



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0122162
(43) 공개일자 2021년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 47/55 (2017.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0040035
(22) 출원일자 2021년03월27일
심사청구일자 2021년03월27일
(30) 우선권주장
1020200037875 2020년03월27일 대한민국(KR)

(71) 출원인
(주) 업테라
인천광역시 연수구 송도미래로 9, 1동204호(송도동, 비알씨(주)연구소)
(72) 발명자
최시우
인천광역시 연수구 센트럴로 160 101동 1004호(송도동, 송도센트럴파크푸르지오)
류수희
인천광역시 연수구 해돋이로84번길 30 107동 504호(송도금호어울림아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김경교, 백서일

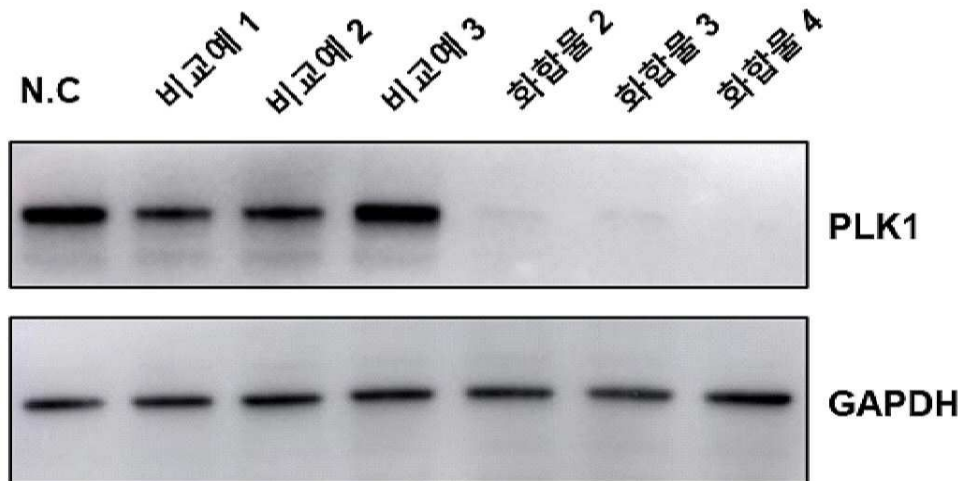
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 PLK1 선택적 분해 유도 화합물

(57) 요약

본 발명은 PLK1의 선택적 분해를 유도하는 신규 화합물에 관한 것으로, 구체적으로 PLK1 결합 모이어티와 E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티가 화학적 링커로 연결된 이기능성 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 상기 화합물, 이의 제조방법, 및 이의 용도 등을 제공한다. 본 발명에 따른 화합물들은 PLK1 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 47/55 (2017.08)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

류지훈

서울시 관악구 성현로 80 132동 2103호

손산하

인천광역시 연수구 송도문화로 84번길 24 204동
3905호

이화진

인천광역시 연수구 컨벤시아대로 274번길 55 2101
동 702호

김성훈

인천광역시 연수구 랜드마크로 160, 110동 2001호
(송도동, 더샵 송도마리나베이)

남보아스

인천광역시 미추홀구 한나루로 357번길 165
101-1304(현광1차아파트)

민임숙

경기도 부천시 범안로 219번길 19 옥길자이아파트
102동 301호

류혜국

인천광역시 남동서로236번길 30 논현푸르지오시티
2차 1동 1022호

강금영

인천광역시 남동구 문화서로23번길 51 204호

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]

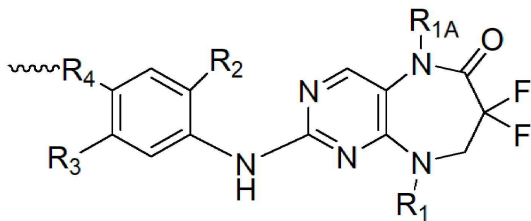
ULM—Linker—PTM

상기 화학식 I에서,

ULM은 CRBN 또는 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티이고,

PTM은 하기 화학식 II로 표시되는 PLK1 결합 모이어티이고,

[화학식 II]



{상기 화학식 II에서,

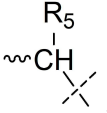
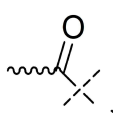
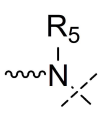
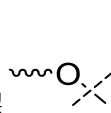
R₁은 수소, C₁₋₅알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬이고

R_{1A}은 수소 또는 C₁₋₃알킬이고,

R₂는 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 -OR_{2A}이고,

R_{2A}는 1개 이상의 할로젠 또는 히드록시기로 치환될 수 있는 C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬이고,

R₃은 수소, 할로젠, -NO₂, -CN, -OH, C₁₋₄알킬 또는 -OC₁₋₄알킬이고,

R₄는 단일결합, , ,  및  로 구성된 군에서 선택되고,

R₅는 수소 또는 C₁₋₄알킬임}

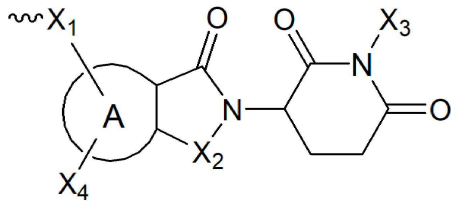
Linker는 ULM과 PTM을 화학적으로 연결하는 기이다.

청구항 2

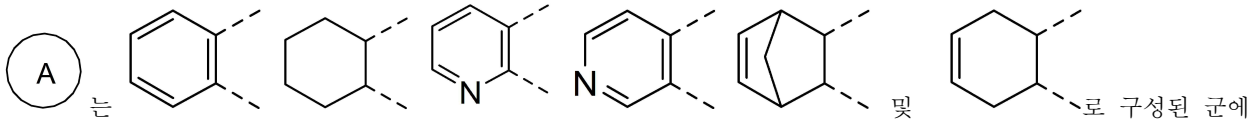
제 1 항에 있어서,

ULM은 하기 화학식 A-1로 표시되는 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드인 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 A-1]



상기 화학식 A-1에서,



서 선택된 고리이고;

X_1 은 단일결합, $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CC-$, $-CO-$, $-COO-$, $-NHCO-$ 또는 $-CONH-$ 이고;

X_2 는 $-CH_2-$, $-CH(C_{1-4}알킬)-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}알킬)-$, $-O-$, $-CO-$, $-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH(C_{1-4}알킬)-$, $-N=CH-$, $-N=C(C_{1-4}알킬)-$ 또는 $-N=N-$ 이고;

X_3 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

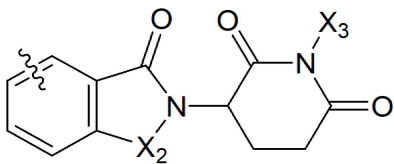
X_4 는 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, CN, NH_2 , NO_2 , OH, COH, COOH 또는 CF_3 이다.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

ULM은 하기 화학식 A-2로 표시되는 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드인 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 A-2]



상기 화학식 A-2에서,

X_2 는 $-CH_2-$, $-CH(C_{1-4}알킬)-$, $-CO-$ 또는 $-N=N-$ 이고;

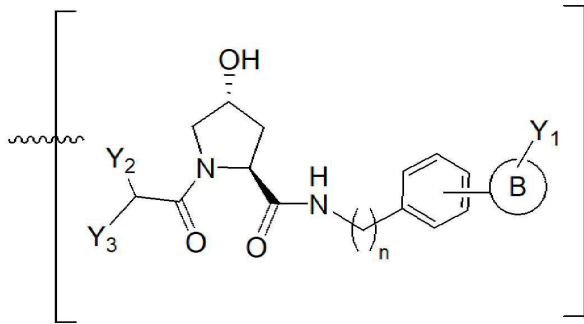
X_3 은 수소 또는 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

ULM은 하기 화학식 B-1로 표시되는 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드인 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 B-1]



상기 화학식 B-1에서,

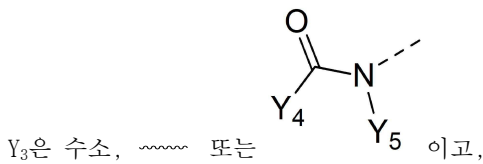
n은 1 내지 3의 정수이고;



는 5원 내지 6원 사이클로알킬, 페닐, 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 이고{상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 N, O 또는 S 원자를 1 내지 3개 포함함};

Y₁은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

Y₂는 C₁₋₄알킬, 히드록시(C₁₋₄알킬), -(C₀₋₂알킬)-COH, C₃₋₈사이클로알킬, 또는 페닐이고;



Y₃은 수소, ~~~~~ 또는

Y₄는 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, -O(C₁₋₄알킬), C₃₋₆사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고[상기 Y₄는 할로젠, -OH, -CN, -NHCOH, -NHCOCH₃, -COH 또는 -COCH₃로 치환될 수 있음];

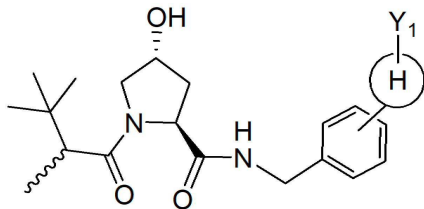
Y₅는 수소 또는 C₁₋₄알킬이다.

청구항 5

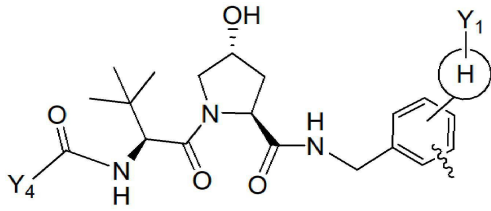
제 4 항에 있어서,

화학식 B-1로 표시되는 ULM은 하기 화학식 B-2-1 및 B-2-2로 구성된 군에서 선택되는 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드인 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 B-2-1]



[화학식 B-2-2]



상기 화학식 C-2-1 및 C-2-2에서,



는 옥사졸, 이소옥사졸, 싸이아졸, 이소싸이아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 피롤, 피롤리딘, 퓨란, 디하이드로퓨란 및 테트라하이드로퓨란으로 구성된 군에서 선택된 5원 헤테로아릴 고리이고;

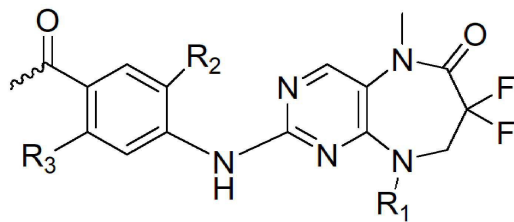
Y₁은 수소 또는 C₁₋₃알킬이고;

Y₄는 수소 또는 할로젠으로 치환될 수 있는 C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₅사이클로알킬이다.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 화학식 II는 하기 화학식 III로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 III]



상기 식에서,

R₁은 C₁₋₅알킬 또는 C₃₋₇시클로알킬이고

R₂는 수소 또는 -OR_{2A}이고,

R_{2A}는 C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, CF₃ 또는 (C₁₋₃알킬렌)-OH이고,

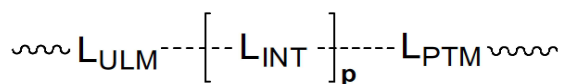
R₃은 수소 또는 할로젠이다.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

Linker는 하기 화학식 L로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 L]



상기 화학식 L에서, 및 는 결합이고,

L_{ULM}는 이에 연결된 를 통해 ULM 모이어티와 결합하고,

L_{PTM} 은 이에 연결된 \sim 를 통해 PTM 모이어티와 결합하고,

L_{ULM} , L_{PTM} 및 L_{INT} 는 각각 독립적으로 아무 것도 아니거나(null), 단일결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}-$, $-\text{CC}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ 및

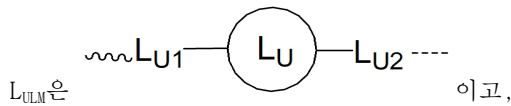
$\textcircled{\text{L}}$ 로 구성된 군에서 선택되고{여기서, $\textcircled{\text{L}}$ 은 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임},

L_{ULM} , L_{PTM} 및 L_{INT} 는 각각 독립적으로 1 이상의 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 할로젠, 히드록시, 아민, 니트로, 시아노 또는 할로알킬로 치환될 수 있고,

p는 1 내지 30의 정수이다.

청구항 8

제 7 항에 있어서,



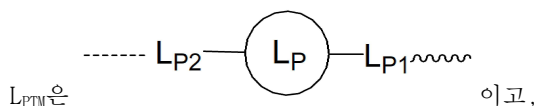
LU_1 은 단일결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NHCO}-$ 및 $-\text{O}-$ 로 구성된 군에서 선택되고,

LU_2 는 단일결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$ 및 $-\text{CONH}-$ 로 구성된 군에서 선택되고,

$\textcircled{\text{LU}}$ 는 아무 것도 아니거나(null) 또는 3원 내지 10원 사이클로알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 6원 내지 10원 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택된 고리인 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 7 항에 있어서,



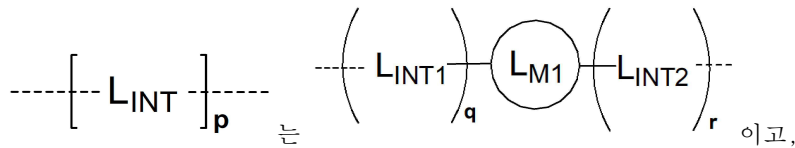
LP_1 은 단일결합, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 로 구성된 군에서 선택되고,

LP_2 는 단일결합, $-\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{HET}-$ 및 $-\text{HET}-\text{CH}_2-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 HET은 N, S 또는 O 원자를 1개 이상 갖는 5원 내지 6원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고,

$\textcircled{\text{LP}}$ 는 아무 것도 아니거나(null), 아민기로 치환된 C_{1-8} 알킬; 또는 3원 내지 10원 사이클로알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 6원 내지 10원 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택된 고리인 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 7 항에 있어서,



L_{M1} 은 아무 것도 아니거나(null); 또는 3 내지 10원 사이클로알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 6원 내지 10원 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택된 고리이고,

L_{INT1} 및 L_{INT2} 는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NCH}_3-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONH}-$ 및 $-\text{NHCO}-$ 로 구성된 군에서 선택되고,

q 및 r 은 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 화합물 1 내지 175로 구성된 군에서 선택된 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 1 항에 있어서, PLK1 단백질의 분해를 유도하는 이기능성 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 12 항에 있어서, PLK1 단백질의 선택적 분해를 유도하는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 PLK1 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, PLK1 관련 질환은 암, 양성 종양 및 신경질환으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상인 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 PLK1의 선택적 분해 유도 화합물, 이의 제조방법, 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] PLK1(Polo-like kinase 1)은 세린/트레오닌 인산화효소로서 세포 성장 및 분열 중에 G2/M기의 전환에 관여하는 것으로 알려져 있다. PLK1은 S phase부터 G2/M기까지 펄스 형태로 발현되고 활성화되었다가, 유사분열이 종료되면서 빠르게 분해된다.

[0003] PLK1은 대장암, 폐암, 방광암, 흑색종 등 다양한 암종에서 과발현 되는 양상을 띄며, PLK1이 과발현된 암세포는 여러 종류의 항암제에 대해 저항성을 나타내는 경향을 보인다. 이와 같이 다양한 암종에서 PLK1 의존성이 밝혀짐에 따라, 볼라셀팁(volasertib; BI6727로도 알려짐) 등 PLK1 억제제 화합물들의 개발이 시도된 바 있다.

[0004] 그러나, 기존 PLK1 억제제들은 임상적으로 안전성이 확보된 농도에서 PLK1 활성을 충분히 억제하지 못하여, 암 세포의 세포 주기를 일시적으로 지연시키더라도 결국 일부 암세포에서 세포 주기가 재개되어, 충분한 임상적 효과를 거두지 못한 문제가 있다(문헌[Gheghiani et al. CULM Reports, 2017] 등). 실제로 베링거인겔하임,

GSK(GlaxoSmithKline) 등 다수 제약사들이 저분자화합물 기반의 PLK1 억제제 개발을 시도하였으나 대부분 임상 시험 단계에서 실패하거나 중단되어 현재까지 상용화된 PLK1 억제제는 전무한 상태이다. 이는 암세포의 PLK1 활성을 억제하여 항암효과를 도출하고자 하는 신약개발 의도에 있어서, 저분자화합물 억제제와 같이 PLK1의 활성 부위에 결합하여 효소 활성을 억제하는 방식의 약리 기전이 충분히 효과적이지 않음을 보여준다.

- [0005] 최근 들어, 표적 단백질의 체내 단백질 분해(proteolysis)를 유도할 수 있는 저분자 화합물 기반 플랫폼 기술로서 PROTAC(Proteolysis targeting chimera)이 제시된 바 있다. PROTAC이란 질환 관련 표적 단백질에 결합하는 리간드 분자와 E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티가 화학적 링커로 연결된 이기능성 화합물이다. 이론적으로 PROTAC 화합물은 질환 관련 표적 단백질을 E3 유비퀴틴 라이게이즈 근처에 위치시킴으로써, 표적 단백질의 분해를 유도할 수 있다.
- [0006] PLK1을 타겟 단백질로 하는 PROTAC 화합물의 경우, 중국 공개특허 제106543185 A호는 볼라실팁 유도체 화합물과 E3 유비퀴틴 라이게이즈 CRBN에 대한 결합 모이어티를 화학적 링커로 연결한 이기능성 화합물을 일부 개시한다. 그러나, 상기 선행문헌에는 오직 일부 제한된 형태의 PROTAC 화합물의 합성예가 기재되어 있는데, 일반적으로 표적 단백질 모이어티, E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티 등의 선택에 따라 PROTAC의 타겟 분해 활성 및 선택성은 현저히 달라질 수 있다(문헌[Burslem and Crews, 2017] 등).
- [0007] 또한, 위 문헌에 기재된 PROTAC 화합물은 PLK1 및 BRD4를 동시에 분해하는 것에 발명의 특징이 있는 화합물이며 PLK1 이외의 다른 PLK 패밀리 단백질 및 BRD4 등 다양한 단백질 분해 역시 유도하므로 약물 개발 시 오프 타겟 영향(off-target effect)으로 인한 부작용 발생의 문제가 있다. 특히 BRD4의 활성을 강하게 억제하면 약리 효과와 함께 혈액독성 및 위장관 독성 같은 온 타겟 부작용(on target toxicity)이 필연적으로 동반된다는 사실이 이미 알려져 있음을 감안하면, 위 문헌에 기재된 PROTAC 화합물이 BRD4를 효과적으로 분해하면 할수록 임상적 부작용이 커질 것으로 예상된다(문헌[Bolden et al. CULM Reports, 2014] 등)
- [0008] 더욱이 위 문헌의 발명자에 의해 공개된 문헌[Mu et al. BBRC, 2019]에 따르면, 상기 PLK1 및 BRD4를 동시에 분해하는 PROTAC 화합물은 세포 수준에서 BRD4 분해능력이 PLK1 분해능력보다 월등히 강하고 세포 주기가 거의 G1 phase에 멈추는 등 기존 PLK1 억제제가 약리효과를 내는 방식과 전혀 상관없이 사실상 BRD4 억제제로서만 작용하는 것을 확인할 수 있다.
- [0009] 따라서, 효과적으로 PLK1의 분해를 유도하면서도 PLK1에 대한 선택적 분해 활성을 갖춰 부작용을 최소화한 PLK1의 선택적 분해 유도 화합물에 대한 미충족된 수요가 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 목적은 PLK1의 선택적 분해 유도 화합물을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 PLK1의 선택적 분해 유도 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 PLK1의 선택적 분해 유도 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

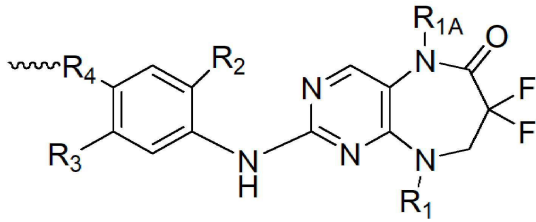
과제의 해결 수단

- [0013] **PLK1 선택적 분해 유도 화합물**
- [0014] 본 발명은 PLK1의 선택적 분해를 유도하는 신규 화합물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 PLK1 결합 모이어티와 E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티가 화학적 링커로 연결된 이기능성 화합물을 제공한다.
- [0015] 본 발명의 일 실시양태는 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다:
- [0016] [화학식 I]

ULM— Linker— PTM

- [0017]
- [0018] 상기 화학식 I에서,
- [0019] ULM은 CRBN 또는 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티이고,

[0020] PTM은 하기 화학식 II로 표시되는 PLK1 결합 모이어티이고,
 [0021] [화학식 II]



[0022] {상기 화학식 II에서,
 [0023] R₁은 수소, C₁₋₅알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬이고
 [0024] R_{1A}은 수소 또는 C₁₋₃알킬이고,
 [0025] R₂는 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 -OR_{2A}이고,
 [0026] R_{2A}는 1개 이상의 할로젠 또는 히드록시기로 치환될 수 있는 C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬이고,
 [0027] R₃은 수소, 할로젠, -NO₂, -CN, -OH, C₁₋₄알킬 또는 -OC₁₋₄알킬이고,
 [0028]

[0029] R₄는 , 단일결합, , , 및 로 구성된 군에서 선택되고,
 [0030] R₅는 수소 또는 C₁₋₄알킬임}

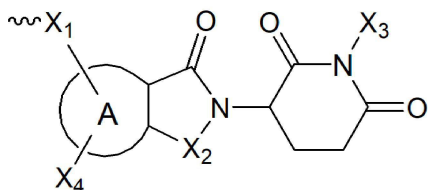
[0031] Linker는 ULM과 PTM을 화학적으로 연결하는 기이다.
 [0032] 화학식 II에서, 는 Linker에 PTM을 연결하는 공유결합을 나타낸다.

[0033] (1) E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티

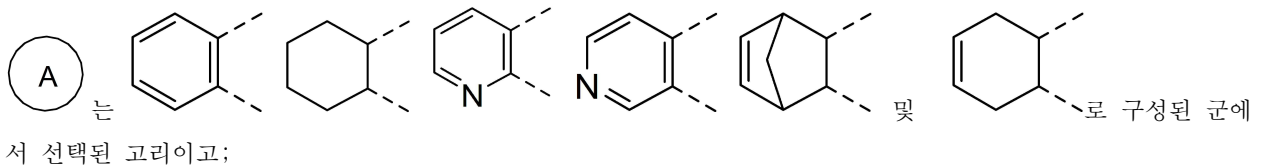
[0034] 본 발명의 일 실시양태에 따르면 ULM은 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티이다.
 [0035] 본 발명에서 CRBN은 세레블론(Cereblon) E3 유비퀴틴 라이게이즈를 의미한다. CRBN은 DDB1, Cu14A 및 ROC1와 함께 E3 유비퀴틴 라이게이즈 복합체를 구성하며, 여기서 CRBN은 상기 복합체의 기질 인식 서브유닛이다. CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈에 결합할 수 있는 화합물은 당업계에서 일부 공지되어 있다. 예컨대, 탈리도마이드 (thalidomide)가 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈에 결합한다는 사실이 알려진 이후(문헌[Ito et al. 2010]), 레날리도마이드 및 포말리도마이드를 포함한 다수의 이미드계 소분자 화합물(immunomodulatory imide drug; IMiD)이 CRBN 결합능을 가진다는 점이 보고되었다 (문헌[Chamberlain and Brian. 2019], 문헌[Akuffo et al. 2018]), 문헌[Burslem et al. 2018] 등).

[0036] 일 실시양태에서, 본 발명의 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티는 하기 화학식 A-1로 표시되는 화합물이다(여기서, PTM 또는 ULM 내에 표시된 는 Linker와 공유결합으로 연결됨을 나타냄).

[0037] [화학식 A-1]



[0038] 상기 화학식 A-1에서,
 [0039]



[0041] X₁은 단일결합, -CH₂-, -NH-, -O-, -CH₂CH₂-, -CC-, -CO-, -COO-, -NHCO- 또는 -CONH-이고;

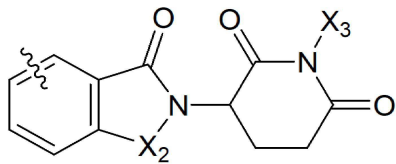
[0042] X₂는 -CH₂-, -CH(C₁₋₄알킬)-, -NH-, -N(C₁₋₄알킬)-, -O-, -CO-, -CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-, -NH-CH(C₁₋₄알킬)-, -N=CH-, -N=C(C₁₋₄알킬)- 또는 -N=N-이고;

[0043] X₃은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

[0044] X₄는 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, CN, NH₂, NO₂, OH, COH, COOH 또는 CF₃이다.

[0045] 일 실시양태에서, 화학식 A-1는 하기 화학식 A-2로 표시된다.

[0046] [화학식 A-2]



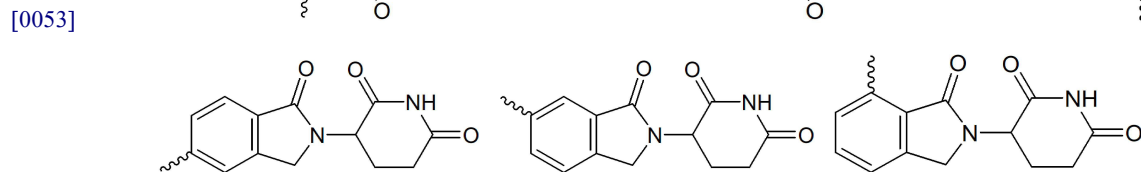
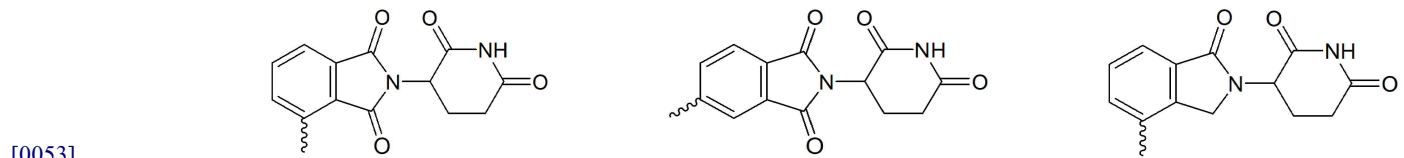
[0047] 상기 화학식 A-2에서,
[0048] X₂는 -CH₂-, -CH(C₁₋₄알킬)-, -CO- 또는 -N=N-이고;

[0049] X₃은 수소 또는 C₁₋₃알킬이다.

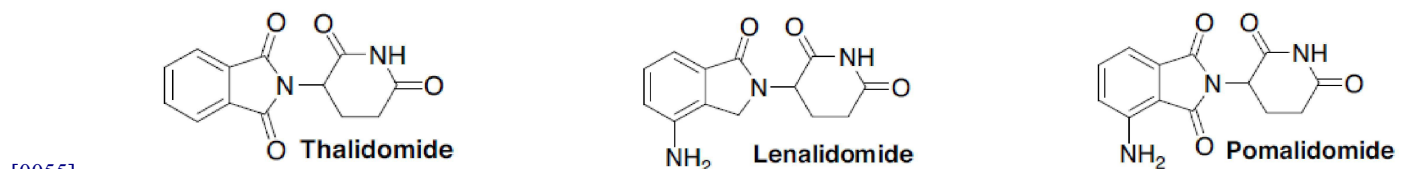
[0050] 일 실시양태에서, X₃은 수소이다.

[0051] 본 발명의 일 실시양태에서, X₃은 수소이다.

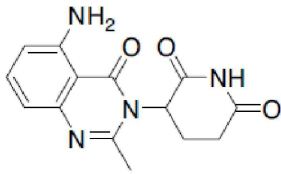
[0052] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 화학식 A-2는 하기 모이어티로 구성된 군에서 선택될 수 있다.



[0053] 본 발명에 따른 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드의 일 예시는 다음과 같다(문헌[Chamberlain and Brian. 2019] 및 문헌[Akuffo et al. 2018]).



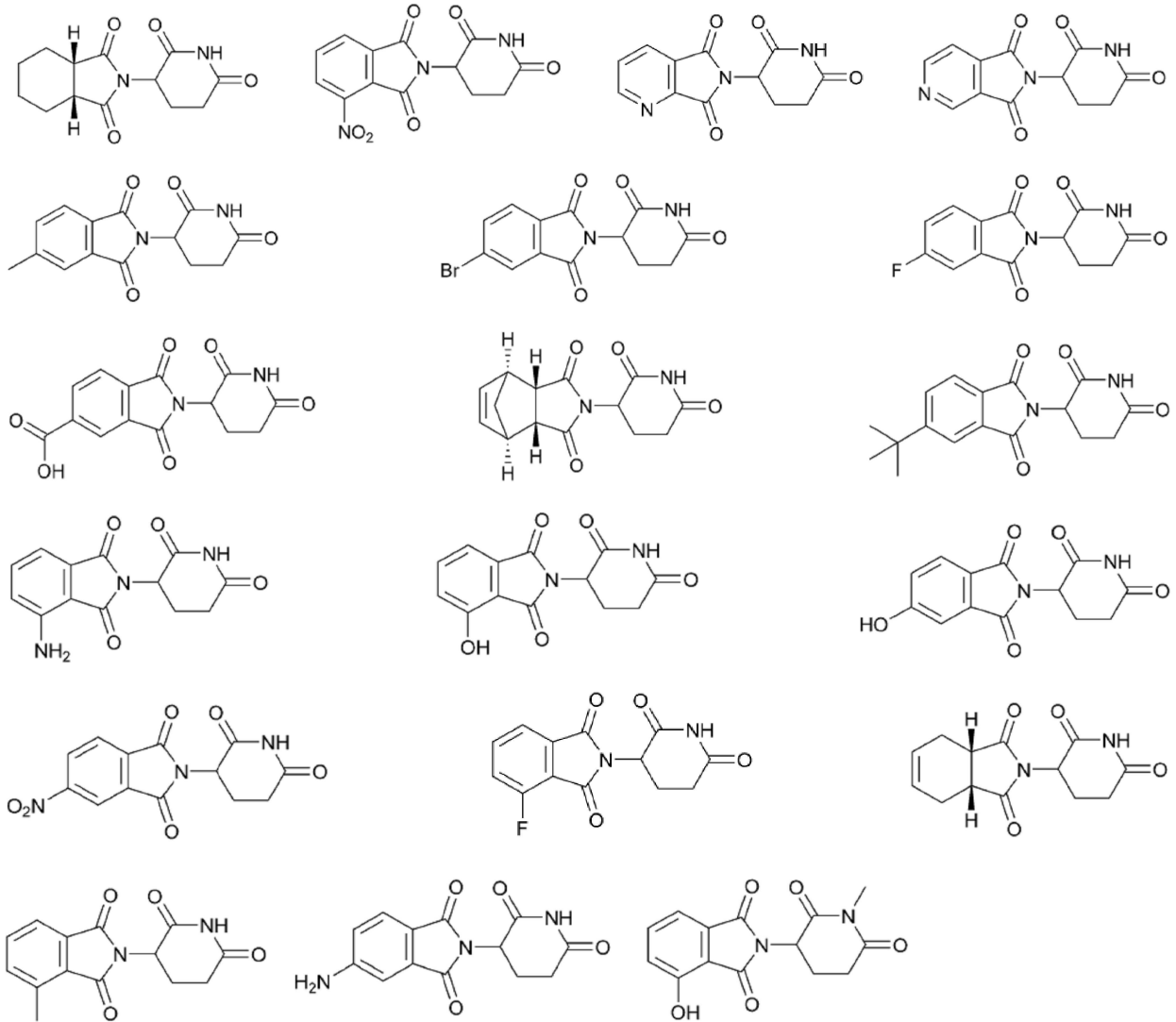
[0054]



Avadomide (CC-122)

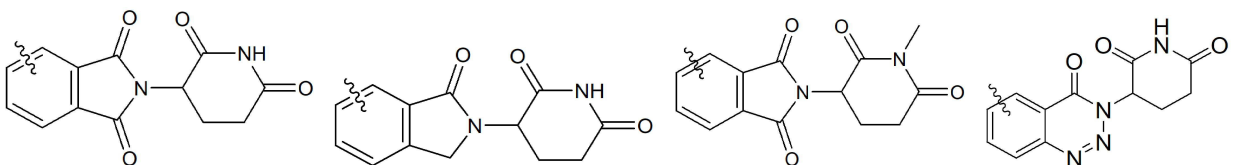
[0056] 본 발명에 따른 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티의 또다른 일 예시는 다음과 같다(문헌[Burslem et al. 2018]).

[0057]



[0058] 구체적 실시양태에서, 본 발명의 CRBN E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티는 하기와 같다.

[0059]



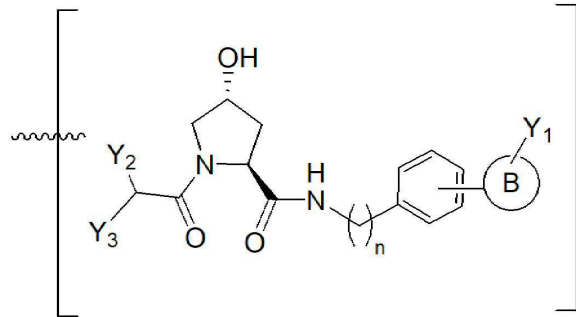
[0060] 본 발명의 일 실시양태에 따르면 ULM은 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티이다.

[0061] 본 발명에서 VHL은 폰 히펠-린다우 종양 억제자(von Hippel-Lindau tumor suppressor)를 의미한다. VHL은 Elongin B, Elongin C, CUL2 및 Rbx1와 함께 VCB E3 유비퀴틴 라이게이즈 복합체를 구성하며, 여기서 VHL은 상기 복합체의 기질 인식 서브유닛이다. VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈에 결합할 수 있는 화합물은 당업계에 일부 공지되어 있다. 예컨대, Ala-Leu-Ala-(Hy)Pro-Tyr-Ile-Pro 헵타펩티드(문헌[Schneekloth et al. 2004]), Leu-

Ala-(Hy)Pro-Tyr-Ile 펜타펩티드(문헌[Rodriguez-Gonzalez et al. 2008])와 같은 펩타이드가 알려진 이후, 이를 개량한 저분자 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 화합물이 보고된 바 있다(문헌[Buckley et al. J. Am. Chem. Soc. 2012], 문헌[Buckley et al. Ang. Chem. Int. Ed. 2012], 문헌[Galdeano et al. 2014], 문헌[Soares et al. 2017] 등).

[0062] 일 실시양태에서, VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 결합 모이어티는 하기 화학식 B-1로 표시되는 화합물이다.

[0063] [화학식 B-1]



[0064]

상기 화학식 B-1에서,

[0065]

n은 1 내지 3의 정수이고;

[0066]



는 5원 내지 6원 사이클로알킬, 페닐, 5원 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴 이고(상기 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 N, O 또는 S 원자를 1 내지 3개 포함함);

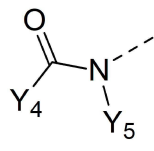
[0067]

Y₁은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

[0068]

Y₂는 C₁₋₄알킬, 히드록시(C₁₋₄알킬), -(C₀₋₂알킬)-COH, C₃₋₈사이클로알킬, 또는 페닐이고;

[0069]



Y₃은 수소, ~~~~~ 또는

[0070]

Y₄는 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, -O(C₁₋₄알킬), C₃₋₆사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이고[상기 Y₄는 할로젠, -OH, -CN, -NHCOH, -NHCOCH₃, -COH 또는 -COCH₃로 치환될 수 있음];

[0071]

Y₅는 수소 또는 C₁₋₄알킬이다.

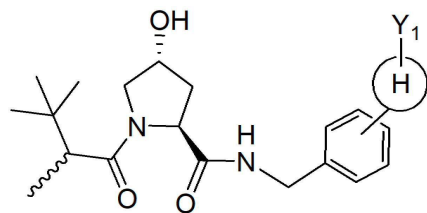
[0072]

본 발명의 일 실시양태에서, VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드는 하기 화학식 B-2-1 및 B-2-2로 구성된 군에서 선택되는 화합물이다.

[0073]

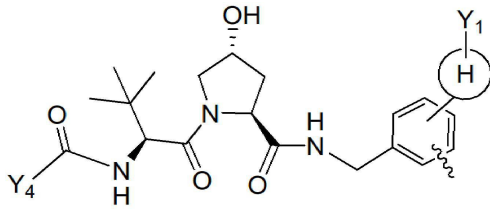
[화학식 B-2-1]

[0074]



[0075]

[0076] [화학식 B-2-2]



[0077]

[0078] 상기 화학식 B-2-1 및 B-2-2에서,

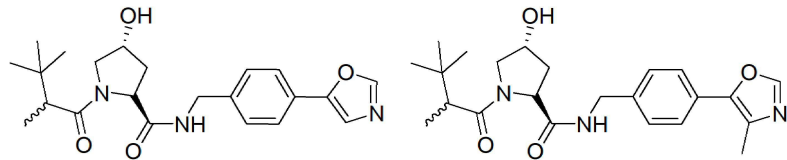


[0079] 는 옥사졸, 이소옥사졸, 싸이아졸, 이소싸이아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 피롤, 피롤리딘, 퓨란, 디하이드로퓨란 및 테트라하이드로퓨란으로 구성된 군에서 선택된 5원 헤테로아릴 고리이고;

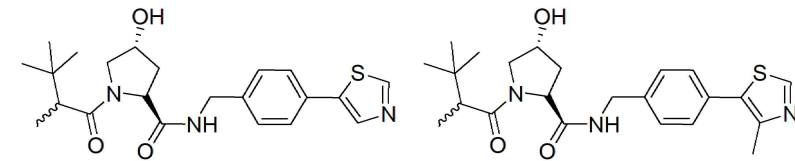
[0080] Y₁은 수소 또는 C₁₋₃알킬이고;

[0081] Y₄는 수소 또는 할로젠으로 치환될 수 있는 C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₅사이클로알킬이다.

[0082] 일 실시양태에서, 상기 화학식 B-2-1로 표시되는 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈는 하기 군에서 선택된다.



[0083]

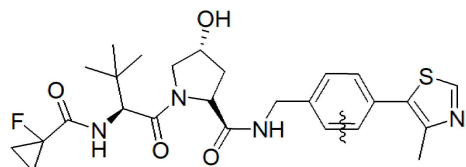


[0084]

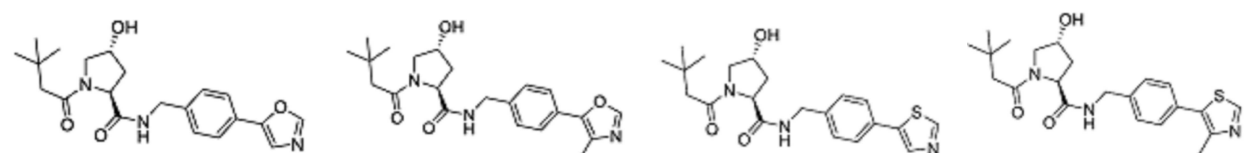
[0085] 일 실시양태에서, 상기 화학식 B-2-2로 표시되는 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈는 하기 군에서 선택된다.



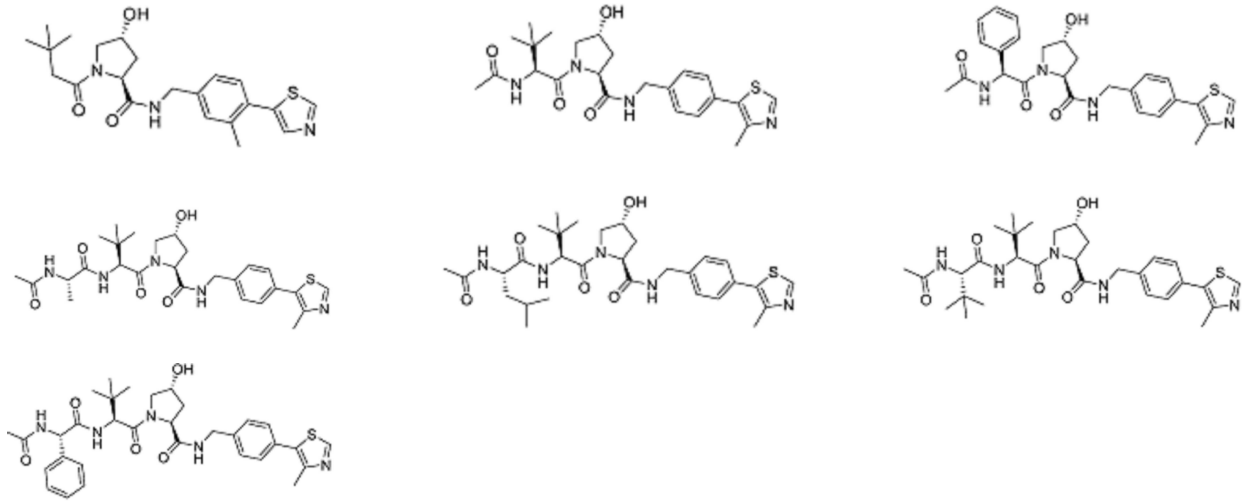
[0086]



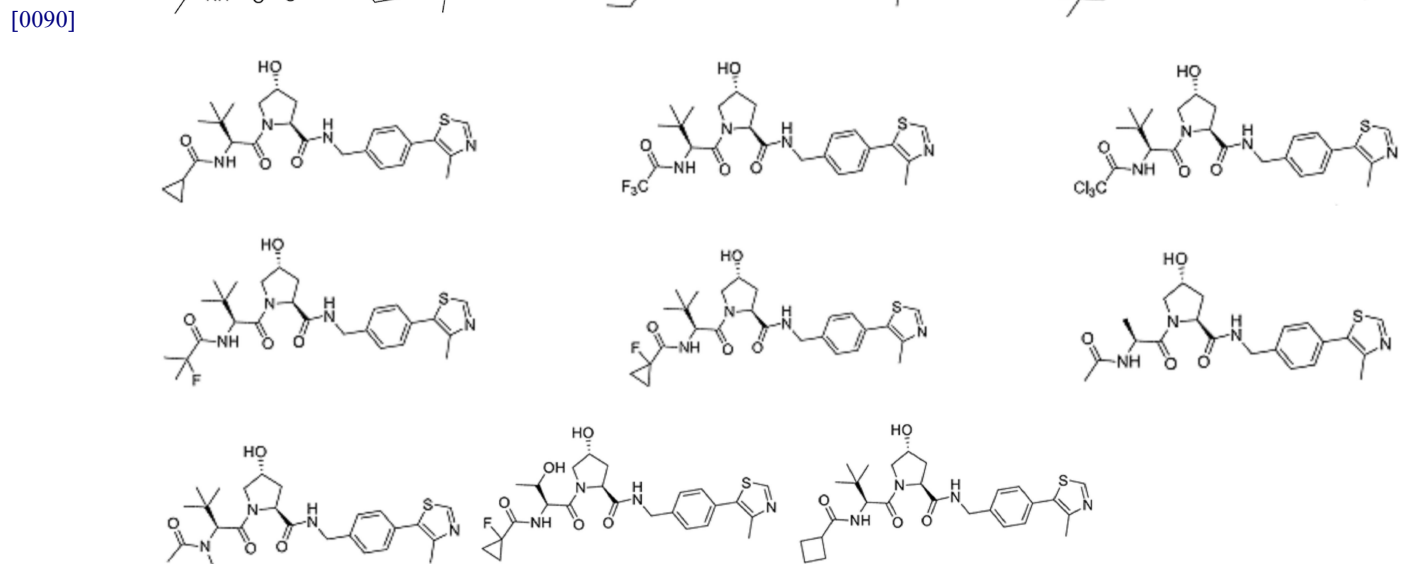
[0087] 본 발명에 따른 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드의 또다른 일 예시는 다음과 같다(문헌[Galdeano et al. (2014)]).



[0088]



[0089] 본 발명에 따른 VHL E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드의 또다른 일 예시는 다음과 같다(문헌[Soares et al. 2017]).



[0091] 본 발명에서, E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드(ULM)는 PROTAC의 이중기능성을 발휘하기 위해 필요한 위치에 Linker가 부착될 수 있다. 본 발명에서, 화학식 A-1, A-2, B-1, B-2-1 및 B-2-2에 표시된 를 통해 Linker가 공유결합으로 연결될 수 있고, 가 표시되지 않은 E3 유비퀴틴 라이게이즈 리간드 화합물의 경우, 1개의 수소가 단일결합으로 치환되어 Linker와 연결될 수 있다.

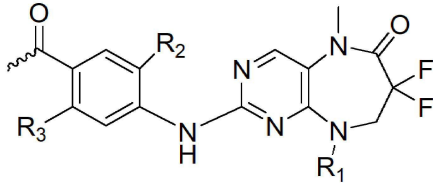
[0092] (2) 표적 단백질 리간드(PTM)

[0093] 본 발명의 화합물 I로 표시되는 화합물에서, 표적 단백질 리간드 기능을 수행하는 모이어티인 PTM은 상술한 화학식 II로 표시되는 PLK1 결합 모이어티이다.

[0094] 본 발명의 화학식 I 화합물의 일부 모이어티를 구성하는 화학식 II는 단독적으로 피리미도디아제피논 계열의 화합물로, PLK1의 활성 부위에 결합할 수 있다(문헌[Nie, Zhe, et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 23.12 (2013): 3662-3666.] 및 국제특허공개 W02009/042711호 등).

[0095] 일 실시양태에서, 화학식 II는 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물이다.

[0096] [화학식 III]

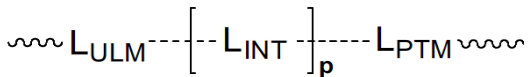


- [0097]
- [0098] 상기 식에서,
- [0099] R₁은 C₁₋₅알킬 또는 C₃₋₇시클로알킬이고
- [0100] R₂는 수소 또는 -OR_{2A}이고,
- [0101] R_{2A}는 C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, CF₃ 또는 (C₁₋₃알킬렌)-OH이고,
- [0102] R₃은 수소 또는 할로겐이다.
- [0103] 일 실시양태에서, PTM 모이어티는 화합물 1 내지 175에 포함된 PTM 모이어티이다.

[0104] (3) 링커(Linker)

[0105] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, Linker는 하기 화학식 L로 표시된다.

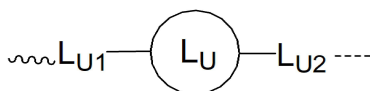
[0106] [화학식 L]



- [0107]
- [0108] 상기 화학식 L에서, ~ 및 --- 는 결합이고,
- [0109] L_{ULM}는 이에 연결된 ~ 를 통해 ULM 모이어티와 결합하고,
- [0110] L_{PTM}은 이에 연결된 ~ 를 통해 PTM 모이어티와 결합하고,
- [0111] L_{ULM}, L_{PTM} 및 L_{INT}는 각각 독립적으로 아무 것도 아니거나(null), 단일결합, -CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -CH₂CH₂-, -CHCH-, -CC-, -CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂-, -COO-, -CONH-, -NHCO- 및

\textcircled{L} 로 구성된 군에서 선택되고{여기서, \textcircled{L} 은 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임},

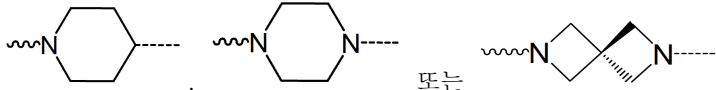
- [0112] L_{ULM}, L_{PTM} 및 L_{INT}는 각각 독립적으로 1 이상의 C₁₋₆알킬, C₃₋₈사이클로알킬, 할로겐, 히드록시, 아민, 니트로, 시아노 또는 할로알킬로 치환될 수 있고,
- [0113] p는 1 내지 30의 정수이다.
- [0114] 일 실시양태에서, p는 1 이상, 5 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상 또는 25 이상의 정수이고, 25 이하, 20 이하, 15 이하, 10 이하 또는 5 이하의 정수이다.



- [0115] 본 발명에서, L_{ULM}은 일 수 있다.
- [0116] {여기서, L_{U1}은 단일결합, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-, -NCH₃-, -CO-, -NHCO- 및 -O-로 구성된 군에서 선택되고,

[0117] L_{U2} 는 단일결합, $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-CO-$ 및 $-CONH-$ 로 구성된 군에서 선택되고,

[0118] L_U 는 아무 것도 아니거나(null) 또는 3원 내지 10원 사이클로알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 6원 내지 10원 아릴 또는 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택된다.}

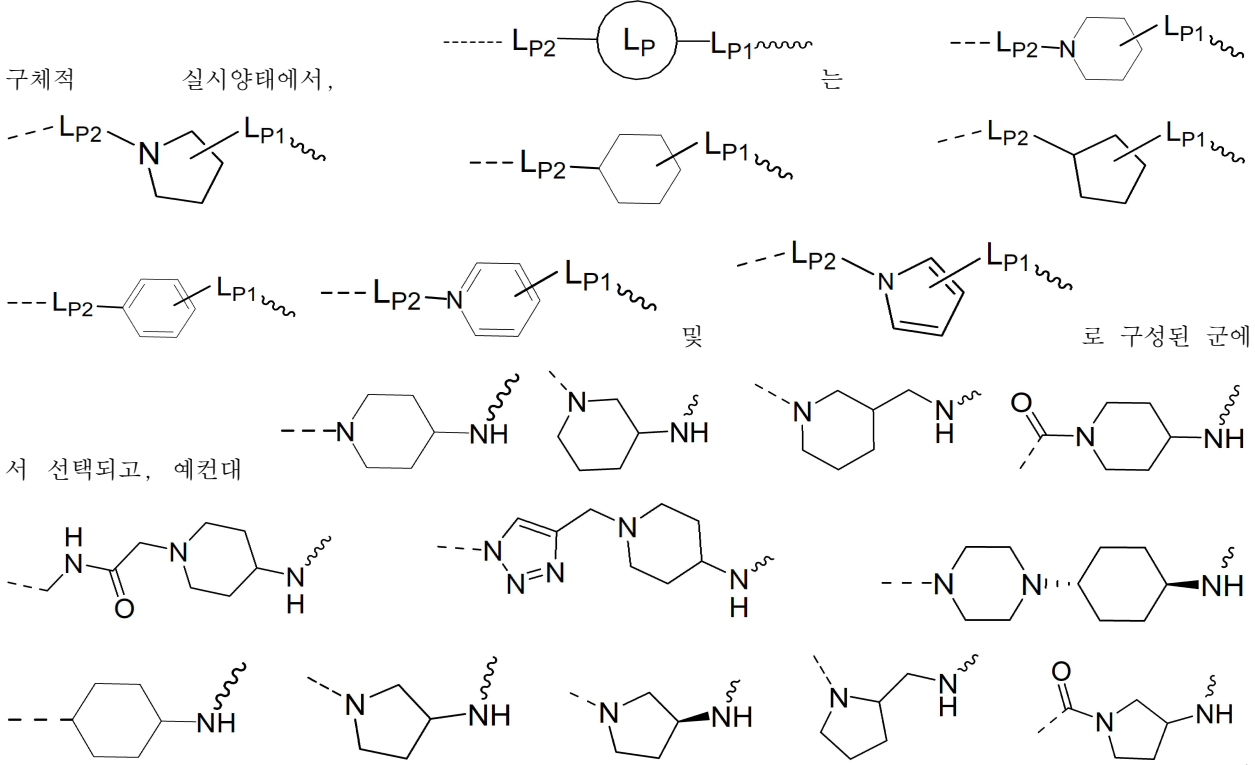
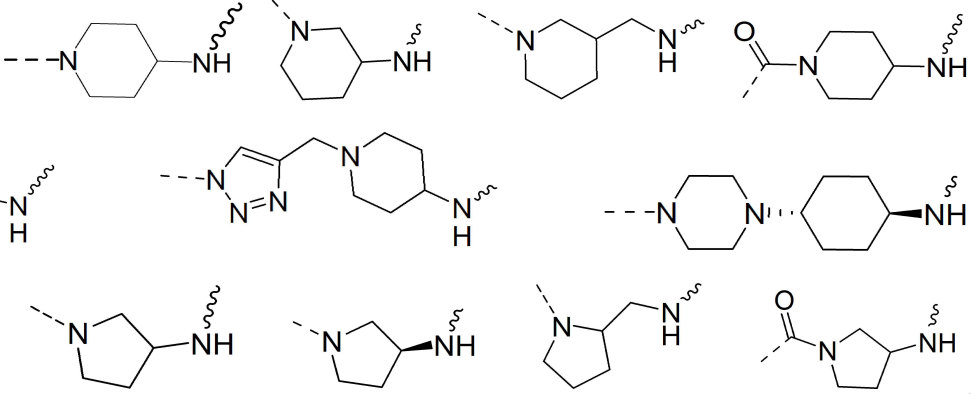
[0119] L_U 는 L_{U1} — L_U — L_{U2} 로 구성된 군에서 선택되고, 구체적 실시양태에서, L_U 는 $-CH_2-$, $-CC-$, $-NH-$, $-NHCO-$, $-NHCO-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-CONH-$, $-O-$, $-OCH_2-CONH-$, 또는  이다.

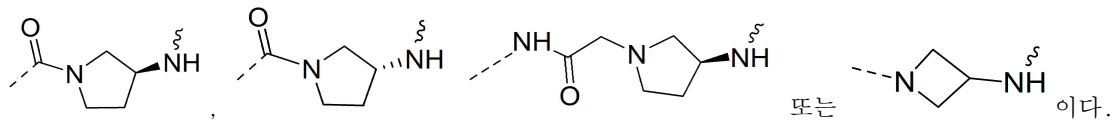
[0121] 본 발명에서, L_{PTM} 은 L_{P2} — L_P — L_{P1} 로 구성된 군에서 선택되고, 일 수 있다.

[0122] {여기서, L_{P1} 은 단일결합, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}알킬)-$, $-CH_2-$, $-CH(C_{1-4}알킬)-$, $-CH_2NH-$, 및 $-CH_2CH_2-$ 로 구성된 군에서 선택되고,

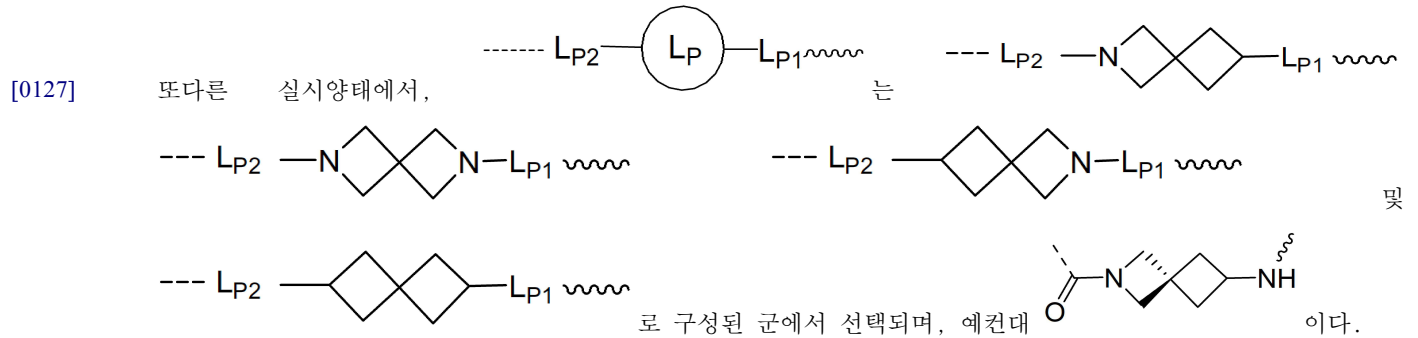
[0123] L_{P2} 는 단일결합, $-CO-$, $-COCH_2-$, $-NHCO-$, $-NHCOCH_2-$, $-HET-$ 및 $-HET-CH_2-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 HET은 N, S 또는 O 원자를 1개 이상 갖는 5원 내지 6원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고,

[0124] L_P 는 아무 것도 아니거나(null), 아민기로 치환된 C_{1-8} 알킬; 또는 3원 내지 10원 사이클로알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 6원 내지 10원 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택된 고리이다.}

[0125] L_P 는 L_{P2} — L_P — L_{P1} 로 구성된 군에서 선택되고, 구체적 실시양태에서, L_P 는  로 구성된 군에서 선택되고, 예컨대  이다.



[0126] 또다른 실시양태에서, $\text{---LP}_2\text{---}(\text{LP})\text{---LP}_1\text{---}$ 는 $\text{---LP}_2\text{---N}(\text{X}_2\text{X}_3)\text{---LP}_1\text{---}$ 이다{여기서, X_1 은 CH 또는 N이고, X_2 및 X_3 은 각각 독립적으로 수소, CH_3 또는 CH_2CH_3 이다}.



[0128] 본 발명에서, $\text{---}[\text{L}_{\text{INT}}]_p\text{---}$ 는 $\text{---}(\text{L}_{\text{INT}1})_q(\text{LM1})(\text{L}_{\text{INT}2})_r\text{---}$ 일 수 있다.

[0129] {여기서, (LM1) 은 아무 것도 아니거나(null); 또는 3 내지 10원 사이클로알킬, 4원 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 6원 내지 10원 아릴 및 5원 내지 10원 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택된 고리이고,

[0130] $\text{L}_{\text{INT}1}$ 및 $\text{L}_{\text{INT}2}$ 는 각각 독립적으로 $\text{---CH}_2\text{---}$, ---NH--- , $\text{---NCH}_3\text{---}$, ---O--- , ---S--- , ---SO--- , $\text{---SO}_2\text{---}$, ---CO--- , $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{O---}$, $\text{---OCH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{S---}$, $\text{---SCH}_2\text{CH}_2\text{---}$, ---COO--- , ---CONH--- 및 ---NHCO--- 로 구성된 군에서 선택되고,

[0131] q 및 r 은 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이다.}

[0132] 일 실시양태에서, Linker는 화합물 1 내지 175에 포함된 Linker이다.

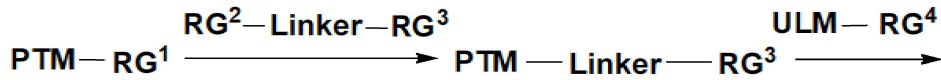
[0133] 본 발명의 구체적인 실시양태에 따르면, 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 화합물 1 내지 175로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0134] 본 발명에서 약학적으로 허용가능한 염이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 I로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 염의 유기산 또는 무기산 부가염을 의미한다. 예컨대, 약학적으로 허용가능한 염은 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 또는 질산 등일 수 있고, 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산 또는 요오드화수소산 일 수 있으나, 이들에 제한되지 않는다.

[0135] **PLK1 선택적 분해 유도 화합물의 제조방법**

[0136] 본 발명에서, 상술한 화학식 I로 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 유기화학 기술 분야에 공지된 합성 방법 또는 통상의 기술자에게 자명한 변형 및 유도체화 기법에 의해 하기 반응식 1 내지 3과 같은 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0137] [반응식 1]



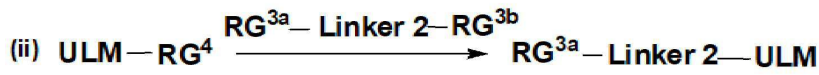
[0138] $\text{PTM}-\text{Linker}-\text{ULM}$

[0139] [반응식 2]



[0140] $\text{PTM}-\text{Linker}-\text{ULM}$

[0141] [반응식 3]



[0142]

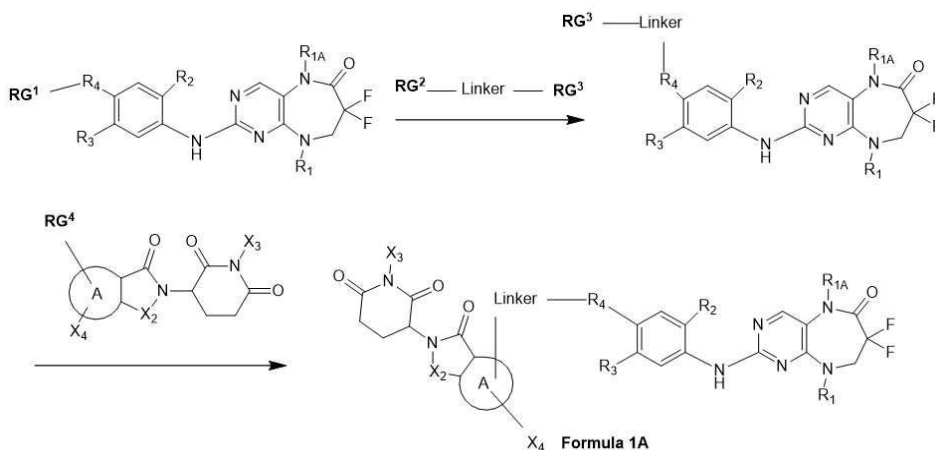
[0143] 상기 반응식 1 내지 3에서, PTM, Linker 및 ULM은 상기 정의된 기 또는 그의 반응 유도체이고, RG^1 , RG^2 , RG^{2a} , RG^{2b} , RG^3 , RG^{3a} , RG^{3b} 및 RG^4 는 유기 합성 분야에서 공유 결합 형성을 통해 화학식 I로 표시되는 PROTAC 화합물 중간체를 함께 연결할 수 있는 적합한 반응기를 포함하는 모이어티이다. 상기 공유 결합 형성은 특정한 반응기에 따라 아미드 형성, 에스테르 형성, 카바메이트 형성, 우레아 형성, 에테르 형성, 아민 형성 및 다양한 탄소-탄소 단일결합, 이중결합 형성, 클릭 케미스트리(Click chemistry) 등의 합성 반응을 거쳐 형성될 수 있고, 이에 제한되지 않는다.

[0144] 상기 반응식에서 각 단계의 변형은 1개 또는 다중 합성 단계를 포함할 수 있다. 생성물의 분리 및 정제는 유기 화학 분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 과정에 의해 달성될 수 있다.

[0145] 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 예컨대 1개 또는 다중 합성 단계의 반응식 1을 통해 제조될 수 있다.

[0146] 반응식 1의 일례로, ULM이 화학식 A-1일 경우 본 발명의 화합물은 하기 반응식 1-A를 통해 제조될 수 있고, 예컨대 실시예 40으로 제시된 반응을 참조할 수 있다.

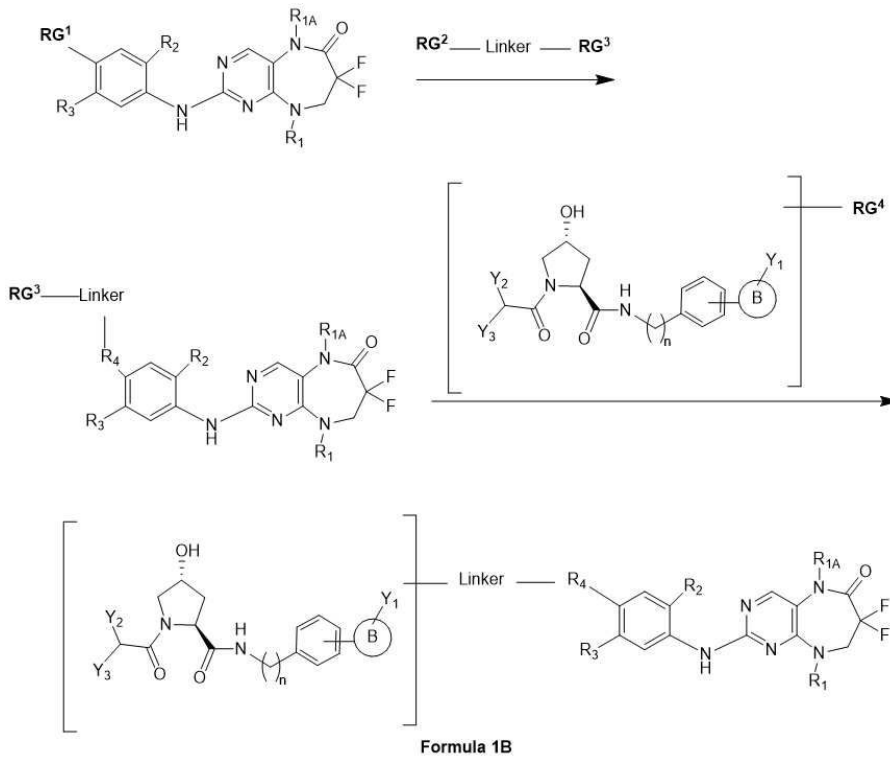
[0147] [반응식 1-A]



[0148]

[0149] 반응식 1의 일례로, ULM이 화학식 B-1일 경우 본 발명의 화합물은 하기 반응식 1-B를 통해 제조될 수 있다.

[0150] [반응식 1-B]

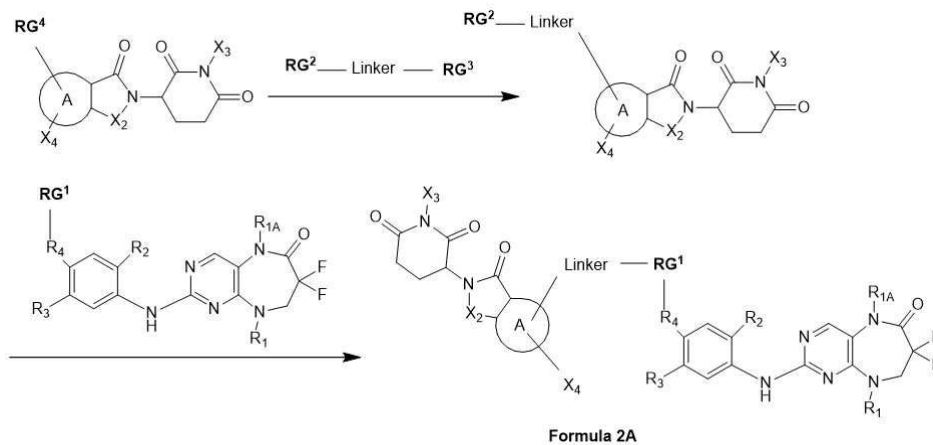


[0151]

[0152] 또다른 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 예컨대 1개 또는 다중 합성 단계의 반응식 2를 통해 제조될 수 있다.

[0153] 반응식 2의 일례로, ULM이 화학식 A-1일 경우 본 발명의 화합물은 하기 반응식 2-A를 통해 제조될 수 있고, 예컨대 대부분의 실시예(실시예 1-39, 41-60, 63-79, 90-122, 124-158, 162-175)로 제시된 반응을 참조할 수 있다.

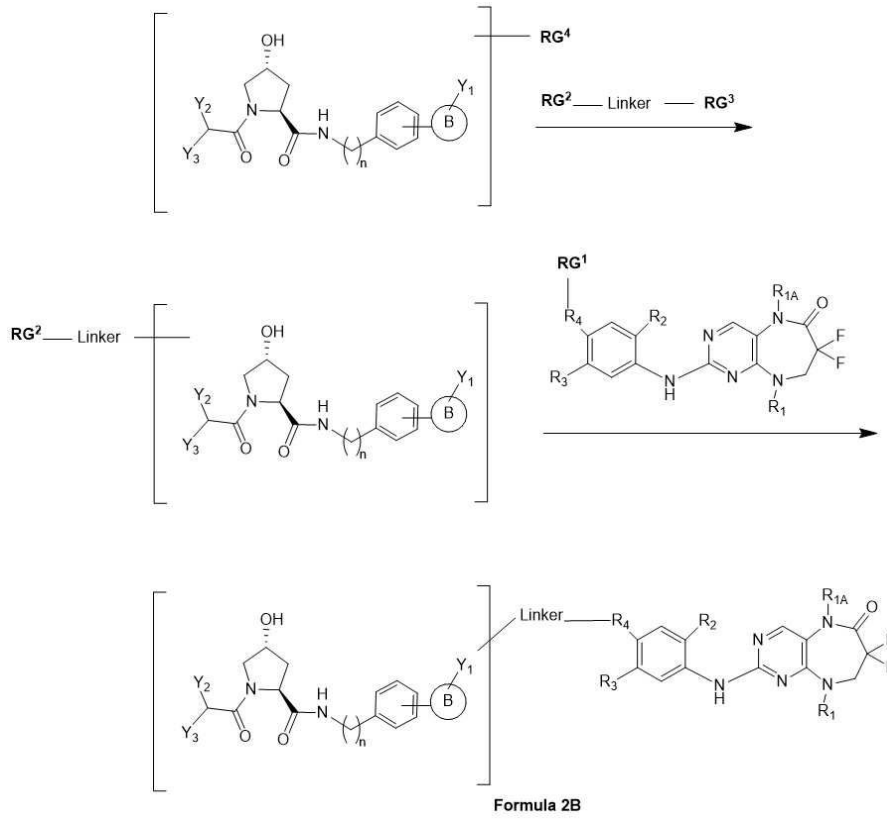
[0154] [반응식 2-A]



[0155]

[0156] 반응식 2의 일례로, ULM이 화학식 B-1일 경우 본 발명의 화합물은 하기 반응식 2-B를 통해 제조될 수 있고, 예컨대 실시예 80-89로 제시된 반응을 참조할 수 있다.

[0157] [반응식 2-B]

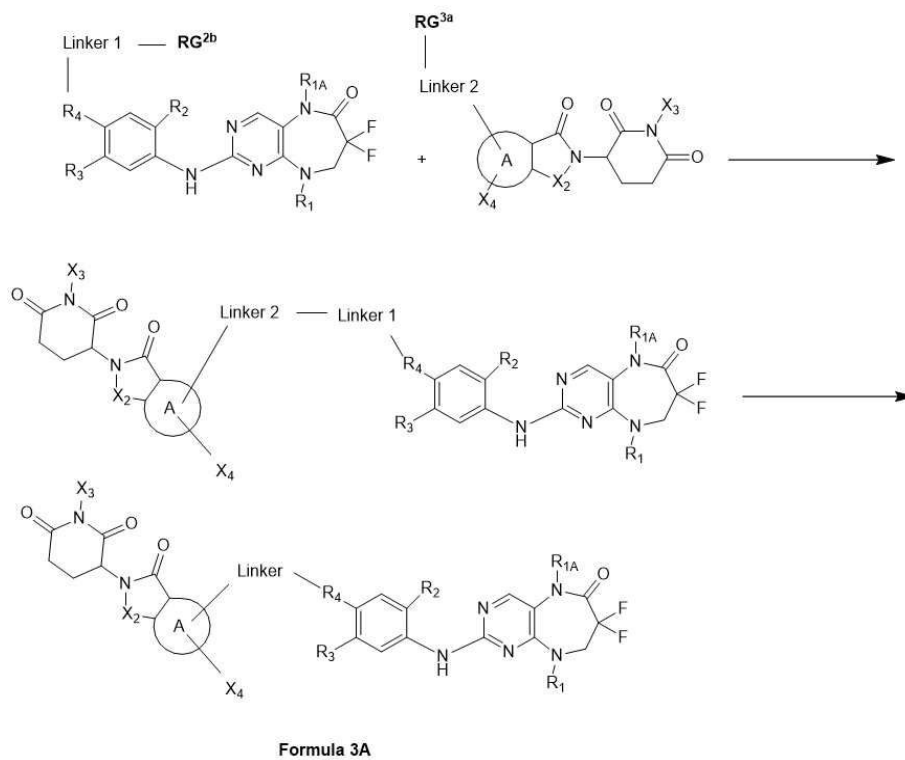


[0158]

[0159] 또다른 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 예컨대 1개 또는 다중 합성 단계의 반응식 3을 통해 제조될 수 있다.

[0160] 반응식 3의 일례로, ULM이 화학식 A-1일 경우 본 발명의 화합물은 하기 반응식 3-A을 통해 제조될 수 있고, 예컨대 실시예 61, 62, 123, 159, 160, 161로 제시된 반응을 참조할 수 있다.

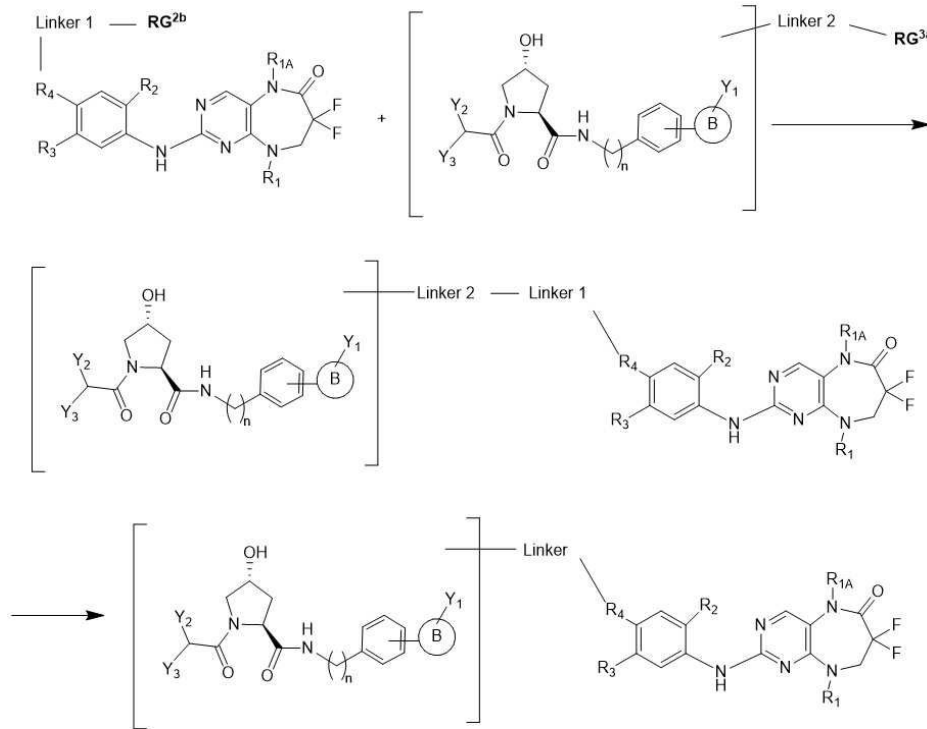
[0161] [반응식 3-A]



[0162]

[0163] 반응식 3의 일례로, ULM이 화학식 B-1일 경우 본 발명의 화합물은 하기 반응식 3-B를 통해 제조될 수 있다.

[0164] [반응식 3-B]



Formula 3B

[0165]

[0166] 상기 반응식에서, RG¹, RG² 및 RG^{2a}는 각각 독립적으로 L_{PTM} 또는 그의 반응 전구체이고, RG³, RG⁴ 및 RG^{3a}는 각각 독립적으로 L_{ULM} 또는 그의 반응 전구체이며, 목적 화합물의 구조 및 링커 위치에 따라 상기 모이어티를 적절히 선택할 수 있다.

[0167] 상기 반응식에서, PTM로 제시된 반응물 및 ULM으로 제시된 반응물은 유기화학 분야에 공지된 문헌 및 본 발명의 실시예 기재 등을 참고로 하여 통상의 기술자가 용이하게 합성할 수 있다.

[0168] 본 발명은 화학식 I의 반응 중간체에 해당하는 **PTM—Linker—RG³** 또는 **PTM—Linker 1—RG^{2b}** 형태의 화합물을 포함한다.

[0169] **PLK1 선택적 분해 유도 화합물의 용도**

[0170] 본 발명의 일 실시양태는 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 PLK1 분해 유도용 조성물이다. 화학식 I는 위에서 정의된 바와 같다.

[0171] 본 발명의 실시예에서, 본 발명의 화합물은 PLK1의 분해를 효과적으로 유도한다는 점을 확인하였다(표 3). 또한, 본 발명의 화합물은 PLK1에 대한 분해 활성이 선행기술인 중국 공개특허 제106543185 A호에 개시된 화합물에 비해 현저히 우수함을 확인하였다(도 1 및 도 2). 나아가, 본 발명의 화합물은 PLK1 이외의 타겟 단백질인 BRD4에 대한 분해능을 갖지 않아, 중국 공개특허 제106543185 A호에 개시된 화합물에서 나타나는 오프타겟(off-target) 분해로 인한 부작용 역시 최소화하였음을 확인하였다(도 2).

[0172] 본 발명의 PLK1 분해 유도 PROTAC 화합물은 작용 기전의 관점에서 타겟 단백질인 PLK1를 원천 분해할 수 있으므로, PLK1의 단순 활성을 억제하는 종래 PLK1 저분자 억제제와 비교하여서도 우수한 PLK1 억제 효과를 달성한다.

[0173] 따라서, 본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 PLK1의 선택적 분해를 위해 유용하게 사용될 수 있다.

[0174] 본 발명의 일 실시양태는 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 PLK1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이다. 화학식 I는 위에서 정의된 바와 같다.

- [0175] 본 발명에서 PLK1 관련 질환은 PLK1의 분해 유도 또는 활성 억제로부터 치료, 경감, 지연, 저해 또는 예방될 수 있는 임의의 질환 또는 병태를 의미한다. 일 실시양태에서, PLK1 관련 질환은 암(악성 종양), 양성 종양, 신경 질환, 또는 그 외 지나친 세포 분열로 인해 일어나는 유전적 또는 비유전적 질환일 수 있다.
- [0176] 상기 암은 PLK1의 활성 억제로 인해 예방 또는 치료 효능을 나타낼 수 있는 모든 암을 포함하며, 고형암 또는 혈액암일 수 있다. 예컨대, 상기 암은 편평상피세포암, 소세포폐암, 비소세포폐암, 폐의 선암, 폐의 편평상피암, 복막암, 피부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 직장암, 항문부근암, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 간세포암, 위장암, 위암, 췌장암, 교아종, 경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 대장암, 자궁내막 또는 자궁암, 침샘암, 신장암, 전립선암, 음문암, 갑상선암, 두경부암, 뇌암, 골육종 등으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 암은 원발성 암뿐 아니라 전이성 암도 포함한다.
- [0177] 상기 양성 종양은 PLK1의 활성 억제로 인해 예방 또는 치료 효능을 나타낼 수 있는 모든 양성 종양, 예컨대 암 이전 단계의 양성 종양을 포함하며, 고형 종양 또는 혈액 종양일 수 있다. 예컨대, 상기 종양은 배릿 식도, 대장 선종 및 용종, 유방 섬유선종 및 낭종, 단세포 감마글로불린병증 (MGUS), 단클론 림프구증가증 등으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0178] 상기 신경질환은 PLK1의 활성 억제로 인해 예방 또는 치료 효능을 나타낼 수 있는 모든 신경질환을 포함하며, 구체적으로 중추 신경계 질환, 퇴행성 신경질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성경화증, 헌팅톤병, 노인성 치매, 간질, 루게릭, 뇌졸중, 및 뇌 또는 척수 손상에 이은 신경손상과 축삭 변성 관련 장애 중에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0179] 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 I 로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 외에 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1 종 이상 더 포함할 수 있다.
- [0180] 본 발명의 일 실시양태는 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 인간을 포함하는 포유류에 투여하여 PLK1 단백질을 분해하는 방법이다.
- [0181] 본 발명의 또다른 일 실시양태는 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 체외에서 샘플에 투여하여 PLK1 단백질을 분해하는 방법이다. 상기 샘플은 세포, 세포 배양물, 사람을 포함한 포유동물의 체액 또는 조직일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

발명의 효과

- [0182] 본 발명의 화합물은 PLK1의 분해를 유도하는 효과를 나타낸다. 따라서 본 발명의 화합물은 PLK1 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0183] 도 1은 본 발명에 따른 이기능성 화합물의 PLK1의 분해능을 측정된 웨스턴블롯팅 결과를 나타내고, 도 2는 본 발명에 따른 이기능성 화합물의 선택적 PLK1 분해능 및 다른 타겟에 대한 오프타겟(off-target) 분해 영향을 측정된 웨스턴블롯팅 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0184] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명한다. 이들 실시예 및 실험예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0185] 본 발명은 하기 표에 표시된 화합물 1 내지 175에 대한 합성 방법을 제공한다.

