMX, BRK, c-Kit, c-MER, c-Src, CAMK2a, CAMK2d, CDK16, , CDK17, CDK18, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclin O, CDK4/cyclin D1, CDK4/cyclin D2, CDK4/cyclin D3, CDK6/cyclin D1, CDK6/cyclin D3, CDK7/cyclin H, CDK9/cyclin K, CDK9/cyclin T1, CDK9/cyclin T2, CK2a, CK2a2, CLK1, CLK2, CLK4, DAPK1, DAPK2, DDR1, DDR2, DRAK1, DYRK1/DYRK1A, DYRK1B, DYRK3, EPHA1, EPHA2, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHB1, EPHB2, ERBB4/HER4, ERK7/MAPK15, ERN2/IRE2, FAK/PTK2, FER, FES/FPS, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT1/VEGFR1, FLT3, FLT4/VEGFR3, FMS, FRK/PTK5, FYN, GLK/MAP4K3, GSK3a, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1/MAP4K1, IGF1R, IKKe/IKBKE, IR, IRAK1, IRR/INSRR, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR/VEGFR2, KHS/MAP4K5, LCK, LIMK1, LIMK2, LRRK2, LYN, LYN B, MAK, MARK1, MARK2/PAR-1Ba, MARK3, MARK4, MAST3, MEKK2, MELK, MLCK2/MYLK2, MLK1/MAP3K9, MLK2/MAP3K10, MLK3/MAP3K11, MUSK, MYLK4, NEK1, NEK2, NEK5, NEK9, p70S6K/RPS6KB1, PAK4, PAK5, PAK6, PDGFRa, PDGFRb, PHKg1, PHKg2, PKAcb, PKCa, PKCb2, PKCg, PKCmu/PRKD1, PKCnu/PRKD3, PKD2/PRKD2, PKN1/PRK1, PLK4/SAK, PRKX, PYK2, RET, ROS/ROS1, RSK2, RSK3, RSK4, SIK1, SIK2, SLK/STK2, SNARK/NUAK2, STK16, STK22D/TSSK1, STK33, STK38/NDR1, STK38L/NDR2, STK39/STLK3, SYK, TBK1, TEC, TIE2/TEK, TLK2, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2, TYRO3/SKY, ULK1, ULK2, ULK3, WEE1, YES/YES1, YSK4/MAP3K19 및 ZIPK/DAPK3 중 어느 하나 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0268] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 질환은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 백혈병, 다발성골수종, 골수이형성증후군과 같은 혈액암, 호치킨병과 비호치킨림프종과 같은 림프종, 및 섬유선종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0269] 이하, 본 발명의 제조 방법은 하기와 같다.

[0270] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용된 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용된 염은 약학적으로 사용 가능한 유리산과 화학식 1의 염기 화합물의 산부가염, 그리고 알칼리 금속염 (나트륨염 등) 과 알칼리 토금속염 (칼슘염 등), 그리고 유기염과 화학식 1의 카르복실산의 유기염기 부가염, 그리고 아미노산 부가염으로 구성된다. 약학적으로 허용된 염 제조에 사용될 수 있는 유리산은 무기산과 유기산으로 나눌 수 있다. 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 유기산은 초산, 메테인설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 다이시클로헥실아민 등이다. 아미노산 부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연 아미노산이다.

[0271] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물은 상기한 약학적으로 허용된 염과 더불어 모든 수화물 그리고 용매화물도 포함한다. 수화물 및 용매화물은 상기 화학식 1로 표기되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트라아진 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-다이옥세인과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화되거나 또는 재결정화될 수 있다. 그러한 경우, 용매화물 (특히 수화물)이 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물로서 동결건조와 같은 방법으로 제조 가능한 다양한 양의 물 함유 화합물 이외에 수화물을 비롯한 화학 양론적 용매화물도 포함한다.

[0272] 본 발명에 따른 화합물을 정의하기 위해 사용된 치환기에 대해 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

[0273] 본 발명에서의 '할로젠 원자'라 함은 불소, 염소, 브롬, 요오드원자를 의미한다.

[0274] 본 발명에서의 '알킬기'라 함은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, 사이클로프로필메틸, n-펜틸, i-펜틸, 네오펜틸, t-펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로부틸메틸, n-헥실, i-헥실, 사이클로헥실, 사이클로펜틸메틸 등을 포함하는 1개에서 6개까지의 탄소원자를 가지는 지방족 포화 탄화수소기를 의미한다.

[0275] 본 발명에서의 '할로알킬기'라 함은 트라이플루오르메틸기와 같이 한개 이상의 할로젠 원자에 의해 수소원자가 치환된 알킬기를 의미한다.

[0276] 본 발명에서의 '알콕시기'라 함은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, t-부톡시를

포함하는, C-C의 알킬기에서 선택된 치환체에 의해 수소원자가 치환된 하이드록시기를 의미한다.

- [0277] 본 발명에서의 '헤테로아릴기'라 함은 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아아졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 다이벤조퓨라닐, 아이소벤조퓨라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이스옥사졸릴, 벤조티아아졸릴, 다이벤조티오펜릴, 나프티리딜, 벤즈아이스티아아졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 치놀리닐, 퀴나졸리닐 등을 포함하여, 헤테로원자가 1개 이상 포함된 단일고리, 두고리, 또는 세고리 방향족 헤테로탄화수소기를 의미한다.
- [0278] 본 발명에서의 '헤테로고리기'라 함은 몰포리닐기, 피페리딘기, 피페라지닐기, N-보호된 피페라지닐기 등을 포함하여, 헤테로원자가 1개 이상 포함된 헤테로탄화수소 고리기를 의미한다.
- [0279] 이상에서 설명한 바와 같은 상기 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 고리화된 화합물을 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다.
- [0280] (화합물 번호1) $(2^1Z, 4^4E)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인$
- [0281] (화합물 번호2) $((2^1Z, 4^4E)-8-메틸-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인$
- [0282] (화합물 번호3) $1-((2^1Z, 4^4E)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)에탄-1-온$
- [0283] (화합물 번호4) $1-((2^1Z, 4^4E)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)뷰탄-1-온$
- [0284] (화합물 번호5) $((2^1Z, 4^4E)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)(4-클로로페닐)메탄온$
- [0285] (화합물 번호6) $(2^1Z, 4^4E)-N-사이클로헥실-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드$
- [0286] (화합물 번호7) $(2^1Z, 4^4E)-N-(3-메톡시페닐)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드$
- [0287] (화합물 번호8) $(2^1Z, 4^4E)-N-에틸-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드$
- [0288] (화합물 번호9) $(2^1Z, 4^4E)-8-(메틸설포닐)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인$
- [0289] (화합물 번호10) $(2^1Z, 4^4E)-8-((3,4-다이플루오로페닐)설포닐)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인$
- [0290] (화합물 번호11) $(2^1Z, 4^4E)-8-(페닐설포닐)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인$
- [0291] (화합물 번호12) $(2^1Z, 4^4E)-8-(사이클로프로필설포닐)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인$
- [0292] (화합물 번호13) $2^1Z, 4^4E)-8-(프로필설포닐)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인$
- [0293] (화합물 번호14) $(2^1Z, 4^4E)-8-((5-클로로싸이오펜-2-일)설포닐)-4^1H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-$

f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인

- [0294] (화합물 번호15) ($2^1Z, 4^4E$)-8-(사이클로헥실설폰)- 4^1H -11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인
- [0295] (화합물 번호16) (Z)-5-옥사-3,9,15-트리아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온
- [0296] (화합물 번호17) ($4^1Z, 2^1Z$)- 1^1H -5-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로헥사데카판-10-온
- [0297] (화합물 번호18) ($1^4Z, 2^1Z, 4^4E$)- $1^1H, 4^1H$ -3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(4,1)-다이피라졸라사이클로헵타데카판-9-온
- [0298] (화합물 번호19) ($1^4Z, 2^1Z$)- 1^1H -3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로도데카판-9-온
- [0299] (화합물 번호20) (Z)-13-플루오로-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온
- [0300] (화합물 번호21) ($2^1Z, 4^4E$)-13-플루오로- 4^1H -16-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카판-9-온
- [0301] (화합물 번호22) (Z)- 1^3 -플루오로-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로트라이데카판-6-온
- [0302] (화합물 번호23) (Z)-17-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온
- [0303] (화합물 번호24) (Z)-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로트라이데카판-6-온
- [0304] (화합물 번호25) ($2^1Z, 4^4E$)- 4^1H -11-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카판-6-온
- [0305] (화합물 번호26) ($2^1Z, 4^4E$)- 4^1H -15-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온
- [0306] (화합물 번호27) ($2^1Z, 4^4E$)- 4^1H -17-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온
- [0307] (화합물 번호28) (Z)-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온
- [0308] (화합물 번호29) (Z)-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온
- [0309] (화합물 번호30) (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카페인
- [0310] (화합물 번호31) (Z)-1-(5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일)프로판-1-온
- [0311] (화합물 번호32) (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일(4-클로로페닐)메탄온
- [0312] (화합물 번호33) ($2^1Z, 7Z$)-5,10-다이옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로데카판-7-엔

- [0313] (화합물 번호34) $(Z)-4^2$ -메톡시-5,12,15-트리아자사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로펜타데카관-10-온
- [0314] (화합물 번호35) $(2^1Z,4^4E)-4^1H$ -11,14-다이옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카관-9-온:
- [0315] (화합물 번호36): $(2^1Z,4^4E)-4^1H$ -14-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카관-9-온
- [0317] (화합물 번호37): $(2^1Z,4^4E)-4^1H$ -16-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카관-9-온
- [0318] (화합물 번호38): $(Z)-5,15$ -다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로펜타데카관-10-온
- [0320] (화합물 번호39) N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0321] (화합물 번호40) N-(3-(2-((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0322] (화합물 번호41) N-(3-(2-((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0323] (화합물 번호42) N-(3-(2-((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)운데실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0324] (화합물 번호43) N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0325] (화합물 번호44) N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0326] (화합물 번호45) N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0327] (화합물 번호46) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0328] (화합물 번호47) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0329] (화합물 번호48) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0330] (화합물 번호49) N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0331] (화합물 번호50) N-(3-(2-((4-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0332] (화합물 번호51) N-(3-(2-((4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈셀폰아마이드
- [0333] (화합물 번호52) N-(3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피

페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드

- [0334] (화합물 번호53) 3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드
- [0335] (화합물 번호54) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-아이온
- [0336] (화합물 번호55) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0337] (화합물 번호56) 4-((9-(4-(4-((7-(1H-인돌-6-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0338] (화합물 번호57) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(4-하이드록시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0339] (화합물 번호58) 메틸-7-(4-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페녹시)헵테노에이트
- [0340] (화합물 번호59) N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0341] (화합물 번호60) N-(3-(2-((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0342] (화합물 번호61) N-(3-(2-((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0343] (화합물 번호62) N-(3-(2-((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)운데실)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0344] (화합물 번호63) N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0345] (화합물 번호64) N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0346] (화합물 번호65) N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0347] (화합물 번호66) N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0348] (화합물 번호67) N-(3-(2-((4-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0349] (화합물 번호68) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0350] (화합물 번호69) N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0351] (화합물 번호70) N-(3-(2-((4-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0352] (화합물 번호71) N-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0353] (화합물 번호72) N-(3-(2-((6-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드

- [0354] (화합물 번호73) N-(3-(2-((6-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0355] (화합물 번호74) N-(3-(2-((6-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)엔데실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0356] (화합물 번호75) N-(3-(2-((6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0357] (화합물 번호76) N-(3-(2-((6-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0358] (화합물 번호77) N-(3-(2-((6-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0359] (화합물 번호78) N-(3-(2-((6-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0360] (화합물 번호79) N-(3-(2-((6-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0361] (화합물 번호80) N-(3-(2-((6-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0362] (화합물 번호81) N-(3-(2-((6-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0363] (화합물 번호82) N-(3-(2-((6-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [0364] (화합물 번호83) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세타아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아마이드
- [0365] (화합물 번호84) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아마이드
- [0366] (화합물 번호85) (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복스아마이드
- [0367] (화합물 번호86) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0368] (화합물 번호87) 4-((5-(4-(5-((7-(3,5-다이플루오르페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0369] (화합물 번호88) 4-((5-(4-(5-((7-(2-아미노피리딘-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0370] (화합물 번호89) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(퀴놀린-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0371] (화합물 번호90) *tert*-뷰틸4-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트
- [0372] (화합물 번호91) (E)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-스티릴피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0373] (화합물 번호92) *tert*-뷰틸4-(4-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-

4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

- [0374] (화합물 번호93) 4-((5-(4-(5-((7-(4-(다이메틸아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0375] (화합물 번호94) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(피리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0376] (화합물 번호95) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(사이아졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0377] (화합물 번호96) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0378] (화합물 번호97) 4-((5-(4-(5-((7-((3,5-다이플루오르페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0379] (화합물 번호98) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-((3-메톡시페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)아미노피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0380] (화합물 번호99) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드
- [0381] (화합물 번호100) N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페노시)프로필)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드
- [0382] (화합물 번호101) N-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)필롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드
- [0383] (화합물 번호102) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소페닐프로필)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드
- [0384] (화합물 번호103) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드
- [0385] (화합물 번호104) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드
- [0386] (화합물 번호105) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드
- [0387] (화합물 번호106) 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(4-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로파노일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)-N-에틸사이예노[2,3-d]피리미딘-6-카복스아마이드
- [0388] (화합물 번호107) N-(3-(2-((4-(4-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드
- [0389] (화합물 번호108) N-(3-(2-((4-(4-(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카보닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드

- [0390] (화합물 번호109) 4-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0391] (화합물 번호110) 4-(3-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)프로폭시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0392] (화합물 번호111) 4-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0393] (화합물 번호112) 4-((6-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)헥실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0394] (화합물 번호113) 4-((8-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0395] (화합물 번호114) 4-((8-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0396] (화합물 번호115) 4-((11-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)엔데실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온
- [0397] (화합물 번호116) 4-((9-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온엔데카펜엔데카펜
- [0398] (화합물 번호117) 5-(4-((1-(3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)트로파모일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르아이소인돌린-1,3-다이온
- [0399] (화합물 번호118) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)프로판아마이드
- [0400] (화합물 번호119) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔디카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)프로판아마이드
- [0401] (화합물 번호120) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)프로판-1-온
- [0402] (화합물 번호121) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠어사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0403] (화합물 번호122) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸아-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온
- [0404] (화합물 번호123) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온

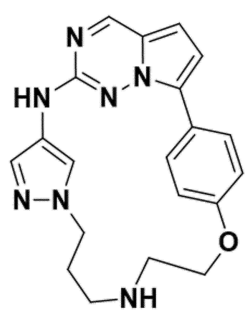
- [0405] (화합물 번호124) 4-(5-(2-(4-(3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로판노일)피페라진-1-일)에톡시)-2,4-다이클로로페닐)-2-아미노-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사마이드
- [0406] (화합물 번호125) ((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론데카펜-8-일)(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)메탄온
- [0407] (화합물 번호126) ((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론데카펜-8-y1)(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄온
- [0409] 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물, 약학적으로 허용되는 이의 염, 이의 용매화물 또는 이의 수화물을 유효성분으로 함유하고, 여기에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제, 예를 들면 정제, 캡슐제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구투여용 제제 또는 비경구투여용 제제로 제제화할 수 있다.
- [0410] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.
- [0411] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 인체에 대한 투여 용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여 형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때 일반적으로 0.01 내지 1,000 mg/day 이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0412] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 중 어느 하나의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조방법에 있어서,
- [0413] N-(3-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0414] N-(3-(2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0415] N-(3-(2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0416] N-(3-(2-((2-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0417] N-(3-(2-((1-(피페리딘-4-y1)-1H-피라졸-4-y1)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-y1)페닐)메탄설폰아마이드;
- [0418] 4-((7-(4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)헵틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0419] 4-((5-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)헵틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온;
- [0420] 3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판노일 에시드;
- [0421] 4-(4-(4-(3-아미노프로폭시)페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올;
- [0422] 2-아미노-N-(3-(4-(3-(2,4-아디하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아세타마이드;
- [0423] 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올;
- [0424] 4-(5-하이드록시-4-(4-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프

로필벤젠-1,3-다이올;

- [0425] (2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)(5-(피페라진-1-일메틸)아이소인돌린-2-일)메테인;
- [0426] (2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)(5-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)아이소인돌린-2-일)메탄올;
- [0427] 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(피페라진-1-일)에톡시)페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드;
- [0428] 4-(3-아이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)-2-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)벤즈아마이드;
- [0429] 4-클로로-7-((4-메톡시-3,5-다이메틸피리딘-2-일)메틸)-5-(3-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)프로피-1-인-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민;
- [0430] 4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익 에시드; 및
- [0431] 1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복시릭 에시드;
- [0432] 중에서 선택된 어느 하나의 2,7 치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물의 중간체 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물의 제조방법을 제공한다.
- [0433] 한편, 본 발명은 상기 화학식 2 및 3로 표시되는 2,7-치환된 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 화합물의 제조방법에 그 특징이 있는데, 그 대표적인 제조방법은 하기와 같다.
- [0434] 상기 화학식을 가지는 화합물들은 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진을 골격으로 한다는 특징이 있다.
- [0435] 화학식 2은 골격으로부터 7번 위치에 Suzuki 반응을 통해 벤젠고리와 같은 고리화 탄화수소를 도입하였다. 다음으로 2번 위치에는 아민 작용기를 가진 고리화합물을 Buchwald 반응을 통해서 치환하였다. 2번 위치에 도입한 아민 작용기로부터 Linker + E31 ligase binder를 도입하여 합성하였다.
- [0436] 화학식 3는 골격으로부터 7번 위치에 Suzuki 반응을 통해 벤젠고리와 같은 고리화 탄화수소를 도입하였다. 그 후 고리화 할 수 있는 작용기를 가진 알킬기를 연결하였다. 다음으로 2번 위치에는 고리화 할 수 있는 작용기를 가진 알킬기를 연결하였고, 아민 작용기를 가진 고리화합물을 Buchwald 반응을 통해서 치환하였다. 2번과 7번 위치에 치환기를 도입한 후에는 고리화 할 수 있는 반응들을 통해 고리화 화합물을 합성하였다.
- [0437] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 하기 실시예, 제제예, 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 하기의 실시예, 제제예, 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0438] [실시예]

[0439] 실시예1: (2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인



- [0440]
- [0441] 단계 1) 4-(2-클로로피롤[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페놀의 제조
- [0442] 7-브로모-2-클로로피롤[2,1-f][1,2,4]트리아진(1.0 g, 4.3 mmol)과 (4-하이드록시페닐)보로닉 에시드(623 mg, 4.5 mmol)를 1,4-다이옥세인/중류수에 (16/4 mL) 묽히고, 탄산 나트륨 (1.37 g, 12.9 mmol)과 t-ButylXphos

(0.2 g, 0.47 mmol)를 가하였다. 10 분간 혼합물에 질소를 흐르게 한 후 Pd(PPh₃)Cl₂ (1.45 g, 2.07 mmol) 를 가한 후 60 °C에서 6 시간 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후 에틸 아세테이트로 씻고 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 0.95 g (수율: 90%)을 얻었다. MS m/z: 246 [M+1].

[0443] 단계 2) 7-(4-(2-브로모에톡시)페닐)-2-클로로피롤[2,1-f][1,2,4]트리아진의 제조

[0444] 4-(2-클로로피롤[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페놀 (4.1 g, 16.69 mmol)을 톨루엔 (50 mL)에 녹힌 후 트라이페닐포스핀 (6.57 g, 25.0 mmol)과 2-브로모에탄올 (2.4 mL, 7.64 mmol)을 가하였다. 5분간 교반 후 여기에 다이이소프로필 아조카복실레이트 (1.13 mL, 5.73 mmol) 를 천천히 가한 후 50 °C에서 교반시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 에틸 아세테이트에 녹힌 후 증류수 및 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토 그래피 정제하여 표제화합물 5 g (수율: 85%)을 얻었다. MS m/z: 353 [M+1].