[0186]

[표 1]

화합물	구조
1	
2	
3	
4	

[0187]

<p>5</p>	
<p>6</p>	
<p>7</p>	
<p>8</p>	

[0188]

<p>9</p>	
<p>10</p>	
<p>11</p>	
<p>12</p>	
<p>13</p>	

[0189]

<p>14</p>	
<p>15</p>	
<p>16</p>	
<p>17</p>	
<p>18</p>	

[0190]

<p>19</p>	
<p>20</p>	
<p>21</p>	
<p>22</p>	
<p>23</p>	

[0191]

<p>24</p>	
<p>25</p>	
<p>26</p>	
<p>27</p>	
<p>28</p>	

[0192]

<p>29</p>	
<p>30</p>	
<p>31</p>	
<p>32</p>	
<p>33</p>	

[0193]

<p>34</p>	
<p>35</p>	
<p>36</p>	
<p>37</p>	
<p>38</p>	

[0194]

<p>39</p>	
<p>40</p>	
<p>41</p>	
<p>42</p>	

[0195]

43	
44	
45	
46	
47	
48	

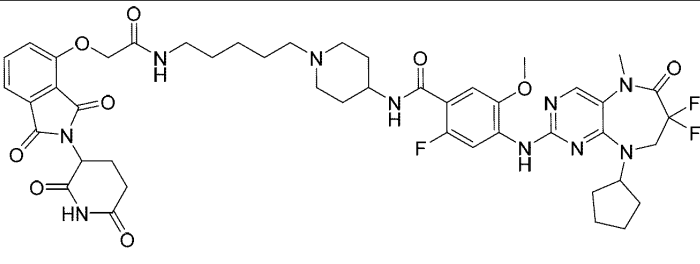
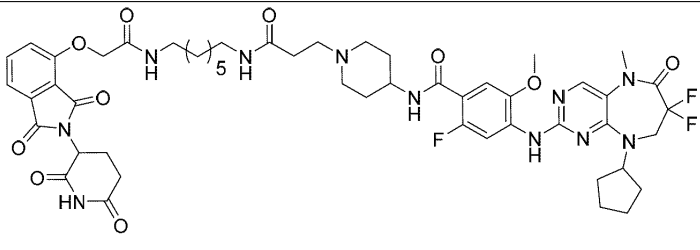
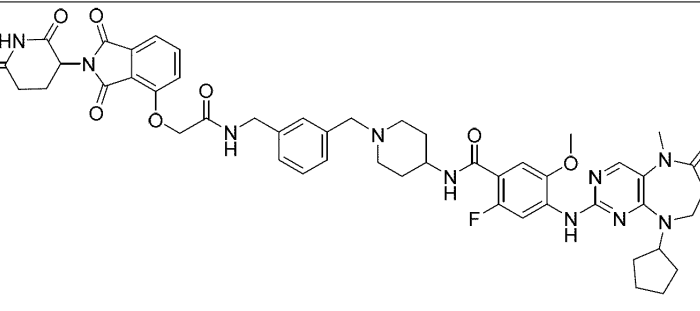
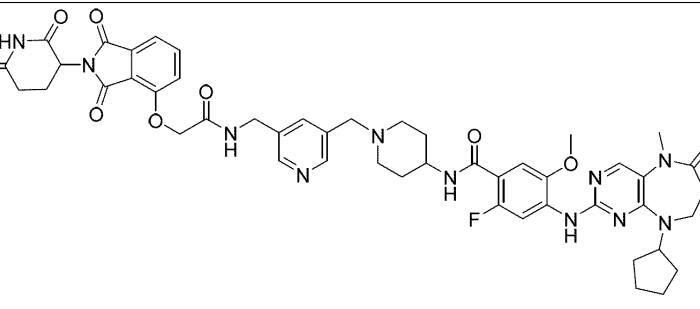
[0196]

<p>49</p>	
<p>50</p>	
<p>51</p>	
<p>52</p>	
<p>53</p>	

[0197]

<p>54</p>	
<p>55</p>	
<p>56</p>	
<p>57</p>	
<p>58</p>	

[0198]

<p>59</p>	
<p>60</p>	
<p>61</p>	
<p>62</p>	

[0199]

<p>63</p>	
<p>64</p>	
<p>65</p>	
<p>66</p>	

[0200]

67	
68	
69	
70	
71	

[0201]

72	
73	
74	
75	

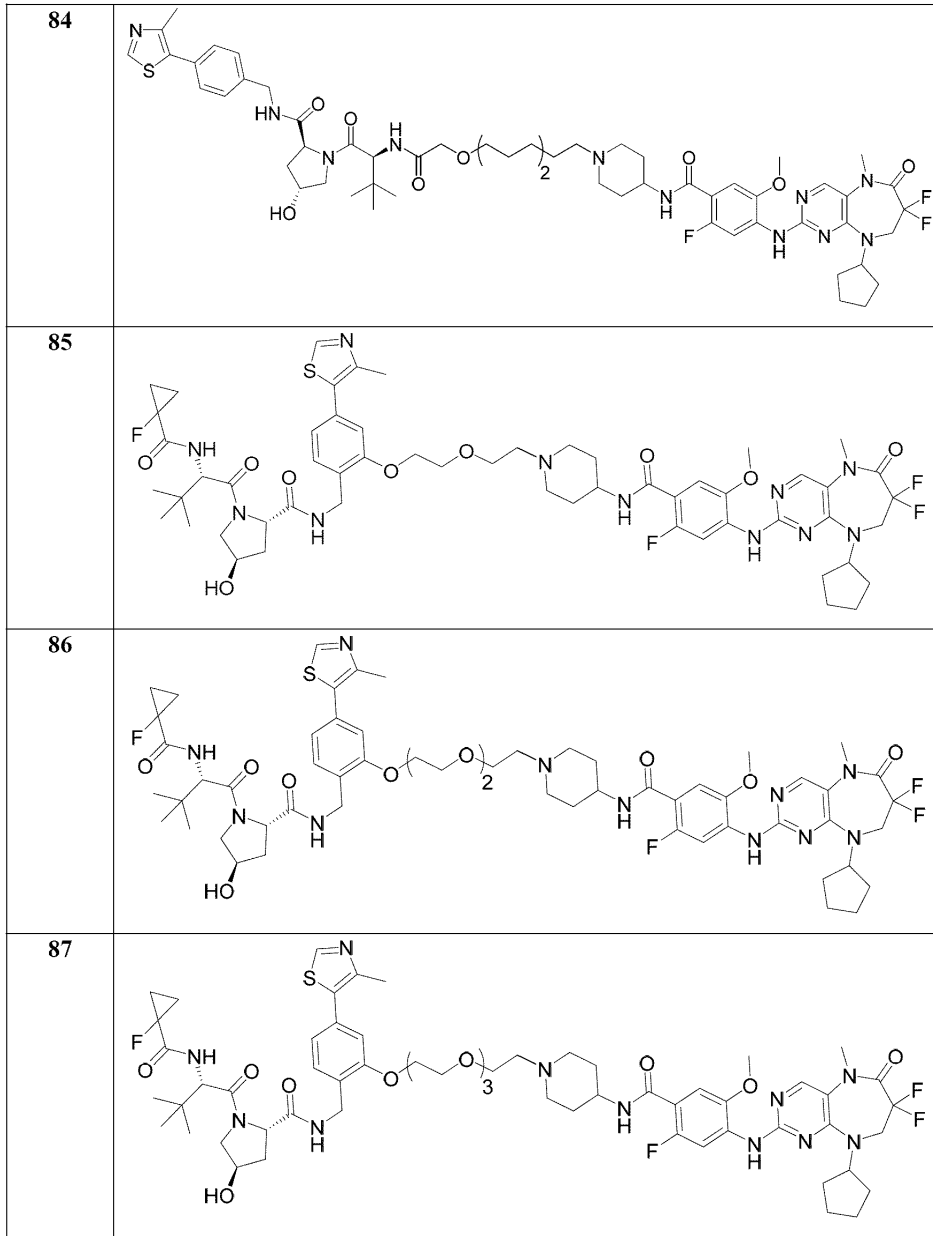
[0202]

<p>76</p>	
<p>77</p>	
<p>78</p>	
<p>79</p>	

[0203]

<p>80</p>	
<p>81</p>	
<p>82</p>	
<p>83</p>	

[0204]



[0205]

<p>92</p>	
<p>93</p>	
<p>94</p>	
<p>95</p>	

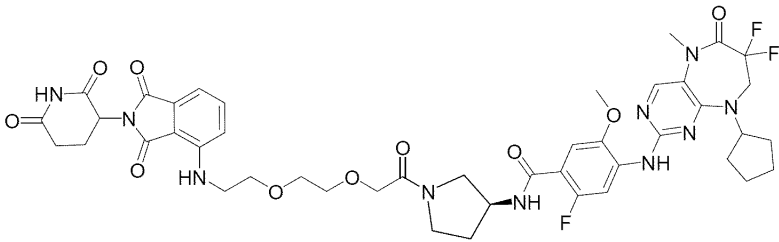
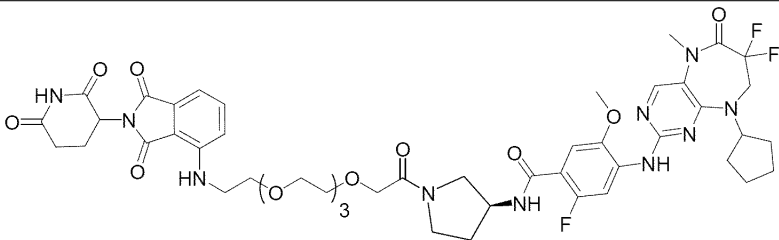
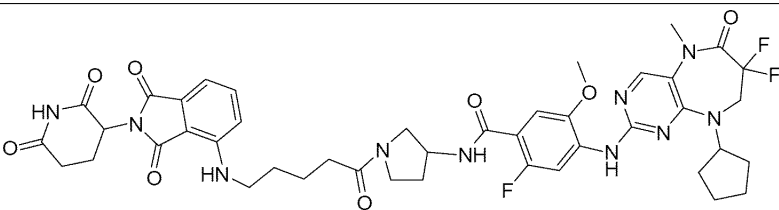
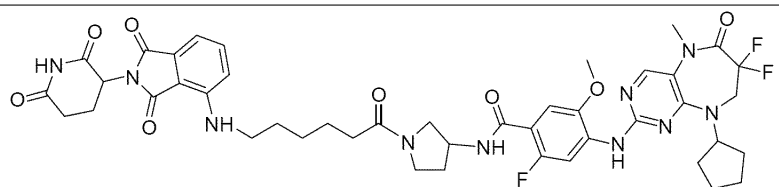
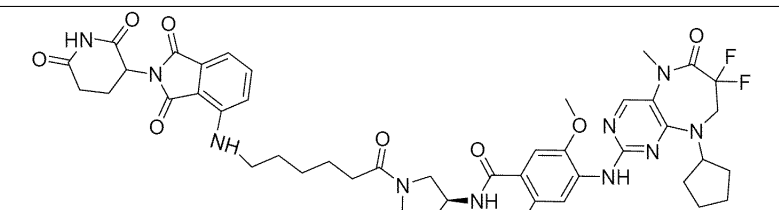
[0207]

<p>96</p>	
<p>97</p>	
<p>98</p>	
<p>99</p>	

[0208]

<p>100</p>	
<p>101</p>	
<p>102</p>	
<p>103</p>	
<p>104</p>	

[0209]

<p>115</p>	
<p>116</p>	
<p>117</p>	
<p>118</p>	
<p>119</p>	

[0212]

<p>120</p>	
<p>121</p>	
<p>122</p>	
<p>123</p>	
<p>124</p>	

[0213]

<p>129</p>	
<p>130</p>	
<p>131</p>	
<p>132</p>	
<p>133</p>	

[0215]

<p>134</p>	
<p>135</p>	
<p>136</p>	
<p>137</p>	
<p>138</p>	

[0216]

139	
140	
141	
142	
143	
144	

[0217]

<p>145</p>	
<p>146</p>	
<p>147</p>	
<p>148</p>	

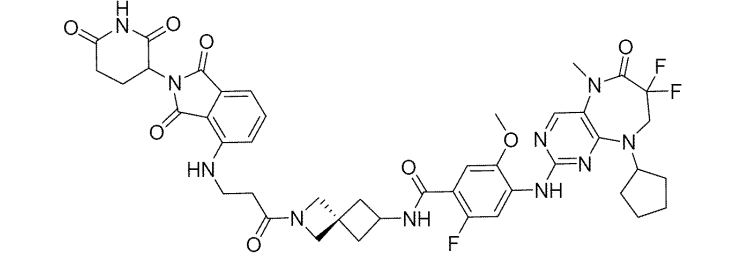
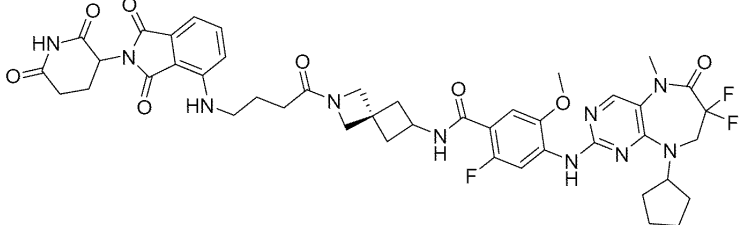
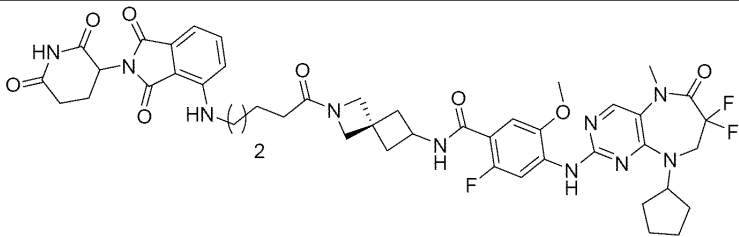
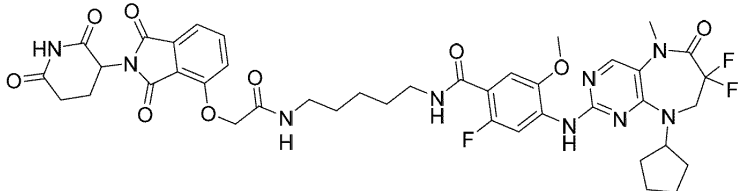
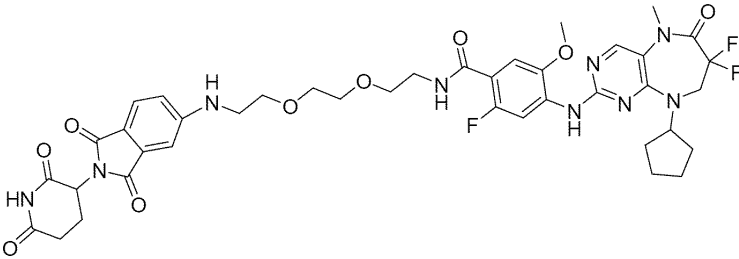
[0218]

<p>149</p>	
<p>150</p>	
<p>151</p>	
<p>152</p>	
<p>153</p>	

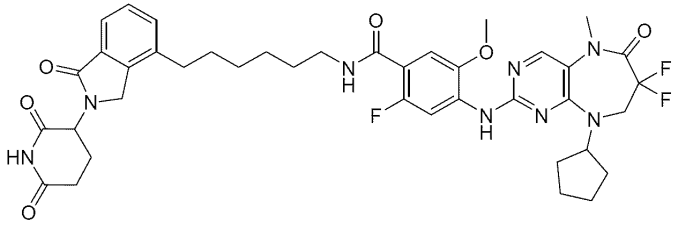
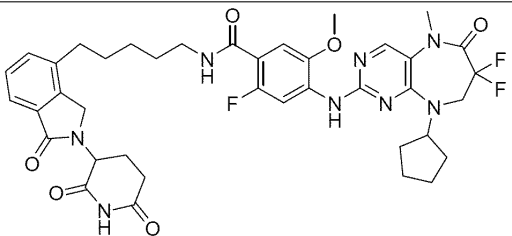
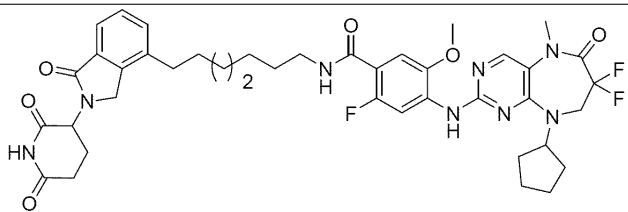
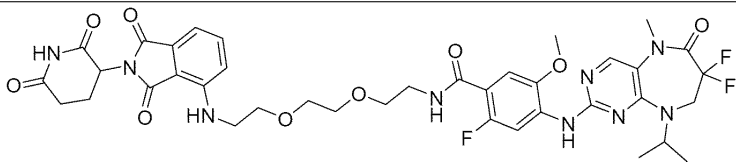
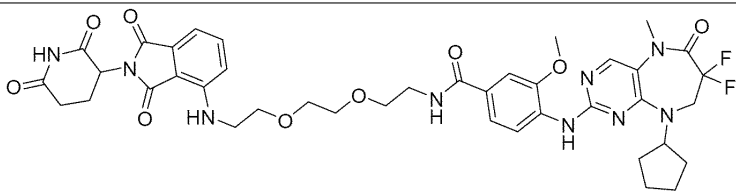
[0219]

<p>154</p>	
<p>155</p>	
<p>156</p>	
<p>157</p>	
<p>158</p>	

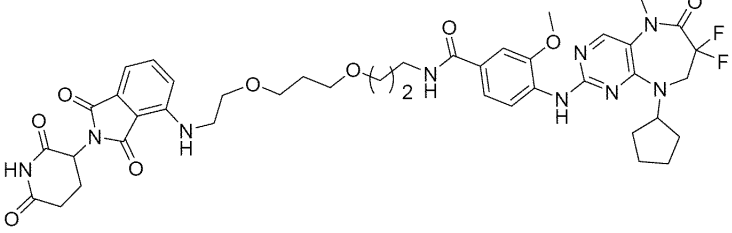
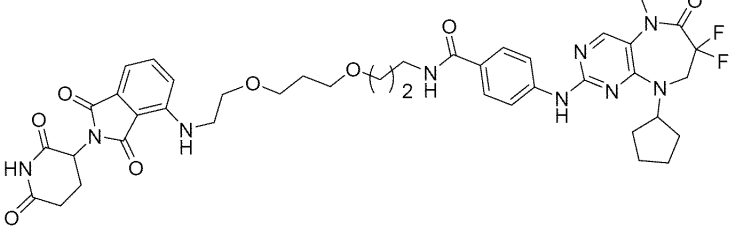
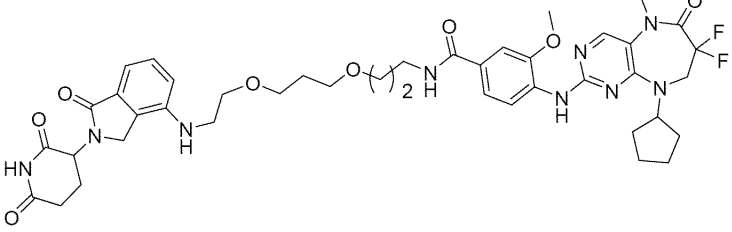
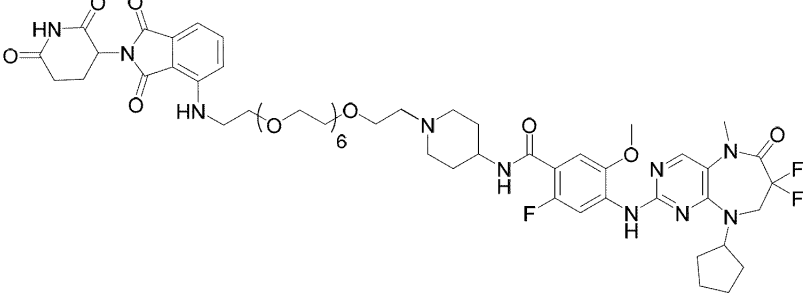
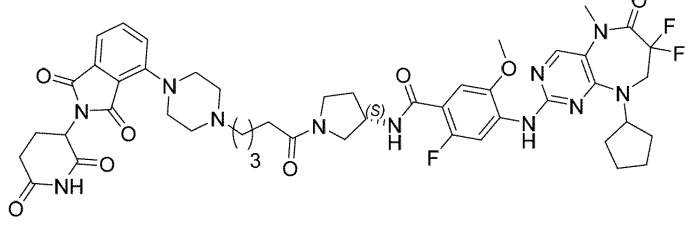
[0220]

<p>159</p>	
<p>160</p>	
<p>161</p>	
<p>162</p>	
<p>163</p>	

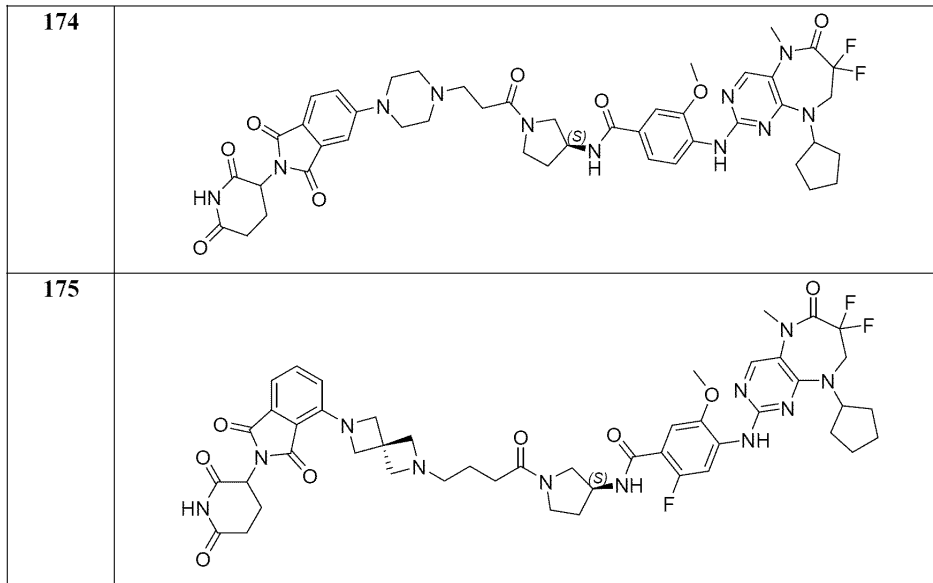
[0221]

<p>164</p>	
<p>165</p>	
<p>166</p>	
<p>167</p>	
<p>168</p>	

[0222]

<p>169</p>	
<p>170</p>	
<p>171</p>	
<p>172</p>	
<p>173</p>	

[0223]



[0224]

[0225] 화합물 1 내지 175을 아래 방법에 따라 정제하고 구조를 분석하였다.

[0226] **분석 기기**

[0227] LCMS : Shimadzu LCMS-2020

[0228] NMR : BRUKER AVANCE III 400MHz

[0229] HPLC : Shimadzu LC-20AB 와 Shimadzu LC-20AD, Agilent 1100 LC, Agilent 1200 LC, Agilent 1290 LC

[0230] **LCMS 분석 방법**

[0231] LCMS 데이터는 전자 분사 이온화(electron spray ionization) 장치가 장착된 Shimadzu LCMS-2020으로 기록하였다. 물 내 0.0375 % TFA (용매 A)와 아세트니트릴 내 0.01875 % TFA (용매 B)를 이동상으로 사용하였다. 컬럼은 Kinetex EVO C18 (2.1*30)mm, 5um 을 사용하였다.

[0232] **HPLC 분석 방법**

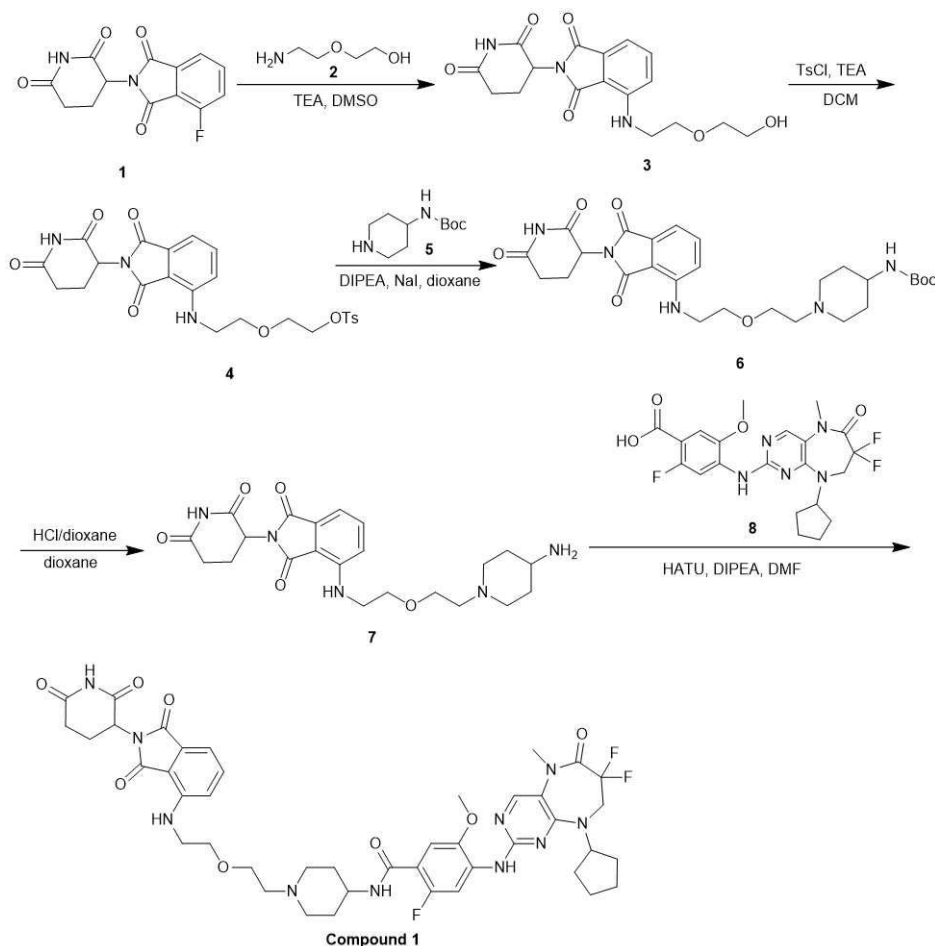
[0233] HPLC는 Shimadzu LC-20AB 또는 Shimadzu LC-20AD 또는 Agilent 1100 LC 또는 Agilent 1200 LC 또는 Agilent 1290 LC 를 사용하였고, 물 내 0.0375 % TFA (용매 A)와 아세트니트릴 내 0.01875 % TFA (용매 B) 또는 물 내 0.025% NH₃ · H₂O (용매 A)와 아세트니트릴(용매 B)을 이동상으로 사용하였다. 컬럼은 XBridge C18 (2.1*50)mm, 5um 또는 Kinetex C18 LC 컬럼 (4.6*50)mm, 5um 또는 Eclipse plus C18 (4.6*150)mm, 3.5um 또는 Waters XBridge® C18 (4.6*150)mm, 3.5µm을 사용하였다.

[0234] **NMR 분석 방법**

[0235] ¹H NMR 스펙트럼을 Bruker AVANCE III 400MHz / 5mm Probe (BBO)로 기록하였다.

[0236] **<실시예>**

[0237] 실시예 1. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0238]

[0239] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온 (3)의 합성

[0240] DMSO (60 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (4 g, 14.48 mmol)과 2-(2-아미노에톡시)에탄올 (2.10 g, 19.97 mmol, 2 mL)의 용액에 TEA (4.40 g, 43.44 mmol, 6.05 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (200 mL)에 희석하고 EtOAc (150 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 녹색 오일의 표제 화합물 (3.5 g, 9.69 mmol, 66.89% yield)을 수득하고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0241] MS(M+H)⁺=362.1.

[0242] 단계 2: 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4)의 합성

[0243] DCM (100 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온 (3.5 g, 9.69 mmol)과 TosCl (2.22 g, 11.62 mmol)의 용액에 TEA (2.94 g, 29.06 mmol, 4.04 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (55%)를 확인하였다. 반응물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 역상 MPLC (FA, MeCN/H₂O)로 정제하고, 용리액을 동결 건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (1 g, 1.94 mmol, 20.03% yield)을 수득하였다.

[0244] MS(M+H)⁺=516.1.

[0245] 단계 3: tert-부틸 (1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성

[0246] 디옥산 (15 mL) 내 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1 g, 1.94 mmol)과 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (582.73 mg, 2.91 mmol)의 용액에 DIPEA (752.09 mg, 5.82 mmol, 1.01 mL) 및 NaI (29.08 mg, 193.97 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 65 °C에

서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 50%의 물질이 남아 있음을 확인하고 반응 혼합물을 65 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc(60 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EA/MeOH = 100%~8%)로 정제하고, 용리액을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (600 mg, 1.09 mmol, 56.33% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[0247] MS(M+H)⁺=544.2.

[0248] 단계 4: 4-((2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (7)의 합성

[0249] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (600 mg, 1.10 mmol)의 용액에 HCl / 디옥산 (4 M, 16.22 mL)을 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크 (74%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (810 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.

[0250] MS(M+H)⁺=444.2.

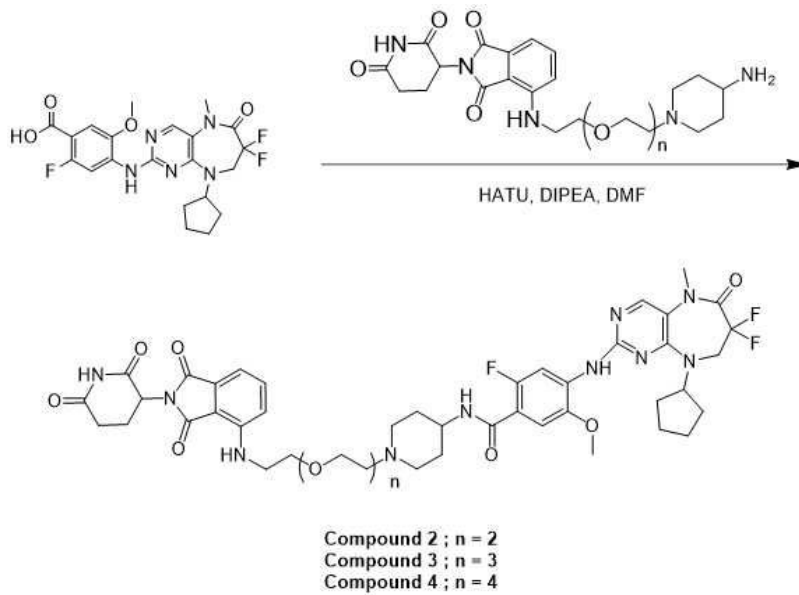
[0251] 단계 5: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 1)의 합성

[0252] DMF (7 mL) 내 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (174.55 mg, 375.03 μmol)의 용액에 HATU (356.50 mg, 937.59 μmol) 및 DIEA (403.92 mg, 3.13 mmol, 544.37 μL)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 상기 혼합물에 4-((2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (300 mg, crude, HCl salt)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크 (85%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um;mobile phase: [water(0.1%TFA)-ACN];B%: 22%-52%, 10 min)로 정제하였다. 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (237.5 mg, 224.52 μmol, 35.92% yield, 95% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[0253] MS(M+H)⁺=891.6.

[0254] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 - 11.08 (m, 1H), 9.53 - 9.36 (m, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 2H), 8.22 - 8.08 (m, 2H), 7.61 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.08 (dd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 5.4 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 3H), 3.95 - 3.92 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.16 - 1.83 (m, 6H), 1.82 - 1.47 (m, 8H).

[0255] 실시예 2. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0256]

[0257] 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물(126.5 mg, 133.95 umol, 31.17% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[0258]

MS (M + H)⁺ = 935.5

[0259]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9.15 (br s, 1H), 8.38 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.48 - 6.45 (m, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 1H), 4.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 7H), 3.77 - 3.69 (m, 6H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 3.09 - 3.06 (m, 2H), 2.93 - 2.71 (m, 3H), 2.30 - 2.02 (m, 6H), 1.85 - 1.77 (m, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 6H).

[0260]

실시예 3. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성

[0261]

상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물(112.5 mg, 113.76 umol, 26.47% yield, 99% purity)을 합성하였다.

[0262]

MS (M + H)⁺ = 979.4

[0263]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 21.8, 7.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 6H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 3H), 2.66 - 2.51 (m, 3H), 2.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.46 (m, 2H).

[0264]

실시예 4. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성

[0265]

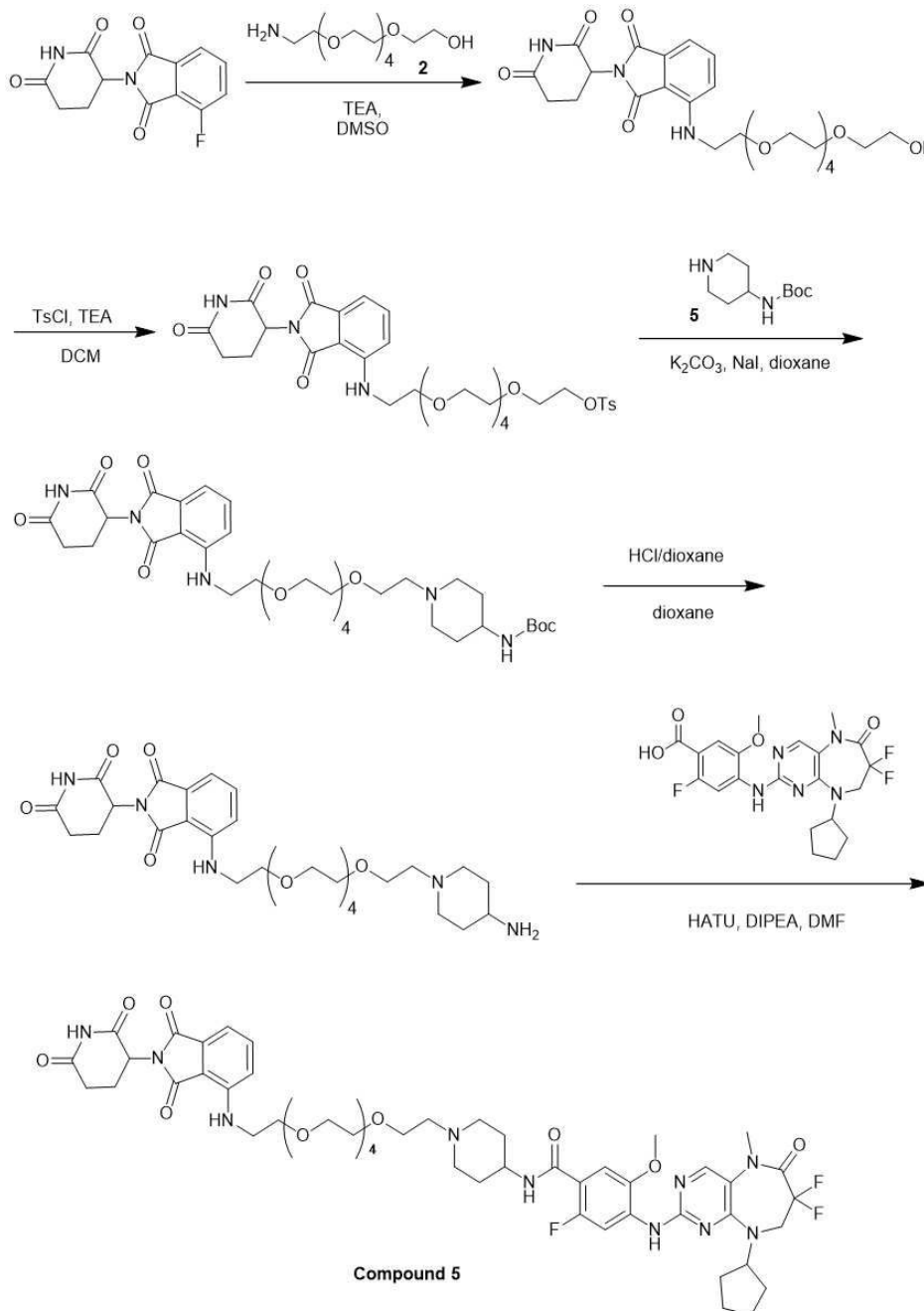
상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물(97.2 mg, 95.01 umol, 27.64% yield, 100% purity)을 합성하였다.

[0266]

MS (M + H)⁺ = 1023.5

[0267] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.08 (s, 1H), 8.33 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 2H), 6.51 - 6.40 (m, 1H), 5.02 - 4.78 (m, 2H), 4.34 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 5H), 3.82 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 17H), 3.53 - 3.42 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 - 3.17 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.90 - 2.65 (m, 3H), 2.26 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 5H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 2H).

[0268] 실시예 5. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(17-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0269]

[0270] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (36.5 mg, 31.81 μmol , 13.77% yield, 93% purity)을 수득하였다.

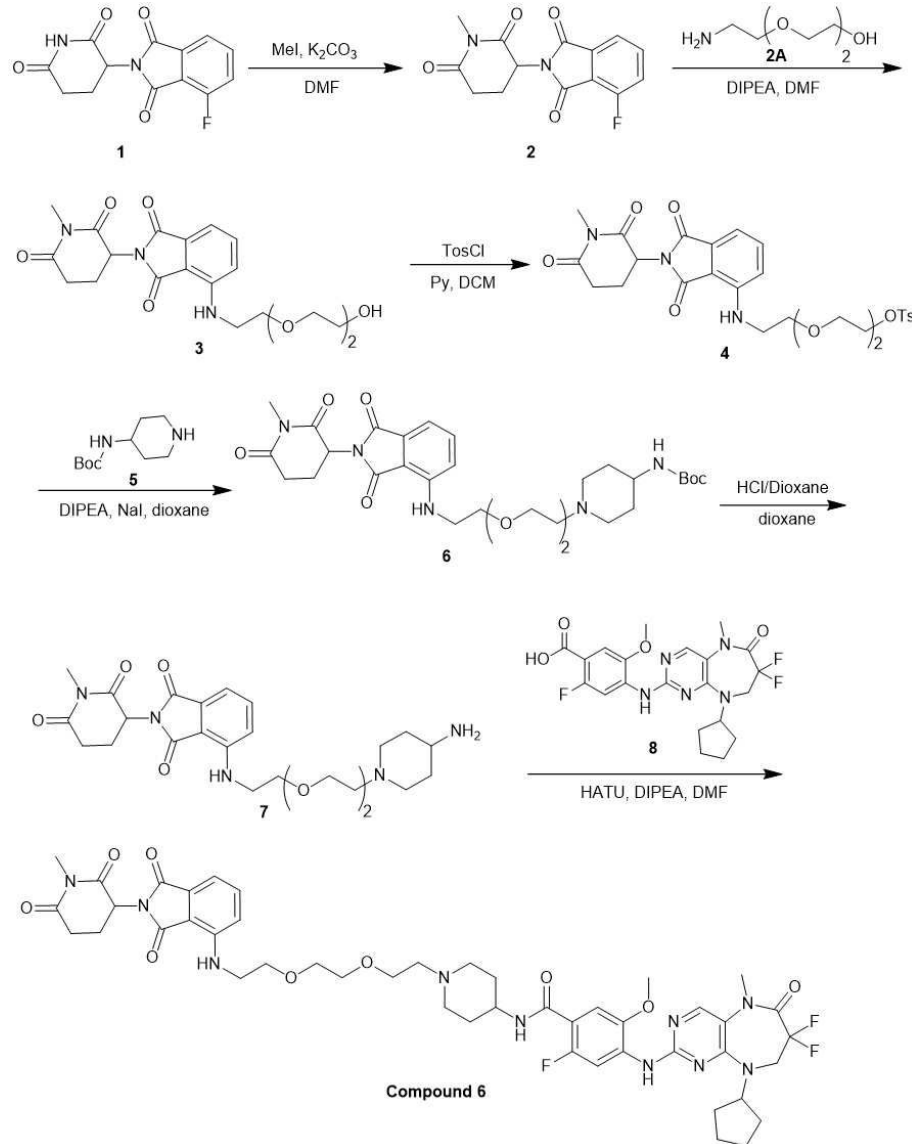
[0271] MS(M+H) $^+$ =1067.9

[0272] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.07 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H),

7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.60 (br t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.07 (br t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 18H), 3.47 - 3.44 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 6H), 1.81 - 1.68 (m, 5H), 1.67 - 1.47 (m, 5H).

[0273]

실시예 6. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(1-(2-(2-(2-((2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)벤즈아미드의 합성



[0274]

[0275]

단계 1: 4-플루오로-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (2)의 합성

[0276]

DMF (50 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (5 g, 18.10 mmol)과 MeI (3.08 g, 21.72 mmol, 1.35 mL)의 혼합물에 K_2CO_3 (2.75 g, 19.91 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크 (89%)를 확인하였다. EtOAc (100 mL)와 물 (100 mL)을 첨가하여 층을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 소금물 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Petroleum ether/Ethyl acetate=2/1 to 1/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (2.5 g, 8.53 mmol, 47.11% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[0277]

MS(M+H)⁺=291.1

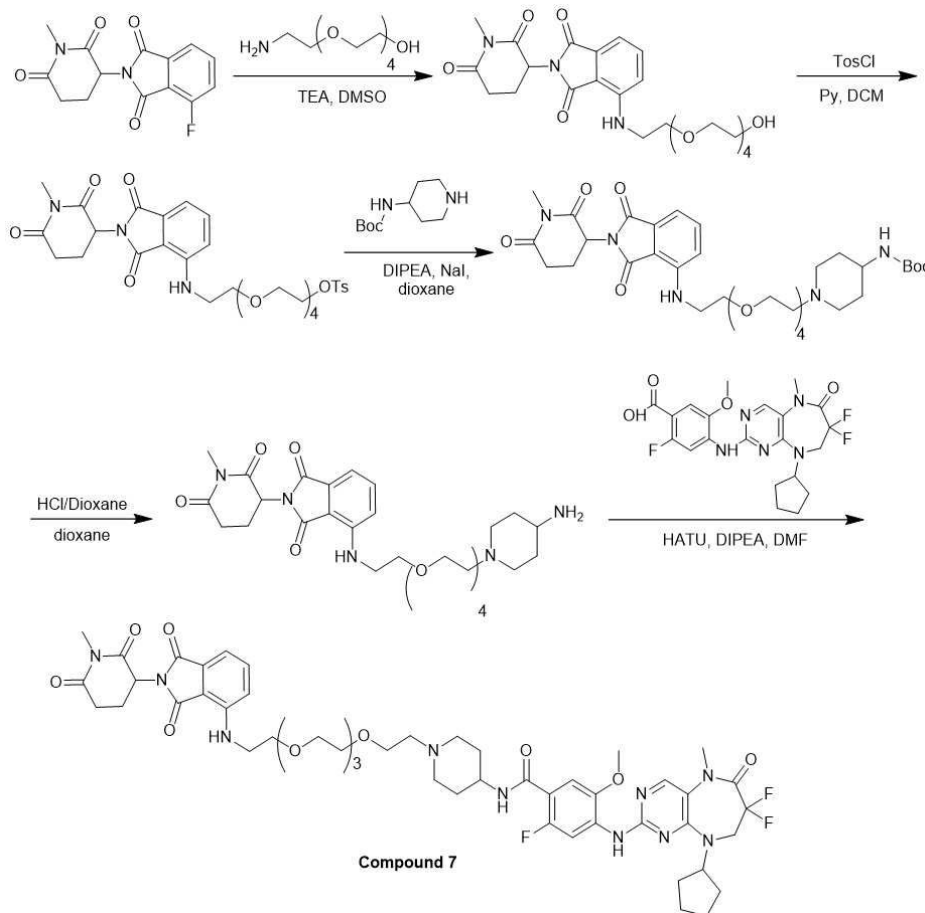
- [0278] 단계 2: 4-((2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (3)의 합성
- [0279] DMF (25 mL) 내 4-플루오로-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (1 g, 3.42 mmol)의 용액에 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에탄올 (510.46 mg, 3.42 mmol) 및 DIPEA (884.43 mg, 6.84 mmol, 1.19 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 37%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 다른 배치 (1 g scale)와 합쳤다. 합쳐진 혼합물을 H₂O (80 mL)로 희석하고 EtOAc (80 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EtOAc ~ 50%~100%)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.45 g, 3.34 mmol, 97.54% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [0280] MS(M+H)⁺=420.1
- [0281] 단계 3: 2-(2-(2-((2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4)의 합성
- [0282] DCM (20 mL) 내 4-((2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (1.45 g, 3.46 mmol) 및 TosCl (3.30 g, 17.29 mmol)의 용액에 Py (2.19 g, 27.66 mmol, 2.23 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (30%)를 확인하였다. 혼합물을 H₂O (60 mL)로 희석하고 DCM (80 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EtOAc, 50%~100%)로 정제하여 녹색 오일의 표제 화합물 (1.64 g, 2.77 mmol, 80.22% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [0283] MS(M+H)⁺=574.1
- [0284] 단계 4: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성
- [0285] 디옥산 (20 mL) 내 2-(2-(2-((2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.64 g, 2.86 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (1.15 g, 5.72 mmol)의 용액에 DIPEA (1.11 g, 8.58 mmol, 1.49 mL) 및 NaI (42.86 mg, 285.91 μmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc(100%)-DCM/MeOH(10%))로 정제하여 녹색 오일의 표제 화합물 (1.46 g, 2.38 mmol, 83.17% yield, 98% purity)을 수득하였다.
- [0286] MS(M+H)⁺=602.3
- [0287] 단계 5: 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (7)의 합성
- [0288] 디옥산 (10 mL)에 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.46 g, 2.43 mmol)를 용해시키고, HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 갈색 오일의 표제 화합물 (1.4 g, crude, HCl salt)을 수득하였다.
- [0289] MS(M+H)⁺=502.1
- [0290] 단계 6: 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(1-(2-(2-(2-((2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)벤즈아미드 (화합물 6)의 합성
- [0291] DMF (6 mL) 내 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (300 mg, 644.57 μmol, in DMF (6 mL)의 용액에

HATU (367.63 mg, 966.86 μmol) 및 DIPEA (249.92 mg, 1.93 mmol, 336.82 μL)를 첨가하고, 10 분 동안 교반한 후 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (416.16 mg, 773.49 μmol , HCl salt)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 MeCN으로 희석하고 prep-HPLC (Column: Phenomenex Luna C₁₈ 150*25mm*10 μm ; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 10 min)로 정제하여 2 개의 배치를 수득하고 용리액을 동결건조하여 2 개의 황색 고체의 표제 화합물 배치를 수득하였다 (첫 번째 배치: 108 mg, 110.16 μmol , 17.09% yield, 96.8% purity, 두 번째 배치: 72 mg, 75.87 μmol , 11.77% yield, FA salt, 100% purity).

[0292] MS(M+H)⁺=949.2

[0293] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (br dd, *J* = 7.7, 14.9 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.82 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 5H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.71 - 3.65 (m, 4H), 3.50 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 5H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 5H), 1.87 - 1.72 (m, 6H), 1.69 - 1.56 (m, 2H).

[0294] 실시예 7. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(1-(14-((2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)벤즈아미드의 합성



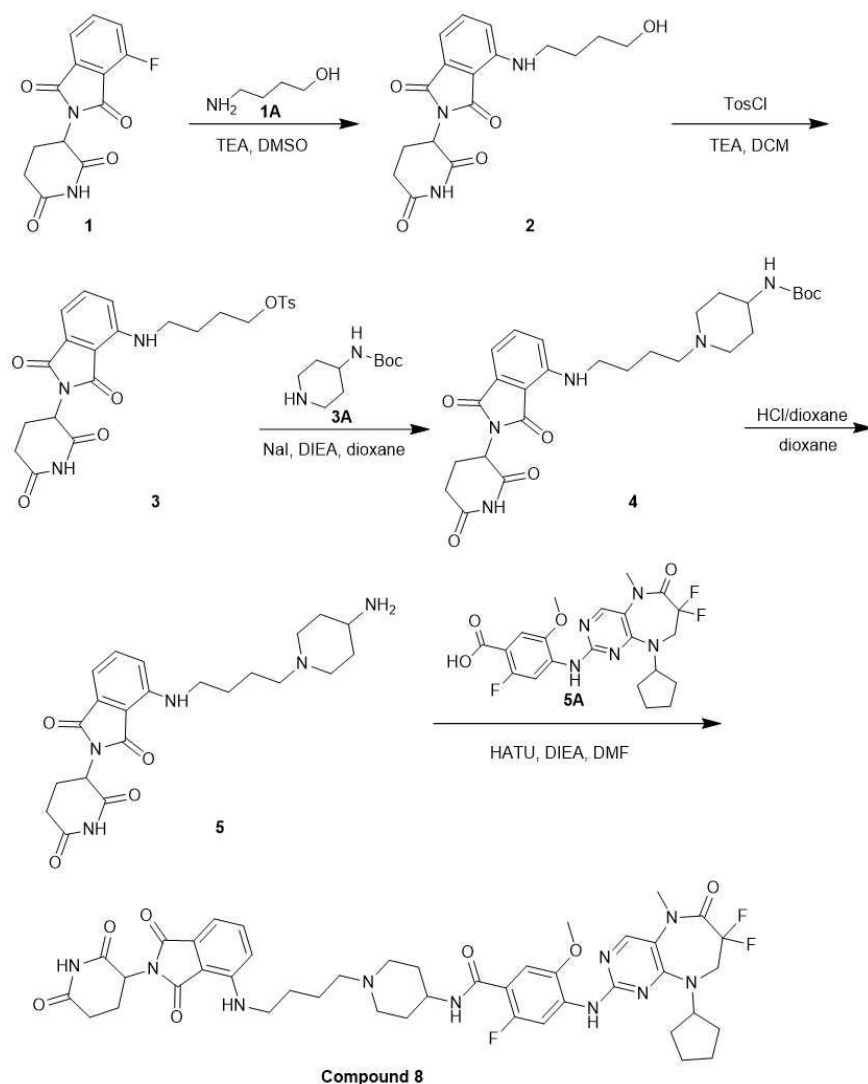
[0295]

[0296] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 2 개의 황색 고체의 표제 화합물 배치를 수득하고 동결건조하였다 (첫 번째 배치: 103 mg, 92.36 μmol , 14.33% yield, 93% purity, 두 번째 배치: 99 mg, 95.46 μmol , 14.81% yield, 100% purity).

[0297] MS (M+H)⁺ = 1037.4

[0298] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.37 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 7H), 3.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 14H), 3.46 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.51 (m, 2H).

[0299] 실시예 8. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0300]

[0301] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((4-히드록시부틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온(2)의 합성

[0302] DMSO (20 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (4.5 g, 16.29 mmol), TEA (4.12 g, 40.73 mmol, 5.67 mL) 및 4-아미노부탄-1-올 (1.52 g, 17.11 mmol, 1.59 mL)의 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 77%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (150 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (200 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 황색 고체의 표제 화합물 (3.08 g, crude)을 수득하고 다음 단계에서 직접 사용하였다. NMR 검출을 위해 잔여물 100 mg을 prep-TLC (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 0/1)로 정제하였다.

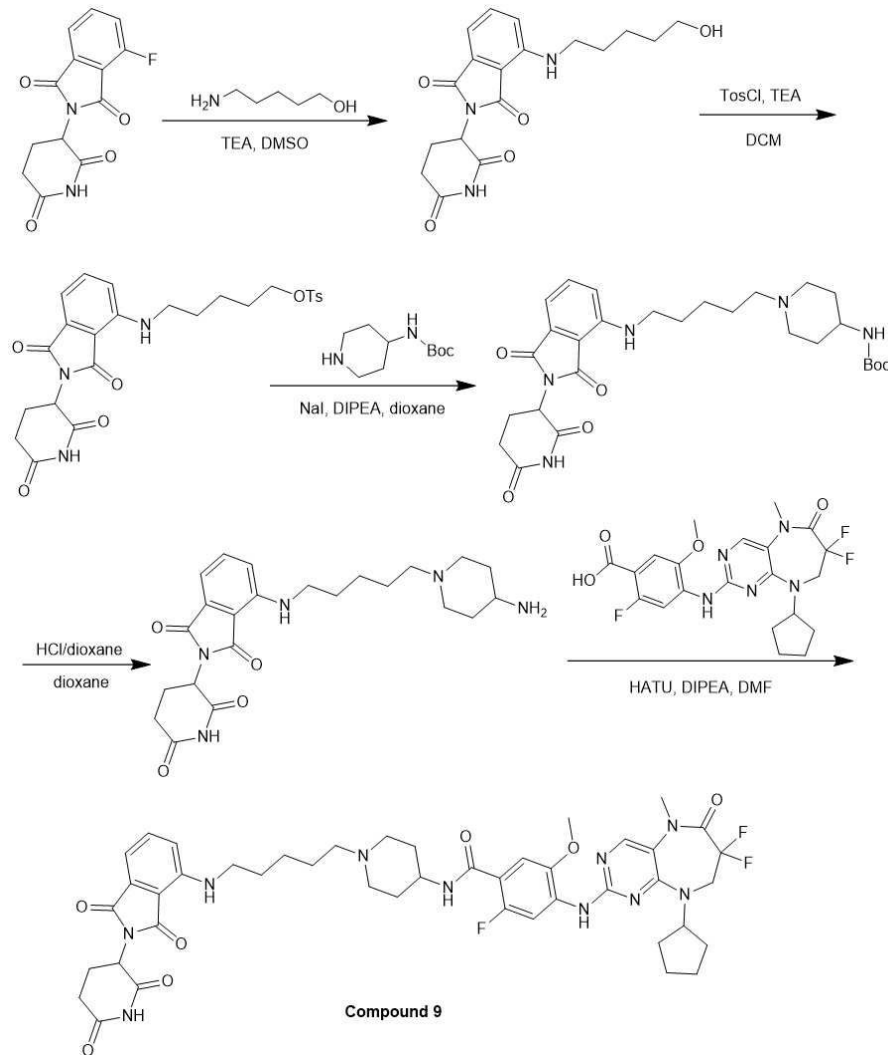
- [0303] MS(M+H)⁺=346.2.
- [0304] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.16 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.3, 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.31 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 3.72 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 1H).
- [0305] 단계 2: 4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (3)의 합성
- [0306] DCM (35 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((4-히드록시부틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온 (3.08 g, 8.92 mmol)의 용액에 TEA (2.71 g, 26.76 mmol, 3.72 mL) 및 TosCl (2.72 g, 14.27 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 35%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (25 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 60~ 80% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 황색 점성 물질 (yellow gum)의 표제 화합물 (1.38 g, 2.76 mmol, 30.98% yield)을 수득하였다.
- [0307] MS(M+H)⁺=500.2.
- [0308] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 4.99 - 4.84 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 4H).
- [0309] 단계 3: tert-부틸 (1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (4)의 합성
- [0310] 디옥산 (15 mL) 내 4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.38 g, 2.76 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (829.92 mg, 4.14 mmol) 및 DIEA (1.25 g, 9.67 mmol, 1.68 mL)의 용액에 NaI (41.41 mg, 276.26 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 68%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (40 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~10% DCM: MeOH gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (940 mg, 1.78 mmol, 64.49% yield)을 수득하였다.
- [0311] MS(M+H)⁺=528.3.
- [0312] 단계 4: 4-((4-(4-아미노피페리딘-1-일)부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린-1,3-디온 (5)의 합성
- [0313] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노) 부틸) 피페리딘-4-일)카바메이트 (940 mg, 1.78 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 15 mL)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 80%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (1 g, crude, HCl salt)을 수득하고 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [0314] MS(M+H)⁺=428.1.
- [0315] 단계 5: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 8)의 합성
- [0316] DMF (6 mL) 내 4-((4-(4-아미노피페리딘-1-일)부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (300 mg, 646.61 μmol, HCl salt), 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-

5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (270.85 mg, 581.95 μmol) 및 HATU (368.79 mg, 969.92 μmol)의 용액에 DIEA (334.28 mg, 2.59 mmol, 450.51 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 81%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*25 mm*10um; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 20% - 50%, 11 min)로 정제하고, 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (234.1 mg, 244.03 μmol , 37.74% yield, 96% purity, FA salt)을 수득하였다.

[0317] MS(M+H)⁺=875.7.

[0318] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.10 (s, 1H), 8.36 - 8.20 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J*₁ = 12.8 Hz, *J*₂ = 5.3 Hz, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 4H), 3.23 - 3.02 (m, 6H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.41 (m, 4H), 2.06 - 1.88 (m, 5H), 1.86 - 1.39 (m, 13H).

[0319] 실시예 9. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)펜틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



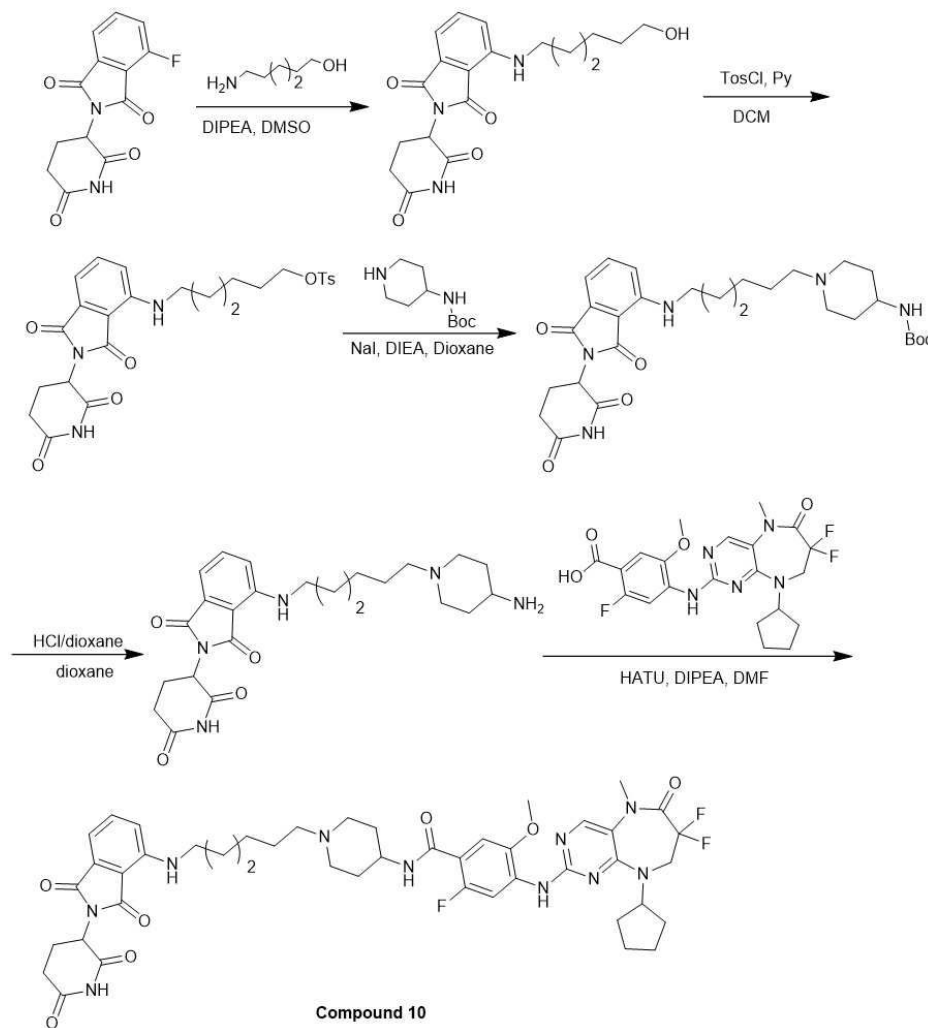
[0320]

[0321] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (224.8 mg, 230.13 μmol , 42.84% yield, 91% purity, FA salt)을 수득하였다.

[0322] MS(M+H)⁺=889.3

[0323] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 5H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.43 (m, 10H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).

[0324] 실시예 10. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0325]

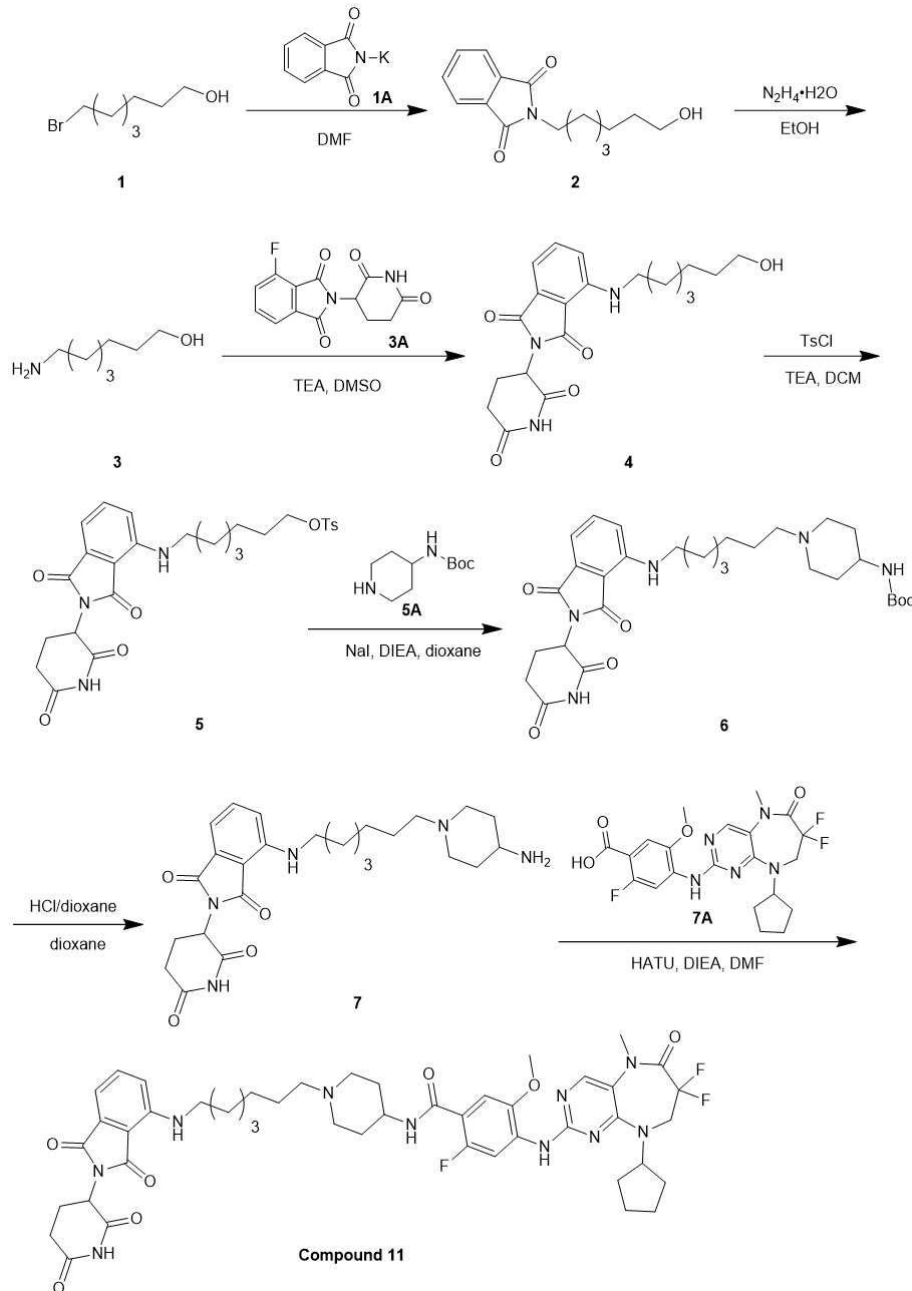
[0326] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (23.2 mg, 23.89 μmol, 28.13% yield, 93% purity)을 수득하였다.

[0327] MS(M+H)⁺=903.7

[0328] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.21 - 8.79 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 6.20 (br t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.40 - 4.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.68 (m, 8H), 2.16 - 2.11 (m, 5H), 1.88 - 1.72 (m, 7H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 4H).

[0329]

실시예 11. 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(7-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헵틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0330]

[0331]

단계 1: 2-(7-히드록시헵틸)이소인돌린-1,3-디온 (2)의 합성

[0332]

DMF (20 mL) 내 7-브로모헵탄-1-올(5 g, 25.63 mmol) 및 칼륨 1, 3-디옥소이소인돌린-2-이드 (7.12 g, 38.44 mmol) 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 나타나지 않음을 확인했고 원하는 질량 64%를 검출하였다. 반응 혼합물을 H_2O (150 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 결합 유기층을 소금물(200 mL x 5)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 진공 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(SiO_2 , Petroleum ether/Ethyl acetate = 10/1 to 5/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (6.4 g, 24.49 mmol, 95.56% yield)을 수득했다.

[0333]

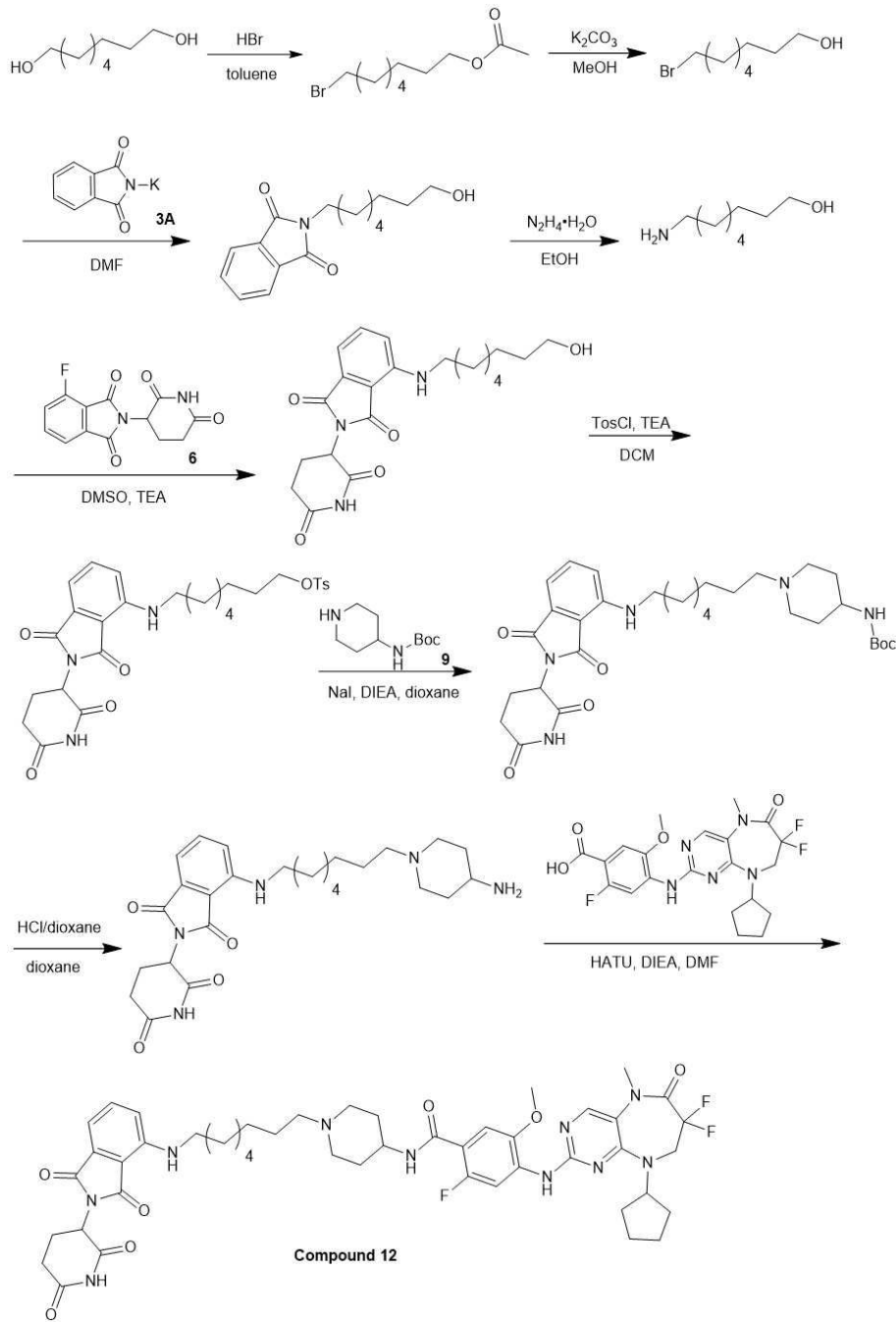
MS(M+H)⁺=262.0.

[0334]

단계 2: 7-아미노헵탄-1-올(3)의 합성

- [0335] EtOH (120 mL) 내 2-(7-히드록시헵틸)이소인돌린-1,3-디온 (6.4 g, 24.49 mmol) 용액에 N₂H₄·H₂O (14.42 g, 244.91 mmol, 14.00 mL, 85% purity in H₂O)를 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc: MeOH = 10:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈고, 대부분의 극성을 갖는 하나의 주요 스팟이 검출되었다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 잔여물을 DCM (50 mL)로 희석 및 여과하고, 여과물을 진공 농축하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(20 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~14% MeOH/Ethyl acetate gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 연노랑 오일의 표제 화합물(1.3 g, 9.91 mmol, 40.45% yield)을 수득했다.
- [0336] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.43 - 3.30 (m, 4H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 6H).
- [0337] 단계 3: Synthesis of 2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((7-히드록시헵틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온 (4)
- [0338] DMSO (20 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (2.3 g, 8.33 mmol), 7-아미노헵탄-1-올(1.20 g, 9.16 mmol) 및 TEA (2.53 g, 24.98 mmol, 3.48 mL) 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음을 확인하였고 원하는 질량 61%를 검출하였다. 반응 혼합물을 H₂O (200 mL)로 희석하고 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 결합 유기층을 소금물(400 mL x 5)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 농축하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(40 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 50~65% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 80 mL/min)로 정제하여 녹색 오일의 표제 화합물(1.74 g, 4.49 mmol, 53.94% yield)을 수득했다.
- [0339] MS(M+H)⁺=388.2.
- [0340] 단계 4: 7-((2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헵틸 4-메틸벤젠설포네이트 (5)의 합성
- [0341] DCM (25 mL) 내 2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((7-히드록시헵틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온 (1.74 g, 4.49 mmol) 용액에 TEA (1.82 g, 17.96 mmol, 2.50 mL) 및 TosCl (1.71 g, 8.98 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반했다. LCMS로 출발 물질이 남아있음을 확인했고 원하는 질량 69%를 검출하였다. 반응 혼합물을 진공 농축했다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(40 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 50~70% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물(1.64 g, 3.03 mmol, 67.42% yield)을 수득했다.
- [0342] MS(M+H)⁺=542.2.
- [0343] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.2 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 5.4 Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.25 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.32 - 1.19 (m, 6H).
- [0344] 단계 5: tert-부틸 (1-(7-((2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헵틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성
- [0345] 디옥산(20 mL) 내 7-((2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헵틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.64 g, 3.03 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (909.66 mg, 4.54 mmol) 및 DIEA (978.36 mg, 7.57 mmol, 1.32 mL) 용액에 NaI (45.39 mg, 302.80 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음을 확인하였고, 원하는 질량 96%를 검출했다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 잔여물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(40 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 60~100 % Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (1.21 g, 2.12 mmol, 70.14% yield)을 수득했다.
- [0346] MS(M+H)⁺=570.6.

- [0347] 단계 6: 4-((7-(4-아미노피페리딘-1-일)헵틸)아미노)-2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (7)의 합성
- [0348] 디옥산(10 mL) 내 tert-부틸 (1-(7-((2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헵틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.21 g, 2.12 mmol) 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 교반했다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음을 확인했다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 황색 고체의 표제 화합물(1.52 g, HCl salt, crude)을 수득했고, 이를 다음 단계에 직접 사용했다.
- [0349] MS(M+H)⁺=470.4.
- [0350] 단계 7: 4-((9-시클로헵틸-7, 7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6, 7, 8, 9-테트라히드로-5H-피리미도[4, 5-b][1, 4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(7-((2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헵틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 11**)의 합성
- [0351] DMF (8 mL) 내 4-((9-시클로헵틸-7,7-di플루오로-5-메틸-6-옥소-6, 7, 8, 9-테트라히드로-5H-피리미도[4, 5-b][1, 4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (252.93 mg, 543.44 μmol) 용액에 HATU (563.54 mg, 1.48 mmol) 및 DIEA (766.21 mg, 5.93 mmol, 1.03 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 4-((7-(4-아미노피페리딘-1-일)헵틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (500 mg, 988.07 μmol, HCl salt)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반했다. LCMS로 미량의 반응물이 남아있음을 확인했고 원하는 질량 68%를 검출했다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 prep-HPLC (column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um;mobile phase: [water(0.1%TFA)-ACN];B%: 26%-56%, 10 min)로 정제한 다음 prep-HPLC (column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um;mobile phase: [water(0.1%TFA)-ACN];B%: 27%-57%, 10 min)로 정제했다. 용리액을 동결 건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (181.6 mg, 169.09 μmol, 17.11% yield, 96% purity, TFA salt)을 수득하였다.
- [0352] MS(M+H)⁺=917.2.
- [0353] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.11 (s, 1H), 9.47 - 9.34 (m, 1H), 8.43 - 8.08 (m, 4H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 13.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.40 - 3.27 (m, 5H), 3.12 - 2.97 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.23 - 1.84 (m, 6H), 1.84 - 1.48 (m, 12H), 1.46 - 1.21 (m, 6H).
- [0354] 실시예 12. 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)옥틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



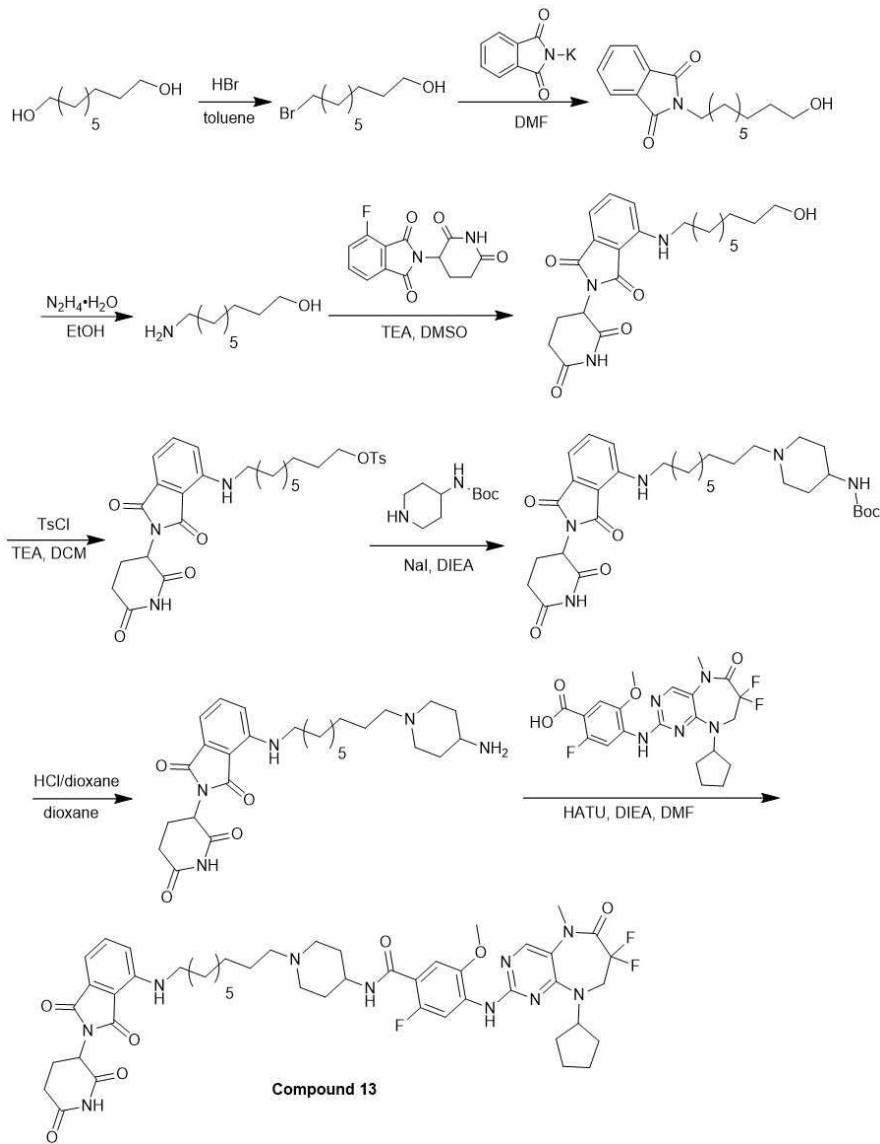
[0355]

[0356] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (191.9 mg, 176.77 μmol , 22.98% yield, 90% purity, FA salt)을 수득하였다.

[0357] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 931.8$.

[0358] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.09 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 5.4, 12.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.06 (br t, J = 13.9 Hz, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 5H), 2.04 - 1.87 (m, 5H), 1.80 - 1.45 (m, 13H), 1.30 (br d, J = 12.1 Hz, 8H).

[0359] 실시예 13. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(9-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)노닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0360]

[0361]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (312.6 mg, 283.36 μmol , 30.27% yield, 96% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[0362]

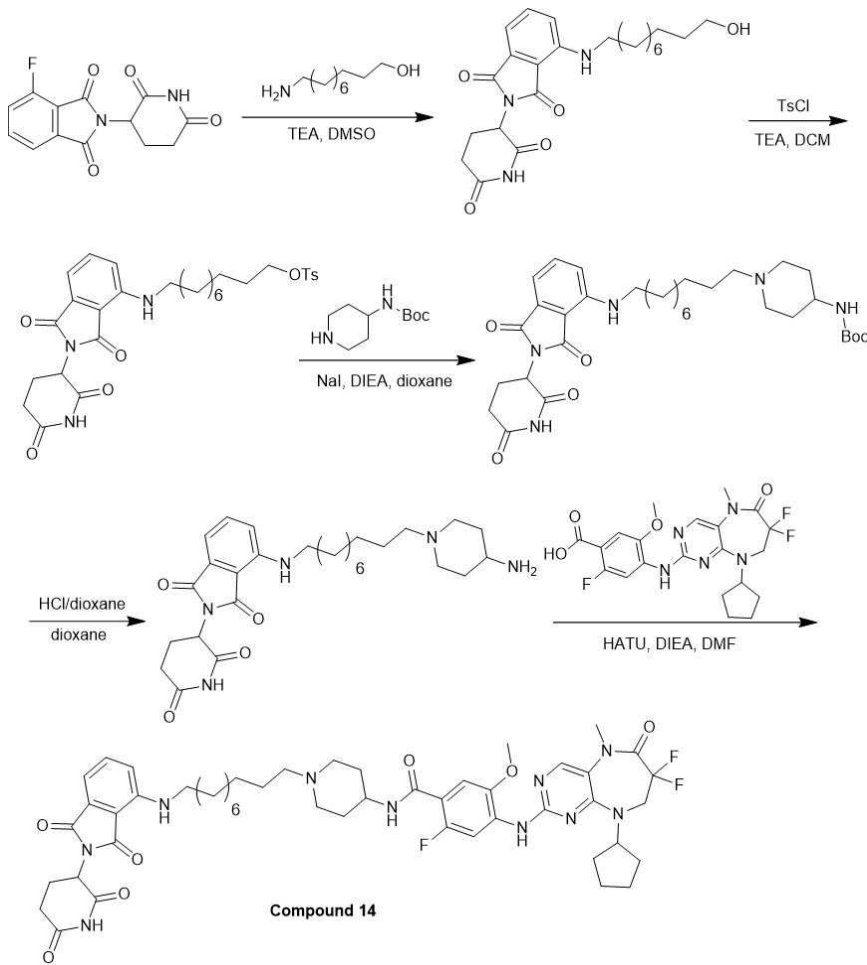
MS(M+H)⁺=945.6.

[0363]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.10 (s, 1H), 9.56 - 9.24 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 - 8.27 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.06 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, 1H), 4.82 - 4.86 (m, 1H), 4.21 - 4.02 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 5H), 3.09 - 2.99 (m, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 1.87 (m, 6H), 1.86 - 1.50 (m, 12H), 1.39 - 1.22 (m, 10H).

[0364]

실시예 14. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(10-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)테실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0365]

[0366]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (144.2 mg, 124.97 μmol , 19.57% yield, 93% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[0367]

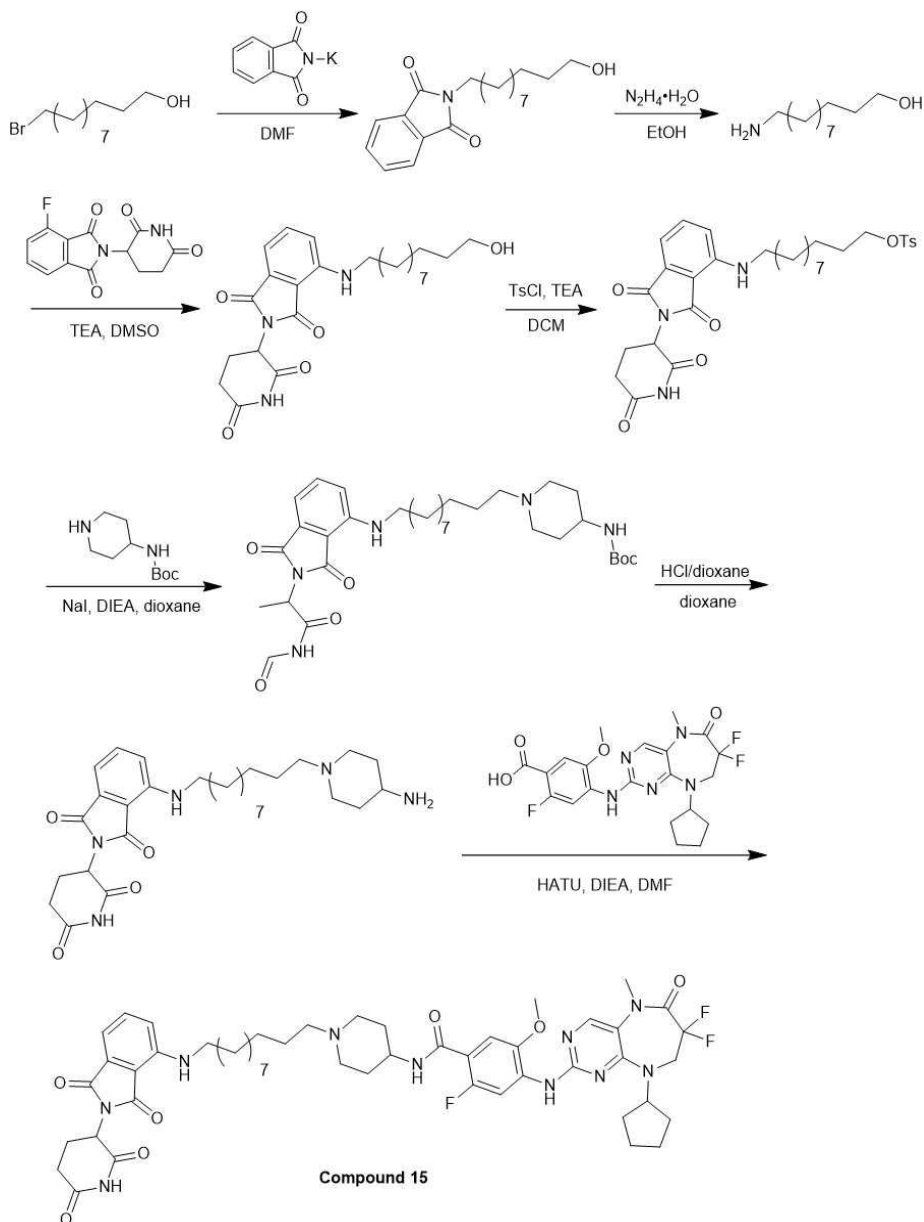
MS(M+H)⁺=959.7.

[0368]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.09 (s, 1H), 9.39 - 9.08 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.05 (dd, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 - 2.26 (m, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.17 - 1.85 (m, 6H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 8H), 1.36 - 1.25 (m, 12H).

[0369]

실시예 15. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(11-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1, 3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)운데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 의 합성



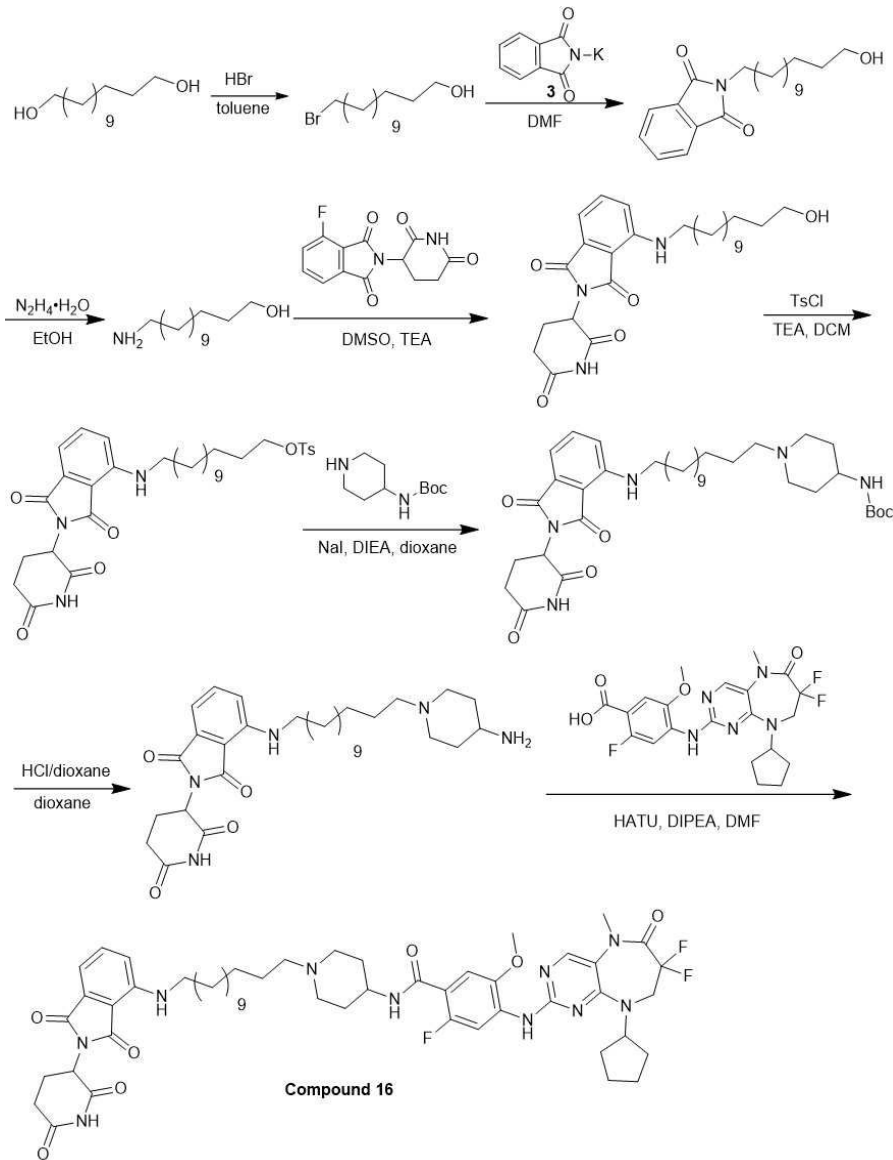
[0370]

[0371] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물(215.1 mg, 210.00 μmol , 39.35% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[0372] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 973.3$.

[0373] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (dd, J_1 = 7.4 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J_1 = 12.5 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.80 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 5H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.50 (m, 8H), 1.49 - 1.13 (m, 18H).

[0374] 실시예 16. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(13-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)트리테실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0375]

[0376]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (142.5 mg, 142.34 μmol , 17.87% yield)을 수득하였다.

[0377]

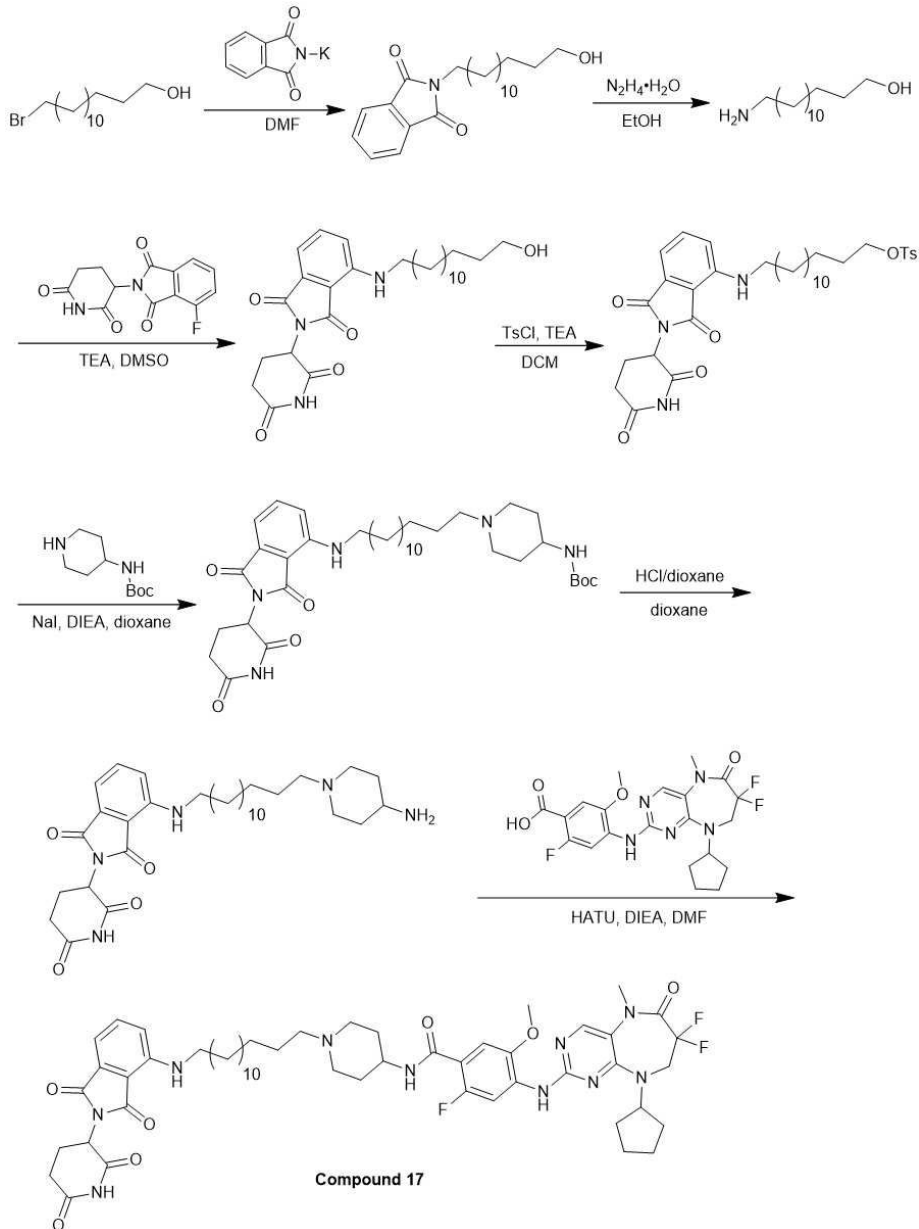
MS(M+H)⁺=1001.4.

[0378]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 5H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.49 (m, 8H), 1.43 - 1.17 (m, 22H).

[0379]

실시예 17. 4-((9-시클로펜틸-7, 7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0380]

[0381]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물(80.7 mg, 75.52 μmol , 22.82% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[0382]

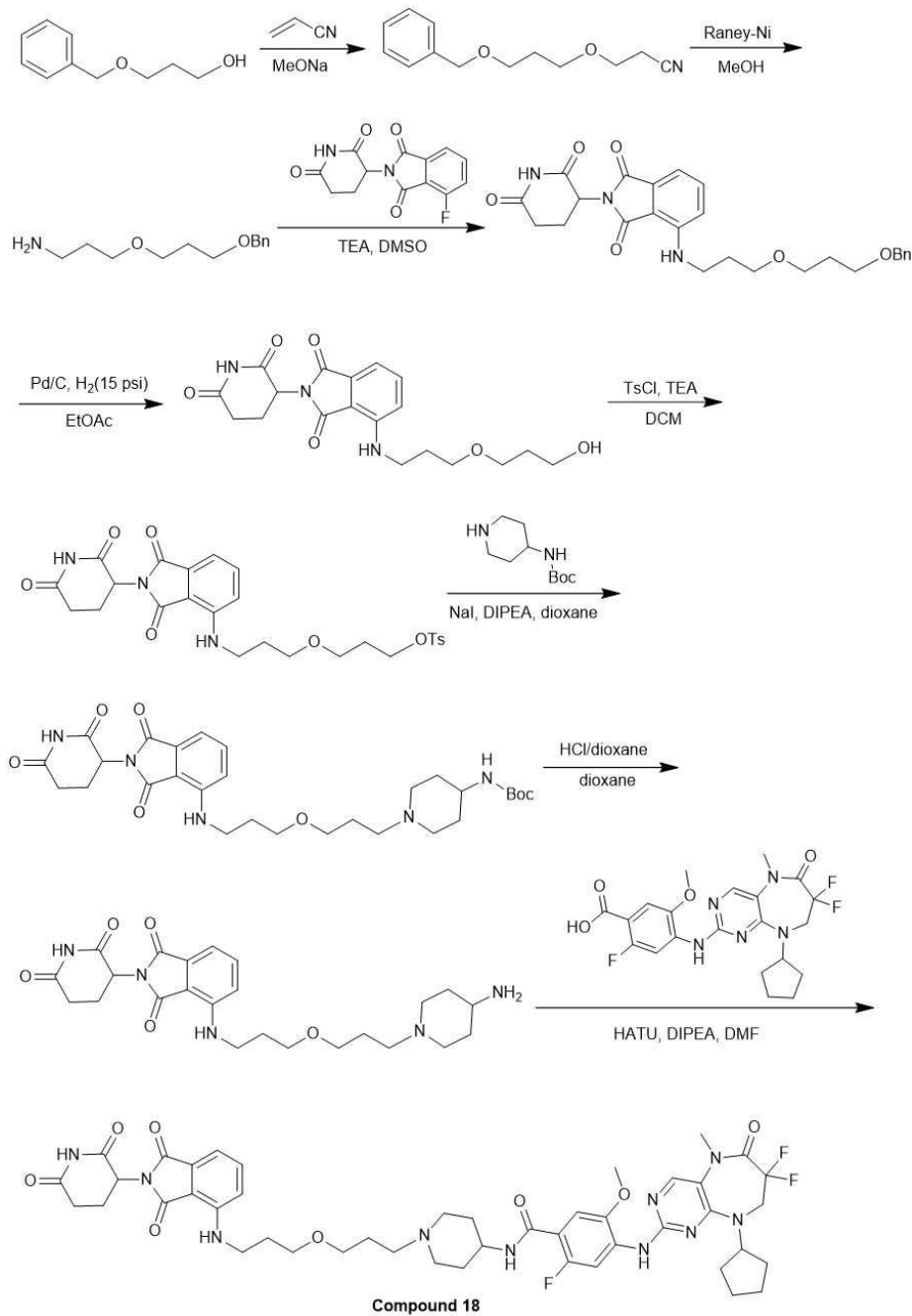
MS(M+H)⁺=1015.5.

[0383]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.37 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.5, 15.2 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.80 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.00 - 2.68 (m, 5H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.04 (m, 7H), 1.86 - 1.69 (m, 6H), 1.53 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 22H).

[0384]

실시예 18. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0385]

[0386] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (58.7 mg, 58.13 μmol , 85.97% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[0387]

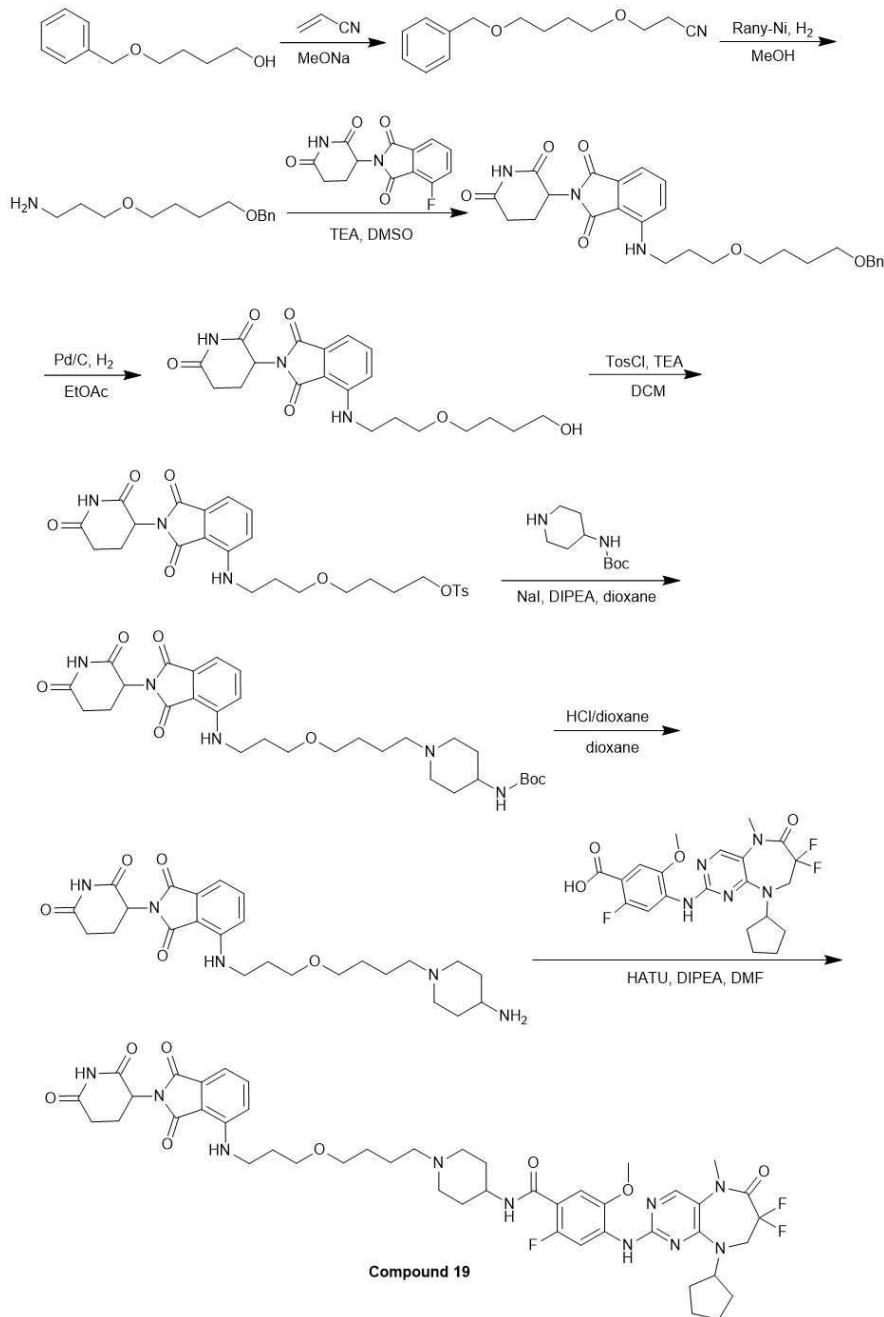
MS(M+H)⁺=919.7

[0388]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.39 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.46 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.72 (m, 6H), 2.19 - 2.12 (m, 8H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.67 - 1.54 (m, 3H)

[0389]

실시예 19. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)부틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



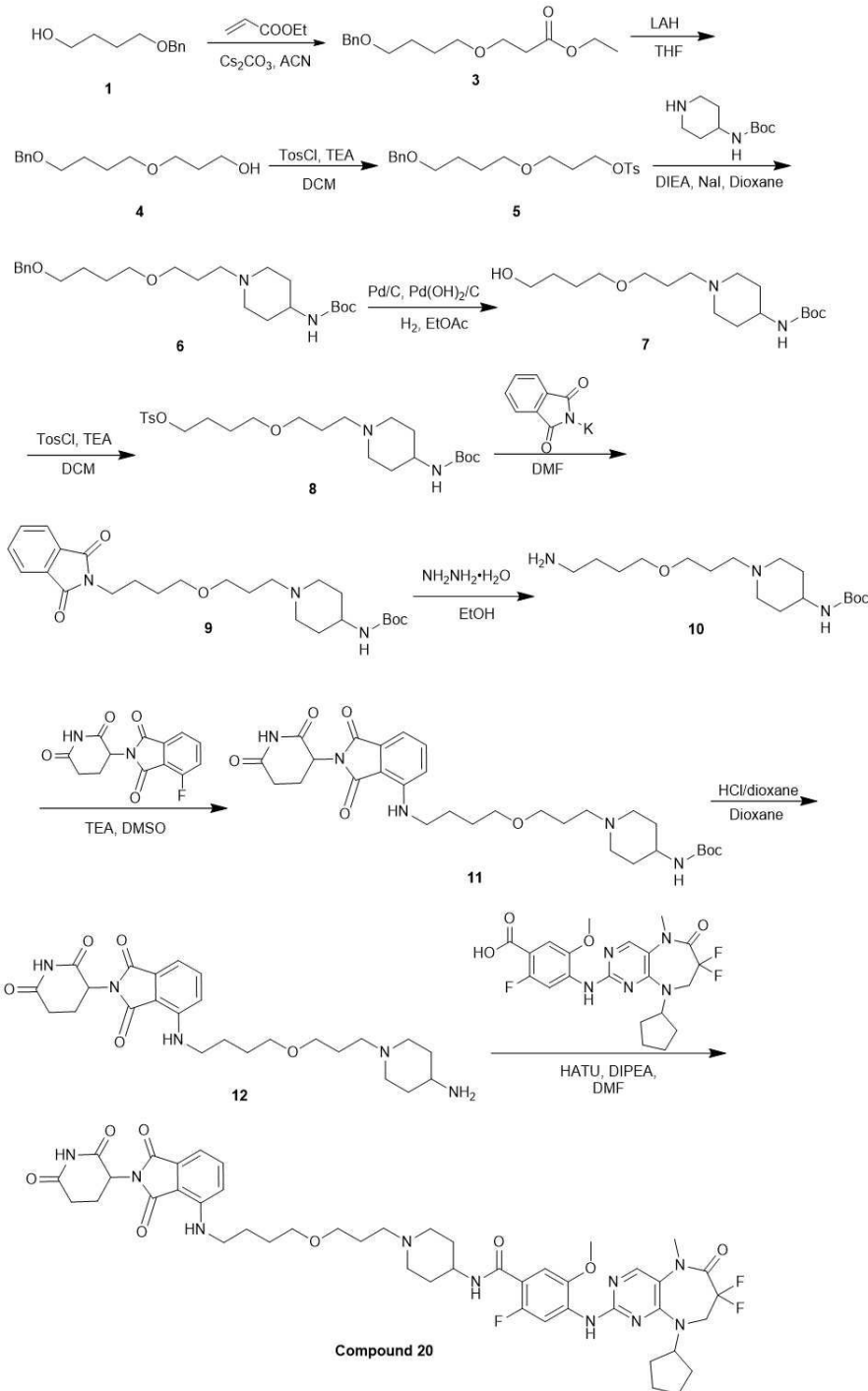
[0390]

[0391] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (37.2 mg, 35.88 μmol , 6.68% yield, 90% purity)을 수득하였다.

[0392] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^{\dagger}=933.4$

[0393] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.39 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.9, 14.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.33 - 4.12 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.03 - 2.56 (m, 8H), 2.17 - 2.07 (m, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 6H), 1.75 - 1.52 (m, 8H)

[0394] 실시예 20. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드



[0395]

[0396] 단계 1: 에틸 3-(4-(벤질옥시)부톡시)프로파노에이트 (3)의 합성

[0397]

CH₃CN (100 mL) 내 4-벤질옥시부탄-1-올 (8.0 g, 44.38 mmol, 7.77 mL), Cs₂CO₃ (28.92 g, 88.77 mmol), 에틸 프로프-2-에노에이트 (44.44 g, 443.85 mmol, 48.25 mL)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 조 생성물을 역상 HPLC (0.1% FA condition, MeCN/water)로 정제하여 무색 오일의 표제 화합물 (9.04 g, crude)을 수득하였다.

[0398]

MS(M+H)⁺=281.0

[0399]

단계 2: 3-(4-(벤질옥시)부톡시)프로판-1-올 (4)의 합성

[0400]

THF (100 mL) 내 에틸 3-(4-벤질옥시부톡시) 프로파노에이트 (9.04 g, 32.24 mmol)의 용액에 LAH (1.47 g, 38.69 mmol)를 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (Petroleum ether/EtOAc = 3/1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 물 (1.5 mL), 1.5 mL 15% NaOH (aq) 및 물 (4.5 mL)로 순

서대로 케칭하였다. 혼합물을 25 °C에서 30 분 동안 교반하고, 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 무색 오일의 표제 화합물 (8.41 g, crude)을 수득하였다.

[0401] 단계 3: 3-(4-(벤질옥시)부톡시)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (5)의 합성

[0402] DCM (100 mL) 내 3-(4-(벤질옥시부톡시)프로판-1-올 (8.41 g, 35.29 mmol)의 용액에 TEA (4.28 g, 42.35 mmol, 5.89 mL), 이어서 TosCl (8.07 g, 42.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (250 mL)로 희석하고 DCM (200 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL x 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (20 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 10~30% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 무색 오일의 표제 화합물 (6.8 g, 17.32 mmol, 49.09% yield)을 수득하였다.

[0403] MS(M+H)⁺=393.0

[0404] 단계 4: tert-부틸 (1-(3-(4-(벤질옥시)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성

[0405] 디옥산 (20 mL) 내 3-(4-(벤질옥시부톡시)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (3.4 g, 8.66 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (2.60 g, 12.99 mmol)의 용액에 NaI (129.84 mg, 866.22 μmol) 및 DIEA (2.24 g, 17.32 mmol, 3.02 mL)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethylacetate = 2/1 to EtOAc/MeOH = 10/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (3.05 g, 7.25 mmol, 83.72% yield)을 수득하였다.

[0406] MS(M+H)⁺=421.2

[0407] 단계 5: tert-부틸 (1-(3-(4-히드록시부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트(7)의 합성

[0408] EtOAc (20 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-(벤질옥시)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (2.4 g, 5.71 mmol)의 용액에 Pd/C (400 mg, 10% purity) 및 Pd(OH)₂/C (400 mg, 10% purity)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 H₂로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (50 psi) 하에서 60 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc/MeOH = 10/1)로 반응물이 남아있는 것과 원하는 생성물이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축하여 무색 오일의 표제 화합물 (1.9 g, 4.52 mmol, 79.17% yield)을 수득하였다.

[0409] 단계 6: 4-(3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로폭시)부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (8)의 합성

[0410] DCM (20 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-히드록시부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.69 g, 5.11 mmol)의 용액에 TEA (1.55 g, 15.34 mmol, 2.14 mL) 및 TosCl (1.46 g, 7.67 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage, 25 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 30~100% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 80 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.23 g, 2.09 mmol, 40.84% yield, 82.3% purity)을 수득하였다.

[0411] MS(M+H)⁺=485.3.

[0412] 단계 7: tert-부틸 (1-(3-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (9)의 합성

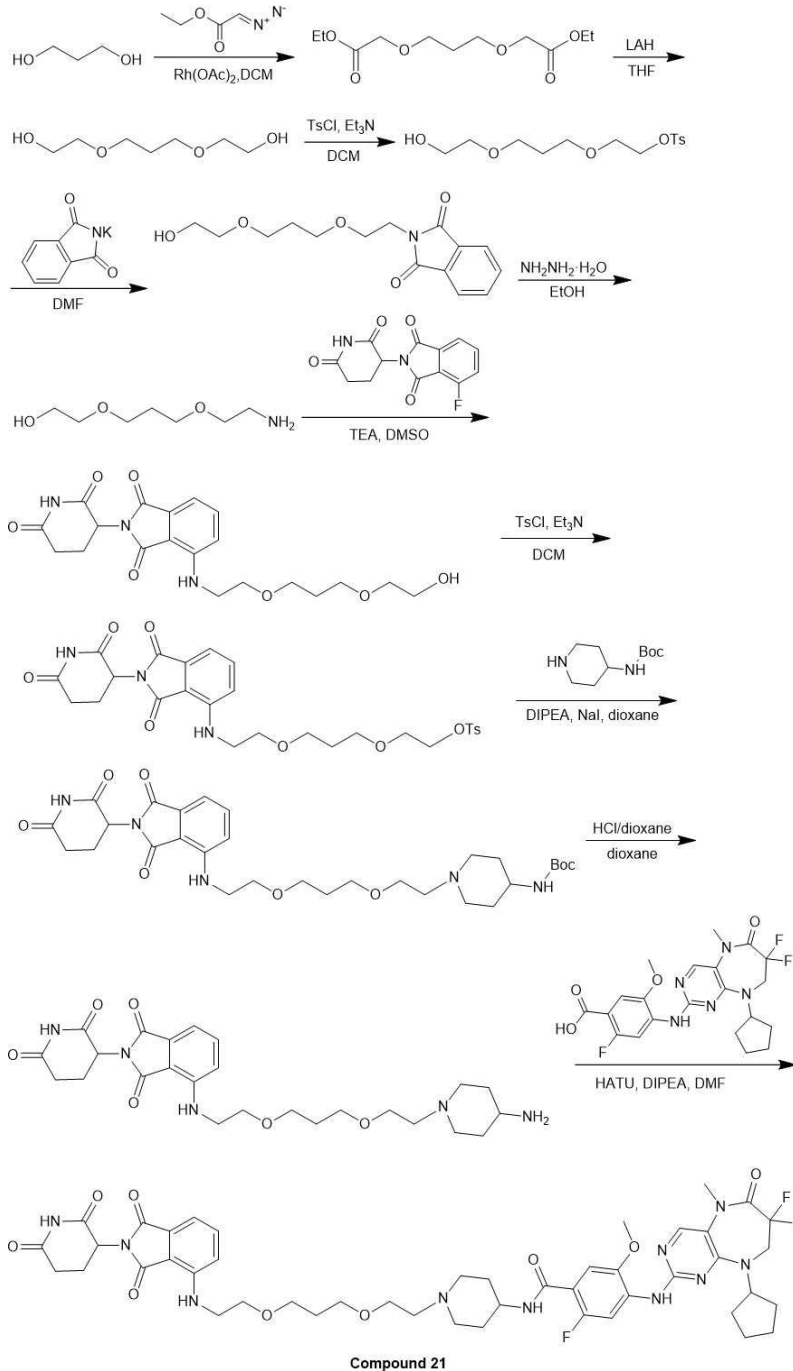
[0413] DMF (15 mL) 내 4-(3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로폭시)부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1.23 g, 2.54 mmol)와 (1,3-디옥소이소인돌린-2-일)칼륨 (940.15 mg, 5.08 mmol)의 용액을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 소금물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage, 25 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 30~100% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 80 mL/min)로 정제하여 무색 오일의 표제 화합물 (600 mg, 1.30 mmol, 51.34% yield, 99.8% purity)을 수득하였다.

- [0414] MS (M+H)⁺ = 460.2.
- [0415] 단계 8: tert-부틸 (1-(3-(4-아미노부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (10)의 합성
- [0416] tert-부틸 (1-(3-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (0.78 g, 1.70 mmol) 및 NH₂NH₂·H₂O (999.56 mg, 16.97 mmol, 970.45 μL, 85% purity)를 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 두고, EtOH (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 75 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (Ethyl acetate/Methanol = 10/1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 가열을 멈추고, 여과로 불용성 고체를 제거하고, 여과물을 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (0.5 g, 1.52 mmol, 89.41% yield)을 수득하였다.
- [0417] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 3.51 - 3.41 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.92 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 11H).
- [0418] 단계 9: tert-부틸 (1-(3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (11)의 합성
- [0419] DMSO (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-아미노부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (440 mg, 1.34 mmol)와 2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-4-플루오로-이소인돌린-1,3-디온 (400 mg, 1.45 mmol)의 용액에 TEA (439.60 mg, 4.34 mmol, 604.68 μL)를 첨가하고 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC (Ethyl acetate/Methanol = 10/1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (30 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (Ethyl acetate/Methanol=10/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (160 mg, 264.99 μmol, 18.30% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [0420] MS(M+H)⁺=586.2
- [0421] 단계 10: 4-((4-(3-(4-아미노피페리딘-1-일)프로폭시)부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(12)의 합성
- [0422] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (160 mg, 273.18 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 5 mL)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (140 mg, 268.18 μmol, 98.17% yield, HCl)을 수득하였다.
- [0423] MS(M+H)⁺=486.5.
- [0424] 단계 11: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부톡시)프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 20)의 합성
- [0425] DMF (3 mL) 내 4-((4-(3-(4-아미노피페리딘-1-일)프로폭시)부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (140 mg, 268.18 μmol, HCl)과 4-[(9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-8H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노]-2-플루오로-5-메톡시-벤조산 (124.82 mg, 268.18 μmol)의 용액에 HATU (203.94 mg, 536.36 μmol) 및 DIPEA (103.98 mg, 804.54 μmol, 140.14 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하고, 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150*50 mm*3 um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 33% - 53%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (14.8 mg, 15.55 μmol, 5.80% yield, 98% purity, FA)을 수득하였다.
- [0426] MS(M+H)⁺=933.3
- [0427] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J =13.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.19 (d, J =6.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d,

$J = 6.8$ Hz, 1H), 6.61 - 6.54 (m, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.95 - 4.83 (m, 5H), 3.42 - 3.41 (m, 8H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 5H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 4H), 1.71 - 1.55 (m, 12H).

[0428]

실시예 21. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로폭시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0429]

[0430]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (199.8 mg, 200.01 μ mol, 46.55% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[0431]

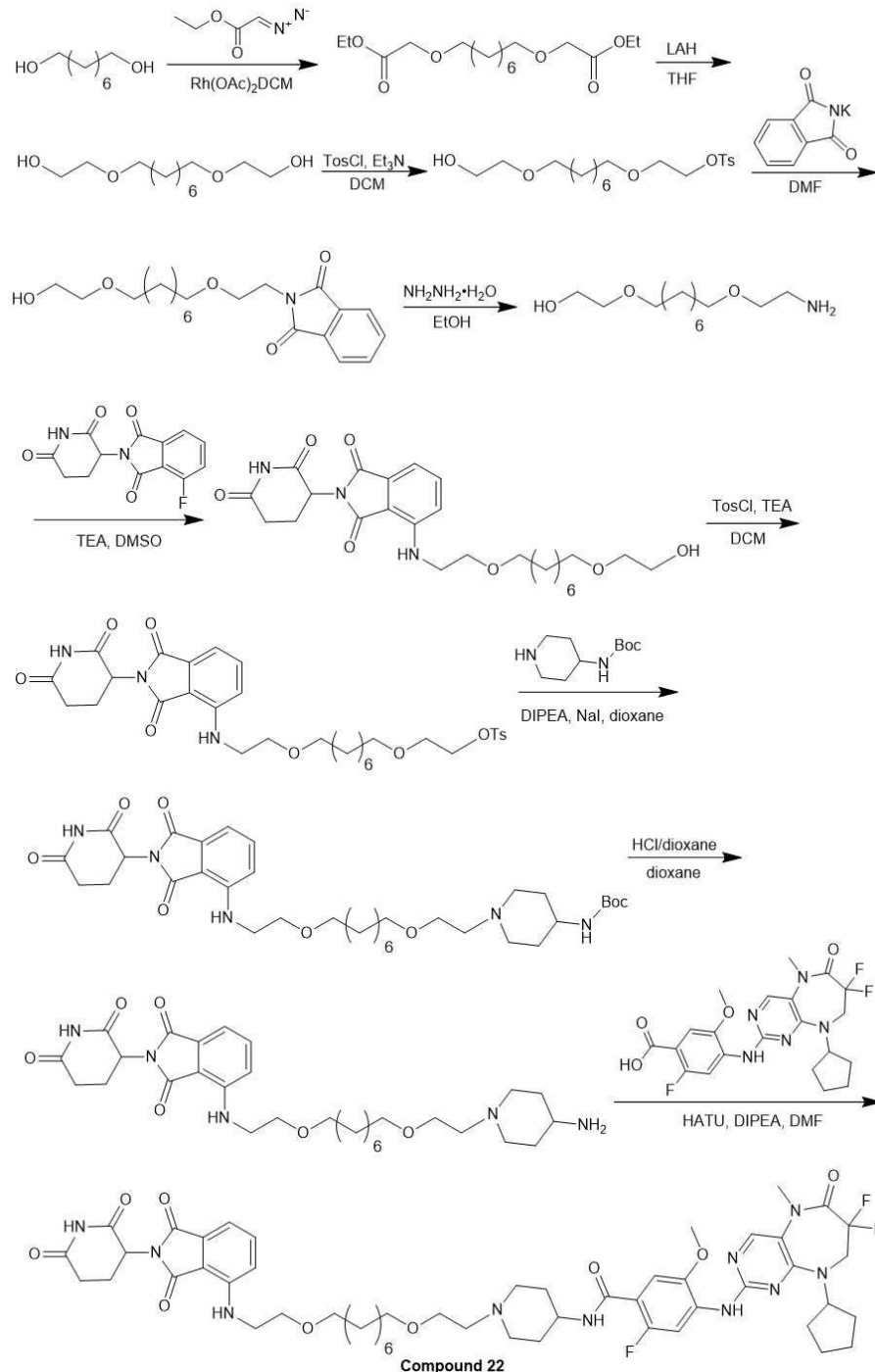
MS(M+H)⁺=949.2.

[0432]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 11.10$ (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 8.16 - 8.15 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.66 - 6.65(m,

1H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 5H), 1.87 - 1.73 (m, 6H), 1.67 - 1.56 (m, 4H).

[0433] 실시예 22. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-((8-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)옥틸)옥시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



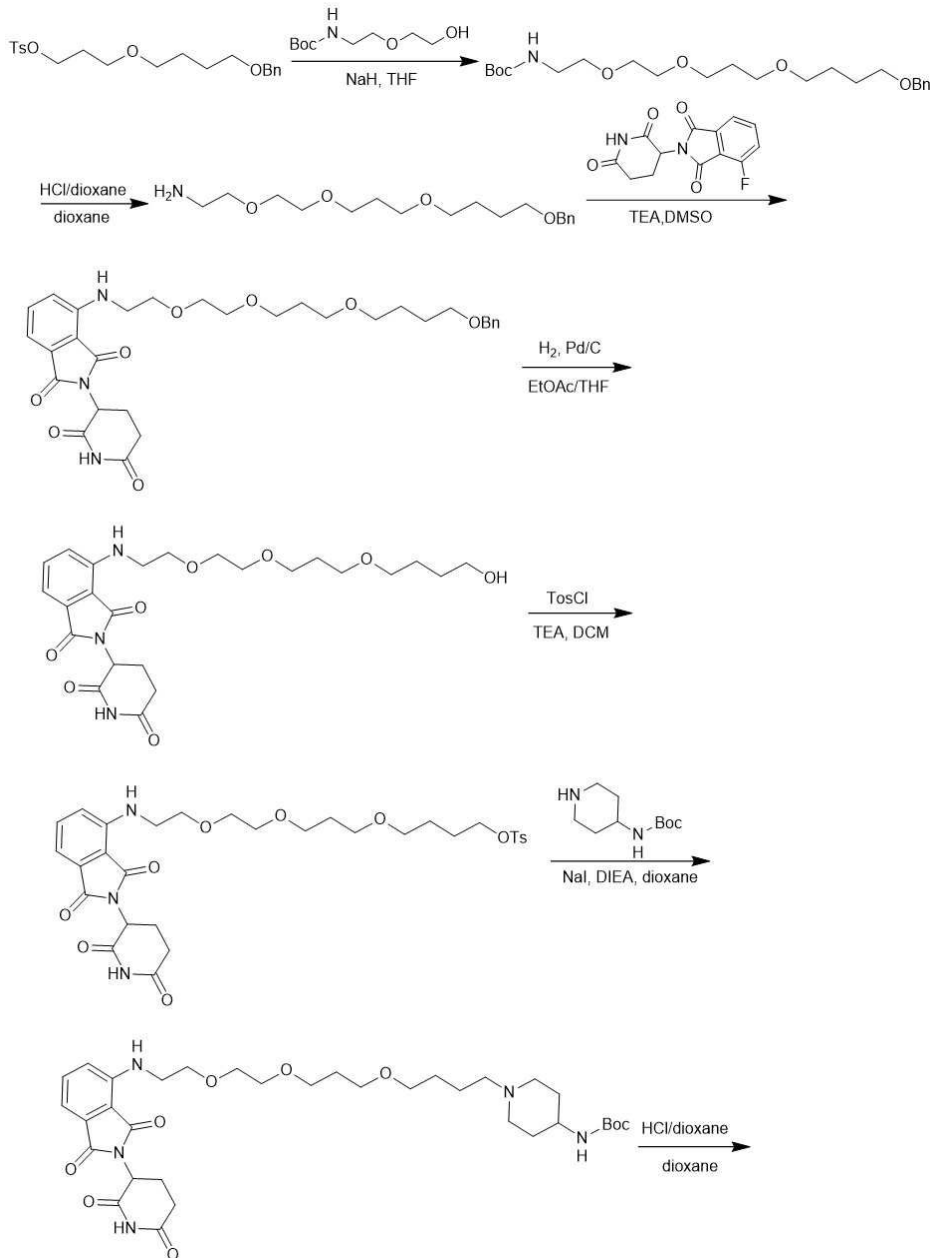
[0434]

[0435] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (172.4 mg, 164.09 μ mol, 55.14% yield, 97% purity)을 수득하였다.

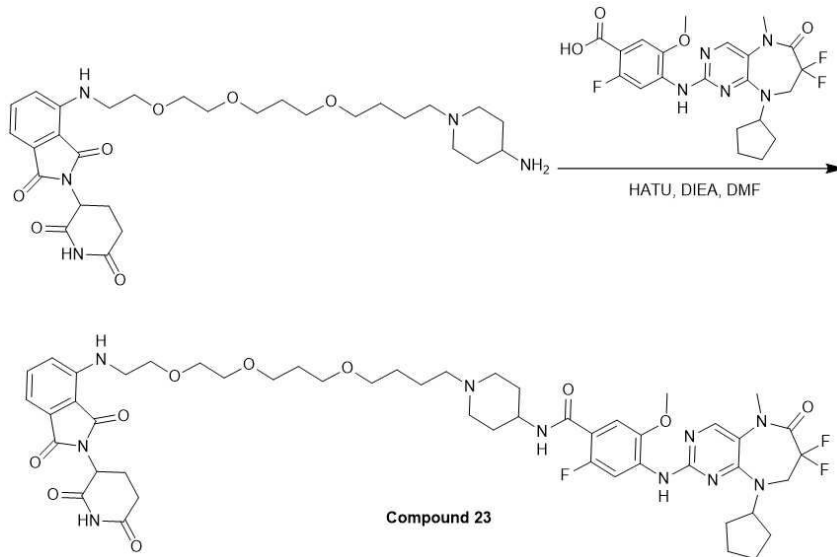
[0436] MS(M+H)⁺=1019.3.

[0437] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.09 (s, 1H), 8.36 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.07 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.54 - 6.51 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 1H), 3.94 - 3.91 (m, 5H), 3.78 - 3.77 (m, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 11H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 5H), 1.78 - 1.71 (m, 6H), 1.62 - 1.49 (m, 6H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 6H).

[0438] 실시예 23. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)프로폭시)부틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0439]



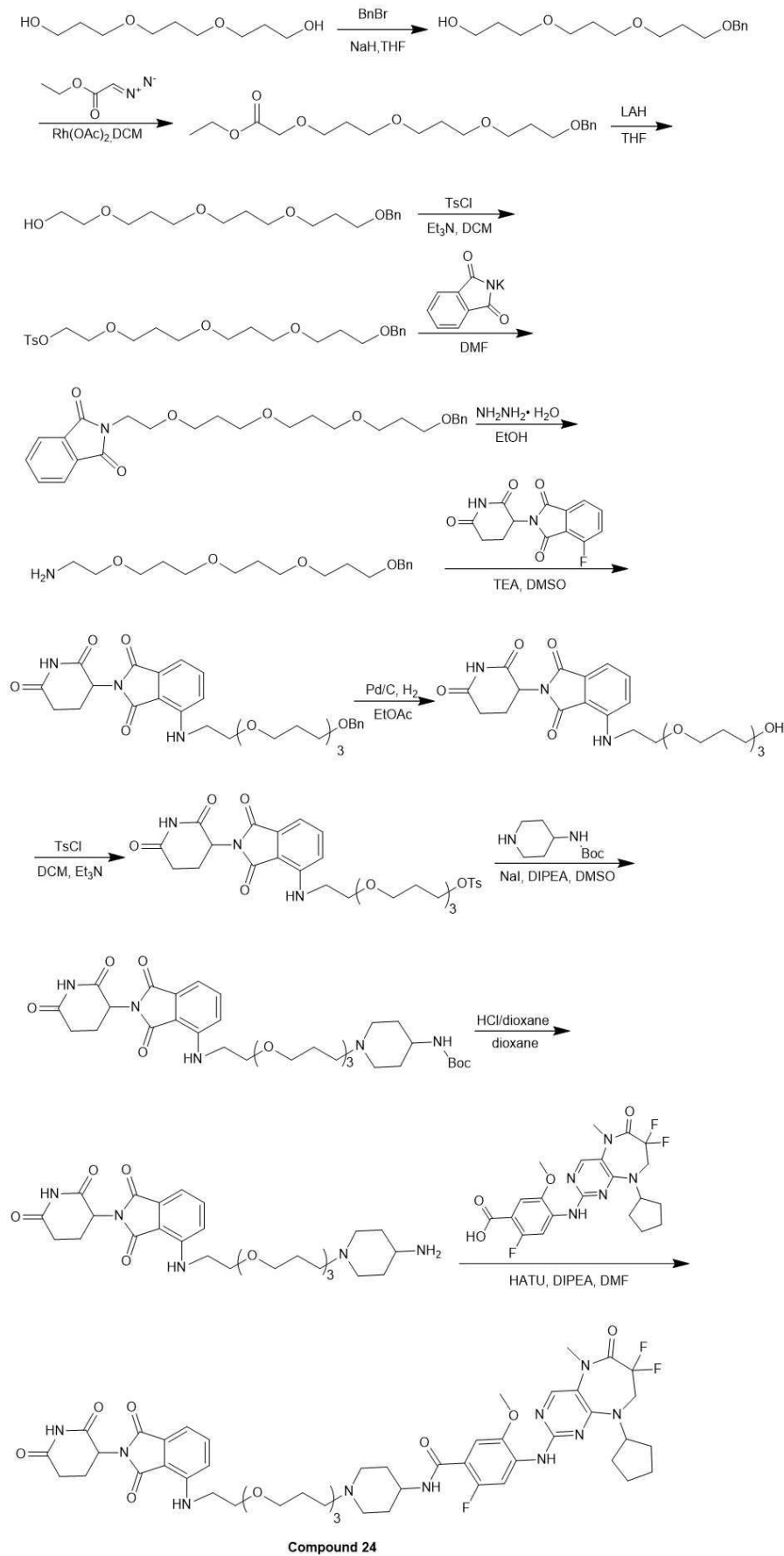
[0440]

[0441] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (6.3 mg, 5.80 μmol , 8.85% yield, 94% purity, FA salt)을 수득하였다.

[0442] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1021.8$.

[0443] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.10 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.08 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 13H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 2H).

[0444] 실시예 24. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(3-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로폭시)프로폭시)프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



[0445]

[0446]

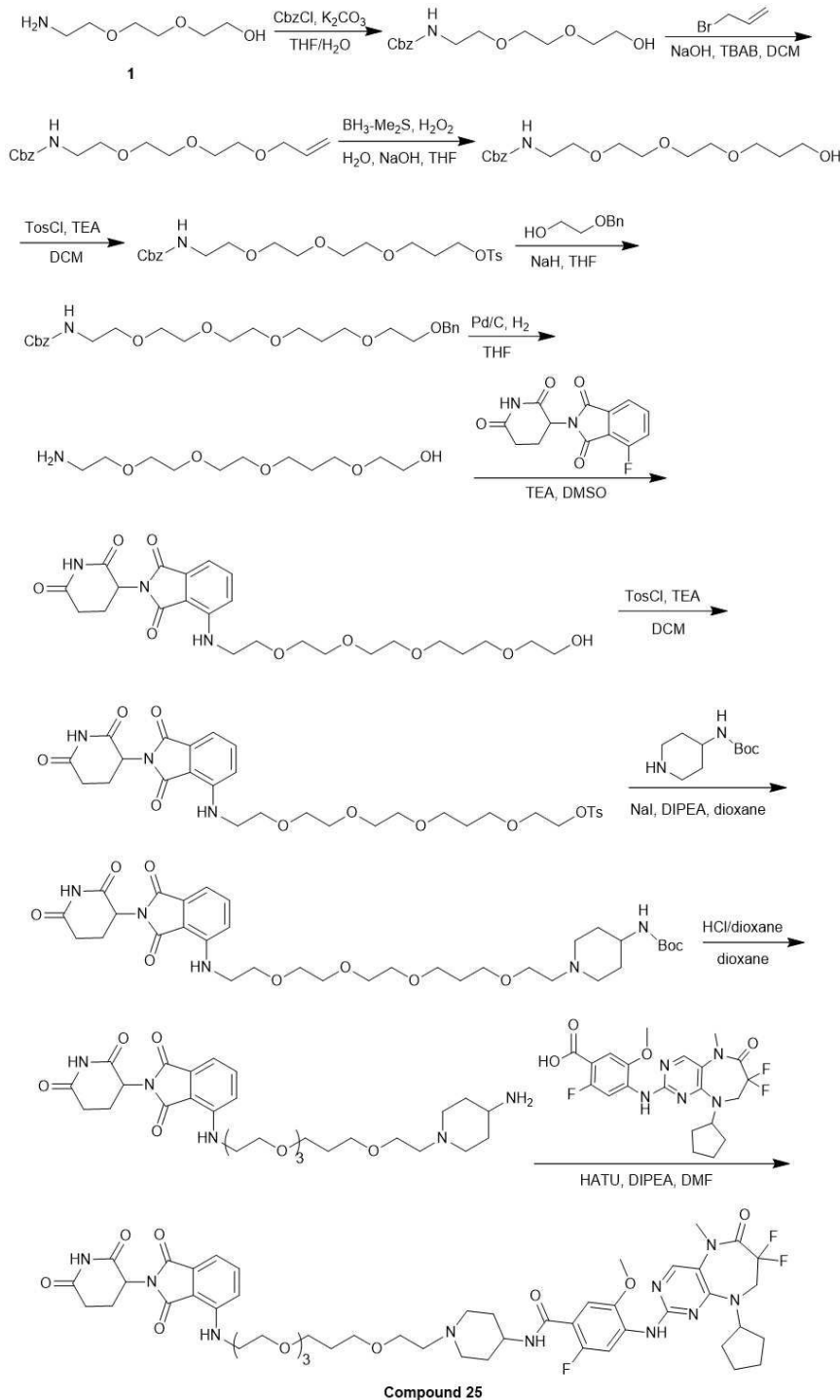
[0447]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (134.7 mg, 120.05 μmol , 35.21% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[0448] MS(M+H)⁺=1021.7.

[0449] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 5H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 14H), 3.04 (s, 3H), 3.26 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.21 - 2.28 (m, 2H), 2.11 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 4H), 1.69 - 1.62 (m, 4H).

[0450] 실시예 25. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,13-테트라옥사펜타데칸-15-일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0451]

[0452] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (21.3 mg, 17.21 μ mol, 11.44% yield, 93% purity, TFA)을 수득하였다.

[0453] MS(M+H)⁺=1037.5

[0454] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.2, 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 6H), 3.67 - 3.63 (m, 6H), 3.60 - 3.56 (m, 6H), 3.49 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 4H), 1.93 - 1.83 (m, 5H), 1.77 - 1.70 (m, 4H).

[0455] 실시예 26. 4-((9-시클로헥릴-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



[0456] 단계 1: tert-부틸 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)아세테이트 (3)의 합성

[0458] THF (100 mL) 내 2-(2-클로로에톡시)에탄올 (10 g, 80.28 mmol, 8.47 mL)과 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (31.32 g, 160.56 mmol, 23.73 mL)의 혼합물에 TBAB (25.88 g, 80.28 mmol) 및 t-BuOK (9.01 g, 80.28 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 2-(2-클로로에톡시)에탄올이 남은 것과 3 개의 신규 스팟이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 5/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (3 g, 12.57 mmol, 15.66% yield)을 수득하였다.

[0459] 단계 2: tert-부틸 2-(2-(2-(4-((벤질옥시)카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세테이트 (4)의 합성

[0460] ACN (20 mL) 내 tert-부틸 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)아세테이트 (1.5 g, 6.28 mmol)와 벤질 피페리딘-4-일

카바메이트 (1.77 g, 7.54 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (2.61 g, 18.85 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 64%의 tert-부틸 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)아세테이트가 남은 것과 원하는 분자량에서 14%의 피크가 검출되었음을 확인하였다. NaI (188.38 mg, 1.26 mmol)를 상기 반응 혼합물에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 51%의 tert-부틸 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)아세테이트가 남은 것과 36%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 디옥산 (20 mL)으로 20 °C에서 희석하고 생성된 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 46%의 tert-부틸 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)아세테이트가 남은 것과 38%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=3/1 to 0/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (860 mg, 1.77 mmol, 28.22% yield, 90% purity)을 수득하였다.

[0461] MS(M+H)⁺=437.2

[0462] 단계 3: 2-(2-(2-(4-((벤질옥시)카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트산 (5)의 합성

[0463] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 2-(2-(2-(4-((벤질옥시)카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세테이트 (750 mg, 1.72 mmol)에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (680 mg, crude)을 수득하였다.

[0464] MS(M+H)⁺=381.2

[0465] 단계 4: 벤질 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성

[0466] DMF (4 mL) 내 2-(2-(2-(4-((벤질옥시)카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트산 (650 mg, 1.71 mmol)과 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (560.23 mg, 2.05 mmol)의 혼합물에 T₃P (6.52 g, 10.25 mmol, 6.10 mL, 50% purity in EtOAc 용액) 및 Py (1.35 g, 17.09 mmol, 1.38 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN];B%: 17%-47%, 10min)로 정제한 다음 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (910 mg, 1.40 mmol, 82.11% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[0467] MS(M+H)⁺=636.1

[0468] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 5.15 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.90 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 3H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.05 (m, 2H), 2.94 - 2.65 (m, 3H), 2.24 - 1.91 (m, 4H), 1.86 - 1.56 (m, 2H)

[0469] 단계 5: 2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드 (7)의 합성

[0470] THF (10 mL) 내 벤질 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (810 mg, 1.27 mmol)의 용액에 Pd/C (0.1 g, 10% purity)을 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 H₂로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi)하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 72%의 출발 물질이 남은 것과 원하는 분자량에서 18%의 피크가 검출되었음을 확인하였다. Pd/C (0.4 g, 127.43 μmol, 10% purity)를 상기 반응 혼합물에 N₂ 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 THF (20 mL)로 희석하고

여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (563 mg, 1.04 mmol, 81.93% yield, 93% purity)을 수득하였다.

[0471] MS(M+H)⁺=502.1

[0472] 단계 6: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 26**)의 합성

[0473] DMF (2 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (120 mg, 257.83 μmol)의 용액에 HATU (98.03 mg, 257.83 μmol) 및 DIPEA (99.97 mg, 773.49 μmol, 134.73 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (2 mL) 내 2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드 (168.10 mg, crude)의 용액을 20 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL x 3)로 희석하고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3um; mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN]; B%: 34%-54%, 7min)로 정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (105.3 mg, 95.10 μmol, 36.88% yield, 96% purity, TFA)을 수득하였다.

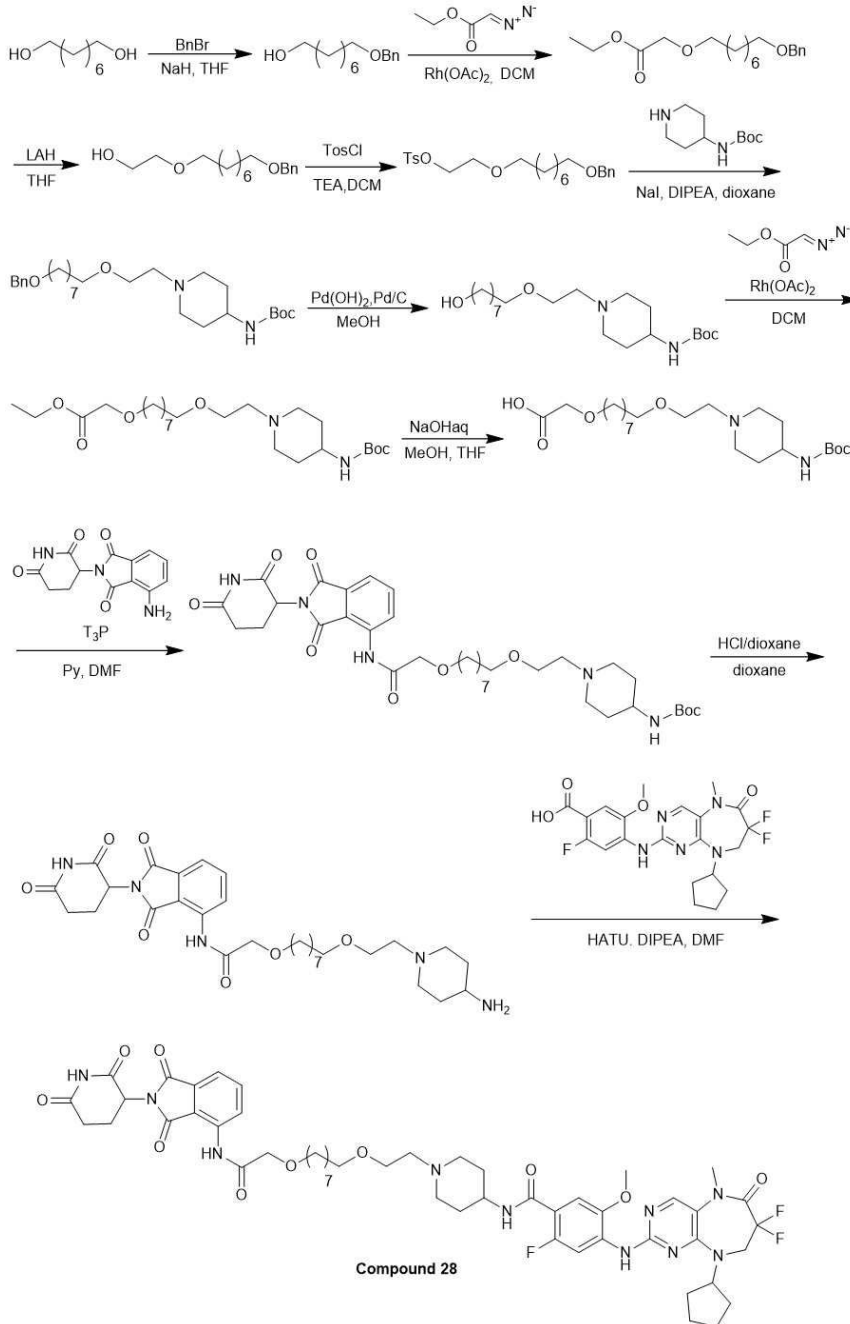
[0474] MS(M+H)⁺=949.0

[0475] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.85 - 8.74 (m, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 4.08 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 4H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 2H), 2.96 - 2.69 (m, 3H), 2.26 - 2.03 (m, 6H), 1.93 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 4H)

[0476] 실시예 27. 14-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸아미드의 합성

[0481] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.20 (br s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.88-4.73 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 12H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.69 - 1.44 (m, 7H).

[0482] 실시예 28. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-((8-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에톡시)옥틸)옥시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



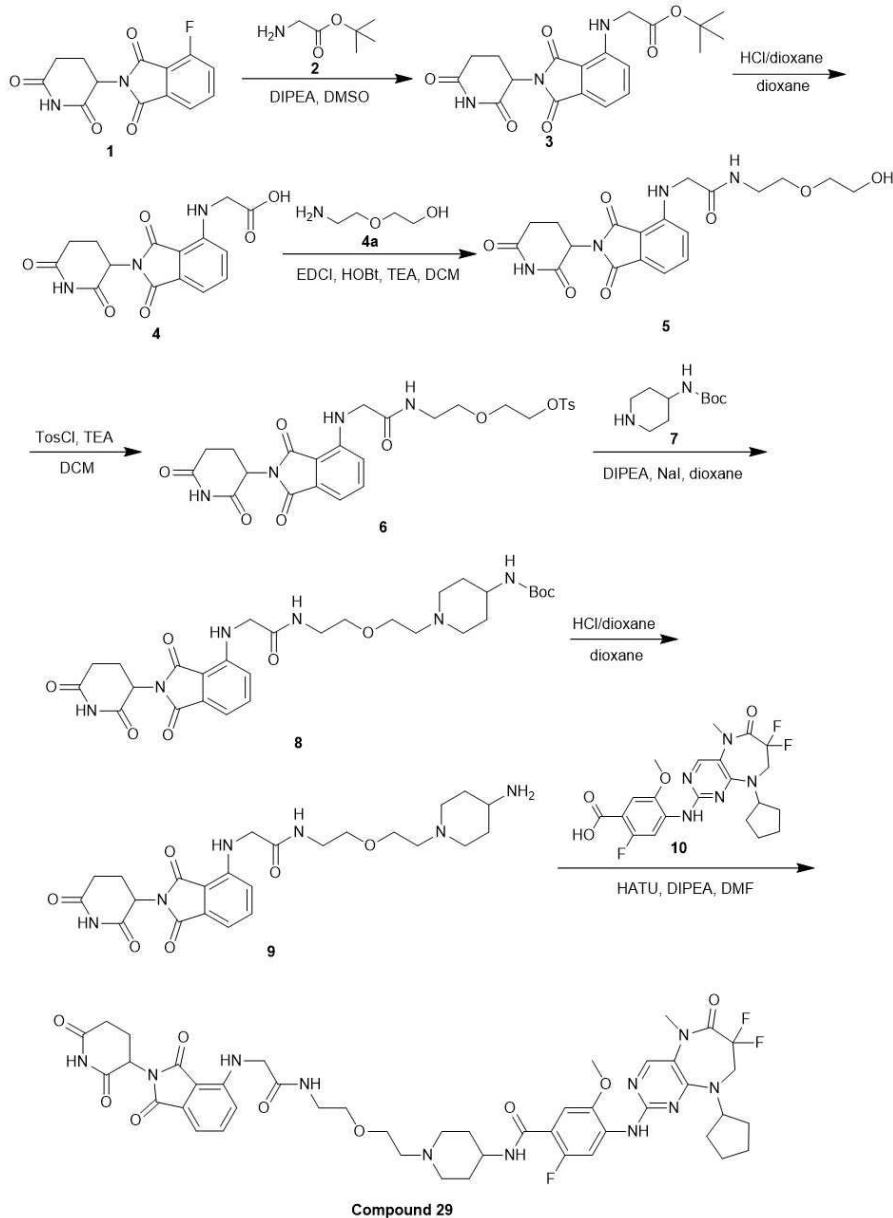
[0483]

[0484] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (14.1 mg, 12.15 μmol , 6.30% yield, 89% purity)을 수득하였다.

[0485] MS (M+H) $^+$ = 1033.4

[0486] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.17 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 5H), 3.91 (s, 4H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 2.88 - 2.86 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.76 - 1.73 (m, 5H), 1.65 - 1.61 (m, 10H), 1.47 - 1.39 (m, 5H), 1.28 - 1.19 (m, 9H).

[0487] 실시예 29. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0488]

[0489] 단계 1: tert-부틸 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트레이트 (3)의 합성

[0490] DMSO (50 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (5 g, 18.10 mmol)과 tert-부틸 2-아미노아세트레이트 (2.37 g, 18.10 mmol)의 용액에 DIPEA (4.68 g, 36.20 mmol, 6.31 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. LCMS로 51%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 H_2O (100 mL)에 붓고 에틸 아세트레이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토

그래피 (1000 mesh silica gel, eluted with petroleum ether : Ethyl acetate=10:1 to 1:1)로 정제하여 녹색 고체의 표제 화합물 (4.4 g, crude)을 수득하였다.

- [0491] MS(M-56+H)⁺=332.0
- [0492] 단계 2: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트산 (4)의 합성
- [0493] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세테이트 (4 g, 10.33 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 40 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (7%)를 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10:1, 40 mL)로 고체화하고 20 분 동안 교반하였다. 그 다음 현탁액을 여과하였다. 여과된 케이크를 수집하고 진공 하에서 건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (3.3 g, crude)을 수득하였다.
- [0494] MS(M+H)⁺=332.0
- [0495] 단계 3: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)아세트아미드 (5)의 합성
- [0496] DCM (40 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트산 (3.15 g, 9.51mmol)과 2-(2-아미노에톡시)에탄올 (1.40 g, 13.31mmol, 1.33mL)의 혼합물에 HOBt (1.54 g, 11.41mmol), EDCI (2.19 g, 11.41mmol) 및 TEA (2.89 g, 28.53mmol, 3.97mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (83%)를 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC (0.1% FA condition)로 정제하여 녹색 고체의 표제 화합물 (1.79 g, 4.28 mmol, 44.99% yield, 100% purity)을 수득하였다.
- [0497] MS(M+H)⁺=419.2
- [0498] 단계 4: 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (6)의 합성
- [0499] DCM (20 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)아세트아미드 (1.69 g, 4.04mmol)와 TEA (1.63 g, 16.16mmol, 2.25mL)의 용액에 TosCl (3.08 g, 16.16mmol)을 25 °C에서 첨가하였다. 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크 (15%)를 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1000 mesh silica gel, eluted with Petroleum ether/Ethyl acetate=3:1 to 0:1)로 정제하여 갈색 오일의 표제 화합물 (1.7 g, 2.67 mmol, 66.15% yield, 90% purity)을 수득하였다.
- [0500] MS(M+H)⁺=573.1
- [0501] 단계 5: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (8)의 합성
- [0502] 디옥산 (20 mL) 내 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (787.00 mg, 3.93mmol)와 tert-부틸 N-(4-피페리딜)카바메이트 (787.00 mg, 3.93 mmol)의 용액에 DIPEA (1.02 g, 7.86mmol, 1.37mL) 및 NaI (196.34 mg, 1.31mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (72 %)를 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1000 mesh silica gel, eluted with petroleum ether : Ethyl acetate = 5:1 to 0:1; Ethyl acetate : Methanol = 10:1)로 정제하여 녹색 고체의 표제 화합물 (0.8 g, 1.31 mmol, 49.82% yield, 98% purity)을 수득하였다.
- [0503] MS(M+H)⁺=601.2
- [0504] 단계 6: N-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드 (9)의 합성
- [0505] HCl/디옥산 (4 M, 40mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.2 g, 2.00mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시

간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (41%)를 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC (0.1% HCl condition)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (500 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.

[0506] MS (M+H)⁺ = 501.3

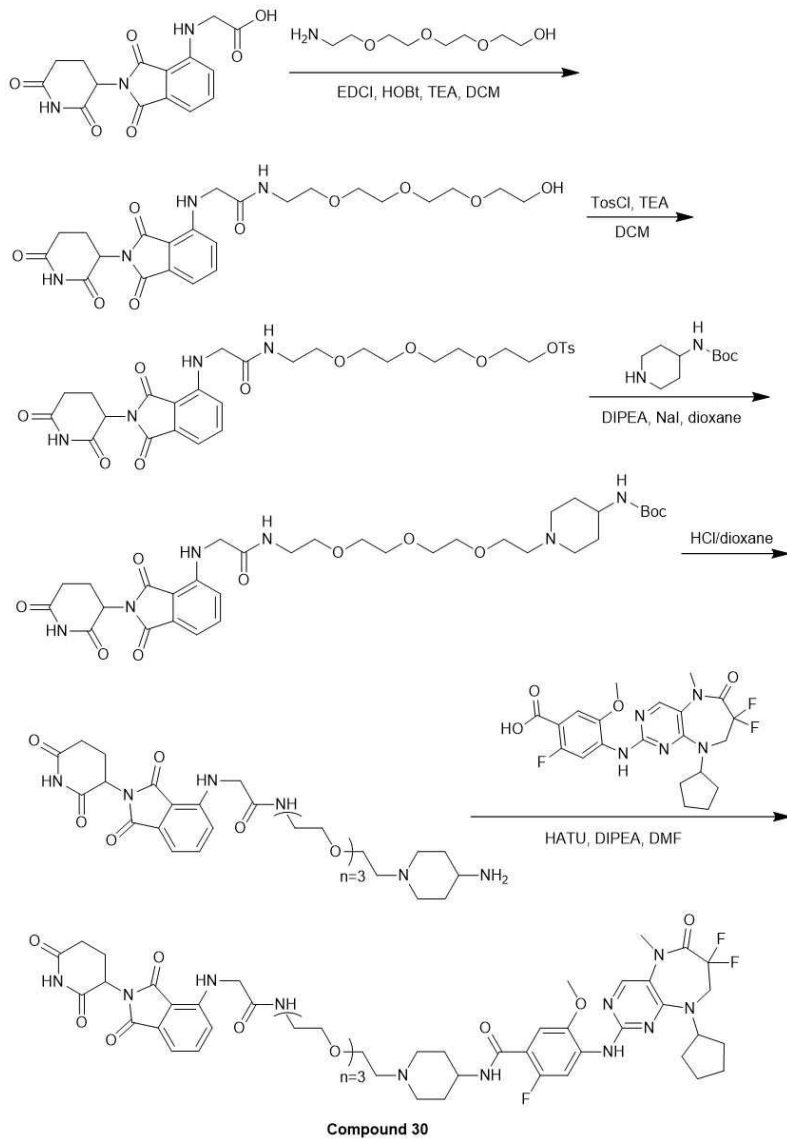
[0507] 단계 7: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 29)의 합성

[0508] DMF (2 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (150 mg, 322.29 μmol)의 용액에 HATU (134.80 mg, 354.51 μmol) 및 DIPEA (83.31 mg, 644.57 μmol, 112.27 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (2mL) 내 N-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드 (224.99 mg, 418.97 μmol, HCl salt), DIPEA (83.31 mg, 644.57 μmol, 112.27 μL)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 남아 있음을 확인하였다. 추가로 HATU (110.29 mg, 290.06 μmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.1% TFA) - ACN]; B%: 19% - 49%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (94.1 mg, 82.41 μmol, 25.57% yield, 95% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[0509] MS (M+H)⁺ = 948.2.

[0510] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.36 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 4.97 (br dd, J = 7.0, 11.6 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.31 - 3.41 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.65 - 2.83 (m, 3H), 2.29 - 1.84 (m, 8H), 1.84 - 1.64 (m, 6H).

[0511] 실시예 30. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



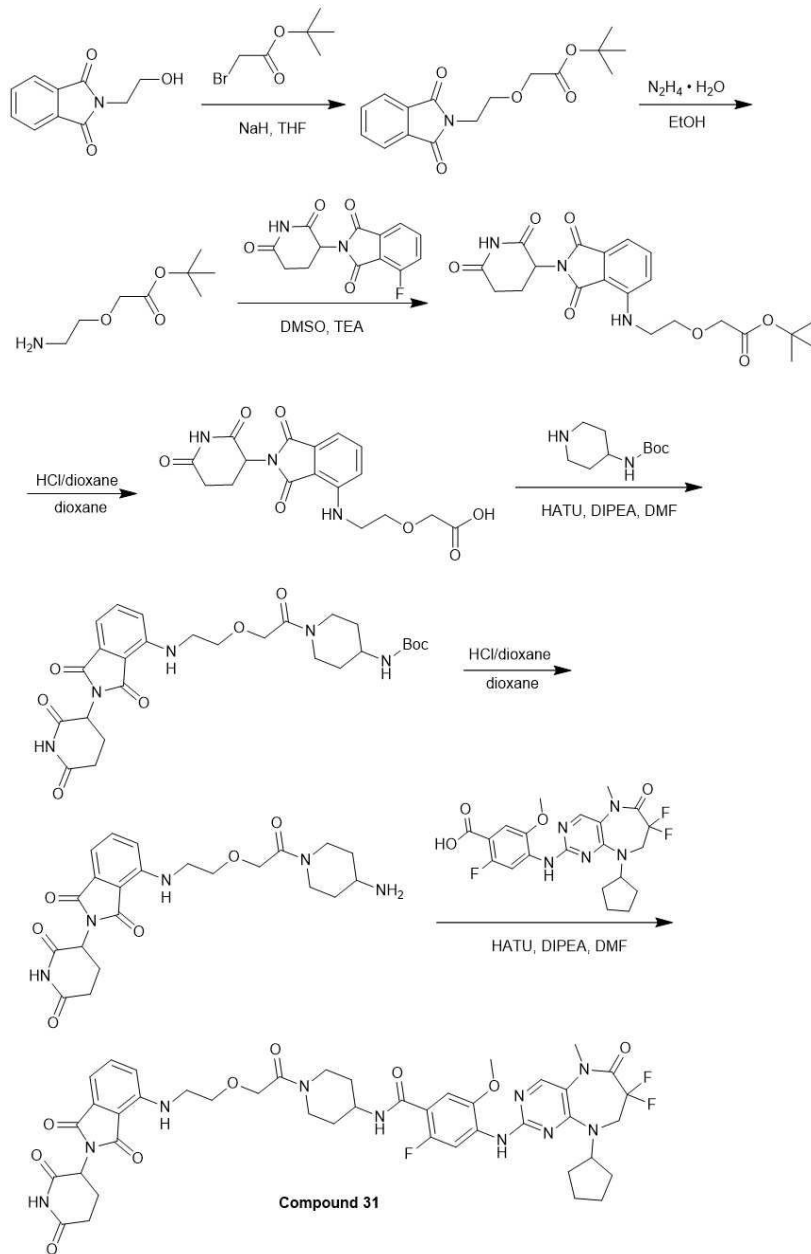
[0512]

[0513] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (99.4 mg, 83.84 μmol , 26.01% yield, 97% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[0514] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1036.8$

[0515] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.30 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.4, 12.4 Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 5H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.35 - 1.86 (m, 8H), 1.84 - 1.63 (m, 6H).

[0516] 실시예 31. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)아세틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



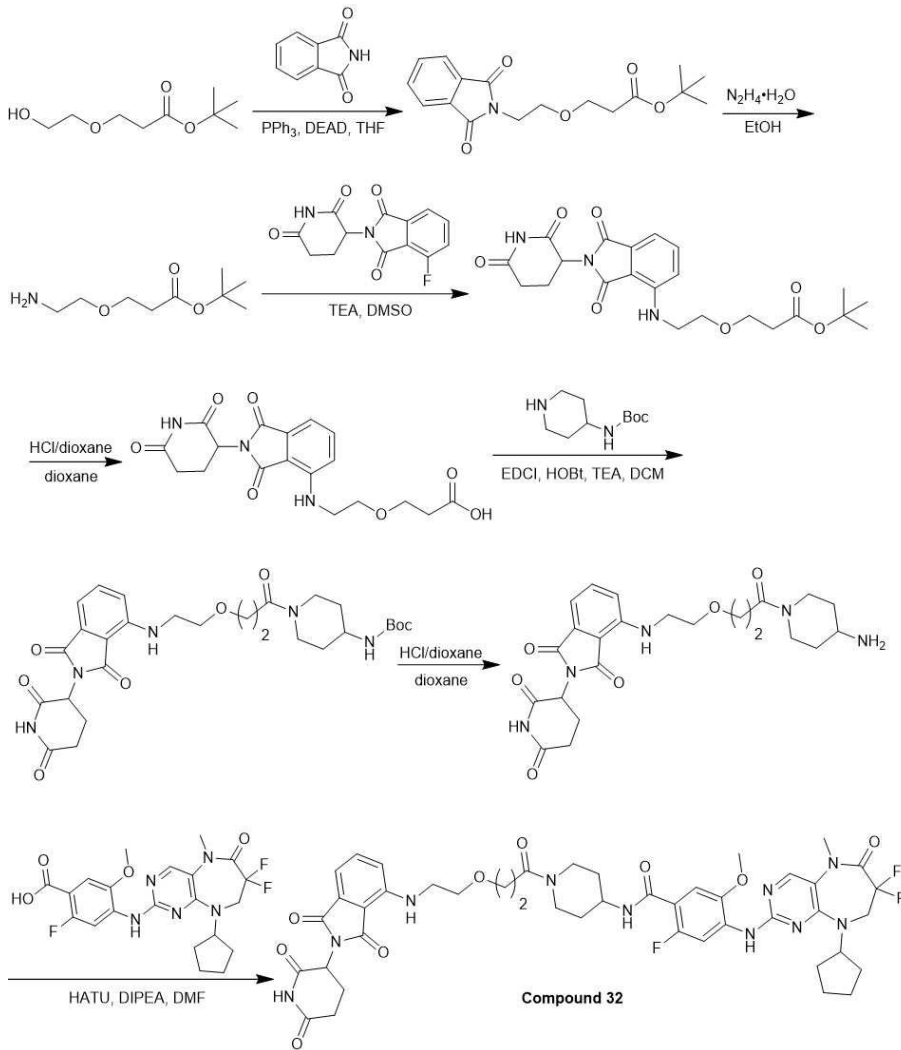
[0517]

[0518] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (35.3 mg, 36.80 μmol , 83.25% yield, 94.330% purity)을 수득하였다.

[0519] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 905.4$

[0520] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.91 - 9.22 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.48 (m, 2H), 7.13 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.81 - 6.66 (m, 1H), 6.58 - 6.48 (m, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 6H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.36 - 3.22 (m, 1H), 2.99 - 2.66 (m, 4H), 2.26 - 2.03 (m, 5H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 2H).

[0521] 실시예 32. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로판오일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0522]

[0523]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (82.1 mg, 86.66 μmol , 33.61% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[0524]

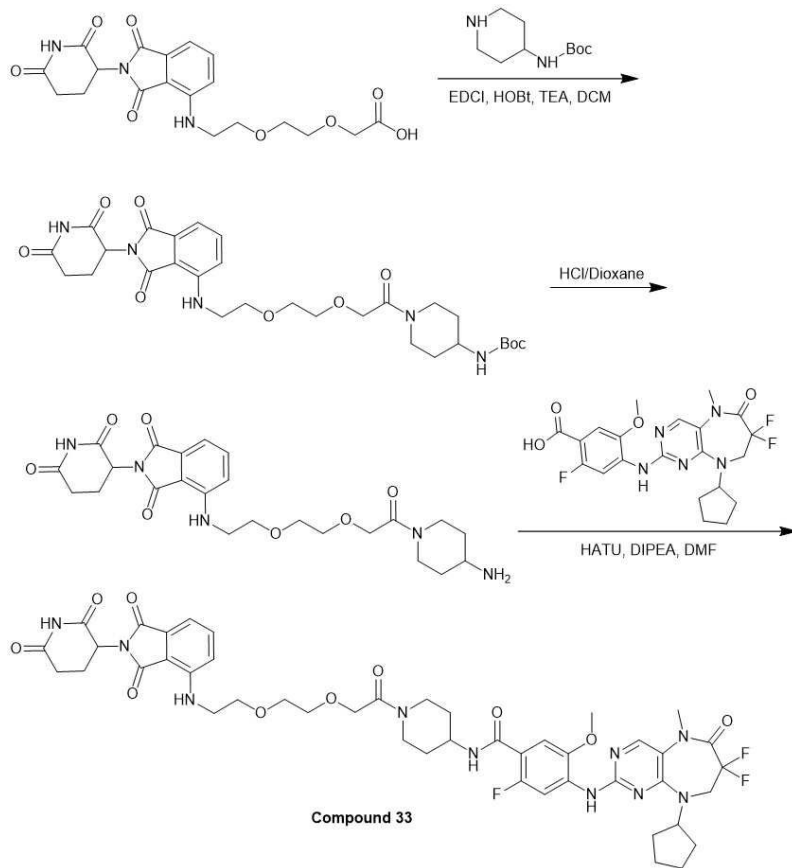
MS (M+H)⁺=918.8

[0525]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.29 - 10.79 (m, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 3.1, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.3, 13.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.47 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.49 - 1.34 (m, 2H)

[0526]

실시예 33. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)아세틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



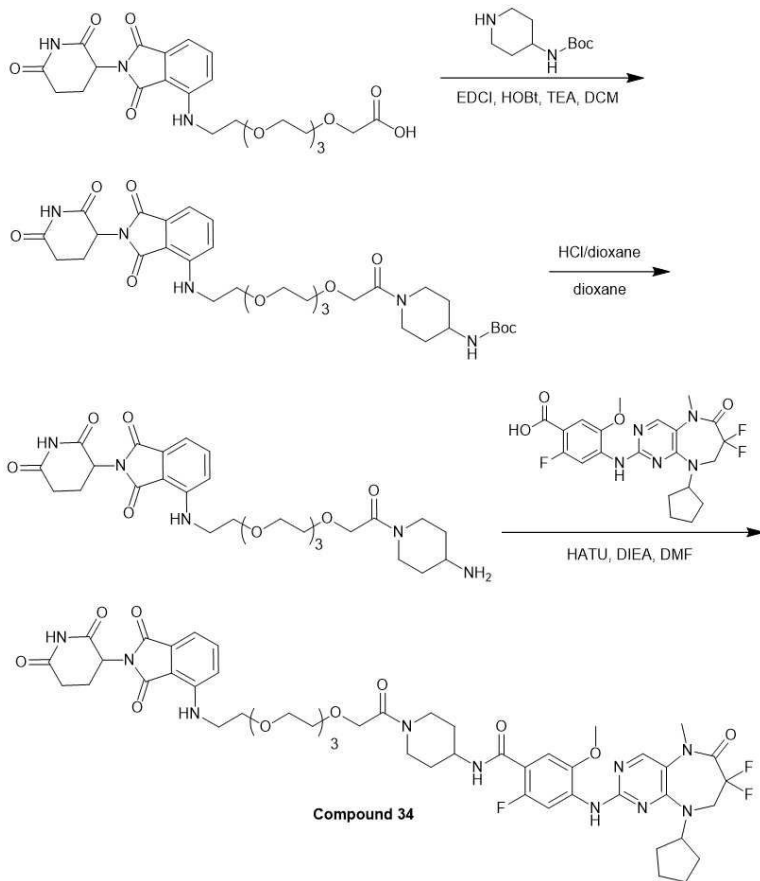
[0527]

[0528] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (20.5 mg, 21.39 μmol , 11.06% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[0529] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^{\dagger}=949.4$

[0530] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.20 - 10.96 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 3.2, 7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 5.2, 12.9 Hz, 1H), 4.82 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 6H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 5H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.54 (m, 6H), 1.54 - 1.29 (m, 2H).

[0531] 실시예 34. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데카노일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0532]

[0533]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물(75.6 mg, 69.98 μmol , 32.57% yield, 96% purity)을 수득하였다

[0534]

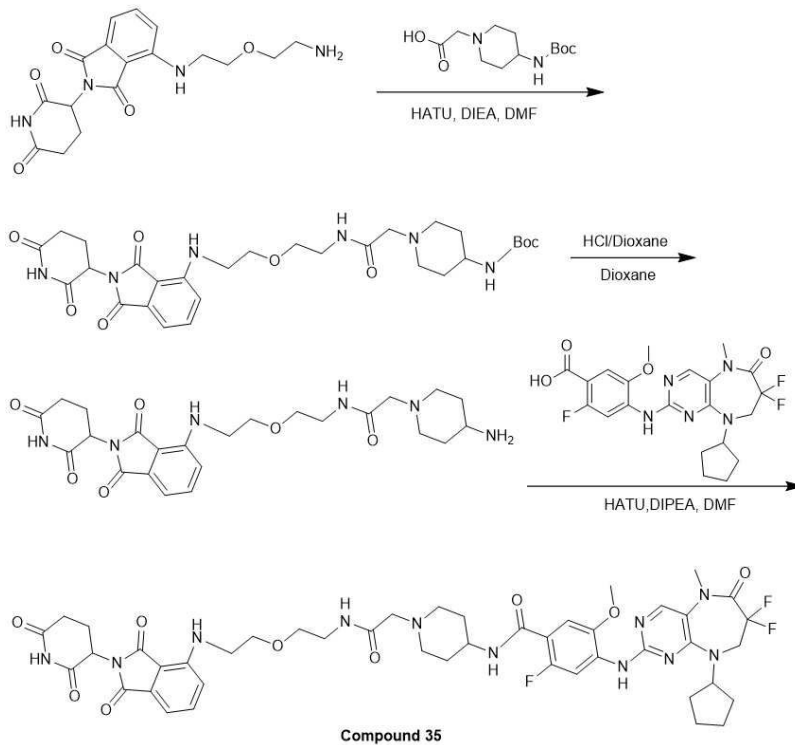
MS(M+H)⁺=1037.4.

[0535]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*₁ = 3.0, *J*₂ = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*₁ = 7.2, *J*₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.54 (m, 1H), 5.05 (dd, *J*₁ = 5.3, *J*₂ = 12.9 Hz, 1H), 4.82 (br t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.24 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.13 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 12H), 3.46 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H).

[0536]

실시예 35. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-((2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



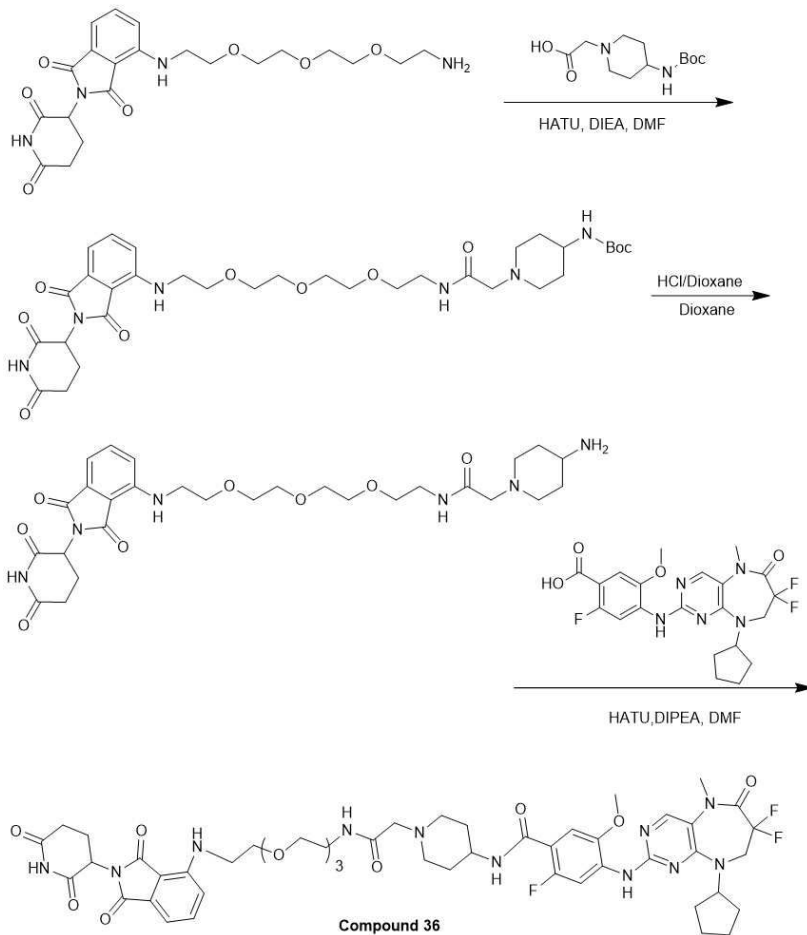
[0537]

[0538] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (170 .2 mg, 163.19 μmol , 49.11% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[0539] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 948.3$

[0540] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 3.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.69 (br t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.08 (br t, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 4H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.17 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.83 - 1.50 (m, 11H).

[0541] 실시예 36. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



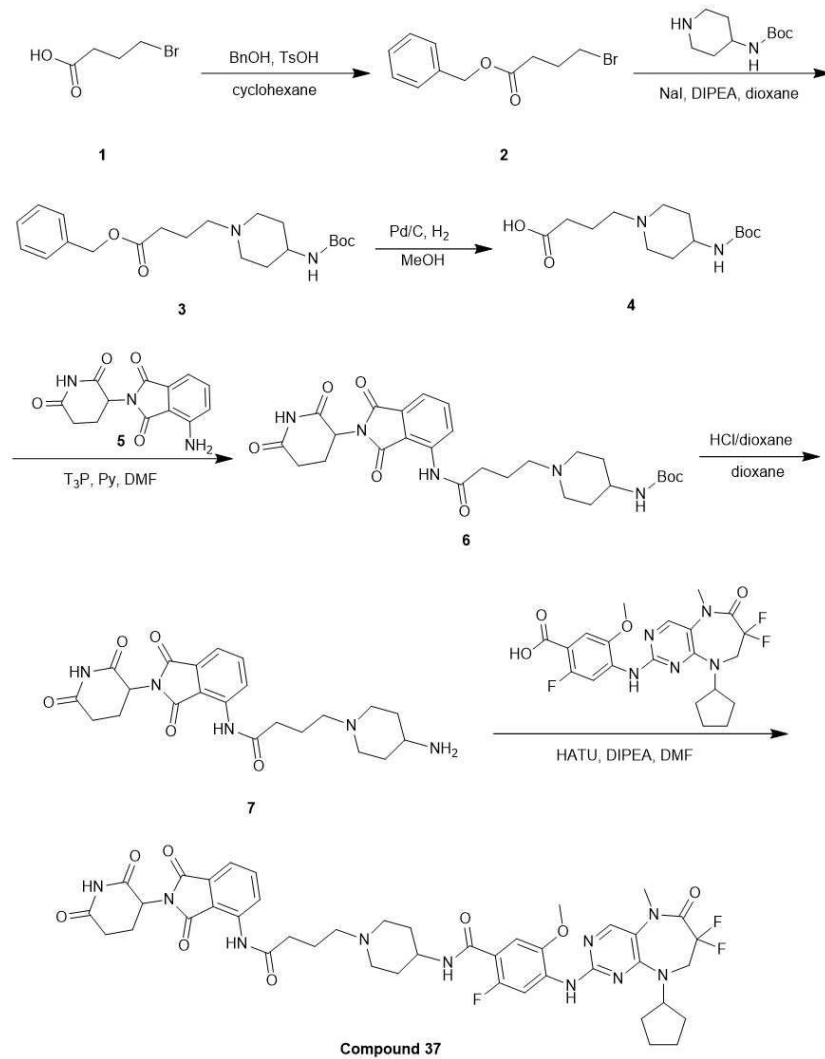
[0542]

[0543] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (53.8 mg, 50.89 μmol , 15.79% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[0544] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1036.6$

[0545] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 3.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 4H), 3.53 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.17 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 3H), 1.85 - 1.58 (m, 10H).

[0546] 실시예 37. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-옥소부틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0547]

[0548]

단계 1: 벤질 4-브로모부타노에이트 (2)의 합성

[0549]

시클로헥산 (50 mL) 내 4-브로모부탄산 (5 g, 29.94 mmol)과 페닐메탄올 (4.21 g, 38.92 mmol, 4.05 mL)의 혼합물에 TsOH (257.79 mg, 1.50 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 피크가 검출되지 않은 것을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 2 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/0 to 10/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (6.5 g, 25.28 mmol, 84.43% yield)을 수득하였다.

[0550]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 - 7.32 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 - 2.25 (m, 2H).

[0551]

단계 2: 벤질 4-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)부타노에이트 (3)의 합성

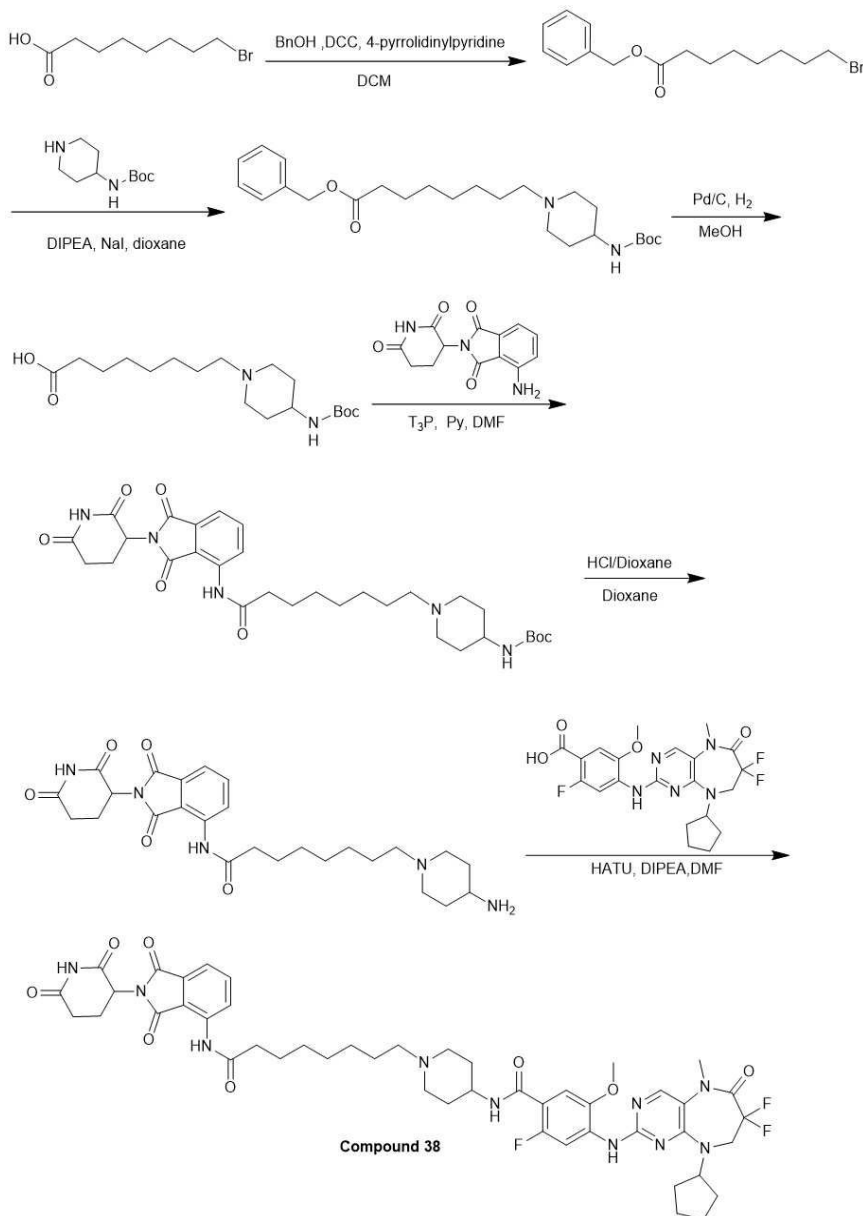
[0552]

디옥산 (60 mL) 내 벤질 4-브로모부타노에이트 (6.5 g, 25.28 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (7.59 g, 37.92 mmol)의 혼합물에 NaI (378.93 mg, 2.53 mmol) 및 DIPEA (9.80 g, 75.84 mmol, 13.21 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1 to Dichloromethane: METHANOL=1/0 to 10/1)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (6.8 g, 16.26 mmol, 64.30% yield, 90% purity)을 수득하였다.

- [0553] MS(M+H)⁺=377.4
- [0554] 단계 3: 4-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)부탄산 (4)의 합성
- [0555] MeOH (40 mL) 내 벤질 4-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)부타노에이트 (3.4 g, 9.03 mmol)의 용액에 Pd/C (340 mg, 10% purity)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 H₂로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 MeOH (40 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물 진공 하에서 농축하여 백색 오일의 표제 화합물 (2.7 g, crude)을 수득하였다.
- [0556] MS(M+H)⁺=287.2
- [0557] 단계 4: tert-부틸 (1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-옥소부틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성
- [0558] DMF (15 mL) 내 4-아미노-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1, 3-디온 (1.5 g, 5.49 mmol)과 4-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)부탄산 (2.04 g, 7.14 mmol)의 혼합물에 T₃P (20.96 g, 32.94 mmol, 19.59 mL, 50% purity in EtOAc 용액) 및 Py (4.34 g, 54.90 mmol, 4.43 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 4-아미노-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜) 이소인돌린-1,3-디온이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1 to Dichloromethane /Methanol=1/0 to 10/1)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (825 mg, 1.49 mmol, 27.19% yield, 98% purity)을 수득하였다.
- [0559] MS(M+H)⁺=542.2
- [0560] 단계 5: 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)부탄아미드 (7)의 합성
- [0561] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-옥소부틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (825 mg, 1.52 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Dichloromethane: METHANOL=10:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황백색 고체의 표제 화합물 (730 mg, crude, HCl)을 수득하였다.
- [0562] 단계 6: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-옥소부틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 37)의 합성
- [0563] DMF (3 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (200 mg, 429.71 μmol)의 용액에 HATU (179.73 mg, 472.69 μmol) 및 DIPEA (111.08 mg, 859.43 μmol, 149.70 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (3 mL) 내 4-(4-아미노피페리딘-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)부탄아미드 (246.62 mg, crude, HCl)의 용액에 DIPEA (111.08 mg, 859.43 μmol, 149.70 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN];B%: 17%-47%, 10min)로 정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (116.9 mg, 124.94 μmol, 29.07% yield, 95% purity)을 수득하였다.
- [0564] MS(M+H)⁺=888.7

[0565] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.16 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.81 - 1.46 (m, 12H)

[0566] 실시예 38. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-8-옥소옥틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0567]

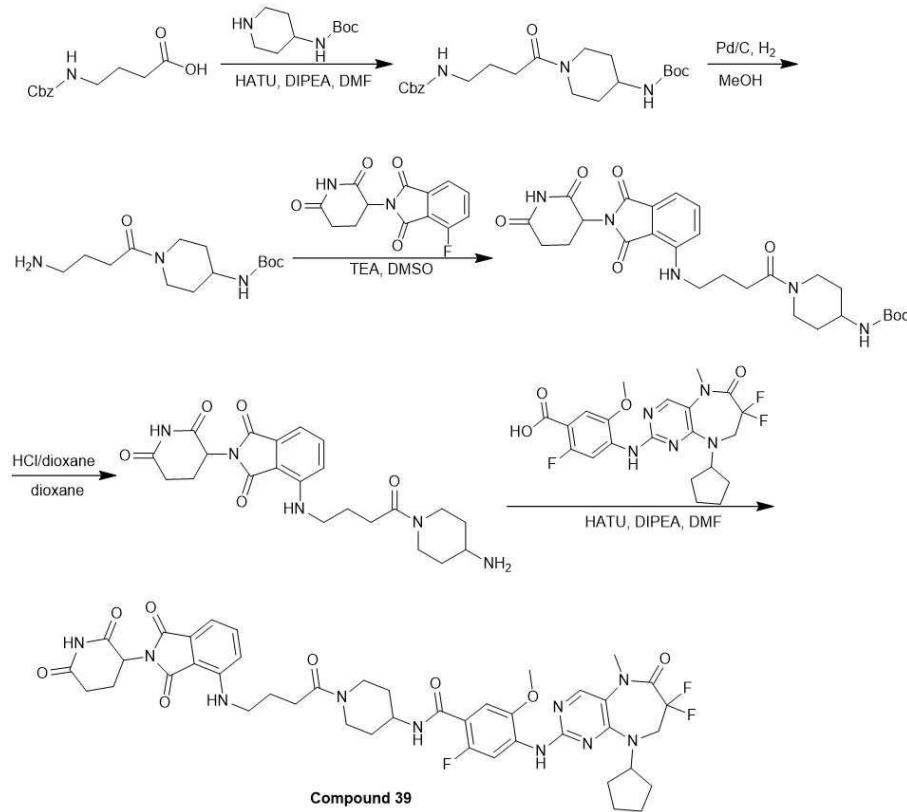
[0568] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (230.9 mg, 239.45 μmol , 46.44% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[0569] MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 945.6

[0570] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.13 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.23 - 3.08 (m, 4H), 2.96

- 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 4H), 1.94 - 1.71 (m, 12H), 1.55 - 1.42 (m, 6H)

[0571] 실시예 39. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부타노일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



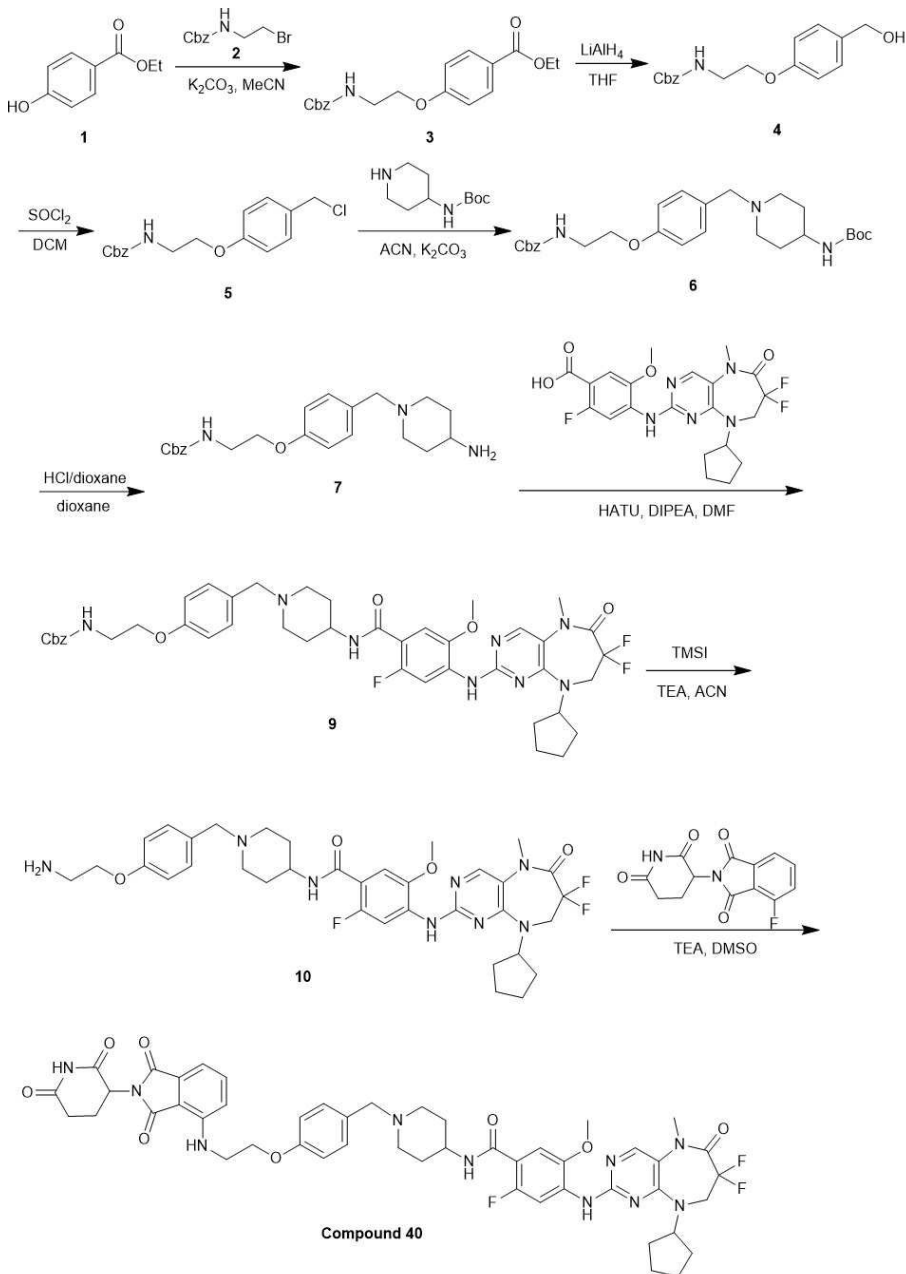
[0572]

[0573] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (202.8 mg, 221.31 μmol , 51.50% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[0574] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 889.0$

[0575] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.39$ (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 5.0, 12.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.15 - 1.92 (m, 8H), 1.87 - 1.62 (m, 7H), 1.58 - 1.44 (m, 2H)

[0576] 실시예 40. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)벤질)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0577]

[0578] 단계 1: 에틸 4-(2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)에톡시)벤조에이트(3)의 합성

[0579]

MeCN (70 mL) 내 에틸 4-히드록시벤조에이트 (3 g, 18.05 mmol)와 벤질 (2-브로모에틸)카바메이트 (4.19 g, 16.25 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (4.99 g, 36.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (69%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (150 mL)로 희석하고 EtOAc (150 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 NaOH (100 mL, 3M)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (5 g, 14.56 mmol, 80.66% yield)을 수득하였다.

[0580]

MS(M+H)⁺=344.1

[0581]

단계 2: 벤질 (2-(4-(히드록시메틸)페녹시)에틸)카바메이트(4)의 합성

[0582]

THF (80 mL) 내 에틸 4-(2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)에톡시)벤조에이트 (5 g, 14.56 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (718.47 mg, 18.93 mmol)를 0 °C에서 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (0.8 mL), NaOH (0.8 mL, 15% 용액) 및 H₂O (2.4 mL)

로 케칭하였다. 현탁액을 THF (120 mL)로 희석하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EtOAc = 30%~50%)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (2.2 g, 7.15 mmol, 49.14% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[0583] MS(M-OH+H)⁺=284.1

[0584] 단계 3: 벤질 (2-(4-(클로로메틸)페녹시)에틸)카바메이트 (5)의 합성

[0585] DCM (15 mL) 내 벤질 (2-(4-(히드록시메틸)페녹시)에틸)카바메이트 (1.5 g, 4.98 mmol)의 혼합물에 SOCl₂ (710.65 mg, 5.97 mmol, 433.33 μL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 75%의 출발 물질이 남은 것과 원하는 분자량에서 하나의 피크 (21%)를 확인하였다. 추가로 SOCl₂ (710.65 mg, 5.97 mmol, 433.33 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 70%의 출발 물질이 남아 있음을 확인하였다. 추가로 SOCl₂ (710.65 mg, 5.97 mmol, 433.33 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 계속 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate = 1:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.6 g, crude)을 수득하였다.

[0586] MS(M+Na)⁺=342.3

[0587] 단계 4: tert-부틸 N-[1-[[4-[2-(벤질옥시카보닐아미노)에톡시]페닐]메틸]-4-피페리딘]카바메이트 (6)의 합성

[0588] ACN (20 mL) 내 벤질 (2-(4-(클로로메틸)페녹시)에틸)카바메이트 (1.6 g, 5.00 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (1.20 g, 6.00 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (2.07 g, 15.01 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 5/1 to 0/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (2.3 g, 4.71 mmol, 94.10% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[0589] MS(M+H)⁺=484.4

[0590] 단계 5: 벤질 (2-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)페녹시)에틸)카바메이트 (7)의 합성

[0591] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[[4-[2-(벤질옥시카보닐아미노) 에톡시]페닐]메틸]-4-피페리딘]카바메이트 (1 g, 2.07 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (890 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.