[0445] 단계 3) tert-부틸 (3-(4-((7-(4-(2-브로모에톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)프로필)카바메이트의 제조

[0446] 7-(4-(2-브로모에톡시)페닐)-2-클로로피롤[2,1-f][1,2,4]트리아진 (1 g, 2.83 mmol) 을 sec-부탄올 20 mL에 녹히고, 포타슘 카보네이트(1.2 g, 8.5 mmol)와 tert-부틸(3-(4-아미노-1H-피로질-1-일)프로필)카바메이트 (0.75 g, 3.11 mmol)를 가하였다. 10 분간 혼합물에 질소를 흐르게 한 후, Pd₂(dba)₃ (0.51 g, 0.57 mmol)와 Xphos (0.31 g, 0.62 mmol)를 가한 후 80 °C에서 4시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후 에틸 아세테이트로 씻고 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 0.8 g (수율: 57%)를 얻었다. MS m/z: 557 [M+1].

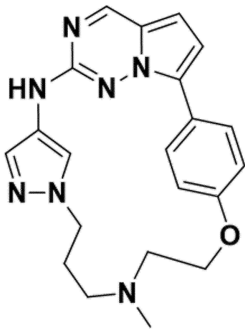
[0447] 단계 4) N-(1-(3-아미노프로필)-1H-피라졸-4-일)-7-(4-(2-브로모에톡시)페닐) 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-아민의 제조

[0448] tert-부틸 (3-(4-((7-(4-(2-브로모에톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)프로필)카바메이트 (2.1 g, 3.77 mmol)를 DCM (50 mL)에 녹히고, 4 M 염산-다이옥세인 용액 (5 mL)을 가하였다. 혼합물을 40°C 에서 4시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 씻고, 소듐 바이카보네이트로 pH가 5가 되도록 중화시켰다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 표제화합물 1.53 g (수율: 88%)을 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z: 457[M+1].

[0449] 단계 5) (2Z,4E)-4H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인의 제조

[0450] N-(1-(3-아미노프로필)-1H-피라졸-4-일)-7-(4-(2-브로모에톡시)페닐) 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-아민 (0.42 g, 0.92 mmol)을 2-에톡시메탄올 (40 mL)에 녹히고, 다이아이소프로필에틸아민(1.0 mL)을 가한 후 80 °C 에서 이를 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 100 mg (29% yield)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 1.73 (m, 2H). MS m/z: 376 [M+1].

[0451] 실시예2: ((2^Z,4^E)-8-메틸-4H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인



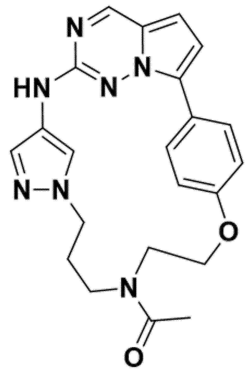
[0452]

[0453]

(2Z,4E)-4H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나 사이클로엔데카페인 (0.42 g, 0.92 mmol) (40 mg, 0.11 mmol) 다이클로로메테인 (2.1 mL)에 물린 후 아세트산 (1 방울)과 포름알데하이드 (0.01 mL, 0.26 mmol)을 가하였다. 30분간 교반 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(29 mg, 0.14 mmol)를 천천히 가한 후 하루 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 16 mg (수율: 38%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.73 (m, 2H). MS m/z: 390[M+1].

[0454]

실시예3: 1-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)에탄-1-온



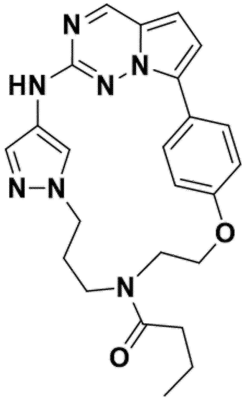
[0455]

[0456]

(2Z,4E)-4H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나 사이클로엔데카페인 (40 mg, 0.11 mmol)을 다이클로로메테인 (2.6 mL)에 물린 후 아세틸 클로라이드(0.015 mL, 0.22 mmol)와 트리에틸아민 (0.2 mL, 0.52 mmol)을 0 °C에서 가한 후 상온에서 30 분간 교반시켰다 반응이 완결되면 혼합물을 에틸 아세테이트로 물히고 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 14 mg (수율: 31%)를 얻었다. MS m/z: 418 [M+1].

[0457]

실시예4: 1-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)뷰탄-1-온



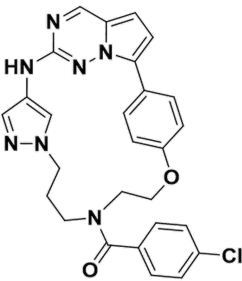
[0458]

[0459]

상응하는 아실 클로라이드를 사용하여 상기 실시예 3과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 446 [M+1].

[0460]

실시예5: ((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-일)(4-클로로페닐)메탄은



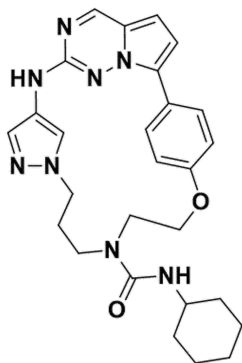
[0461]

[0462]

상응하는 아실 클로라이드를 사용하여 상기 실시예 3과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 514 [M+1].

[0463]

실시예6: (2¹Z,4⁴E)-N-사이클로헥실-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드



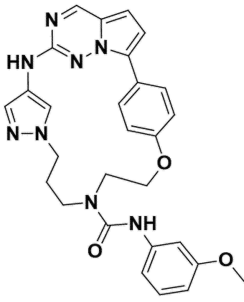
[0464]

[0465]

(2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나 사이클로엔데카페인 (40 mg, 0.11 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (2.6 mL)에 묽히고, 아이소시아네이트(32 mg, 0.22 mmol)를 가한 후 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 에틸 아세테이트로 묽히고 포화 염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 18 mg (수율: 32%)을 얻었다. MS m/z: 501 [M+1].

[0466]

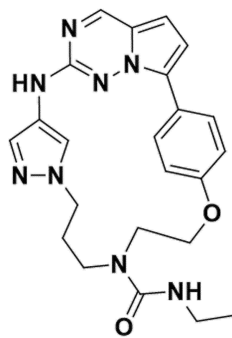
실시예7: (2¹Z,4⁴E)-N-(3-메톡시페닐)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사아마이드



[0467]

[0468] 상응하는 아이소사이아네이트를 사용하여 상기 실시예 6과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 524 [M+1].

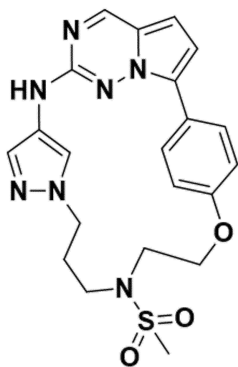
[0469] 실시예8: (2¹Z,4⁴E)-N-에틸-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인-8-카복사마이드



[0470]

[0471] 상응하는 아이소사이아네이트를 사용하여 상기 실시예 6과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 477 [M+1].

[0472] 실시예9: (2¹Z,4⁴E)-8-(메틸설포닐)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인

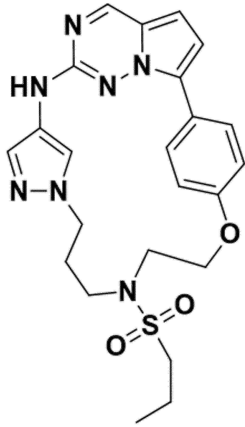


[0473]

[0474] (2Z,4E)-4H-11-oxa-3,8-diazabicyclo[2.1.f][1.2.4]triazina-4(4,1)-pyrazolo[1(1,4)-]benzenacyclodecaphen (40 mg, 0.11 mmol)을 다이클로로메테인 (2.6 mL)에 푼 후 메테인설포닐 클로라이드 (0.016 mL, 0.39 mmol)를 가하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 16 mg (수율: 33%)를 얻었다. MS m/z: 454 [M+1].

[0475] 실시예10: (2¹Z,4⁴E)-8-((3,4-다이플루오로페닐)설포닐)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카페인

4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인



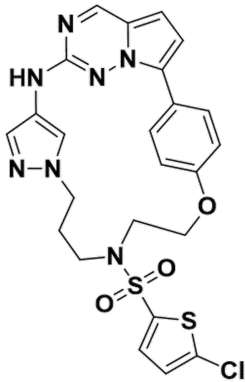
[0485]

[0486]

상응하는 설포닐 클로라이드를 사용하여 상기 실시예 9과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 482 [M+1].

[0487]

실시예14: (2¹Z,4⁴E)-8-((5-클로로싸이오펜-2-일)설포닐)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인



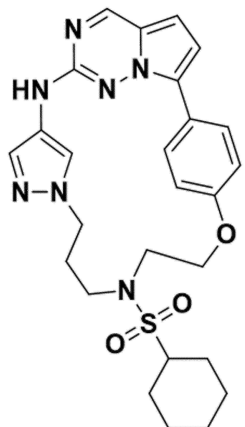
[0488]

[0489]

상응하는 설포닐 클로라이드를 사용하여 상기 실시예 9과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 556 [M+1].

[0490]

실시예15: (2¹Z,4⁴E)-8-(사이클로헥실설포닐)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔데카페인

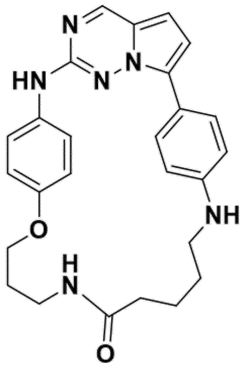


[0491]

[0492]

상응하는 설포닐 클로라이드를 사용하여 상기 실시예 9과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 522 [M+1].

[0493] 실시예 16: (Z)-5-옥사-3,9,15-트리아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로펜타데카판-10-온



[0494]

[0495] 단계 1) 2-클로로-7-(4-나이트로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진의 제조

[0496] 상응하는 보로닉 에시드를 사용하여 상기 실시예 1 단계 1과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 275 [M+1].

[0497] 단계 2) 4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)아닐린의 제조

[0498] 2-클로로-7-(4-나이트로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 (1.2 g, 4.4 mmol)을 EtOH (10 ml)에 풀히고, 주석 다이클로라이드 다이하이드레이트 (2.82 g, 11.0 mmol)을 가한 후 80 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 풀히고, 소듐 바이카보네이트로 pH가 5가 되도록 중화시켰다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 표제화합물 700 mg (수율: 65%)을 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z: 245 [M+1].

[0499] 단계 3) 에틸 5-((4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노에이트의 제조

[0500] 4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)아닐린 (630 mg, 2.58 mmol)을 아세트나이트릴 (8.6 ml)에 풀히고, 포타슘 카보네이트 (1.07 g, 7.74 mmol)과 에틸 펜타노에이트 (0.61 ml, 3.84 mmol)을 가한 후 80 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 800 mg (수율: 85%)를 얻었다. MS m/z: 373 [M+1].

[0501] 단계 4) 에틸 5-((4-(2-((4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로폭시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노에이트의 제조

[0502] 에틸 5-((4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노에이트 (90 mg, 0.23 mmol)을 sec-부탄올 2.4 mL에 풀히고, 포타슘 카보네이트(0.60 g, 0.60 mmol)와 tert-부틸(3-(4-아미노펜옥시)프로필)카바메이트 (97 mg, 0.36 mmol)를 가하였다. 10 분간 혼합물에 질소를 흐르게 한 후, Pd2(dba)3 (44 mg, 0.05 mmol)와 Xphos (48 mg, 0.10 mmol)를 가한 후 80 °C에서 4시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후 에틸 아세테이트로 풀히고 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 60 mg (수율: 42%)를 얻었다. MS m/z: 603 [M+1].

[0503] 단계 5) 5-((4-(2-((4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로폭시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노익 에시드의 제조

[0504] 에틸 5-((4-(2-((4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로폭시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노에이트 (90 mg)를 메탄올/물 (4:1, v/v)에 풀히고, 0 °C에서 리튬 하이드록사이드를 가한 후 상온에서 교반 시켰다. 반응이 종결되면 다이클로로메테인으로 풀히고, 1 N HCl 수용액으로 pH를 3~4로 맞추고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 표제화합물을 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z: 575 [M+1].

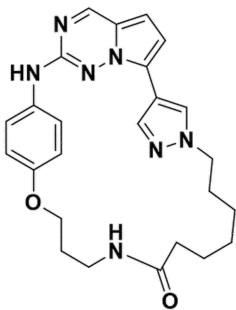
[0505] 단계 6) 5-((4-(2-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노익 에시드의 제조

[0506] 5-((4-(2-((4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로폭시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노익 에시드를 4 M 염산-다이옥세인 용액을 하였다. 혼합물을 40℃ 에서 4시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 묽히고, 소듐 바이카보네이트로 pH가 5가 되도록 중화 시켰다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 표제화합물을 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z: 475 [M+1].

[0507] 단계 7) (Z)-5-옥사-3,9,15-트리아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로펜타데카관-10-온의 제조

[0508] 5-((4-(2-((4-(3-아미노프로폭시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)아미노)펜타노익 에시드를 다이메틸포름아미드에 묽히고, 0 ℃에서 다이아이소프로필에틸아민과 HATU를 가한 후 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 묽히고, 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 표제화합물을 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z: 457 [M+1].

[0509] 실시예17: (⁴Z,¹Z)-1^H-5-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로헥사데카관-10-온



[0510]

[0511] 단계 1) tert-부틸 4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트의 제조

[0512] 상응하는 보로닉 에시드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 320 [M+1].

[0513] 단계 2) 2-클로로-7-(1H-피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진의 제조

[0514] tert-부틸 4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트 (500 mg, 2.38 mmol)을 다이클로로메테인 (2.3 ml)에 묽히고, 0 ℃에서 트라이플루오로아세트산 (2.3 ml)을 가한 후 상온에서 12시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 묽히고, 소듐 바이카보네이트로 pH가 5가 되도록 중화시켰다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 표제화합물을 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z: 220 [M+1].

[0515] 단계 3) 메틸 6-(4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-일)헵타노에이트의 제조

[0516] 4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)아닐린 (280 mg, 1.28 mmol)을 아세트나이트릴 (2.6 ml)에 묽히고, 포타슘 카보네이트 (442 mg, 3.2 mmol)과 메틸 헥사노에이트 (0.35 ml, 1.92 mmol)을 가한 후 80 ℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 200 mg (수율: 45%)를 얻었다. MS m/z: 348 [M+1].

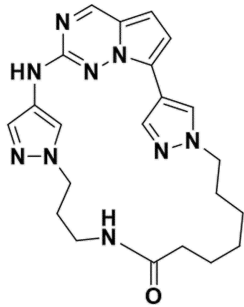
[0517] 단계 4) 메틸 6-(4-(2-((4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로폭시)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-일)헵타노에이트의 제조

[0518] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 4와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 578[M+1].

[0519] 단계 5) (⁴Z,¹Z)-1^H-5-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로헥사데카관-10-온의 제조

[0520] 상기 단계 4에서 제조된 화합물을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 5에서 7과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 460 [M+1].

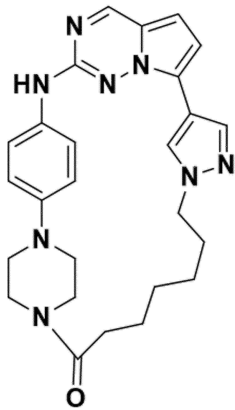
[0521] 실시예18: (1^Z,2^Z,4^E)-1^H,4^H-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(4,1)-다이피라졸라사이클로펜타데카판-9-온



[0522]

[0523] 상기 실시예 17과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 434 [M+1].

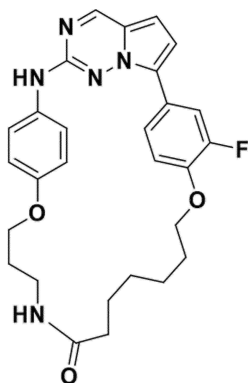
[0524] 실시예19:(1^Z,2^Z)-1^H-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1(4,1)-피라졸라-4(1,4)-벤제나사이클로도데카판-9-온



[0525]

[0526] 상기 실시예 17과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 471 [M+1].

[0527] 실시예20:(Z)-13-플루오로-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온



[0528]

[0529] 단계 1) 4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-플루오로페놀의 제조

[0530] 상응하는 보르닉 에시드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 264 [M+1].

[0531] 단계 2) 메틸 7-(4-(2-클로로피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-플루오로페녹시)헵타노에이트의 제조

[0532] 4-(2-클로로피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-플루오로페놀 (400 mg, 1.52 mmol)을 아세트나이트릴 (5.5 ml)에 물히고, 포타슘 카보네이트 (570 mg, 3.8 mmol)과 메틸 헵타노에이트 (0.34 ml, 1.82 mmol)을 가한 후 80 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 포화염수로 세척하였다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 514 mg (수율: 83%)를 얻었다. MS m/z: 406 [M+1].

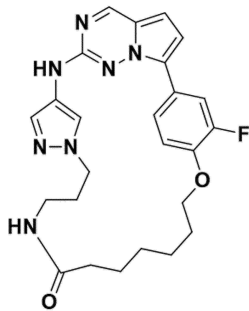
[0533] 단계 3) 메틸 7-(4-(2-((4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로폭시)페닐)아미노)피콜로[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-플루오로페녹시)헵타노에이트의 제조

[0534] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 4와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 636 [M+1].

[0535] 단계 4) (Z)-13-플루오로-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온의 제조

[0536] 상기 단계 3에서 제조된 화합물을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 5에서 7과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 504 [M+1].

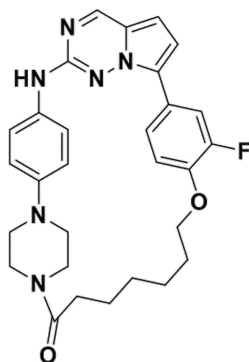
[0537] 실시예21: (2¹Z,4⁴E)-13-플루오로-4¹H-16-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카판-9-온



[0538]

[0539] 상기 실시예 20과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 478 [M+1].

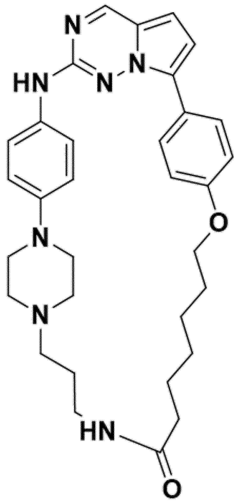
[0540] 실시예22: (Z)-1³-플루오로-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로트라이데카판-6-온



[0541]

[0542] 상기 실시예 20과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 504 [M+1].

[0543] 실시예23: (Z)-17-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온



[0544]

[0545] 단계 1) 4-(2-클로로피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페놀의 제조

[0546] 상응하는 보로닉 에시드를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 90%). MS m/z: 246 [M+1].

[0547] 단계 2) 메틸 7-(4-(2-클로로피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)펜옥시)헵타노에이트의 제조

[0548] 4-(2-클로로피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페놀을 사용하여 상기 실시예 20의 단계 2와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 388 [M+1].

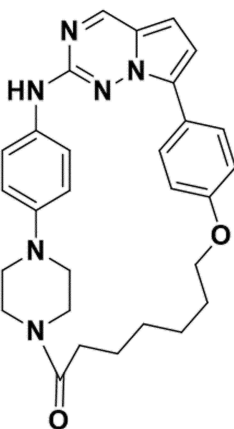
[0549] 단계 3) 메틸 7-(4-(2-((4-(4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로필)피페라진-1-일)페닐)아미노)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)펜옥시)헵타노에이트의 제조

[0550] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 4와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 686 [M+1].