[0592] MS(M+H)⁺=384.2

[0593] 단계 6: 벤질 (2-(4-((4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)메틸)페녹시)에틸)카바메이트 (9)의 합성

[0594] DMF (5 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (0.5 g, 1.07 mmol)의 용액에 HATU (449.32 mg, 1.18 mmol) 및 DIPEA (277.69 mg, 2.15 mmol, 374.24 μL)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하였다. DMF (5 mL) 내 벤질 (2-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)페녹시)에틸)카바메이트 (541.37 mg, 1.29 mmol, HCl salt)의 용액과 DIPEA (277.69 mg, 2.15 mmol, 374.24 μL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1 to Dichloromethane/Methanol =1/0 to 10/1)로 정제하여 황색 오

일의 표제 화합물 (612 mg, 714.46 μ mol, 66.51% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[0595] MS(M+H)⁺=831.1

[0596] 단계 7: N-(1-(4-(2-아미노에톡시)벤질)피페리딘-4-일)-4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (10)의 합성

[0597] ACN (10 mL) 내 벤질 (2-(4-((4-(4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)피페리딘-1-일)메틸)페녹시)에틸)카바메이트 (612 mg, 736.56 μ mol)의 혼합물에 한 번에 TMSI (221.07 mg, 1.10 mmol, 150.39 μ L)를 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 TEA (223.59 mg, 2.21 mmol, 307.56 μ L)를 첨가하고 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15 μ m; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 10% - 40%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (393 mg, 547.12 μ mol, 74.28% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[0598] MS(M+H)⁺=697.2

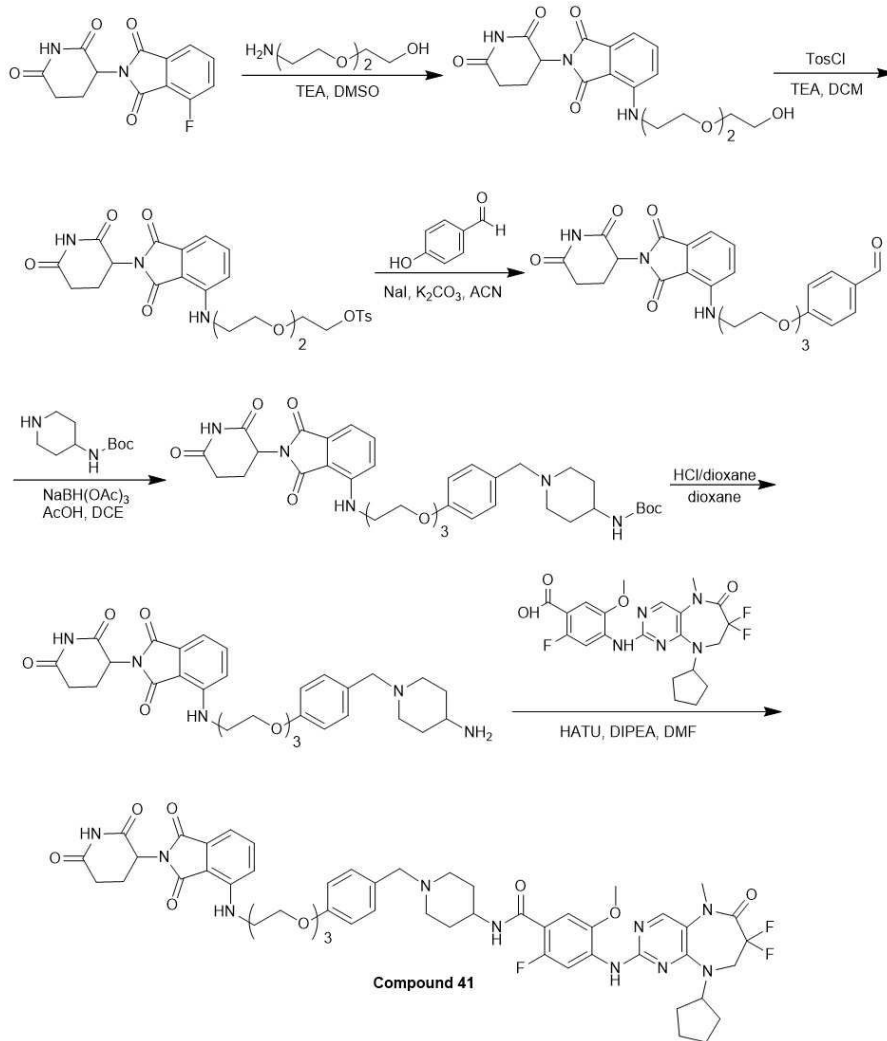
[0599] 단계 8: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)벤질)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 40)의 합성

[0600] DMSO (5 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (150 mg, 543.05 μ mol)과 N-(1-(4-(2-아미노에톡시)벤질)피페리딘-4-일)-4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (378.37 mg, 543.05 μ mol)의 혼합물에 TEA (164.85 mg, 1.63 mmol, 226.75 μ L)를 한 번에 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 mL)로 희석하고 EtOAc (12 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (12 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15 μ m; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 18% - 48%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (30 mg, 29.59 μ mol, 5.45% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[0601] MS(M+H)⁺=953.3

[0602] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.41 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (br dd, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.24 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.05 (br t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 2H), 2.54 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 1.96 (m, 6H), 1.90 - 1.64 (m, 9H).

[0603] 실시예 41. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)벤질)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0604]

[0605]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (112.4 mg, 92.44 μmol , 20.80% yield, 95% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[0606]

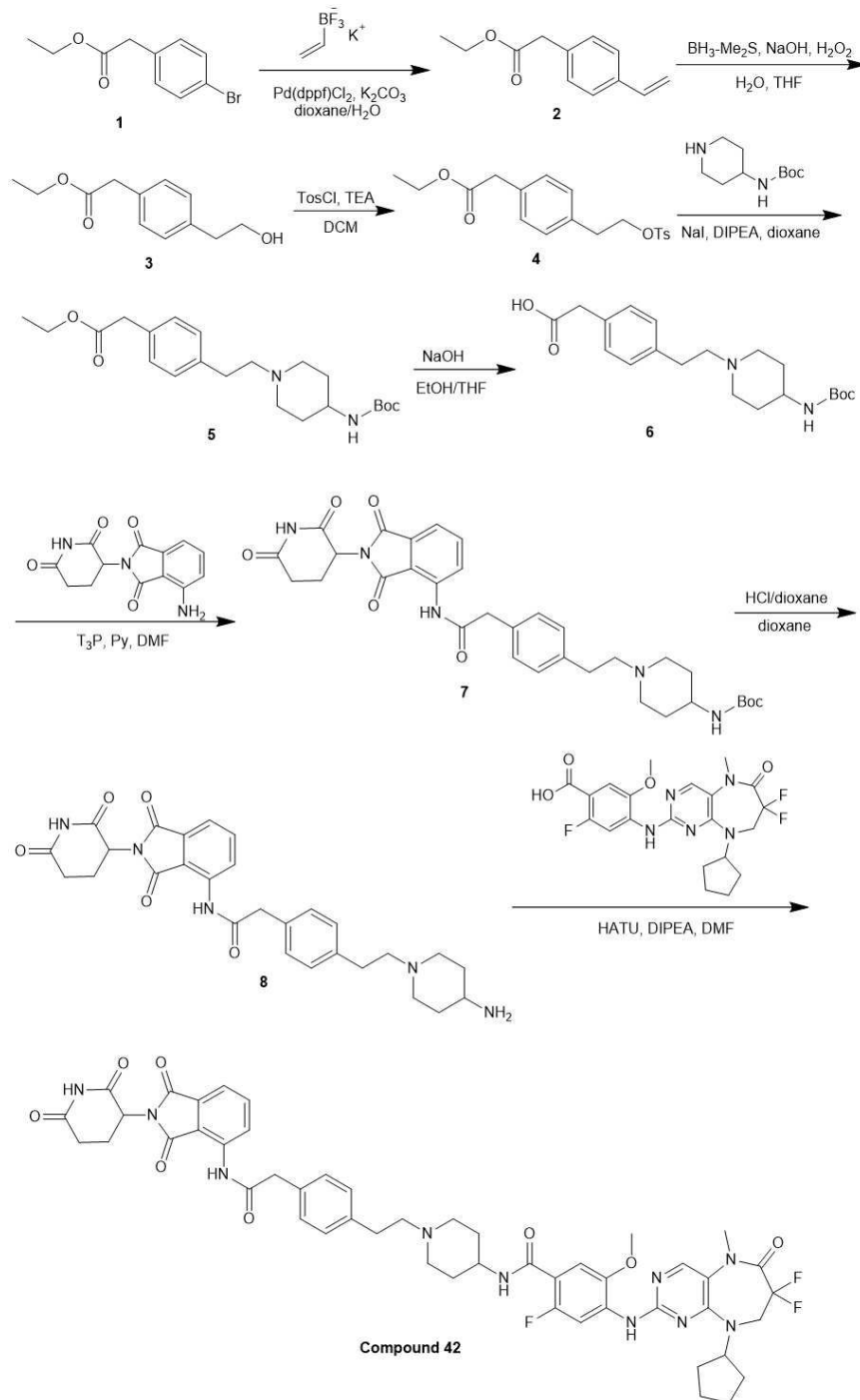
MS(M+H)⁺=1042.1.

[0607]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.32 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.22 (m, 1H), 7.55 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 3H), 5.07 - 4.99 (m, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 5H), 4.03 - 3.97 (m, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 6H), 3.62 - 3.46 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 4H), 1.92 - 1.67 (m, 8H).

[0608]

실시예 42. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에틸)펜에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0609]

[0610] 단계 1: 에틸 2-(4-비닐페닐)아세테이트 (2)의 합성

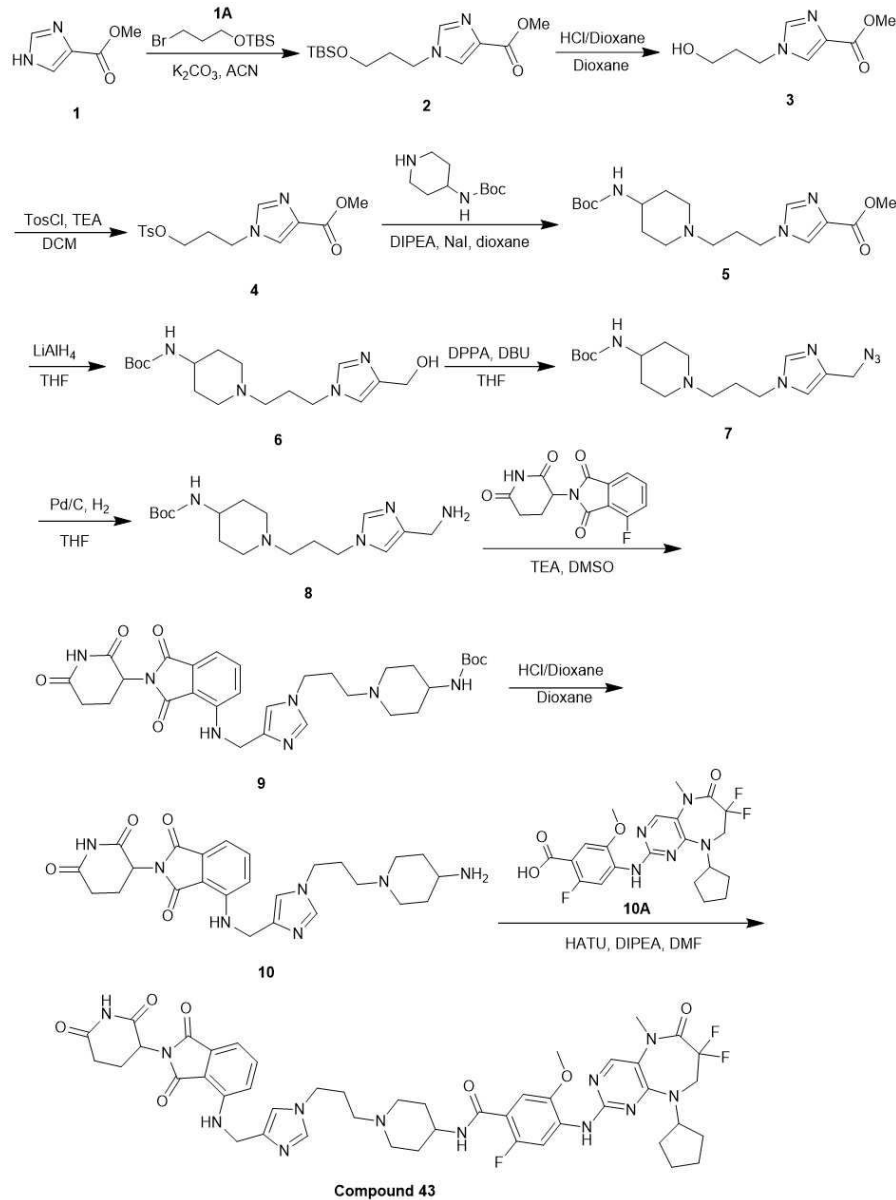
[0611]

H₂O (20 mL) 및 디옥산 (100 mL) 내 에틸 2-(4-브로모페닐)아세테이트 (10 g, 41.14 mmol)와 칼륨;트리플루오로 (비닐)붕산염 (6.61 g, 49.36 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (17.06 g, 123.41 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1.50 g, 2.06 mmol)을 한 번에 20 °C에서 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 N₂로 수차례 퍼징하고 생성된 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=10:1)로 에틸 2-(4-브로모페닐)아세테이트가 완전히 소모되었음과 2 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/0 to 100/1)로 정제하여 황색 오일의 에틸 2-(4-비닐페닐)아세테이트 (5.3 g, 25.91 mmol, 62.99% yield, 93% purity)를 수득하였다.

- [0612] MS(M+H)⁺=191.5
- [0613] 단계 2: 에틸 2-(4-(2-히드록시에틸)페닐)아세테이트 (3)의 합성
- [0614] THF (20 mL) 내 에틸 2-(4-비닐페닐)아세테이트 (2.3 g, 12.09 mmol)의 혼합물에 BH₃.Me₂S (10 M, 1.81 mL)를 0 °C에서 N₂ 하에서 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 주 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 그 다음 H₂O (8.28 g, 459.61 mmol, 8.28 mL), NaOH (3 M, 4.60 mL) 및 H₂O₂ (9.77 g, 86.17 mmol, 8.28 mL, 30% purity)를 0 °C에서 반응에 순서대로 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 4 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂SO₃ (50 mL)로 켄칭하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 5/1)로 정제하여 백색 오일의 표제 화합물 (1.2 g, 4.84 mmol, 40.03% yield, 84% purity)을 수득하였다.
- [0615] MS(M+H)⁺=209.2
- [0616] 단계 3: 에틸 2-(4-(2-(토실옥시)에틸)페닐)아세테이트 (4)의 합성
- [0617] DCM (12 mL) 내 에틸 2-(4-(2-히드록시에틸)페닐)아세테이트 (1.2 g, 4.84 mmol, 84% purity)의 혼합물에 TEA (1.47 g, 14.52 mmol, 2.02 mL) 및 TosCl (1.38 g, 7.26 mmol)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 에틸 2-(4-(2-히드록시에틸)페닐)아세테이트가 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 에틸 2-(4-(2-히드록시에틸)페닐)아세테이트가 완전히 소모되었음과 3 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 5/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.7 g, 4.60 mmol, 94.97% yield, 98% purity)을 수득하였다.
- [0618] MS(M+NH₄)⁺=380.2
- [0619] 단계 4: 에틸 2-(4-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에틸)페닐)아세테이트 (5)의 합성
- [0620] 디옥산 (10 mL) 내 에틸 2-(4-(2-(토실옥시)에틸)페닐)아세테이트 (1.7 g, 4.69 mmol)와 tert-부틸 N-(4-피페리딜) 카바메이트 (1.88 g, 9.38 mmol)의 혼합물에 NaI (140.61 mg, 938.09 μmol) 및 DIPEA (1.82 g, 14.07 mmol, 2.45 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 에틸 2-(4-(2-(토실옥시)에틸)페닐)아세테이트가 남은 것과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:3)로 에틸 2-(4-(2-(토실옥시)에틸)페닐)아세테이트가 남은 것과 4 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=2/1 to 1/3)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.36 g, 3.27 mmol, 69.79% yield, 94% purity)을 수득하였다.
- [0621] MS(M+H)⁺=391.4
- [0622] 단계 5: 2-(4-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에틸)페닐)아세트산 (6)의 합성
- [0623] EtOH (6 mL) 및 THF (6 mL) 내 에틸 2-(4-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에틸)페닐)아세테이트 (600 mg, 1.54 mmol)의 혼합물에 NaOH (2 M, 1.54 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. HCl (12 N)을 반응 혼합물에 0 °C에서 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (710 mg, crude)을 수득하였다.
- [0624] MS(M-H)⁺=361.0

- [0625] 단계 6: tert-부틸 (1-(4-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에틸)펜에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (7)의 합성
- [0626] DMF (5 mL) 내 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (400 mg, 1.46 mmol)과 2-(4-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에틸)페닐)아세트산 (689.79 mg, 1.90 mmol)의 혼합물에 T₃P (2.79 g, 8.78 mmol, 50% purity EtOAc in 용액, 2.61 mL) 및 Py (1.16 g, 14.64 mmol, 1.18 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Dichloromethane: METHANOL=10:1)로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 주 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1 to Dichloromethane/Methanol=1/0 to 10/1)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (618 mg, 930.47 μmol, 63.56% yield, 93% purity)을 수득하였다.
- [0627] MS(M+H)⁺=618.2
- [0628] 단계 7: 2-(4-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에틸)페닐)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드 (8)의 합성
- [0629] 디옥산 (3 mL) 내 tert-부틸 (1-(4-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에틸)펜에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (615 mg, 995.64 μmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 9 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (556 mg, crude, HCl)을 수득하였다.
- [0630] MS(M+H)⁺=518.2
- [0631] 단계 8: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에틸)펜에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 42)의 합성
- [0632] DMF (3 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (250 mg, 537.14 μmol)의 용액에 HATU (224.66 mg, 590.86 μmol) 및 DIPEA (138.84 mg, 1.07 mmol, 187.12 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (3 mL) 및 DIPEA (138.84 mg, 1.07 mmol, 187.12 μL, 2 eq) 내 2-(4-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에틸)페닐)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드 (357.12 mg, crude, HCl)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 20%-50%, 10min)로 정제한 다음 동결건조하여 황백색의 표제 화합물 (132.9 mg, 130.84 μmol, 24.36% yield, 95% purity)을 수득하였다.
- [0633] MS(M+H)⁺=965.2
- [0634] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.33 - 10.96 (m, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 5.12 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.11 - 1.93 (m, 5H), 1.85 - 1.48 (m, 11H)
- [0635] 실시예 43. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-

1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0636]

단계 1: 메틸 1-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (2)의 합성

[0637]

CH₃CN (200 mL) 내 메틸 1H-이미다졸-4-카복실레이트 (10 g, 79.29 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (35 g, 253.25 mmol) 및 3-브로모프로폭시-tert-부틸-디메틸-실레인 (25.78 g, 101.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/ Ethyl acetate = 10:1 - 0:1)로 정제하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (8.2 g, 27.20 mmol, 34.30% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[0639]

MS (M + H)⁺ = 299.1

[0640]

단계 2: 메틸 1-(3-히드록시프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (3)의 합성

[0641]

디옥산 (20 mL) 내 메틸 1-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (6.5 g, 21.78 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 86.67 mL)을 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (4.0 g, crude)을 수득하였다.

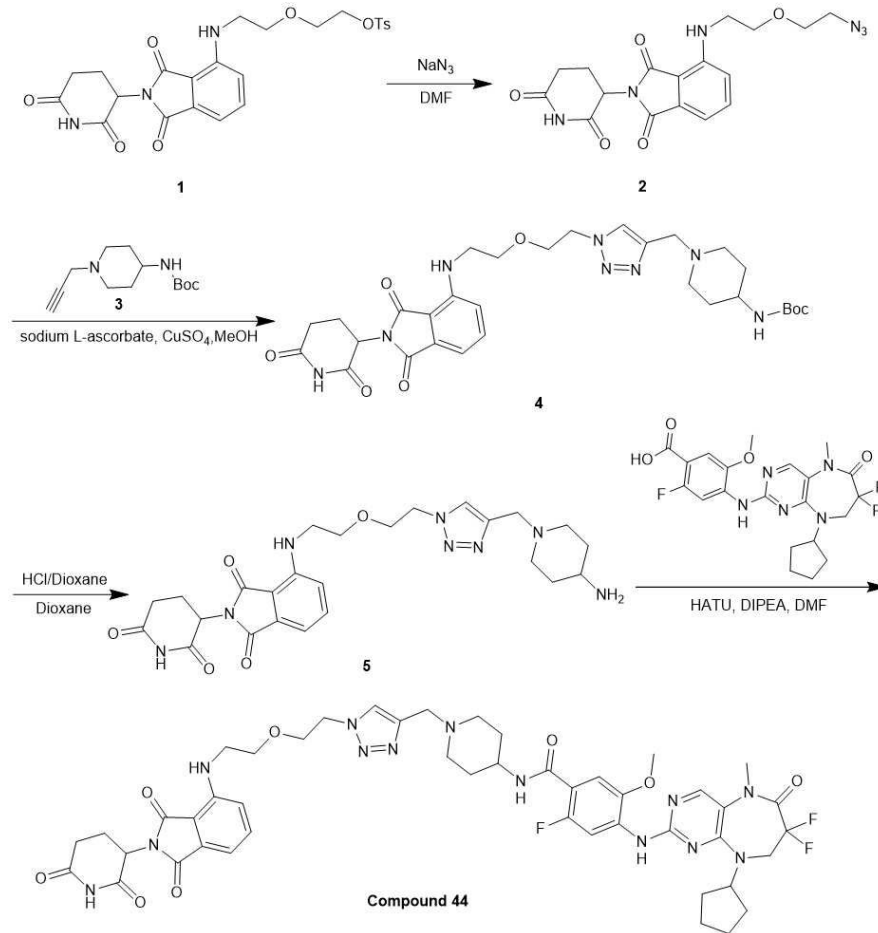
[0642]

MS (M + H)⁺ = 185.2

- [0643] 단계 3: 메틸 1-(3-(토실옥시)프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (4)의 합성
- [0644] DCM (50 mL) 내 메틸 1-(3-히드록시프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (4 g, 21.72 mmol)의 용액에 TEA (18.18 g, 179.61 mmol, 25 mL) 및 TosCl (13.33 g, 69.94 mmol)을 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 26%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 잔여물을 얻었다. 그 다음 H₂O (40 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (80 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 180 ml (60 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate = 5:1 ~ 0:1)로 정제하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (4.5 g, 13.30 mmol, 61.24% yield)을 수득하였다.
- [0645] MS (M+H)⁺ = 339.2
- [0646] 단계 4: 메틸 1-(3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (5)의 합성
- [0647] 디옥산 (40 mL) 내 메틸 1-(3-(토실옥시)프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (2 g, 5.91 mmol)의 용액에 NaI (400.00 mg, 2.67 mmol), DIPEA (2.97 g, 22.96 mmol, 4.00 mL) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (2.00 g, 9.99 mmol)를 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 56%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 잔여물을 얻었다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge BEH C₁₈ 250*50 mm*10um; mobile phase: [water (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 10% - 40%, 25 min, Column Temp: 30 °C)로 정제하고 이어서 동결건조하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (1.5 g, 4.09 mmol, 69.25% yield)을 수득하였다.
- [0648] MS (M+H)⁺ = 367.1.
- [0649] 단계 5: tert-부틸 (1-(3-(4-(히드록시메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성
- [0650] THF (20 mL) 내 메틸 1-(3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로필)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 (1.5 g, 4.09 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (300 mg, 7.90 mmol)를 -20 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 분자량 [M+Li]에서 주 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (2 mL) 및 NaOH 용액 (15%, 3 mL)으로 0 °C에서 켄칭한 다음, Na₂SO₄ (25 g)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (1.3 g, crude)을 수득하였다.
- [0651] MS (M+Li)⁺ = 345.1.
- [0652] 단계 6: tert-부틸 (1-(3-(4-(아자이도메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (7)의 합성
- [0653] THF (30 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-(히드록시메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.3 g, 3.84 mmol)의 용액에 DPPA (2.54 g, 9.23 mmol, 2 mL) 및 DBU (2.02 g, 13.27 mmol, 2 mL)를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 32%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Ethyl acetate : METHANOL = 1:0 - 3:1)로 정제하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (850 mg, 2.34 mmol, 60.88% yield)을 수득하였다.
- [0654] MS (M+H)⁺ = 364.1
- [0655] 단계 7: tert-부틸 (1-(3-(4-(아미노메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (8)의 합성
- [0656] THF (30 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-(아자이도메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (680 mg, 1.87 mmol, 1 eq)의 용액에 Pd/C (200 mg, 10% purity)를 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 H₂ 대기 (15 Psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 40%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (600 mg, crude)을 수득하였다.

- [0657] MS (M+H)⁺ = 338.3
- [0658] 단계 8: tert-부틸 (1-(3-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (9)의 합성
- [0659] DMSO (15 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-(아미노메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (600 mg, 1.78 mmol)의 용액에 TEA (727.00 mg, 7.18 mmol, 1 mL) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (400 mg, 1.45 mmol)을 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 33%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, DCM/MeOH = 30/1 ~ 10/1)로 정제하여 연노랑색 오일의 표제 화합물 (400 mg, 673.77 μmol, 37.90% yield)을 수득하였다.
- [0660] MS (M+H)⁺ = 594.5
- [0661] 단계 9: 4-(((1-(3-(4-아미노피페리딘-1-일)프로필)-1H-이미다졸-4-일)메틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (10)의 합성
- [0662] 디옥산 (10 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (400 mg, 673.77 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 63%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (350 mg, crude, 2HCl)을 수득하였다.
- [0663] MS (M+H)⁺ = 494.4
- [0664] 단계 10: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 43)의 합성
- [0665] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (200 mg, 429.71 μmol)의 용액에 HATU (400 mg, 1.05 mmol), DIPEA (445.20 mg, 3.44 mmol, 600 μL) 및 4-(((1-(3-(4-아미노피페리딘-1-일)프로필)-1H-이미다졸-4-일)메틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (300 mg, 529.59 μmol, 2HCl)을 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 39%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um; mobile phase: [water (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 42% - 62%, 9 min, Column Temp: 30 °C)로 정제하고 이어서 동결건조하여 연노랑색의 표제 화합물 (84.7 mg, 83.71 μmol, 19.48% yield, 93% purity)을 수득하였다.
- [0666] MS (M+H)⁺ = 941.7
- [0667] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 3.1, 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 5.5, 12.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.08 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 - 3.59 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 6H), 1.83 - 1.72 (m, 5H), 1.64 - 1.47 (m, 6H)
- [0668] 실시예 44. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(2-(2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡

시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0669]

[0670] 단계 1: 4-((2-(2-아자이도에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (2)의 합성

[0671] DMF (20 mL) 내 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (2 g, 3.88 mmol)의 용액에 NaN₃ (450 mg, 6.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (20 mL)를 붓고 EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (1.40 g, crude)을 수득하였다.

[0672] MS(M+H)⁺=387.1

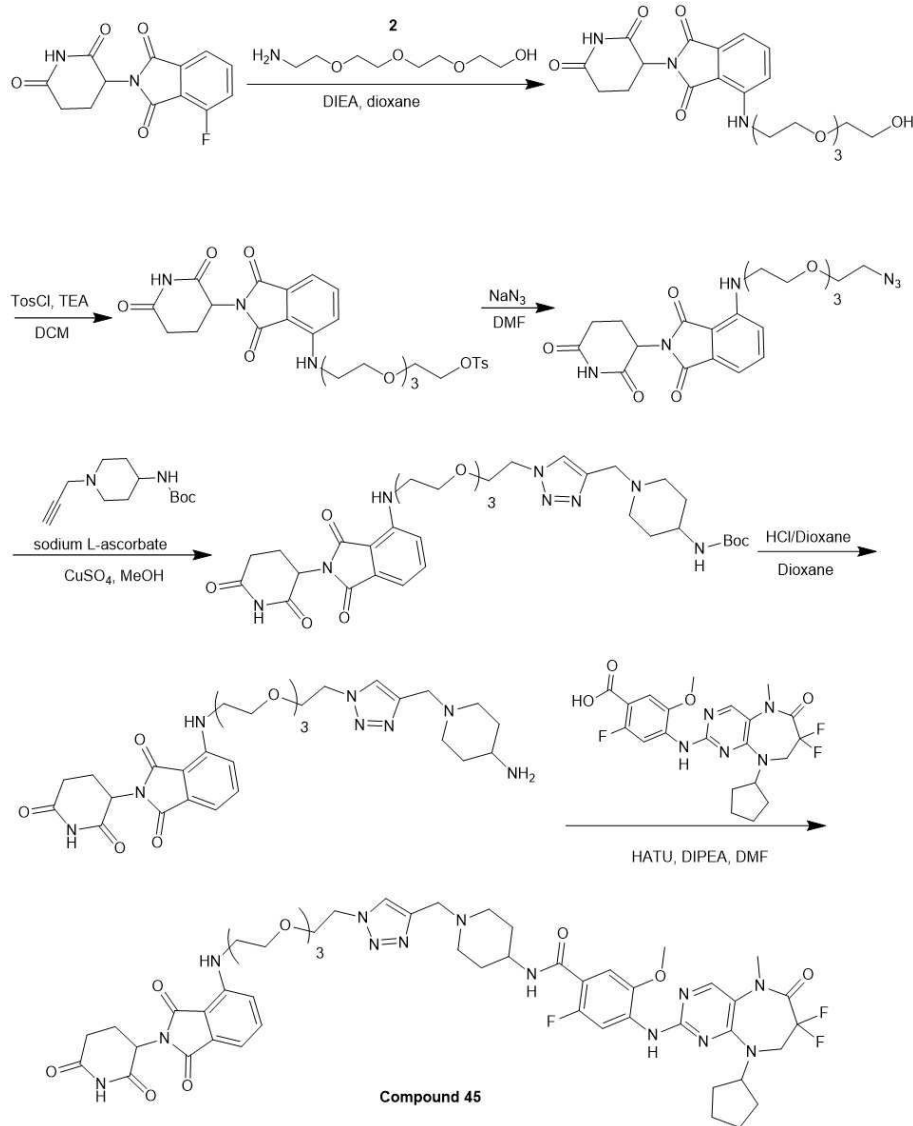
[0673] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.55 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H).

[0674] 단계 2: tert-부틸 (1-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (4)의 합성

[0675] MeOH (20 mL) 내 tert-부틸 (1-(프로프-2-인-1-일)피페리딘-4-일)카바메이트 (900 mg, 3.78 mmol)의 용액에 CuSO₄ (750 mg, 4.70 mmol, 721.15 μL), 소듐 L-아스코베이트 (1 g, 5.05 mmol) 및 4-((2-(2-아자이도에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (1.2 g, 3.11 mmol)을 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 90%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm; mobile phase: [water (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 32% - 62%, 14 min, Column Temp: 30 °C)로 정제하고 이어서 동결건조하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (1.5 g, 2.40

mmol, 63.59% yield)을 수득하였다.

- [0676] MS(M+H)⁺=625.5
- [0677] 단계 3: 4-((2-(2-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (5)의 합성
- [0678] 디옥산 (10 mL) 내 tert-부틸 (1-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (500 mg, 800.40 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 82%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 농축해 잔여물을 얻어 연노랑색 고체의 표제 화합물 (450 mg, crude, 2HCl)을 수득하였다.
- [0679] MS(M+H)⁺=525.4
- [0680] 단계 4: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 44)의 합성
- [0681] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (200 mg, 429.71 μmol)의 용액에 HATU (400 mg, 1.05 mmol), DIPEA (445.20 mg, 3.44 mmol, 600 μL) 및 4-((2-(2-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (350 mg, 585.78 μmol, 2HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 46%의 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 90 mL (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3um; mobile phase: [water (0.1%TFA) - ACN]; B%: 32% - 52%, 7 min, Column Temp: 30 °C)로 정제하고 이어서 동결건조하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (101.3 mg, 0.0886 mmol, 20.62% yield, 95% purity, TFA)을 수득하였다.
- [0682] MS(M+H)⁺=972.7
- [0683] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.95 - 9.72 (m, 1H), 8.35 - 8.08 (m, 5H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.62 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 3.88 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.12 - 2.91 (m, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.16 - 1.83 (m, 6H), 1.78 - 1.53 (m, 8H).
- [0684] 실시예 45. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0685]

[0686]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (75.3 mg, 66.77 μmol , 15.54% yield, 94% purity, TFA)을 수득하였다.

[0687]

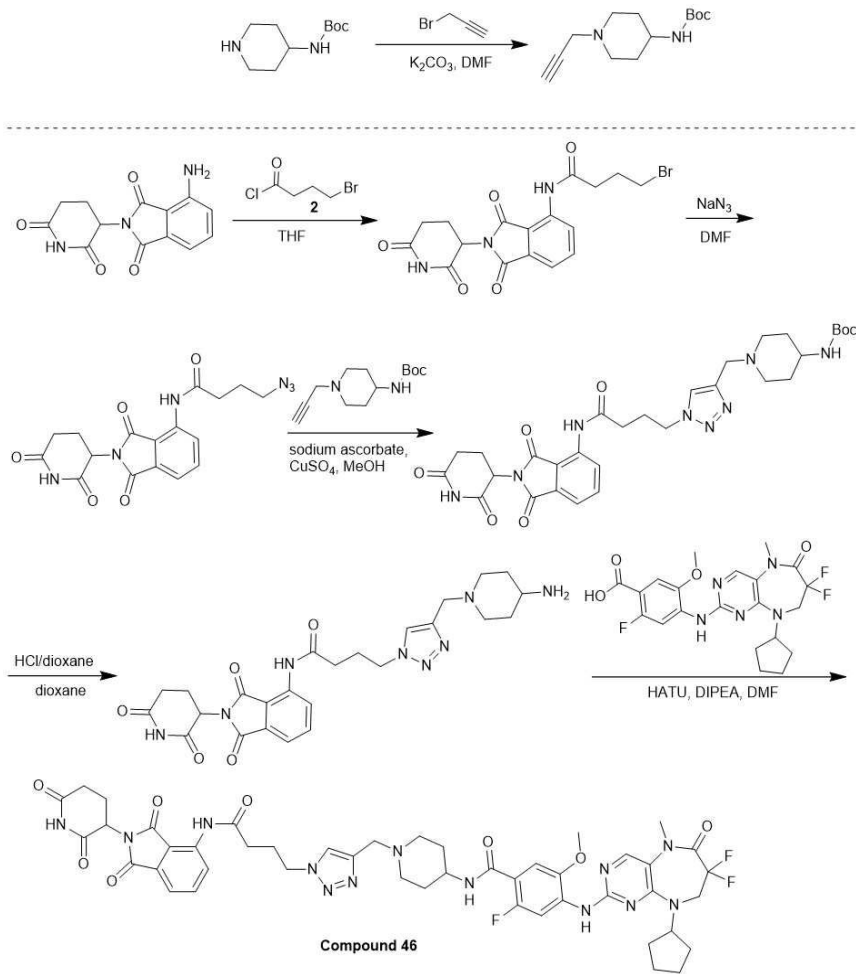
MS(M+H)⁺=1060.8

[0688]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.91 - 9.71 (m, 1H), 8.32 - 8.09 (m, 5H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 13.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.89 (m, 3H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 12H), 3.34 (s, 3H), 3.14 - 2.90 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.11 - 1.91 (m, 6H), 1.78 - 1.55 (m, 8H).

[0689]

실시예 46. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-옥소부틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0690]

[0691]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (42.5 mg, 36.85 μmol , 8.58% yield, 94% purity, TFA)을 수득하였다.

[0692]

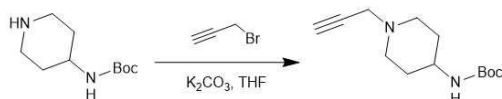
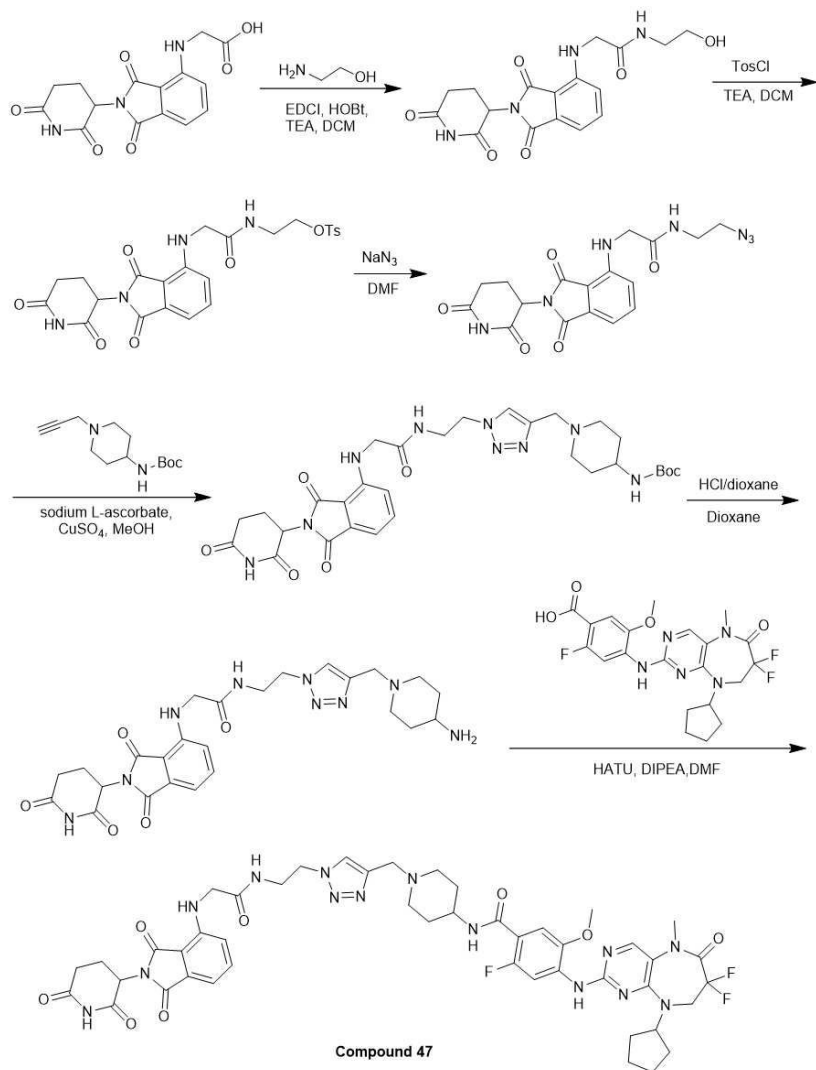
MS(M+H)⁺=970.2

[0693]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.15 (s, 1H), 9.93 - 9.67 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.30 - 3.03 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 4H)

[0694]

실시예 47. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0695]

[0696]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (7.5 mg, 7.46 μmol , 3.19% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[0697]

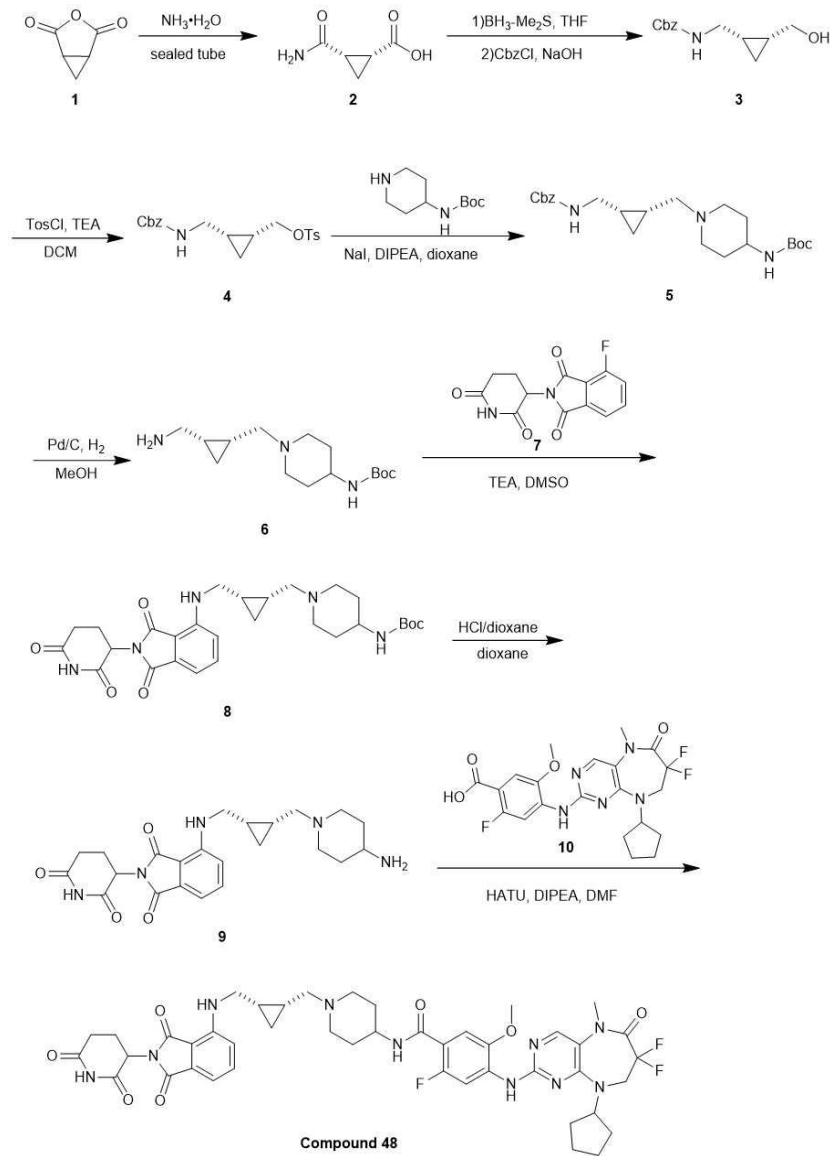
MS(M+H)⁺=985.3

[0698]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.45 - 8.28 (m, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.74 (m, 1H), 5.02 - 4.81 (m, 2H), 4.63 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 5.36 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 6H), 3.85 - 3.71 (m, 3H), 3.44 - 3.41 (m, 3H), 2.91 - 2.71 (m, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 1.80 - 1.78(m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 7H).

[0699]

실시예 48. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(((1R,2S)-2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0700]

[0701] 단계 1: (1R, 2S)-2-카바모일시클로프로판카복실산 (2)의 합성

[0702] NH₃·H₂O (50 mL) 내 3-옥사비시클로[3.1.0]헥산-2,4-디온 (5 g, 44.61 mmol)의 용액을 20 °C에서 16 시간 동안 100 mL의 밀봉된 튜브에서 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:2)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황백색 고체의 표제 화합물 (6.2 g, crude)을 수득하였다.

[0703] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.37 (br s, 1H), 6.82 - 6.38 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 1H)

[0704] 단계 2: 벤질 (((1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메이트 (3)의 합성

[0705] THF (100 mL) 내 (1R,2S)-2-카바모일시클로프로판카복실산 (6.2 g, 48.02 mmol)의 혼합물에 BH₃·Me₂S (10 M, 48.02 mL)를 20 °C에서 N₂ 하에서 적가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (1 N)로 킨칭하고 60 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. NaOH (2 M, 72.03 mL) 및 CbzCl (12.29 g, 72.03 mmol, 10.24 mL)을 상기 반응 혼합물에 20°C에서 첨가하고 60 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 조 생성물을 역상 HPLC (method: FA)로 정제한 다음 동결건조하여 백색 오일의 표제 화합물 (5.4 g, 22.49 mmol,

46.84% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[0706] MS(M+Na)⁺=258.4

[0707] 단계 3: ((1R,2S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)시클로프로필)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4)의 합성

[0708] DCM (30 mL) 내 벤질 (((1S,2R)-2-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)카바메이트 (2.7 g, 11.48 mmol)의 혼합물에 TEA (3.48 g, 34.43 mmol, 4.79 mL) 및 TosCl (3.28 g, 17.21 mmol) 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=5/1 to 0/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (2.4 g, 6.16 mmol, 53.70% yield)을 수득하였다.

[0709] MS(M+Na)⁺=412.1

[0710] 단계 4: tert-부틸 N-[1-[[2-(벤질옥시)카보닐)아미노)메틸]시클로프로필]메틸]-4-피페리딘]카바메이트 (5)의 합성

[0711] 디옥산 (30 mL) 내 ((1R,2S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)시클로프로필)메틸 4-메틸벤젠설포네이트와 tert-부틸 N-(4-피페리딘)카바메이트 (1.60 g, 8.01 mmol)의 혼합물에 DIPEA (2.39 g, 18.49 mmol, 3.22 mL) 및 NaI (184.74 mg, 1.23 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 ((1R,2S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)시클로프로필)메틸 4-메틸벤젠설포네이트가 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1)로 정제하여 백색 오일의 표제 화합물 (1.4 g, 3.15 mmol, 51.15% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[0712] MS(M+H)⁺=418.3

[0713] 단계 5: tert-부틸 (1-(((1R,2S)-2-(아미노)메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성

[0714] MeOH (15 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[[2-(벤질옥시)카보닐)아미노)메틸]시클로프로필]메틸]-4-피페리딘]카바메이트 (1.40 g, 3.35 mmol)의 용액에 Pd/C (0.2 g, 10% purity)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공하에서 탈기시키고 H₂로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 MeOH (60 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 백색 오일의 표제 화합물 (920 mg, crude)을 수득하였다.

[0715] MS(M+H)⁺=284.3

[0716] 단계 6: tert-부틸 (1-(((1R,2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (8)의 합성

[0717] DMSO (5 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (0.8 g, 2.90 mmol)과 tert-부틸 (1-(((1R, 2S)-2-(아미노)메틸)시클로프로필)메틸) 피페리딘-4-일)카바메이트 (902.90 mg, 3.19 mmol)의 혼합물에 TEA (879.20 mg, 8.69 mmol, 1.21 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 1/4)로 정제하여 녹색 고체의 표제 화합물 (850 mg, 1.56 mmol, 53.84% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[0718] MS(M+H)⁺=540.2

[0719] 단계 7: 4-(((1S,2R)-2-((4-아미노)피페리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인

돌린-1,3-디온 (9)의 합성

[0720] 디옥산 (4 mL) 내 tert-부틸 (1-(((1R,2S)-2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (850 mg, 1.58 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 8 mL, 20.32 eq)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여하여 녹색 고체의 표제 화합물 (760 mg, crude, HCl)을 수득하였다.

[0721] MS(M+H)⁺=440.3

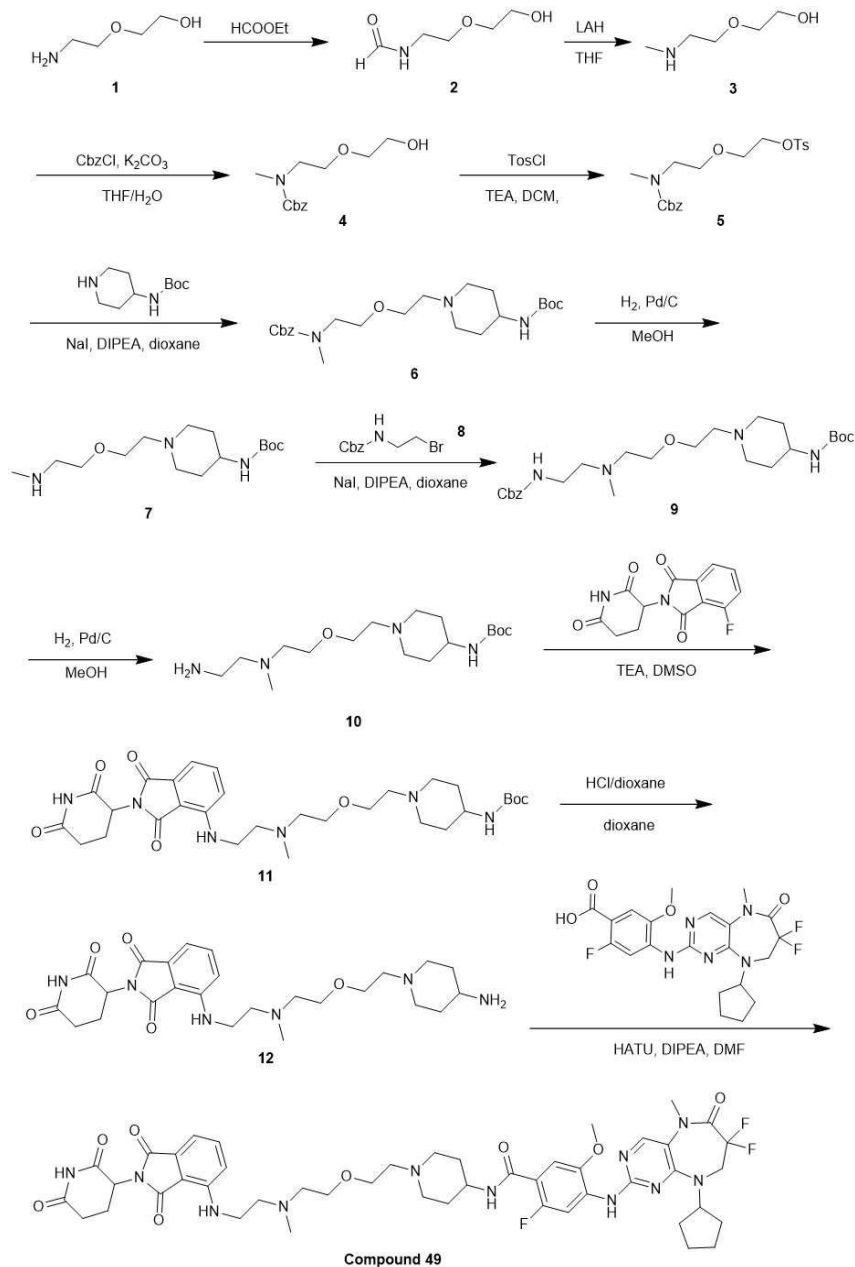
[0722] 단계 8: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(((1R,2S)-2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 48**)의 합성

[0723] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (200 mg, 429.71 μmol)의 용액에 HATU (163.39 mg, 429.71 μmol) 및 DIPEA (111.08 mg, 859.43 μmol, 149.70 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (4 mL) 및 DIPEA (111.08 mg, 859.43 μmol, 149.70 μL) 내 4-(((1S,2R)-2-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)시클로프로필)메틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (226.63 mg, crude, HCl)의 용액을 20 °C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 mL)로 희석하고 EtOAc (12 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN]; B%: 30%-40%, 10min)로 정제하고 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30mm*3um;mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN];B%: 34%-54%, 7min)로 재정제한 다음 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (104 mg, 100.79 μmol, 23.45% yield, 97% purity, TFA)을 수득하였다.

[0724] MS(M+H)⁺=887.2

[0725] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.09 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 4H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.99 - 1.67 (m, 8H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 0.59 - 0.51 (m, 1H)

[0726] 실시예 49. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에틸) (메틸)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0727]

[0728]

단계 1: N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)포름아미드 (2)의 합성

[0729]

에틸 포르메이트 (32.24 g, 435.15 mmol, 35.00 mL) 내 2-(2-아미노에톡시)에탄올 (7 g, 66.58 mmol, 6.67 mL)의 용액을 90 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 파일롯 (0.5 g scale)과 합치고 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (8 g, 60.08 mmol, 90.24% yield)을 수득하였다.

[0730]

MS(M+H)⁺ = 134.1

[0731]

단계 2: 2-(2-(메틸아미노)에톡시)에탄올 (3)의 합성

[0732]

THF (100 mL) 내 LAH (2.57 g, 67.60 mmol)의 혼합물에 THF (10 mL) 내 N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)포름아미드 (6 g, 45.06 mmol)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC (Ethyl acetate/Methanol = 10/1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 물 (2.5 mL), 물 내 2.5 mL 15% NaOH 및 물 (7.5 mL)로 순서대로 켄칭하였다. 혼합물을 25 °C에서 30 분 동안 교반하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (9.7 g, crude)을 수득하였다.

[0733]

단계 3: 벤질 (2-(2-히드록시에톡시)에틸)(메틸)카바메이트 (4)의 합성

[0734]

THF (40 mL) 및 H₂O (20 mL) 내 2-(2-(메틸아미노)에톡시)에탄올 (9.7 g, 81.40 mmol)과 K₂CO₃ (22.50 g,

162.80 mmol)의 혼합물에 CbzCl (20.83 g, 122.10 mmol, 17.36 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 파일럿 (1.3 g scale)과 합치고 물 (100 mL)을 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (7.6 g, 30.00 mmol, 36.86% yield)을 수득하였다.

[0735] 단계 4: 2-(2-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (5)의 합성

[0736] DCM (50 mL) 내 벤질 (2-(2-히드록시에톡시)에틸)(메틸)카바메이트 (7.6 g, 30.00 mmol)와 TEA (9.11 g, 90.01 mmol, 12.53 mL)의 혼합물에 TosCl (8.58 g, 45.01 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Petroleum ether/Ethyl acetate = 2/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (7.6 g, 14.92 mmol, 49.73% yield, 80% purity)을 수득하였다.

[0737] MS(M+H)⁺=408.1

[0738] 단계 5: 벤질 (2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에틸)(메틸)카바메이트 (6)의 합성

[0739] 디옥산 (20 mL) 내 2-(2-(((벤질옥시)카보닐)(메틸)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4 g, 7.85 mmol, 80% purity)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (2.36 g, 11.78 mmol)의 혼합물에 NaI (117.71 mg, 785.31 μmol) 및 DIPEA (2.03 g, 15.71 mmol, 2.74 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (Ethyl acetate)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.8 g, 4.05 mmol, 51.57% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[0740] MS(M+H)⁺=436.1

[0741] 단계 6: tert-부틸 (1-(2-(2-(메틸아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (7)의 합성

[0742] MeOH (20 mL) 내 벤질 (2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에틸)(메틸)카바메이트 (1.8 g, 4.13 mmol)의 용액에 Pd/C (0.2 g, 4.13 mmol, 10% purity)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 H₂ (15 psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과 및 농축하여 갈색 오일의 표제 화합물 (1.2 g, 3.98 mmol, 96.33% yield)을 수득하였다.

[0743] MS(M+H)⁺=302.2

[0744] 단계 7: tert-부틸 N-[1-[2-[2-[2-(벤질옥시카보닐아미노)에틸-메틸-아미노]에톡시]에틸]-4-피페리딘]카바메이트 (9)의 합성

[0745] 디옥산 (4 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(메틸아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1 g, 3.32 mmol)와 벤질 (2-브로모에틸)카바메이트 (1.03 g, 3.98 mmol)의 용액에 NaI (49.73 mg, 331.76 μmol) 및 DIPEA (857.55 mg, 6.64 mmol, 1.16 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 파일럿 (0.2 g scale)과 합치고 농축하였다. 잔여물을 역상 컬럼 (method: FA, MeCN/water)으로 정제하여 적색 오일의 표제 화합물 (0.9 g, 1.77 mmol, 53.28% yield, 94% purity)을 수득하였다.

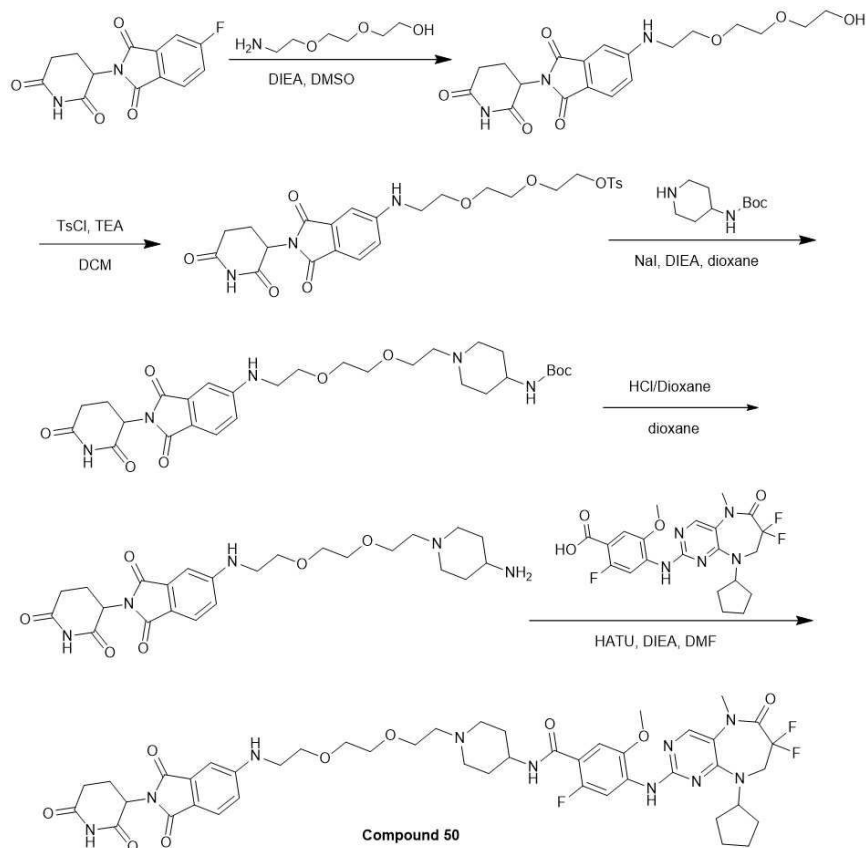
[0746] MS(M+H)⁺=479.4

[0747] 단계 8: tert-부틸 (1-(2-(2-((2-아미노에틸)(메틸)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (10)의 합성

[0748] MeOH (10 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[2-[2-[2-(벤질옥시카보닐아미노)에틸-메틸-아미노]에톡시]에틸]-4-피페리딘]카바메이트 (0.9 g, 1.88 mmol)의 용액에 Pd/C (0.1 g, 10% purity)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 H₂ (15 psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과 및 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (0.5 g, 1.45 mmol, 77.19% yield)을 수득하였다.

[0749] MS(M+H)⁺=345.2

- [0750] 단계 9: tert-부틸 (1-(2-(2-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에틸)(메틸)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (11)의 합성
- [0751] DMSO (5 mL) 내 2-(2, 6-디옥소-3-피페리딘)-4-플루오로-이소인돌린-1,3-디온 (0.3 g, 1.09 mmol)과 tert-부틸 (1-(2-(2-((2-아미노)에틸)(메틸)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (340 mg, 986.96 μmol)의 용액에 TEA (329.70 mg, 3.26 mmol, 453.51 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC (Ethyl acetate/Methanol = 10/1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 파일롯 (50 mg scale)과 합치고 물 (30 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (Ethyl acetate/Methanol = 10/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (0.12 g, 193.77 μmol, 17.84% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [0752] MS(M+H)⁺=601.3
- [0753] 단계 10: 4-((2-((2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)(메틸)아미노)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (12)의 합성
- [0754] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에틸)(메틸)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (120 mg, 199.77 μmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 5 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (110 mg, crude, HCl)을 수득하였다.
- [0755] 단계 11: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에틸)(메틸)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 49)의 합성
- [0756] DMF (3 mL) 내 4-((2-((2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)(메틸)아미노)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (110 mg, 204.82 μmol, HCl)과 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (95.33 mg, 204.82 μmol)의 용액에 HATU (155.76 mg, 409.65 μmol) 및 DIPEA (105.89 mg, 819.29 μmol, 142.71 μL)를 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150 * 50 mm * 3 μm; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 30%-50%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하였다. 고체를 DMF에 용해시키고, DIPEA로 혼합물의 pH를 8로 조정하고 생성된 혼합물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5μm; mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 43%-76%, 8 min), 이어서 prep-TLC (Ethyl acetate/Methanol = 6/1)로 재정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (10.7 mg, 10.61 μmol, 15.03% yield, 94% purity)을 수득하였다.
- [0757] MS(M+H)⁺=948.3
- [0758] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 2.91 - 2.80 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 4H), 2.45 - 2.42 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 - 1.98 (m, 6H), 1.77 - 1.72 (m, 5H), 1.70 - 1.60 (m, 4H), 1.49 - 1.41 (m, 3H).
- [0759] 실시예 50. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0760]

[0761]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (69 mg, 69.37 μmol , 18.18% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[0762]

MS(M+H)⁺=935.4.

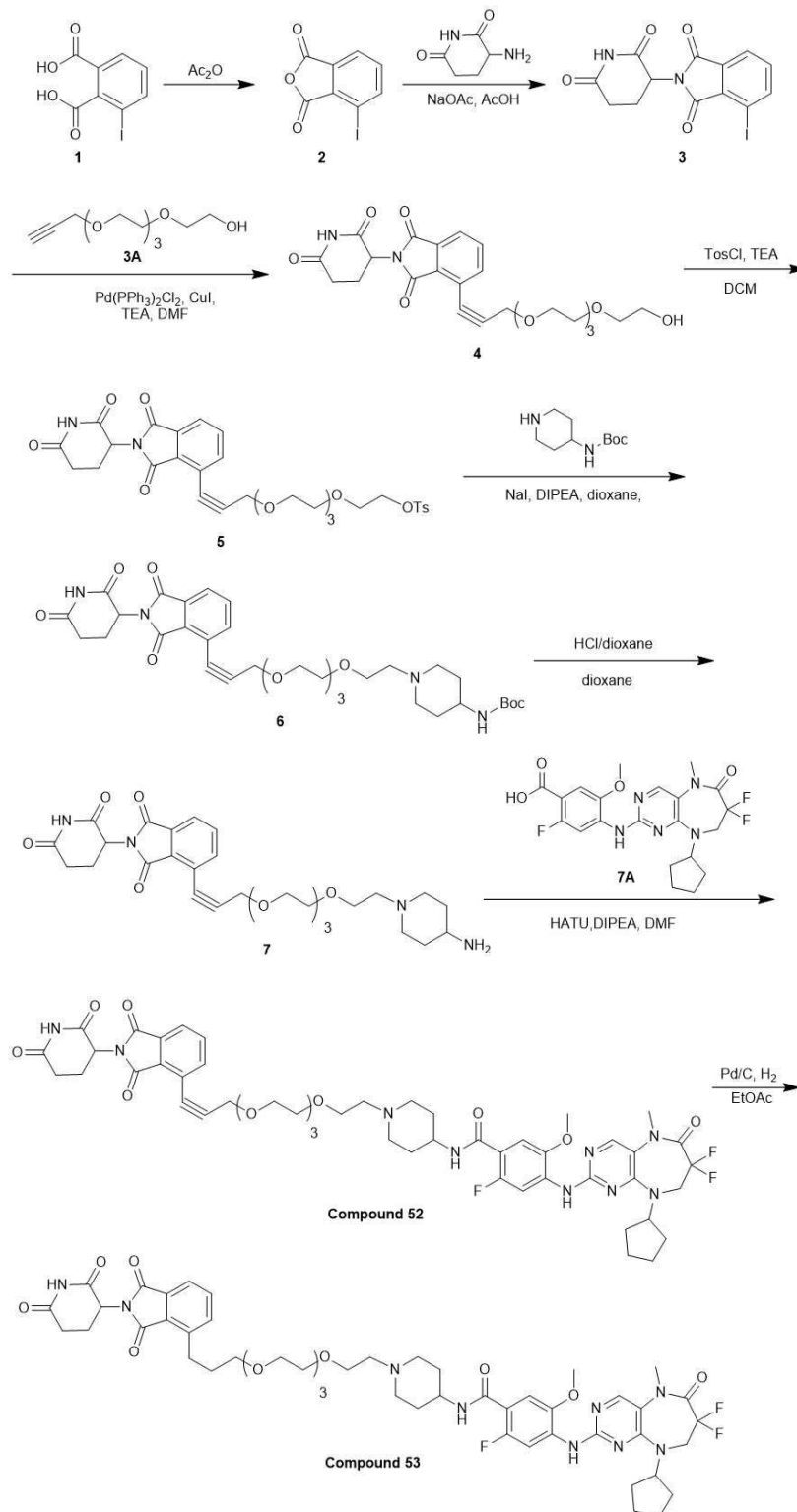
[0763]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.29 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.67 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 6H), 3.37 - 3.30 (m, 5H), 2.91 - 2.61 (m, 5H), 2.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 5H), 1.77 - 1.63 (m, 5H), 1.55 - 1.47 (m, 3H).

[0764]

실시예 51. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성

(15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사헵타데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0770]

[0771]

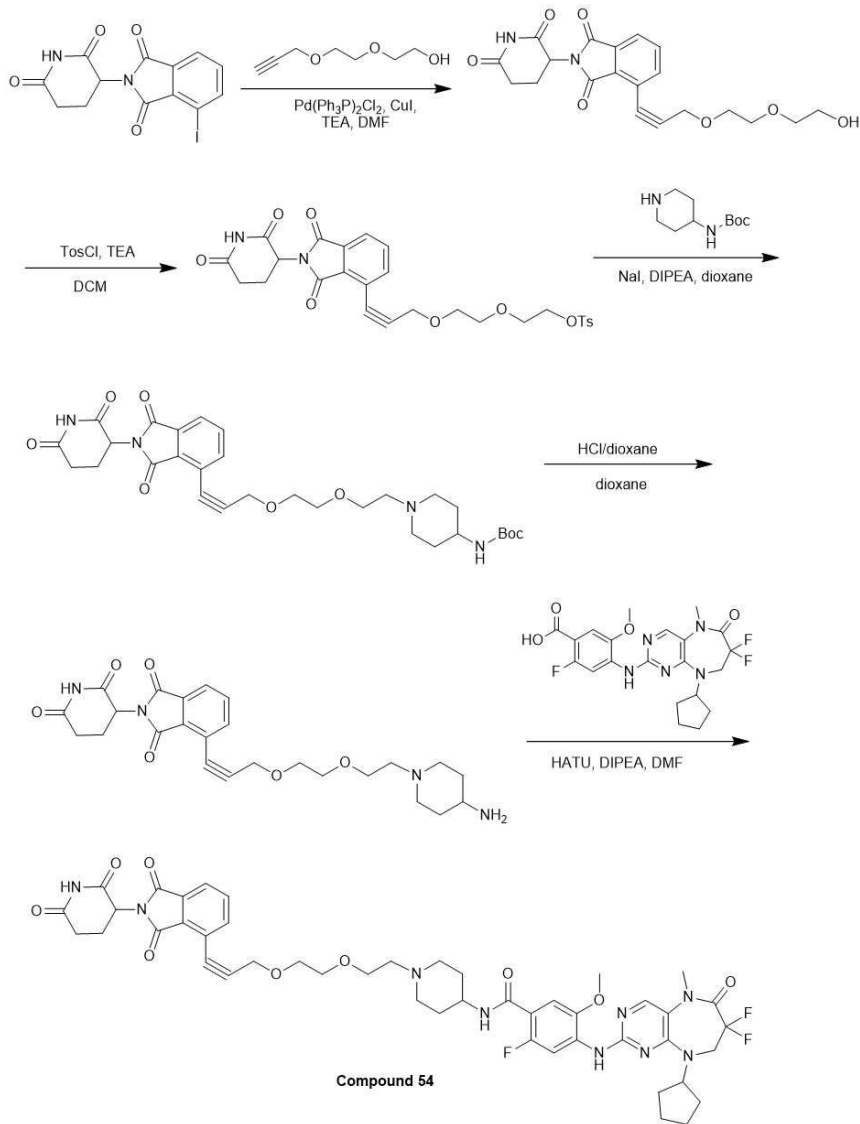
[0772] 단계 1: 4-아이오도이소벤조푸란-1,3-디온 (2)의 합성

[0773] Ac₂O(100 mL) 내 3-아이오도프탈산 (25 g, 85.61 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 조 생성물을 휘발유 에테르 (40 mL x 5)로 세척하고 진공 하에서 건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (22.4 g, crude)을 수득하였다.

[0774] MS(M+Na)⁺=296.2

- [0775] 단계 2: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아이오도이소인돌린-1,3-디온 (3)의 합성
- [0776] AcOH (100 mL) 내 4-아이오도이소벤조푸란-1,3-디온 (10 g, 36.49 mmol)의 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (6.61 g, 40.14 mmol, HCl), NaOAc (3.59 g, 43.79 mmol)를 한 번에 첨가하고 혼합물을 140 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (EtOAc)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 케이크를 H₂O (100 mL x 3)로 세척하고, 진공 하에서 건조하여 흑색 고체의 표제 화합물 (13 g, crude)을 수득하였다.
- [0777] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.2 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H).
- [0778] 단계 3: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-15-일)이소인돌린-1,3-디온 (4)의 합성
- [0779] DMF (20 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아이오도이소인돌린-1,3-디온 (2 g, 5.21 mmol)과 2-[2-[2-(2-프로프-2-인옥시에톡시) 에톡시]에톡시]에탄올 (1.81 g, 7.81 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (380.97 mg, 520.67 μmol), CuI (198.32 mg, 1.04 mmol) 및 TEA (5.27 g, 52.07 mmol, 7.25 mL)를 첨가하고 혼합물을 60 °C에서 0.5 시간 동안 마이크로파, N₂ 하에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 (EtOAc)으로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (2 g, 4.09 mmol, 78.64% yield)을 수득하였다.
- [0780] MS(M+H)⁺=489.1
- [0781] 단계 4: 15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-1-일 4-메틸벤젠설포네이트 (5)의 합성
- [0782] DCM (10 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-15-일)이소인돌린-1,3-디온 (2 g, 4.09 mmol)과 TEA (1.24 g, 12.28 mmol, 1.71 mL)의 혼합물에 TosCl (1.17 g, 6.14 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 (EtOAc)으로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.8 g, 2.49 mmol, 60.88% yield, 89% purity)을 수득하였다.
- [0783] MS (M+H)⁺ = 643.1
- [0784] 단계 5: tert-부틸 (1-(15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-1-일)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성
- [0785] 디옥산 (10 mL) 내 15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-1-일 4-메틸벤젠설포네이트 (1 g, 1.56 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (467.45 mg, 2.33 mmol)의 용액에 NaI (23.32 mg, 155.60 μmol) 및 DIPEA (402.21 mg, 3.11 mmol, 542.06 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC (Ethyl acetate/Methanol = 10/1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 실리카 겔 컬럼 (Ethyl acetate/Methanol=10/1)으로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (0.9 g, 1.29 mmol, 82.78% yield, 96% purity)을 수득하였다.
- [0786] MS(M+H)⁺=671.2
- [0787] 단계 6: 4-(1-(4-아미노피페리딘-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-15-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (7)의 합성
- [0788] 디옥산 (10 mL) 내 tert-부틸 (1-(15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-1-일)피페리딘-4-일)카바메이트 (0.9 g, 1.34 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (0.8 g, 1.32 mmol, 98.21% yield, HCl)을 수득하였다.
- [0789] MS(M+H)⁺=571.2

- [0790] 단계 7: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-1-일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 52**)의 합성
- [0791] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (300 mg, 644.57 μ mol), 4-(1-(4-아미노피페리딘-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-15-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (391.32 mg, 644.57 μ mol, HCl) 및 HATU (490.17 mg, 1.29 mmol)의 용액에 DIPEA (249.91 mg, 1.93 mmol, 336.81 μ L)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150 * 40 mm * 15 μ m; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 27%-57%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (229.4 mg, 218.57 μ mol, 33.91% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [0792] MS(M+H)⁺=1018.6
- [0793] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.15 (s, 1H), 9.38 - 9.09 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 - 8.08 (m, 3H), 7.94 - 7.83 (m, 3H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.83 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 12H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 4H).
- [0794] 단계 8: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 53**)의 합성
- [0795] EtOAc (5 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(15-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데크-14-인-1-일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (70 mg, 68.76 μ mol)의 용액에 Pd/C (20 mg, 10% purity)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 12 시간 동안 H₂ (15 psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 파일럿 (50 mg scale)과 합치고 여과하였다. 여과물을 농축하고, 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex Synergi C₁₈ 150 * 25 mm * 10 μ m; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 19%-49%, min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (23 mg, 21.60 μ mol, 31.42% yield, 96% purity, FA salt)을 수득하였다.
- [0796] MS(M+H)⁺=1022.7
- [0797] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.3, 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.04 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 18H), 3.34 (s, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 4H).
- [0798] 실시예 54. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



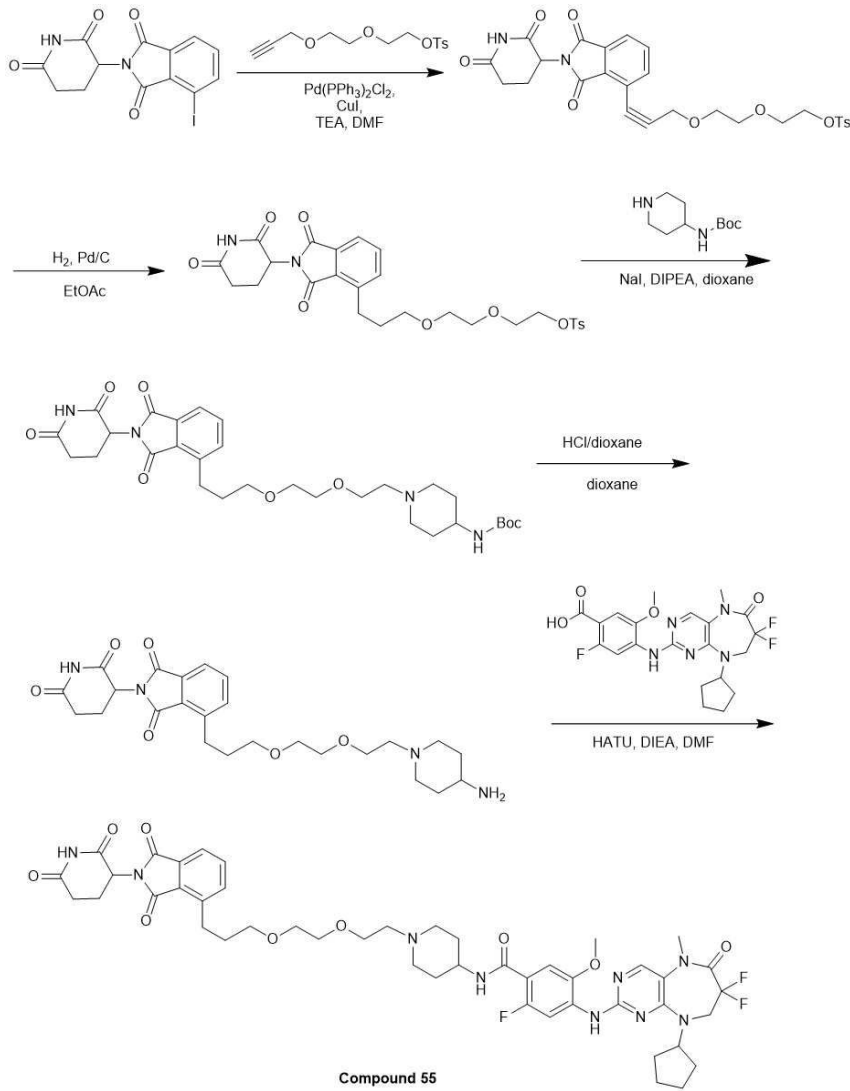
[0799]

[0800] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (36.2 mg, 36.35 μmol , 6.29% yield, 98% purity, FA salt)을 수득하였다.

[0801] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 930.3$.

[0802] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.49 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 3H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 4.66 - 5.47 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 5H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 5H), 3.51 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 4H).

[0803] 실시예 55. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)프로폭시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0804]

[0805]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (118.1 mg, 121.39 μmol , 42.33% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[0806]

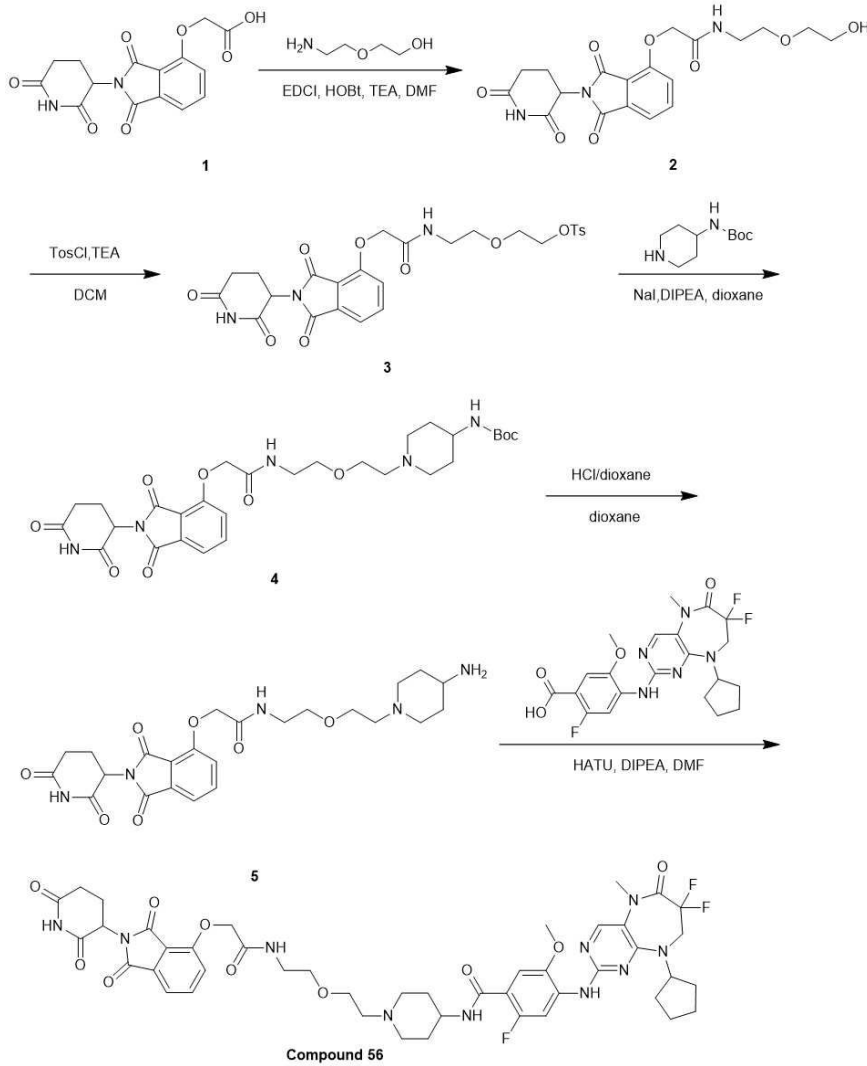
MS(M+H)⁺=934.7.

[0807]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 6H), 3.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 3H), 2.67 - 2.51 (m, 3H), 2.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 6H).

[0808]

실시예 56. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0809]

[0810] 단계 1: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)아세트아미드 (2)의 합성

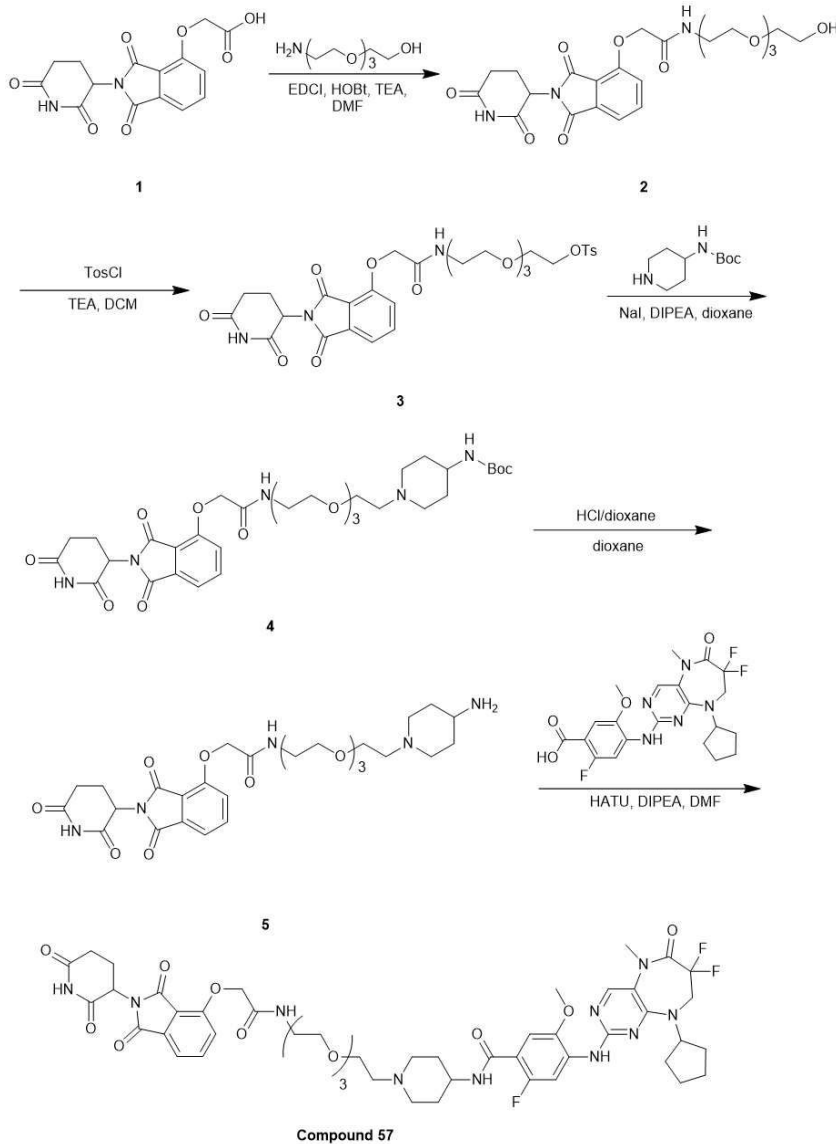
[0811] DMF (20 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (6.95 g, 20.93 mmol)과 2-(2-아미노에톡시)에탄올 (2.0 g, 19.02 mmol, 1.90 mL)의 용액에 EDCI (5.47 g, 28.53 mmol), HOBT (3.86 g, 28.53 mmol) 및 TEA (11.55 g, 114.14 mmol, 15.89 mL)를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC (0.1% FA condition, MeCN, water)로 정제하여 회색 고체의 표제 화합물 (5.6 g, 13.35 mmol, 70.19% yield)을 수득하였다.

[0812] MS(M+H)⁺=420.0

[0813] 단계 2: 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (3)의 합성

[0814] DCM (20 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)아세트아미드 (2.5 g, 5.96 mmol)의 용액에 TEA (723.84 mg, 7.15 mmol, 995.65 μL) 및 TosCl (1.36 g, 7.15 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과하고 여과물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 DCM (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (15 mL)로 희석하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (25 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluents of 20~60% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 회색 고체의 표제 화합물 (2.0 g, 4.77 mmol, 80.00% yield)을 수득하였다.

- [0815] MS(M+H)⁺=574.0
- [0816] 단계 3: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (4)의 합성
- [0817] 디옥산 (5 mL) 내 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (350 mg, 610.21 μmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (183.32 mg, 915.32 μmol)의 용액에 NaI (9.15 mg, 61.02 μmol) 및 DIPEA (78.87 mg, 610.21 μmol, 106.29 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 30~100% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (166 mg, 275.91 μmol, 45.22% yield)을 수득하였다.
- [0818] MS(M+H)⁺=602.2
- [0819] 단계 4: N-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (5)의 합성
- [0820] 디옥산 (2 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (166 mg, 275.91 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 3 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (EA/MeOH = 10:1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (150 mg, crude, HCl)을 수득하였다.
- [0821] MS(M+H)⁺=502.2
- [0822] 단계 5: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드(화합물 56)의 합성
- [0823] DMF (3 mL) 내 N-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (150 mg, 278.81 μmol, HCl)와 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (129.77 mg, 278.81 μmol)의 용액에 HATU (212.03 mg, 557.63 μmol) 및 DIPEA (108.10 mg, 836.44 μmol, 145.69 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)을 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150 * 50 mm * 3 um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 28%-48%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (114 mg, 118.93 μmol, 42.66% yield, 99% purity, FA)을 수득하였다.
- [0824] MS(M+H)⁺=949.2.
- [0825] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.13 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.5, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.89 - 4.77 (m, 3H), 4.09 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.29 - 3.05 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 5H), 2.13 - 1.93 (m, 5H), 1.82 - 1.55 (m, 7H).
- [0826] 실시예 57. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0827]

[0828] 단계 1: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-N-(2-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드 (2)의 합성

[0829] DMF (10 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (1.89 g, 5.69 mmol)과 2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)에탄올 (1 g, 5.17 mmol)의 용액에 EDCI (1.49 g, 7.76 mmol), HOBT (1.05 g, 7.76 mmol) 및 TEA (3.14 g, 31.05 mmol, 4.32 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 역상 컬럼 (0.1% FA condition, MeCN/water)으로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.63 g, 3.18 mmol, 61.45% yield, 99% purity)을 수득하였다.

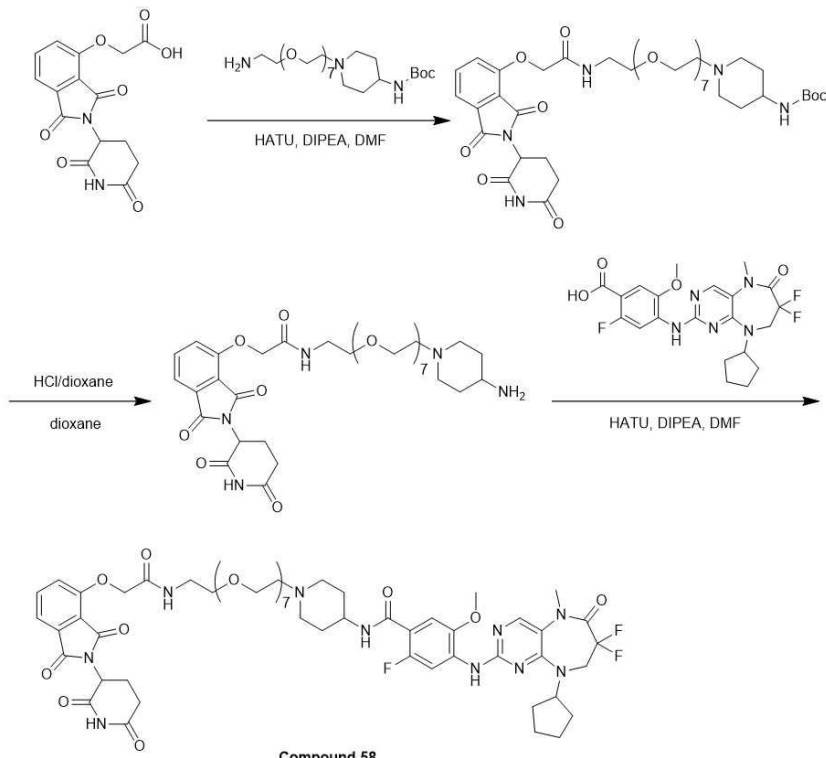
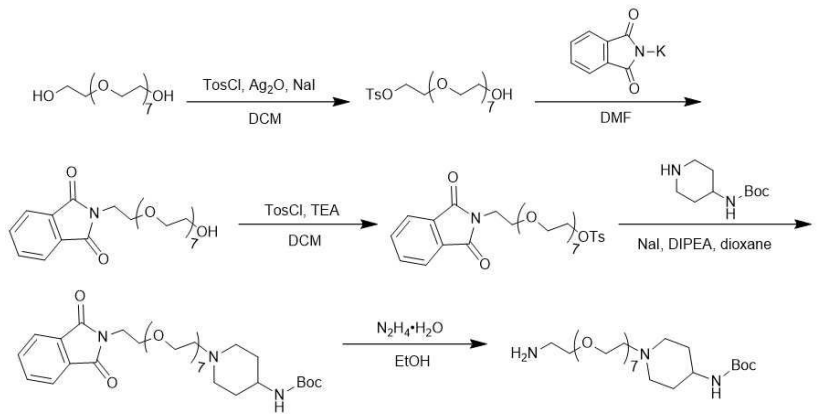
[0830] MS(M+H)⁺=508.1

[0831] 단계 2: 1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일 4-메틸벤질설포네이트 (3)의 합성

[0832] DCM (20 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-N-(2-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드 (1.63 g, 3.21 mmol)의 용액에 TosCl (1.22 g, 6.42 mmol) 및 TEA (975.02 mg, 9.64 mmol, 1.34 mL)를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 40 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질의 일부가 남아 있음을 확인하였다. 반응물에 TosCl (1.22 g, 6.42 mmol) 및 TEA (975.02 mg, 9.64 mmol, 1.34 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 40 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Ethyl acetate/MeOH = 1/0 to

10/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.56 g, 2.05 mmol, 63.86% yield, 87% purity)을 수득하였다.

- [0833] MS(M+H)⁺=662.1
- [0834] 단계 3: tert-부틸 (1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)피페리딘-4-일)카바메이트 (4)의 합성
- [0835] 디옥산 (15 mL) 내 1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일 4-메틸벤젠설포네이트 (1.56 g, 2.36 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (708.28 mg, 3.54 mmol)의 용액에 NaI (35.34 mg, 235.77 μmol) 및 DIPEA (304.71 mg, 2.36 mmol, 410.66 μL)를 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (50 mL)를 붓고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Ethyl acetate/MeOH = 1/0 to 10/1)로 정제하여 적색 고체의 표제 화합물 (1.15 g, 1.57 mmol, 66.47% yield, 94% purity)을 수득하였다.
- [0836] MS(M+H)⁺=690.3
- [0837] 단계 4: N-(2-(2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (5)의 합성
- [0838] 디옥산 (10 mL) 내 tert-부틸 (1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.15 g, 1.67 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 20.03 mL)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.1 g, crude, HCl)을 수득하였다.
- [0839] MS(M+H)⁺=590.2
- [0840] 단계 5: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데칸-14-일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 57)의 합성
- [0841] DMF (4 mL) 내 N-(2-(2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (250 mg, 399.30 μmol, HCl)와 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (185.84 mg, 399.30 μmol)의 용액에 HATU (303.65 mg, 798.60 μmol) 및 DIPEA (154.82 mg, 1.20 mmol, 208.65 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150 * 50 mm * 3 um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 28% - 48%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (170.3 mg, 162.57 μmol, 40.71% yield, 99% purity, FA)을 수득하였다.
- [0842] MS(M+H)⁺=1037.2.
- [0843] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.13 (s, 1H), 9.53 - 9.03 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 3H), 4.09 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 9H), 3.50-3.46 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.21 - 3.00 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 5H), 2.13 - 1.90 (m, 5H), 1.78 - 1.57 (m, 7H).
- [0844] 실시예 58. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-2-옥소-6,9,12,15,18,21,24-헵타옥사-3-아자헥사코산-26-일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



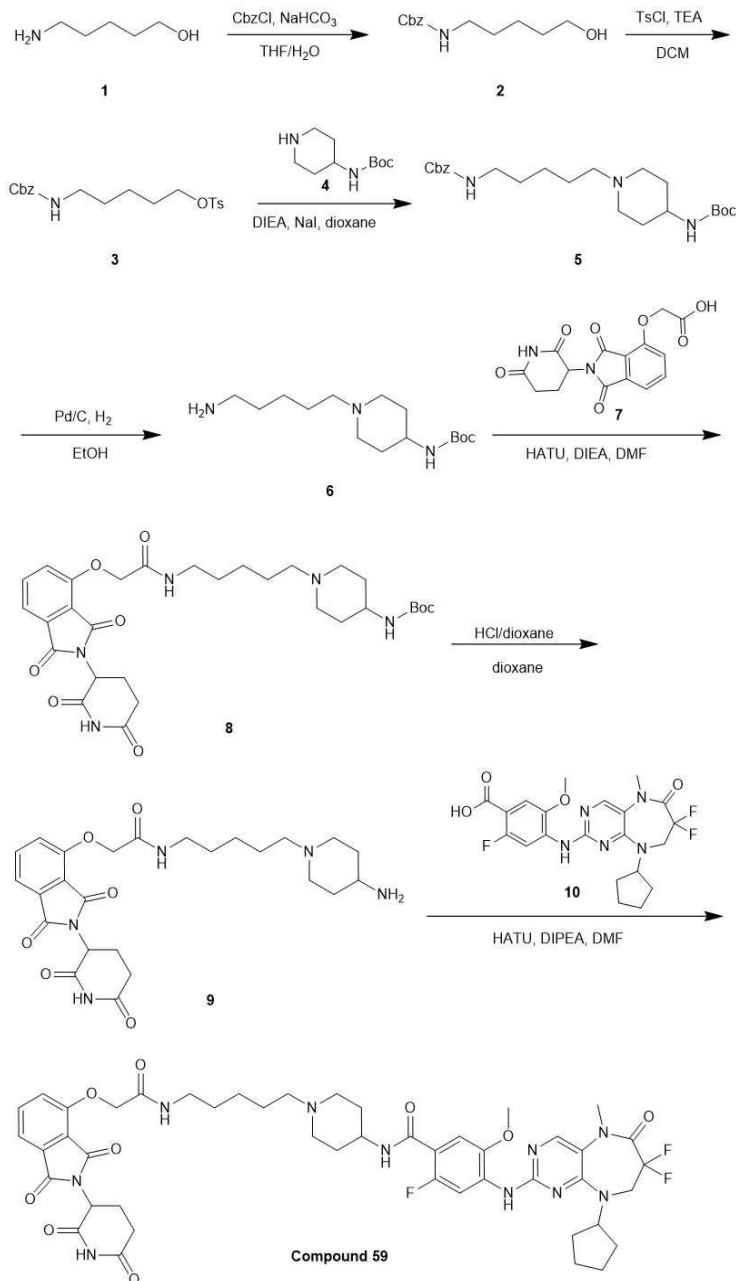
[0845]

[0846] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (43.2 mg, 31.25 μmol , 9.70% yield, 96% purity, TFA)을 수득하였다.

[0847] MS(M+H)⁺=1213.7

[0848] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.11 (s, 1H), 9.52 - 9.29 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 3H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.57 (br d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 22H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.31 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 4H)

[0849] 실시예 59. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)펜틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0850]

[0851] 단계 1: 벤질 (5-히드록시펜틸)카바메이트(2)의 합성

[0852] THF (100 mL) 및 H₂O (20 mL) 내 5-아미노펜탄-1-올 (10 g, 96.93 mmol)과 NaHCO₃ (24.43 g, 290.80 mmol, 11.31 mL)의 용액에 CbzCl (21.50 g, 126.02 mmol, 17.91 mL)을 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (60%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)에 희석하고 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 무색 오일의 표제 화합물 (22 g, crude)을 수득하였다.

[0853] 단계 2: 5-((벤질옥시)카보닐)아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트(3)의 합성

[0854] DCM (120 mL) 내 벤질 (5-히드록시펜틸)카바메이트 (10 g, 42.14 mmol)의 용액에 TEA (8.53 g, 84.28 mmol, 11.73 mL) 및 TosCl (10.44 g, 54.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (72%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)로 희석하고 DCM 층을 분리하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, PE/EtOAc=10/1-3/1)로 정제하여 무색 오일의 표제 화합물 (7.8 g, 17.53 mmol, 41.61% yield, 88% purity)을 수득하였다.

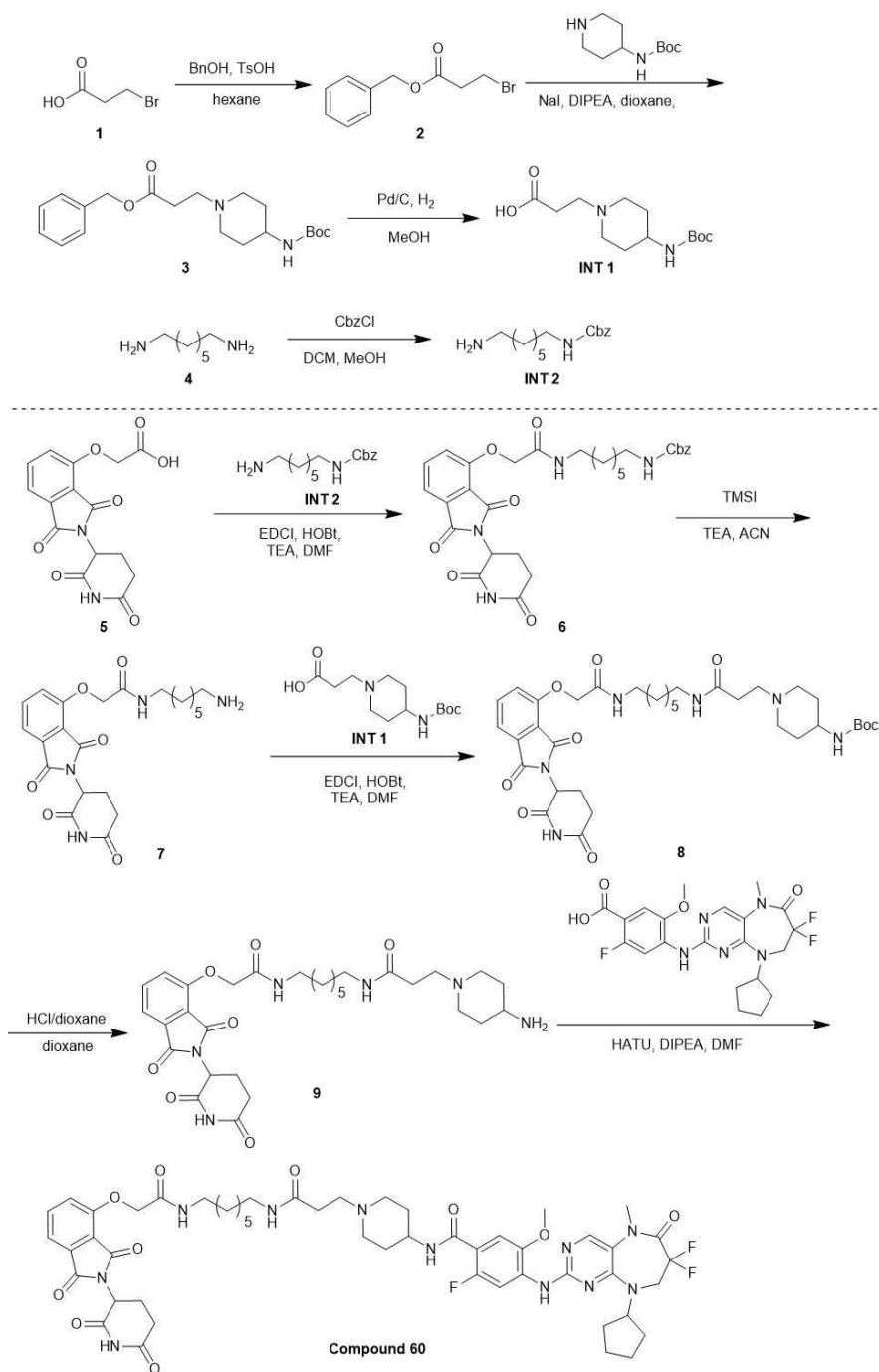
- [0855] MS(M+H)⁺=392.1
- [0856] 단계 3: tert-부틸 N-[1-[5-(벤질옥시카보닐아미노)펜틸]-4-피페리딜]카바메이트(5)의 합성
- [0857] 디옥산 (60 mL) 내 5-(((벤질옥시)카보닐)아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 (5 g, 12.77 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (3.33 g, 16.60 mmol), DIPEA (4.95 g, 38.32 mmol, 6.67 mL) 및 NaI (191.45 mg, 1.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. LCMS로 출발 물질이 남아 있음을 확인하였다. 추가로 3 g의 반응물을 첨가하고 반응 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC (FA)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (5 g, 11.92 mmol, 93.31% yield)을 수득하였다.
- [0858] MS(M+H)⁺=420.2
- [0859] 단계 4: tert-부틸 (1-(5-아미노펜틸)피페리딘-4-일)카바메이트(6)의 합성
- [0860] EtOH (60 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[5-(벤질옥시카보닐아미노)펜틸]-4-피페리딜]카바메이트 (5 g, 11.92 mmol)의 용액에 Pd/C (500 mg, 10% purity)를 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 H₂ (15 psi) 하에서 교반하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1)로 출발 물질이 소모되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 무색 오일의 표제 화합물 (3.4 g, crude)을 수득하였다.
- [0861] 단계 5: tert-부틸 (1-(5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)펜틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (8)의 합성
- [0862] DMF (8 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (500 mg, 1.50 mmol)과 tert-부틸 (1-(5-아미노펜틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (515.42 mg, 1.81 mmol)의 용액에 HATU (686.61 mg, 1.81 mmol) 및 DIPEA (583.46 mg, 4.51 mmol, 786.34 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 갈색 오일의 표제 화합물 (1 g, crude)을 수득하였다.
- [0863] MS(M+H)⁺=600.2
- [0864] 단계 6: N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)펜틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (9)의 합성
- [0865] tert-부틸 (1-(5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)펜틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1 g, 1.67 mmol)를 HCl/디옥산 (4 M, 416.89 μL)에 용해시키고 반응 혼합물을 15 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 갈색 오일의 표제 화합물 (1 g, crude, HCl salt)을 수득하였다.
- [0866] MS(M+H)⁺=500.4
- [0867] 단계 7: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)펜틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드(화합물 59)의 합성
- [0868] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (250 mg, 537.14 μmol)의 용액에 HATU (204.24 mg, 537.14 μmol) 및 DIPEA (138.84 mg, 1.07 mmol, 187.12 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (4 mL) 및 DIPEA (138.84 mg, 1.07 mmol, 187.12 μL) 내 N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)펜틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (575.84 mg, 1.07 mmol, HCl salt)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하

고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 18% - 48%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (82.2 mg, 78.12 μmol, 14.54% yield, 90% purity, FA salt)을 수득하였다.

[0869] MS(M+H)⁺=946.7

[0870] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.93 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.03 - 2.67 (m, 7H), 2.23 - 2.06 (m, 5H), 1.91 - 1.63 (m, 12H), 1.49 - 1.39 (m, 2H).

[0871] 실시예 60. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-((7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)아미노)-3-옥소프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



[0872]

[0873] 단계 1: 벤질 3-브로모프로파노에이트 (2)의 합성

[0874]

헥산 (100 mL) 내 3-브로모프로판산 (5 g, 32.69 mmol, 3.38 mL)과 페닐메탄올 (4.59 g, 42.49 mmol, 4.42 mL)의 혼합물에 TsOH (281.42 mg, 1.63 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 2개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=100/1 to 10/1)로 정제하여 백색 오일의 표제 화합물 (7.8 g, 32.09 mmol, 98.17% yield)을 수득하였다.

[0875]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 - 7.35 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[0876]

단계 2: 벤질 3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로파노에이트 (3)의 합성

[0877]

디옥산 (80 mL) 내 벤질 3-브로모프로파노에이트 (7.8 g, 32.09 mmol)와 tert-부틸 N-(4-피페리딜) 카바메이트

(7.71 g, 38.50 mmol)의 혼합물에 DIPEA (12.44 g, 96.26 mmol, 16.77 mL), NaI (961.90 mg, 6.42 mmol)를 한번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 1/2)로 정제하여 오렌지색 고체의 표제 화합물 (9.3 g, 25.66 mmol, 79.97% yield)을 수득하였다.

[0878] MS(M+H)⁺=363.4

[0879] 단계 3: 3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로판산 (INT1)의 합성

[0880] MeOH (100 mL) 내 벤질 3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로파노에이트 (9.3 g, 25.66 mmol)의 용액에 Pd/C (1 g, 10% purity)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 H₂로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (6.7 g, 24.60 mmol, 95.88% yield)을 수득하였다.

[0881] MS(M+H)⁺=273.2

[0882] 단계 4: 벤질 (7-아미노헵틸)카바메이트 (INT2)의 합성

[0883] DCM (396 mL) 내 헵탄-1,7-디아민 (9 g, 69.11 mmol)의 용액에 MeOH (396 mL)를 5 °C에서 첨가한 다음, MeOH (396 mL) 내 CbzCl (10.61 g, 62.20 mmol, 8.84 mL)의 용액을 5°C에서 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 조 생성물을 역상 HPLC (method: 0.1% FA, MeCN /water)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (4.1 g, 15.04 mmol, 21.77% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[0884] MS(M+H)⁺=265.4

[0885] 단계 5: 벤질 (7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)카바메이트 (6)의 합성

[0886] DMF (10 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (1 g, 3.01 mmol), 벤질(7-아미노헵틸)카바메이트 (1.03 g, 3.91 mmol), EDCI (865.43 mg, 4.51 mmol), HOBt (610.01 mg, 4.51 mmol) 및 TEA (913.63 mg, 9.03 mmol, 1.26 mL)의 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=3/1 to 0/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.7 g, 2.67 mmol, 88.84% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[0887] MS(M+H)⁺=579.2

[0888] 단계 6: N-(7-아미노헵틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (7)의 합성

[0889] ACN (10 mL) 내 벤질 (7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)카바메이트 (1.7 g, 2.94 mmol)의 용액에 TMSI (1.76 g, 8.81 mmol, 1.20 mL)를 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TEA (891.90 mg, 8.81 mmol, 1.23 mL)를 반응 혼합물에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN]; B%: 6%-36%, 10min)로 정제한 다음 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (920 mg, 2.07 mmol, 70.45% yield)을 수득하였다.

[0890] MS(M+H)⁺=445.2

[0891] 단계 7: tert-부틸 (1-(3-((7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)아미노)-3-옥소프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (8)의 합성

[0892] DMF (5 mL) 내 3-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)프로판산 (500 mg, 1.84 mmol)과 N-(7-아미노헵틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (816.04 mg, 1.84 mmol)의 용액에 EDCI (527.93 mg, 2.75 mmol), HOBt (372.12 mg, 2.75 mmol) 및 TEA (557.33 mg, 5.51 mmol, 766.62 μ L)를 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1 to Dichloromethane/Methanol=1/0 to 10/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.1 g, 1.43 mmol, 78.02% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[0893] MS(M+H)⁺=699.2

[0894] 단계 8: 3-(4-아미노피페리딘-1-일)-N-(7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)프로판아미드 (9)의 합성

[0895] 디옥산 (10 mL) 내 tert-부틸 (1-(3-((7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)아미노)-3-옥소프로필)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.1 g, 1.57 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (1 g, crude, HCl)을 수득하였다.

[0896] MS(M+H)⁺=599.2

[0897] 단계 9: 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-((7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)아미노)-3-옥소프로필)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 60)의 합성

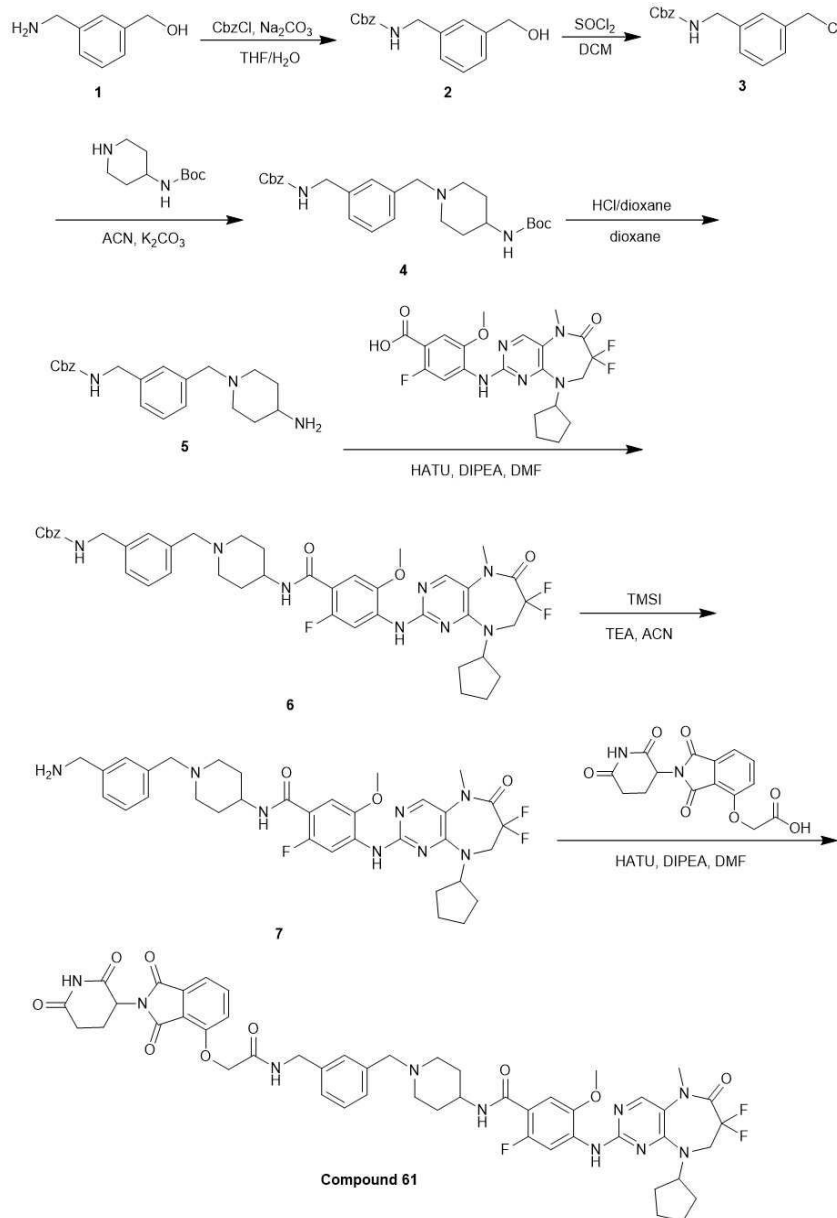
[0898] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (200 mg, 429.71 μ mol)의 용액에 HATU (179.73 mg, 472.69 μ mol) 및 DIPEA (111.08 mg, 859.43 μ mol, 149.70 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (4 mL) 및 DIPEA (111.08 mg, 859.43 μ mol, 149.70 μ L) 내 3-(4-아미노피페리딘-1-일)-N-(7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헵틸)프로판아미드 (327.52 mg, crude, HCl)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 mL)로 희석하고 EtOAc (12 mL x 3)를 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3 μ m;mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN];B%: 34%-54%, 7min)로 정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (48.5 mg, 40.97 μ mol, 9.53% yield, 98% purity, TFA)을 수득하였다.

[0899] MS(M+H)⁺=1046.7

[0900] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.34 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 4.08 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 4H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.48 (m, 4H), 1.44 - 1.28 (m, 6H)

[0901] 실시예 61. 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-((7-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미

도)메틸)벤질)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0902]

[0903]

단계 1: 벤질 3-(히드록시메틸)벤질카바메이트 (2)의 합성

[0904]

THF (10 mL) 및 H₂O (5 mL) 내 (3-(아미노메틸)페닐)메탄올 (1 g, 7.29 mmol)의 혼합물에 Na₂CO₃ (1.55 g, 14.58 mmol)를 20 °C에서 첨가하였다. 그 다음 CbzCl (1.37 g, 8.02 mmol, 1.14 mL)를 20 °C에서 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 (3-(아미노메틸)페닐)메탄올이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 2/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.7 g, 5.89 mmol, 80.80% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[0905]

MS(M+Na)⁺=294.3

[0906]

단계 2: 벤질 3-(클로로메틸)벤질카바메이트 (3)의 합성

[0907]

DCM (15 mL) 내 벤질 3-(히드록시메틸)벤질카바메이트 (1.7 g, 6.27 mmol)의 혼합물에 SOCl₂ (1.12 g, 9.40 mmol, 681.81 μL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=2:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었

음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.6 g, 5.52 mmol, 88.13% yield)을 수득하였다.

[0908] 단계 3: tert-부틸 N-[1-[[3-(벤질옥시카보닐아미노메틸)페닐]메틸]-4- 피페리딘]카바메이트 (4)의 합성

[0909] ACN (20 mL) 내 벤질 3-(클로로메틸)벤질카바메이트 (1.6 g, 5.52 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (1.44 g, 7.18 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (2.29 g, 16.57 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=5/1 to 1/4)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (2.4 g, 5.29 mmol, 95.82% yield)을 수득하였다.

[0910] MS(M+H)⁺=454.3

[0911] 단계 4: 벤질 3-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)벤질카바메이트 (5)의 합성

[0912] 디옥산 (10 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[[3-(벤질옥시카보닐아미노메틸) 페닐]메틸]- 4-피페리딘]카바메이트 (2.4 g, 5.29 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 20 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (2.1 g, crude, HCl)을 수득하였다.

[0913] MS(M+H)⁺=354.4

[0914] 단계 5: 벤질 3-((4-(4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)메틸)벤질카바메이트 (6)의 합성

[0915] DMF (5 mL) 내 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (0.7 g, 1.50 mmol)의 용액에 HATU (629.05 mg, 1.65 mmol) 및 DIPEA (388.76 mg, 3.01 mmol, 523.94 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고, DMF (5 mL) 및 DIPEA (388.76 mg, 3.01 mmol, 523.94 μL) 내 벤질 3-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)벤질카바메이트 (821.01 mg, 2.11 mmol, HCl)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=3/1 to 1/2)로 정제하여 백색 오일의 표제 화합물 (362 mg, 424.89 μmol, 28.25% yield, 94% purity)을 수득하였다.

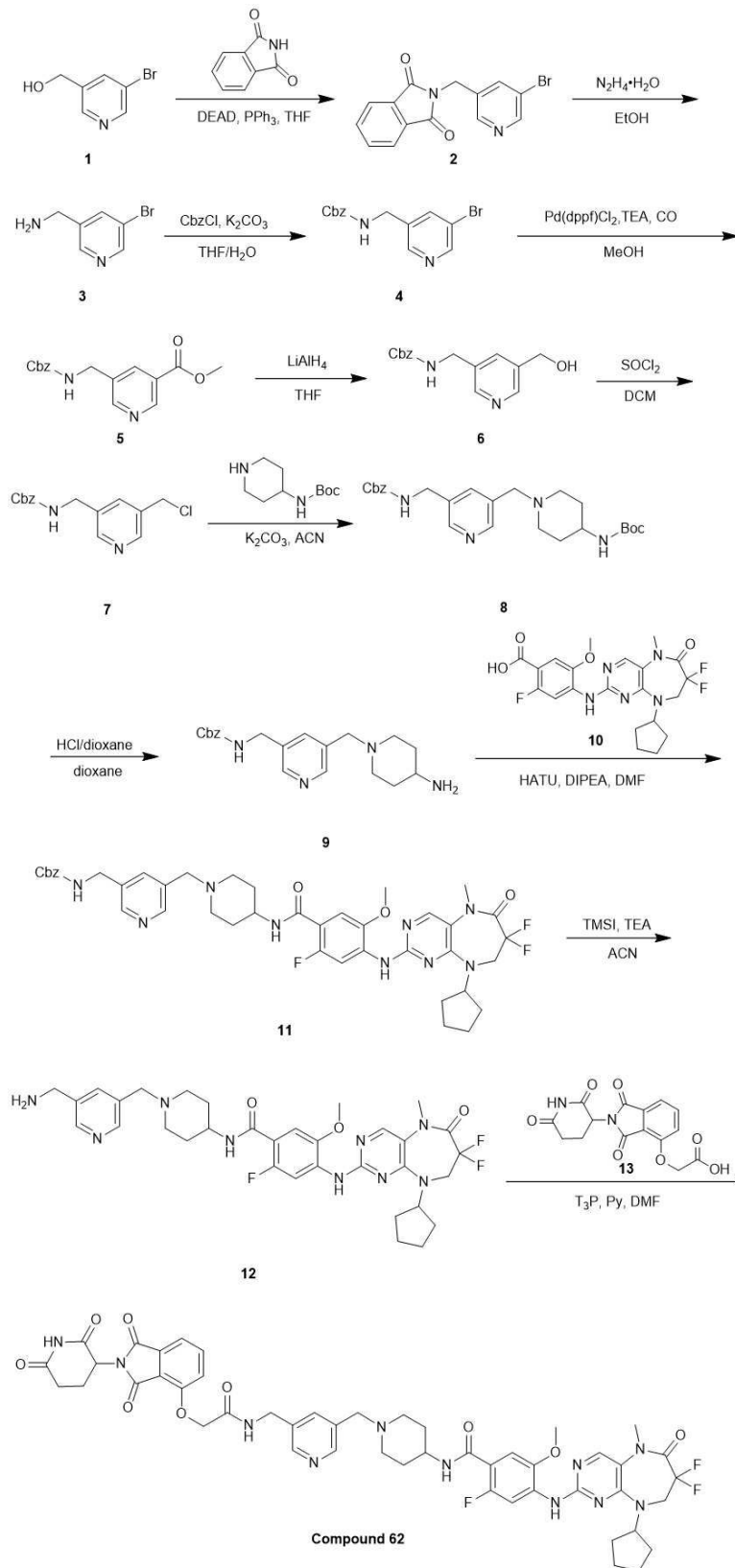
[0916] MS(M+H)⁺=801.4

[0917] 단계 6: N-(1-(3-(아미노메틸)벤질)피페리딘-4-일)-4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (7)의 합성

[0918] ACN (2 mL) 내 벤질 3-((4-(4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)메틸)벤질카바메이트 (360 mg, 449.51 μmol)의 혼합물에 한 번에 TMSI (179.89 mg, 899.03 μmol, 122.37 μL)를 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 남아있는 것과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TMSI (89.94 mg, 449.51 μmol, 61.19 μL)를 반응 혼합물에 20°C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. TEA (136.46 mg, 1.35 mmol, 187.70 μL)를 반응 혼합물에 20 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 오렌지색 고체의 표제 화합물 (330 mg, crude)을 수득하였다.

[0919] MS(M+H)⁺=667.3

- [0920] 단계 7: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)메틸)벤질)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 61**)의 합성
- [0921] DMF (2 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (150 mg, 451.45 μmol)의 용액에 HATU (188.82 mg, 496.59 μmol) 및 DIPEA (175.04 mg, 1.35 mmol, 235.90 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (2 mL) 내 N-(1-(3-(아미노메틸)벤질)피페리딘-4-일)-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (316.05 mg, 474.02 μmol)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 mL)로 희석하고 EtOAc (12 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3um;mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN];B%: 32%-52%, 7min)로 정제한 다음 동결건조하여 2 배치의 생성물을 59% 및 42%의 순도로 수득하였다. 이들을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25mm* 5um;mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃) -ACN];B%: 46%-76%, 10min)로 재정제하고 용리액을 합쳐 동결건조하여 LCMS 및 HPLC로 75% 순도의 생성물을 수득하였다. 이를 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30mm*3um;mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN];B%: 32%-52%, 7min)로 재정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (9.5 mg, 9.59 μmol , 2.12% yield, 99% purity, TFA)을 수득하였다.
- [0922] MS(M+H)⁺=981.2
- [0923] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.33 (br d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44 - 4.32 (s, 2H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 4H)
- [0924] 실시예 62. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((5-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)메틸)피페리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0925]

[0926]

[0927] 단계 1: 2-((5-브로모피리딘-3-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (2)의 합성

[0928]

THF (50 mL) 내 (5-브로모-3-피리딜)메탄올 (7 g, 37.23 mmol), 프탈이미드 (5.48 g, 37.23 mmol), PPh₃ (14.65 g, 55.84 mmol)의 혼합물에 DEAD (9.73 g, 55.84 mmol, 10.15 mL)를 0 °C에서 N₂ 하에서 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 소금물(150 mL)로 희석하고 EtOAc (150 mL x 3)로

추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 4/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (8.2 g, 25.86 mmol, 69.46% yield)을 수득하였다.

[0929] MS(M+H)⁺=317.0

[0930] 단계 2: (5-브로모피리딘-3-일)메탄아민 (3)의 합성

[0931] EtOH (80 mL) 내 2-((5-브로모피리딘-3-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (8.2 g, 25.86 mmol)의 혼합물에 N₂H₄·H₂O (15.23 g, 258.56 mmol, 14.78 mL, 85% purity)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether : Ethyl acetate=3:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 EtOH (160 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 DCM (160 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (7.2 g, crude)을 수득하였다.

[0932] 단계 3: 벤질 ((5-브로모피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (4)의 합성

[0933] THF (70 mL) 및 H₂O (35 mL) 내 (5-브로모피리딘-3-일)메탄아민 (7.2 g, 38.50 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (10.64 g, 76.99 mmol)를 20 °C에서 첨가하였다. 그 다음 CbzCl (7.22 g, 42.34 mmol, 6.02 mL)를 20 °C에서 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (70 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 3/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (4.4 g, 12.33 mmol, 32.03% yield, 90% purity)을 수득하였다.

[0934] MS(M+H)⁺=321.0

[0935] 단계 4: 메틸 5-(((벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)니코티네이트 (5)의 합성

[0936] MeOH (50 mL) 내 벤질 ((5-브로모피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (4.4 g, 13.70 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (501.22 mg, 685.00 μmol), TEA (4.16 g, 41.10 mmol, 5.72 mL, 3 eq)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 CO로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 CO (50 psi) 하에서 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 MeOH(200 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=5/1 to 1/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (3.42 g, 9.79 mmol, 71.49% yield, 86% purity)을 수득하였다.

[0937] MS(M+H)⁺=301.1

[0938] 단계 5: 벤질 ((5-(히드록시메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (6)의 합성

[0939] THF (30 mL) 내 LiAlH₄ (554.32 mg, 14.60 mmol)의 현탁액에 THF (15 mL) 내 메틸 5-(((벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)니코티네이트 (3.4 g, 9.74 mmol, 86% purity)의 용액을 0 °C에서 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:2)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (1 mL), NaOH (15% aq, 1 mL) 및 H₂O (3 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (3 g, crude)을 수득하였다.

[0940] MS(M+H)⁺=273.3

[0941] 단계 6: 벤질 ((5-(클로로메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (7)의 합성

[0942] DCM (20 mL) 내 벤질 ((5-(히드록시메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (2.8 g, 10.28 mmol)의 혼합물에 SOCl₂ (1.47 g, 12.34 mmol, 895.13 μL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교

반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (3 g, crude)을 수득하였다.

[0943] MS(M+H)⁺=291.3

[0944] 단계 7: tert-부틸 N-[1-[[5-(벤질옥시카보닐아미노메틸)-3-피리딜]메틸]-4-피페리딜]카바메이트 (8)의 합성

[0945] ACN (30 mL) 내 벤질 ((5-(클로로메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (2.7 g, 9.29 mmol) 및 tert-부틸 N-(4-피페리딜) 카바메이트 (2.23 g, 11.14 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (3.85 g, 27.86 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1)로 정제하여 황백색 고체의 표제 화합물 (3.7 g, 7.49 mmol, 80.64% yield, 92% purity)을 수득하였다.

[0946] MS(M+H)⁺=455.4

[0947] 단계 8: 벤질 ((5-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (9)의 합성

[0948] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[[5-(벤질옥시카보닐아미노메틸)-3-pyridyl]메틸]-4-피페리딜]카바메이트 (1 g, 2.20 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 오렌지색 고체의 표제 화합물 (910 mg, crude, HCl)을 수득하였다.

[0949] MS(M+H)⁺=355.3

[0950] 단계 9: 벤질 ((5-((4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (11)의 합성

[0951] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (525.24 mg, 1.13 mmol)의 용액에 HATU (472.01 mg, 1.24 mmol) 및 DIPEA (291.71 mg, 2.26 mmol, 393.14 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (4 mL) 및 DIPEA (291.71 mg, 2.26 mmol, 393.14 μL) 내 벤질 ((5-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (400.00 mg, crude, HCl)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 mL)로 희석하고 EtOAc (12 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (12 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 0/1 to Dichloromethane /METHANOL=1/0 to 10/1)로 정제하여 황백색 고체의 표제 화합물 (426 mg, 531.27 μmol, 47.08% yield)을 수득하였다.

[0952] MS(M+H)⁺=802.1

[0953] 단계 10: N-(1-((5-(아미노메틸)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (12)의 합성

[0954] ACN (10 mL) 내 벤질 ((5-((4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)메틸)카바메이트 (426 mg, 531.27 μmol)의 혼합물에 TMSI (159.45 mg, 796.90 μmol, 108.47 μL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TEA (161.28 mg, 1.59 mmol, 221.84 μL)를 반응 혼합물에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um;mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN];B%: 7%-37%, 10min)로 정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (212 mg, 307.97

μmol, 57.97% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[0955] MS(M+H)⁺=668.2

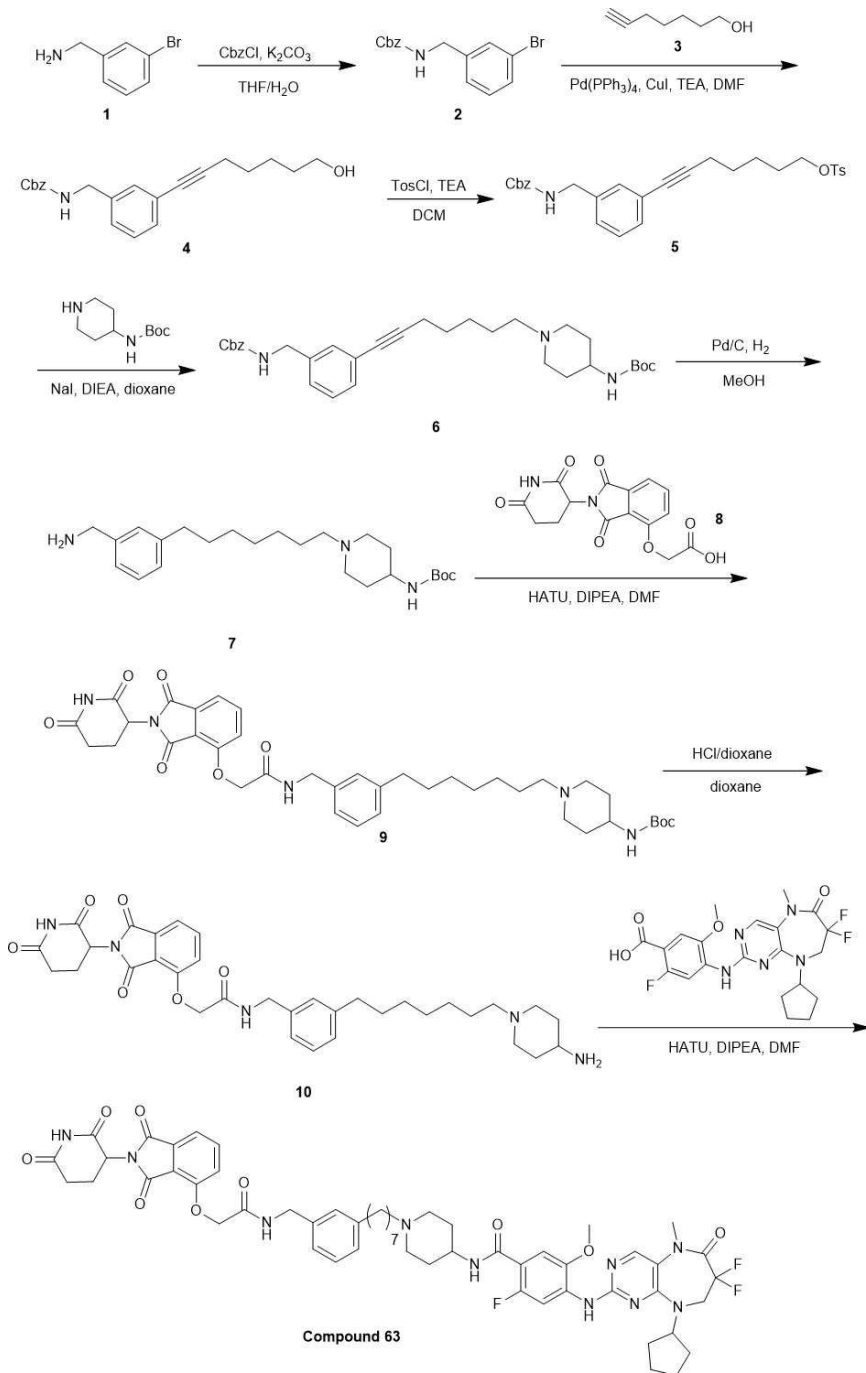
[0956] 단계 11: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((5-((2-((2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)메틸)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 62**)의 합성

[0957] DMF (4 mL) 내 2-((2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (100 mg, 300.97 μmol) 및 N-(1-((5-(아미노메틸)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (211.01 mg, 316.01 μmol)의 혼합물에 T₃P (1.15 g, 1.81 mmol, 1.07 mL, 50% purity in EtOAc solution) 및 Py (238.06 mg, 3.01 mmol, 242.92 μL) 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 mL)로 희석하고 EtOAc (12 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (12 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15μm;mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN];B%: 18%-48%, 10min)로 정제한 다음 동결건조하여 LCMS 및 HPLC로 89%의 순도로 생성물 A (24 mg)를 수득하고 생성물 B (72mg)를 수득하였다. 생성물 A는 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30mm*3μm;mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN];B%: 28%-48%, 7min)로 재정제하였다. 생성물 B는 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30mm*3μm;mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN];B%: 30%-50%, 7min)로 재정제하였다. 2 배치의 용리액을 합치고 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (64.4 mg, 64.27 μmol, 21.35% yield, 98% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[0958] MS(M+H)⁺=981.7

[0959] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.90 (m, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.25 - 4.04 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.69 - 3.45 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 3H), 1.98 - 1.66 (m, 8H)

[0960] 실시예 63. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(7-(3-((2-((2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)메틸)페닐)헵틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0961]

[0962] 단계 1: 벤질 3-브로모벤질카바메이트 (2)의 합성

[0963]

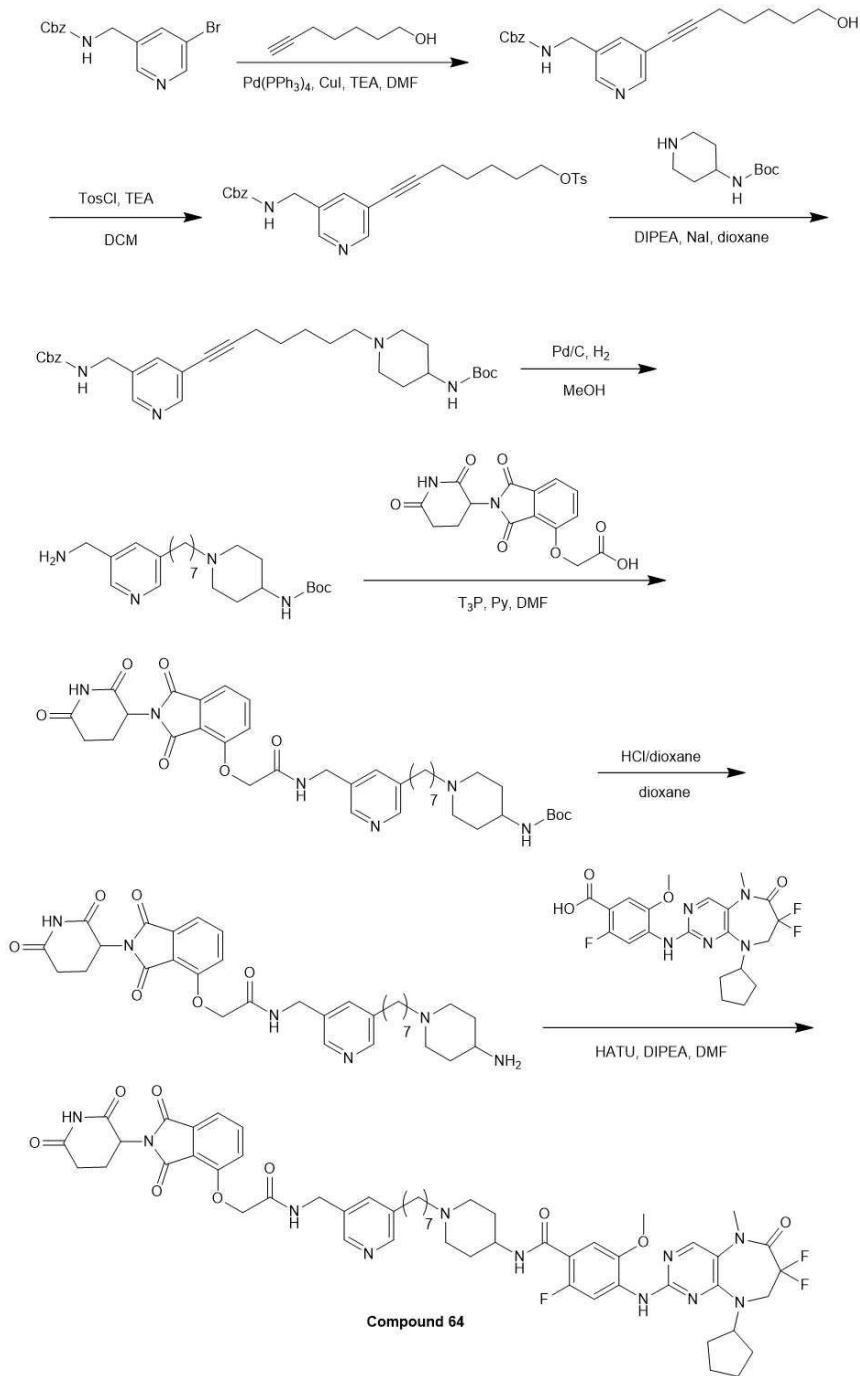
THF (50 mL) 내 (3-브로모페닐)메탄아민 (5 g, 26.87 mmol)의 용액에 H₂O (25 mL) 내 K₂CO₃ (7.43 g, 53.75 mmol)의 용액, 이어서 CbzCl (5.50 g, 32.25 mmol, 4.58 mL)을 25 °C에서 적가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 2 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=1/0 to 5/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (6.8 g, 20.60 mmol, 76.66% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[0964]

MS(M+H)⁺=320.0

- [0965] 단계 2: 벤질 3-(7-히드록시헵트-1-인-1-일)벤질카바메이트 (4)의 합성
- [0966] DMF (60 mL) 내 벤질 3-브로모벤질카바메이트 (6 g, 18.74 mmol)와 헵트-6-인-1-올 (3.15 g, 28.11 mmol)의 혼합물에 CuI (713.78 mg, 3.75 mmol), TEA (5.69 g, 56.22 mmol, 7.82 mL) 및 Pd(PPh₃)₄ (1.08 g, 936.97 μmol)를 한 번에 20 °C에서 N₂ 하에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 3 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (120 mL)로 희석하고 EtOAc (120 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (120 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 1/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (6.8 g, 16.06 mmol, 85.70% yield, 83% purity)을 수득하였다.
- [0967] MS(M+Na)⁺=374.4
- [0968] 단계 3: 7-(3-(((벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)페닐)헵트-6-인-1-일 4-메틸벤젠설포네이트 (5)의 합성
- [0969] DCM (70 mL) 내 벤질 3-(7-히드록시헵트-1-인-1-일)벤질카바메이트 (6.8 g, 16.06 mmol, 83% purity)의 혼합물에 TEA (4.88 g, 48.18 mmol, 6.71 mL) 및 TosCl (4.59 g, 24.09 mmol)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=2:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 주 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 2/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (6.2 g, 12.02 mmol, 74.83% yield, 98% purity)을 수득하였다.
- [0970] MS(M+H)⁺=506.4
- [0971] 단계 4: tert-부틸 N-[1-[7-[3-(벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)페닐]헵트-6-인일]-4-피페리딜]카바메이트 (6)의 합성
- [0972] 디옥산 (40 mL) 내 7-(3-(((벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)페닐)헵트-6-인-1-일 4-메틸벤젠설포네이트 (3.1 g, 6.13 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (2.46 g, 12.26 mmol)의 혼합물에 NaI (91.90 mg, 613.10 μmol) 및 DIPEA (2.38 g, 18.39 mmol, 3.20 mL)를 한 번에 20 °C에서 N₂ 하에서 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:2)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 3 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 1/2)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (2.4 g, 4.50 mmol, 73.35% yield)을 수득하였다.
- [0973] MS(M+H)⁺=534.3
- [0974] 단계 5: tert-부틸 (1-(7-(3-(아미노)메틸)페닐)헵틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (7)의 합성
- [0975] MeOH (24 mL) 내 tert-부틸 N-[1-[7-[3-(벤질옥시)카보닐)아미노)메틸)페닐]헵트-6-인일]-4-피페리딜]카바메이트 (2.4 g, 4.50 mmol)의 용액에 Pd/C (1 g, 10% purity)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 H₂로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 MeOH (80 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 백색 오일의 표제 화합물 (1.3 g, crude)을 수득하였다.
- [0976] S(M+H)⁺=404.5
- [0977] 단계 6: tert-부틸 (1-(7-(3-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트)아미도)메틸)페닐)헵틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (9)의 합성

- [0978] DMF (10 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (800 mg, 2.41 mmol)과 tert-부틸 (1-(7-(3-(아미노메틸)헵틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.17 g, 2.89 mmol)의 혼합물에 HATU (915.49 mg, 2.41 mmol) 및 DIPEA (933.54 mg, 7.22 mmol, 1.26 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:3)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 4 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=5/1 to 0/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.17 g, 1.63 mmol, 67.69% yield)을 수득하였다.
- [0979] S(M+H)⁺=718.2
- [0980] 단계 7: N-(3-(7-(4-아미노피페리딘-1-일)헵틸)벤질)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (10)의 합성
- [0981] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(7-(3-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)메틸)헵틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.17 g, 1.63 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (1.5 g, crude, HCl)을 수득하였다.
- [0982] S(M+H)⁺=618.2
- [0983] 단계 8: 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(7-(3-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)메틸)헵틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 63)의 합성
- [0984] DMF (3 mL) 내 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (250 mg, 537.14 μmol)과 N-(3-(7-(4-아미노피페리딘-1-일)헵틸)벤질)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (421.68 mg, crude, HCl)의 혼합물에 HATU (224.66 mg, 590.86 μmol) 및 DIPEA (208.27 mg, 1.61 mmol, 280.68 μL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 (15 mL)으로 희석하고 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 30%-60%, 10min)로 정제한 다음 동결건조하여 59% 순도의 산물 (192 mg)을 수득하였다. 생성물 A를 prep-HPLC (Column: Shim-pack C₁₈ 150*25*10um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 31%-57%, 13 min)로 재정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (81.2 mg, 72.42 μmol, 69.25% yield, 95% purity)을 수득하였다.
- [0985] MS(M+H)⁺=1065.4
- [0986] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.11 (s, 1H), 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.00 - 2.81 (m, 4H), 2.69 - 2.51 (m, 7H), 2.09 - 1.88 (m, 5H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 8H), 1.35 - 1.21 (m, 6H)
- [0987] 실시예 64. 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(7-(5-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)메틸)피리딘-3-일)헵틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0988]

[0989]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (161.2 mg, 137.59 μmol , 32.02% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[0990]

MS(M+H)⁺=1065.6

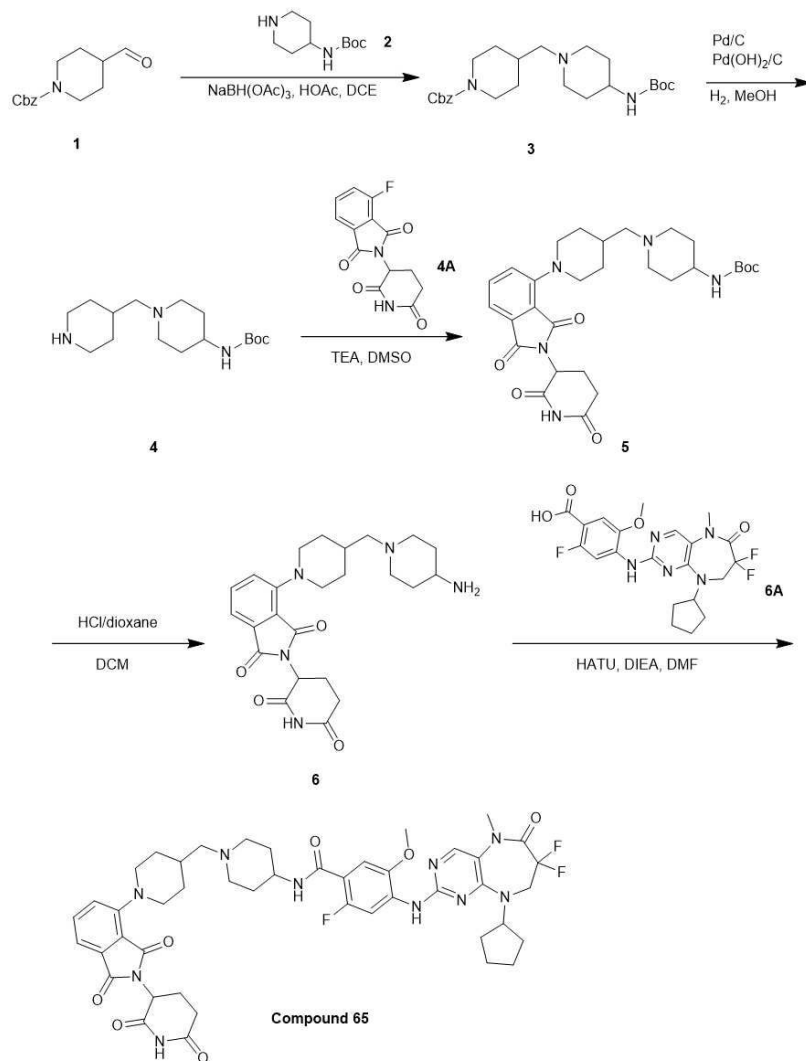
[0991]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.12 (br s, 1H), 8.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 3H), 8.25 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 3.5, 7.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.97 - 2.79 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 5H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.50 (m, 8H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 6H)

[0992]

실시예 65. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디

아세핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[0993]

[0994] 단계 1: 벤질 4-((4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (3)의 합성

[0995] DCE (80 mL) 내 벤질 4-포밀피페리딘-1-카복실레이트 (5 g, 20.22 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (4.50 g, 22.47 mmol) 및 HOAc (1.21 g, 20.22 mmol, 1.16 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 NaBH(OAc)₃ (16.00 g, 75.49 mmol)를 혼합물에 20 °C에서 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 소모되었음과 원하는 분자량에서 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (100 mL)를 0 °C에서 첨가하고 포화 Na₂CO₃ 용액으로 0 °C에서 pH를 9로 조정하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출한 다음, 합쳐진 유기층을 소금물 (250 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 잔여물을 얻었다. 조 생성물을 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1 (120 mL)로 20 °C에서 30 분 동안 고체화한 다음, 여과하였다. 케이크를 감압 하에서 건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (8 g, 18.54 mmol, 91.68% yield)을 수득하였다.

[0996] MS (M+H)⁺ = 432.3

[0997] 단계 2: tert-부틸 (1-(피페리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (4)의 합성

[0998] MeOH (100 mL) 내 벤질 4-((4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (4 g, 9.27 mmol)의 용액에 Pd/C (0.4 g, 10% purity) 및 Pd(OH)₂/C (0.4 g, 20% purity)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 H₂ 대기 (15 Psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축하여 연노랑색 오일의 표제 화합

물 (2.6 g, crude)을 수득하였다.

[0999] MS (M+H)⁺ = 298.3

[1000] 단계 3: tert-부틸 (1-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (5)의 합성

[1001] DMSO (3 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (800 mg, 2.90 mmol)의 용액에 TEA (1.16 g, 11.50 mmol, 1.60 mL) 및 tert-부틸 (1-(피페리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.0 g, 3.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (40 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage; 10 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0 ~ 10% Methanol : Ethyl acetate gradient, 50 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.5 g, 2.71 mmol, 93.55% yield)을 수득하였다.

[1002] MS (M+H)⁺ = 554.5

[1003] 단계 4: 4-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (6)의 합성

[1004] DCM (10 mL) 내 tert-부틸 (1-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (1.5 g, 2.71 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 20 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (1.4 g, crude, 2HCl)을 수득하였다.

[1005] MS (M+H)⁺ = 454.5

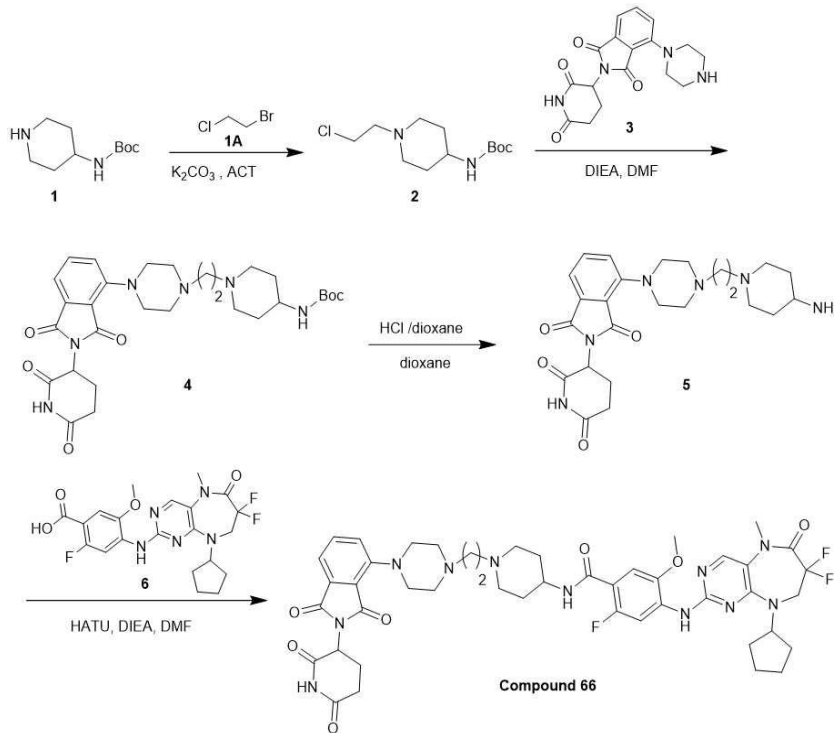
[1006] 단계 5: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 65)의 합성

[1007] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (150 mg, 322.29 μmol)의 용액에 HATU (245.09 mg, 644.58 μmol), DIPEA (222.60 mg, 1.72 mmol, 300 μL) 및 4-(4-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (200 mg, 379.90 μmol, 2HCl)을 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 90 mL (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um; mobile phase: [water (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 48% - 81%, 9 min; Column Temp: 30 °C)로 정제하고 이어서 동결건조하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (123.3 mg, 127.28 μmol, 39.49% yield, 93% purity)을 수득하였다.

[1008] MS (M+H)⁺ = 901.6

[1009] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 - 3.67 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.93 - 2.75 (m, 5H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 5H), 1.84 - 1.56 (m, 13H), 1.37 - 1.25 (m, 2H)

[1010] 실시예 66. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1011]

[1012] 단계 1: tert-부틸 (1-(2-클로로에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (2)의 합성

[1013] 아세톤 (100 mL) 내 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (10 g, 49.93 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 (10.74 g, 74.90 mmol, 6.21 mL) 및 K₂CO₃ (20.70 g, 149.79 mmol)의 혼합물에 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 100%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (25 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 20~51% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (2 g, 7.61 mmol, 15.24% yield)을 수득하였다.

[1014] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.75 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.80 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.59 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.65 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 11H).

[1015] 단계 2: tert-부틸 (1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (4)의 합성

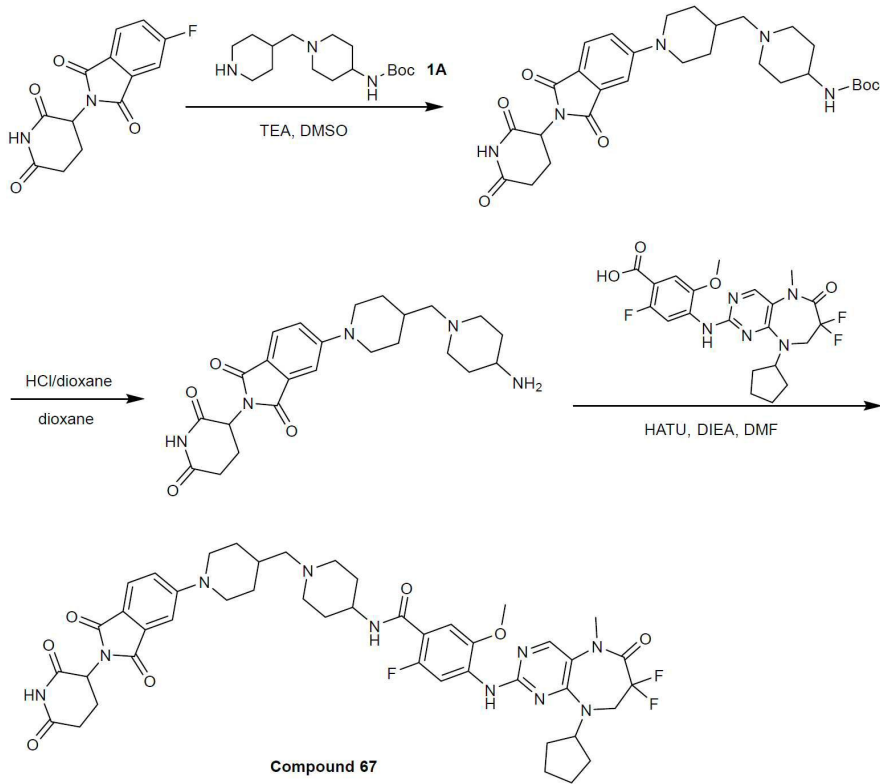
[1016] DMF (3 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (200 mg, 527.97 μmol, HCl salt)의 용액에 DIEA (204.71 mg, 1.58 mmol, 275.89 μL) 및 tert-부틸 (1-(2-클로로에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (194.23 mg, 739.16 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 15%의 반응물이 남은 것과 66%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (80 mL x 5)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~18% MeOH/Ethyl acetate gradient @ 60 mL / min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (110 mg, 193.44 μmol, 36.64% yield)을 수득하였다.

[1017] MS(M+H)⁺=569.6.

[1018] 단계 3: 4-(4-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디

온 (5)의 합성

- [1019] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (110 mg, 193.44 μmol)의 용액에 HCl / 디옥산 (4 M in dioxane, 10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (160 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.
- [1020] MS(M+H)⁺=469.2.
- [1021] 단계 4: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 66**)의 합성
- [1022] DMF (2 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (90 mg, 193.37 μmol)의 용액에 HATU (110.29 mg, 290.06 μmol) 및 DIEA (99.97 mg, 773.49 μmol , 134.73 μL)를 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 15 분 동안 교반한 다음, 4-(4-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (156.25 mg, 309.39 μmol , HCl salt)을 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 91%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물에 CH₃COOH를 첨가하여 pH를 <7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm ; mobile phase: [water(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 40% - 70%, 8 min), 이어서 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*25 mm* 10 μm ;mobile phase: [water(0.225%FA) - ACN]; B%: 18% - 38%, 10 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (32.4 mg, 32.54 μmol , 16.83% yield, 92% purity)을 수득하였다.
- [1023] MS(M+H)⁺=916.3.
- [1024] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (br dd, *J*₁= 3.3, *J*₂= 7.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*₁= 7.3, *J*₂= 8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*₁ = 5.5, *J*₂= 12.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.08 (br t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.57 - 2.51 (m, 9H), 2.09 - 1.91 (m, 5H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 6H).
- [1025] 실시예 67. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1026]

[1027]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (129.2 mg, 130.50 μmol , 40.49% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[1028]

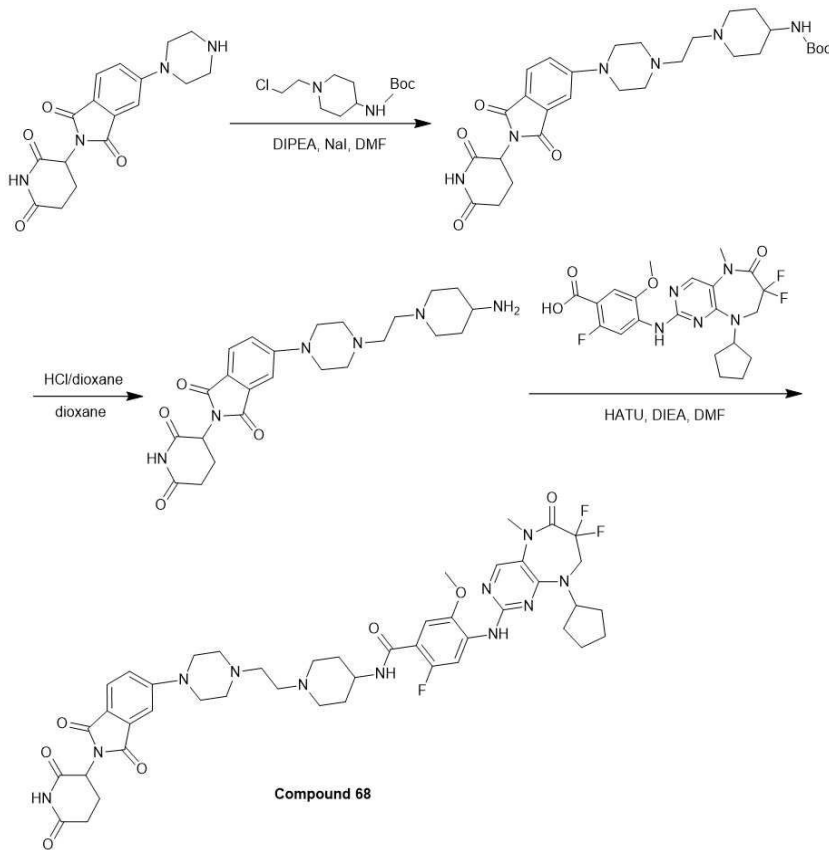
MS (M+H)⁺ = 901.5

[1029]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (br s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.4, 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.99 - 2.79 (m, 5H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 5H), 1.81 - 1.55 (m, 13H), 1.18 - 1.09 (m, 2H)

[1030]

실시예 68. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1031]

[1032]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (79.1 mg, 84.63 μmol , 39.39% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1033]

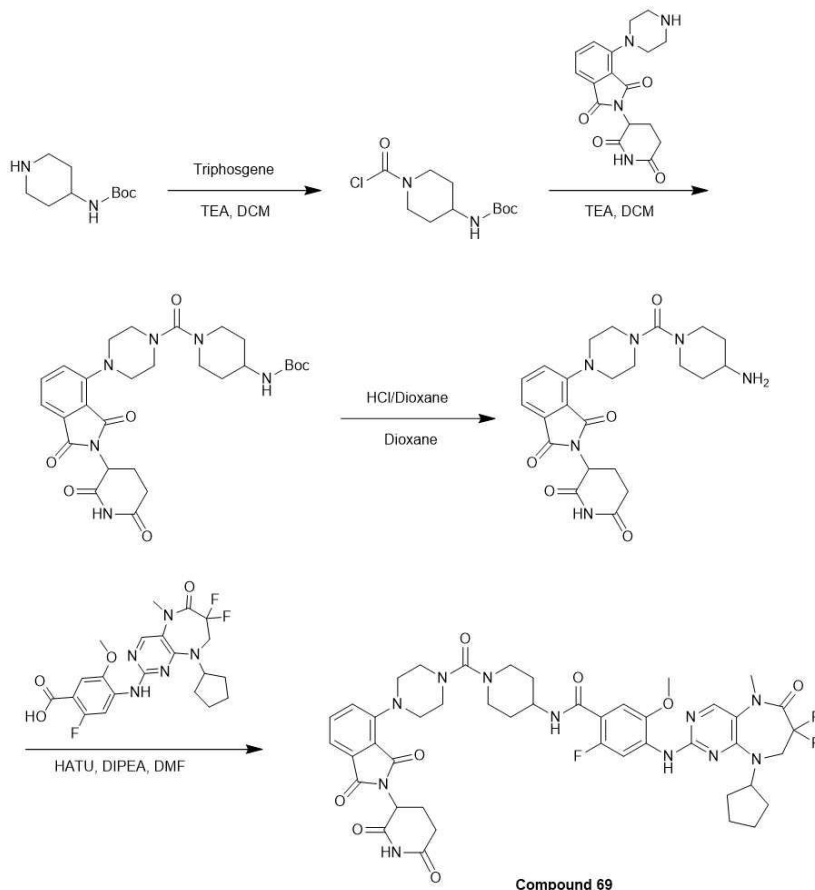
MS(M+H)⁺=917.0

[1034]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.91 - 4.74 (m, 1H), 4.08 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.97 - 2.78 (m, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 6H), 2.47 - 2.44 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 5H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.49 (m, 6H).

[1035]

실시예 69. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-카보닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1036]

[1037]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (78.3 mg, 83.78 μmol , 25.99% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1038]

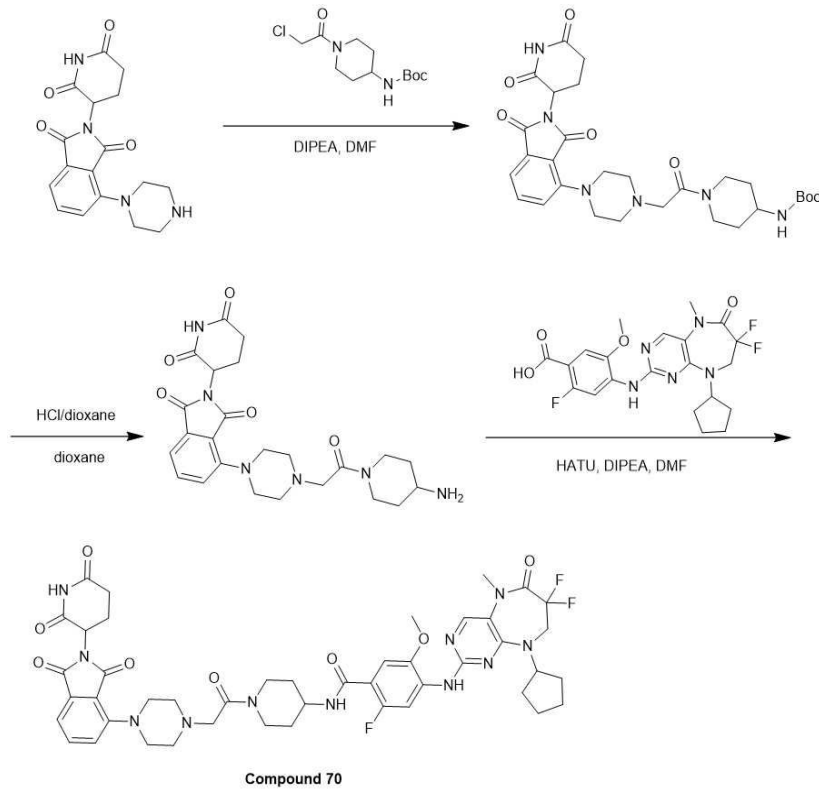
MS(M+H)⁺=916.6

[1039]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (br s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 3.0, 7.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 12.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 5H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 6H), 2.06 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 8H).

[1040]

실시예 70. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



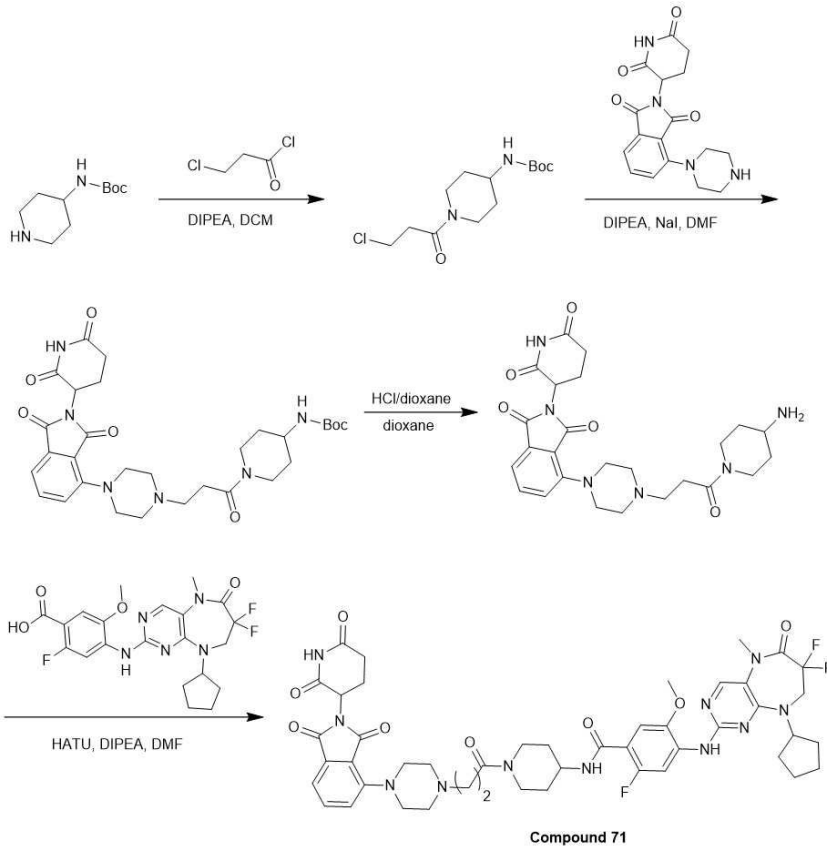
[1041]

[1042] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (81.8 mg, 86.20 μmol , 33.43% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1043] MS (M+H)⁺=930.1

[1044] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.08 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.68 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 10H), 2.04 - 1.81 (m, 5H), 1.72 - 1.50 (m, 7H), 1.46 - 1.32 (m, 1H)

[1045] 실시예 71. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)프로파노일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1046]

[1047]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (62.2 mg, 64.57 μmol , 25.05% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1048]

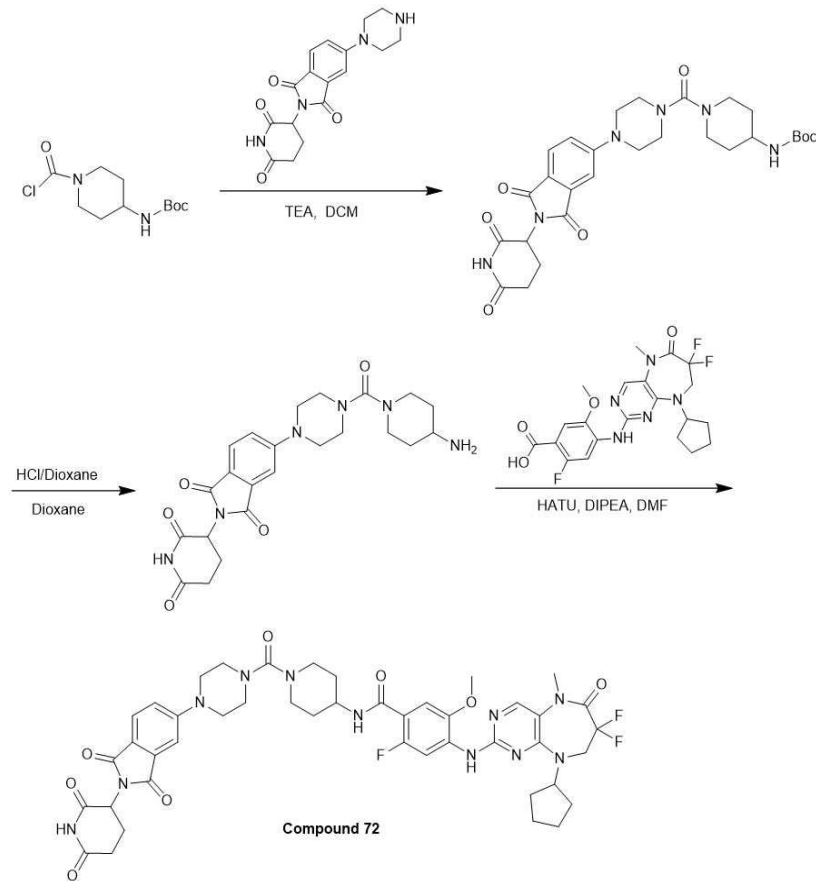
MS (M+H)⁺=943.9

[1049]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.08 (s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 2H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.27 - 3.06 (m, 5H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 10H), 2.07 - 1.78 (m, 6H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H)

[1050]

실시예 72. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1051]

[1052]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (39.9 mg, 42.69 μmol , 13.25% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1053]

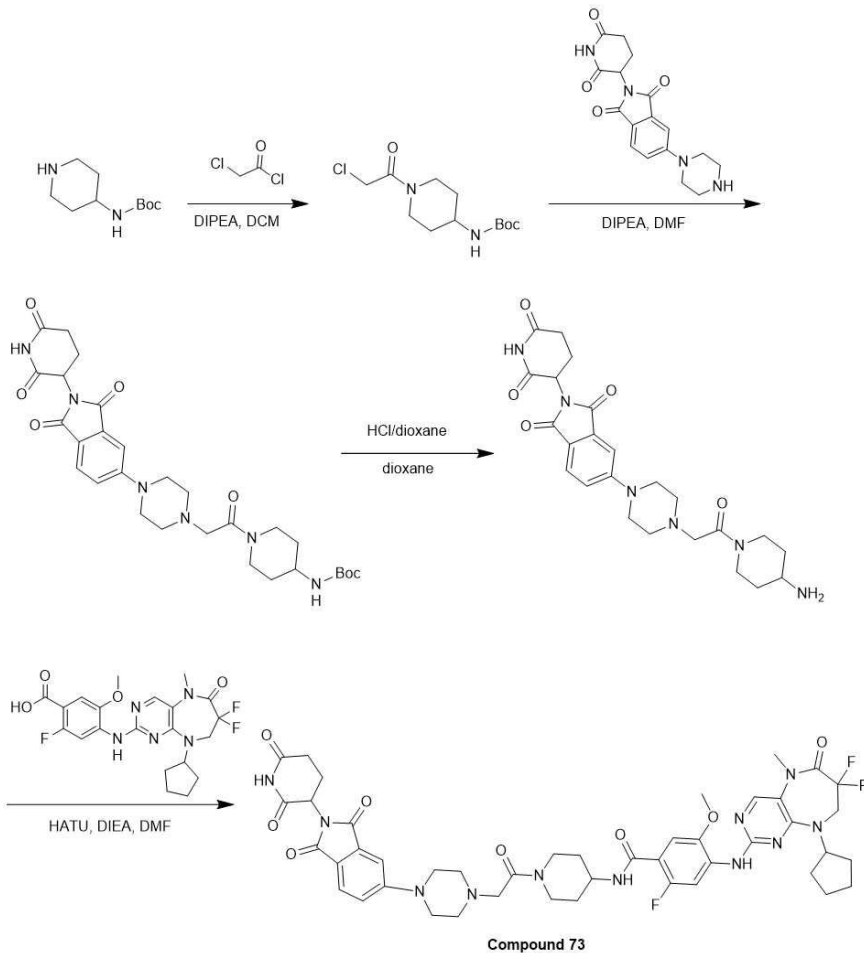
MS(M+H)⁺=916.6

[1054]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (br s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 3.0, 7.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 4H), 3.32 - 3.29 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 6H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 8H).

[1055]

실시예 73. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1056]

[1057]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (51.8 mg, 54.59 μmol , 25.41% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1058]

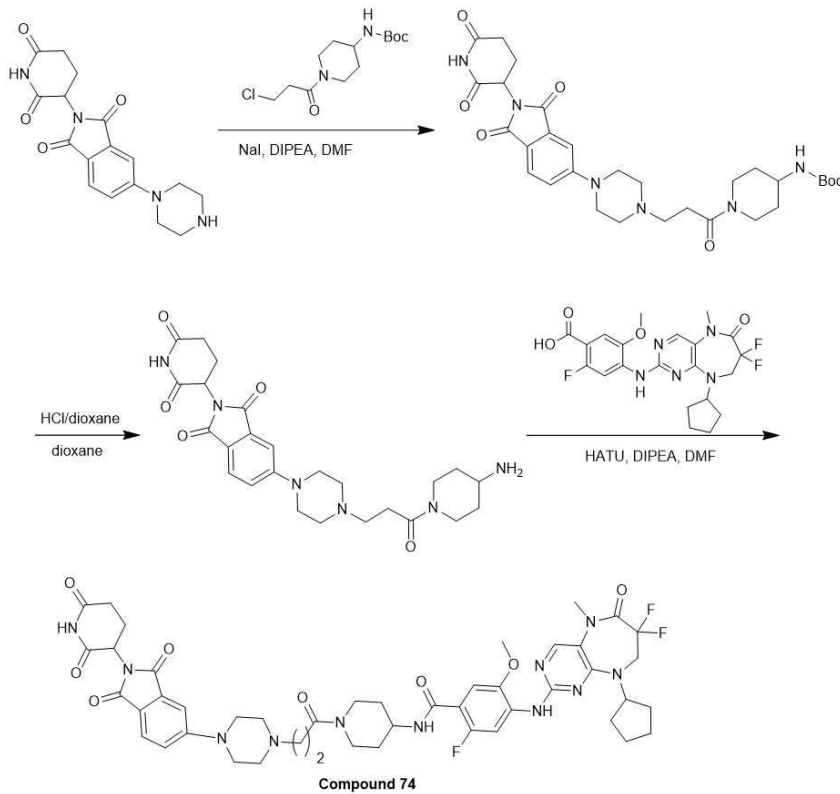
MS(M+H)⁺=930.7.

[1059]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.06 (br s, 1H), 8.45 - 8.16 (m, 2H), 8.13 - 7.91 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*₁ = 1.9, *J*₂ = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*₁ = 5.4, *J*₂ = 12.8 Hz, 1H), 4.81 (br t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.29 (br d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.52 - 3.35 (m, 8H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 6H), 2.10 - 1.91 (m, 3H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.71- 1.60 (m, 2H), 1.67 - 1.47 (m, 5H), 1.46 - 1.30 (m, 1H).

[1060]

실시예 74. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로파노일)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1061]

[1062]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (29.8 mg, 30.94 μmol , 28.80% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1063]

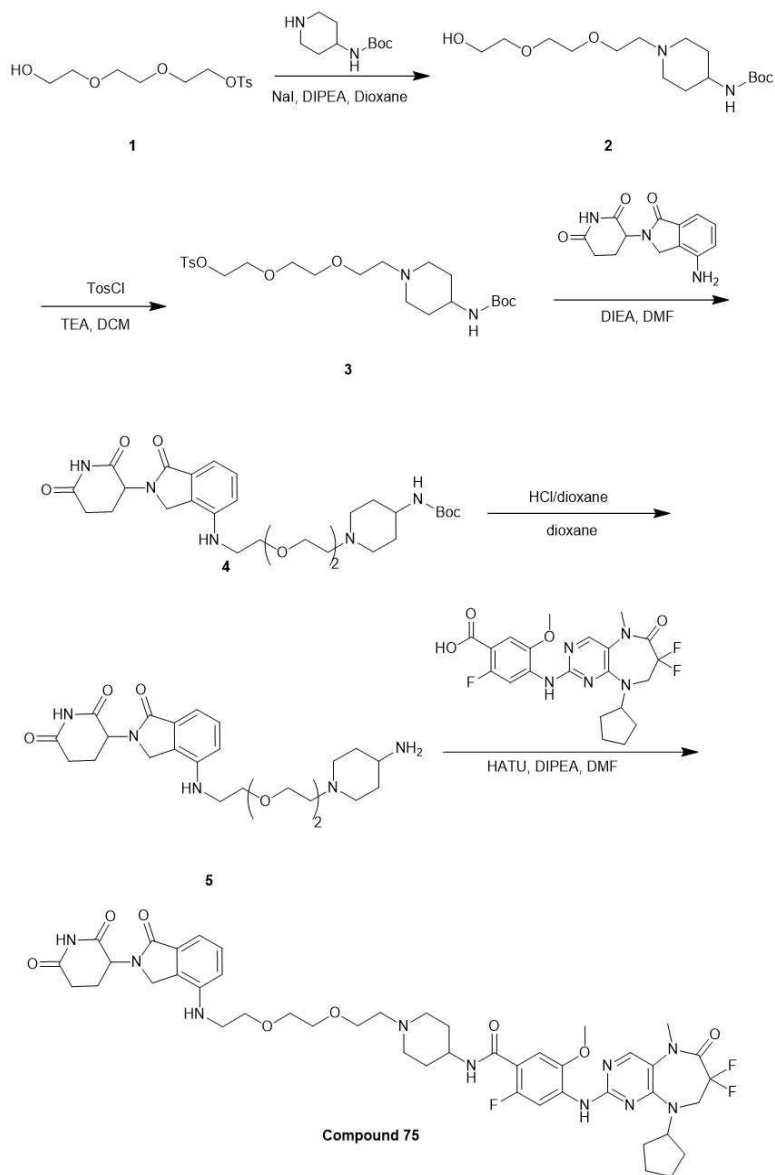
MS(M+H)⁺=944.8.

[1064]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.07 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (br dd, *J*₁ = 2.7, *J*₂ = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*₁ = 5.4, *J*₂ = 12.8 Hz, 1H), 4.82 (br t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 3.98 - 3.84 (m, 4H), 3.48 - 3.38 (m, 7H), 3.15 (br t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (br t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 10H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.72 (br d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.29 (m, 1H).

[1065]

실시예 75. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1066]

[1067]

단계 1: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (2)의 합성

[1068]

디옥산 (20 mL) 내 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4.0 g, 13.14 mmol)와 tert-부틸 N-(4-피페리딜)카바메이트 (3.95 g, 19.71 mmol)의 용액에 NaI (197.00 mg, 1.31 mmol) 및 DIPEA (1.70 g, 13.14 mmol, 2.29 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (100 mL x 1)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (5.55 g, crude)을 수득하였다.

[1069]

MS(M+H)⁺=333.4

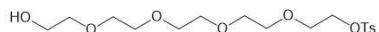
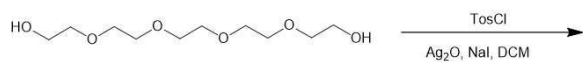
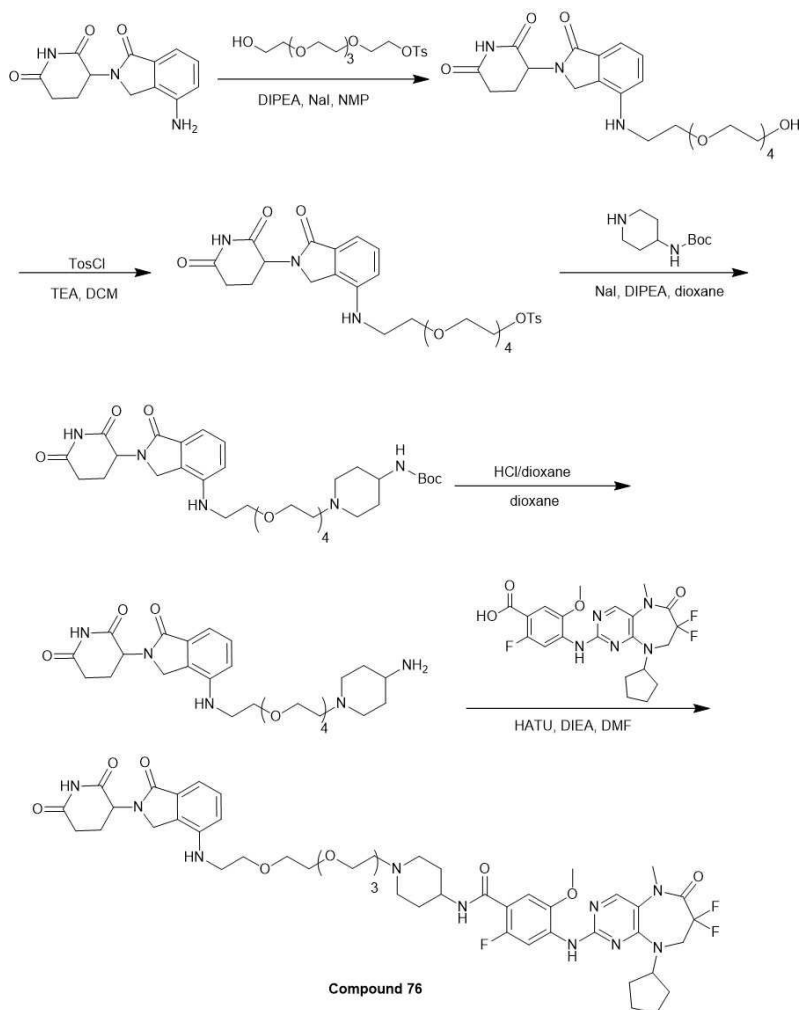
[1070]

단계 2: 2-(2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (3)의 합성

[1071]

DCM (30 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (5.55 g, 16.70 mmol)의 용액에 TEA (5.07 g, 50.09 mmol, 6.97 mL), 이어서 TosCl (6.37 g, 33.39 mmol)을 첨가하고 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc/MeOH = 10/1)로 정제하여 갈색 오일의 표제 화합물 (4.27 g, 8.77 mmol, 52.56% yield)을 수득하였다.

- [1072] MS (M+H)⁺ = 487.2
- [1073] 단계 3: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (4)의 합성
- [1074] DMF (30 mL) 내 2-(2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4.27 g, 8.77 mmol)와 3-(4-아미노-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (2.73 g, 10.53 mmol)의 용액에 DIEA (1.13 g, 8.77 mmol, 1.53 mL)를 첨가하고 혼합물을 110 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (500 mL x 3)로 추출하였다, 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 역상 HPLC (0.1% FA condition, MeCN/water)로 정제하여 갈색 고체의 표제 화합물 (200 mg, 0.322 mmol, 3.68% yield, FA)을 수득하였다.
- [1075] MS(M+H)⁺=574.3
- [1076] 단계 4: 3-(4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (5)의 합성
- [1077] 디옥산 (2 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (200 mg, 348.63 μmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 2 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (178 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.
- [1078] MS(M+H)⁺=474.2
- [1079] 단계 5: 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 75)의 합성
- [1080] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (160 mg, 343.77 μmol), 3-(4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (175.33 mg, 343.77 μmol, HCl salt) 및 HATU (261.42 mg, 687.54 μmol)의 혼합물에 DIPEA (133.29 mg, 1.03 mmol, 179.64 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (50 mL)을 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150 * 40 mm * 15um; mobile phase: [water (0.225%FA) - ACN]; B%: 18%-48%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 흑갈색 고체의 표제 화합물 (44.3 mg, 44.73 μmol, 13.01% yield, 93% purity)을 수득하였다.
- [1081] MS (M+H)⁺ = 921.7.
- [1082] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.91 - 4.74 (m, 1H), 4.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 7H), 3.32 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 6H).
- [1083] 실시예 76. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



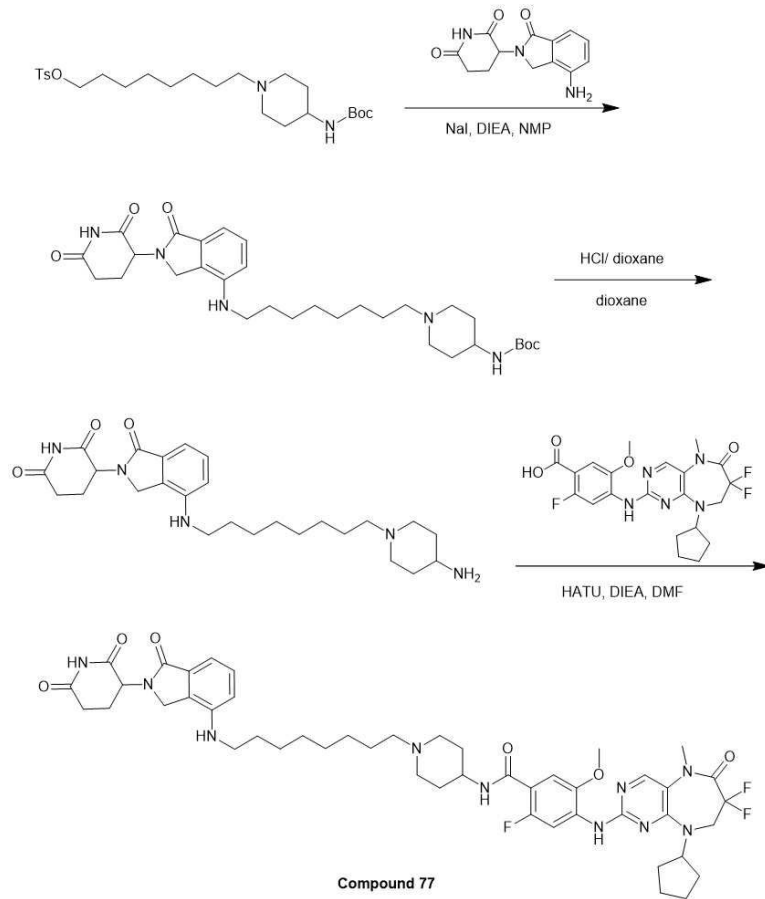
[1084]

[1085] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연갈색 고체의 표제 화합물 (41.3 mg, 34.20 μmol , 6.20% yield, 93% purity, TFA salt)을 수득하였다.