[0551] 단계 4) ((Z)-17-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헵타데카판-10-온의 제조

[0552] 상기 단계 3에서 제조된 화합물을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 5에서 7과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 504 [M+1].

[0553] 실시예24: (Z)-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로트라이데카판-6-온



[0554]

[0555] 단계 1) tert-부틸 4-(4-((7-(4-((7-메톡시-7-옥소헵틸)옥시)페닐)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 제조

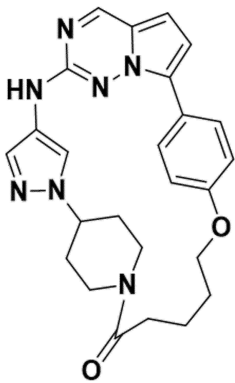
[0556] 상기 실시예 23의 단계 2에서 제조된 화합물과 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 4와 동일한

공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 497[M+1].

[0557] 단계 2) (Z)-13-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(1,4)-피페라지나-1,4(1,4)-다이벤제나 사이클로트라이데카판-6-온의 제조

[0558] 상기 단계 1에서 제조된 화합물을 사용하여 상기 실시예 16의 단계 5에서 7과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 629 [M+1].

[0559] 실시예25: (2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔테카판-6-온



[0560]

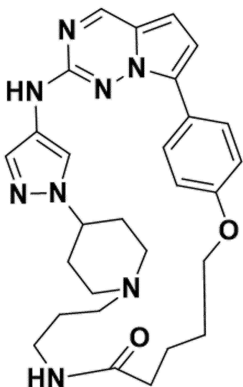
[0561] 단계 1) 에틸 5-(4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)펜옥시)펜타노에이트의 제조

[0562] 상기 실시예 23의 단계 1에서 에틸 5-브로모펜타노에이트를 사용하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 373 [M+1].

[0563] 단계 2) (2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로엔테카판-6-온의 제조

[0564] 상기 단계 1에서 제조된 화합물과 상기 실시예 16의 단계 4에서 7과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 458 [M+1].

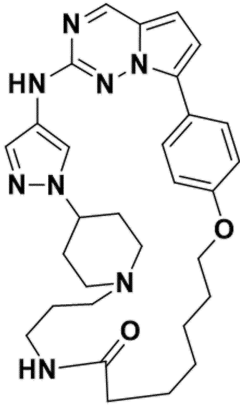
[0565] 실시예26: (2¹Z,4⁴E)-4¹H-15-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온



[0566]

[0567] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 25와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 515 [M+1].

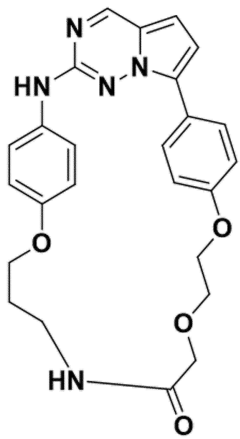
[0568] 실시예27: (2¹Z,4⁴E)-4¹H-17-옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-5(4,1)-피페리디나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헵타데카판-10-온



[0569]

[0570] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 25과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 675 [M+1].

[0571] 실시예28: (Z)-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나 사이클로헵타데카판-10-온



[0572]

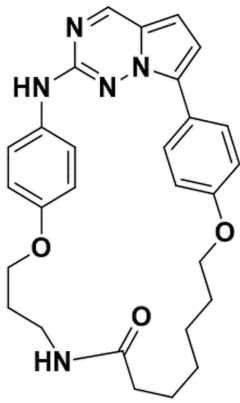
[0573] 단계 1) 에틸 2-(2-(4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)펜옥시)에톡시)아세테이트의 제조

[0574] 에틸 2-(2-브로모에톡시)아세테이트를 사용하여 상기 실시예 23의 단계 2와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 376 [M+1].

[0575] 단계 2) (Z)-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나 사이클로헵타데카판-10-온의 제조

[0576] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 24과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 460 [M+1].

[0577] 실시예29: (Z)-5,17-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나 사이클로헵타데카판-10-온



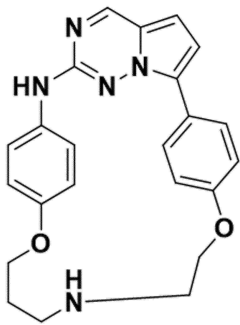
[0578]

[0579]

상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 71과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 486[M+1].

[0580]

실시예30: (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카페인



[0581]

[0582]

단계 1) tert-부틸 (3-(4-((7-(4-(2-브로모에톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)헥소시)프로필)카바메이트의 제조

[0583]

상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 582 [M+1].

[0584]

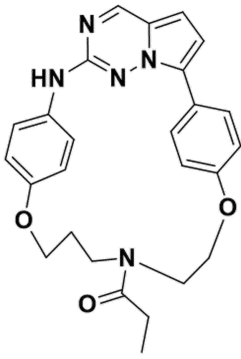
단계 2) (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카페인의 제조

[0585]

상기 단계 1에서 제조된 화합물을 다이클로로메테인 (5 ml) 에 풀히고, 4 M 염산-다이옥세인 용액을 가하였다. 혼합물을 40℃ 에서 4시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 풀히고, 소듐 바이카보네이트로 pH가 5가 되도록 중화시키고 아이소프로필아민/클로로포름 (1:4, v/v) 용액으로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 표제화합물을 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다 (수율: 88%). MS m/z: 483 [M+1]. 결과로 얻어진 브로모아민을 다이메틸포름아마이드 (4 ml)에 풀히고, 다이아이소프로필에틸아민 (5 당량)을 가하고 80 ℃에서 12시간 동안 교반 시켰다. 반응이 완결되면 에틸 아세테이트로 풀히고, 포화염수로 세척하였다. 결과로 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 29%). MS m/z: 402 [M+1].

[0586]

실시예31: (Z)-1-(5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일)프로판-1-온



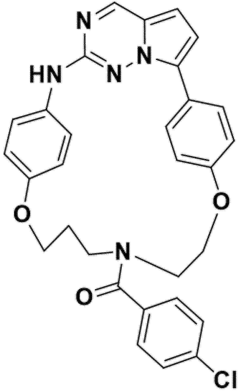
[0587]

[0588]

상기 실시예 30의 단계 2에서 제조된 화합물을 테트라하이드로퓨란 (1ml)에 용해하고, 트라이에틸아민 (3 당량)을 0 °C 에서 가하였다. 그 후 아세틸클로라이드 (1.2 당량)을 가하고, 0 °C에서 20분간 교반시켰다. 반응이 완결 되면 에틸 아세테이트로 용해하고, 포화염수로 세척하였다. 결과로 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 57%). MS m/z: 582 [M+1].

[0589]

실시예32: (Z)-5,12-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로도데카판-9-일(4-클로로페닐)메탄온



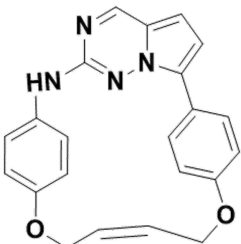
[0590]

[0591]

상응하는 아실 클로라이드를 사용하여 상기 실시예 31과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 88%). MS m/z: 540 [M+1].

[0592]

실시예33: (2Z,7Z)-5,10-다이옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로데카판-7-엔



[0593]

[0594]

단계 1) 4-(2-((4-하이드록시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페놀

[0595]

상기 실시예 1의 단계 1에서 제조된 화합물에 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 4와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 62%). MS m/z: 319 [M+1].

[0596]

단계 2) N,7-비스(4-(알릴옥시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-아민의 제조

[0597]

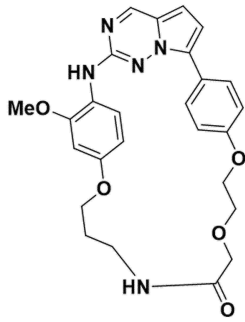
4-(2-((4-하이드록시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페놀을 다이메틸포름아마이드 (5 ml)에 용해하고, 포타슘 카보네이트 (5 당량)과 알릴 브로마이드 (3 당량)를 가한 후 50 °C에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 에틸 아세테이트로 용해하고, 포화염수로 세척하였다. 결과로 얻어진 유기층을 무수황산

나트륨으로 건조한 뒤 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 78%). MS m/z: 399 [M+1].

[0598] 단계 3) (2¹Z,7Z)-5,10-다이옥사-3-아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로 데카판-7-엔의 제조

[0599] N,7-비스(4-(알틸옥시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-아민을 톨루엔 (10 ml)에 녹히고, Grubbs 제 2 촉매 (10 mol%)를 가하고, 100 °C에서 40 시간 교반시켰다. 반응이 완결되면 감압 증류한 뒤 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 12%). MS m/z: 371 [M+1].

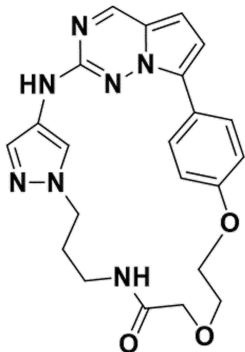
[0600] 실시예34:(Z)-4²-메톡시-5,12,15-트라이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로펜타데카판-10-온



[0601]

[0602] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 24과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 490 [M+1].

[0603] 실시예35:(2¹Z,4⁴E)-4¹H-11,14-다이옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카판-9-온



[0604]

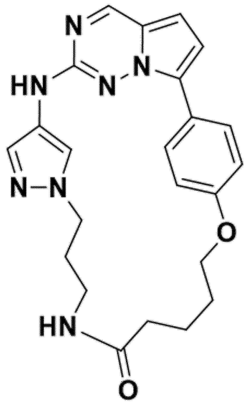
[0605] 단계 1) 에틸 2-(2-(4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)펜옥시)에톡시)아세테이트의 제조

[0606] tert-부틸 (3-(4-아미노펜옥시)프로필)카바메이트를 사용하여 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다 (수율: 58%). MS m/z: 376 [M+1].

[0607] 단계 2) (2¹Z,4⁴E)-4¹H-11,14-다이옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카판-9-온의 제조

[0608] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 1의 단계 4에서 7과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 434 [M+1].

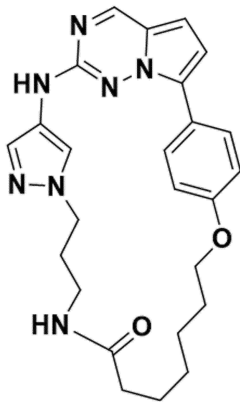
[0609] 실시예36: (2¹Z,4⁴E)-4¹H-14-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로테트라데카판-9-온



[0610]

[0611] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 25과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 432 [M+1].

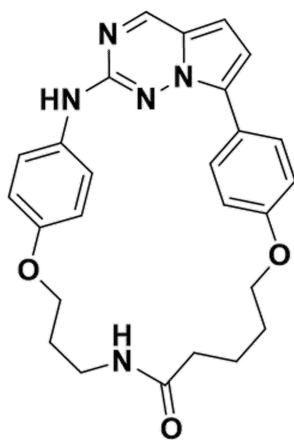
[0612] 실시예37: (2¹Z,4⁴E)-4¹H-16-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피플로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤제나사이클로헥사데카판-9-온



[0613]

[0614] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 24과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 460 [M+1].

[0615] 실시예38: (Z)-5,15-다이옥사-3,9-다이아자-2(7,2)-피플로[2,1-f][1,2,4]트리아지나-1,4(1,4)-다이벤제나사이클로헥사데카판-10-온

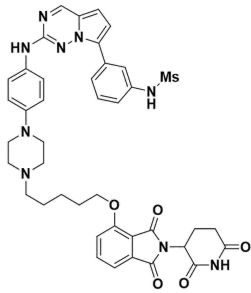


[0616]

[0617] 상응하는 아닐린을 사용하여 상기 실시예 25과 동일한 공정을 수행하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 458 [M+1].

[0618] 실시예 39: N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피

페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0619]

[0620]

단계 1: N-(3-(2-c클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드

[0621]

7-브로모-2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 (1.0 g, 4.31 mmol)과 (3-(메틸설폰아마이드)페닐)보로닉 에시드 (972 mg, 4.53 mmol)를 1,4-다이옥세인 (28 mL)과 2.0 N 탄산소듐 (13 mL) 녹인 후, t-ButylXphos (182 mg, 0.43 mmol)를 가하였다. 10 분간 혼합물에 질소를 흐르게 한 후, Pd(PPh₃)Cl₂ (302 mg, 0.43 mmol) 를 가한 후 60 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 이 여과액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물 (1.1 g, 86% 수율)을 얻었다. MS m/z: 323 [M+1].

[0622]

단계 2: tert-부틸4-(4-((7-(3-(메틸설폰아마이드)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트

[0623]

N-(3-(2-c클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드 (1.0 g, 3.11 mmol)을 sec-부탄올 17 mL에 녹인 후, 탄산칼슘 (1.8 g, 12.8 mmol)과 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 (861 mg, 3.11 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합용액에 질소를 10분 동안 흘려 준 후 Pd₂(dba)₃ (570 mg, 0.62 mmol)과 Xphos (300 mg, 0.62 mmol)를 넣어 주었다. 반응 혼합용액을 80 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 여과액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물 (1.17 g, 67% 수율)을 얻었다. MS m/z: 564 [M+1].

[0624]

단계 3: N-(3-(2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드

[0625]

tert-부틸4-(4-((7-(3-(메틸설폰아마이드)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트 (0.1 g, 0.18 mmol)을 다이클로로메세인 (2 mL)에 녹인 후, 트라이플루오르아세트 에시드 (0.3 ml)를 첨가하였다. 반응이 완결되면, 감압 하에 건조하여, 정제없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z: 464 [M+1].

[0626]

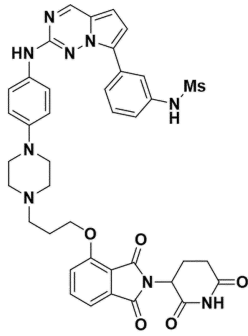
단계 4: N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로 [2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드

[0627]

N-(3-(2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드 (100 mg, 0.22 mmol), 포타시움 아이오다이드 (73 mg, 0.22 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.66 mmol) 및 4-((5-브로모 펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 (186 mg, 0.44 mmol)을 다이메틸포름아마이드 (2 mL)에 녹인다. 반응 혼합용액을 60 °C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 묽힌 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물 (101 mg, 57% 수율)을 얻었다. MS m/z: 806 [M+1].

[0628]

실시예 40: N-(3-(2-((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



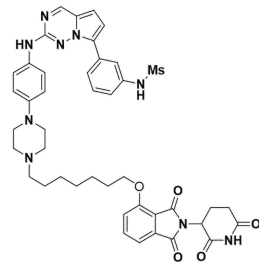
[0629]

[0630]

실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((5-브로모프로필)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

[0631]

실시예 41: N-(3-(2-((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드



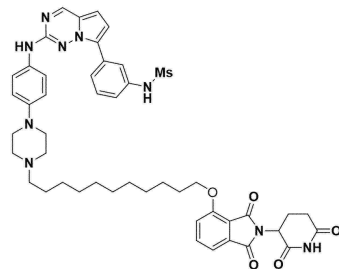
[0632]

[0633]

실시예 1의 단계 4에서 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

[0634]

실시예 42: N-(3-(2-((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)운데실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드



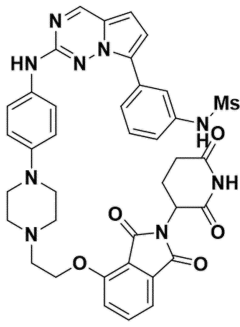
[0635]

[0636]

실시예 1의 단계 4에서 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((5-브로모운데실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

[0637]

실시예 43: N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설펜아마이드



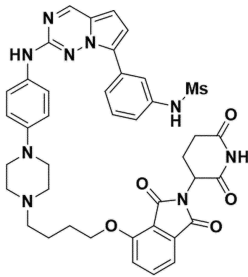
[0638]

[0639]

실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((5-브로모에틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 1의 실험방법과 동일하다.

[0640]

실시예 44: N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)뷰틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설폰아마이드



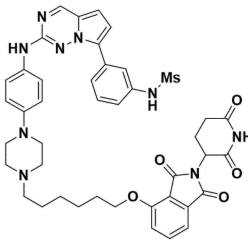
[0641]

[0642]

실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((5-브로모뷰틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

[0643]

실시예 45: N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설폰아마이드



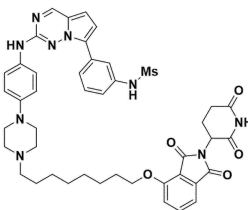
[0644]

[0645]

실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((5-브로모헥실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

[0646]

실시예 46: N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탈설폰아마이드



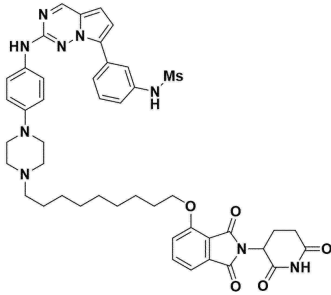
[0647]

[0648]

실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모헨틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신

4-((5-브로모옥틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

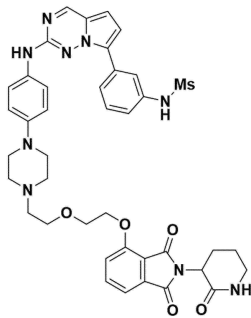
[0649] 실시예 47: N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0650]

[0651] 실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((5-브로모노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

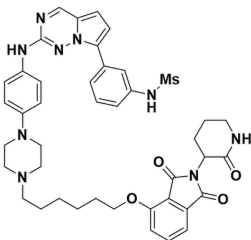
[0652] 실시예 48: N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0653]

[0654] 실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

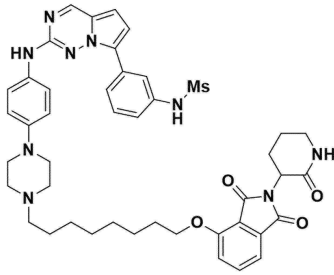
[0655] 실시예 49: N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0656]

[0657] 실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((6-브로모헥실)옥시)-2-(2-옥소사이클로헥실)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

[0658] 실시예 50: N-(3-(2-((4-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



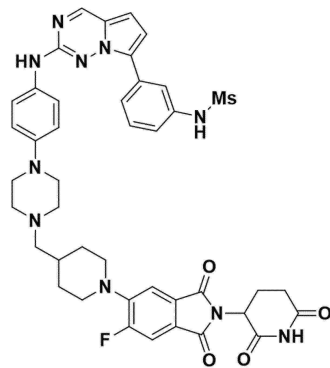
[0659]

[0660]

실시예 39의 단계 4에서 4-((5-브로모헵틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-((6-브로모옥틸)옥시)-2-(2-옥소사이클로헥실)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실시예 39의 실험방법과 동일하다.

[0661]

실시예 51: N-(3-(2-((4-(4-((1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



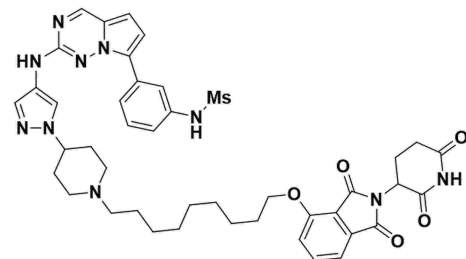
[0662]

[0663]

N-(3-(2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드 (100 mg, 0.22 mmol), 1-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카발이 하이드 (128 mg, 0.33 mmol) 및 아세트 에시드 (1 방울) 을 다이클로로메세인 (2 mL)에 녹인다. 소듐 트리아아 세톡시보로하이드라이드 (140 mg, 0.66 mmol)을 첨가 후, 반응 혼합용액을 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 물을 가하여 반응을 종결하고, 다이클로로메세인으로 옮긴 후, 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물 (113 mg, 62% 수율)을 얻었다. MS m/z: 835 [M+1].

[0664]

실시예 52:N-(3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0665]

[0666]

단계 1: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온

[0667]

4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (1.5 g, 7.61 mmol), 포타시움 아이오다이드 (2.5 g, 15.22 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (4 mL, 22.83 mmol) 및 4-((9-브로모노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 (186 mg, 0.44 mmol)을 다이메틸포름아마이드 (15 mL)에 녹인다. 반응 혼합용액을 60 °C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 옮긴 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물을 얻었다. MS m/z:

595 [M+1].

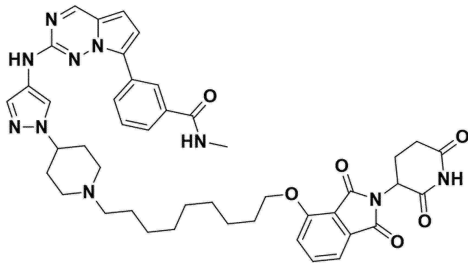
[0668] 단계 2: 4-((9-(4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온

[0669] 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-나이트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온 (1 g, 1.68 mmol)을 에틸아세테이트 (20 mL) 녹인 후, Pd/C (100 mg)을 첨가하였다. 수소기체를 채운 풍선 압력하에 실온에서 하루 교반하였다. 이 반응 혼합용액을 셀리트르 여과하여 농축하였다. 목적화합물 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS m/z : 565 [M+1].

[0670] 단계 3: N-(3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드

[0671] 실시예 1의 단계 2에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 4-((9-(4-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. MS m/z : 851 [M+1].

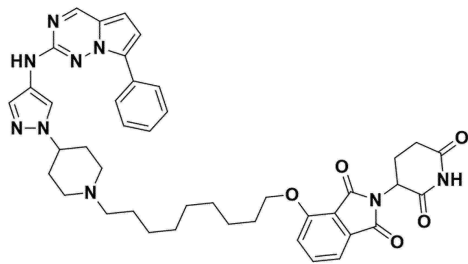
[0672] 실시예 53: 3-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-N-메틸벤즈아마이드



[0673]

[0674] 실시예 39의 단계 1에서 (3-(메틸설포아마이드)페닐)보로닉 에시드 대신 (3-(메틸카바모일)페닐)보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

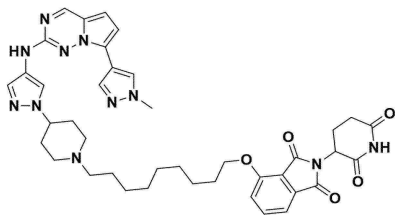
[0675] 실시예 54: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-아이온



[0676]

[0677] 실시예 39의 단계 1에서 (3-(메틸설포아마이드)페닐)보로닉 에시드 대신 페닐보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

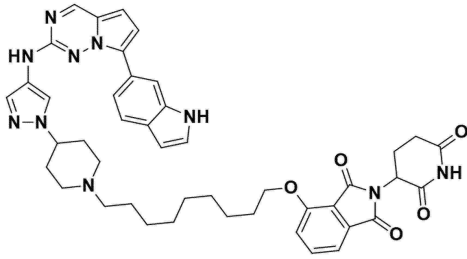
[0678] 실시예 55: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온



[0679]

[0680] 실시예 39의 단계 1에서 (3-(메틸설포아마이드)페닐)보로닉 에시드 대신 (1-메틸-1H-피라졸-4-일)보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

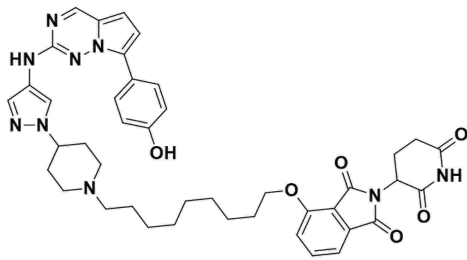
[0681] 실시예 56: 4-((9-(4-(4-((7-(1H-인돌-6-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0682]

[0683] 실시예 39의 단계 1에서 (3-(메틸설포아마이드)페닐)보로닉 에시드 대신 (1H-인돌-6-일)보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

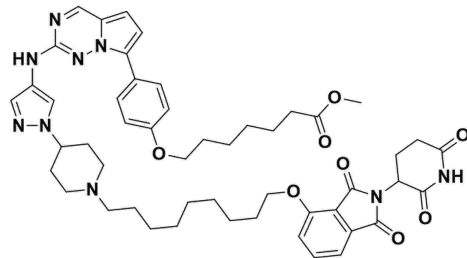
[0684] 실시예 57: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-((7-(4-하이드록시페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)노닐)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온



[0685]

[0686] 실시예 39의 단계 1에서 (3-(메틸설포아마이드)페닐)보로닉 에시드 대신 (4-하이드록시페닐)보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

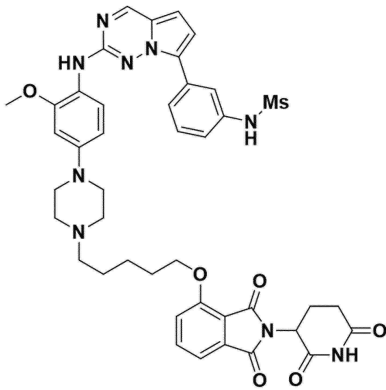
[0687] 실시예 58: 메틸-7-(4-(2-((1-(1-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페녹시)헵타노에이트



[0688]

[0689] 실시예 52의 단계 3에서 N-(3-(2-c클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드 대신 메틸-7-(4-(2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페녹시)헵타노에이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0690] 실시예 59: N-(3-(2-((4-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



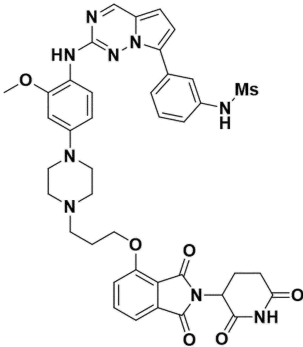
[0691]

[0692]

실시예 39의 단계 2에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0693]

실시예 60: N-(3-(2-(((4-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



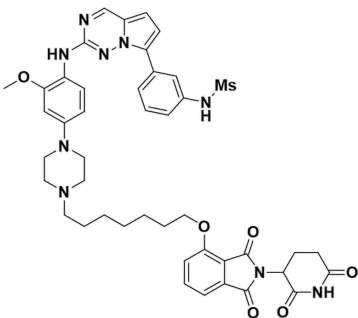
[0694]

[0695]

실시예 40에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0696]

실시예 61: N-(3-(2-(((4-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



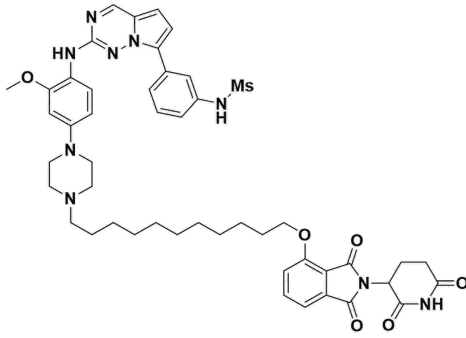
[0697]

[0698]

실시예 41에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0699]

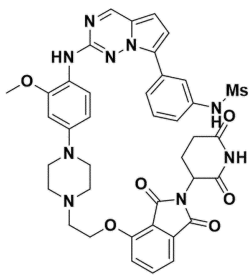
실시예 62: N-(3-(2-(((4-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)운데실)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0700]

[0701] 실시예 42에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

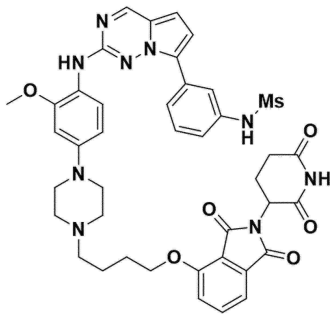
[0702] 실시예 63:N-(3-(2-((4-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인들린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0703]

[0704] 실시예 43에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

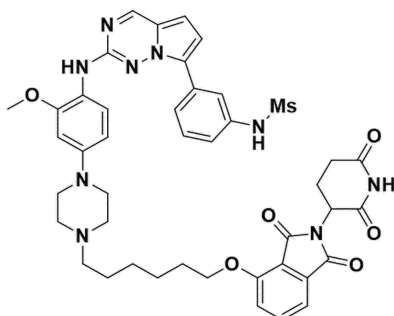
[0705] 실시예 64:N-(3-(2-((4-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인들린-4-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0706]

[0707] 실시예 44에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

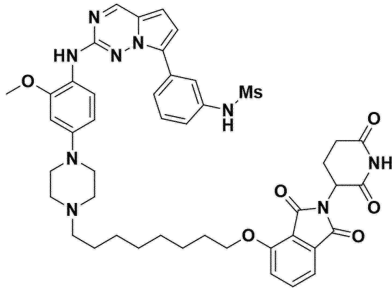
[0708] 실시예 65:N-(3-(2-((4-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인들린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0709]

[0710] 실시예 45에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

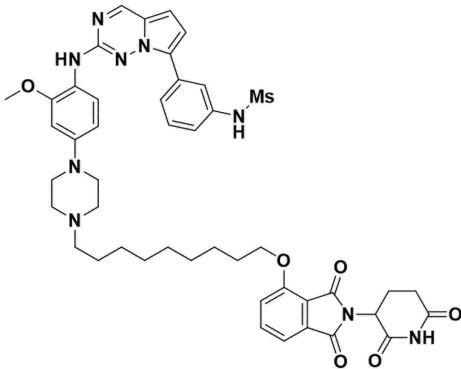
[0711] 실시예 66:N-(3-(2-((4-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0712]

[0713] 실시예 46에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0714] 실시예 67:N-(3-(2-((4-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드

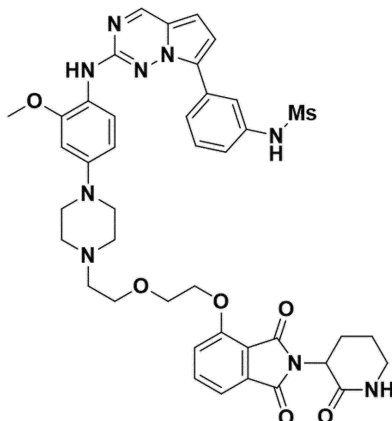


[0715]

[0716] 실시예 47에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0717] 실시예

68:N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드

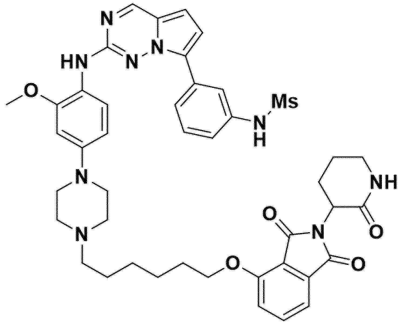


[0718]

[0719] 실시예 48에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0720] 실시예 69:N-(3-(2-((4-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-

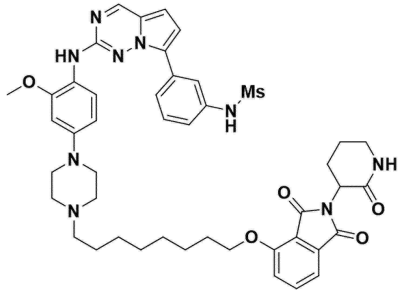
1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0721]

[0722] 실시예 49에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

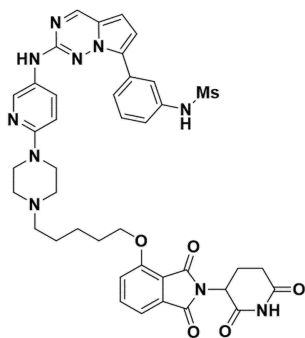
[0723] 실시예 70:N-(3-(2-((4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0724]

[0725] 실시예 50에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸-4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

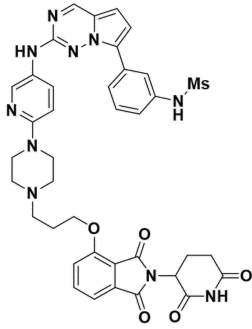
[0726] 실시예 71:N-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0727]

[0728] 실시예 51에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

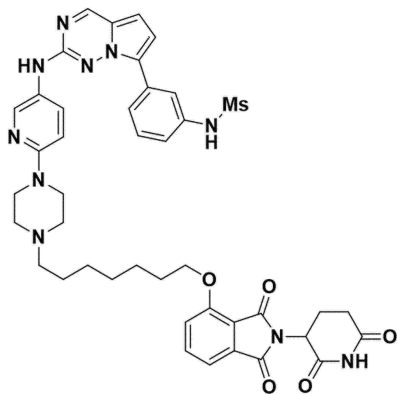
[0729] 실시예 72:N-(3-(2-((6-(4-(3-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0730]

[0731] 실시예 40에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

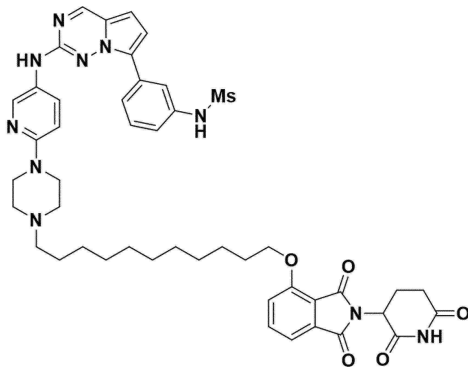
[0732] 실시예 73:N-(3-(2-((6-(4-(7-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헵틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0733]

[0734] 실시예 42에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

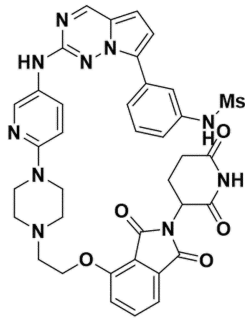
[0735] 실시예 74:N-(3-(2-((6-(4-(11-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)언데실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0736]

[0737] 실시예 43에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

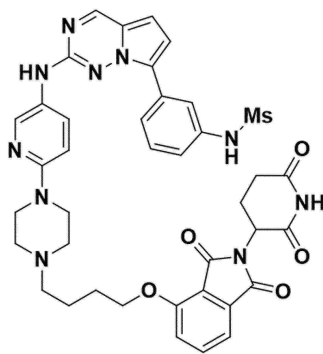
[0738] 실시예 75:N-(3-(2-((6-(4-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드



[0739]

[0740] 실시예 44에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

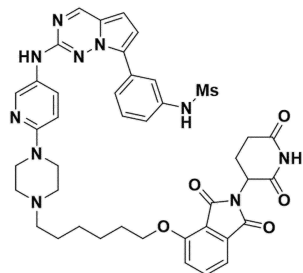
[0741] 실시예 76:N-(3-(2-((6-(4-(4-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0742]

[0743] 실시예 45에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

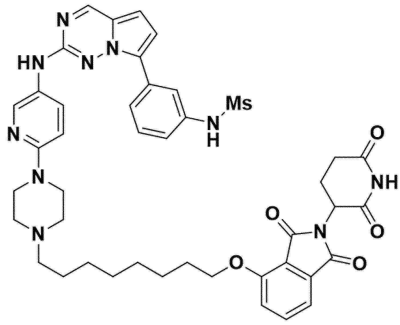
[0744] 실시예 77:N-(3-(2-((6-(4-(6-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0745]

[0746] 실시예 46에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

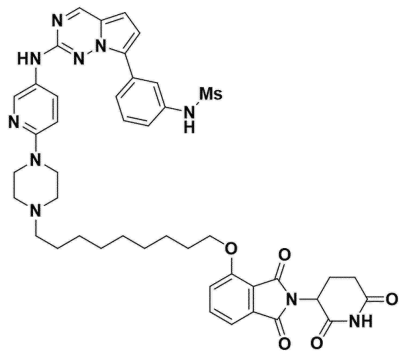
[0747] 실시예 78:N-(3-(2-((6-(4-(8-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0748]

[0749] 실시예 47에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

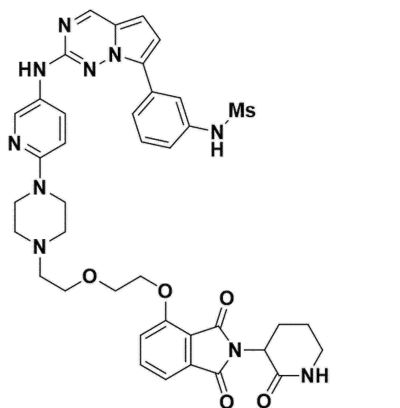
[0750] 실시예 79:N-(3-(2-(((6-(4-(9-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소인돌린-4-일)옥시)노닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0751]

[0752] 실시예 48에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

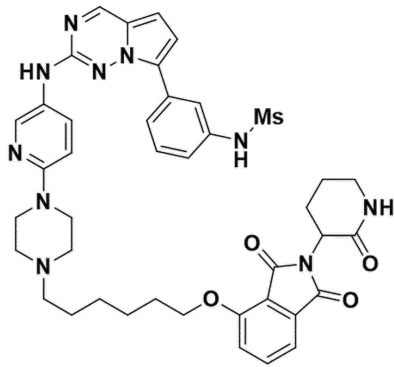
[0753] 실시예 80:N-(3-(2-(((6-(4-(2-(2-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0754]

[0755] 실시예 49에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0756] 실시예 81:N-(3-(2-(((6-(4-(6-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)헥실)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



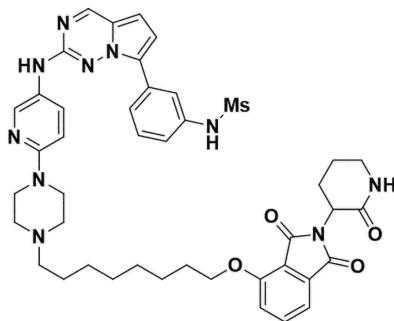
[0757]

[0758]

실시예 50에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0759]

실시예 82:N-(3-(2-((6-(4-(8-((1,3-다이옥소-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-4-일)옥시)옥틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



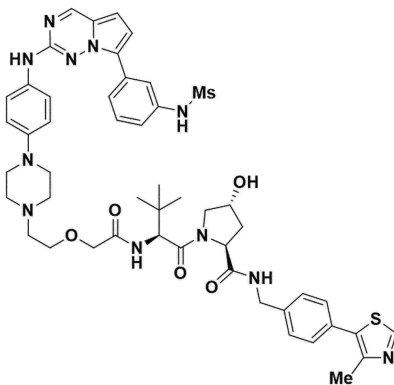
[0760]

[0761]

실시예 51에서 tert-부틸4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-부틸4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0762]

실시예 83:(2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미노)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아마이드



[0763]

[0764]

단계 1: 에틸-2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸셀폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트레이트

[0765]

N-(3-(2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드 (100 mg, 0.22 mmol), 포타시움 아이오다이드 (73 mg, 0.22 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.66 mmol) 및 에틸-2-(2-클로로에톡시)에세테이트 (73 mg, 0.44 mmol)을 다이메틸포름아마이드 (2 mL)에 녹였다. 반응 혼합용액을 60 °C에서 24 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 에틸아세트이트로 묶인 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물 (99 mg, 76% 수율)을 얻었다. MS m/z: 594 [M+1].