[1086] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1009.1$

[1087] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.30 - 8.13 (m, 2H), 7.42 - 7.23 (m, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 4.21 - 4.05 (m, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 3H), 3.85 - 3.54 (m, 18H), 3.48 - 3.35 (m, 6H), 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.5 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.98 - 1.65 (m, 8H).

[1088] 실시예 77. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)옥틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



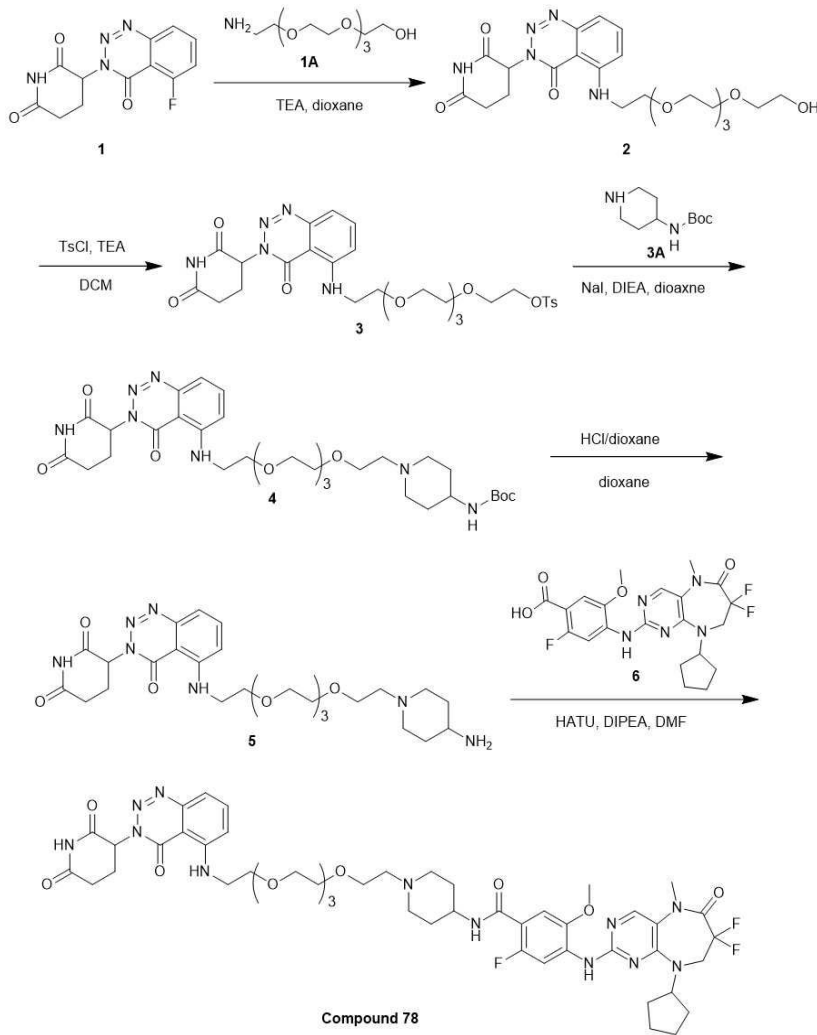
[1089]

[1090] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 표제 화합물 (17.7 mg, 18.14 μ mol, 8.44% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[1091] MS(M+H)⁺=917.8.

[1092] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.01 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (br dd, *J* = 3.3, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.56 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (br d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 5H), 1.90 - 1.65 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 8H), 1.45 - 1.22 (m, 10H).

[1093] 실시예 78. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1094]

[1095] 단계 1: 3-(5-((14-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (2)의 합성

[1096] 디옥산 (10 mL) 내 3-(5-플루오로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (1 g, 3.62 mmol)과 TEA (1.10 g, 10.86mmol, 1.51 mL)의 용액에 2-[2-[2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시]에톡시]에탄올 (944.97 mg, 3.98 mmol)을 25 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 110 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 주 피크를 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Silica Flash Column, Eluent of 0-15% Ethyl acetate / Methanol @ 30 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.6g, 3.05 mmol, 84.18% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[1097] MS(M+H)⁺=494.2

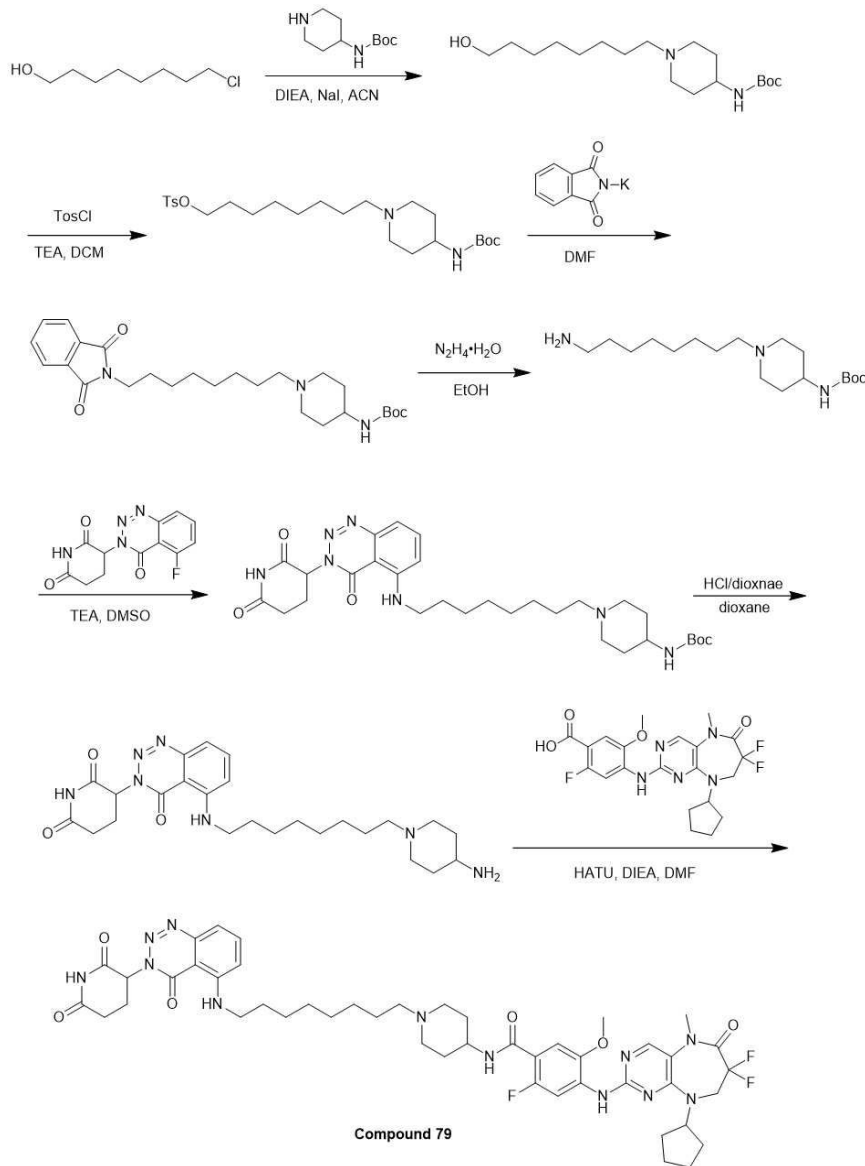
[1098] 단계 2 내지 5: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 78)의 합성

[1099] 단계 1 이후는 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (25.8 mg, 24.21 μmol, 11.27% yield, 96% purity)를 수득하였다.

[1100] MS(M+H)⁺=1023.3

[1101] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.20 (br s, 1H), 8.32 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.2, 18.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.69 (m, 1H), 4.08 (br t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (br t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 4H), 3.50 - 3.46 (m, 7H), 3.46 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.31 (m, 4H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.82 - 1.42 (m, 11H).

[1102] 실시예 79. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)옥틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1103]

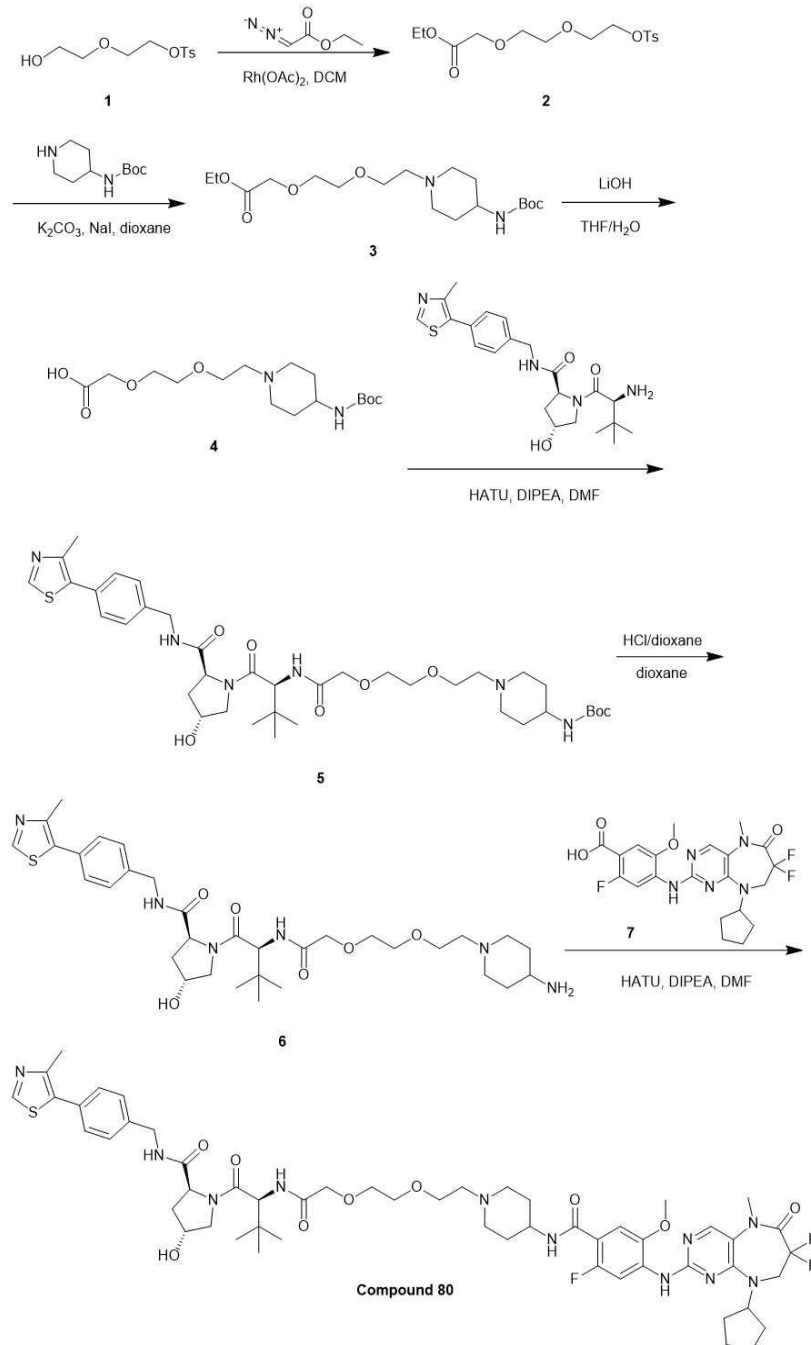
[1104] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (49.1 mg, 51.68 μmol , 24.05% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1105] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 931.8$.

[1106] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.18 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 3.4 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 2H),

6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 4.90 - 4.73 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.44 (m, 8H), 1.43 - 1.23 (m, 10H).

[1107] 실시예 80. (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[1108]

[1109] 단계 1: 에틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세트레이트 (2)의 합성

[1110] DCM (10 mL) 내 2-(2-히드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (500 mg, 1.92 mmol)와 Rh(OAc)₂ (42 mg, 190.05 μmol)의 용액에 에틸 2-디아조아세트레이트 (327.00 mg, 2.87 mmol, 300 μL)를 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음과 출발 물질이 남아 있음을 확인하였다.

추가로 에틸 2-디아조아세테이트 (218.00 mg, 1.91 mmol, 200 μ L)를 첨가하고 혼합물을 30 $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC (Petroleum ether: Ethyl acetate = 1:1)로 출발 물질이 소비되었음과 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (5 g SepaFlash[®] Silica Flash Column, Eluent of 10~30% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 50 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (460 mg, 1.33 mmol, 69.14% yield)을 수득하였다.

[1111] MS(M+H)⁺=347.3

[1112] 단계 2: 에틸 2-(2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일) 에톡시)에톡시)아세테이트(3)의 합성

[1113] 디옥산 (10 mL) 내 에틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트 (460 mg, 1.33 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (240 mg, 1.20 mmol)의 용액에 NaI (39.87 mg, 266.00 μ mol) 및 K₂CO₃ (551.44 mg, 3.99 mmol)를 첨가하고 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과하고 여과된 케이크를 EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 여과물 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (5 g SepaFlash[®] Silica Flash Column, Eluent of 20~90% MeOH/Ethyl acetate gradient @ 50 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (370 mg, 938.66 μ mol, 70.58% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1114] MS(M+H)⁺=375.5.

[1115] 단계 3: 2-(2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트산 (4)의 합성

[1116] THF (3 mL) 내 에틸 2-(2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세테이트 (370 mg, 988.06 μ mol)의 용액에 H₂O (1.5 mL) 내 LiOH. H₂O (49.76 mg, 1.19 mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 40 $^{\circ}$ C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물 감압 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (350 mg, crude)을 수득하였다.

[1117] 단계 4: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (5)의 합성

[1118] DMF (3 mL) 내 2-(2-(2-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트산 (300 mg, 851.42 μ mol)의 용액에 HATU (647.47 mg, 1.70 mmol) 및 DIPEA (222.60 mg, 1.72 mmol, 300.00 μ L)를 첨가하고 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 15 분 동안 교반하였다. 그 다음 DMF (3 mL) 내 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (360 mg, 770.84 μ mol, HCl salt)와 DIPEA (222.60 mg, 1.72 mmol, 300.00 μ L)의 용액을 첨가하고 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 남아 있음과 원하는 분자량이 미량 검출되었음을 확인하였다. 추가로 HATU (647.47 mg, 1.70 mmol)를 첨가하고 혼합물을 40 $^{\circ}$ C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H₂O (10 mL) 및 소금물 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (5 g SepaFlash[®] Silica Flash Column, Eluent of 50~100% Ethyl acetate/Petroleum ether to 0~50% MeOH/EtOAc gradient @ 50 mL/min)로 정제한 다음 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge C₁₈ 150*50 mm* 10 μ m; mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 26% - 56%, min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (80 mg, 100.14 μ mol, 11.76% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1119] MS(M+H)⁺=759.8.

[1120] 단계 5: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (6)의 합성

[1121] 디옥산 (2 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (80 mg, 105.41 μ mol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 2 mL)을 첨가하고 혼합물을 20 $^{\circ}$ C에서 1 시간 동안 교반하였다. 처리 후 LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응물을 감압 하에서 농축하여 황색 고체의

표제 화합물 (70 mg, HCl salt)을 수득하였다.

[1122] MS(M+H)⁺=659.7.

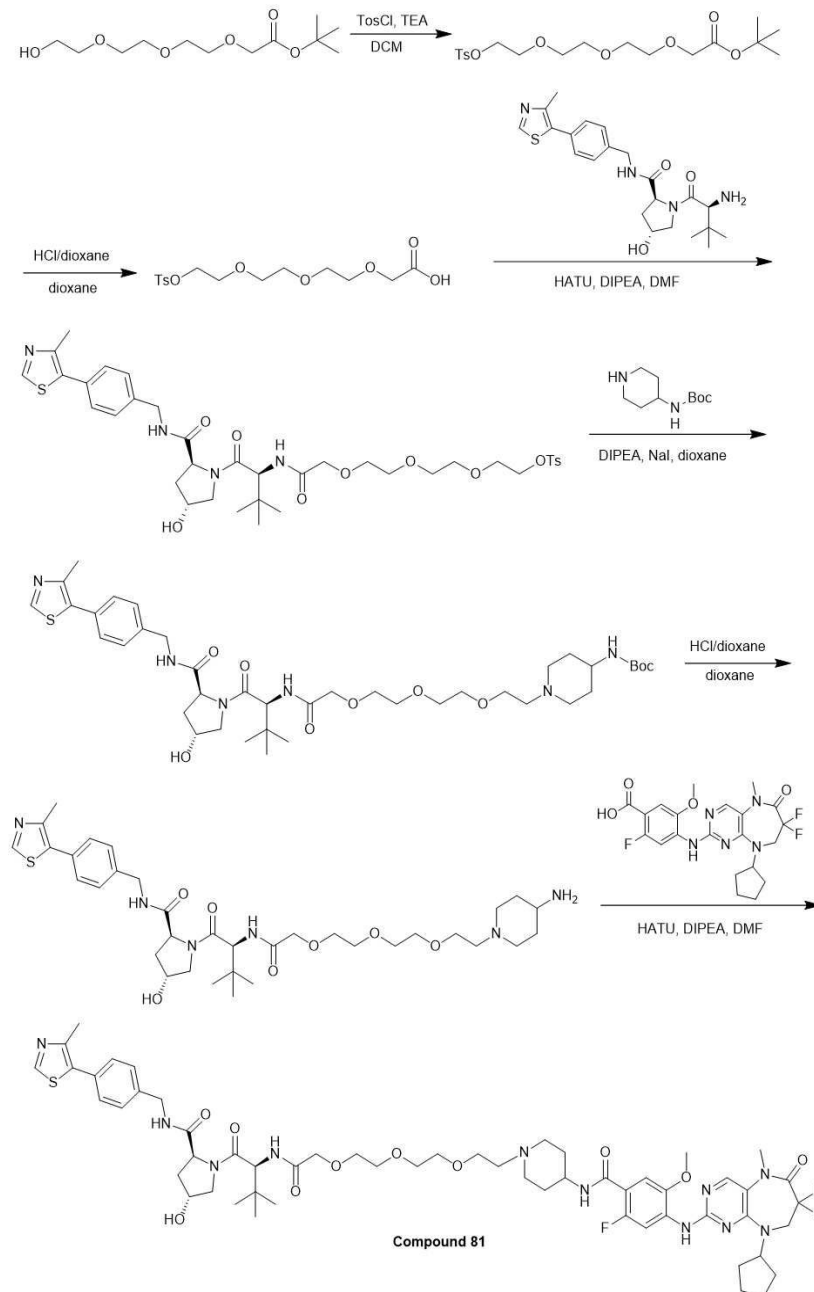
[1123] 단계 6: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (화합물 80)의 합성

[1124] DMF (1 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (45 mg, 96.69 μmol)의 용액에 HATU (55 mg, 144.65 μmol) 및 DIPEA (22.26 mg, 172.23 μmol, 30 μL)를 첨가한 후, 20 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 그 다음 DMF (1 mL) 내 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (70 mg, 95.66 μmol, HCl salt)의 용액을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H₂O (10 mL) 및 소금물 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um; mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 43% - 73%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (23.8 mg, 20.44 μmol, 21.37% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1125] MS(M+H)⁺=1106.6.

[1126] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.98 (s, 1H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.14 (m, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.57 (br d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.08 (br t, *J* = 13.9 Hz, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (s, 4H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 3.30 (br s, 3H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 6H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.49 (m, 6H), 0.95 (s, 9H).

[1127] 실시예 81. (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부틸)-14-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[1128]

[1129] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (51.9 mg, 41.06 μmol , 27.41% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[1130]

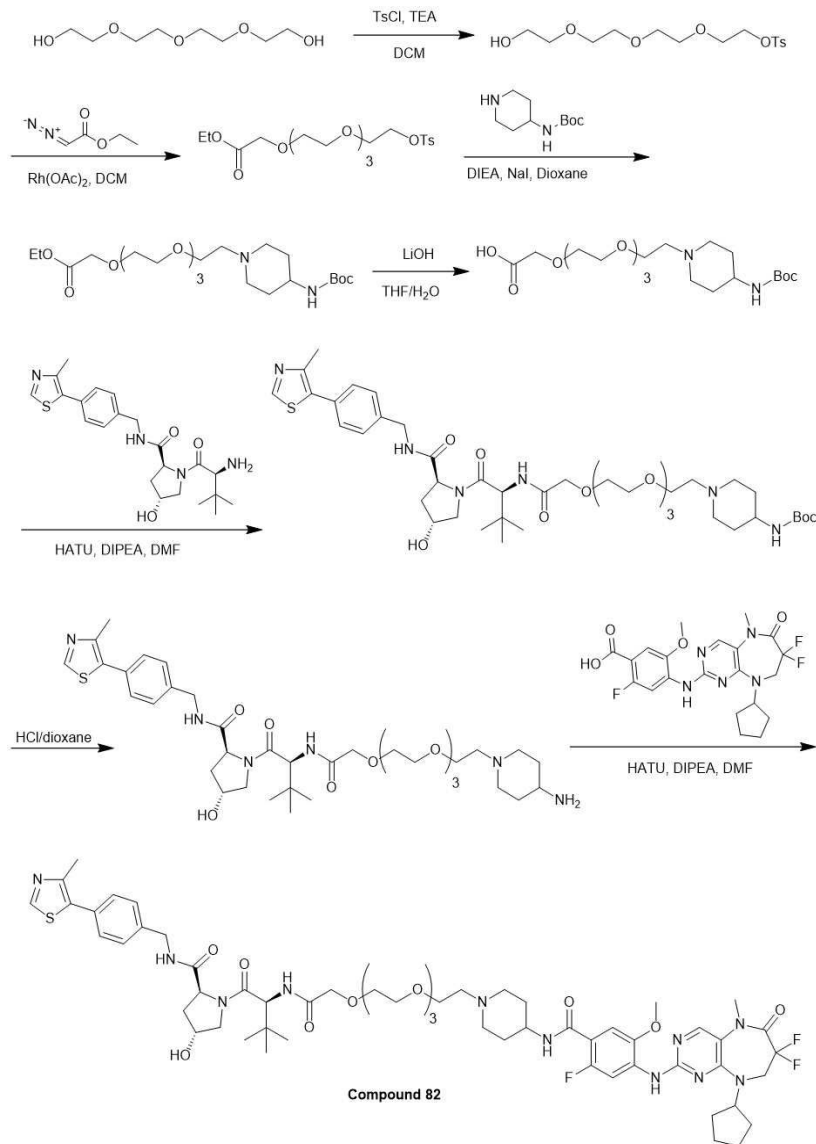
MS(M+H)⁺=1150.7

[1131]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.97 (s, 1H), 8.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 3H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.07 (br t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 - 3.43 (m, 15H), 2.82 (br s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10 - 1.85 (m, 7H), 1.82 - 1.44 (m, 12H), 0.96 - 0.91 (m, 9H).

[1132]

실시예 82. (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부틸)-17-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤자미도)피페리딘-1-일)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피페리딘-2-카복사미드의 합성



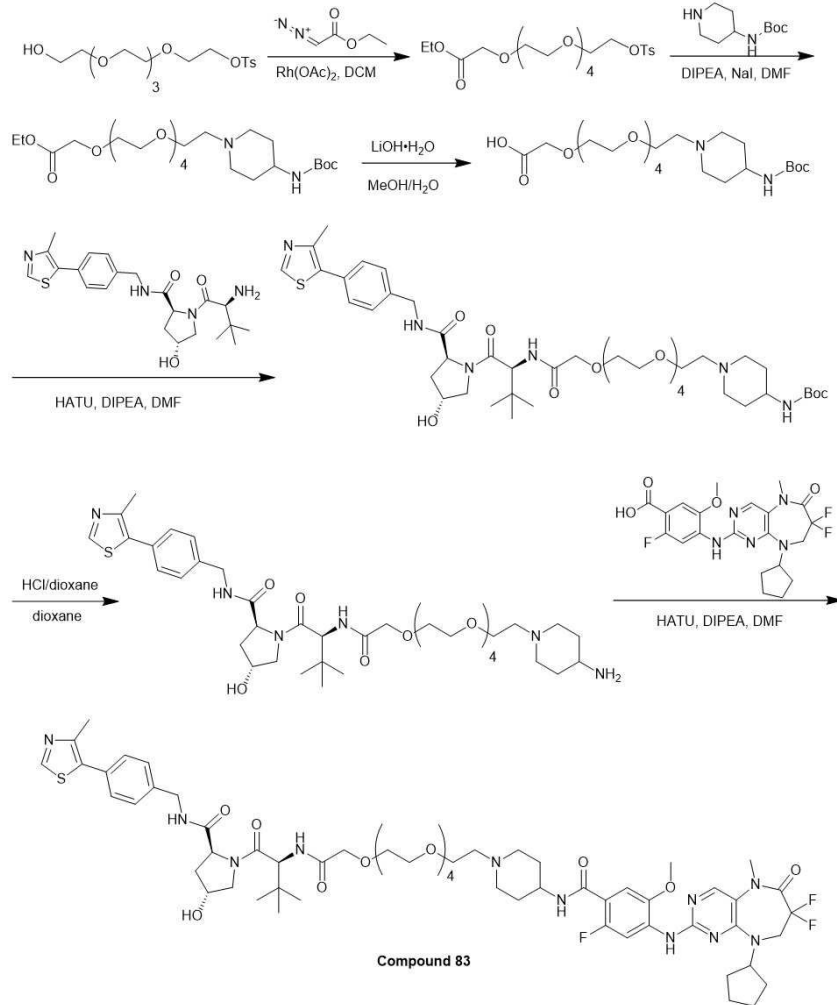
[1133]

[1134] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (14.1 mg, 11.33 μmol , 4.40% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1135] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^{\dagger}=1194.6$

[1136] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.98 (s, 1H), 8.59 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (br dd, J = 3.4, 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 7.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.82 (br t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.07 (br t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 6H), 3.56 - 3.52 (m, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 6H), 3.33 (br s, 3H), 2.83 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 5H), 1.67 - 1.48 (m, 7H), 0.97 - 0.91 (s, 9H).

[1137] 실시예 83. (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부틸)-20-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



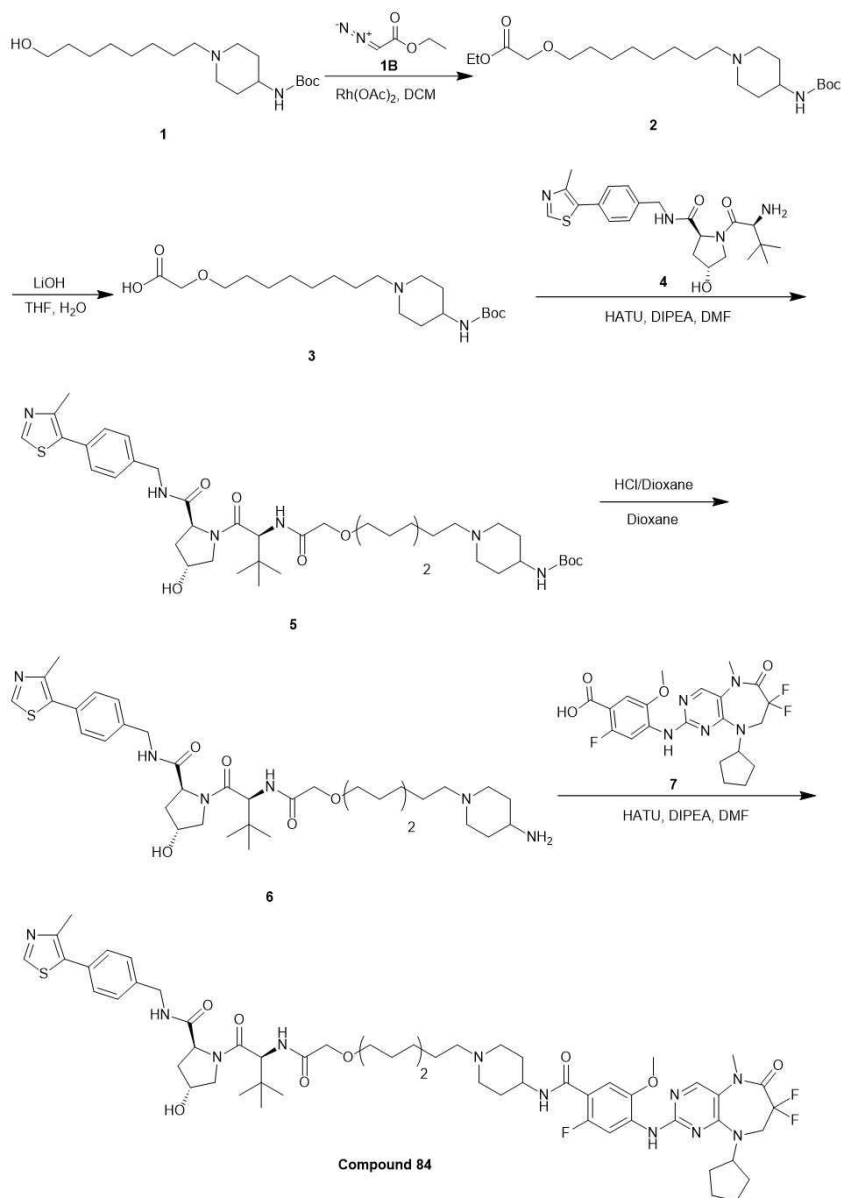
[1138]

[1139] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (31.7 mg, 25.34 μmol , 9.83% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1140] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1238.9$

[1141] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 3.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 3H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 13H), 3.50 - 3.46 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 6H), 1.76 - 1.52 (m, 10H), 0.94 (s, 9H)

[1142] 실시예 84. (2S,4R)-1-((S)-2-(2-((8-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[1143]

[1144] 단계 1: 에틸 2-((8-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세테이트 (2)의 합성

[1145] DCM (50 mL) 내 tert-부틸 (1-(8-히드록시옥틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (5.5 g, 16.74 mmol)와 Rh(OAc)₂ (37.00 mg, 167.43 μmol)의 용액에 DCM (10 mL) 내 에틸 2-디아조아세테이트 (2.48 g, 21.77 mmol, 2.28 mL)의 용액을 0 °C에서 적가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질 대부분이 남아 있음을 확인하였다. 반응 혼합물에 다른 부분의 Rh (OAc)₂ (185.01 mg, 837.17 μmol)를 25 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. LCMS로 76%의 원하는 분자량을 확인하였다. 혼합물 용액을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1000 mesh silica gel, eluted with Petroleum ether/Ethyl acetate= 10/1 to 0/1)로 정제하여 황색 오일의 에틸 2-((8-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세테이트 (4.5 g, crude)를 얻고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1146] MS(M+H)⁺=415.2

[1147] 단계 2: 2-((8-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세트산 (3)의 합성

[1148] THF (30 mL) 및 H₂O (30 mL) 내 에틸 2-((8-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세테이트 (4.5 g, 10.85 mmol), LiOH (519.89 mg, 21.71 mmol)의 혼합물을 45 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음을 확인하였다. 반응 용액을 농축하여 유기상을 제거하였다. 잔여 수성 용액을 EtOAc (50 mL x 3)로 세척하였다. 1M HCl 수성 용액을 첨가하여 현탁액의 pH를 6으로 조정하였다. 수성층을

EtOAc (50 mL x 4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 조 생성물을 역상 HPLC (0.1% NH₃.H₂O condition, MeCN/H₂O)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.8 g, 4.66 mmol, 42.90% yield, 100% purity)을 수득하고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1149] MS (M - H)⁺ = 385.4

[1150] 단계 3: tert-부틸 (1-(8-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)옥틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (5)의 합성

[1151] DMF (5 mL) 내 2-((8-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세트산 (300 mg, 776.15 μmol)의 용액에 HATU (442.67 mg, 1.16 mmol) 및 DIPEA (300.93 mg, 2.33 mmol, 405.56 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물에 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (289.98 mg, 620.92 μmol, 0.8 eq, HCl)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 63 %의 피크를 확인하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (20 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0-100% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 100 mL/min; Eluent of 0-50% Ethyl acetate / Methanol gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 갈색 오일의 표제 화합물 (0.5 g, crude)을 수득하고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1152] MS(M+H)⁺=799.4

[1153] 단계 4: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-((8-(4-아미노피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (6)의 합성

[1154] 디옥산 (2 mL) 내 tert-부틸 (1-(8-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에톡시)옥틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (0.5 g, 625.73 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL, 63.93 eq)을 25 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25 °C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물 용액을 감압 하에서 농축하여 갈색 고체의 표제 화합물 (380 mg, crude, HCl)을 수득하고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1155] MS(M+H)⁺=699.4

[1156] 단계 5: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-((8-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (화합물 84)의 합성

[1157] DMF (5 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (70 mg, 150.40 μmol)의 용액에 HATU (85.78 mg, 225.60 μmol) 및 DIPEA (58.31 mg, 451.20 μmol, 78.59 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물에 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-((8-(4-아미노피페리딘-1-일)옥틸)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (110.61 mg, 150.40 μmol, HCl)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물 용액을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5μm; mobile phase: [water (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 58% - 88%, 10 min)로 정제하고 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (22.9 mg, 19.18 μmol, 12.75% yield, 96% purity)을 수득하였다.

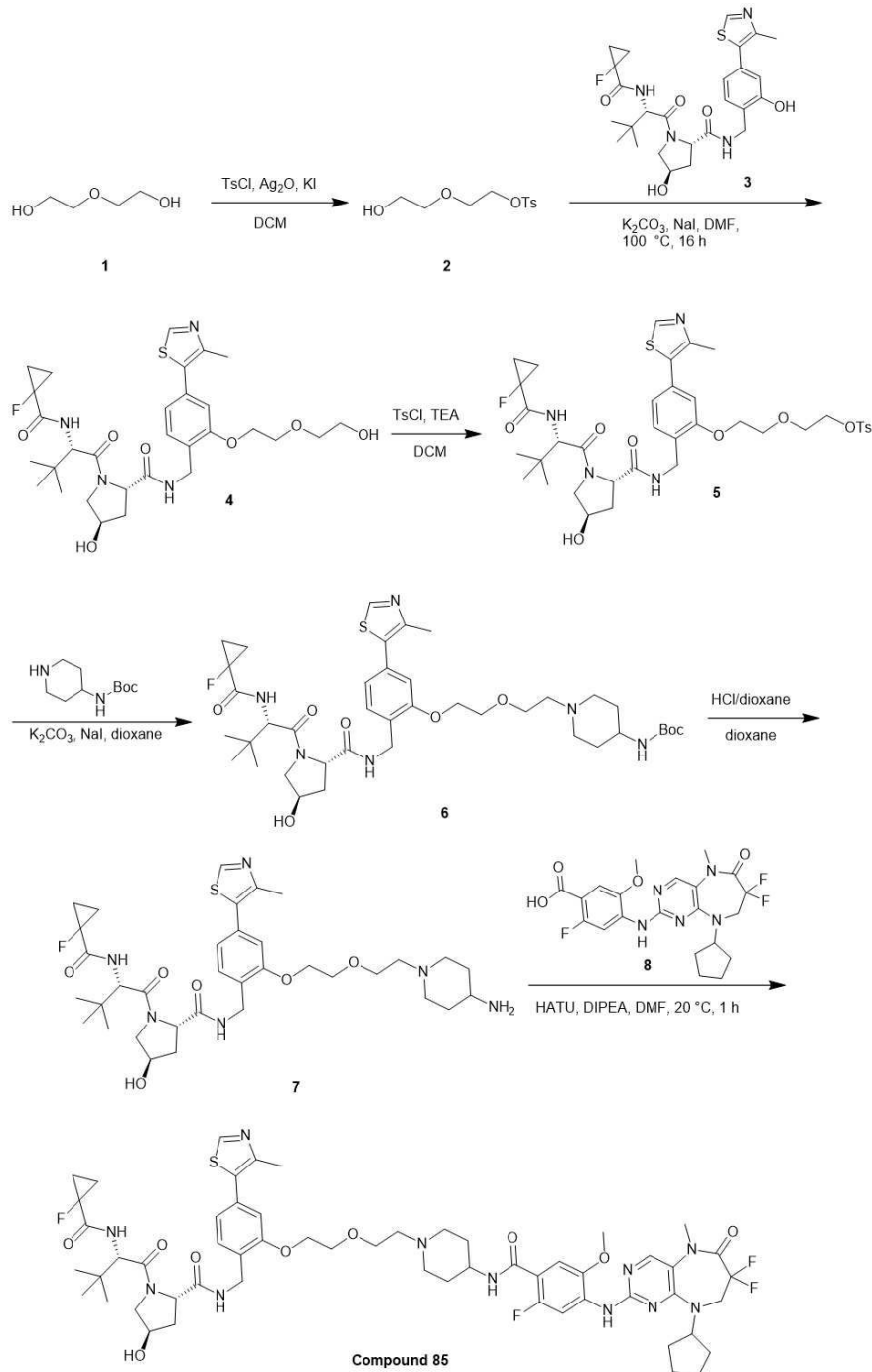
[1158] MS(M+H)⁺=1146.4

[1159] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.98 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.17 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 3.4, 7.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.07 (m, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 5H), 3.77 - 3.55 (m, 3H), 3.50 - 3.45 (m,

2H), 2.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 4H), 2.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.43 (m, 9H), 1.40 - 1.31 (m, 4H), 1.30 - 1.15 (m, 7H), 0.94 (s, 9H).

[1160]

실시예 85. (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판-1-카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[1161]

[1162]

단계 1: 2-(2-(히드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (3)의 합성

[1163]

DCM (200 mL) 내 2,2'-옥시디에탄올 (20 g, 188.47 mmol, 17.86 mL)의 용액에 TosCl (35.93 g, 188.47 mmol), KI (6.26 g, 37.69 mmol) 및 산화은 (65.51 g, 282.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과하고 여과된 케이크를 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (120 g

SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~100% Ethyl acetate/Petroleum ether to 0~50% MeOH/EtOAc gradient @ 80 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (27.1 g, 104.11 mmol, 55.24% yield)을 수득하였다.

[1164] MS(M+H)⁺=261.1.

[1165] 단계 2: (2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (4)의 합성

[1166] DMF (10 mL) 내 (2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (500 mg, 938.74 μmol)와 2-(2-히드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (293 mg, 1.13 mmol)의 용액에 NaI (70.35 mg, 469.37 μmol) 및 K₂CO₃ (389.23 mg, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H₂O (10 mL) 및 소금물 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (5 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 50~100% Ethyl acetate/Petroleum ether to 0~20% MeOH/EtOAc gradient @ 50 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (460 mg, 741.06 μmol, 78.94% yield)을 수득하였다.

[1167] MS(M+H)⁺=621.4.

[1168] 단계 3: 2-(2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (5)의 합성

[1169] DCM (8 mL) 내 (2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (510 mg, 821.61 μmol)의 용액에 TEA (501.63 mg, 4.96 mmol, 690 μL) 및 DCM (2 mL) 내 TosCl (469.91 mg, 2.46 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. TLC (Ethyl acetate:Methanol=10:1)로 원하는 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (5 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 20~100% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 50 mL/min)로 정제하고 백색 고체의 표제 화합물 (0.3 g, 387.14 μmol, 47.12% yield)을 수득하였다.

[1170] MS(M+H)⁺=775.6.

[1171] 단계 4: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (6)의 합성

[1172] 디옥산 (6 mL) 내 2-(2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (300 mg, 387.14 μmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (74 mg, 369.49 μmol)의 용액에 NaI (5.80 mg, 38.71 μmol) 및 K₂CO₃ (160.51 mg, 1.16 mmol)를 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (5 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~100% MeOH/Ethyl acetate gradient @ 50 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (280 mg, 348.70 μmol, 90.07% yield)을 수득하였다.

[1173] MS(M+H)⁺=803.8.

[1174] 단계 5: (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드 (7)의 합성

[1175] 디옥산 (4 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (280 mg, 348.70 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 4 mL)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 처리 후 LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농

축하여 황색 고체의 표제 화합물 (260 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.

[1176] MS(M+H)⁺=703.7.

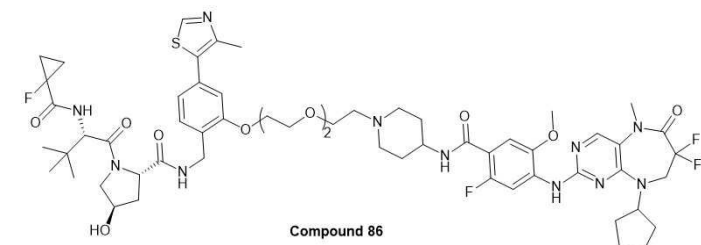
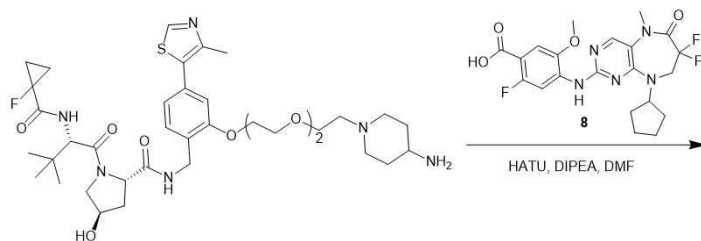
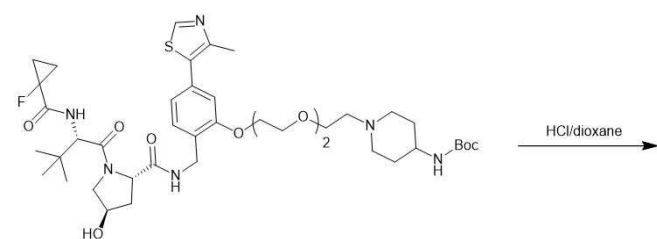
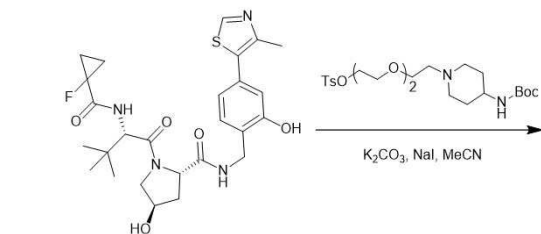
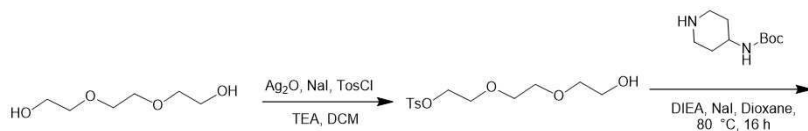
[1177] 단계 6: (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드(8)의 합성

[1178] DMF (1 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (60 mg, 128.91 μmol)의 용액에 HATU (74 mg, 194.62 μmol) 및 DIPEA (37.10 mg, 287.06 μmol, 50 μL)를 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 그 다음 DMF (1 mL) 내 (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드 (120 mg, 137.00 μmol, HCl salt)와 DIPEA (44.52 mg, 344.47 μmol, 60 μL)의 용액을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 H₂O (10 mL) 및 소금물 (10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um; mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 49%-79%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (32.0 mg, 26.43 μmol, 20.50% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1179] MS(M+H)⁺=1150.5

[1180] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.98 (s, 1H), 8.49 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.17 - 5.14 (m, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.59 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.51 (br t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 4.07 (br t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (br d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 4H), 3.33 - 3.33 (m, 3H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 4H), 2.00 - 1.89 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 2H), 0.95 (s, 9H).

[1181] 실시예 86. (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판-1-카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[1182]

[1183]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (49.5 mg, 37.72 μmol , 29.26% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[1184]

MS(M+H)⁺=1193.6

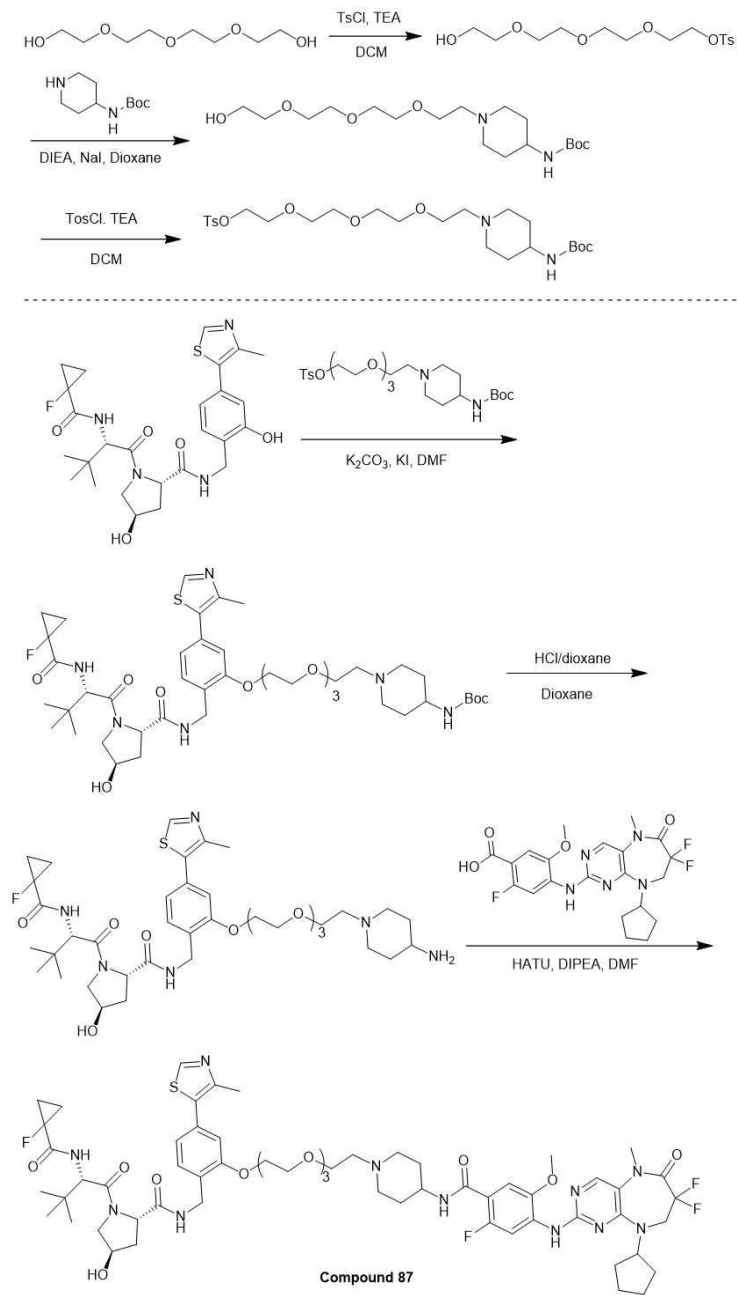
[1185]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.97 (s, 1H), 8.49 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 3H), 4.07 (br t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 6H), 3.56 - 3.41 (m, 6H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.42 - 2.51 (m, 4H), 2.07 (br d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.95 (br d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.45 (m, 7H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.21 (br dd, *J* = 3.6, 8.8 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H).

[1186]

실시예 87. (2*S*,4*R*)-*N*-(2-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5*H*-피리미도[4,5-*b*][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)에톡시)에

특시)에특시)에특시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판-1-카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드의 합성



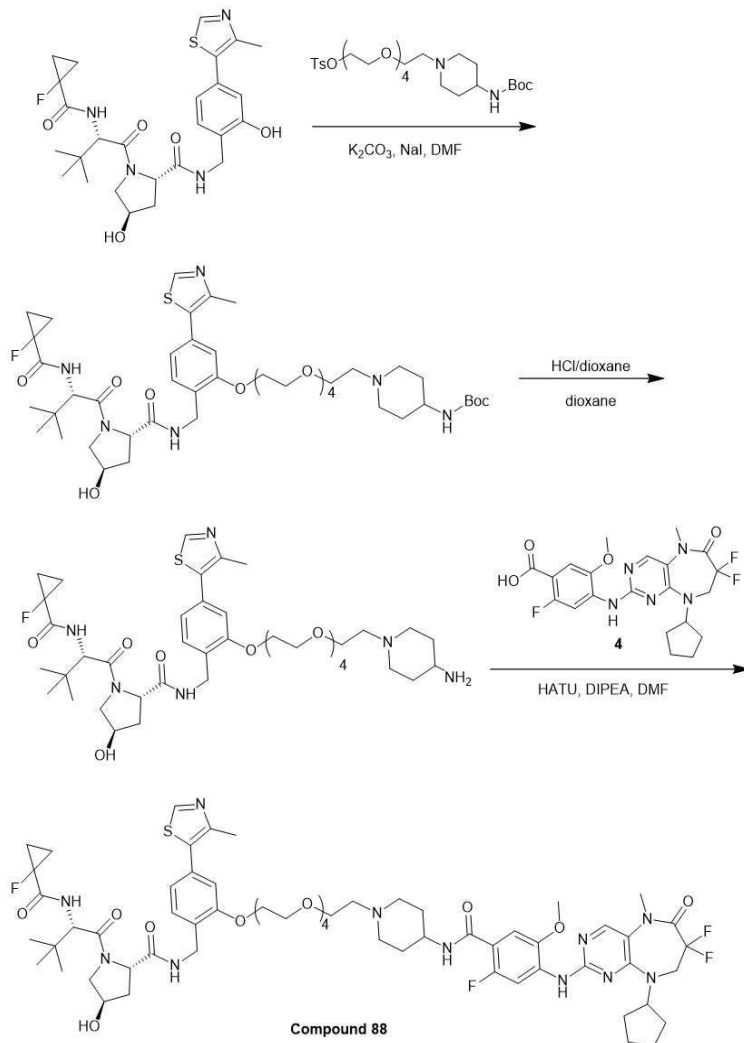
[1187]

[1188] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (15.5 mg, 11.26 μmol , 6.55% yield, 90% purity)을 수득하였다.

[1189] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1238.7$

[1190] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.90 - 4.75 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 4.08 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 4H), 3.79 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 7H), 2.82 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 5H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.22 - 1.19 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).

[1191] 실시예 88. (2S,4R)-N-(2-((14-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판-1-카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드의 합성



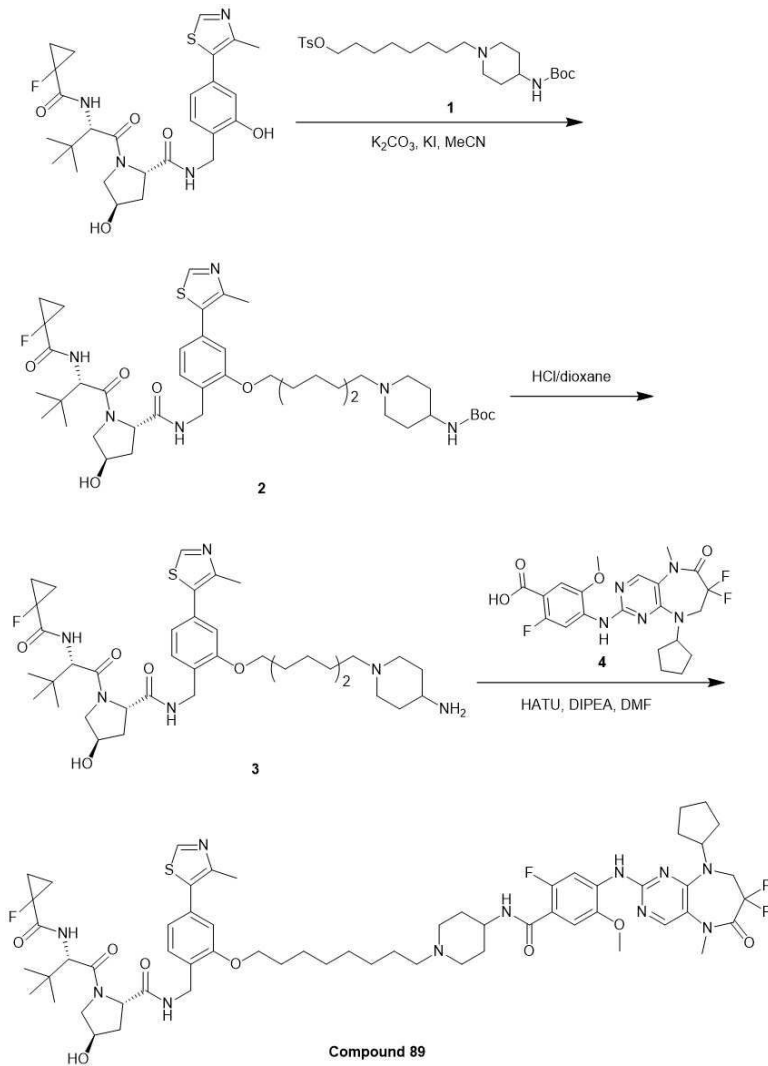
[1192]

[1193] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (16 mg, 11.73 μmol , 10.65% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[1194] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1283.2$

[1195] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.97 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31- 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.98- 6.94 (m, 1H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.59 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 3H), 4.07 (br t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 11H), 3.30 (s, 3H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.47 - 2.44 (m, 5H), 2.11 - 1.89 (m, 8H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.47 (m, 5H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 0.95 (s, 9H).

[1196] 실시예 89. (2S,4R)-N-(2-((8-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판-1-카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드의 합성



- [1197]
- [1198] 단계 1: tert-부틸 (1-(8-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)옥틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (2)의 합성
- [1199] MeCN (2mL) 내 (2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (0.5 g, 938.74 μmol)와 8-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)옥틸 4-메틸벤젠설포네이트 (589.04 mg, 1.22mmol)의 용액에 K₂CO₃ (259.48 mg, 1.88mmol) 및 NaI (70.36 mg, 469.37 μmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. LCMS로 33 %의 반응물이 남아있음을 확인하였다. 추가로 8-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)피페리딘-1-일)옥틸 4-메틸벤젠설포네이트 (543.74 mg, 1.12 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그 래피 (25 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~100% Ethyl acetate/Petroleum ethergradient @ 50mL/min; Eluent of 0~20% Methanol/Ethyl acetate @ 100mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (0.6 g, crude)을 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [1200] MS(M+H)⁺=843.7
- [1201] 단계 2: (2S,4R)-N-(2-(((8-(4-아미노피페리딘-1-일)옥틸)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드 (3)의 합성
- [1202] 디옥산 (5mL) 내 tert-부틸 (1-(8-(2-(((2S,4R)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)옥틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (0.6 g, 711.66 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 15mL)을 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 0.5 시간

동안 교반하였다. TLC (Ethyl acetate:Methanol=10:1; Rf=0)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 신규 스폿이 형성되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (0.9 g, crude, HCl salt)을 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1203] MS(M+H)⁺=743.7

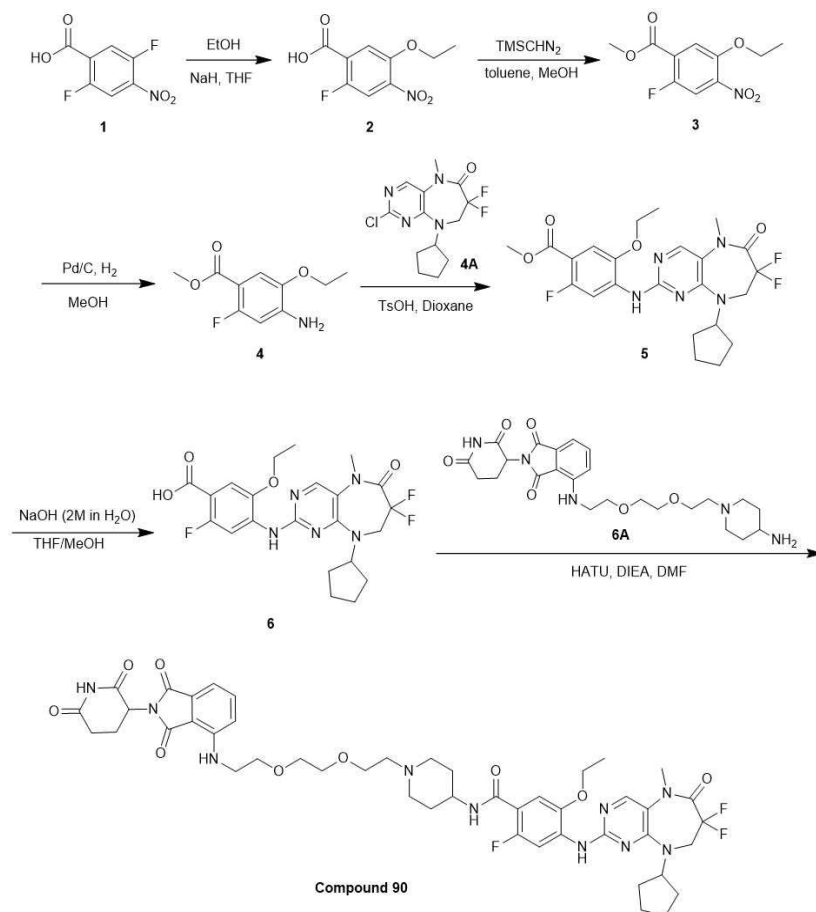
[1204] 단계 3: (2S,4R)-N-(2-((8-(4-(4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)피페리딘-1-일)옥틸)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드 (화합물 89)의 합성

[1205] DMF (2mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (60 mg, 128.91 μmol)의 용액에 HATU (122.54 mg, 322.27 μmol) 및 DIPEA (33.32 mg, 257.82 μmol, 44.91 μL)를 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 그 다음 DMF (2mL) 내 (2S,4R)-N-(2-((8-(4-아미노피페리딘-1-일)옥틸)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(1-플루오로시클로프로판카복사미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드 (120.57 mg, 154.69 μmol, HCl salt)의 용액 및 DIPEA (33.32 mg, 257.82 μmol, 44.91 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 주 피크를 확인하였다. 혼합물 용액을 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um; mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 62% - 92%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (58.4 mg, 47.10 μmol, 36.53% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1206] MS(M+H)⁺=1190.9

[1207] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.97 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.33 - 8.18 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 3.4, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 5.17 (br s, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 3H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.42 (m, 2H), 2.80 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 5H), 1.84 - 1.49 (m, 13H), 1.48 - 1.18 (m, 15H), 0.95 (s, 9H).

[1208] 실시예 90. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-5-에톡시-2-플루오로벤즈아미드)의 합성



[1209]

[1210]

단계 1: 5-에톡시-2-플루오로-4-니트로벤조산 (2)의 합성

[1211]

THF (10 mL) 내 에탄올 (499.02 mg, 10.83 mmol, 633.27 μ L)의 용액에 NaH (787.71 mg, 19.69 mmol, 60% purity in mineral oil)를 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF (10 mL) 내 2,5-디플루오로-4-니트로벤조산 (2 g, 9.85 mmol)의 용액을 천천히 0 °C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 15 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 낮은 극성의 하나의 주 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (50 mL)를 첨가하여 킨칭하고, HCL 용액 (1M)으로 pH를 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (80 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (100 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 회색 고체의 표제 화합물 (2.4 g, 9.74 mmol, 98.91% yield, 93% purity)을 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1212]

단계 2: 메틸 5-에톡시-2-플루오로-4-니트로벤조에이트 (3)의 합성

[1213]

톨루엔 (30 mL) 내 5-에톡시-2-플루오로-4-니트로벤조산 (2.4 g, 9.74 mmol, 93% purity)의 용액에 톨루엔 (6 mL) 및 MeOH (6 mL) 내 TMSCHN₂ (2 M, 7.30 mL)의 용액을 천천히 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 2/1)로 미량의 출발 물질이 남아 있음과 낮은 극성의 하나의 주 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (80 mL)를 첨가하여 킨칭한 다음, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (150 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (25 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 12~50% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 65 mL/min)로 정제하여 갈색 고체의 표제 화합물 (1.1 g, 4.52 mmol, 46.44% yield)을 수득하였다.

[1214]

단계 3: 메틸 4-아미노-5-에톡시-2-플루오로벤조에이트 (4)의 합성

[1215]

MeOH (20 mL) 내 메틸 5-에톡시-2-플루오로-4-니트로벤조에이트 (1.1 g, 4.52 mmol)의 용액에 Pd/C (600 mg,

10% purity)를 N₂ 대기 하에서 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고 H₂로 3 차례 퍼징하고, 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 H₂ 대기 (15 psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 반응물 완전히 소모되었음과 80%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 갈색 고체의 표제 화합물 (940 mg, 3.53 mmol, 77.98% yield, 80% purity)을 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1216] MS(M+H)⁺=214.2.

[1217] 단계 4: 메틸 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-에톡시-2-플루오로벤조에이트 (5)의 합성

[1218] 1,4-디옥산 (8 mL) 내 2-클로로-9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-6(7H)-온 (300 mg, 947.17 μmol), 메틸 4-아미노-5-에톡시-2-플루오로벤조에이트 (378.64 mg, 1.42 mmol, 80% purity) 및 TsOH (326.21 mg, 1.89 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 13%의 반응물이 남아 있음과 39%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 상기 혼합물에 메틸 4-아미노-5-에톡시-2-플루오로-벤조에이트 (126.21 mg, 473.59 μmol, 80% purity), 이어서 TsOH (163.10 mg, 947.17 μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 37%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um;mobile phase: [water(10 mM NH₄HCO₃)-ACN];B%: 60%-90%, 10 min)로 정제하고, 용리액을 동결건조하여 갈색 고체의 표제 화합물 (80 mg, 162.11 μmol, 17.12% yield)을 수득하였다.

[1219] MS(M+H)⁺=494.3.

[1220] 단계 5: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-에톡시-2-플루오로벤조산 (6)의 합성

[1221] THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 내 메틸 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-에톡시-2-플루오로벤조에이트 (80 mg, 162.11 μmol)의 용액에 NaOH (2 M in H₂O, 2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 90%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 HCl 용액 (1 M)을 첨가하여 켈칭하고 pH를 5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축하여 갈색 고체의 표제 화합물 (310 mg, 646.57 μmol, 398.84% yield)을 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1222] MS(M+H)⁺=480.1.

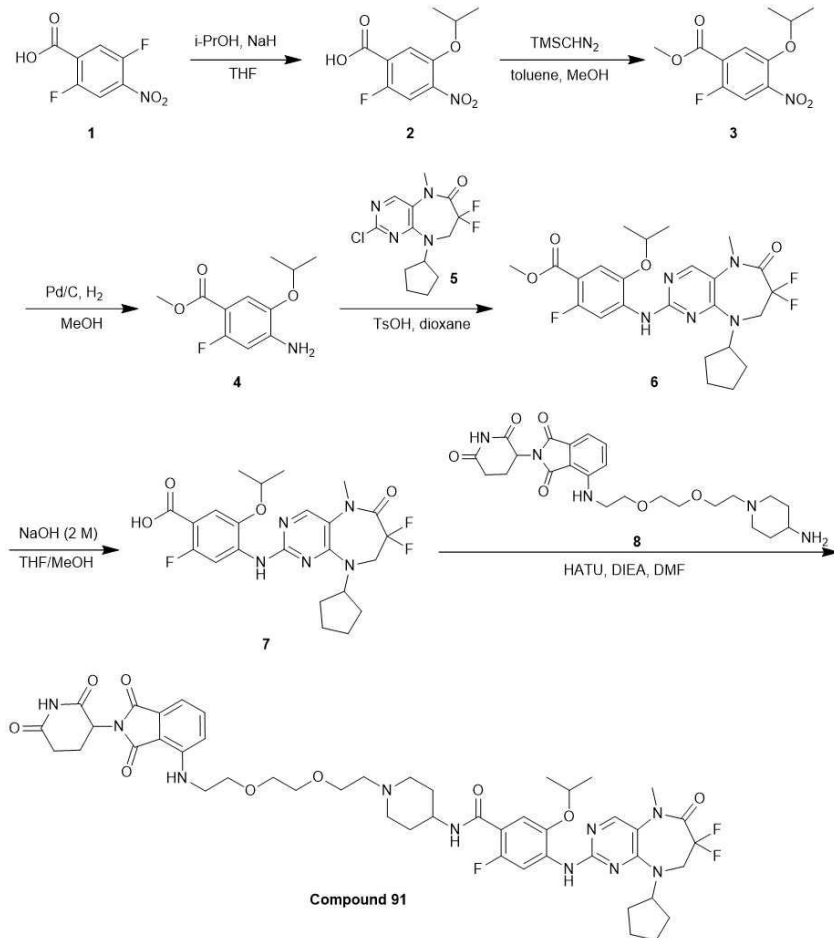
[1223] 단계 6: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-5-에톡시-2-플루오로벤즈아미드 (화합물 90)의 합성

[1224] DMF (2 mL) 내 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (65 mg, 115.97 μmol, 2HCl salt), 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-에톡시-2-플루오로벤조산 (233.54 mg, 487.09 μmol) 및 HATU (66.15 mg, 173.96 μmol)의 용액에 DIEA (89.93 mg, 695.85 μmol, 121.20 μL)를 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 17%의 반응물이 남아 있음과 33%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 상기 혼합물에 4-[2-[2-[2-(4-아미노-1-피페리딜)에톡시]에톡시]에틸아미노]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온 (13.00 mg, 23.19 μmol, 2HCl salt)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다른 배치 (20 mg)와 합쳤다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um;mobile phase: [water(10 mM NH₄HCO₃)-ACN];B%: 36%-69%, 10 min), 이어서 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um;mobile phase: [water(0.225%FA)-ACN];B%: 18%-48%, 10 min)로 정제하고, 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (29.2 mg, 29.54 μmol, 25.47% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1225] MS(M+H)⁺=949.6.

[1226] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.35 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.60 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.03 - 4.69 (m, 2H), 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.92 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 6H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 5H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.54 - 1.45 (m, 3H).

[1227] 실시예 91. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-이소프로폭시벤즈아미드)의 합성



[1228]

[1229] 단계 1 내지 5는 상기 반응식에 따라 수행된다.

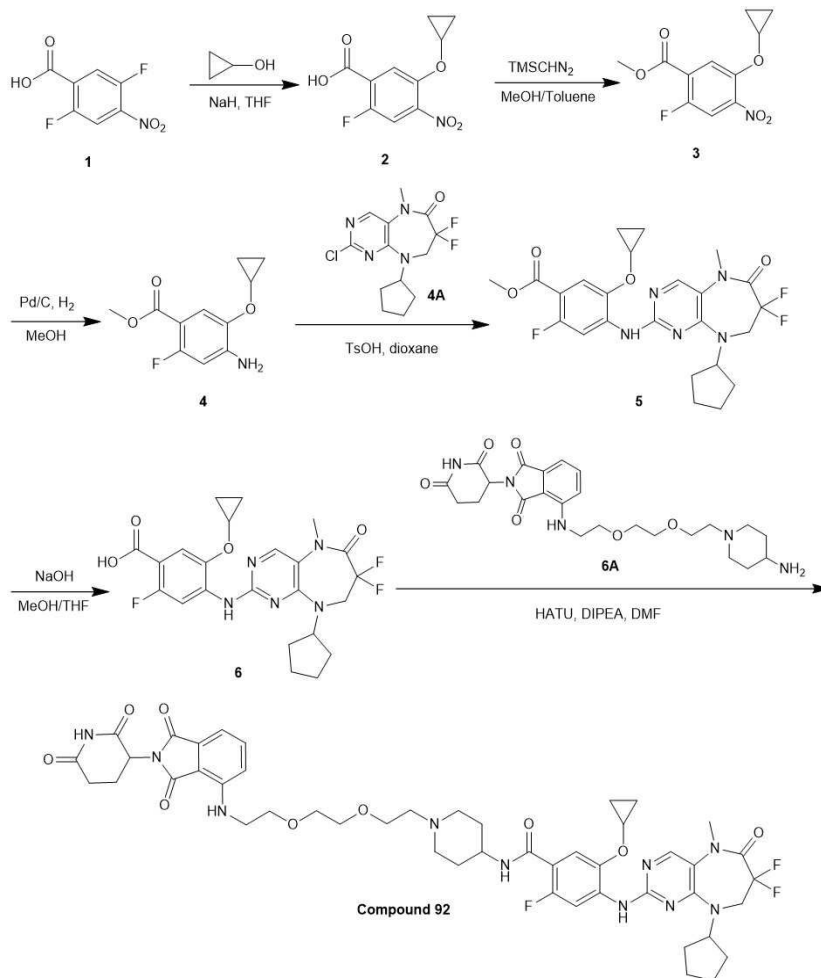
[1230] 단계 6: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-이소프로폭시벤즈아미드 (화합물 91)의 합성

[1231] DMF (3 mL) 내 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-이소프로폭시벤즈아미드 (306.93 mg, 621.98 μmol), 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (83 mg, 148.09 μmol , 2HCl salt) 및 HATU (84.46 mg, 222.14 μmol)의 용액에 DIEA (95.70 mg, 740.45 μmol , 128.97 μL)를 첨가하고, 혼합물을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 82%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge BEH C_{18} 150*25 mm*5 μm ; mobile phase: [water (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 53% - 83%, 10 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (38.4 mg, 38.28 μmol , 25.85% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1232] MS(M+H)⁺=963.6.

[1233] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.35 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J 1 = 8.3 Hz, J 2 = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.6, 14.9 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 2H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.92 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 8H), 3.48 - 3.47 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.27 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 9H), 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

[1234] 실시예 92. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-시클로프로폭시-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드)의 합성



[1235]

[1236] 단계 1 내지 5는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1237] 단계 6: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-시클로프로폭시-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드(화합물 92)의 합성

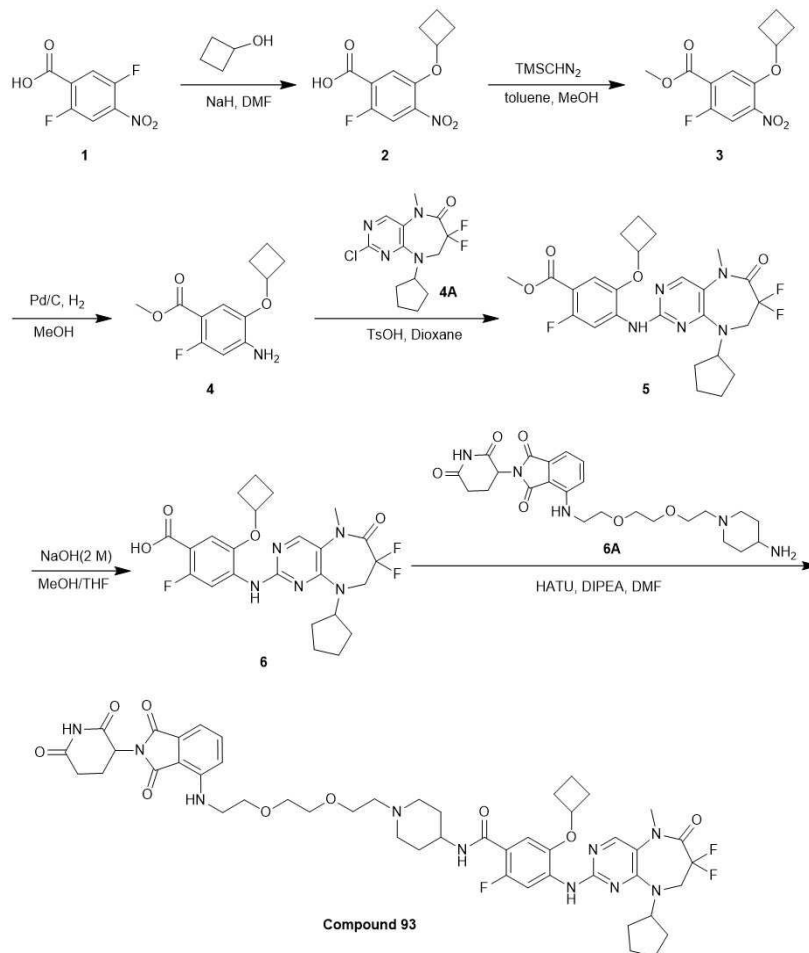
[1238] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-시클로프로폭시-2-플루오로벤조산 (180 mg, 366.25 μmol)의 용액에 HATU (181.04 mg, 476.13 μmol) 및 DIPEA (236.68 mg, 1.83 mmol, 318.97 μL)를 첨가하고, 20 분 동안 교반한 후, 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (211.11 mg, 402.88 μmol, HCl salt)을 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (78%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc

(40 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 18% - 48%, 10 min) followed by prep-HPLC (Column: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 38% - 68%, 8 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (60 mg, 60.56 μmol, 16.54% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1239] MS(M+H)⁺=961.6

[1240] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.2, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 4H), 3.76 - 3.63 (m, 8H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.02 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.94 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.63 (m, 8H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 2H).

[1241] 실시예 93. 5-시클로부톡시-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도 [4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드)의 합성



[1242]

[1243] 단계 1 내지 5는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1244] 단계 6: 5-시클로부톡시-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도 [4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤조산 (268.00 mg, 530.18 μmol)의 용액에 HATU (262.07

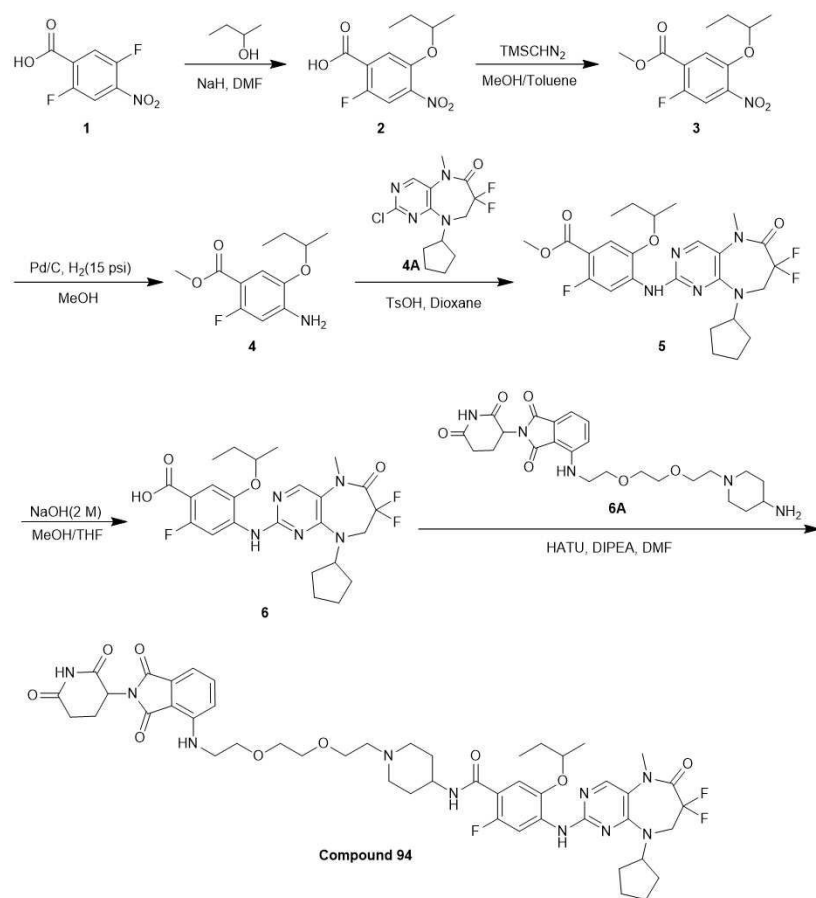
[1245] DMF (4 mL) 내 5-시클로부톡시-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도 [4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로벤조산 (268.00 mg, 530.18 μmol)의 용액에 HATU (262.07

mg, 689.23 μmol) 및 DIPEA (342.60 mg, 2.65 mmol, 461.73 μL)를 첨가하고, 20 분 동안 교반한 후, 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (305.60 mg, 583.20 μmol , HCl salt)을 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (87%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (40 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15 μm ; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 10 min), 이어서 prep-HPLC(Column: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ; mobile phase: [water (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 42% - 72%, 8 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (69.1 mg, 69.45 μmol , 13.10% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1246] MS(M+H)⁺=975.5

[1247] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.40 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.1, 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 6H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.00 (br d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.33 - 2.20 (m, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.00 - 1.52 (m, 13H).

[1248] 실시예 94. 5-(sec-부톡시)-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도 [4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드)의 합성



[1249]

[1250] 단계 1 내지 5는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1251] 단계 6: 5-(sec-부톡시)-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도 [4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-

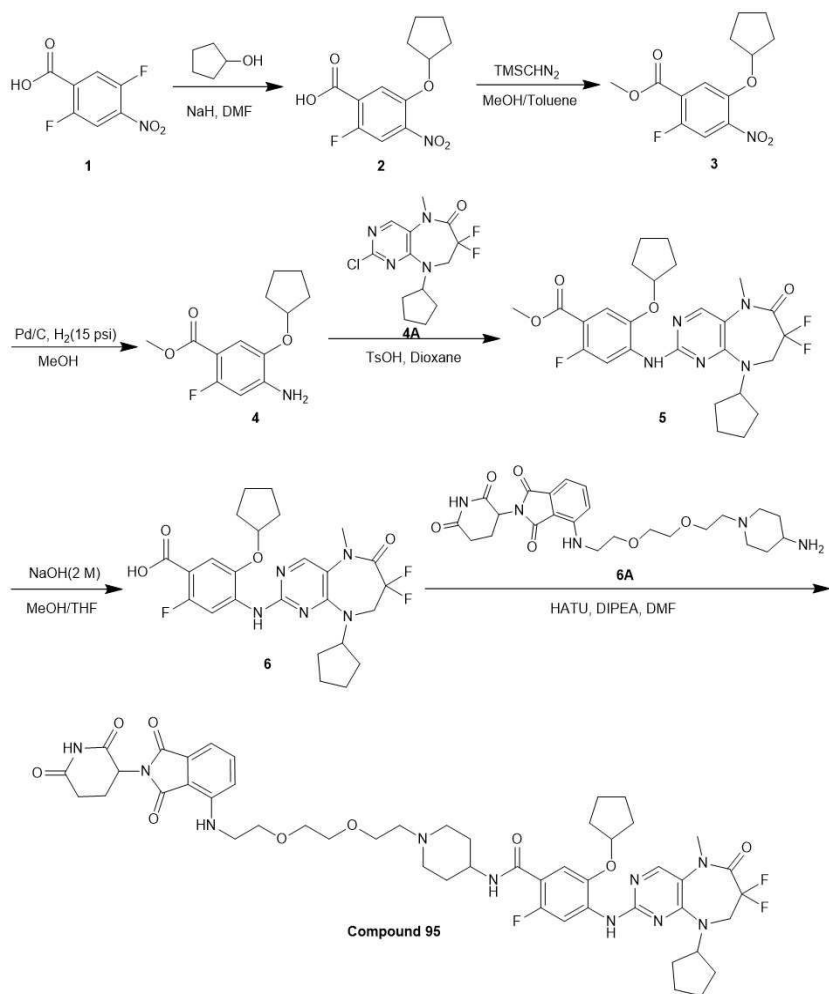
일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드(화합물 94)의 합성

[1252] DMF (8 mL) 내 5-(sec-부톡시)-4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로벤조산 (180 mg, 354.68 μmol)의 용액에 HATU (175.32 mg, 461.08 μmol) 및 DIPEA (229.19 mg, 1.77 mmol, 308.88 μL)를 첨가하고, 20 분 동안 교반한 후, 4-((2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (204.44 mg, 390.14 μmol , HCl salt)을 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (67%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (40 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 10 min)로 정제하여 92%의 순도로 생성물 172.5 mg을 수득하였다. 기초적 이온 교환 수지로 처리하고 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (134.9 mg, 125.64 μmol , 35.42% yield, 91% purity)을 수득하였다.

[1253] MS(M+H)⁺=977.6

[1254] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.41 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.1, 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 6H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (br d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.97 (br d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.62 (m, 10H), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

[1255] 실시예 95. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-(시클로펜틸옥시)-N-(1-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드의 합성



[1256]

[1257]

단계 1 내지 5는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1258]

단계 6: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-(시클로펜틸옥시)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로벤즈아미드 (화합물 95)의 합성

[1259]

DMF (8 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-5-(시클로펜틸옥시)-2-플루오로벤조산 (108.00 mg, 207.89 μmol)의 용액에 HATU (102.76 mg, 270.25 μmol) 및 DIPEA (134.34 mg, 1.04 mmol, 181.05 μL)를 첨가하고, 20 분 동안 교반한 후, 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (119.83 mg, 228.67 μmol, HCl salt)을 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (84%)를 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (40 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC(Column: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 22% - 52%, 10 min)로 정제하였다. 생성물을 기초적 이온 교환 수지로 처리하고 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (64.7 mg, 59.53 μmol, 28.64% yield, 91% purity)을 수득하였다.

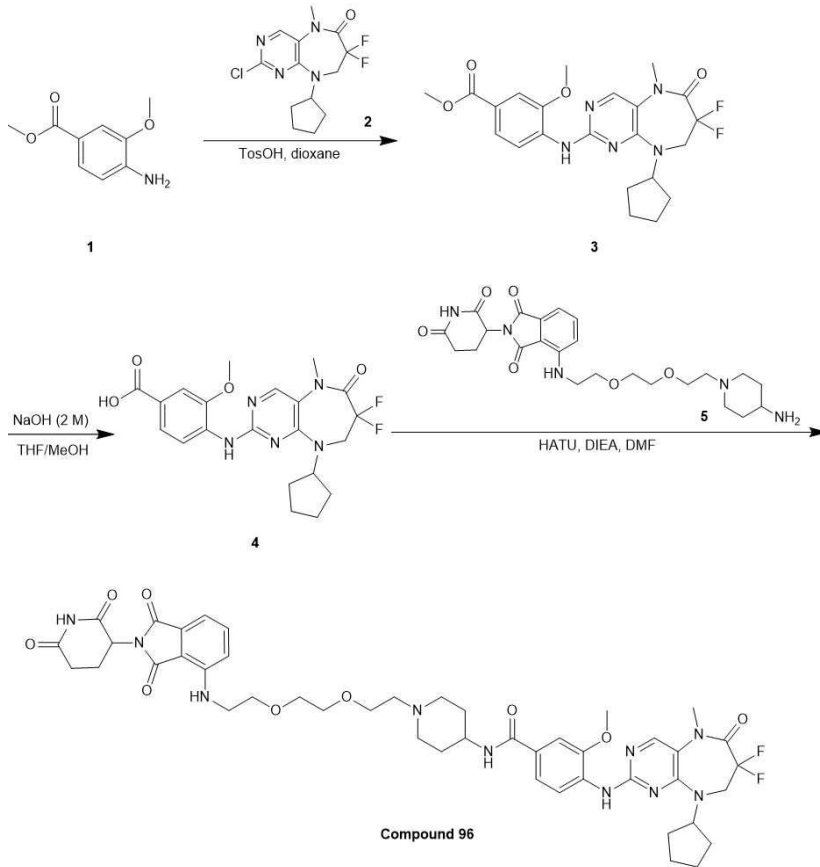
[1260]

MS(M+H)⁺=990.4

[1261]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.40 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.2, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.4, 12.5 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 2H), 4.07 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 8H), 3.59 - 3.48 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.55 - 2.34 (m, 2H), 2.17 - 1.64 (m, 21H).

[1262] 실시예 96. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-3-메톡시벤즈아미드)의 합성



[1263]

[1264] 단계 1: 메틸 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-3-메톡시벤조에이트 (3)의 합성

[1265] 1,4-디옥산 (10 mL) 내 메틸 4-아미노-3-메톡시벤조에이트 (514.85 mg, 2.84 mmol), 2-클로로-9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-6(7H)-온 (300 mg, 947.17 μmol) 및 TosOH (148.01 mg, 2.84 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 39%의 메틸 4-아미노-3-메톡시벤조에이트가 남아 있음과 55%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 생성된 혼합물에 NaHCO₃ 용액을 첨가하고 pH를 8로 조정하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~20% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 65 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (1 g, 1.76 mmol, 185.32% yield, 81% purity)을 수득하였다.

[1266] MS(M+H)⁺=462.3.

[1267] 단계 2: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-3-메톡시벤조산 (4)의 합성

[1268] THF (8 mL) 및 MeOH (8 mL) 내 메틸 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-3-메톡시벤조에이트 (900 mg, 1.54 mmol, 79% purity)의 용액에 NaOH (2 M in H₂O, 8 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 63%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 HCl 용액 (1 M)으로 산성화하여 pH를 5로 조정한 다음, H₂O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (160 mg,

318.26 μmol , 20.66% yield, 89% purity)을 수득하였다.

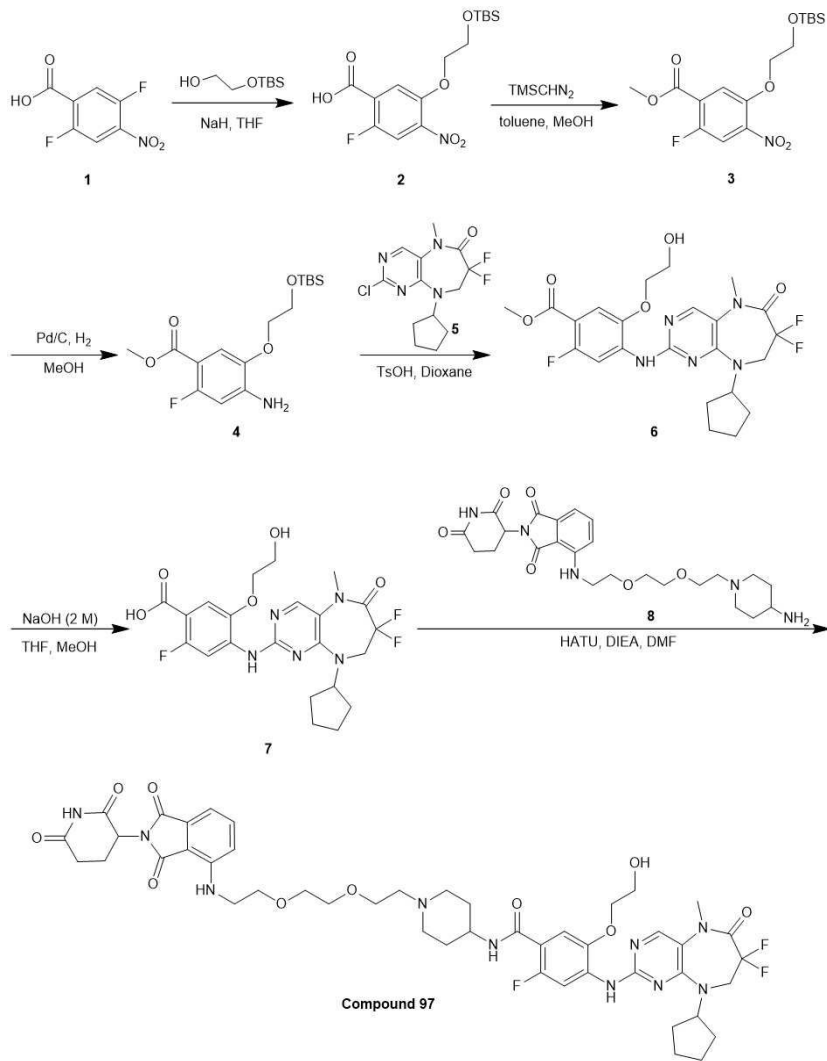
[1269] 단계 3: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-3-메톡시벤즈아미드 (화합물 96)의 합성

[1270] DMF (6 mL) 내 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-3-메톡시벤조산 (383.19 mg, 856.42 μmol)의 용액에 HATU (305.29 mg, 802.90 μmol) 및 DIEA (276.72 mg, 2.14 mmol, 372.93 μL)를 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 15 분 동안 교반한 다음, 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (300 mg, 535.27 μmol , 2HCl)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 68%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 prep-HPLP (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm ; mobile phase: [water (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 33% - 63%, 9 min), 이어서 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C_{18} 150*40 mm* 15 μm ; mobile phase: [water(0.225% FA) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 min)로 2 회 정제하고 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (71 mg, 75.88 μmol , 14.18% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1271] MS(M+H)⁺=917.5.

[1272] ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.90 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 6H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.50 (m, 9H).