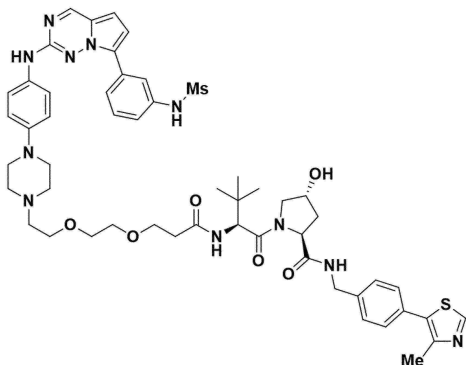
[0766] 단계 2: 2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트 에시드

[0767] 에틸-2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트에이트 (99 mg, 0.17 mmol)를 테트로하이드로퓨란 (1 mL), 메탄올 (1 mL), 물(1 mL)에 녹인 후, LiOH-H₂O (15 mg 0.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 묶인 후 1 N 염화수소 수용액으로 중화하여 pH 5를 만든 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하여 목표화합물 (92 mg, 94% 수율)을 얻었다. 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. MS m/z : 566 [M+1].

[0768] 단계 3: (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사아마이드

[0769] 2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트 에시드 (92 mg, 0.16 mmol), PyBOP (166 mg, 0.32 mmol) 및 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-다이메틸뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사아마이드 (103 mg, 0.24 mmol)을 다이메틸로름아마이드 (2 mL)에 녹인 후, 다이아이소프로필에틸아민 (0.1 mL, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 묶인 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물 (88 mg, 56% 수율)을 얻었다. MS m/z: 978 [M+1].

[0770] 실시예 84: (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사아마이드



[0771]

[0772] 단계1: tert-뷰틸-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판네이트

[0773] 실시예 45의 단계 1에서 에틸-2-(2-클로로에톡시)에세테이트 대신 tert-뷰틸-3-(2-(2-아이오도에톡시)에톡시)프로판오에이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

[0774] 단계 2: 3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판노익 에시드

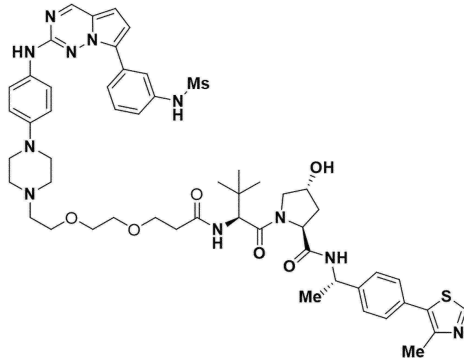
[0775] 실시예 1의 단계 3에서 tert-뷰틸4-(4-((7-(3-(메틸설폰아마이드)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-카복실레이트 대신 tert-뷰틸-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판네이트를 사용한 것을 제외하고, 실험 방법은 동일하다.

[0776] 단계 3: (2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메탄설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사아마이드

[0777] 실시예 45의 단계 3에서 2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판네이트를 사용한 것을 제외하고, 실험 방법은 동일하다.

노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트 에시드 대신 3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로파노익 에시드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다.

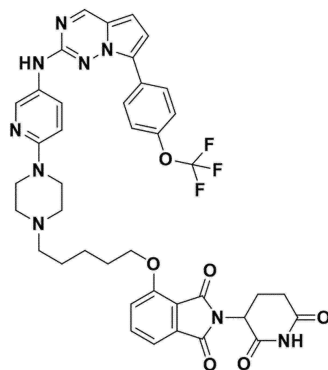
[0778] 실시예 85: 2S,4R)-1-((S)-3,3-다이메틸-2-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아미도)뷰타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사아마이드



[0779]

[0780] 실시예 84의 단계 3에서 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-다이메틸뷰타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사아마이드 대신 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-다이메틸뷰타노일)-4-하이드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸사이아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다.

[0781] 실시예 86: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온



[0782]

[0783] 단계 1) 2-브로모-7-(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진

[0784] 실시예 39의 단계1에서 (3-(메틸설포아마이드)페닐)보로닉 에시드 (972 mg, 4.53 mmol) 대신(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. MS m/z: 359 [M+1]

[0785] 단계 2) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-나이트로피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온의 제조

[0786] 1-(5-나이트로피리딘-2-일)피페라진 (1 당량), 4-((5-브로모펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 (1.2 당량), 포타슘아이오다이드 (1 당량), 다이아이스프로필에틸아민 (2.5 당량)을 다이메틸포름아미드에 녹였다. 반응 혼합용액을 65 °C에서 2 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 에틸아세테이트로 물고, 소금물로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 550 [M+1].

[0787] 단계 3) 4-((5-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 제조

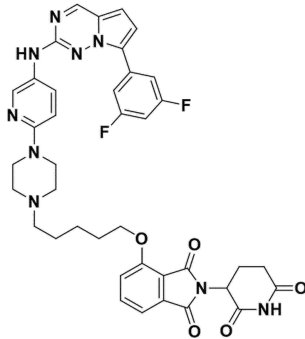
[0788] 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-나이트로피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온 (1 당량), 암모늄클로라이드 (10 당량), 철가루 (10 당량)을 테트라하이드로퓨란/메탄올/물 (4:2:

1)에 넣어 녹였다. 반응 혼합용액을 80 °C에서 1 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 에틸아세테이트로 묽히고, 소듐바이카보네이트 수용액, 소금물 순으로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. MS m/z: 520 [M+1].

[0789] 단계 4) 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온

[0790] 2-클로로-7-(4-(트라이플루오르메톡시)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 (1 당량)을 sec-부탄올/톨루엔 (1:1)에 녹인 후, 탄산칼슘 (4 당량)과 4-((5-(4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온 (1 당량)을 첨가하였다. 이 혼합용액에 질소를 10분 동안 흘려 준 후 Pd₂(dba)₃ (0.1 당량)과 Xphos (0.1 당량)를 넣어 주었다. 반응 혼합용액을 85 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 여과액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 798 [M+1]

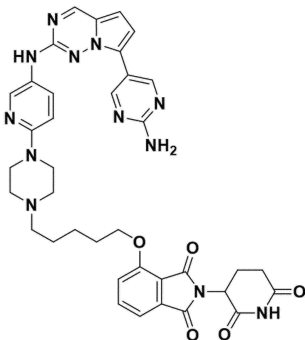
[0791] 실시예87: 4-((5-(4-(5-((7-(3,5-다이플루오르페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0792]

[0793] 실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 (3,5-다이플루오르페닐)보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 750 [M+1]

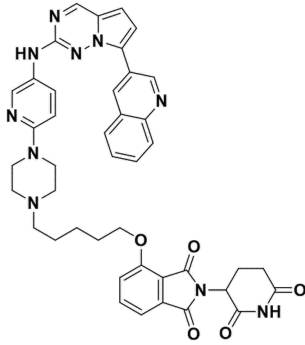
[0794] 실시예88: 4-((5-(4-(5-((7-(2-아미노피리딘-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0795]

[0796] 실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 (2-아미노피리미딘-5-일)보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 731 [M+1]

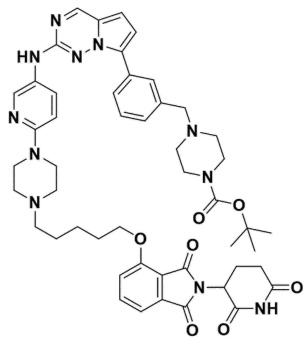
[0797] 실시예89: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(퀴놀린-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온



[0798]

[0799] 실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 퀴놀린-3-일보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 765 [M+1]

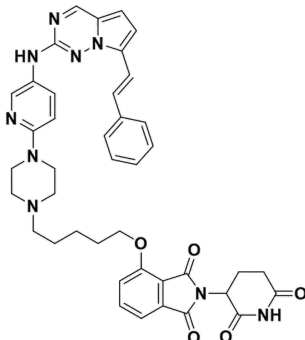
[0800] 실시예90: *tert*-부틸4-(3-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트



[0801]

[0802] 실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 *tert*-부틸4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로네-2-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 913 [M+1]

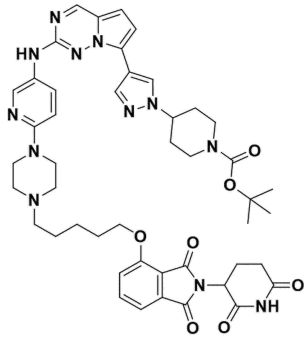
[0803] 실시예91: (*E*)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-스티릴피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온



[0804]

[0805] 실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 *tert*-부틸(*E*)-스티릴보로닉에시드를 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 740 [M+1]

[0806] 실시예92: *tert*-부틸4-(4-(2-((6-(4-(5-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트



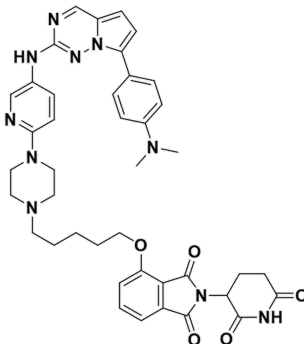
[0807]

[0808]

실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 tert-부틸4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로렌-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 888 [M+1]

[0809]

실시예93:4-((5-(4-(5-((7-(4-(다이메틸아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



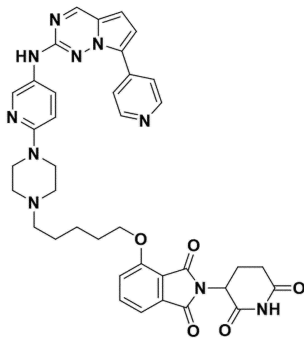
[0810]

[0811]

실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 N,N-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사다이보로렌-2-일)아닐린을 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 757 [M+1]

[0812]

실시예94: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(피리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온



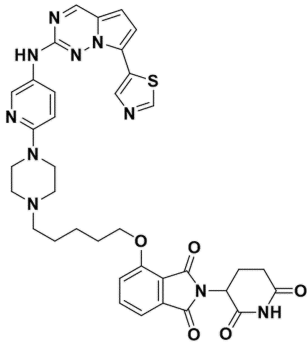
[0813]

[0814]

실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 피리딘-4-일보로닉 에시드를 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 715 [M+1]

[0815]

실시예95:2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(사이아졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온

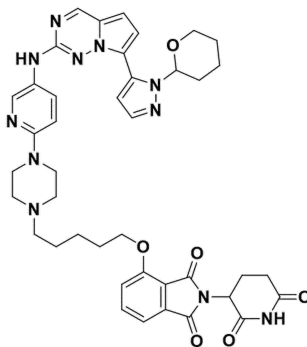


[0816]

[0817] 실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로렌-2-일)시아아졸을 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 721 [M+1]

[0818]

실시예96: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온

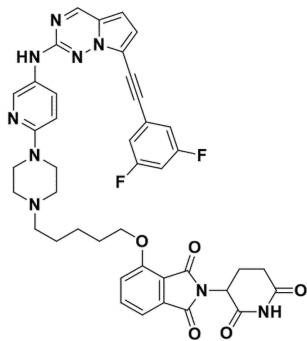


[0819]

[0820] 실시예 86의 단계 1에서 (4-(트라이플루오르메톡시)페닐)보로닉 에시드 대신 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로렌-2-일)-1H-피라졸을 사용한 것을 제외하면 실험방법은 동일하다. MS m/z: 788 [M+1]

[0821]

실시예 97: 4-((5-(4-(5-((7-((3,5-다이플루오르페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0822]

[0823] 단계 1) 2-클로로-7-((3,5-다이플루오르페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진의 제조

[0824]

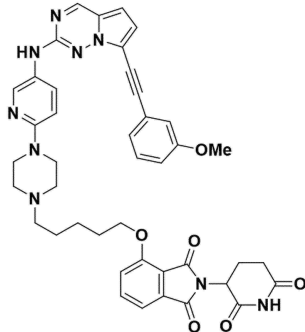
7-브로모-2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 (1 당량), 1-에틸-3,5-다이플루오르벤젠 (1.5 당량), 쿠퍼아이오다이드 (0.1 당량), 다이아이소프로필아민 (3 당량), PdCl₂(Ph₃)₂ (0.1 당량) sec-부탄올/톨루엔 (1:1)에 녹였다. 이 반응 혼합용액에 질소를 10분 동안 흘려 준 후, 85 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 여과액을 에틸아세테이트로 씻은 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 290 [M+1]

[0825]

단계 2) 4-((5-(4-(5-((7-((3,5-다이플루오르페닐)에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 제조

[0826] 실시예 86의 단계 4에서 2-클로로-7-(4-(트라이플루오르메톡시) 페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진 대신 2-chloro-7-((3,5-difluorophenyl) ethynyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine 을 사용한 것을 제외하고, 실시예 86의 단계 4의 실험방법과 동일하다. MS m/z: 774 [M+1]

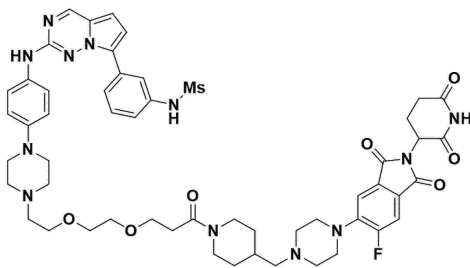
[0827] 실시예 98: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-4-((5-(4-(5-((7-((3-메톡시페닐)에틸닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)아미노)피리딘-2-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)아이소인돌린-1,3-다이온



[0828]

[0829] 실시예 97에서 1-에틸닐-3,5-다이플루오르벤젠대신 1-ethynyl-3-methoxybenzene 을 사용한 것을 제외하고 실험 방법은 동일하다. MS m/z: 678 [M+1]

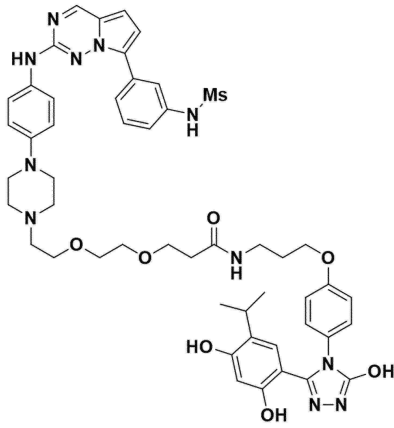
[0830] 실시예 99: N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르-1,3-다이옥소아이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0831]

[0832] 3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판오익 에시드 (60 mg, 0.10 mmol), EDCI (56 mg, 0.29 mmol), HOAt (40 mg, 0.29 mmol)를 다이메틸로름아마이드 (2 mL)에 녹인 후, 다이아이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 실온에서 30분 교반한 후, 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(50 mg, 0.11 mmol)을 첨가 후, 50 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 다이클로로메세인으로 묶인 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 1064 [M+1].

[0833] 실시예 100: N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페노시)프로필)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드



[0834]

[0835]

[0836]

[0837]

[0838]

[0839]

[0840]

[0841]

[0842]

[0843]

[0844]

단계 1) *t*-부틸 (3-(4-나이트로페녹시)프로필)카바메이트의 제조

4-나이트로페놀 (4 g, 28.75 mmol)과 *t*-부틸 (3-브로모프로필)카바메이트 (8.22 g, 34.505 mmol)를 아세트나이트릴 9.6 mL에 녹인 후, 탄산칼륨 (7.95 g, 57.51 mmol)을 가하였다. 반응 용액을 80 °C에서 20 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 여과액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하여 농축하였다. 정제없이 다음 반응에 사용하였다. MS *m/z*: 297 [M+1].

단계 2) *t*-부틸 (3-(4-아미노페녹시)프로필)카바메이트의 제조

t-부틸 (3-(4-나이트로페녹시)프로필)카바메이트 (6 g, 22.53 mmol)를 아세트나이트릴 (45 mL)에 녹인 후, Pd/C (10% wt, 600 mg)를 가하였다. 수소 가압 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (4.01 g, 67% 수율)을 얻었다. MS *m/z*: 267 [M+1].

단계 3) *t*-부틸 (3-(4-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)사이도아마이도)페녹시)프로필)카바메이트의 제조

2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조다이싸이오익 에시드 (3.4 g, 14.9 mmol)를 N, N-다이메틸포름아마이드 12 mL에 녹인 후, 탄산수소나트륨 (3.78 g, 44.97 mmol)과 소듐 클로로아세테이트 (2.6 g, 22.48 mmol)를 0 °C에서 가하였다. *t*-부틸 (3-(4-아미노페녹시)프로필)카바메이트 (972 mg, 4.53 mmol)를 N, N-다이메틸포름아마이드 12 mL에 녹여서 적가한 후, 70 °C에서 2 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 반응액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (5.2 g, 75% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.41 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 3.98 (t, 3.13 - 3.01 (m, 3H), 1.83 (p, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.16 (d, 6H). MS *m/z*: 461 [M+1].

단계 4) *tert*-부틸 (3-(4-(7-하이드록시-6-아이소프로필-2-옥소-4-싸이옥소-2H-벤조[e][1,3]옥사진-3(4H)-일)페녹시)프로필)카바메이트의 제조

2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조다이싸이오익 에시드 (5.1 g, 11.01 mmol)을 테트라하이드로퓨란 22 mL에 녹인 후, 카르보닐디이미다졸 (3.57 g, 22.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 4 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 반응액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하여 농축하였다. 정제없이 다음 반응에 사용하였다. MS *m/z*: 487 [M+1].

단계 5) *t*-부틸 (3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)카바메이트의 제조

tert-부틸 (3-(4-(7-하이드록시-6-아이소프로필-2-옥소-4-싸이옥소-2H-벤조[e][1,3]옥사진-3(4H)-일)페녹시)프로필)카바메이트 (5.6 g, 11.50 mmol)을 무수 에탄올 (57 mL)에 녹인 후, 하이드라진 하이드레이트 (1.15 g, 22.995 mmol)를 첨가하였다. 반응이 완결되면, 반응액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (3.86 g, 69% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.85 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H),

6.95 - 6.85 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.12 - 2.87 (m, 3H), 1.80 (p, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.98 (d, 6H). MS m/z: 485 [M+1].

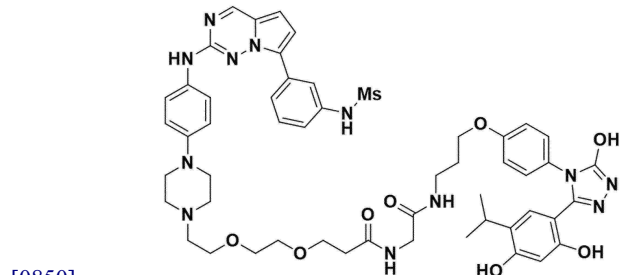
[0845] 단계 6) 4-(4-(4-(3-아미노프로폭시)페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올의 제조

[0846] *t*-부틸 (3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)카바메이트 (2.75 g, 6.19 mmol)를 다이클로로메세인 (30 mL)에 녹인다. 0 °C에서 4M HCl 1,4-다이옥세인 (27 mL)를 가하였다. 상온에서 4 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 감압 하에 건조하였다. 정제없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 3H), 1.99 (p, 2H), 0.99 (d, 6H). MS m/z: 385 [M+1].

[0847] 단계 7) *N*-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드

[0848] 실시예 99에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 2-아미노-*N*-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아세트아마이드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 991 [M+1].

[0849] 실시예 101:*N*-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드



[0850]

[0851] 단계 1) *tert*-부틸(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥사에틸)카바메이트

[0852] 4-(4-(4-(3-아미노프로폭시)페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올 (500 mg, 1.10 mmol), (*t*-부톡시카보닐)글라이신 (175 mg, 1.51 mmol)을 다이메틸포름아마이드 (3.7 mL)에 녹인 후, 0 °C에서 다이아이소프로필에틸아민 (0.76 mL, 4.39 mmol)을 천천히 적가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 다이클로로메세인으로 옮기고, 소금물로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 495 mg (수율: 83%)를 얻었다. MS m/z: 542 [M+1].