[1273] 실시예 97. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-(2-히드록시에톡시)벤즈아미드의 합성



[1274]

[1275]

단계 1 내지 5는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1276]

단계 6: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-(2-히드록시에톡시)벤즈아미드 (화합물 97)의 합성

[1277]

DMF (5 mL) 내 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (200 mg, 356.84 μ mol, 2HCl salt), 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-(2-히드록시에톡시)벤조산 (210.47 mg, 356.84 μ mol, 84% purity) 및 HATU (203.52 mg, 535.27 μ mol)의 용액에 DIEA (161.42 mg, 1.25 mmol, 217.55 μ L)를 첨가하고, 혼합물을 15 $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 68%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex Gemini-NX C₁₈ 75*30 mm*3 μ m; mobile phase: [water (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 28% - 58%, 8 min)로 2 회, 이어서 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15 μ m; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 20% - 50%, 10 min)로 정제하고 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (40.7 mg, 40.49 μ mol, 11.35% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1278]

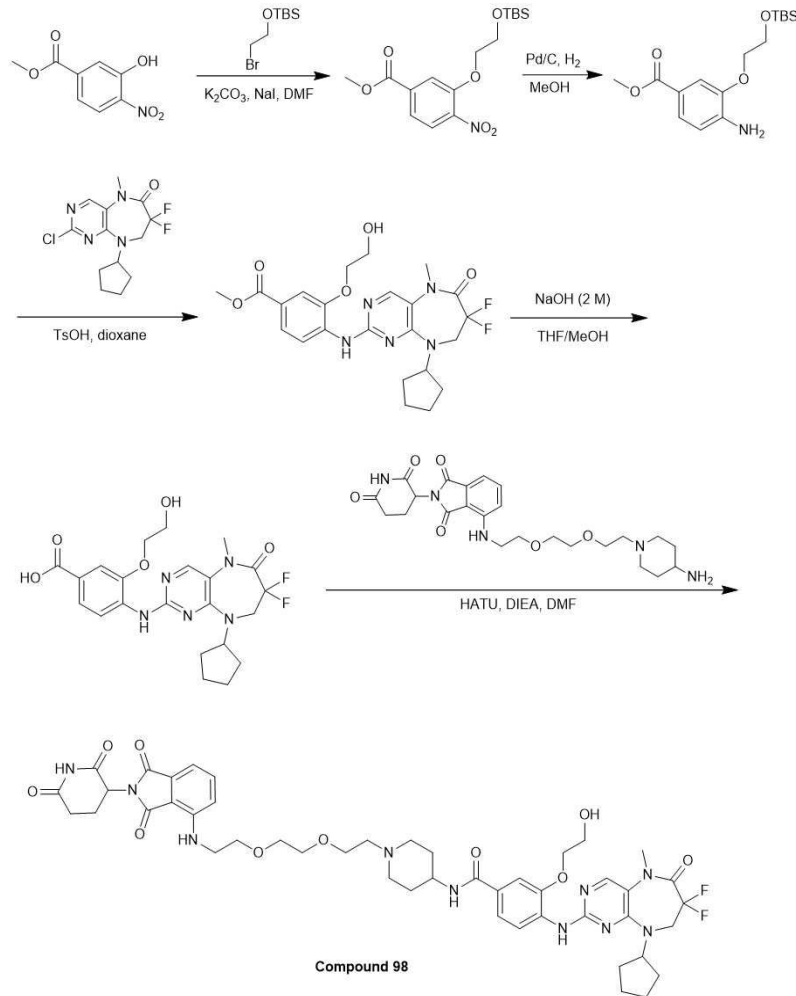
MS(M+H)⁺=965.7.

[1279]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.30 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.61(m, 1H), 6.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.00 - 4.81 (m, 2H), 4.20 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 3H), 3.91 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.73 3.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 6H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.39 (s,

3H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.31 - 1.97 (m, 9H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.62 - 1.59 (m, 4H).

[1280] 실시예 98. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-3-(2-히드록시에톡시)벤즈아미드)의 합성



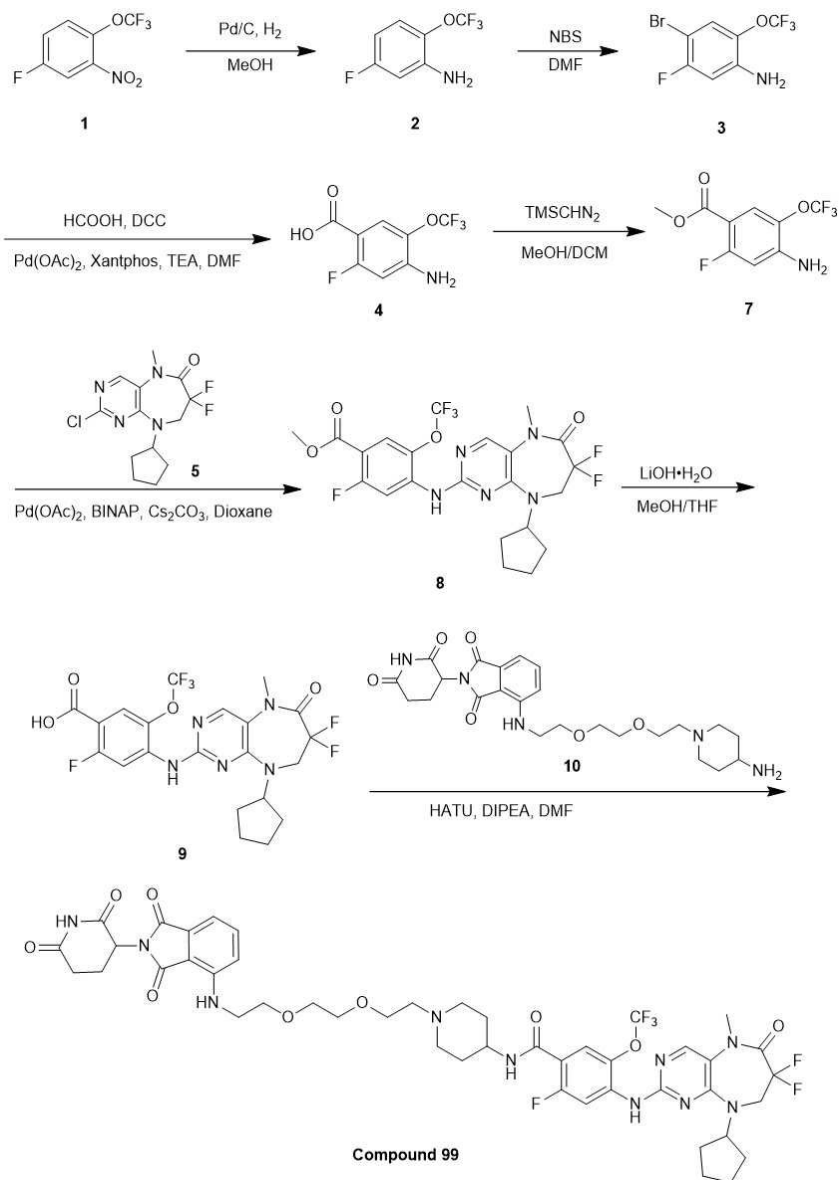
[1281]

[1282] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (57.5 mg, 59.50 μ mol, 11.12% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1283] MS(M+H)⁺=947.7.

[1284] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.3$ Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.94 - 4.78 (m, 2H), 4.18 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 3H), 3.87 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.63 (dt, $J = 11.2$ Hz, 5.1 Hz, 6H), 3.47 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.89 - 2.51 (m, 6H), 2.17 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.52 (m, 8H).

[1285] 실시예 99. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드)의 합성



[1286]

[1287] 단계 1: 5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린 (2)의 합성

[1288] MeOH (20 mL) 내 Pd/C (0.2 g, 10% purity)의 현탁액에 4-플루오로-2-니트로-1-(트리플루오로메톡시)벤젠 (2g, 8.89 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 H₂ (15 psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 소모되었음과 100%의 원하는 분자량을 확인하였다. 혼합물을 여과 및 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.4 g, 7.18 mmol, 80.76% yield)을 수득하였다.

[1289] MS(M+H)⁺ = 195.9

[1290] 단계 2: 4-브로모-5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린 (3)의 합성

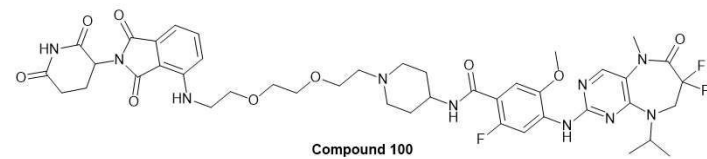
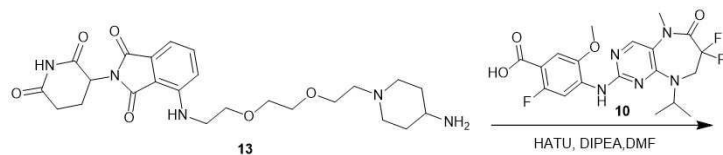
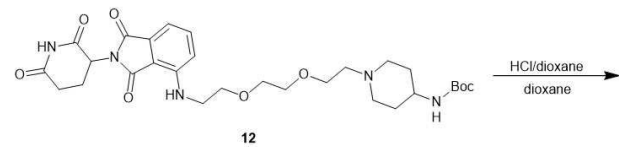
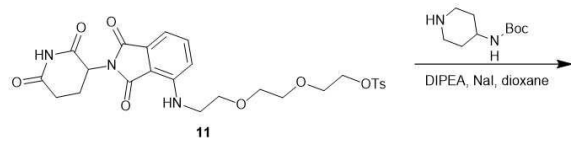
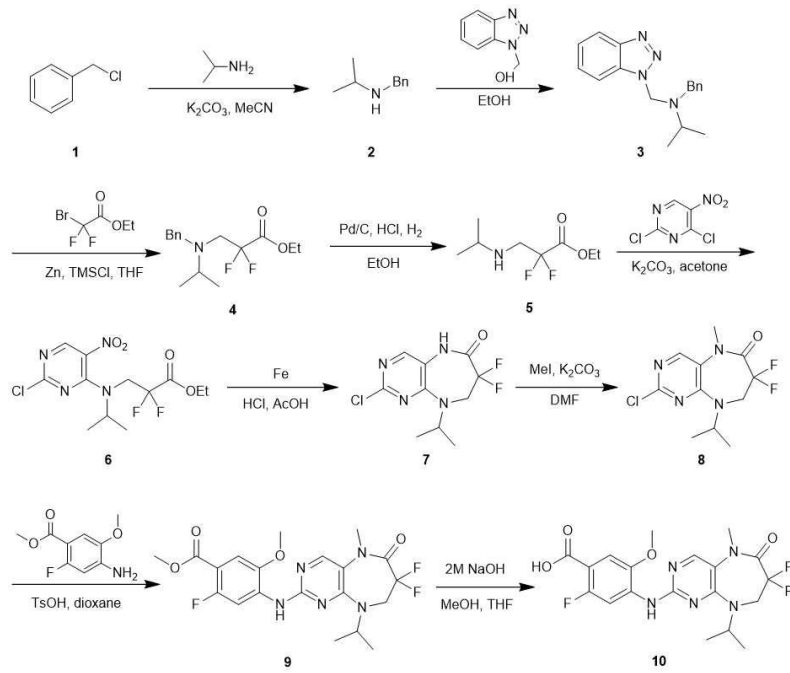
[1291] DMF (10 mL) 내 5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린 (0.8 g, 4.10 mmol)의 용액에 NBS (875.72 mg, 4.92 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC (Petroleum ether : Ethyl acetate = 5/1)로 출발 물질의 대부분이 소모되었음과 신규 스팟이 형성되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (50 mL)을 붓고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 겔 실리카 컬럼 (Petroleum ether : Ethyl acetate = 10/1)으로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.4 g, crude)을 수득하였다.

[1292] MS (M+H)⁺=274.1

[1293] 단계 3: 4-아미노-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (4)의 합성

- [1294] DMF (10 mL) 내 4-브로모-5-플루오로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린 (1 g, crude)의 용액에 DCC (1.51 g, 7.30 mmol, 1.48 mL), HCOOH (1.23 g, 25.55 mmol), Pd (OAc)₂ (81.93 mg, 364.95 μmol), Xantphos (211.17 mg, 364.95 μmol), TEA (738.58 mg, 7.30 mmol, 1.02 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물에 포화 aq. Na₂CO₃ (50 mL)를 붓고 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 제거하고, con. HCl로 수성층의 pH를 4로 조정하고 다음 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (540 mg, 2.26 mmol, 61.88% yield)을 수득하였다.
- [1295] MS(M+H)⁺=240.1
- [1296] 단계 4: 메틸 4-아미노-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조에이트 (7)의 합성
- [1297] DCM (3 mL) 및 MeOH (3 mL) 내 4-아미노-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (200 mg, 836.39 μmol)의 용액에 TMSCHN₂ (2 M, 1.2 mL)를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC (Petroleum ether : Ethyl acetate = 2:1)로 출발 물질이 소모되었음과 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (200 mg, crude)을 수득하였다.
- [1298] MS(M+H)⁺=253.8
- [1299] 단계 5: 메틸 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조에이트 (8)의 합성
- [1300] 디옥산 (20 mL) 내 2-클로로-9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-5,7,8,9-테트라히드로-6H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-6-온 (340 mg, 1.07 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (1.2 g, 3.68 mmol), BINAP (1.02 g, 1.64 mmol), Pd(OAc)₂ (100 mg, 445.41 μmol) 및 메틸 4-아미노-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조에이트 (298.92 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N₂ 대기 하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 17%의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/ Ethyl acetate = 10:1 - 2:1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (300 mg, 562.41 μmol, 52.39% yield)을 수득하였다.
- [1301] MS(M+H)⁺=534.0
- [1302] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 4.81 (quin, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 4H).
- [1303] 단계 6: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (9)의 합성
- [1304] THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 내 메틸 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조에이트 (200 mg, 374.94 μmol)의 용액에 LiOH·H₂O (157.34 mg, 3.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 주 피크 [M + H + H₂O]가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 잔여물을 수득하였다. 잔여물에 H₂O (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 30 mL (10 mL x 3)로 추출하고, HCl (1M)로 0 °C에서 수성상의 pH를 7로 천천히 조정하고 다음, 동결건조하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (190 mg, crude)을 수득하였다.
- [1305] MS(M+H+H₂O)⁺=538.4.
- [1306] 단계 7: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드 (화합물 99)의 합성

- [1307] DMF (4 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (80 mg, 154.03 μmol)의 용액에 HATU (151.71 mg, 399.00 μmol), DIPEA (150.09 mg, 1.16 mmol, 202.28 μL) 및 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (110 mg, 196.26 μmol , 2HCl)을 20 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 60 %의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 잔여물을 얻었다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150*50 mm*3 μm ; mobile phase: [water (0.225%FA) - ACN]; B%: 35% - 55%, 10 min, Column Temp: 30 °C), 이어서 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150*50 mm*3 μm ; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 35% - 55%, 10 min, Column Temp: 30 °C)로 정제하고, 이어서 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150*50 mm*3 μm ; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 30% - 50%, 10 min, Column Temp: 30 °C)로 재정제 및 동결건조하여 연노랑색 고체의 표제 화합물 (29.0 mg, 12.28 μmol , 7.97% yield, 92% purity, FA)을 수득하였다.
- [1308] MS (M+H)⁺ = 989.5.
- [1309] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.78 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.55 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 3H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 5H), 1.62 - 1.44 (m, 6H).
- [1310] 실시예 100. 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1311] 단계 1: N-벤질프로판-2-아민 (2)의 합성

[1314] MeCN (1000 mL) 내 클로로메틸벤젠 (55.00 g, 434.50 mmol, 50 mL)과 프로판-2-아민 (128.42 g, 2.17 mol, 186.65 mL)의 용액에 K₂CO₃ (180.16 g, 1.30 mol)를 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응이 완결되었음을 확인하고 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (56.5 g, 378.60 mmol, 87.14% yield)을 수득하였다.

[1315] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.44 - 7.19 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 2.80 - 2.50 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.03 - 0.98 (m, 6H).

[1316] 단계 2: N-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)메틸)-N-벤질프로판-2-아민 (3)의 합성

[1317] EtOH (150 mL) 내 N-벤질프로판-2-아민 (36.72 g, 246.06 mmol, 40.53 mL)의 용액에 벤조트리아졸-1-일메탄올 (36.7 g, 246.06 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응이 완결되었음을

확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 H₂O (200 mL)로 희석하고 EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (77 g, crude)을 수득하였다.

[1318] 단계 3: 에틸 3-(벤질(이소프로필)아미노)-2,2-디플루오로프로파노에이트 (4)의 합성

[1319] THF (500 mL) 내 Zn (23.32 g, 356.68 mmol)의 현탁액에 TMSCl (29.06 g, 267.51 mmol, 33.95 mL)을 적가하였다. 20 분 동안 교반한 후, 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트 (54.30 g, 267.51 mmol, 34.37 mL)를 0 °C에서 천천히 첨가하고 혼합물을 0 °C에서 20 분 동안 교반하고, -10 °C에서 식혔다. THF (250 mL) 내 N-(벤조트리아졸-1-일메틸)-N-벤질-프로판-2-아민 (50 g, 178.34 mmol)을 -10 °C에서 첨가하였다. 20 분 동안 25 °C까지 데운 후 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (100 g, crude)을 수득하였다.

[1320] MS(M+H)⁺=286.2

[1321] 단계 4: 에틸 2,2-디플루오로-3-(이소프로필아미노)프로파노에이트 (5)의 합성

[1322] EtOH (700 mL) 내 에틸 3-(벤질(이소프로필)아미노)-2,2-디플루오로프로파노에이트 (100 g, 350.47 mmol)의 용액에 Pd/C (10 g, 10% purity) 및 HCl (12 M, 14.60 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 H₂ (15 psi) 하에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물 (68 g, crude)을 수득하였다.

[1323] 단계 5: 에틸 3-((2-클로로-5-니트로피리미딘-4-일)(이소프로필)아미노)-2,2-디플루오로프로파노에이트 (6)의 합성

[1324] 아세톤 (500 mL) 내 에틸 2,2-디플루오로-3-(이소프로필아미노)프로파노에이트 (68 g, 348.35 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (57.80 g, 418.22 mmol) 및 2, 4-디클로로-5-니트로-피리미딘 (33.79 g, 174.17 mmol)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 5/1)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (11 g, 24.33 mmol, 6.98% yield, 78% purity)을 수득하였다.

[1325] MS(M+H)⁺=353.1

[1326] 단계 6: 2-클로로-7,7-디플루오로-9-이소프로필-8,9-디히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-6(7H)-온 (7)의 합성

[1327] AcOH (100 mL) 내 에틸 3-((2-클로로-5-니트로피리미딘-4-일)(이소프로필)아미노)-2,2-디플루오로프로파노에이트 (10 g, 28.35 mmol)의 용액에 Fe (9.50 g, 170.11 mmol) 및 HCl (12 M, 14.18 mL)을 첨가하고 혼합물을 85 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 파일릿 (2 g scale)과 합치고 여과 및 농축하였다. 잔여물을 NaHCO₃ (sat, aq. 300 mL)로 희석하고 생성된 혼합물을 EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (500mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 5/1)로 정제하여 회색 고체의 표제 화합물 (5.1 g, 18.06 mmol, 63.72% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1328] MS(M+H)⁺=277.1

[1329] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.0 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 1.19 - 1.17 (m, 6H).

[1330] 단계 7: 2-클로로-7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-6(7H)-온 (8)의 합성

[1331] DMF (50 mL) 내 2-클로로-7,7-디플루오로-9-이소프로필-8,9-디히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-6(7H)-온 (5.1 g, 18.43 mmol)과 K₂CO₃ (5.10 g, 36.87 mmol)의 혼합물에 MeI (2.88 g, 20.28 mmol, 1.26 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에

물 (200 mL)을 붓고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (4.5 g, 15.02 mmol, 81.46% yield, 97% purity)을 수득하였다.

- [1332] MS(M+H)⁺=291.1
- [1333] 단계 8: 메틸 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조에이트 (9)의 합성
- [1334] 디옥산 (20 mL) 내 2-클로로-7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-8,9-디히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-6(7H)-온 (1 g, 3.44 mmol)과 메틸 4-아미노-2-플루오로-5-메톡시-벤조에이트 (1.03 g, 5.16 mmol)의 용액에 TsOH (1.78 g, 10.32 mmol)를 첨가하고 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (100 mL)을 붓고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 2/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.5 g, 3.24 mmol, 94.25% yield, 98% purity)을 수득하였다.
- [1335] MS(M+H)⁺=454.2
- [1336] 단계 9: 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (10)의 합성
- [1337] THF (6 mL) 및 MeOH (6 mL) 내 메틸 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조에이트 (1.5 g, 3.31 mmol)의 용액에 NaOH (2 M, 6.00 mL, in water)를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 유기 용매를 농축하고 1 M HCl로 잔여물의 pH를 6으로 조정하였다. 현탁액을 여과하고 필터된 케이크를 수집하여 백색 고체의 표제 화합물 (590 mg, 1.34 mmol, 40.59% yield, 100% purity)을 수득하였다.
- [1338] MS(M+H)⁺=440.1
- [1339] 단계 10: tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (12)의 합성
- [1340] 디옥산 (10 mL) 내 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (600 mg, 1.07 mmol)와 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 (429.48 mg, 2.14 mmol)의 혼합물에 DIPEA (415.73 mg, 3.22 mmol, 560.28 μL) 및 NaI (16.07 mg, 107.22 μmol)를 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. TLC (EtOAc/MeOH=10/1)로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, EtOAc ~ EtOAc/MeOH = 10/1)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (590 mg, 973.86 μmol, 90.83% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [1341] MS(M+H)⁺=588.3
- [1342] 단계 11: 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (13)의 합성
- [1343] 디옥산 (10 mL) 내 tert-부틸 (1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)카바메이트 (590 mg, 1.00 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 25 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (0.7 g, 1.44 mmol, 143.01% yield)을 수득하였다.
- [1344] MS(M+H)⁺=488.2
- [1345] 단계 12: 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시

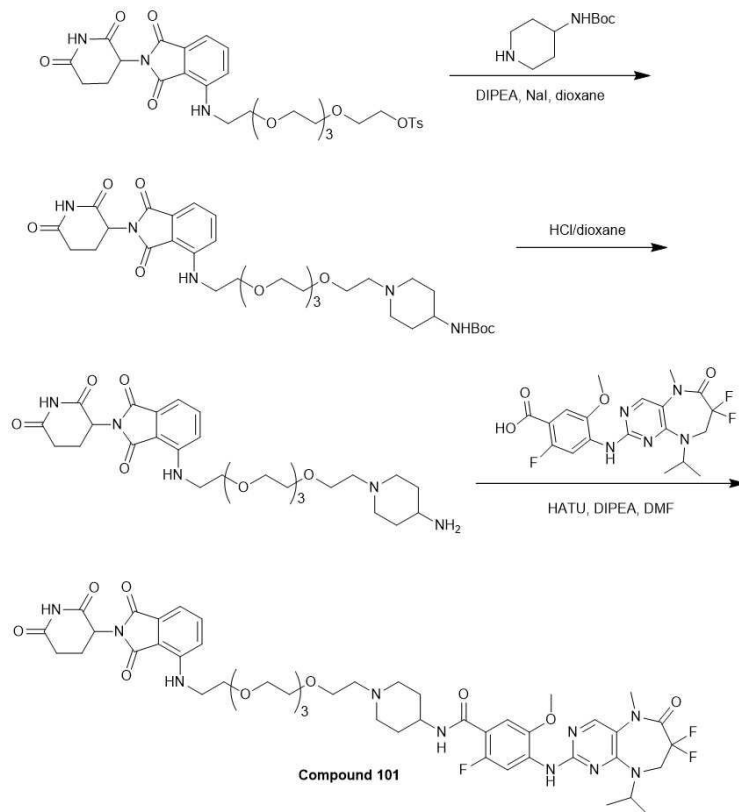
시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 100**)의 합성

[1346] DMF (3 mL) 내 4-((2-(2-(2-(4-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (0.2 g, 381.67 μ mol, HCl)과 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (167.70 mg, 381.67 μ mol)의 용액에 HATU (290.25 mg, 763.35 μ mol) 및 DIPEA (147.99 mg, 1.15 mmol, 199.44 μ L)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex Gemini-NX C₁₈ 75 * 30 mm * 3 μ m; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 18%-48%, 7 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하였다. 고체에 sat, aq.NaHCO₃ (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (86.4 mg, 90.30 μ mol, 74.62% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1347] MS(M+H)⁺=909.5.

[1348] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.14 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 6H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.52 - 2.45 (m, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 3H), 1.84 - 1.77(m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[1349] 실시예 101. 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



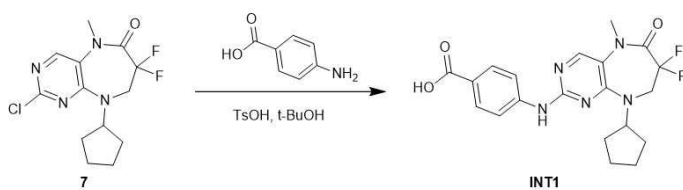
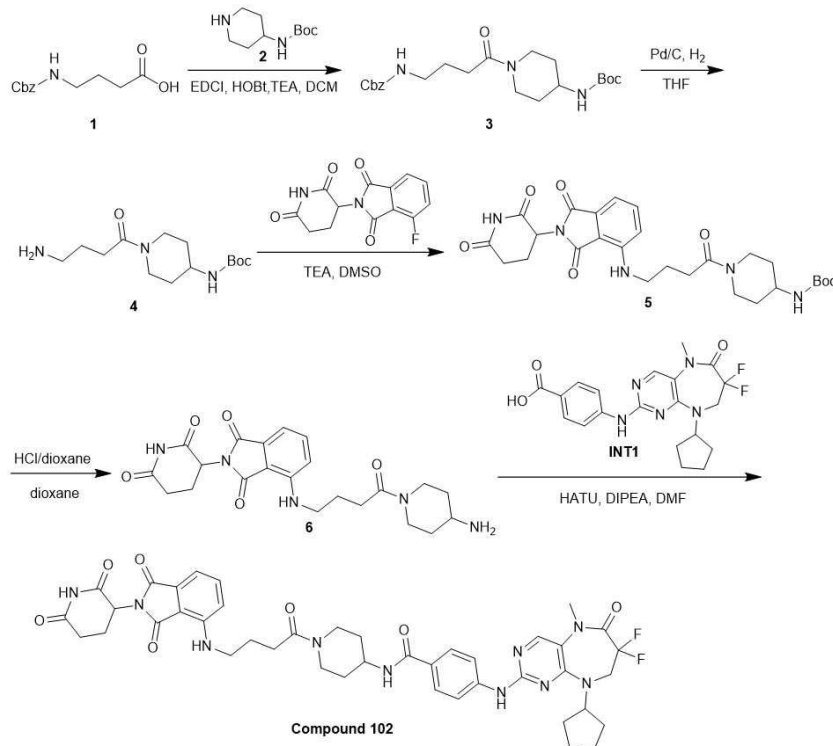
[1350]

[1351] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (16.5 mg, 16.22 μ mol, 7.13% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1352] MS(M+H)⁺=997.7

[1353] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.10 (s, 1H), 8.26 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.99 - 7.78 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.82 (m, 1H), 4.06 (br t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.53 - 3.43 (m, 12H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.14 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[1354] 실시예 102. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부타노일)피페리딘-4-일)벤즈아미드의 합성



[1355]

[1356] 단계 1 내지 5는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1357] 단계 6: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부타노일)피페리딘-4-일)벤즈아미드 (화합물 102)의 합성

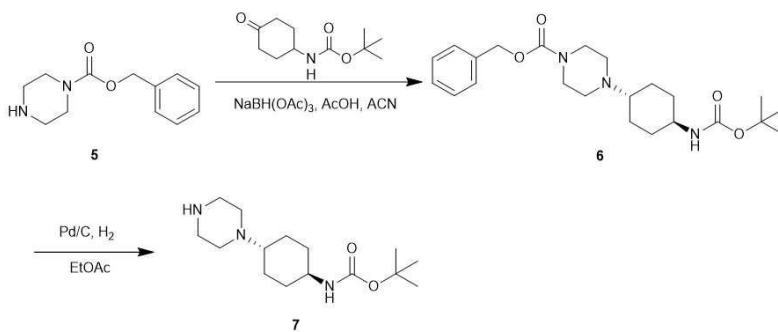
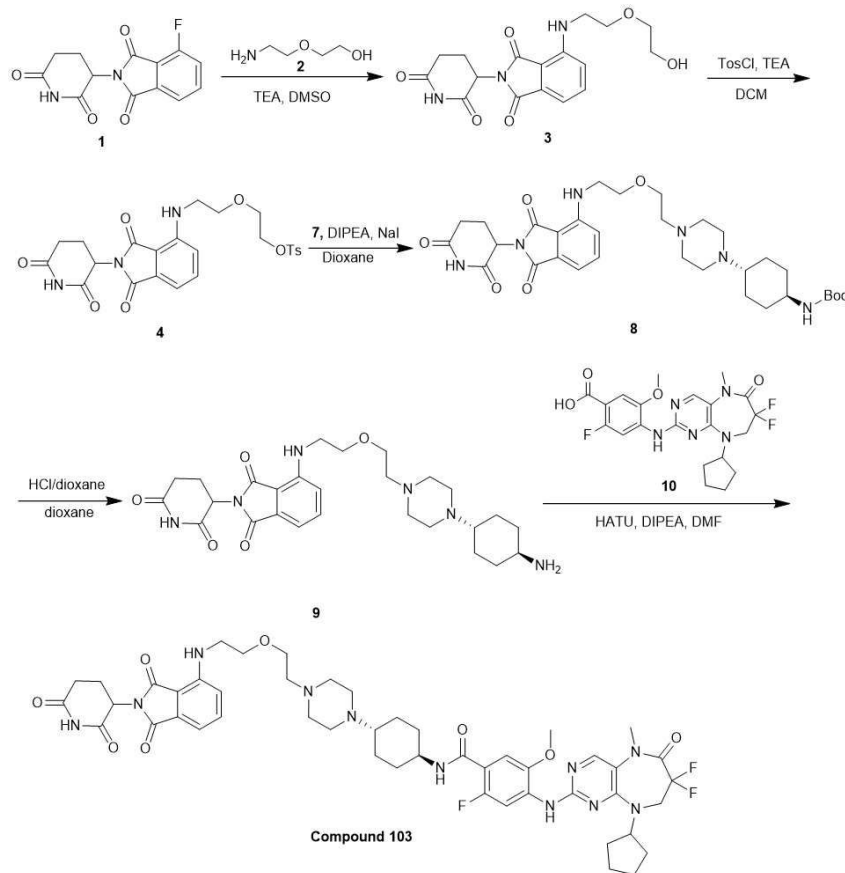
[1358] DMF (2 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)벤조산 (130 mg, 311.45 μmol)의 용액에 HATU (130.26 mg, 342.59 μmol) 및 DIPEA (80.50 mg, 622.89 μmol, 108.50 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 반응 혼합물에 DMF (2 mL) 및 DIPEA (80.50 mg, 622.89 μmol, 108.50 μL) 내 4-((4-(4-아미노피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (163.74 mg, 342.59 μmol, HCl)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하

는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (12 mL)로 희석하고 EtOAc (12 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (12 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ µLtra 150*50 mm*3 um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN];B%: 32%-62%, 10min)로 정제하고, 이어서 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (185.8 mg, 214.33 µmol, 68.82% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1359] MS (M+H)⁺=840.9

[1360] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 4H), 7.60 (dd, J = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.47 - 1.35 (m, 2H)

[1361] 실시예 103. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1*r*,4*r*)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페라진-1-일)시클로헥실)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성

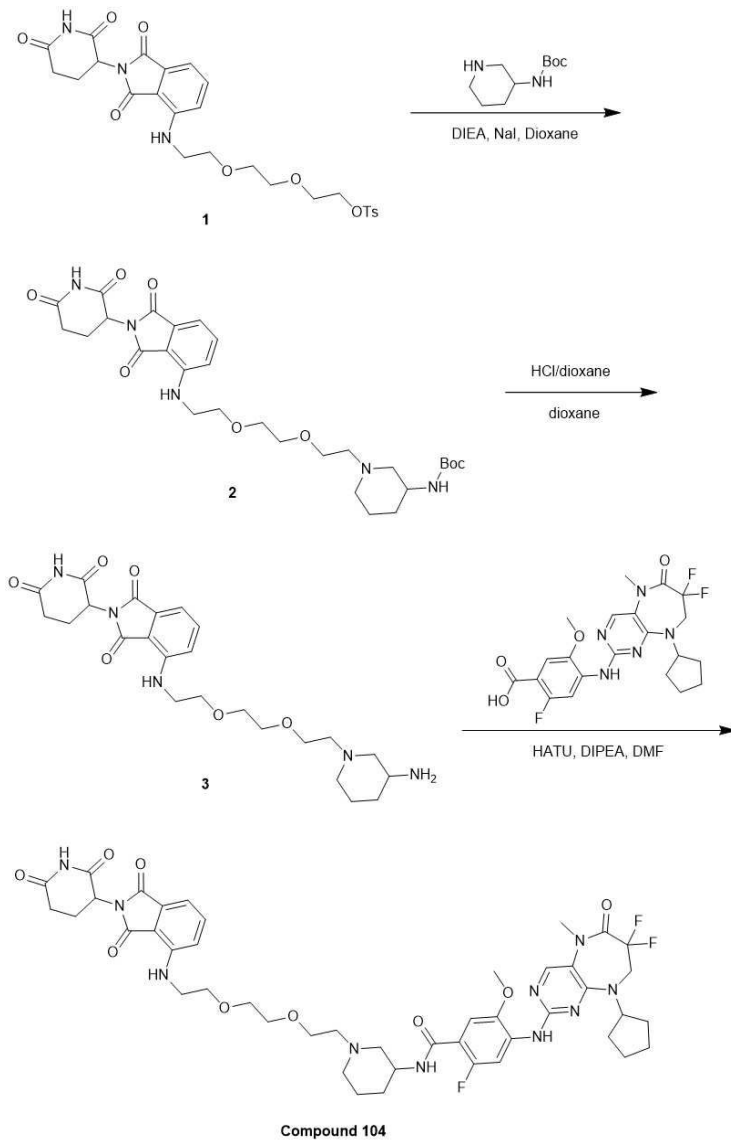


[1362]

- [1363] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온 (3)의 합성
- [1364] DMSO (50 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (8 g, 28.96 mmol)의 혼합물에 TEA (8.79 g, 86.89 mmol, 12.09 mL) 및 2-(2-아미노에톡시)에탄올 (3.96 g, 37.65 mmol, 3.77 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LC-MS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (300 mL) 및 EtOAc (600 mL)로 분할하였다. 유기상을 분리하고, 소금물 (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 0/1)로 정제하여 녹색 고체의 표제 화합물 (10.4 g, 27.92 mmol, 96.39% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [1365] MS(M+H)⁺=362.1
- [1366] 단계 2: 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4)의 합성
- [1367] DCM (100 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온 (10.4 g, 28.78 mmol)의 용액에 TEA (4.37 g, 43.17 mmol, 6.01 mL) 및 TosCl (6.58 g, 34.54 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 1/3)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (4.65 g, 8.57 mmol, 29.77% yield, 95% purity)을 수득하였다.
- [1368] MS (M+H)⁺ = 516.1
- [1369] 단계 3: 벤질 4-((1r,4r)-4-((tert-부톡시카보닐)아미노)시클로헥실)피페라진-1- 카복실레이트 (6)의 합성
- [1370] ACN (200 mL) 내 벤질 피페라진-1-카복실레이트 (5 g, 22.70 mmol, 4.39 mL), tert-부틸 N-(4-옥소시클로헥실)카바메이트 (5.81 g, 27.24 mmol, 5.81 mL), AcOH (2.04 g, 34.05 mmol, 1.95 mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃ (19.24 g, 90.80 mmol)를 20 °C에서 N₂ 하에서 천천히 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (aq.)로 희석하고 pH>10으로 조정하고 EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=3/1 to 1/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (9.1 g, 18.96 mmol, 83.53% yield, 87% purity)을 수득하였다. 2.0 g의 벤질 4-(4-((tert-부톡시카보닐)아미노)시클로헥실)피페라진-1-카복실레이트를 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; mobile phase: [water (0.05% ammonia hydroxide v/v)-ACN]; B%: 40%-65%, 20 min)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (412 mg, 986.73 μmol, 20.60% yield)을 수득하였다.
- [1371] MS(M+H)⁺=418.4
- [1372] 단계 4: tert-부틸((1r,4r)-4-(피페라진-1-일)시클로헥실)카바메이트 (7)의 합성
- [1373] EtOAc (30 mL) 내 벤질 4-((1r,4r)-4-((tert-부톡시카보닐)아미노)시클로헥실)피페라진-1-카복실레이트 (200 mg, 479.00 μmol)의 용액에 Pd/C (100 mg, 10% purity)를 N₂ 대기 하에서 첨가하고 생성된 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (120 mg, crude)을 수득하였다.
- [1374] 단계 5: tert-부틸 ((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페라진-1-일)시클로헥실)카바메이트 (8)의 합성
- [1375] 디옥산 (5 mL) 내 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (167.91 mg, 325.71 μmol)와 tert-부틸 ((1r,4r)-4-(피페라진-1-일)시클로헥실)카바메이트 (120 mg, 423.42 μmol)의 용액에 DIPEA (126.29 mg, 977.12 μmol, 170.20 μL) 및 NaI (4.88 mg, 32.57 μmol)를 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 파일롯 반응물 (0.2 g scale)에 합치고 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 0/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (620 mg, crude)을

수득하였다.

- [1376] MS(M+H)⁺=627.4
- [1377] 단계 6: 4-((2-(2-(4-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피페라진-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (9)의 합성
- [1378] 디옥산 (6 mL) 내 tert-부틸 ((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페라진-1-일)시클로헥실)카바메이트 (620 mg, 989.24 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 12 mL, 48.52 eq)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (520 mg, 987.42 μmol, 99.82% yield, 100% purity, HCl)을 수득하였다.
- [1379] MS(M+H)⁺=527.2
- [1380] 단계 7: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페라진-1-일)시클로헥실)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 103)의 합성
- [1381] DMF (4 mL) 내 4-((2-(2-(4-((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)피페라진-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (0.2 g, 355.18 μmol HCl)과 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (165.31 mg, 355.18 μmol)의 혼합물에 HATU (270.10 mg, 710.37 μmol) 및 DIPEA (137.72 mg, 1.07 mmol, 185.60 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150 * 50 mm * 3 μm; mobile phase: [water (0.225%FA) - ACN]; B%: 30%-50%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (151.3 mg, 152.23 μmol, 42.86% yield, 98% purity, FA salt)을 수득하였다.
- [1382] MS(M+H)⁺=974.2.
- [1383] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.12 (s, 1H), 9.34 - 8.85 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.3, 8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 4.91 - 4.70 (m, 1H), 4.09 (br t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 - 3.34 (m, 14H), 3.21 - 2.80 (m, 4H), 2.66 - 2.52 (m, 5H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.14 - 1.91 (m, 6H), 1.81 - 1.49 (m, 8H), 1.47-1.19 (m, 3H).
- [1384] 실시예 104. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1385]

[1386]

단계 1 내지 2는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1387]

단계 3: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 104**)의 합성

[1388]

DMF (4 mL) 내 4-((2-(2-(2-(3-아미노피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (230 mg, 471.75 μmol)과 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (219.56 mg, 471.75 μmol)의 현탁액에 HATU (358.75 mg, 943.50 μmol) 및 DIPEA (182.91 mg, 1.42 mmol, 246.51 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다, 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150 * 50 mm * 3 μm ; mobile phase: [water (0.225% FA) -ACN]; B%: 33%-53%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (156 mg, 161.85 μmol , 34.31% yield, 97% purity, FA)을 수득하였다.

[1389]

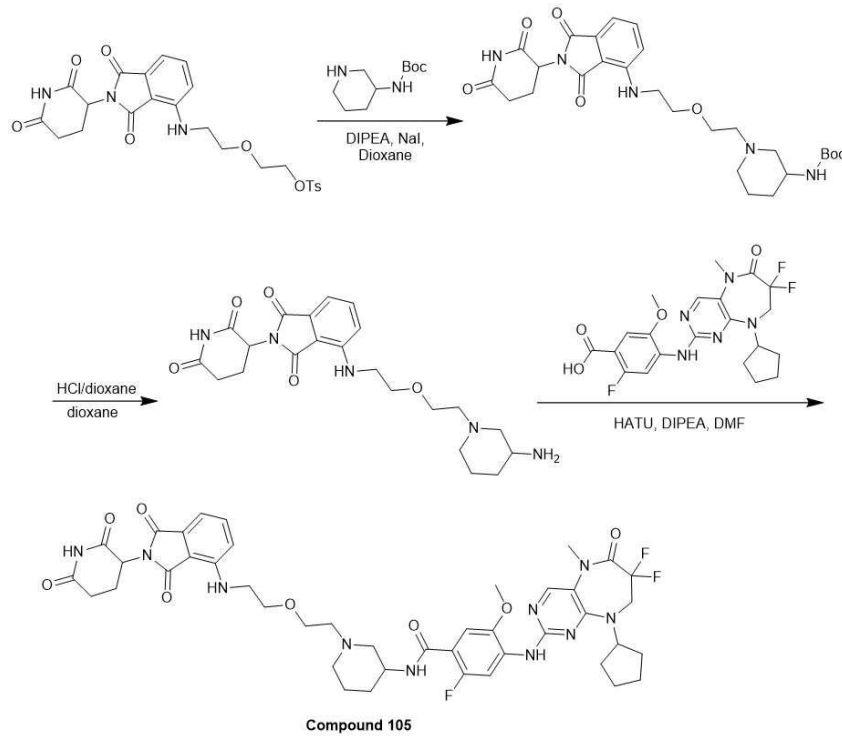
MS(M+H)⁺=935.3

[1390]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.37 - 8.27 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.41 - 4.32(m,

1H), 4.06 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 7H), 3.53 - 3.42 (m, 6H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 2.83 (m, 3H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 5H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 7H).

[1391] 실시예 105. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



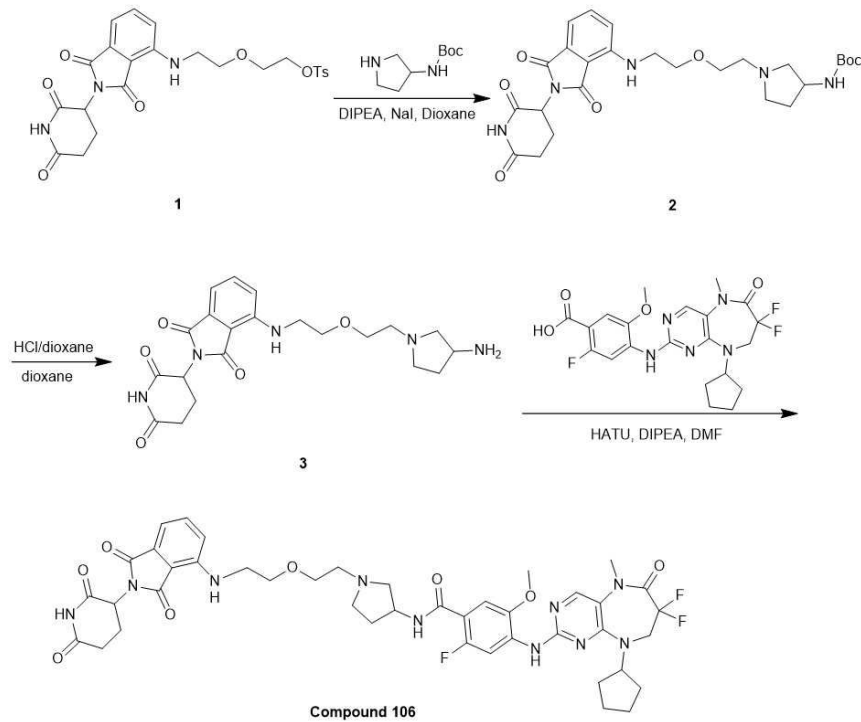
[1392]

[1393] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (56.8 mg, 61.84 μmol, 19.79% yield, 97% purity, FA)을 수득하였다.

[1394] MS(M+H)⁺=891.3

[1395] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.39 (dd, *J* = 3.6, 14.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 6.8, 10.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 6H), 3.16 - 2.98 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 5H), 1.98 - 1.64 (m, 8H).

[1396] 실시예 106. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1397]

[1398]

단계 1 내지 2는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1399]

단계 3: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (**화합물 106**)의 합성

[1400]

DMF (3 mL) 내 4-((2-(2-(3-아미노피롤리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (166.09 mg, 386.74 μmol , HCl)과 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (180 mg, 386.74 μmol)의 현탁액에 HATU (294.10 mg, 773.49 μmol) 및 DIPEA (149.95 mg, 1.16 mmol, 202.09 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C_{18} μUltra 150 * 50 mm * 3 μm ; mobile phase: [water (0.225% FA) -ACN]; B%: 35%-55%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (97.8 mg, 109.30 μmol , 28.26% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1401]

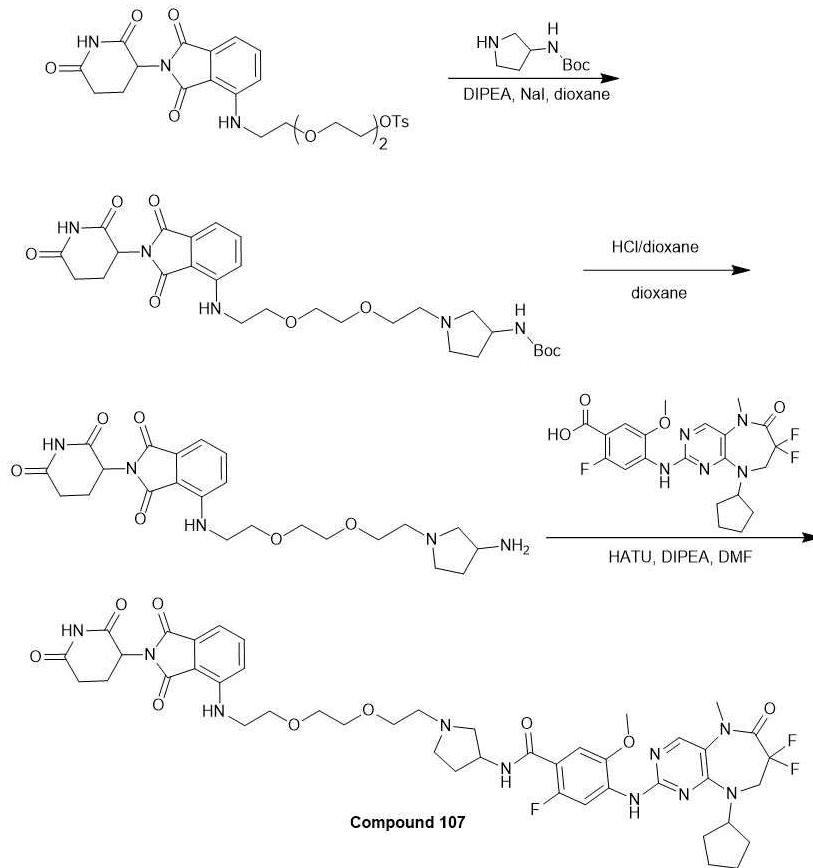
MS(M+H)⁺=877.0.

[1402]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.42 - 8.34 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 4H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.13 - 2.96 (m, 3H), 2.88 - 2.66 (m, 4H), 2.51 - 2.37 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 5H)

[1403]

실시예 107. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1404]

[1405]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (40.9 mg, 39.97 μmol , 12.40% yield, 90% purity)을 수득하였다.

[1406]

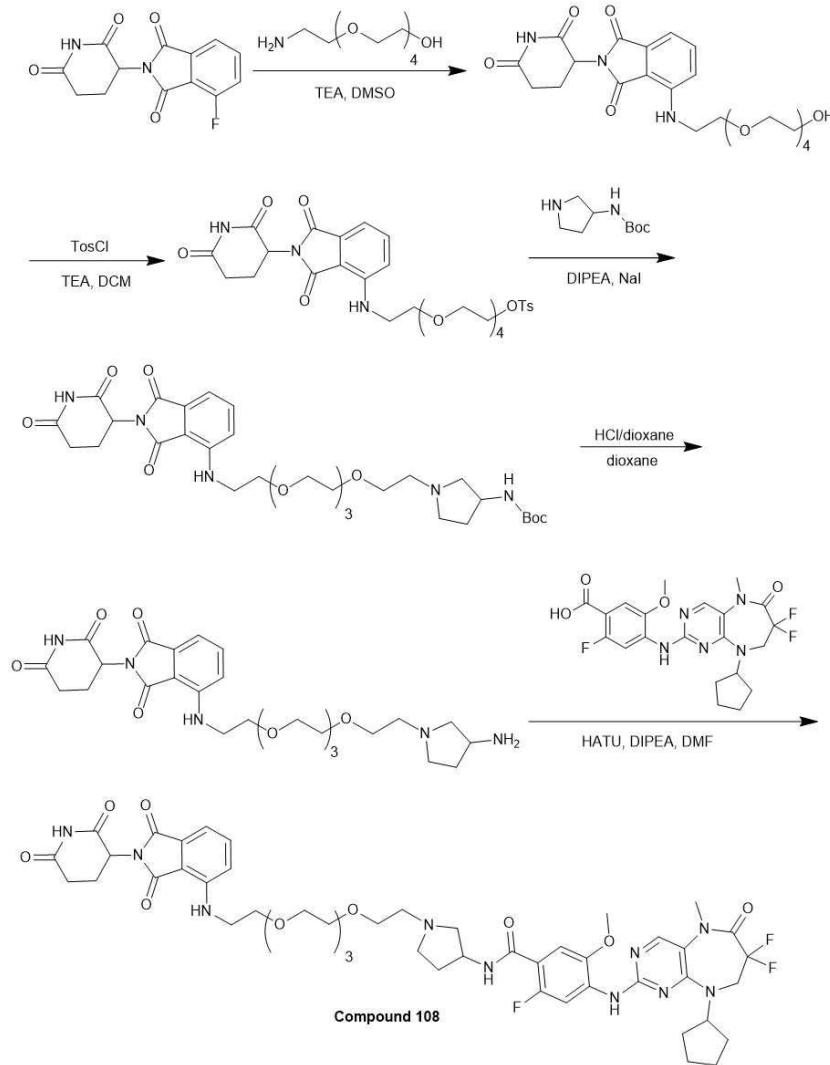
MS(M+H)⁺=921.6.

[1407]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.34 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 6H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 3H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 3H), 1.71 - 1.52 (m, 7H).

[1408]

실시예 108. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



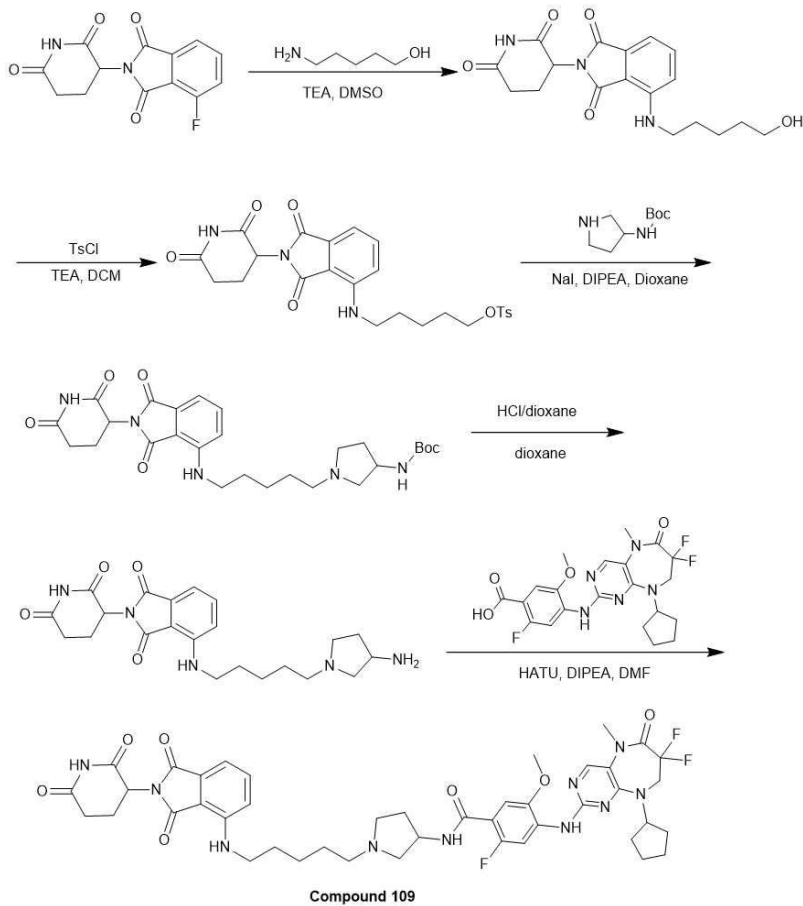
[1409]

[1410] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (61.4 mg, 57.81 μmol , 17.29% yield, 95% purity, FA)을 수득하였다.

[1411] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 1009.3$.

[1412] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ = 8.35 - 8.24 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.2, 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 2H), 5.08 - 4.90 (m, 3H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 4H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 13H), 3.55 - 3.36 (m, 8H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.39 (m, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 4H).

[1413] 실시예 109. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)펜틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1414]

[1415]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (41.5 mg, 45.54 μmol , 10.56% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1416]

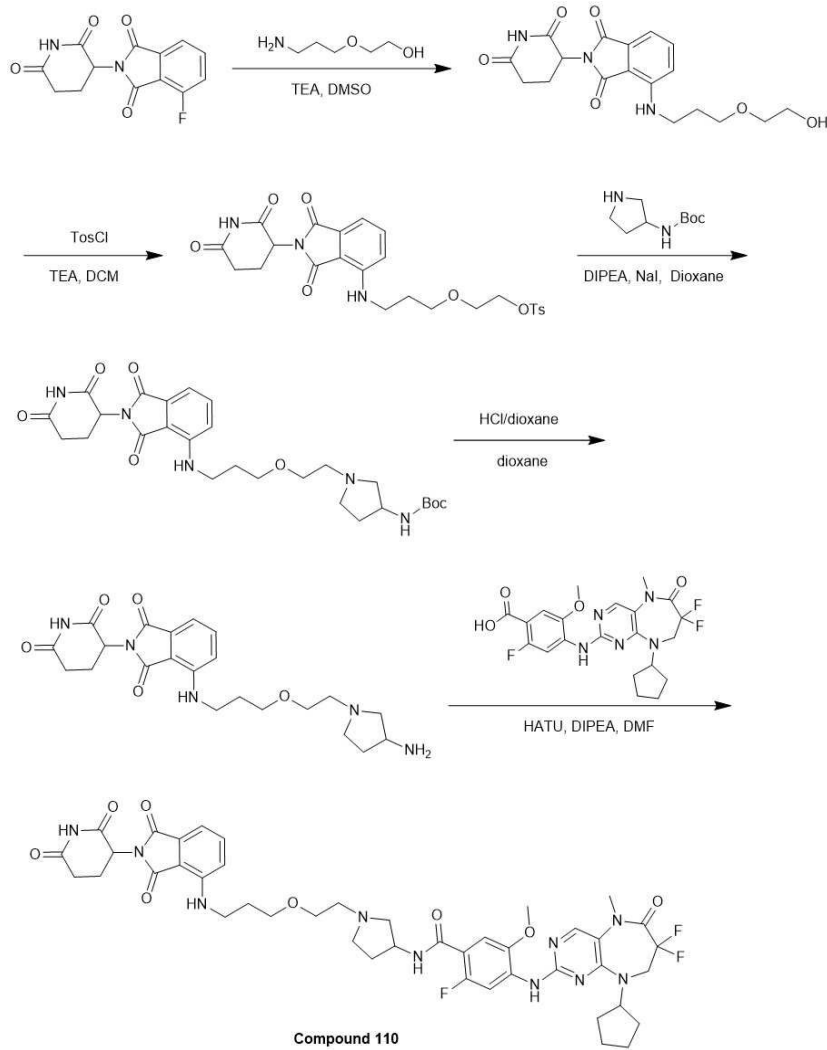
MS (M+H)⁺ = 875.2.

[1417]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.42 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 3H), 4.11 - 3.95 (m, 5H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 5H), 3.26 - 3.24 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.71 - 2.50 (m, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.08 (m, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 10H) 1.60 - 1.50 (m, 2H).

[1418]

실시예 110. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



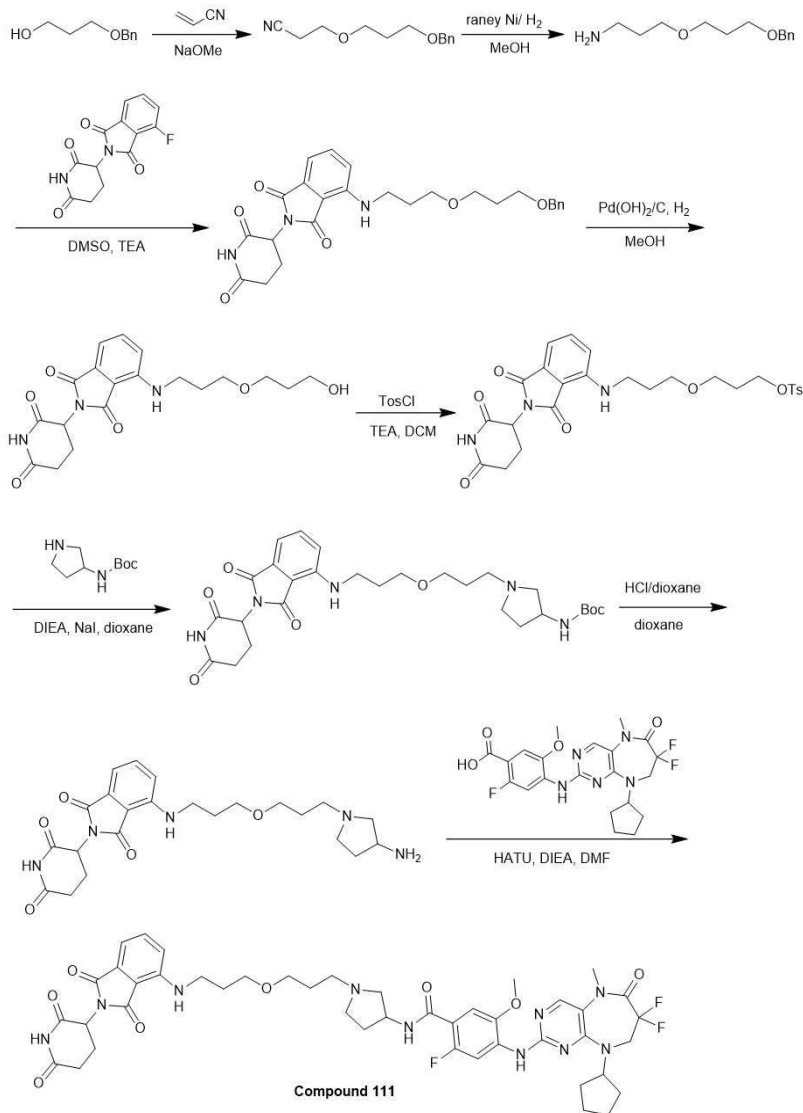
[1419]

[1420] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (67.9 mg, 70.88 μmol , 34.02% yield, 93% purity)을 수득하였다.

[1421] MS(M+H)⁺=891.0

[1422] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 8H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 5H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 3H).

[1423] 실시예 111. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)프로필)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1424]

[1425]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (98.4 mg, 106.56 μmol , 17.55% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1426]

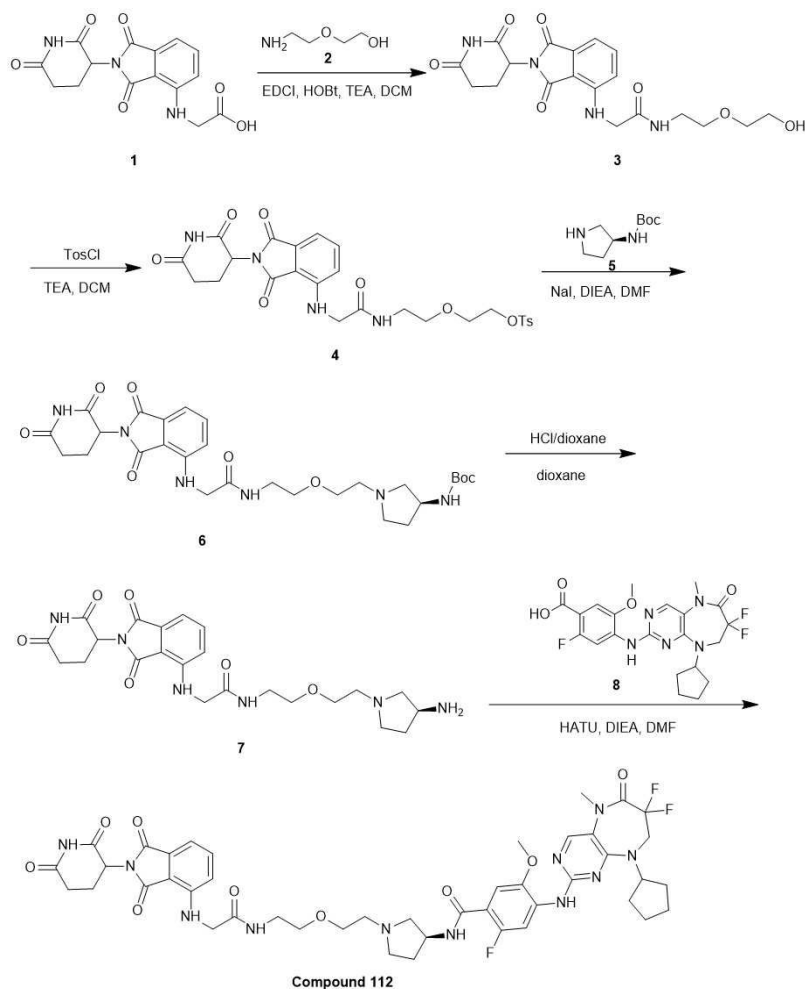
$\text{MS(M+H)}^+ = 905.7$.

[1427]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 11.09 (s, 1H), 8.36 - 8.16 (m, 2H), 8.11 - 7.93 (m, 2H), 7.57 (dd, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.71 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 - 3.35 (m, 9H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 5H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 4H).

[1428]

실시예 112. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



[1429]

[1430] 단계 1: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)아세트아미드 (3)의 합성

[1431] DCM (5 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트산 (500 mg, 1.36 mmol, HCl salt), 2-(2-아미노에톡시)에탄올 (214.42 mg, 2.04 mmol, 204.21 μ L), EDCI (390.97 mg, 2.04 mmol), HOBT (275.58 mg, 2.04 mmol) 및 TEA (412.75 mg, 4.08 mmol, 567.74 μ L)의 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 4%의 반응물이 남아 있음과 79%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0-9% MeOH/Ethyl acetate gradient @ 60 mL / min)로 정제하여 녹색 고체의 표제 화합물 (400 mg, crude)을 수득하였다.

[1432] MS(M+H)⁺=419.1.

[1433] 단계 2: 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (4)의 합성

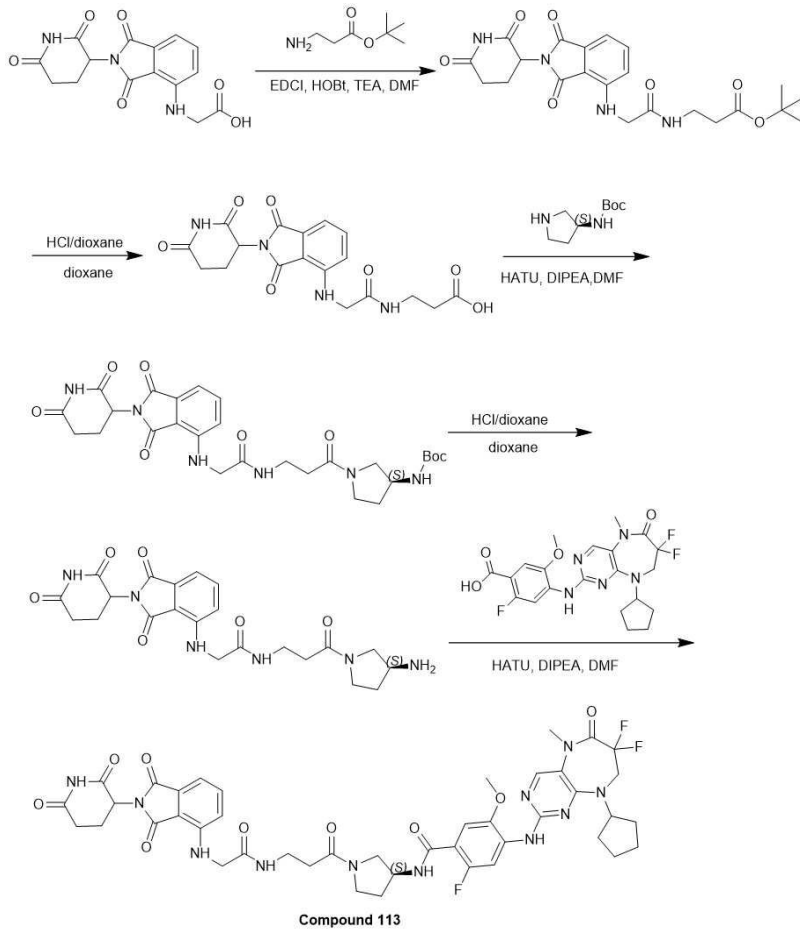
[1434] DCM (15 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)아세트아미드 (400 mg, 956.02 μ mol)의 용액에 TosCl (328.07 mg, 1.72 mmol) 및 TEA (290.22 mg, 2.87 mmol, 399.20 μ L)를 첨가하고 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 15%의 반응물 1이 남아 있음과 35%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 추가로 TosCl (273.39 mg, 1.43 mmol) 및 TEA (193.48 mg, 1.91 mmol, 266.13 μ L)를 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. LCMS로 8%의 반응물이 남아 있음과 38%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여, 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (20 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 25-85% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 100 mL / min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (410 mg, 716.05 μ mol)를 수득하였다.

mol, 74.90% yield, N/A purity)을 수득하였다.

- [1435] MS(M+H)⁺=573.0.
- [1436] 단계 3: tert-부틸 ((3S)-1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 (6)의 합성
- [1437] DMF (6 mL) 내 2-(2-(2-((2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (410 mg, 716.05 μmol), (S)-tert-부틸 피롤리딘-3-일카바메이트 (266.73 mg, 1.43 mmol), NaI (10.73 mg, 71.60 μmol) 및 DIEA (277.63 mg, 2.15 mmol, 374.17 μL)의 혼합물을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물 1 완전히 소모되었음과 83%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고 소금물 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (80 mL x 5)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~5% MeOH / Ethyl acetate gradient @ 60 mL / min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (160 mg, 272.74 μmol, 38.09% yield)을 수득하였다.
- [1438] MS(M+H)⁺=587.2.
- [1439] 단계 4: N-(2-(2-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1, 3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드 (7)의 합성
- [1440] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 ((3S)-1-(2-(2-(2-((2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)카바메이트 (160 mg, 272.74 μmol)의 용액에 HCl / 디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 100%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (220 mg, crude, HCl)을 수득하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [1441] MS(M+H)⁺=487.2.
- [1442] 단계 5: 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 112)의 합성
- [1443] DMF (3 mL) 내 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (120 mg, 257.83 μmol)의 용액에 HATU (147.05 mg, 386.74 μmol) 및 DIEA (133.29 mg, 1.03 mmol, 179.64 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 15 분 동안 교반한 다음, N-(2-(2-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드 (215.74 mg, 412.53 μmol, HCl salt)를 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 79%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물에 CH₃COOH를 첨가하여 pH를 <7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um; mobile phase: [water(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 37% - 67%, 10 min) followed by prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*25 mm* 10um; mobile phase: [water(0.225%FA) - ACN]; B%: 15% - 55%, 13 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (58.2 mg, 60.45 μmol, 23.44% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [1444] MS(M+H)⁺=934.2.
- [1445] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 2H), 7.57 (dd, J₁ = 7.5, J₂ = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J₁ = 5.4, J₂ = 12.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 5H), 3.48 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (dd, J₁ = 7.3, J₂ = 9.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.17 -

2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 3H), 1.78 - 1.52 (m, 7H).

[1446] 실시예 113. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



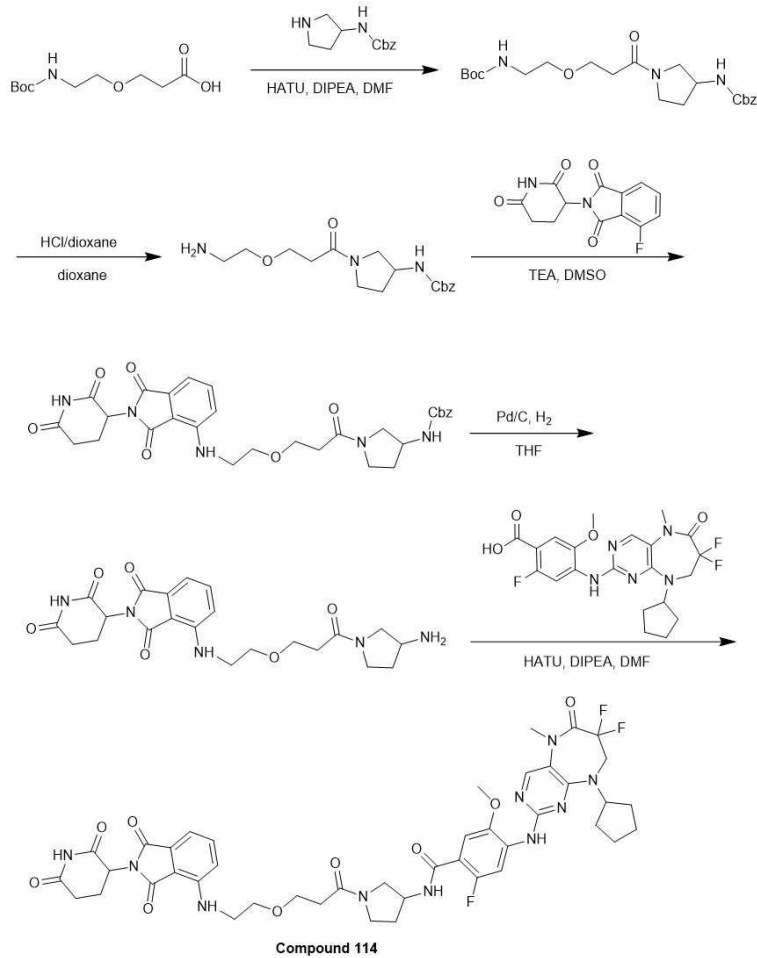
[1447]

[1448] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (40.8 mg, 43.38 μmol, 13.61% yield, 97.6% purity)을 수득하였다.

[1449] MS(M+H)⁺=918.2

[1450] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 3H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 2.0 Hz, 5H), 3.75 - 3.45 (m, 3H), 3.33-3.21 (m, 5H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.26 - 1.84 (m, 6H), 1.72 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 1.51 - 1.68 (m, 4H)

[1451] 실시예 114. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1452]

[1453]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (71 mg, 76.89 μmol , 22.37% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1454]

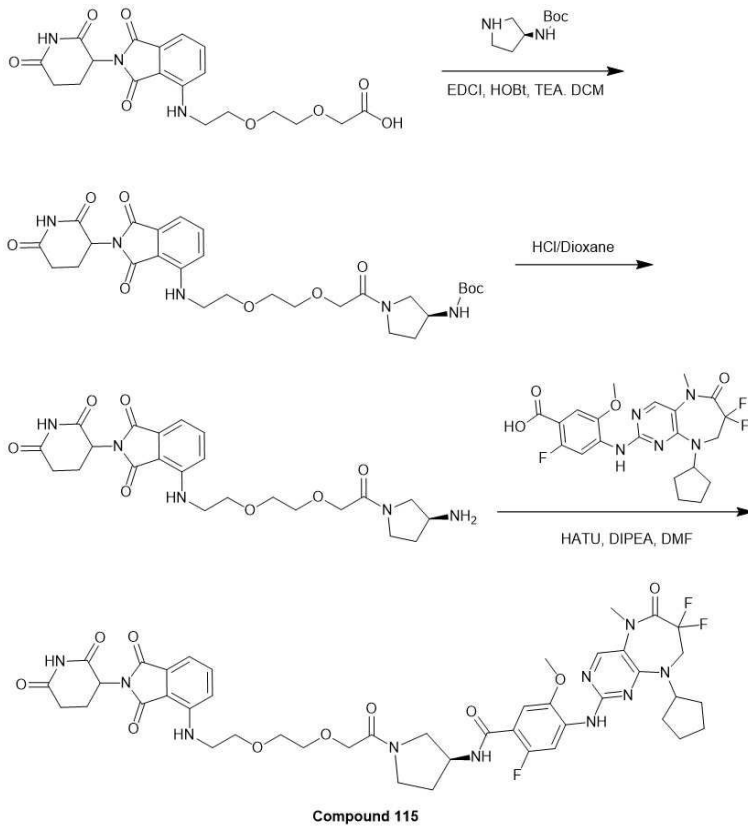
MS(M+H)⁺=905.0

[1455]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.08 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.8, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.54 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 3.54 - 3.36 (m, 6H), 3.34 - 3.32 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.10 - 1.86 (m, 5H), 1.74 - 1.57 (m, 6H)

[1456]

실시예 115. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)아세틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1457]

[1458]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (53.2 mg, 55.20 μmol , 21.41% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1459]

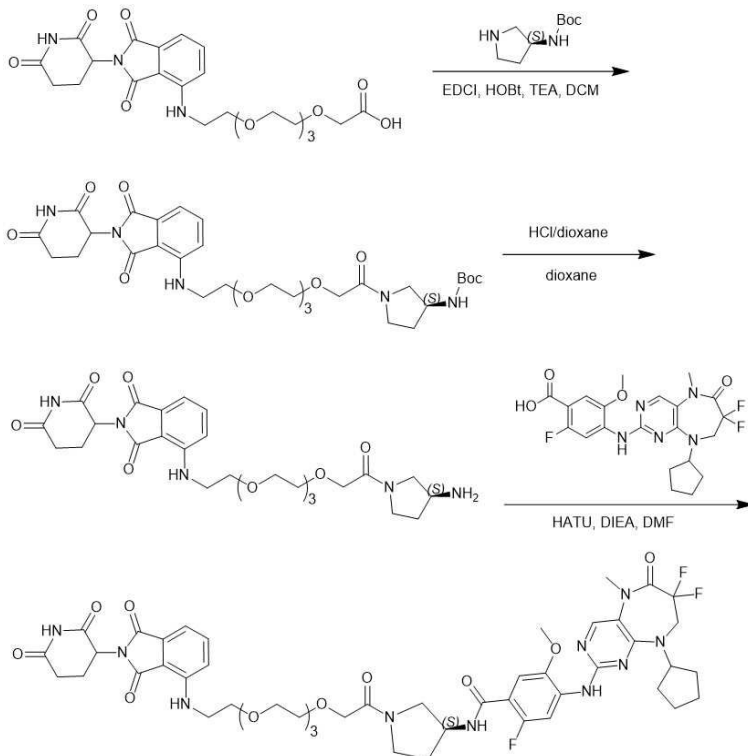
MS(M+H)⁺=935.5

[1460]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.07 (br s, 1H), 8.35 - 8.17 (m, 3H), 8.03 (br s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.60 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.04 (br dd, *J* = 5.1, 12.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.00 (m, 4H), 3.91 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.75 - 3.56 (m, 7H), 3.55 - 3.36 (m, 5H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 5H), 2.19 - 1.86 (m, 5H), 1.78 - 1.52 (m, 6H).

[1461]

실시예 116. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데카노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



Compound 116

[1462]

[1463]

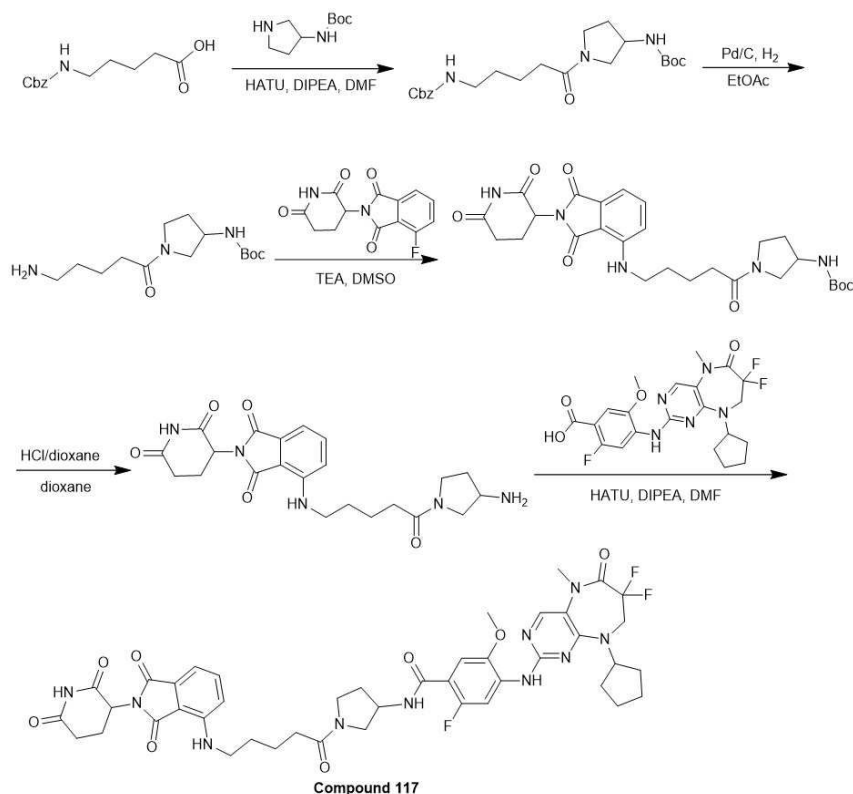
상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (70.7 mg, 67.04 μmol , 31.20% yield, 97% purity)을 수득하였다. MS(M+H)⁺=1023.4.

[1464]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.35 - 8.18 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*₁ = 3.7, *J*₂ = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J*₁ = 1.8, *J*₂ = 6.8 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.06 (br dd, *J*₁ = 5.3, *J*₂ = 13.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 12H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 3.34 (br s, 3H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 5H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 4H).

[1465]

실시예 117. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)펜타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



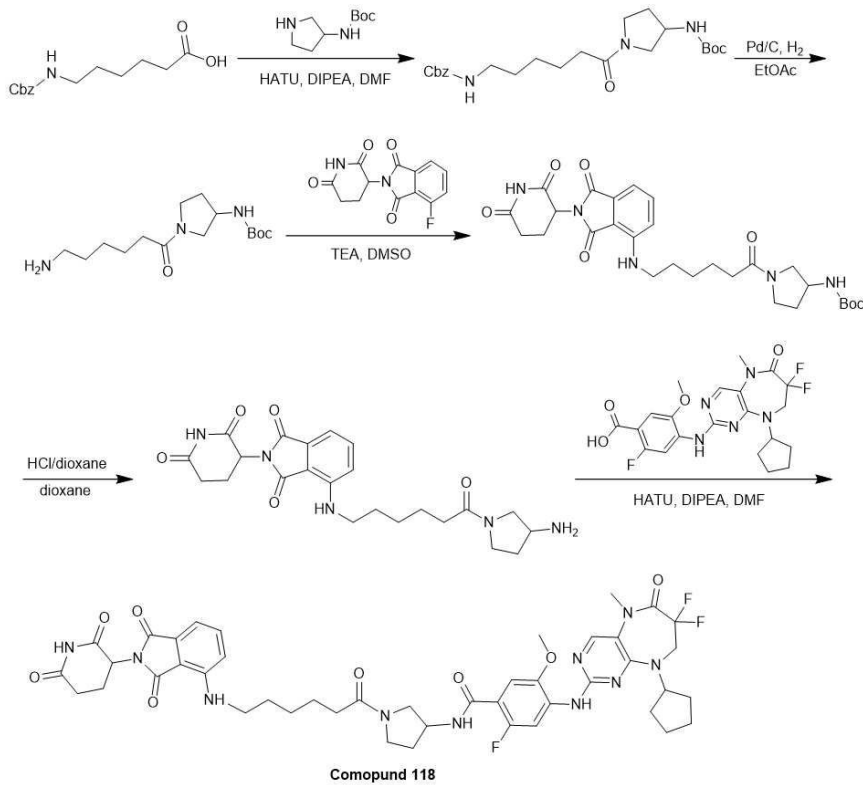
[1466]

[1467] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (76 mg, 79.52 μmol, 19.00% yield, 93% purity)을 수득하였다.

[1468] MS(M+H)⁺=889.3

[1469] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.08 (s, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 3.3, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 2.6, 7.0 Hz, 1H), , 6.62 - 6.50 (m, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.56 - 4.32 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 1.89 (m, 5H), 1.76 - 1.56 (m, 10H).

[1470] 실시예 118. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥사노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1471]

[1472]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (143.1 mg, 152.15 μmol , 37.43% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1473]

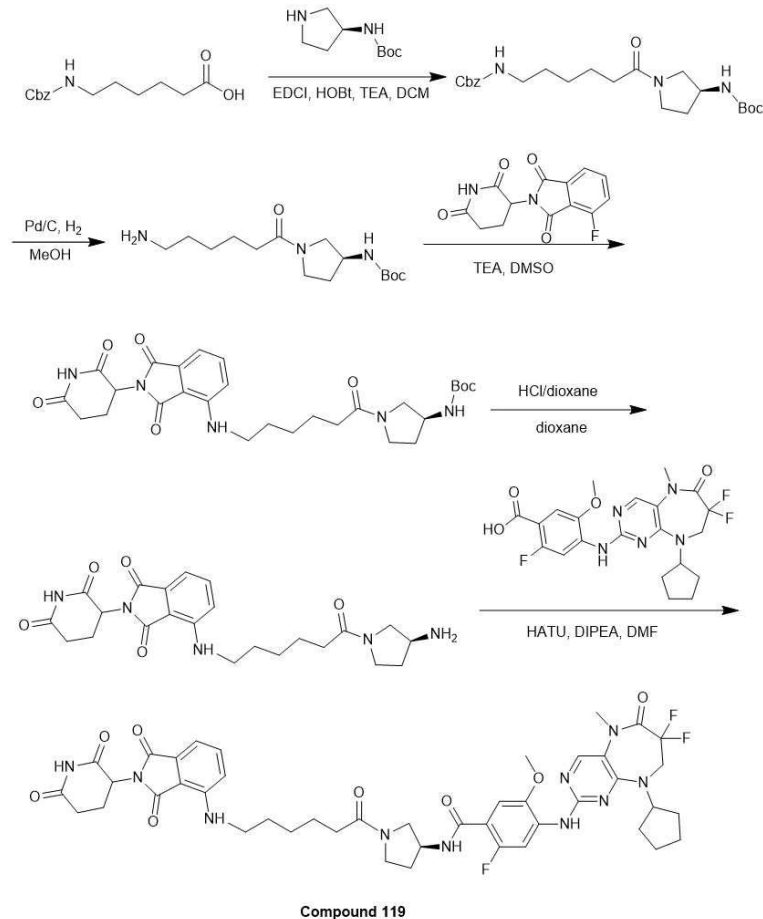
MS(M+H)⁺=903.6

[1474]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.89 - 4.76 (m, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 0H), 4.07 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.80 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 0H), 2.71 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 1.85 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 8H), 1.41 - 1.30 (m, 2H).

[1475]

실시예 119. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥사노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1476]

[1477] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (64 mg, 68.76 μmol , 26.67% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1478]

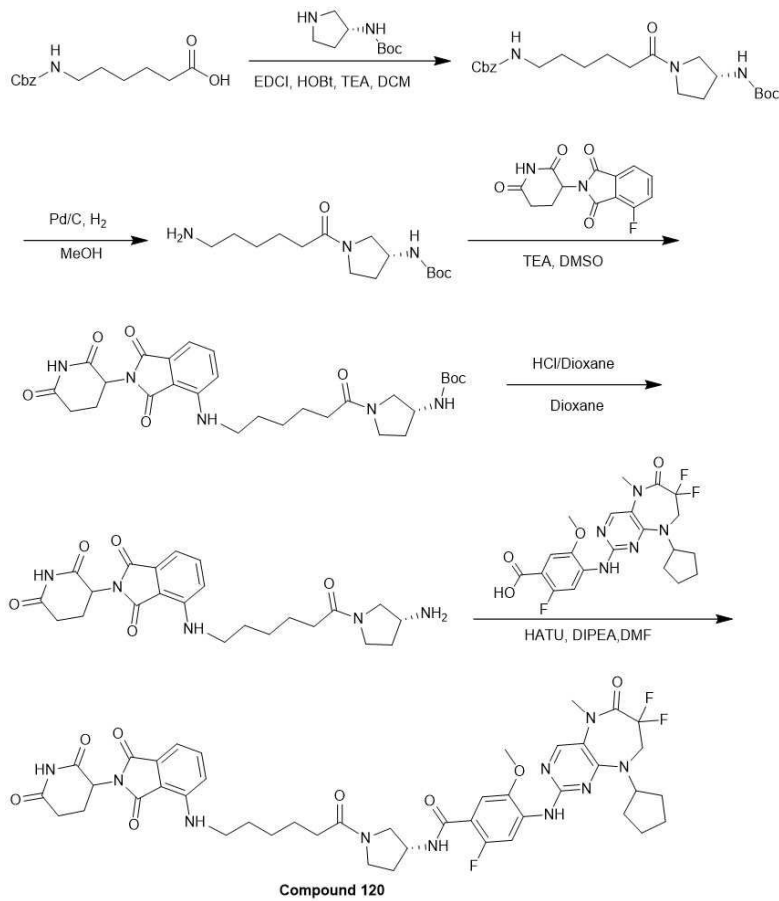
MS(M+H)⁺=903.1

[1479]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4.4, 7.0 Hz, 1H), 6.53 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 - 3.36 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.30 - 1.77 (m, 8H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 8H), 1.43 - 1.31 (m, 2H)

[1480]

실시예 120. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3R)-1-(6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥사노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



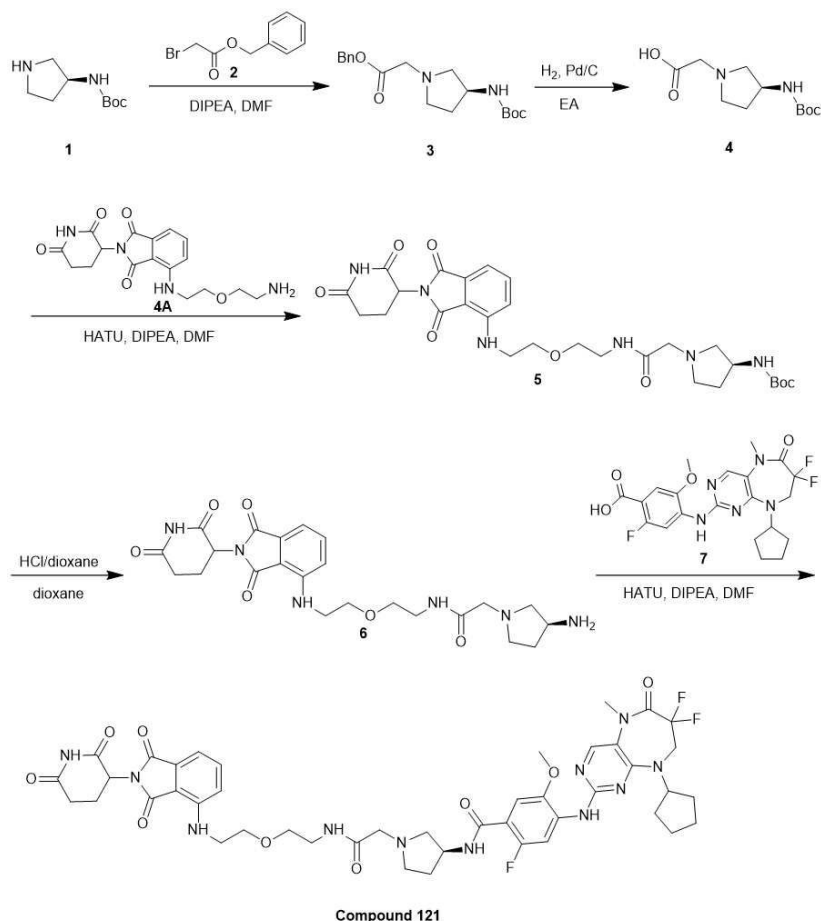
[1481]

[1482] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (39.1 mg, 40.71 μmol , 12.63% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[1483] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 903.7$

[1484] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (br s, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 5.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 4.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 5.03 (dd, $J = 5.1, 13.0$ Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.29 - 1.91 (m, 8H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 8H), 1.42 - 1.33 (m, 2H)

[1485] 실시예 121. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1486]

[1487] 단계 1 내지 4는 상기 반응식에 따라 수행된다.

[1488]

단계 5: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-((2-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드(화합물 121)의 합성

[1489]

DMF (3 mL) 내 4-[(9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-8H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노]-2-플루오로-5-메톡시-벤조산 (177.99 mg, 382.42 μmol)의 용액에 HATU (290.82 mg, 764.85 μmol) 및 DIPEA (197.70 mg, 1.53 mmol, 266.44 μL)를 첨가하고, 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10 분 동안 교반하였다. 그 다음 2-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)아세트아미드 (200 mg, 382.42 μmol , HCl salt)를 첨가하고 생성된 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (55%)를 확인하였다. 혼합물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; mobile phase: [water (10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 38% - 68%, 10 min) 및 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm ; mobile phase: [water (10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 40% - 70%, 10 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (15.8 mg, 15.72 μmol , 36.70% yield, 92.920% purity)을 수득하였다.