[0853] 단계 2) 2-아미노-*N*-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아세트아마이드

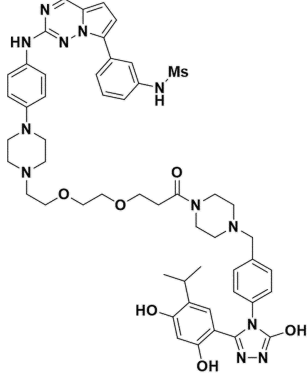
[0854] 2-아미노-*N*-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아세트아마이드 (495 mg)을 다이클로로메세인 5 mL에 녹인 후, 0 °C에서 4 M 염산-다이옥세인 용액 (5 mL) 천천히 적가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 감압 증류하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 442 [M+1].

[0855] 단계 3) *N*-(2-((3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)-3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로판아마이드

[0856] 실시예 99에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린

린-1,3-다이온대신 2-아미노-N-(3-(4-(3-(2,4-아디하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아세타마이드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1048 [M+1].

[0857] 실시예 102: N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소페닐프로필)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메타설포아마이드



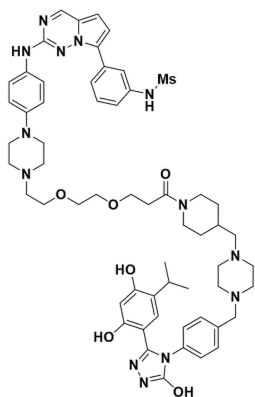
[0858] 단계 1) 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올의 제조

[0860] 실시예 100의 단계 3에서 t-부틸 (3-(4-아미노페녹시)프로필)카바메이트 (972 mg, 4.53 mmol) 대신 t-부틸(4-아미노벤질)피페라진-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 410 [M+1].

[0861] 단계 2) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소페닐프로필)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메타설포아마이드

[0862] 실시예 99에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온대신 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1016 [M+1].

[0863] 실시예 103: N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0864] 단계 1) 4-(5-하이드록시-4-(4-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올의 제조

[0866] 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올 (300 mg, 0.73 mmol), tert-부틸4-포밀피페리딘-1-카복실레이트 (312 mg, 1.47 mmol), 아세트익에시드 (4 mg, 0.07 mmol)를 다이클로로에세인 (5 mL)에 묽히고, 0 °C에서 소듐 트리아아세톡시보로하이드라이드 (309 mg, 1.47 mmol)을 천천히 적가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 다이클로로메테인으로 묽히고, 소듐 바이카보네이트로 중화시켰다. 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한

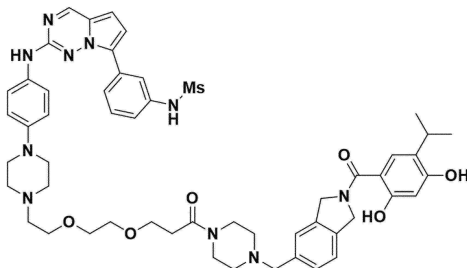
뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (360 mg, 67% 수율)을 얻었다. MS m/z: 609 [M+1].

[0867] 단계 2) 4-(5-하이드록시-4-(4-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올 (360 mg)을 다이클로로메세인 4 mL에 녹인 후, 0 °C에서 4 M 염산-다이옥세인 용액 (4 mL) 천천히 적가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 감압 증류하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 509 [M+1].

[0868] 단계 3) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드

[0869] 실시예 99에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-(5-하이드록시-4-(4-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1113 [M+1].

[0870] 실시예 104: N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐) 메탄설폰아마이드



[0871] 단계 1) 1-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)에텐-1-온의 제조

[0872] 4-아이소프로필벤젠-1,3-다이올 (121 mg, 0.80 mmol)에 보론티라이플루라이드 다이에틸 이서레이트 (0.6 mL)을 첨가한 후, 실온에서 아세트익에이드 (48 mg, 0.80 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 90 °C에서 4 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 소듐아세트익 수용액을 첨가하여 2.5 시간 격렬하게 교반 후, 여과하여 얻어진 고체를 건조하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 195 [M+1].

[0873] 단계 2) 1-(2,4-비스(벤질옥실)-5-아이소프로필페닐)에텐-1-온

[0874] 1-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)에텐-1-온 (115 mg, 0.59 mmol), 벤질브로마이드 (236 mg, 1.38 mmol), 포타슘카보네이트 (204 mg, 1.48 mmol)에 아세토나이트릴 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 80 °C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 아세토나이트릴 감압 증류한 후, 물을 첨가하여 생성된 고체를 여과하여 얻어진 고체를 건조하였다. 그 후 헥세인을 이용하여 닦아주어 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 375 [M+1].

[0875] 단계 3) 2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조익 에시드

[0876] 1-(2,4-비스(벤질옥실)-5-아이소프로필페닐)에텐-1-온 (1.5 g, 4.01 mmol), 소듐하이드록사이드 수용액 (1.60 g, 40.10 mmol)을 1,4-다이옥세인 (15 mL)/물 (15 mL)에 녹인 후, 브로민 (0.04 mL, 0.80 mmol)을 천천히 적가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 염화수소 수용액을 사용하여 pH를 2로 조정하여 생긴 고체를 필터하여 물로 씻어주고, 건조하여 표제화합물을 얻었다. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.57 (s, 1H), 7.55-7.28 (m, 10H), 6.89 (s, 1H), 5.20 (s, 4H), 3.24-3.13 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 6H). MS m/z: 377 [M+1].

[0877] 단계 4) (2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필페닐)(5-브로모아이소인돌린-2-일)메탄온의 제조

[0878] 2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조익 에시드 (138 mg, 0.37 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 (140 mg, 0.73 mmol), 하이드록시벤조트리아졸 (100 mg, 0.74 mmol)을 다이메틸포름아마이드 (1.5 mL)에 녹였다. 반응 혼합용액을 상온에서 10 분간 교반한 후, 0 °C에서 반응 혼합용액에 다이아이소프로필에틸아민 (0.260 mL, 1.47 mmol)을 넣고 5-브로모아이소인돌린 (95 mg, 0.4 mmol)을 천천히 첨가했다. 반응 혼합

용액을 실온에서 8 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 묽힌 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (205 mg, 64% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.18 (m, 13H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.19 (s, 4H), 4.76 (d, J=13.9, 2H), 4.51 (d, J=16.3, 2H), 3.27-3.16 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). MS m/z: 556 [M+H].

[0880] 단계 5) 벤질 4-(트라이플루오로메틸보레이트)피페라진-1-카복실레이트 포타슘 염의 제조

[0881] 벤질 피페라진-1-카복실레이트 (100 mg, 0.45 mmol)과 포타슘(브로모메틸)트라이플루오로보레이트 (90 mg, 0.45 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL)에 녹인 후 혼합용액을 80 °C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응혼합용액을 식힌 후 농축시켰다. 농축된 반응혼합용액에 아세톤과 포타슘 카보네이트를 넣고 30 분간 교반 한 후 셀라이트에서 여과시킨 후 농축하여 표제화합물 (116mg, 76% 수율)을 얻었다. MS m/z: 301 [M-K].

[0882] 단계 6) 벤질 4-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트의 제조

[0883] (2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필페닐)(5-브로모아이소인돌린-2-일)메탄온 (100 mg, 0.18 mmol)과 벤질 4-(트라이플루오로메틸보레이트)피페라진-1-카복실레이트 포타슘 염 (61 mg, 0.18 mmol), XPhos (5 mg, 0.011 mmol), 세슘카보네이트 (176 mg, 0.54 mmol)를 반응용기에 넣고 질소환경에서 팔라듐 아세테이트 (1.2 mg, 0.0054 mmol)과 테트라하이드로퓨란 (0.9 mL)/물 (0.1 mL) 혼합용액을 가했다. 반응혼합용액을 80°C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 이 여과액을 에틸아세테이트로 묽힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (107 mg, 84% 수율)을 얻었다. MS m/z: 710 [M+H].

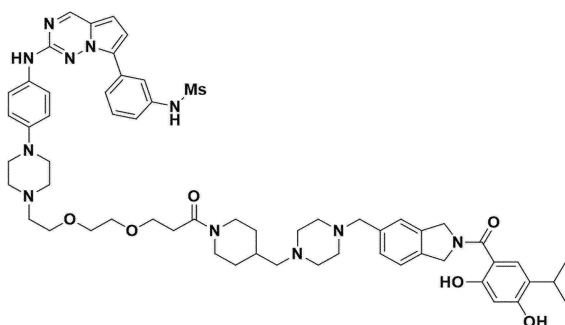
[0884] 단계 7) (2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)(5-(피페라진-1-일메틸)아이소인돌린-2-일)메탄온 염산염의 제조

[0885] 벤질 4-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 (100 mg, 0.25 mmol) 과 탄소에 흡착된 팔라듐하이드록사이드 (20 mg)를 테트라하이드로퓨란 (1 mL)/ 메탄올 (1 mL) 혼합용액에 녹인 후 수소로 가압하면서 12시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 이 여과액을 농축하였다. 농축된 여과액을 에틸아세테이트로 묽힌 후, 1N 염산용액을 가하고 여과시켜낸 고체를 에틸아세테이트로 2번 닦아 표제화합물 (80 mg, 74% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 7.35-7.14 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.76 (s, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 4H), 2.26 (s, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). MS m/z: 396 [M+H].

[0886] 단계 8) N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포나마이드

[0887] 실시예 99에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온대신 (2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)(5-(피페라진-1-일메틸)아이소인돌린-2-일)메테논을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1002 [M+1].

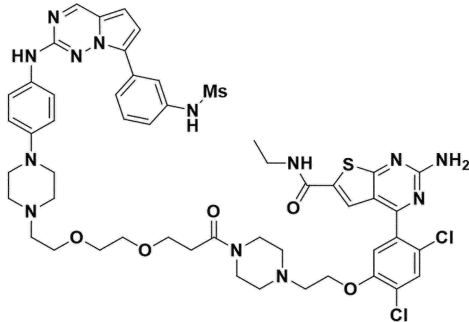
[0888] 실시예 105: N-(3-(2-((4-(4-(2-(2-(3-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포나마이드



[0889]

[0890] 실시예 99에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온대신 (2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)(5-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)아이소인돌린-2-일)메탄올을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1099 [M+1].

[0891] 실시예 106: 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(4-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설폰아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로파노일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드



[0892] 단계 1) N-(2,4-다이클로로-5-하이드록시페닐)아세트아마이드의 제조

[0894] N-(3-하이드록시페닐)아세트아마이드 (8 g, 52.9 mmol) 를 아세트에시드 (100 mL)로 묶인 후에 상온에서 사이오닐 클로라이드 (1.0 M in MC, 111 mL, 111 mmol)를 1 시간에 걸쳐 천천히 적하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 8 시간동안 교반하였다. 반응이 완결되면 얼음물을 첨가하여 생성된 고체를 필터하여 물로 씻어주었다. 50 °C에 건조하여 노란색 표제화합물 (수율 92%)로 얻었다.

[0895] 단계 2) N-(5-(벤질옥시)-2,4-다이클로로페닐)아세트아마이드의 제조

[0896] N-(2,4-다이클로로-5-하이드록시페닐)아세트아마이드 (10g, 45.4 mmol), 포타슘카보네이트 (7.27g, 52.7 mmol)를 아세트나이트릴 (100 mL)로 묶힌 후에 벤질브로마이드 (7.765 g, 45.4 mmol)를 천천히 적하였다. 반응 혼합용액을 80 °C에서 3 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 다이클로로메세인으로 묶히고, 소금물, 소듐하이드록사이드 수용액, 암모늄수용액으로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하여 표제화합물을 (수율: 95%)를 얻었다.

[0897] 단계 3) 5-(벤질옥시)-2,4-다이클로로아닐린

[0898] N-(5-(벤질옥시)-2,4-다이클로로페닐)아세트아마이드를 메탄올 (100 mL)/ 물 (100 mL)/ 포화염산 (15 g, 0.15 mol)에 녹였다. 반응 혼합용액을 60 °C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 및 감압 증류하여 생성된 고체를 여과하였다. 물로 닦아주고, 50 °C에서 건조하여 표제화합물을 (수율: 85%)을 얻었다.

[0899] 단계 4) 1-(벤질옥실)-2,4-다이클로로-5-아이오도벤젠의 제조

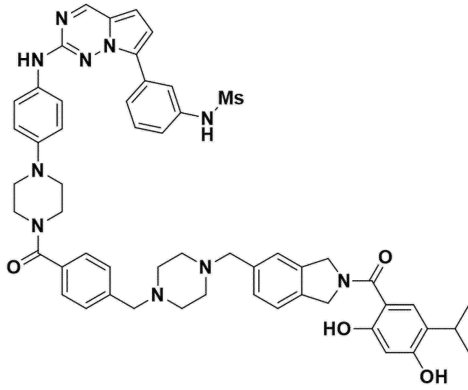
[0900] 염화 수소 (60 mL, 6M)을 5-(벤질옥시)-2,4-다이클로로아닐린 (16.2 g, 60 mmol)/아세트 에시드 (240 mL)에 천천히 적가하였다. 소듐나이트라이트 (4.8 g, 69mmol) 수용액 (40 mL)을 천천히 5 °C에서 적가하였다. 반응 혼합용액을 같은 온도에서 30분 교반 후, 포타슘아이오다이드 (20 gg, 120 mmol), 아이오딘 (4 g, 16 mmol), 물 (200 mL)를 적가하였다. 반응 혼합용액을 같은 온도에서 90분 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 다이클로로메세인으로 묶히고, 물, 소듐사이오설페이트 수용액, 소듐하이드록사이드 수용액, 물, 소금물 순으로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하여 표제화합물을 (수율: 90%)를 얻었다.

[0902] 단계 5) 에틸2-아미노-4-(5-(베질옥실)-2,4-다이클로로페닐)사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트

[0903] 1-(벤질옥실)-2,4-다이클로로-5-아이오도벤젠 (20.6 g, 54 mmol), 비스(피나콜레이트)바이보론 (14.5 g, 57 mmol), 포타슘아세톡사이드 (16 g, 163 mmol)을 다이메틸포름아마이드 50 mL로 묶히고, 팔라듐(II)아세테이드 (450 mg, cat.)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 90 °C에서 18 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 에틸아세테이트로 묶히고, 소금물로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하여 표제화합물을 얻었다. 2-아미노-4-클로로-사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복실릭 에시드 에틸 에스터 (12.85 g, 50 mmol), 포타슘포스페이트 수용액 (40 mL, 2M)을 넣고, 1,4-다이옥세인 (160 mL)로 묶혀주었다.

팔라듐(II)아세테이트 (450 mg, cat.)을 첨가하고, 반응 혼합용액을 100 °C에서 3 시간 교반하였다. 반응이 종결되면, 에틸아세테이트로 묽히고, 소금물로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (수율: 45%)를 얻었다

- [0904] 단계 6) 2-아미노-4-(5-(백질옥실)-2,4-다이클로로페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드
- [0905] 에틸2-아미노-4-(5-(베질옥실)-2,4-다이클로로페닐)사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복실레이트 (500 mg, 1.05 mmol)을 테트라하이드로퓨란(4 mL)/메탈올(4 mL)/물 (4 mL) 에 넣어 녹이고, 리튬하이드록사이드 (88 mg, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 반응이 종결되면, 에틸아세테이트로 묽히고, 1N 염화수소 용액으로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하여 표제화합물을 얻었다. HATU (798 mg, 2.10 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.55 mL, 3.15 mmol)을 넣고, 30분 간 상온에서 교반하였다. 그 후 에틸아민 (145 mg, 3.15 mmol)을 천천히 적가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응이 종결되면, 에틸아세테이트로 묽히고, 소금물로 닦아주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (50%)를 얻었다
- [0906] 단계 7) 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-하이드록시페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드
- [0907] 2-아미노-4-(5-(백질옥실)-2,4-다이클로로페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드 (280 mg, 0.59 mmol)을 다이클로로메세인 3 mL에 녹인 후, 보톤트라이클로로용액 (1M 다이클로로메세인) 3 mL을 -78 °C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응이 종결되면, 감압 증류하여 에틸아세테이트로 묽히고, 소듐아세테이트 수용액, 소금물 순으로 씻어주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하고, 핵세인을 사용하여 고체를 생성하고, 여과하여 표제화합물을 얻었다.
- [0908] 단계 8) tert-부틸4-(2-(5-(2-아미노-6-(에틸카바모일)사이애노[2,3-d]피리미딘-4-일)-2,4-다이클로로페녹시)에틸)피페라진-1-카복실레이트
- [0909] 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-하이드록시페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드 (500 mg, 1.05 mmol (88 mg, 0.23 mmol), 트라이페닐포스핀 (91 mg, 0.35 mmol), tert-부틸-4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트 (65 mg, 0.28 mmol)을 테트라하이드로퓨란 10 mL에 녹였다. 그 후 DEAD 를 상온에서 천천히 적가하고, 반응 혼합용액을 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응이 종결되면, 에틸아세테이트로 묽히고, 암모늄클로라이드 수용액, 소금물 순으로 씻어주었다. 그 결과로 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 뒤 감압 여과 및 감압 증류하였다. 결과로 얻어진 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (55%)를 얻었다.
- [0910] 단계 9) 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(피페라진-1-일)에톡시)페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드
- [0911] tert-부틸4-(2-(5-(2-아미노-6-(에틸카바모일)사이애노[2,3-d]피리미딘-4-일)-2,4-다이클로로페녹시)에틸)피페라진-1-카복실레이트 (300 mg)을 에틸아세테이트 4 mL에 녹인 후 4N 염화수소 1,4-dioxane용액 4 mL를 천천히 적하였다. 반응 혼합용액을 상온에서 4 시간 교반하였다. 반응이 종결되면, 감압증류하여 표제화합물 (95%)를 얻었다.
- [0912] 단계 10) 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(4-(3-(2-(2-(4-(4-((7-(3-(메틸설포아미도)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)프로파노일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드
- [0913] 실시예 99에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(피페라진-1-일)에톡시)페닐)-N-에틸사이애노[2,3-d]피리미딘-6-카복사아마이드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1048 [M+1].
- [0914] 실시예 107: N-(3-(2-((4-(4-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익)피페라진-1-일)페닐)아미노)프롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0915]

[0916]

단계 1) 메틸 4-((4-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조에이트의 제조

[0917]

실시예 104의 단계5-6에서 벤질 피페라진-1-카복실레이트대신 메틸 4-(피페라진-1-일메틸)벤조에이트를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 724 [M+1].

[0918]

단계 2) 4-((4-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익 에시드

[0919]

실시예 108의 단계 3과 실험방법은 동일하다. MS m/z: 709 [M+1].

[0920]

단계 3) 4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익 에시드의 제조

[0921]

실시예 108의 단계 4와 실험방법은 동일하다. MS m/z: 530 [M+1].

[0922]

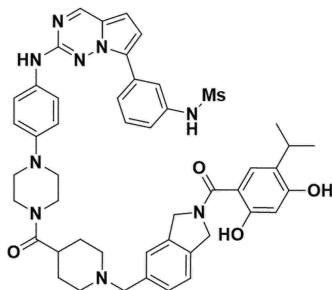
단계 4) N-(3-(2-((4-(4-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익)피페라진-1-일)페닐)아미노)프롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드

[0923]

4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익 에시드 (50 mg, 0.09 mmol), EDCI (54 mg, 0.28 mmol), HOAt (37 mg, 0.29 mmol)를 다이메티로름아마이드 (2 mL)에 녹인 후, 다이아이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 실온에서 30분 교반한 후, N-(3-(2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드 (46 mg, 0.10 mmol)을 첨가 후, 50 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 다이클로로메세인으로 풀인 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 976 [M+1].

[0924]

실시예108:N-(3-(2-((4-(4-(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카보닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설포아마이드



[0925]

[0926]

단계 1) 메틸 1-(트라이플루오로메틸보레이트)피페리딘-4-카복실레이트 포타슘 염의 제조

[0927]

메틸 피페리딘-4-카복실레이트 (100 mg, 0.70 mmol)과 포타슘 (브로모메틸)트라이플루오로보레이트 (141 mg, 0.70 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (2 mL)에 녹인 후 혼합용액을 80 °C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응혼합용액을 식힌 후 농축시켰다. 농축된 반응혼합용액에 아세톤과 포타슘 카보네이트를 넣고 30 분간 교

반한 후 셀라이트에서 여과시킨 후 농축하여 목표화합물 (109mg, 59% 수율)을 얻었다. MS m/z: 224 [M-K].

[0928] 단계 2) 메틸 1-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트의 제조

[0929] (2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필페닐)(5-브로모아이소인돌린-2-일)메탄올 (100 mg, 0.18 mmol)과 메틸 1-(트라이플루오로메틸보레이트)피페리딘-4-카복실레이트 포타슘 염 (47 mg, 0.18 mmol), XPhos (5 mg, 0.011 mmol), 세슘카보네이트 (176 mg, 0.54 mmol)를 반응용기에 넣고 질소환경에서 팔라듐 아세테이트 (1.2 mg, 0.0054 mmol)과 테트라하이드로퓨란 (0.9 mL)/물 (0.1 mL) 혼합용액을 가했다. 반응혼합용액을 80°C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 이 여과액을 에틸아세테이트로 묵힌 뒤 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물 (49 mg, 43% 수율)을 얻었다. MS m/z: 633 [M+H].

[0930] 단계 3) 1-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실릭 에시드의 제조

[0931] 메틸 1-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실레이트 (660 mg, 1.0 mmol)을 물 (1 mL)/테트라하이드로퓨란 (4 mL)/메탄올 (2 mL) 혼합용액에 녹인 후 0°C에서 리튬하이드록사이드 수화물 (130 mg, 3.1 mmol)을 첨가했다. 반응혼합용액을 실온에서 2시간 교반 후 반응이 완료되면 농축시켰다. 농축된 반응혼합용액을 물과 다이클로로메테인으로 묵힌 후 1 N 염산용액을 반응혼합용액의 pH가 4가 되도록 천천히 가했다. 혼합용액을 다이클로로메테인으로 3번 추출했다. 유기층을 모아 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 목표화합물 (590 mg, 92% 수율)을 얻었다. MS m/z 619 [M+H].

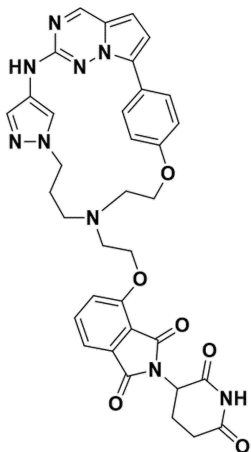
[0932] 단계 4) 1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실릭 에시드의 제조

[0933] 벤질 1-((2-(2,4-비스(벤질옥시)-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실릭 에시드 (155 mg, 0.25 mmol) 과 탄소에 흡착된 팔라듐하이드록사이드 (20 mg)를 테트라하이드로퓨란 (1 mL)/ 메탄올 (1 mL) 혼합용액에 녹인 후 수소로 가압하면서 12시간 교반하였다. 반응이 완결되면 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과 후, 이 여과액을 농축하여 목표화합물 (81 mg, 74% 수율)을 얻었다. MS m/z 439 [M+H].

[0934] 단계 5) N-(3-(2-((4-(4-(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카보닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)페닐)메탄설폰아마이드

[0935] 실시예 107에서 4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익 에시드 대신 1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복실릭 에시드를 사용한 것의 제외하고 실험방법은 동일하다. MS m/z 885 [M+H].

[0936] 실시예 109: 4-(2-((2^Z,4^E)-4^H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로헥사데카펜-8-일)에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온

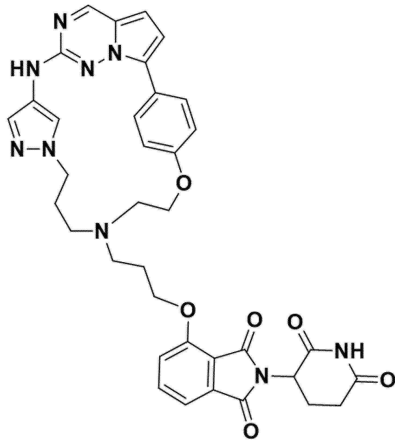


[0937]

[0938] (2^Z,4^E)-4^H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로헥사데카펜 (83 mg, 0.22 mmol), 포타슘 아이오다이드 (219 mg, 0.66 mmol), 다이아이소프로필에틸아

민 (0.12 mL, 0.66 mmol) 및 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol)을 다이메틸포름아마이드 (2 mL)에 녹인다. 반응 혼합용액을 60 °C에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 묶인 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (75 mg, 51% 수율)을 얻었다. MS m/z: 676 [M+1].

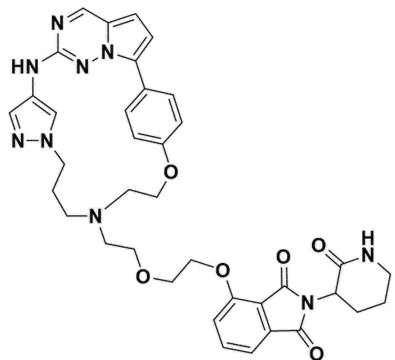
[0939] 실시예 110: 4-(3-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔테카펜-8-일)프로폭시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0940]

[0941] 실시예 109에서 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol) 대신 4-(3-브로모프로폭시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 690 [M+1].

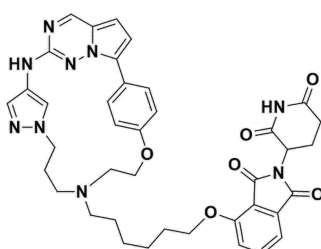
[0942] 실시예 111: 4-(2-(2-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔테카펜-8-일)에톡시)에톡시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0943]

[0944] 실시예 109에서 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol) 대신 4-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 706 [M+1].

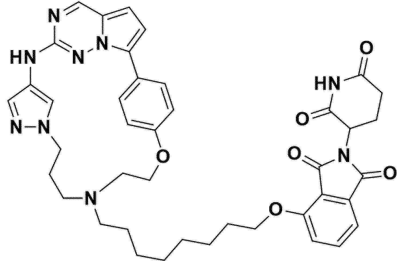
[0945] 실시예 112: 4-((6-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로엔테카펜-8-일)헥실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0946]

[0947] 실시예 109에서 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol) 대신 4-((6-브로모헥실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 732 [M+1].

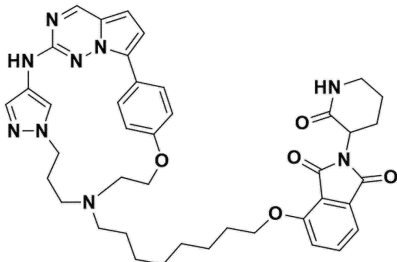
[0948] 실시예113:4-((8-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0949]

[0950] 실시예 109에서 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol) 대신 4-((8-브로모옥틸)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 690 [M+1].

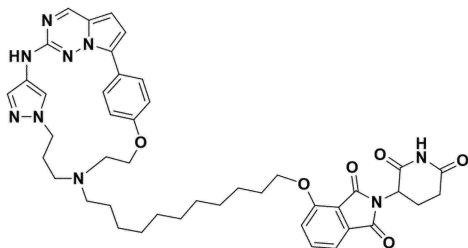
[0951] 실시예114:4-((8-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)옥틸)옥시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0952]

[0953] 실시예 109에서 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol) 대신 4-((8-브로모옥틸)옥시)-2-(2-옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 746 [M+1].

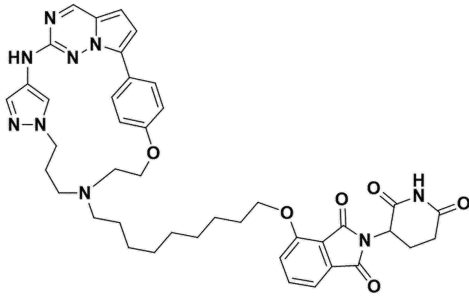
[0954] 실시예115:4-((11-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)엔데실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온



[0955]

[0956] 실시예 109에서 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol) 대신 4-((11-브로모엔데실)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 802 [M+1].

[0957] 실시예116:4-((9-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로엔데카펜-8-일)노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온엔데카펜엔데카펜



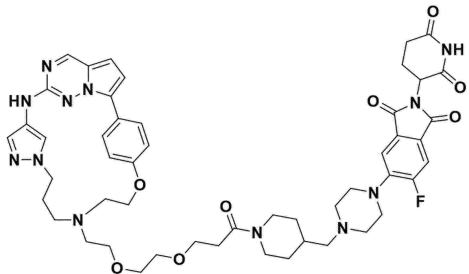
[0958]

[0959]

실시예 109에서 4-(2-브로모에톡시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온(167 mg, 0.44 mmol) 대신 4-((9-브로모노닐)옥시)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)아이소인돌린-1,3-다이온을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 774 [M+1].

[0960]

실시예117:5-(4-((1-(3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)트로파모일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르아이소인돌린-1,3-다이온



[0961]

[0962]

단계 1) t-부틸 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로파노에이트의 제조

[0963]

N(2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜 (83 mg, 0.22 mmol), 포타시움 아이오다이드 (73 mg, 0.22 mmol), 다이아이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.66 mmol) 및 t-부틸 3-(2-(2-아이오도에톡시)에톡시)프로판오에이트 (151 mg, 0.44 mmol)을 다이메틸포름아마이드 (2 mL)에 녹였다. 반응 혼합용액을 60 °C에서 24 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 묶인 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물 (66 mg, 51% 수율)을 얻었다. MS m/z: 592 [M+1].

[0964]

단계 2) 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로파노익 에시드

[0965]

t-부틸 3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로파노에이트 (90 mg, 0.17 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (1 mL), 메탄올 (1 mL), 물(1 mL)에 녹인 후, LiOH·H₂O (15 mg 0.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응 혼합용액을 에틸아세테이트로 묶인 후 1 N 염화수소 수용액으로 중화하여 pH 5를 만든 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하여 표제화합물 (92 mg, 94% 수율)을 얻었다. 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. MS m/z : 536 [M+1].

[0966]

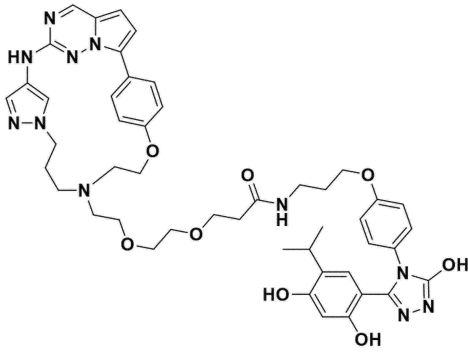
단계 3) 5-(4-((1-(3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클로 엔데케인-8-일)에톡시)에톡시)트로파모일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-6-플루오르아이소인돌린-1,3-다이온의 제조

[0967]

3-(2-(2-((2¹Z,4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸-1(1,4)-벤젠아사이클로엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로파노익 에시드 (55 mg, 0.10 mmol), EDCI (56 mg, 0.29 mmol), HOAt (40 mg, 0.29 mmol)를 다이메틸로름아마이드 (2 mL)에 녹인 후, 다이아이소프로필에틸아민 (0.08 mL,

0.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 실온에서 30분 교반한 후, 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온(50 mg, 0.11 mmol)을 첨가 후, 50 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 다이클로로메세인으로 묽힌 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 976 [M+1].

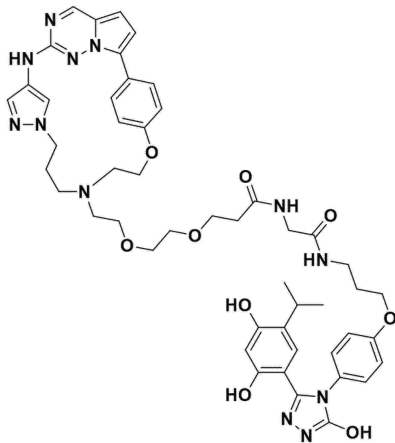
[0968] 실시예 118: 3-(2-(2-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로언데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)프로판아마이드



[0969]

[0970] 실시예 117에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-(4-(4-(3-아미노프로폭시)페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 903 [M+1].

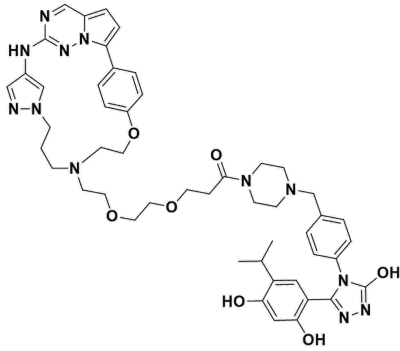
[0971] 실시예 119: 3-(2-(2-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠사이클로언디카펜-8-일)에톡시)에톡시)-N-(2-(3-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아미노)-2-옥소에틸)프로판아마이드



[0972]

[0973] 실시예 117에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 2-아미노-N-(3-(4-(3-(2,4-아디하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)프로필)아세트아미드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 960 [M+1].

[0974] 실시예 120: 3-(2-(2-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠사이클로언데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)프로판-1-온



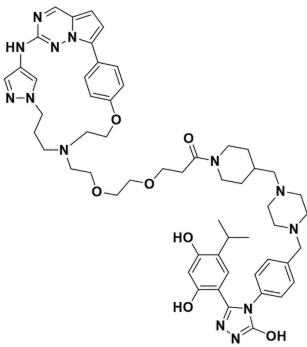
[0975]

[0976]

실시예 117에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올을 를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 928 [M+1].

[0977]

실시예 121: 3-(2-(2-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸로-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-(4-(3-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온



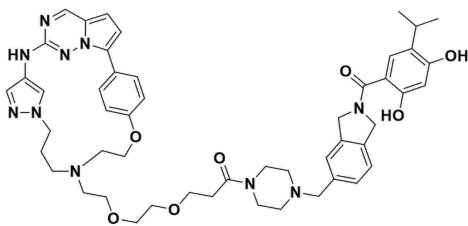
[0978]

[0979]

실시예 117에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 4-(5-하이드록시-4-(4-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아이소프로필벤젠-1,3-다이올을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1025 [M+1].

[0980]

실시예 122: 3-(2-(2-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸아-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)프로판-1-온



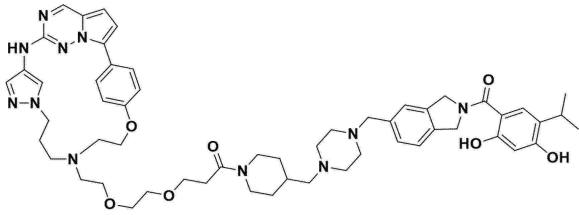
[0981]

[0982]

실시예 117에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온 대신 (2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)(5-(피페라진-1-일메틸)아이소인돌린-2-일)메테논을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 914 [M+1].

[0983]

실시예 123: 3-(2-(2-((2¹Z, 4⁴E)-4¹H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론엔데카펜-8-일)에톡시)에톡시)-1-(4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온



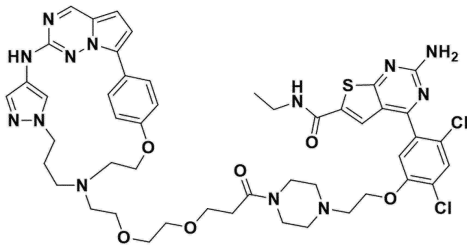
[0984]

[0985]

실시예 117에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온대신 (2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필페닐)(5-((4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)메틸)아이소인돌린-2-일)메탄올을 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1011 [M+1].

[0986]

실시예 124: 4-(5-(2-(4-(3-(2-(2-((2^Z,4^E)-4^H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론데카펜-8-일)에톡시)에톡시)프로판노일)피페라진-1-일)에톡시)-2,4-다이클로로페닐)-2-아미노-N-에틸사이에노[2,3-d]피리미딘-6-카복스아마이드



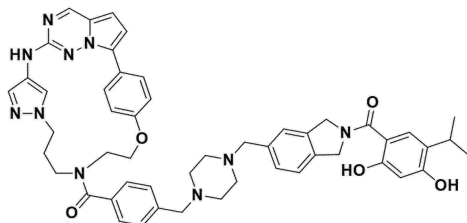
[0987]

[0988]

실시예 117에서 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-5-플루오르-6-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)아이소인돌린-1,3-다이온대신 2-아미노-4-(2,4-다이클로로-5-(2-(피페라진-1-일)에톡시)페닐)-N-에틸사이에노[2,3-d]피리미딘-6-카복스아마이드를 사용한 것을 제외하고, 실험방법은 동일하다. MS m/z: 1014 [M+1].

[0989]

실시예 125: ((2^Z,4^E)-4^H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론데카펜-8-일)(4-((4-(2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)메탄올



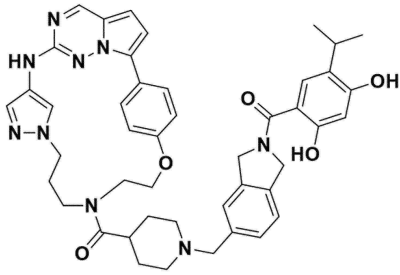
[0990]

[0991]

4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조일 에시드 (50 mg, 0.09 mmol), EDCI (54 mg, 0.28 mmol), HOAt (37 mg, 0.29 mmol)를 다이메틸로름아마이드 (2 mL)에 녹인 후, 다이아이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합용액을 실온에서 30분 교반한 후, ((2^Z,4^E)-4^H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론데카펜 (38 mg, 0.10 mmol)을 첨가 후, 50 °C에서 6 시간 교반하였다. 반응이 완결되면, 반응 혼합용액을 다이클로로메세인으로 묶인 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 표제화합물을 얻었다. MS m/z: 888 [M+1].

[0992]

실시예 126: ((2^Z,4^E)-4^H-11-옥사-3,8-다이아자-2(7,2)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진아-4(4,1)-피라졸라-1(1,4)-벤젠아사이클론데카펜-8-yl)(1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조일)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄올



[0993]

[0994]

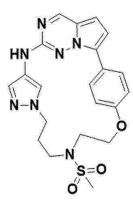
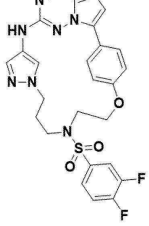
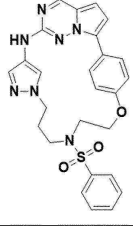
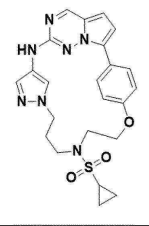
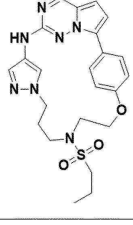
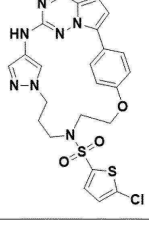
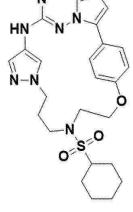
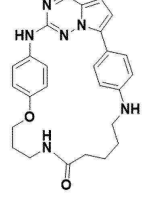
실시예 125에서 4-((4-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)벤조익 에시드 대신 1-((2-(2,4-다이하이드록시-5-아이소프로필벤조익)아이소인돌린-5-일)메틸)피페리딘-4-카복시릭 에시드를 사용한 것의 제외하고 실험방법은 동일하다. MS m/z: 796 [M+1].

[0995]

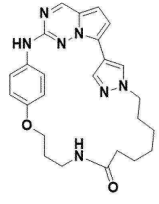
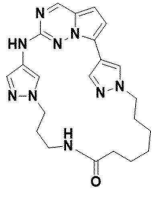
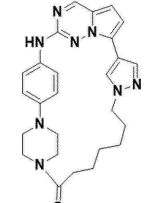
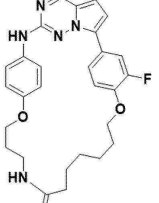
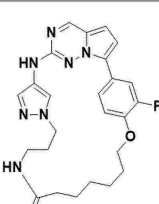
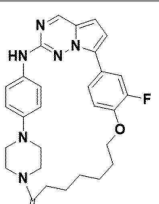
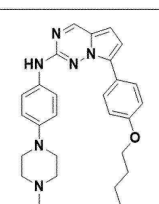
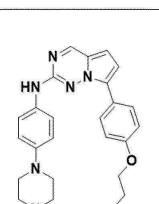
상기 실시예 1 내지 126의 구조와 LC-MS를 정리하면 하기 표와 같다.

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예1		376	실시예2		490
실시예3		418	실시예4		446
실시예5		514	실시예6		501
실시예7		524	실시예8		447

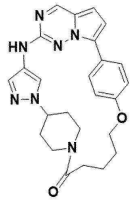
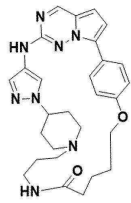
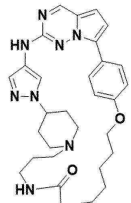
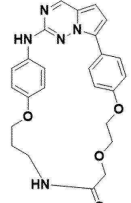
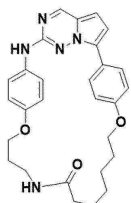
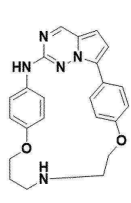
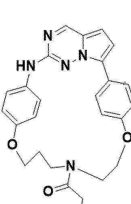
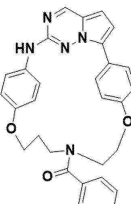
[0996]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예9		454	실시예10		552
실시예 11		516	실시예 12		480
실시예 13		482	실시예 14		556
실시예 15		522	실시예 16		457

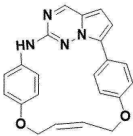
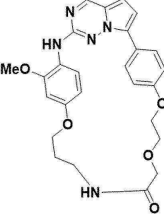
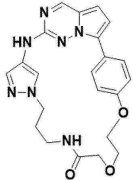
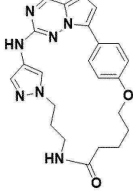
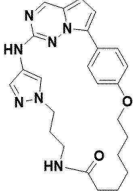
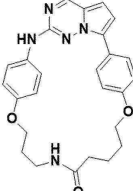
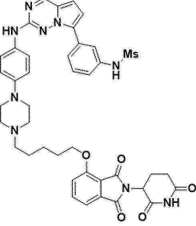
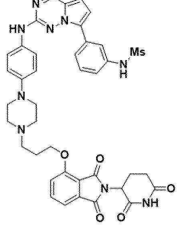
[0997]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 17		460	실시예 18		434
실시예 19		471	실시예 20		504
실시예 21		478	실시예 22		504
실시예 23		554	실시예 24		497

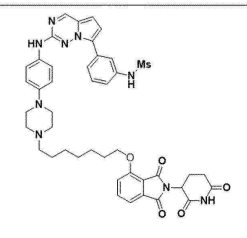
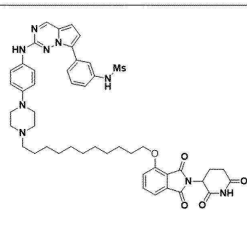
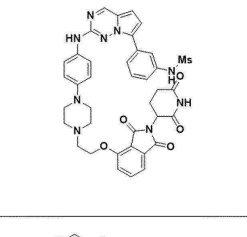
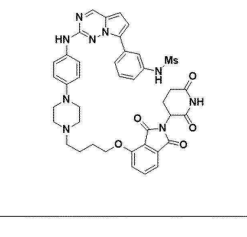
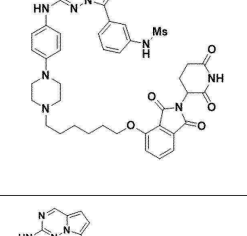
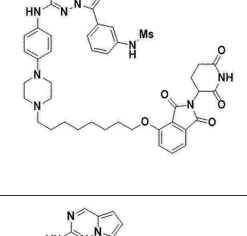
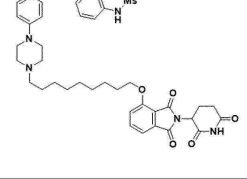
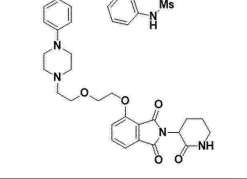
[0998]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 25		458	실시예 26		515
실시예 27		543	실시예 28		460
실시예 29		486	실시예 30		402
실시예 31		458	실시예 32		540

[0999]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 33		371	실시예 34		490
실시예 35		434	실시예 36		432
실시예 37		460	실시예 38		458
실시예 39		806	실시예 40		778

[1000]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 41		834	실시예 42		890
실시예 43		764	실시예 44		792
실시예 45		820	실시예 46		848
실시예 47		862	실시예 48		794

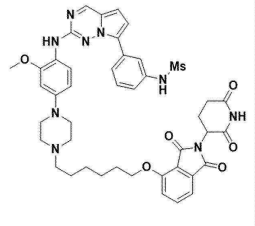
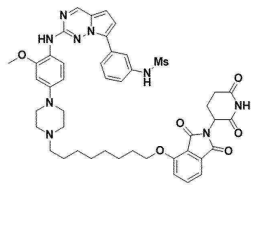
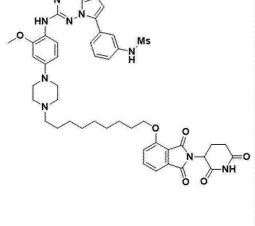
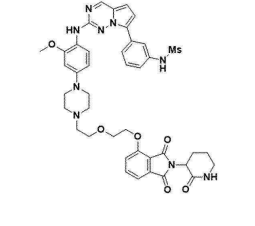
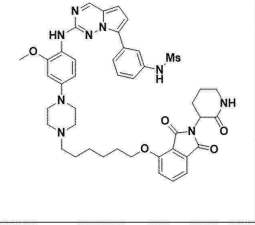
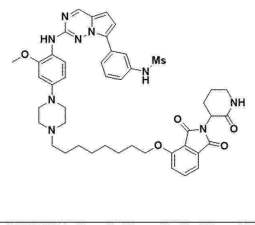
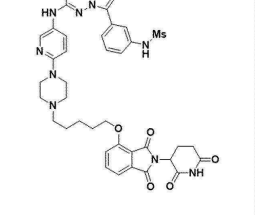
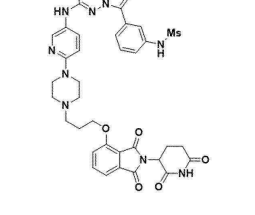
[1001]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 49		806	실시예 50		834
실시예 51		835	실시예 52		851
실시예 53		815	실시예 54		758
실시예 55		762	실시예 56		797

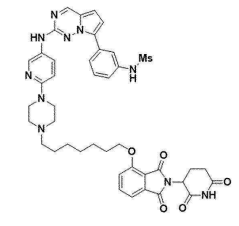
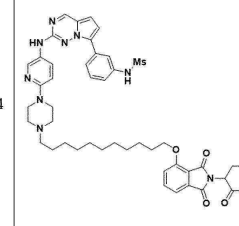
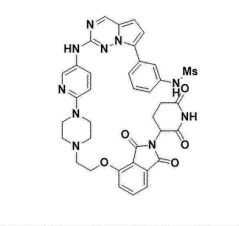
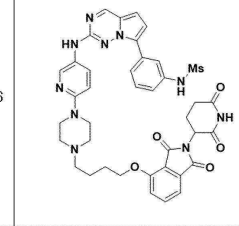
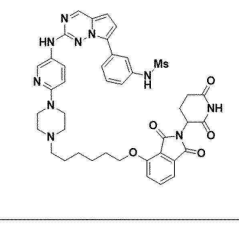
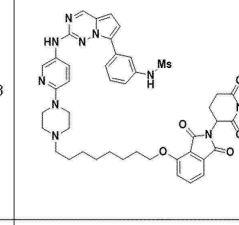
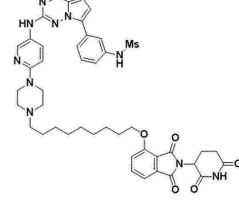
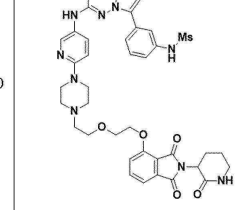
[1002]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 57		774	실시예 58		916
실시예 59		836	실시예 60		808
실시예 61		864	실시예 62		920
실시예 63		794	실시예 64		822

[1003]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 65		850	실시예 66		878
실시예 67		892	실시예 68		824
실시예 69		836	실시예 70		864
실시예 71		807	실시예 72		779

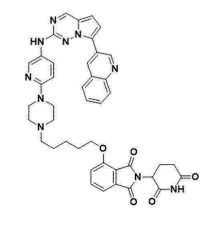
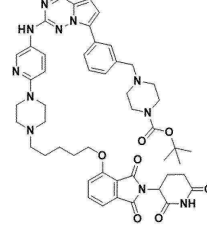
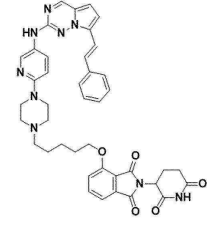
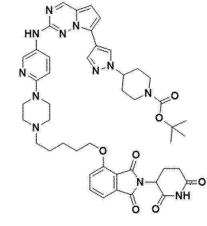
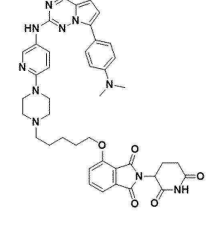
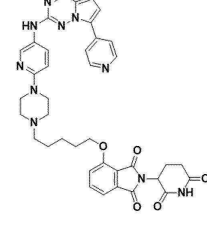
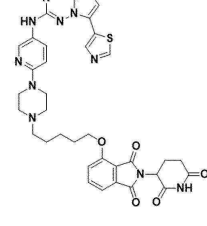
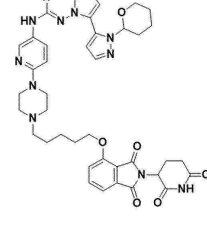
[1004]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 73		835	실시예 74		891
실시예 75		765	실시예 76		793
실시예 77		821	실시예 78		849
실시예 79		863	실시예 80		795

[1005]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 81		807	실시예 82		835
실시예 83		978	실시예 84		1036
실시예 85		1050	실시예 86		798
실시예 87		750	실시예 88		731

[1006]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 89		765	실시예 90		913
실시예 91		740	실시예 92		888
실시예 93		757	실시예 94		715
실시예 95		721	실시예 96		788

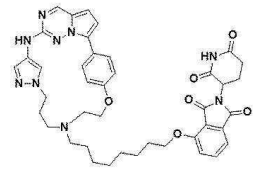
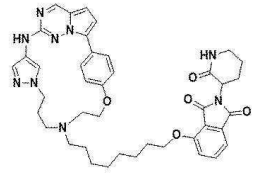
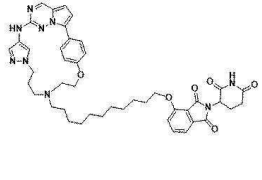
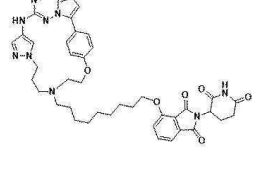
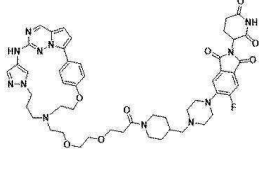
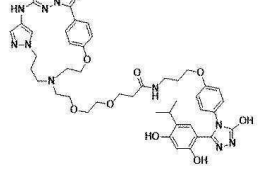
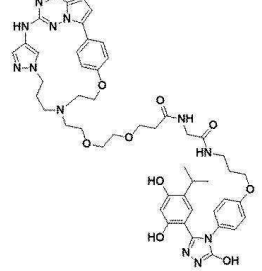
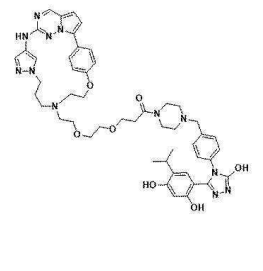
[1007]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 97		774	실시예 98		768
실시예 99		1064	실시예 100		991
실시예 101		1048	실시예 102		1016
실시예 103		1113	실시예 104		1002

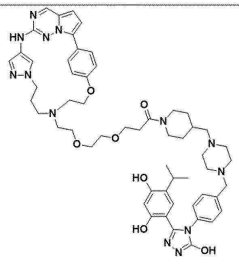
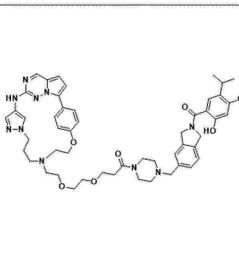
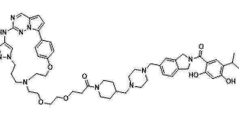
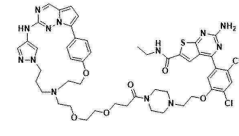
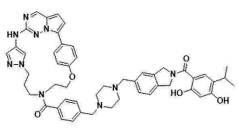
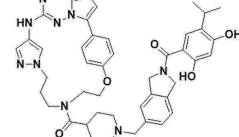
[1008]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 105		1099	실시예 106		1102
실시예 107		976	실시예 108		885
실시예 109		676	실시예 110		690
실시예 111		706	실시예 112		732

[1009]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 113		760	실시예 114		746
실시예 115		802	실시예 116		774
실시예 117		976	실시예 118		903
실시예 119		960	실시예 120		928

[1010]

	구조	LC MS		구조	LC MS
실시예 121		1025	실시예 122		914
실시예 123		1011	실시예 124		1014
실시예 125		888	실시예 126		796

[1011]

[1012]

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[1013]

[제제예]

[1014]

제제예 1 : 정제(직접 가압)

[1015]

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

[1016]

제제예 2 : 정제(습식 조립)

[1017]

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 다이옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

[1018]

제제예 3 : 분말과 캡슐제

[1019]

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[1020]

제제예 4 : 주사제

[1021]

활성성분으로서 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

[1022]

[실험예]

[1023]

실험예 1. 암세포에서의 효소 활성 측정

[1024]

96well 플레이트 각각의 well 당 3000개의 세포를 분주한다. 세포 안정화 후 1/3 연속 희석한 화합물을 0.5% DMSO가 되게 처리하고 72시간 배양 한다. Cell titer glo를 처리하면 ATP가 있는 경우에만 루시페레이즈가 루시페린을 분해하여 루미네센스가 나온다. 루미네센스 값을 Envision (perkinelmer 사)을 이용하여 측정 하였다. 측정된 루미네센스 값을 바탕으로 세포가 죽는 화합물 농도를 계산하여 GI50값을 구하였다.

[1025] 실험결과는 하기 [표 1]와 같았다. 활성값은 3 단계로 표시하였다.

[1026] A: $IC_{50} < 1 \mu M$

[1027] B: $1 \mu M \leq IC_{50} < 10 \mu M$,

[1028] C: $IC_{50} \geq 10 \mu M$

표 1

[1029]

GI ₅₀ S (μM)						
	HCT116	colo205	MDA-MB-231	H1975	H23	H358
실시예 2	A	B	C	B	A	A
실시예 3	A	B	B	B	B	B
실시예 7	B	C	C	B	B	B
실시예 9	A	B	C	B	B	A
실시예 17	B	C	C	B	B	C
실시예 20	C	C	C	C	C	C
실시예 23	B	B	C	B	A	B
실시예 24	B	B	C	B	B	B
실시예 25	A	C	C	C	B	C
실시예 26	A	A	C	A	A	A
실시예 27	C	C	B	C	B	B
실시예 28	B	B	C	B	B	B
실시예 29	B	B	C	B	B	B
실시예 30	B	B	B	B	B	B
실시예 34	C	C	B	C	C	C
실시예 35	B	B	C	B	B	B
실시예 36	A	B	C	B	A	B
실시예 37	B	C	C	C	B	C
실시예 38	B	C	C	C	C	B
실시예 39	C	C	C	C	C	C
실시예 40	B	C	C	C	C	C
실시예 41	C	C	C	C	C	C
실시예 42	C	C	C	C	C	C
실시예 83	B	C	C	B	B	B
실시예 84	B	C	C	B	B	B

[1030] **실험예 2. Ba/F3 세포에서의 효소 활성 측정** 96well 플레이트 각각의 well 당 3000개의 세포를 분주한다. 세포 안정화 후 1/3 연속 희석한 화합물을 0.5% DMSO가 되게 처리하고 72시간 배양 한다. Cell titer glo를 처리하면 ATP가 있는 경우에만 루시퍼레이즈가 루시페린을 분해하여 루미네센스가 나온다. 루미네센스 값을 Envision (perkinelmer 사)을 이용하여 측정 하였다. 측정한 루미네센스 값을 바탕으로 세포가 죽는 화합물 농도를 계산 하여 GI₅₀값을 구하였다.

[1031] 실험결과는 하기 [표 2]와 같았다. 활성값은 3 단계로 표시하였다.

[1032] A: $IC_{50} < 1 \mu M$

[1033] B: $1 \mu M \leq IC_{50} < 10 \mu M$,

[1034] C: $IC_{50} \geq 10 \mu M$

표 2

[1036]

Ba/F3 GI ₅₀ S (μM)				
	FLT3 (ITD/D835YF691L)	FLT3 (ITD)	FLT3 (ITD/D835Y)	parental
실시예 2	A	A	A	B
실시예 3	A	A	A	B
실시예 7	B	A	A	C
실시예 9	A	A	A	B
실시예 17	B	B	B	C
실시예 20	C	B	B	C
실시예 23	B	A	A	C
실시예 24	C	B	B	B
실시예 25	B	A	A	C
실시예 26	A	A	A	C
실시예 27	A	A	A	B
실시예 28	B	A	A	A
실시예 29	B	A	B	C
실시예 30	A	A	A	C
실시예 34	B	B	B	C
실시예 35	A	A	A	B
실시예 36	A	A	A	B
실시예 37	B	A	A	C
실시예 38	B	A	A	C
실시예 39	C	C	C	C
실시예 40	A	A	A	B
실시예 41	A	A	B	B
실시예 42	B	A	B	B
실시예 83	C	A	A	B
실시예 84	C	B	A	B

[1037]

실험예 3. 암세포에서의 표적 단백질 분해능 측정

[1038]

6 well 플레이트 각각의 well 당 1×10^6 개의 세포를 분주한다. 화합물을 농도 별로 처리하고 24 시간 배양 한다. Cell lysis 후, BCA assay 를 진행하여 단백질 정량을 진행하고 laemmli sample buffer (reducing) 를 넣어 99 °C에서 5 분간 끓여 western blot 용 샘플을 제작한다.

[1039]

Acrylamide gel 에 샘플을 로딩 하여 전기영동을 진행하고, transfer 를 통해 단백질을 membrane 으로 옮겨준다. 5% skim milk로 30분 간 교반함으로 항체-단백질 간의 비특이적인 결합을 방지한 후, 1차 항체를 1:1000으로 묶힌 용액과 membrane 을 4°C에서 10 시간 교반한다. TBS/T buffer membrane 을 5 분간 3번 씻어줌으로써 membrane과 결합하지 않은 1차 항체를 제거한다. HRP (horse radish peroxidase) 가 달려 있는 2차 항체를 1:10000으로 묶인 용액과 membrane을 상온에서 1시간 교반한다. TBS/T buffer membrane 을 5 분간 3번 씻어주어 membrane과 결합하지 않은 2차 항체를 제거한다. ECL 용액을 처리한 후, LAS를 통해 chemiluminescence 를 측정하였다.

[1040]

실험 결과는 도 1과 같았다.

도면

도면1