[1490]

MS(M+H)⁺=934.3

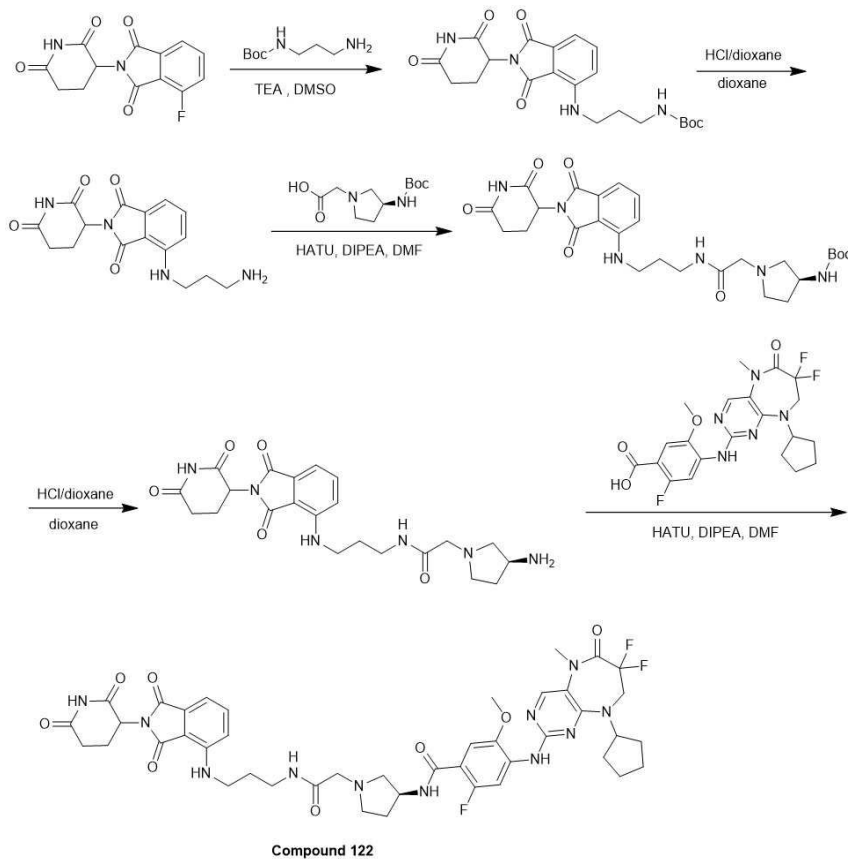
[1491]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.17 - 10.96 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.14 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.68 (m, 4H), 2.47 - 2.43 (m, 5H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 3H), 1.71 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 4H).

[1492]

실시예 122. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-

b)[1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-((3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로필)아미노)-2-옥소에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



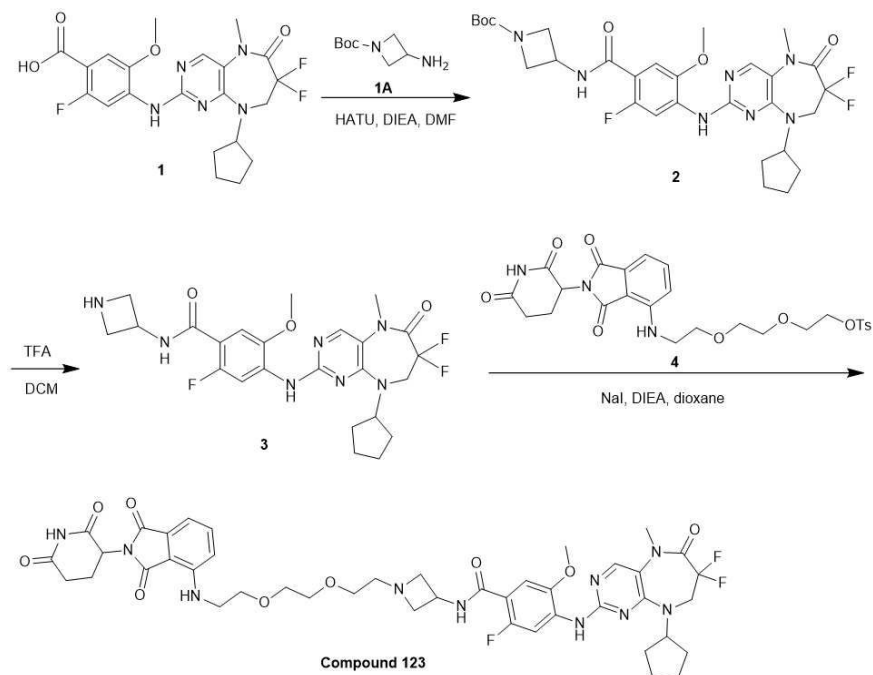
[1493]

[1494] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (48 mg, 52.57 μmol , 27.83% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1495] MS(M+H)⁺=904.9

[1496] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.14 (br s, 1H), 8.33 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = .9, 6.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 3.9, 7.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.39 - 3.37 (m, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 3H), 2.30 - 2.21(m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.83 - 1.62 (m, 10H).

[1497] 실시예 123. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)아제티딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1498]

[1499] 단계 1: tert-부틸 3-(4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)아제티딘-1-카복실레이트 (2)의 합성

[1500] DMF (3 mL) 내 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (300 mg, 644.57 μmol)과 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트 (111.01 mg, 644.57 μmol)의 용액에 HATU (490.17 mg, 1.29 mmol) 및 DIPEA (333.22 mg, 2.58 mmol, 449.08 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 76%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage, 20 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 30~100% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 무색 오일의 표제 화합물 (360 mg, 580.99 μmol, 90.14% yield)을 수득하였다.

[1501] MS(M+H)⁺=620.5

[1502] 단계 2: N-(아제티딘-3-일)-4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (3)의 합성

[1503] DCM (2 mL) 내 tert-부틸 3-(4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)아제티딘-1-카복실레이트 (180 mg, 290.49 μmol)의 용액에 TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 하나의 피크 (97%)를 확인하고 혼합물을 농축하였다. 잔여물을 디옥산 (2 mL)에 용해시키고 기초적 수지 (200 mg)를 첨가하고, 현탁액을 1 시간 동안 20 °C에서 교반한 다음 여과하였다. 여과물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1504] MS(M+H)⁺=520.3

[1505] 단계 3: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)아제티딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드(화합물 123)의 합성

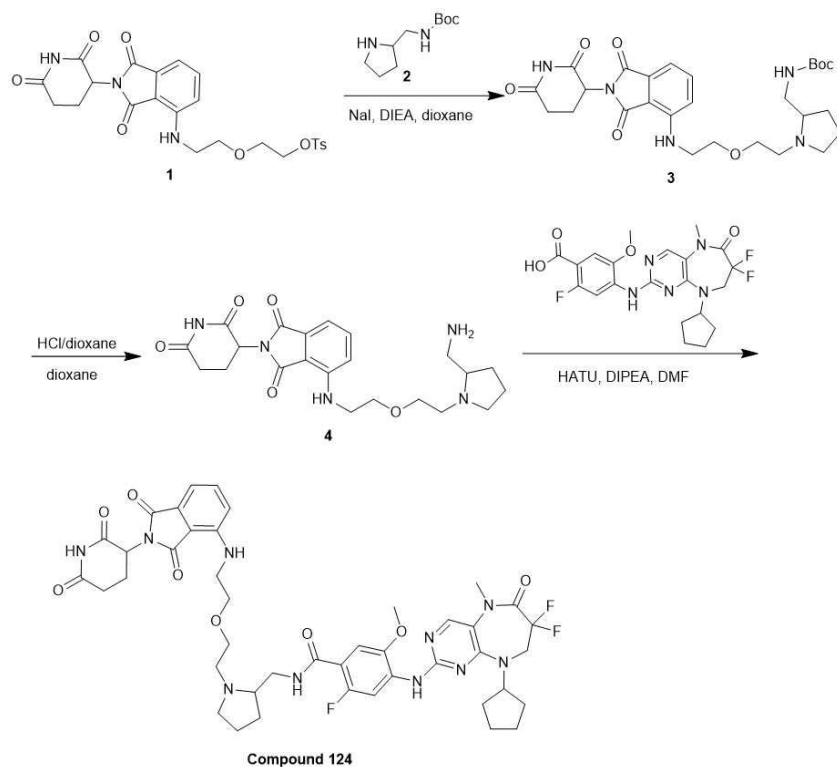
[1506] 디옥산 (3 mL) 내 N-(아제티딘-3-일)-4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (150 mg, 288.73 μmol)와 2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (161.57 mg, 288.73 μmol)의 용액에 NaI (4.33 mg, 28.87 μmol) 및 DIPEA (111.95 mg, 866.19 μmol,

150.87 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC(Petroleum ether : Ethyl acetate = 10:1)로 반응물 대부분이 소모되었음과 신규 스폿이 형성되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 농축하고 잔여물을 pre-HPLC (Column: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10um; mobile phase: [water (10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 35%-65%, min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (7.8 mg, 7.81 μmol , 3.54% yield, 90.8% purity)을 수득하였다.

[1507] MS (M+H)⁺=907.2

[1508] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.23 - 10.96 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.13 - 7.95 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 10H), 3.38 - 3.37 (m, 2H), 3.34 - 3.33 (m, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.09 - 1.83 (m, 4H), 1.74 - 1.57 (m, 6H).

[1509] 실시예 124. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성

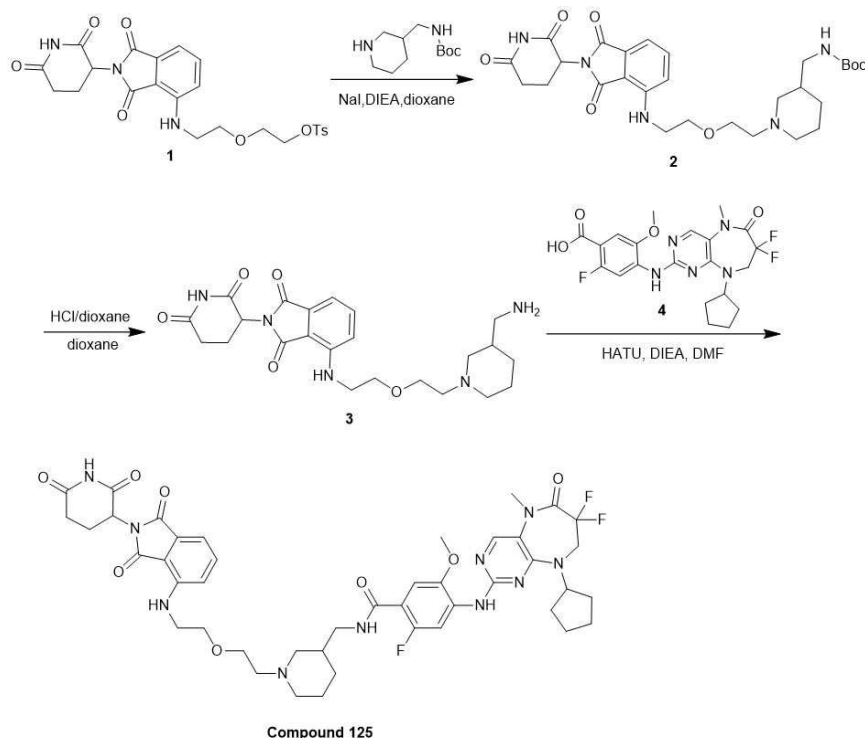


[1510]

[1511] 단계 1: tert-부틸 N-[[1-[2-[2-[[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,3-디옥소-이소인돌린-4-일]아미노]에톡시]에틸]피롤리딘-2-일]메틸]카바메이트 (3)의 합성

[1512] 디옥산 (5 mL) 내 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸 벤젠설포네이트 (400 mg, 775.89 μmol)와 tert-부틸 (피롤리딘-2-일메틸)카바메이트 (155.39 mg, 775.89 μmol)의 용액에 NaI (11.63 mg, 77.59 μmol) 및 DIEA (200.56 mg, 1.55 mmol, 270.29 μL)를 첨가하고, 혼합물을 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 가열하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage, 12 g SepaFlash[®] Silica Flash Column, Eluent of 30~100% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (337 mg, 607.53 μmol , 78.30% yield, 98% purity)을 수득하였다.

- [1513] MS (M+H)⁺=544.2
- [1514] 단계 2: 4-((2-(2-(2-(아미노메틸)피롤리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (4)의 합성
- [1515] 디옥산 (4 mL) 내 tert-부틸 ((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)카바메이트 (337 mg, 619.93 μmol) 의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 2 mL)을 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 30 분 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (450 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.
- [1516] MS(M+H)⁺=444.1
- [1517] 단계 3: 4-((9-시클로헥센-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 124)의 합성
- [1518] DMF (5 mL) 내 4-((2-(2-(2-(아미노메틸)피롤리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (150 mg, 312.53 μmol, HCl salt)과 4-((9-시클로헥센-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (121.22 mg, 260.44 μmol)의 용액에 HATU (198.05 mg, 520.88 μmol) 및 DIEA (100.98 mg, 781.32 μmol, 136.09 μL)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*40 mm* 15um; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 20% - 50%, 10 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (128.4 mg, 138.93 μmol, 53.35% yield, 96.4% purity)을 수득하였다.
- [1519] MS (M+H)⁺=891.3
- [1520] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.08 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.81 - 3.61 (m, 6H), 3.58 - 3.47 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.57 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 5H), 1.74 - 1.72 (m, 4H), 1.67 - 1.59 (m, 4H).
- [1521] 실시예 125. 4-((9-시클로헥센-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1522]

[1523] 단계 1: tert-부틸 ((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-3-일)메틸)카바메이트(2)의 합성

[1524] 디옥산 (5 mL) 내 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸 벤젠설포네이트 (400 mg, 775.89 μmol)와 tert-부틸 (피페리딘-3-일메틸)카바메이트 (332.55 mg, 1.55 mmol)의 용액에 NaI (11.63 mg, 77.59 μmol) 및 DIPEA (200.56 mg, 1.55 mmol, 270.29 μL)를 첨가하고, 혼합물을 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 가열하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage, 12 g SepaFlash[®] Silica Flash Column, Eluent of 10~20% EtOAc/MeOH gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (613 mg, crude)을 수득하였다.

[1525] MS(M+H)⁺=558.2

[1526] 단계 2: 4-((2-(2-(3-(아미노메틸)피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(3)의 합성

[1527] 디옥산 (2 mL) 내 tert-부틸 ((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-3-일)메틸)카바메이트 (613 mg, 1.10 mmol)와 HCl/디옥산 (4 M, 4 mL)의 용액을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (540 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.

[1528] MS(M+H)⁺=458.1

[1529] 단계 3: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-3-일)메틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드(화합물 125) (4)의 합성

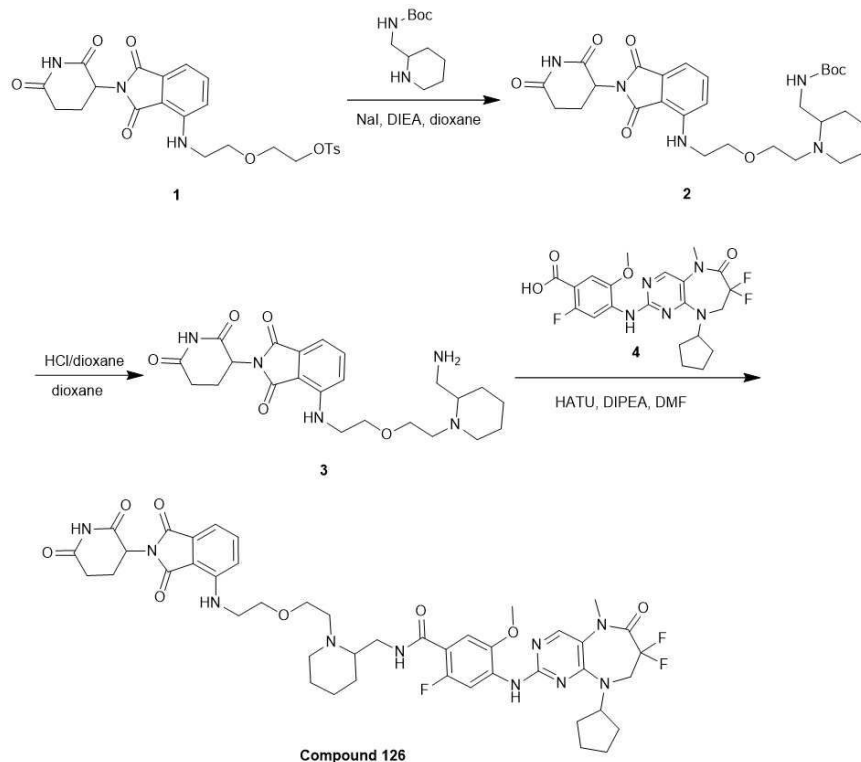
[1530] DMF (3 mL) 내 4-((2-(2-(3-(아미노메틸)피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (150 mg, 303.65 μmol , HCl salt)과 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (117.77 mg, 253.05 μmol)의 용액에 HATU (192.43 mg, 506.09 μmol) 및 DIEA (98.11 mg, 759.14 μmol , 132.22 μL)를 첨가하고, 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Shim-pack C₁₈ 150*25*10 μm ; mobile phase: [water

(0.225% FA) - ACN]; B%: 27% - 51%, 12 min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (82.6 mg, 88.54 μmol , 34.99% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1531] MS(M+H)⁺=905.3

[1532] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 12H), 2.98 - 2.81 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.08 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.48 (m, 9H).

[1533] 실시예 126. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-2-일)메틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1534]

[1535] 단계 1: tert-부틸 ((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-2-일)메틸)카바메이트(2)의 합성

[1536] 디옥산 (5 mL) 내 2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (400 mg, 775.89 μmol), tert-부틸 (피페리딘-2-일메틸)카바메이트 (166.28 mg, 775.89 μmol)의 용액에 NaI (11.63 mg, 77.59 μmol) 및 DIPEA (200.56 mg, 1.55 mmol, 270.29 μL)를 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. LCMS로 반응물이 남아 있음을 확인하고, 추가로 tert-부틸 (피페리딘-2-일메틸)카바메이트 (332.56 mg, 1.55 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (Biotage, 12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of EtOAc/MeOH=10:1 gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (268 mg, 478.68 μmol , 61.69% yield, 99.6% purity)을 수득하였다.

[1537] MS(M+H)⁺=558.1

[1538] 단계 2: 4-((2-(2-(2-(아미노메틸)피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (3)의 합성

[1539] 디옥산 (2 mL) 내 tert-부틸 ((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-2-일)메틸)카바메이트 (268 mg, 480.60 μmol)와 HCl/디옥산 (4 M, 2 mL)의 용액을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (235 mg, crude, HCl salt)을 수득하였다.

[1540] MS (M+H)⁺=458.2

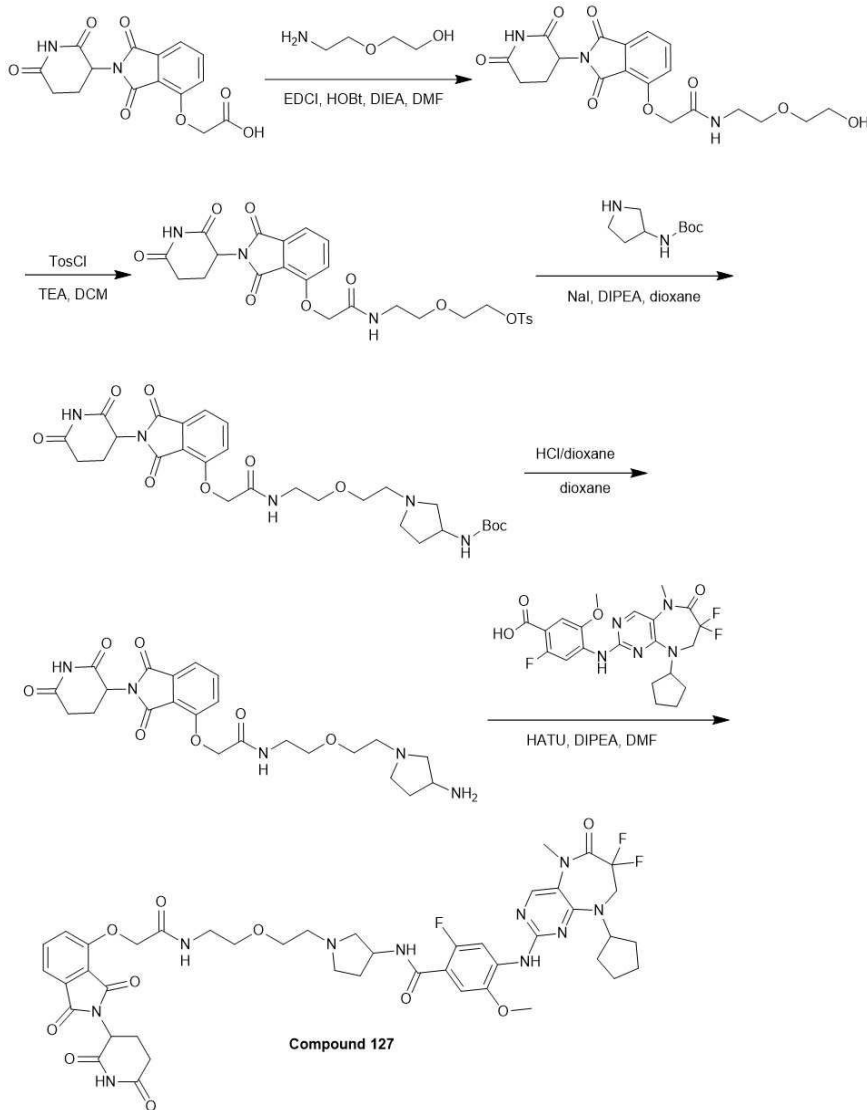
[1541] 단계 3: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)피페리딘-2-일)메틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드(화합물 126) (4)의 합성

[1542] DMF (3 mL) 내 4-((2-(2-(2-(아미노메틸)피페리딘-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (150 mg, 303.65 μmol , HCl salt)과 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (117.77 mg, 253.05 μmol)의 용액에 HATU (192.43 mg, 506.09 μmol) 및 DIEA (98.11 mg, 759.14 μmol , 132.23 μL)를 첨가하고, 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Unisil 3-100 C₁₈ μLtra 150*50 mm*3 μm ; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 30% - 50%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하였다. 잔여물을 H₂O (3 mL)로 희석한 다음, NaHCO₃ (2 mL)로 염기화하고, EtOAc (15 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (90.9 mg, 98.34 μmol , 90.81% yield, 97.9% purity)을 수득하였다.

[1543] MS (M+H)⁺=905.4

[1544] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.21 - 11.01 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.63 - 6.48 (m, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.50 (m, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 4H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.75 - 1.43 (m, 11H), 1.40 - 1.18 (m, 5H).

[1545] 실시예 127. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)에톡시)에틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



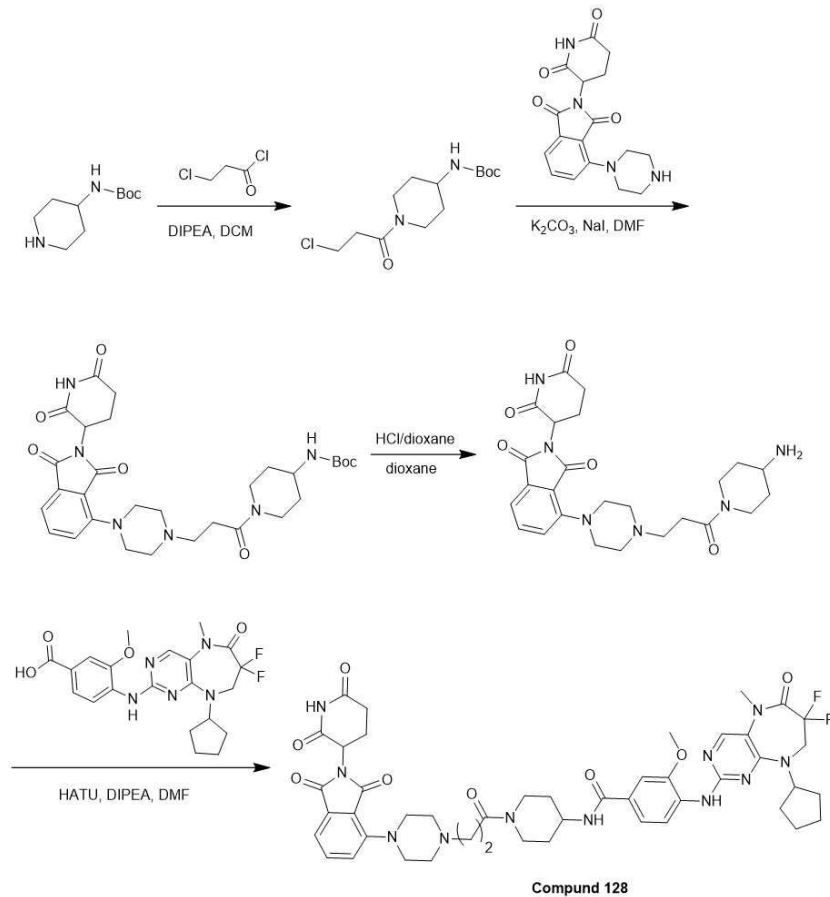
[1546]

[1547] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (10.1 mg, 10.06 μ mol, 6.54% yield, 93.1% purity)을 수득하였다.

[1548] MS(M+H)⁺=935.3

[1549] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.13 (s, 1H), 9.74 - 9.45 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 3H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 10H), 2.14 - 1.89 (m, 5H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 4H).

[1550] 실시예 128. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)프로파노일)피페리딘-4-일)-3-메톡시벤즈아미드의 합성



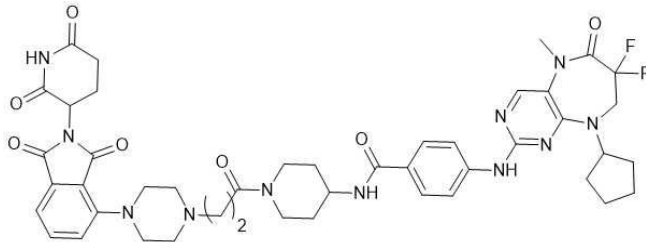
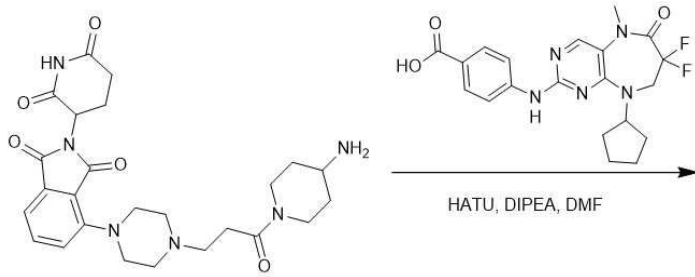
[1551]

[1552] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (13.2 mg, 13.69 μmol , 9.42% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1553] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 926.4$

[1554] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.4, 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 5.3, 12.2 Hz, 1H), 4.82 (quin, J = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 3H), 3.55 (br s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.14 (br s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 3H), 2.26 - 1.97 (m, 6H), 1.87 - 1.30 (m, 10H).

[1555] 실시예 129. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)프로파노일)피페리딘-4-일)벤즈아미드의 합성



Compound 129

[1556]

[1557]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (16.8 mg, 17.06 μmol , 11.87% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1558]

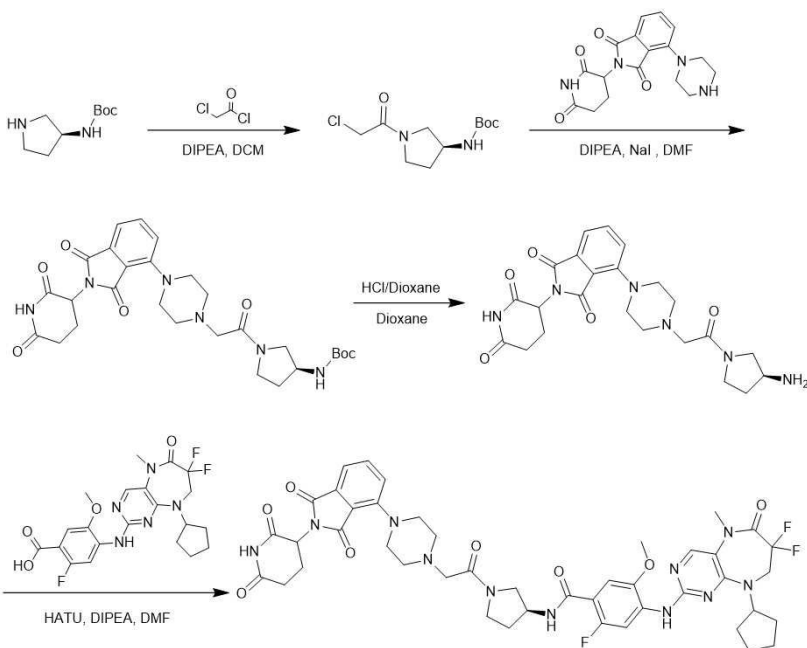
MS(M+H)⁺=896.1

[1559]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.45 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 7.3, 8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (br dd, J = 7.8, 16.3 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 5.4, 12.3 Hz, 1H), 4.83 (quin, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.89 (br t, J = 13.3 Hz, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (br d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.21 (br t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 4H), 2.72 (br s, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.27 - 1.95 (m, 6H), 1.80 - 1.39 (m, 10H).

[1560]

실시예 130. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)아세틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



Compound 130

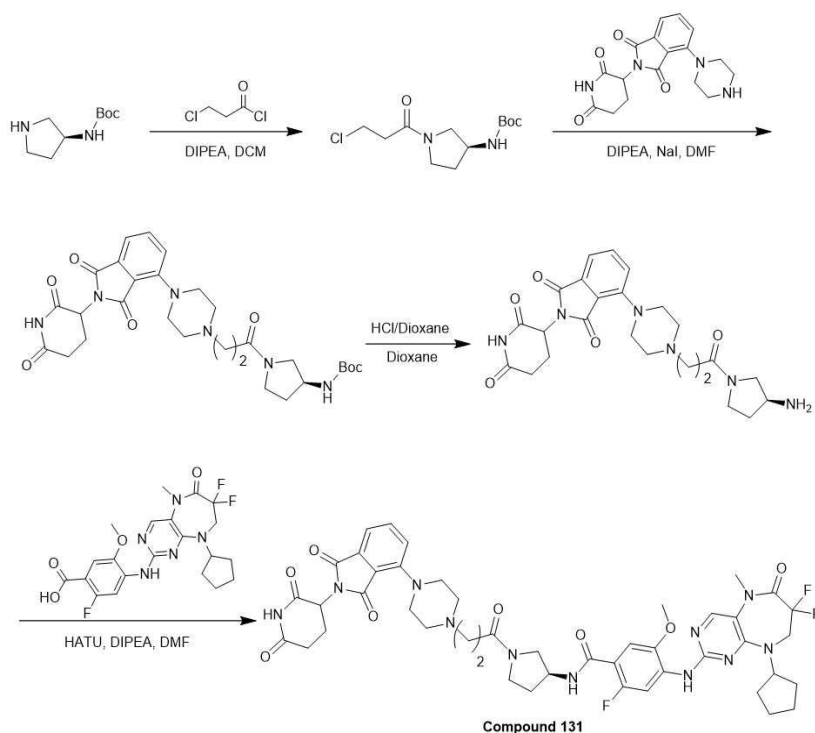
[1561]

[1562] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (22.8 mg, 23.90 μ mol, 11.12% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1563] MS(M+H)⁺=916.6

[1564] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (br s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (mz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.85 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 6H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.54 (m, 7H).

[1565] 실시예 131. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



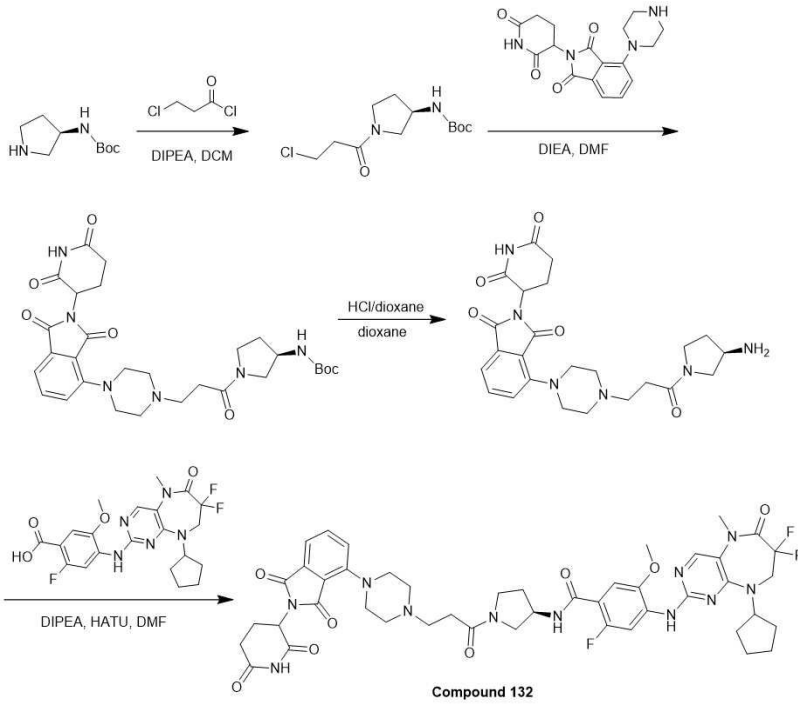
[1566]

[1567] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (70.4 mg, 69.65 μ mol, 21.61% yield, 92% purity)을 수득하였다.

[1568] MS(M+H)⁺=930.6

[1569] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (br s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.83 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29 - 3.27 (m, 4H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 8H), 2.25 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 4H), 1.78 - 1.41 (m, 7H).

[1570] 실시예 132. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3R)-1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1571]

[1572]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (94.1 mg, 95.42 μmol , 33.02% yield, 94.3% purity)을 수득하였다.

[1573]

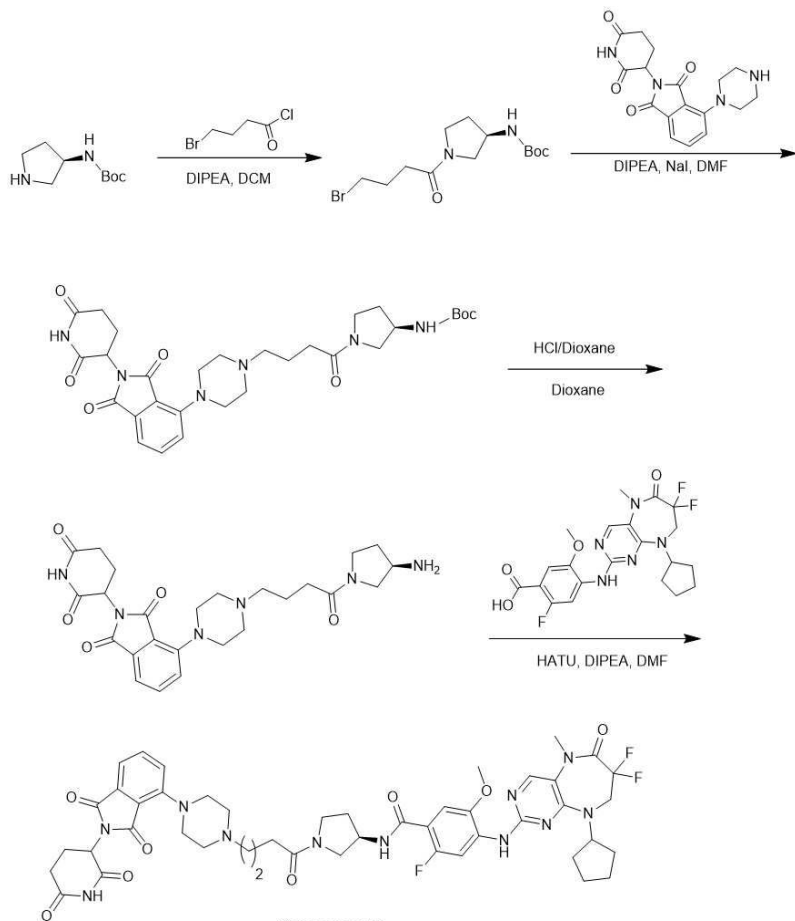
MS(M+H)⁺=930.2

[1574]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.08 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.53 - 3.35 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 8H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.50 - 2.32 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 4H).

[1575]

실시예 133. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3R)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)부타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



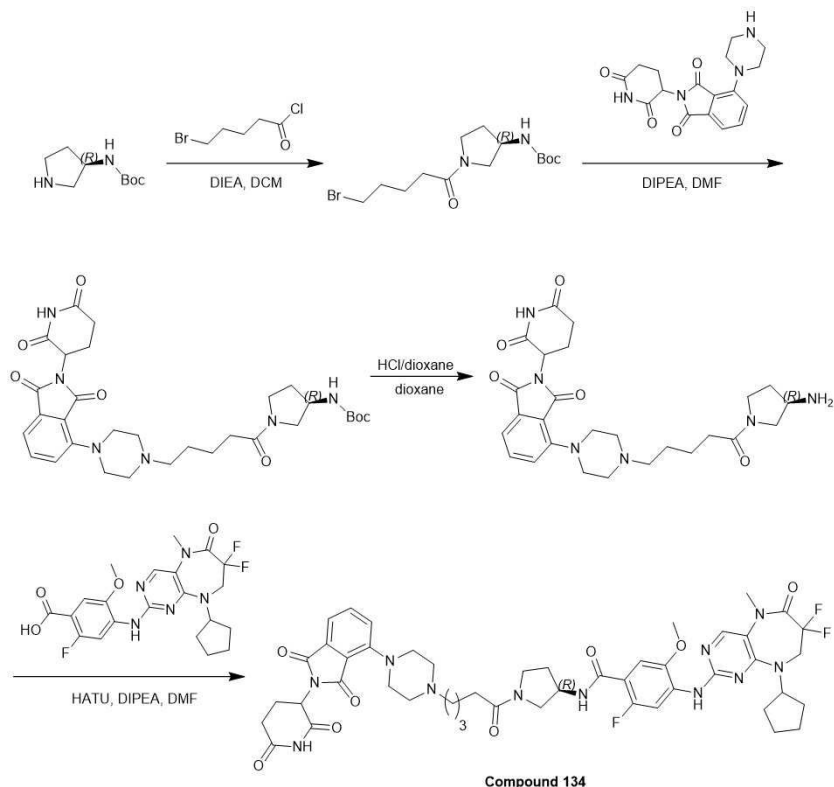
[1576]

[1577] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (37.2 mg, 37.44 μmol , 11.62% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1578] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 944.8$

[1579] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (br s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 5.5, 12.6$ Hz, 1H), 4.89 - 4.76 (m, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.40 - 2.25 (m, 5H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.82 (m, 5H), 1.81 - 1.54 (m, 9H).

[1580] 실시예 134. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3R)-1-(5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인들린-4-일)피페라진-1-일)펜타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



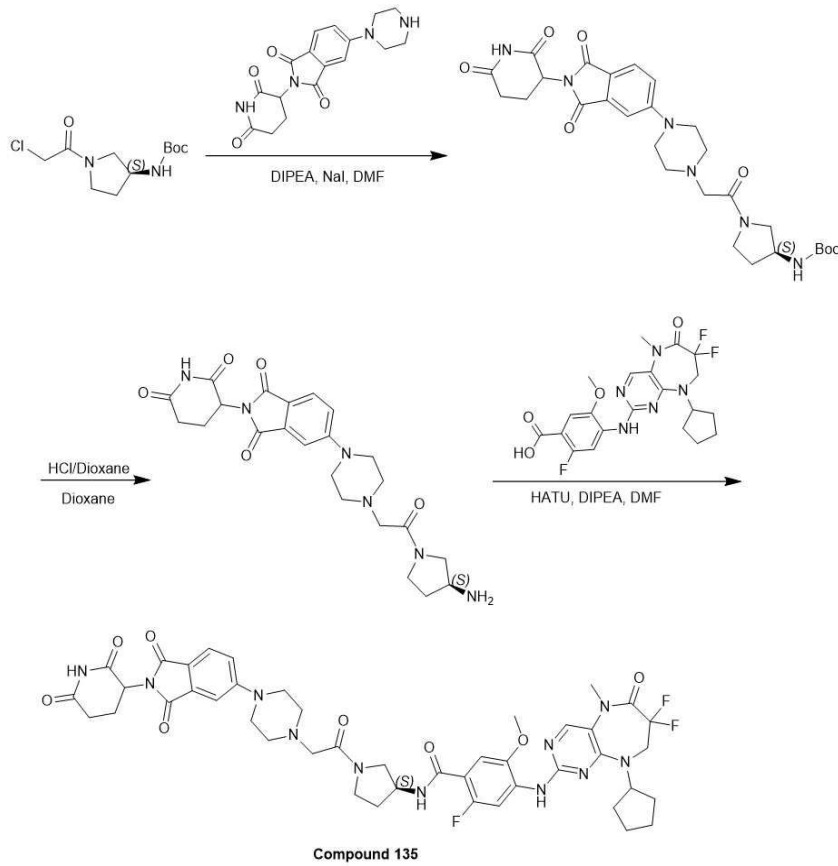
[1581]

[1582] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (13.2 mg, 13.50 μmol , 5.91% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1583] MS (M+H)⁺ = 958.4

[1584] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.07 (s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.48 - 7.38(m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 5.01 - 5.11 (m, 1H), 4.87 - 4.7 (m, 1H), 4.36 4.51m, 1H), 4.07 (br t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.8 - 3.7 (m, 1H), 3.67-3.52(m, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 12H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.50 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 1.88 (m, 5H), 1.74 - 1.48 (m, 10H).

[1585] 실시예 135. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)아세틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1586]

[1587]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (58.0 mg, 61.42 μmol , 19.06% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1588]

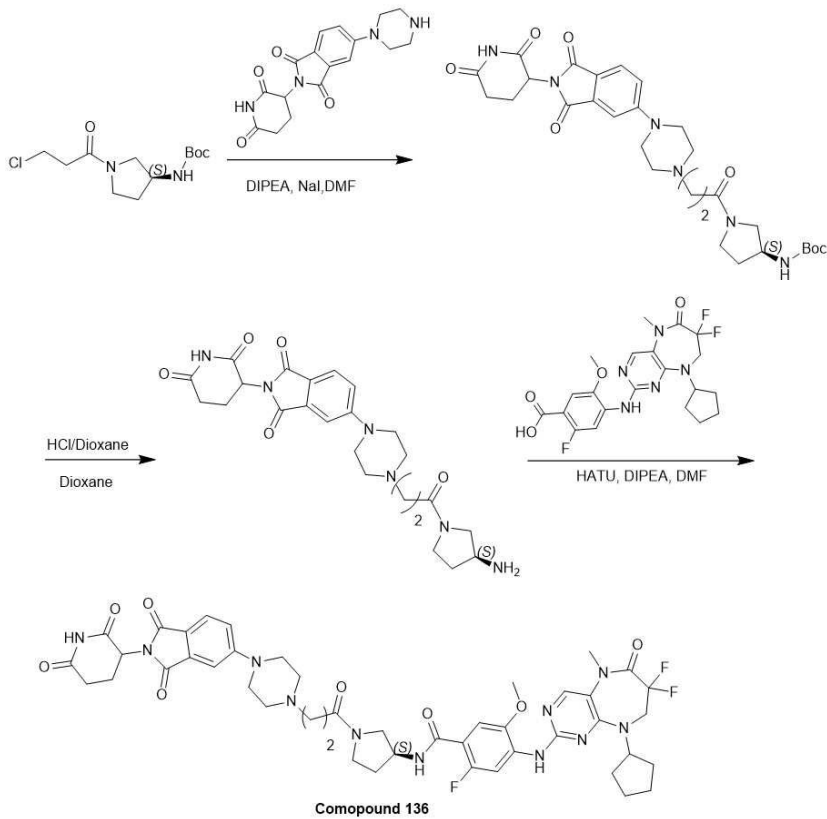
MS(M+H)⁺=916.6

[1589]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (br s, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 3H), 8.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 7H), 2.23 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.54 (m, 6H).

[1590]

실시예 136. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1591]

[1592]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (77.2 mg, 82.19 μmol , 25.45% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1593]

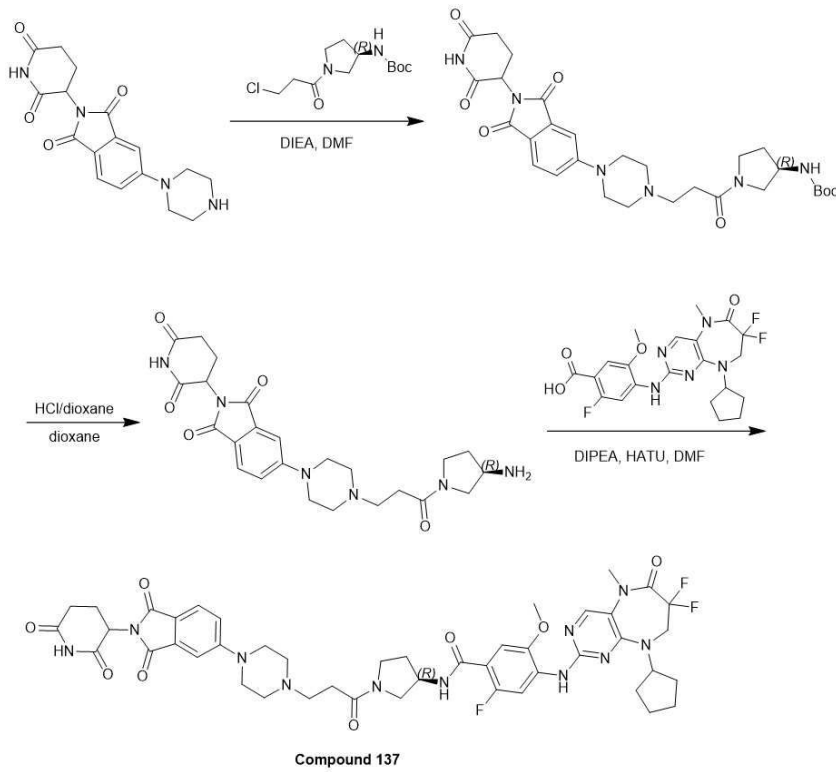
MS (M+H)⁺ = 930.7

[1594]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.32 - 8.20 (m, 3H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 14.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 3.82 - 3.57 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 8H), 2.49 - 2.39 (m, 4H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 4H), 1.81 - 1.53 (m, 7H)

[1595]

실시예 137. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3R)-1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로파노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



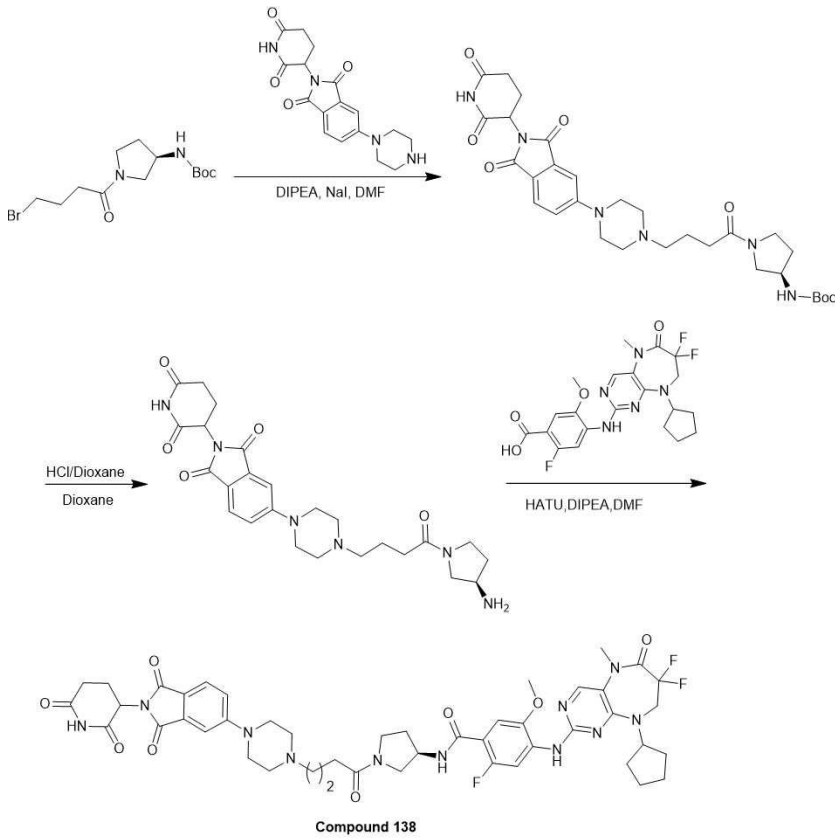
[1596]

[1597] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (21.5 mg, 20.86 μmol , 29.53% yield, 90.24% purity)을 수득하였다.

[1598] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 930.4$

[1599] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.07 (s, 1H), 8.32 - 8.18 (m, 3H), 8.11 - 7.95 (m, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 3H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 3H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 11H), 2.24 - 1.92 (m, 5H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H).

[1600] 실시예 138. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3R)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



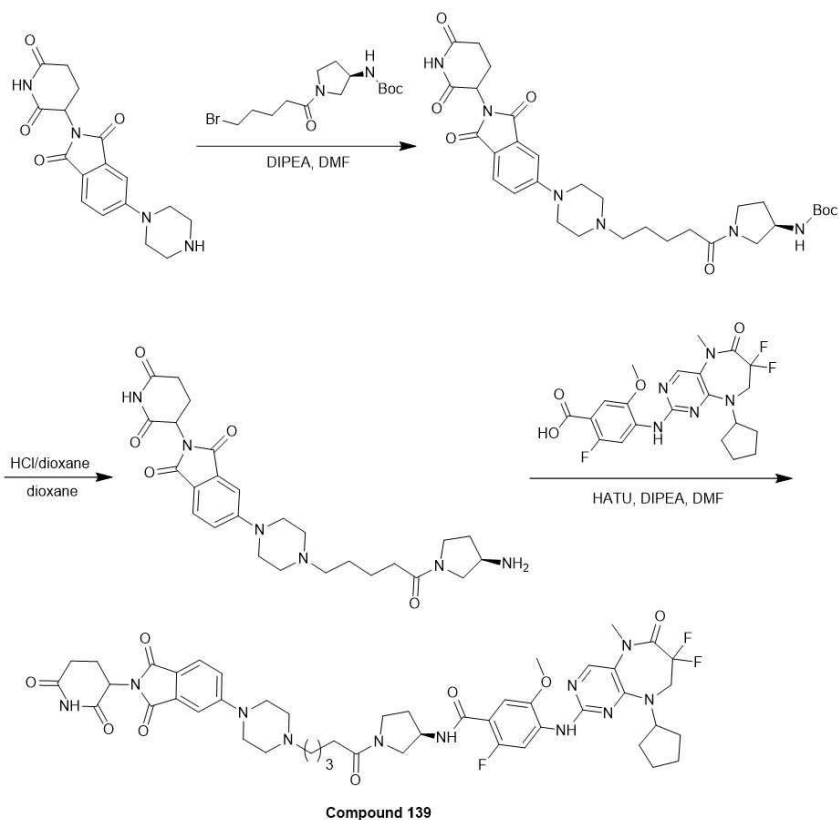
[1601]

[1602] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (51.0 mg, 52.95 μmol , 16.43% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1603] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 944.7$

[1604] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 4.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.07 (dd, $J = 5.4, 13.0$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.93-3.91 (m, 3H), 3.82 - 3.57 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.39 - 2.23 (m, 5H), 2.21 - 1.89 (m, 6H), 1.79 - 1.58 (m, 9H).

[1605] 실시예 139. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3R)-1-(5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1606]

[1607]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (13.2 mg, 13.50 μ mol, 5.91% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1608]

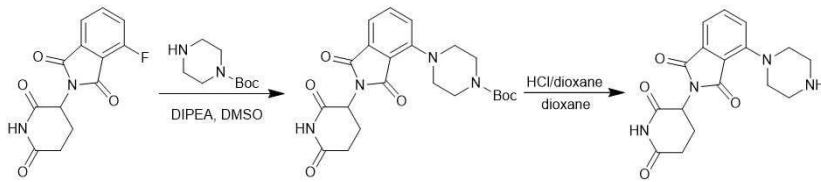
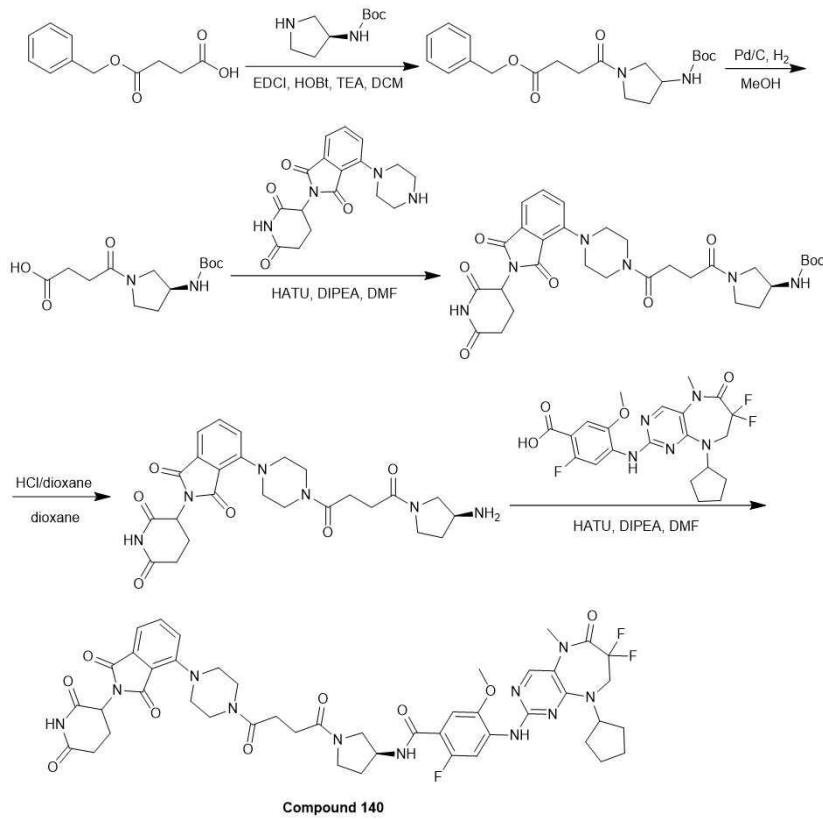
MS(M+H)⁺=958.4

[1609]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 3H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 3H), 5.06 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.44 (dd, *J* = 33.7, 7.1 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.82 - 3.45 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 6H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 5H), 2.20 - 1.86 (m, 5H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.42 (m, 4H).

[1610]

실시예 140. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인들린-4-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



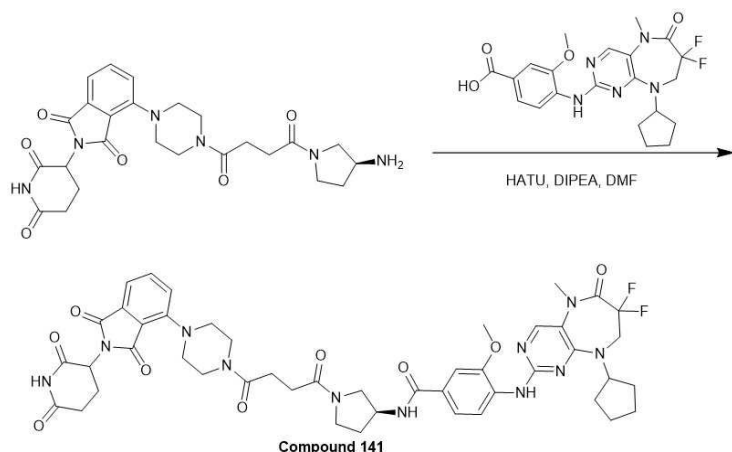
[1611]

[1612] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (94.1 mg, 95.28 μmol , 36.96% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1613] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 958.0$

[1614] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.09 (s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 3.2, 6.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.51 (m, 6H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 3.33 (br s, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.14 - 1.87 (m, 5H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 4H)

[1615] 실시예 141. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)-3-메톡시벤즈아미드의 합성



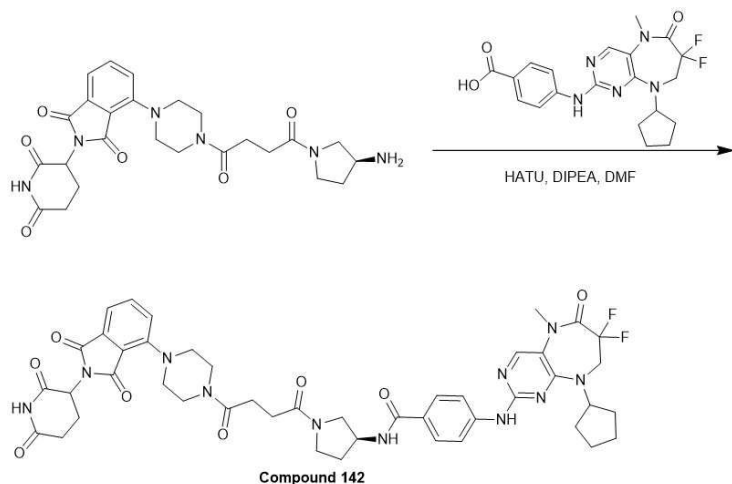
[1616]

[1617] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (20.9 mg, 21.12 μmol , 13.59% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1618] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 940.1$.

[1619] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.02 (br s, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 7.8, 16.4 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 5.5, 12.8 Hz, 1H), 4.77 (quin, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.38 (m, 1H), 4.04 (br t, J = 14.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (br dd, J = 6.9, 10.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 5H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.34 - 3.37 (m, 5H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 6H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 4H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 4H).

[1620] 실시예 142. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)벤즈아미드의 합성



[1621]

[1622] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (32.2 mg, 32.38 μmol , 65.47% yield, 91.5% purity)을 수득하였다.

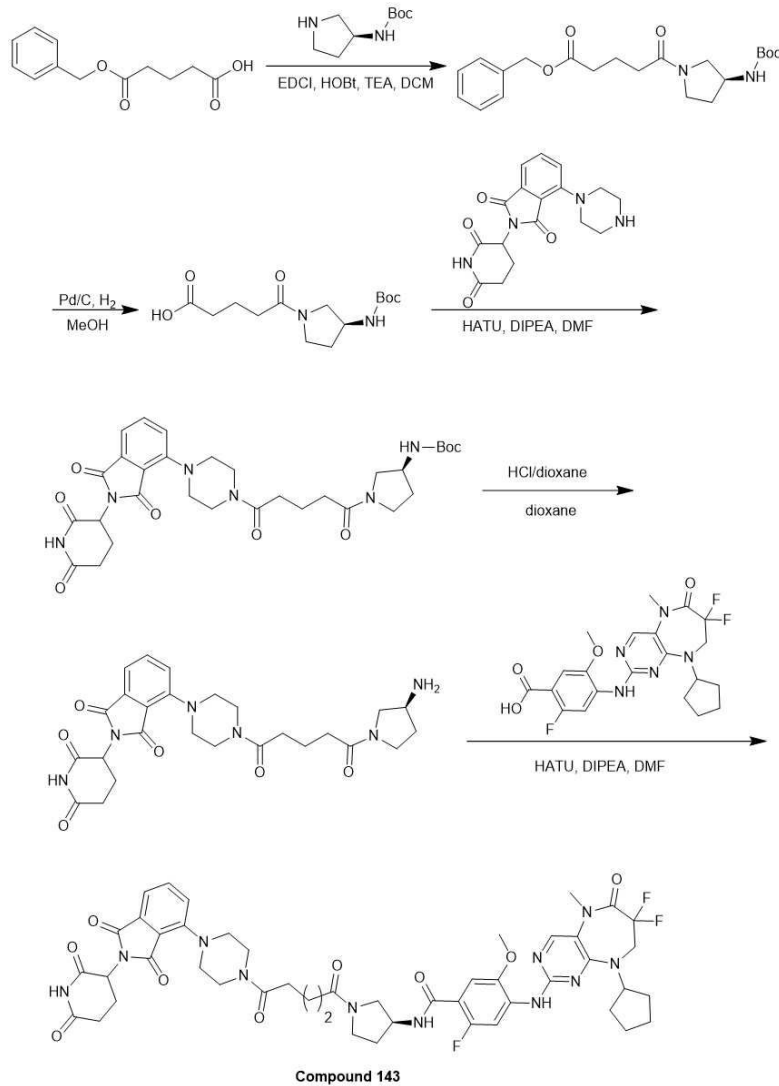
[1623] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 910.0$

[1624] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.08 (s, 1H), 9.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.04 (br t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.39 (m, 8H), 3.33 (br s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.26 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.56 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.13 -

1.86 (m, 6H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 4H).

[1625]

실시예 143. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인들린-4-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1626]

[1627]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (63.3 mg, 63.82 μmol , 24.75% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1628]

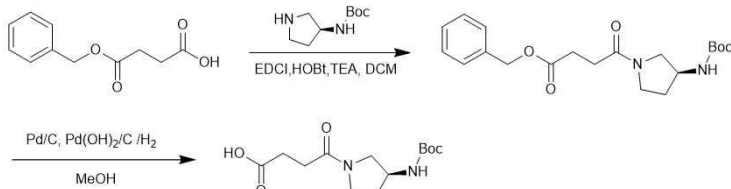
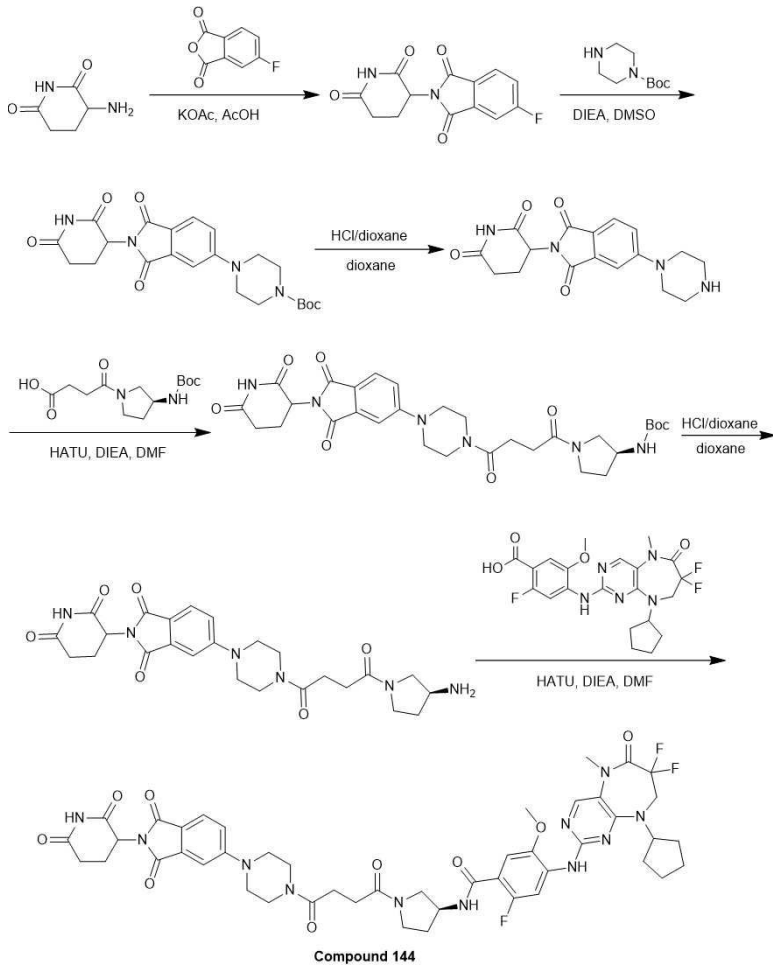
MS(M+H)⁺=972.0

[1629]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.10 (br s, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 4H), 3.59 - 3.42 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 2.29 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.22 - 1.87 (m, 6H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 4H)

[1630]

실시예 144. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인들린-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



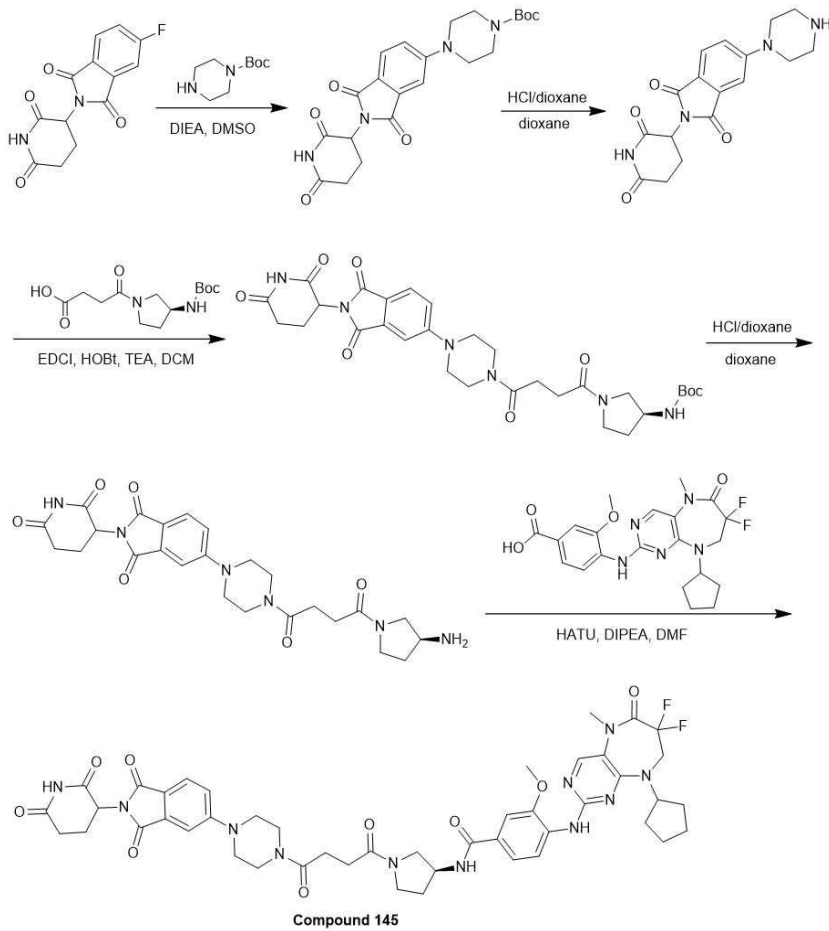
[1631]

[1632] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (31.9 mg, 30.64 μmol , 12.96% yield, 92% purity)을 수득하였다.

[1633] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 958.3$.

[1634] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.37 - 8.19 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.92 - 4.75 (m, 1H), 4.45 (dd, $J = 37.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.50 (m, 8H), 3.50 - 3.35 (m, 5H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 6H), 2.26 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, $J = 7.0, 6.2$ Hz, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 4H).

[1635] 실시예 145. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)-3-메톡시벤즈아미드의 합성



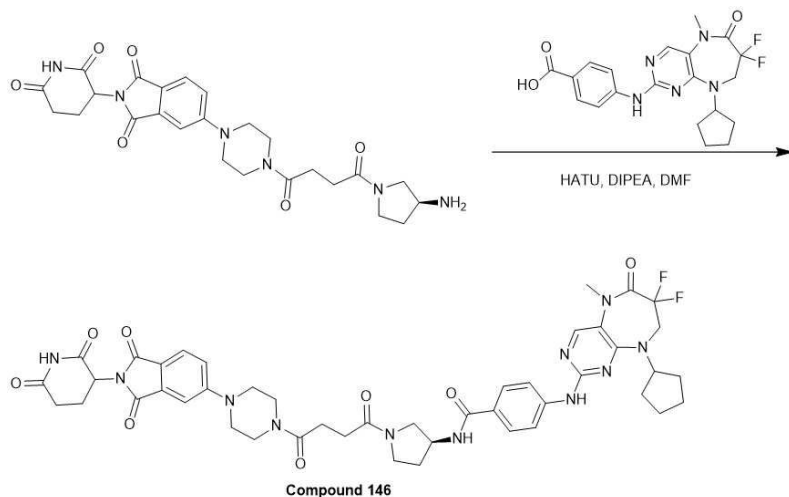
[1636]

[1637] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (24.9 mg, 25.17 μmol , 14.08% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1638] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 940.1$.

[1639] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.35 - 10.65 (m, 1H), 8.50 - 8.35 (m, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 1H), 4.04 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 5H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 6H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 4H).

[1640] 실시예 146. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)벤즈아미드의 합성



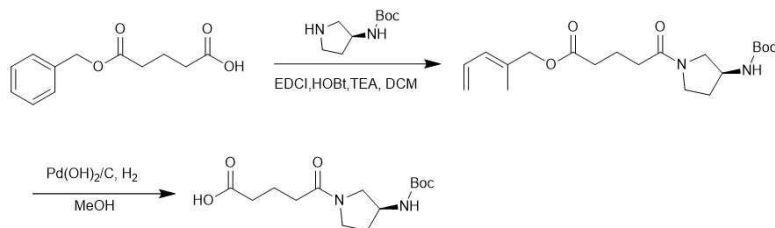
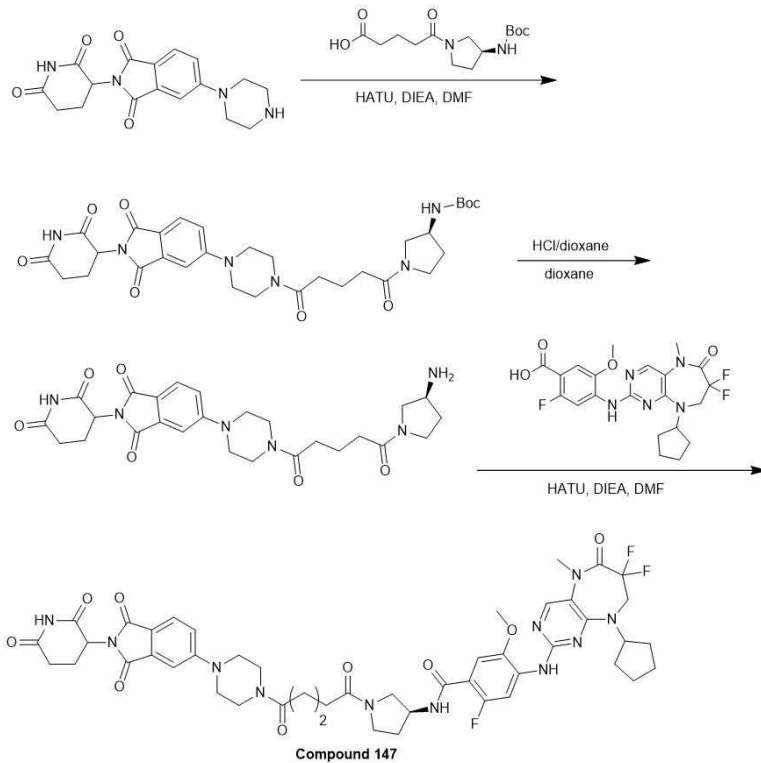
[1641]

[1642] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (15.4 mg, 16.42 μmol , 8.57% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[1643] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 911.0$.

[1644] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.08 (br s, 1H), 9.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 5H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 4H).

[1645] 실시예 147. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



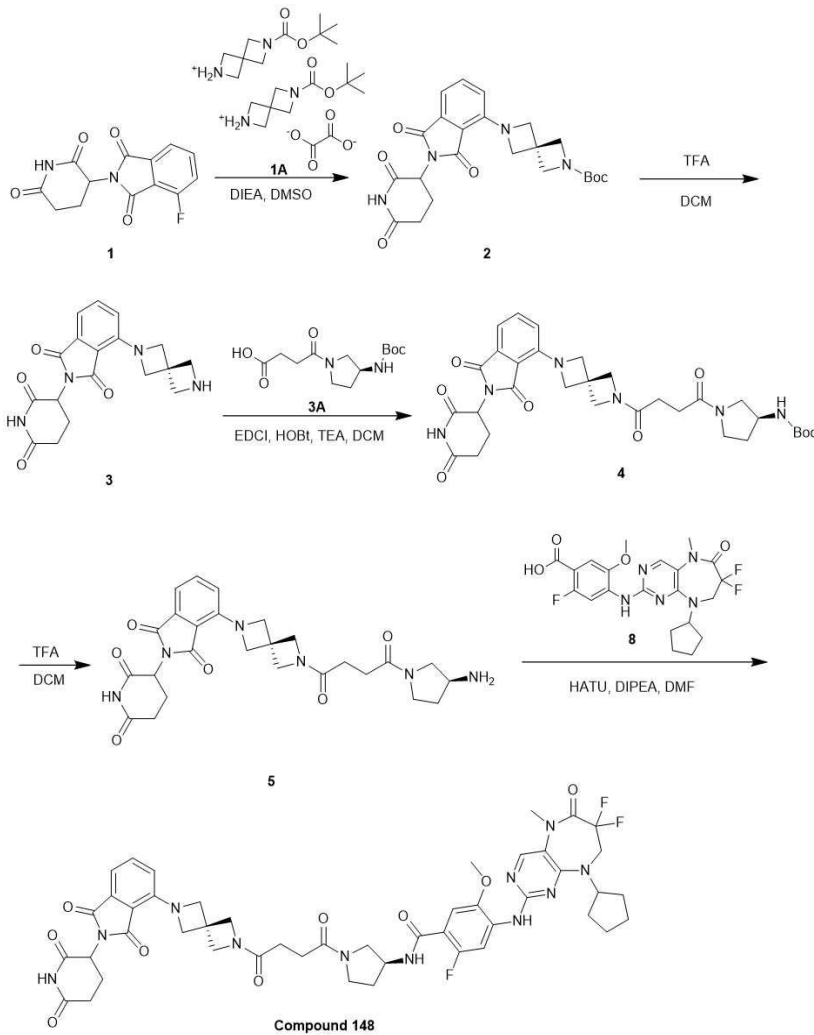
[1646]

[1647] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (45.3 mg, 45.67 μmol , 21.26% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1648] MS(M+H)⁺=972.8.

[1649] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.07 (br s, 1H), 8.36 - 8.20 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (dd, J_1 = 3.2, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (dd, J_1 = 1.6, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J_1 = 5.4, J_2 = 13.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 1H), 4.07 (br t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.55 (m, 6H), 3.54 - 3.38 (m, 9H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.54 (m, 4H).

[1650] 실시예 148. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인들린-4-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1651]

[1652] 단계 1: tert-부틸 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2,6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (2)의 합성

[1653] DMSO (15 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1, 3-디온 (1.6 g, 5.79 mmol), 6-(tert-부톡시카보닐)-6-아자-2-아조니아스파이로[3.3]헵탄옥살레이트 (3.10 g, 6.37 mmol)와 DIEA (2.25 g, 17.38 mmol, 3.03 mL)의 혼합물을 80 °C에서 40 시간 동안 교반하였다. LCMS로 30%의 반응물이 남아 있음과 51%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (80 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (100 mL x 5)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 33~45% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물 (1.36 g, 2.99 mmol, 51.66% yield)을 수득하였다.

[1654] MS(M+H)⁺=455.1.

[1655] 단계 2: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2,6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (3)의 합성

[1656] DCM (3 mL) 내 tert-부틸 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2, 6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (300 mg, 660.10 μmol)의 용액에 TFA (3.31 g, 29.04 mmol, 2.15 mL)를 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음을 확인하였다. 혼합물에 TEA를 0 °C에서 첨가하여 pH를 > 7로 조절하고, 생성된 혼합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1657] MS(M+H)⁺=355.1.

[1658] 단계 3: tert-부틸 ((3S)-1-(4-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2,6-디아자스파

이로[3.3]헵탄-2-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)카바메이트 (4)의 합성

[1659] DCM (4 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2, 6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (230 mg, 649.06 μmol), (S)-4-(3-((tert-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄산 (223.01 mg, 778.87 μmol), EDCI (248.85 mg, 1.30 mmol) 및 HOBt (175.41 mg, 1.30 mmol)의 용액에 TEA (262.71 mg, 2.60 mmol, 361.36 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 75%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물에 CH_3COOH 를 0 °C에서 첨가하여 pH를 < 7로 조정하고, 용매 대부분을 N_2 로 불어 날렸다. 잔여물을 DMF로 희석하고 prep-HPLC (Column: Phenomenex Synergi C_{18} 150*25 mm* 10 μm ; mobile phase: [water(0.225% FA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (200 mg, 321.20 μmol , 49.49% yield)을 수득하였다.

[1660] MS(M+H)⁺=623.2.

단계 4: 4-(6-(4-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-4-옥소부타노일)-2,6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (5)의 합성

[1662] DCM (2 mL) 내 tert-부틸 ((3S)-1-(4-(6-(2-(2, 6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2,6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)카바메이트 (200 mg, 321.20 μmol)의 용액에 TFA (1.61 g, 14.13 mmol, 1.05 mL)를 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 89%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 혼합물에 TEA를 0 °C에서 첨가하여 pH를 > 7로 조정하고, 용매 대부분을 N_2 로 불어 날렸다. 잔여물을 DMF로 희석하고 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm ; mobile phase: [water(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 11%-41%, 10 min)로 정제하고, 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (110 mg, 210.51 μmol , 65.54% yield)을 수득하였다.

[1663] MS(M+H)⁺=523.0.

단계 5: 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2,6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-4-옥소부타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 148)의 합성

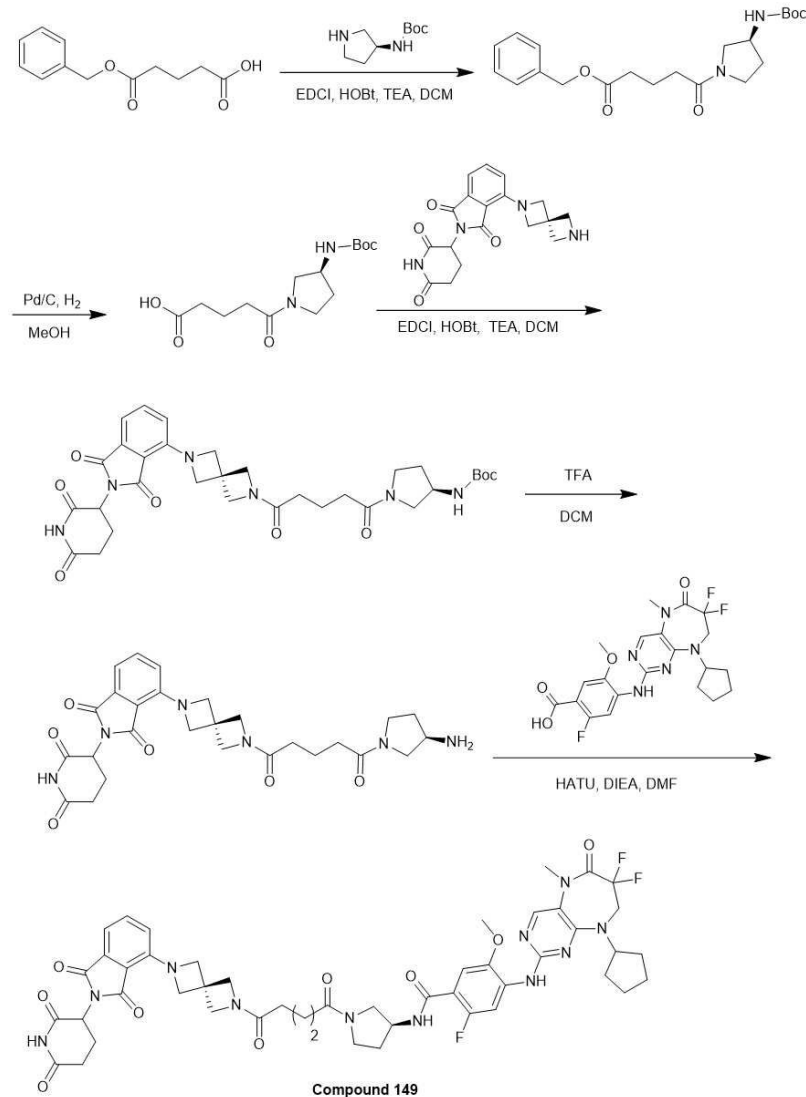
[1665] DMF (1 mL) 내 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (85 mg, 182.63 μmol)의 용액에 HATU (83.33 mg, 219.15 μmol) 및 DIEA (59.01 mg, 456.57 μmol , 79.53 μL)를 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 15 분 동안 교반한 다음, 혼합물에 4-(6-(4-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-4-옥소부타노일)-2,6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (104.98 mg, 200.89 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 78%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm ; mobile phase: [water(10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 35% - 65%, 10 min)로 정제하고, 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (71.8 mg, 72.54 μmol , 39.72% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1666] MS(M+H)⁺=970.4.

[1667] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.21 - 10.75 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 2.5, 6.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.3, 12.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.72 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.34 (m, 5H), 4.14 - 3.98 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.31 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 4H).

[1668] 실시예 149. 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(5-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-

2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-옥소펜타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



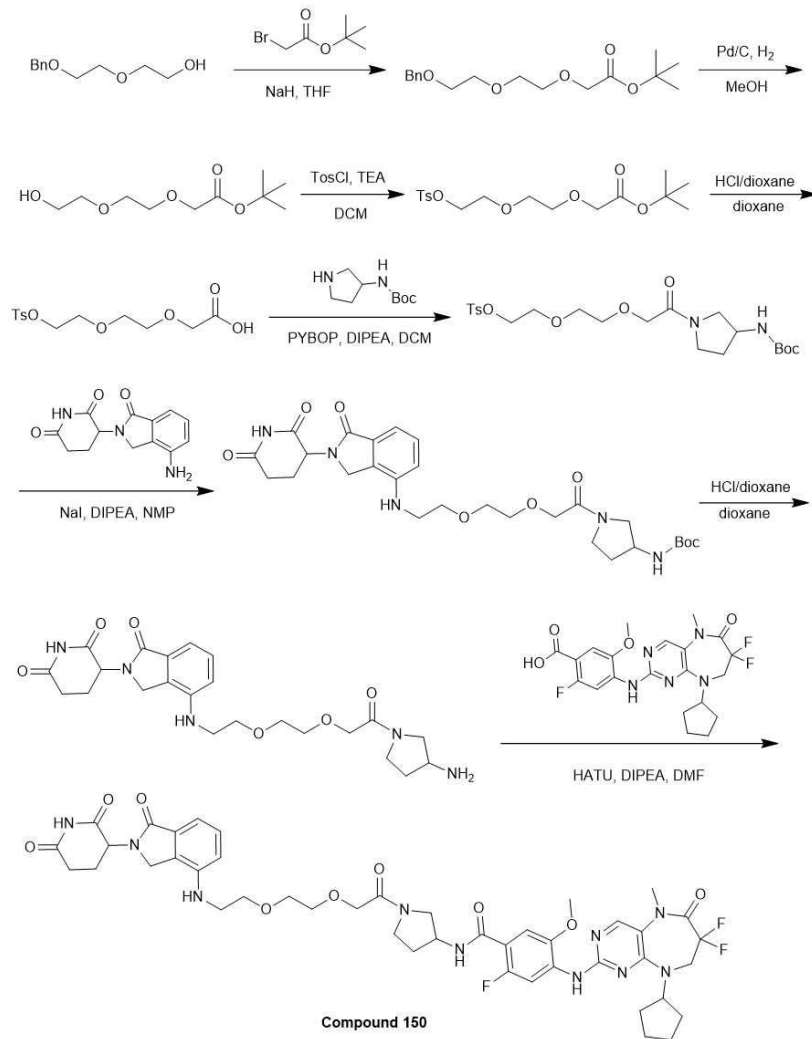
[1669]

[1670] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (47.1 mg, 47.39 μmol , 36.76% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1671] MS(M+H)⁺=984.0.

[1672] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.02 (br s, 1H), 8.38 - 8.14 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 2.6, 7.0, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 1.0, 6.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 1.3, 6.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.4, 12.7 Hz, 1H), 4.81 (quin, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 4.26 - 4.37 (m, 4H), 4.27 (br d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.14 - 3.98 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 6.6, 10.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.26 - 3.32 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.21 - 2.29 (m, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.67 - 1.78 (m, 4H), 1.66 - 1.53 (m, 4H).

[1673] 실시예 150. 4-((9-시클로헵틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)아세틸)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1674]

[1675]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (40.6 mg, 42.76 μmol , 24.23% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1676]

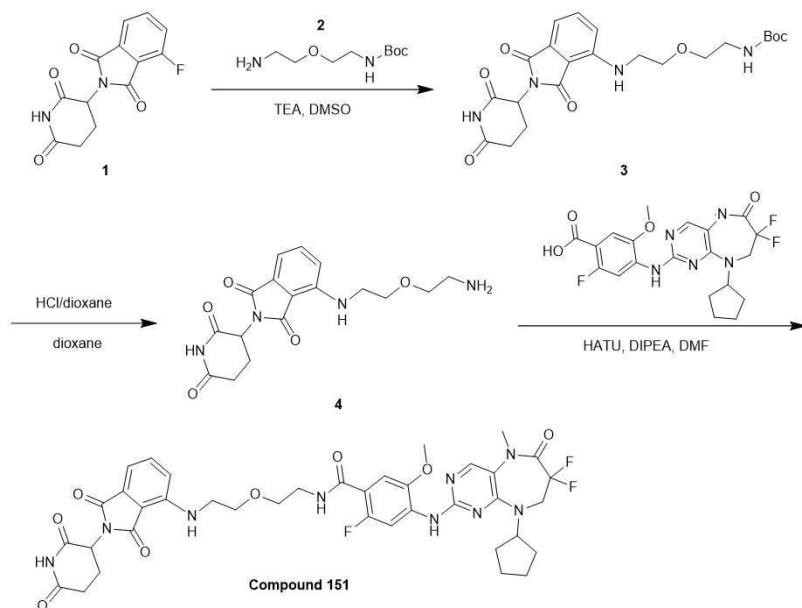
MS(M+H)⁺=921.5

[1677]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.01 (br s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 4H), 3.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 6H), 3.53 - 3.41 (m, 4H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.61 (br d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 5H), 1.78 - 1.54 (m, 6H).

[1678]

실시예 151. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1679]

[1680] 단계 1: tert-부틸 (2-(2-((2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)카바메이트 (3)의 합성

[1681]

DMSO (5 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (1 g, 3.62 mmol)의 혼합물에 TEA (1.10 g, 10.86 mmol, 1.51 mL) 및 tert-부틸 (2-(2-아미노에톡시)에틸)카바메이트 (887.41 mg, 4.34 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (20 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=5/1 to 1/1)로 정제하여 녹색 오일의 표제 화합물 (687 mg, 1.46 mmol, 40.39% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1682]

MS(M-100+H)⁺=361.3

[1683]

단계 2: 4-((2-(2-아미노에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (4)의 합성

[1684]

디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (2-(2-((2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)카바메이트 (680 mg, 1.48 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (590 mg, crude, HC 1)을 수득하였다.

[1685]

MS(M+H)⁺=361.3

[1686]

단계 3: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(2-((2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 151)의 합성

[1687]

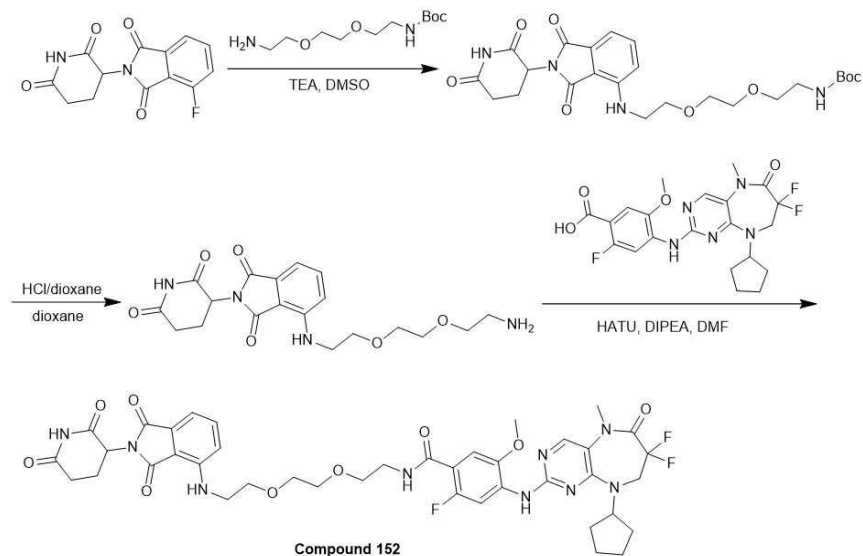
DMF (2 mL) 내 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (150 mg, 322.29 μmol)의 용액에 HATU (134.80 mg, 354.51 μmol) 및 DIPEA (83.31 mg, 644.57 μmol, 112.27 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 10 분 동안 교반하고 DMF (2 mL) 및 DIPEA (83.31 mg, 644.57 μmol, 112.27 μL) 내 4-((2-(2-아미노에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (166.26 mg, 418.97 μmol, HCl)의 용액을 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (10 mL)로 희석하고 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 mm*3um; mobile phase: [water (0.1%TFA) -ACN]; B%: 46%-66%, 7min)로 정제한 다음 동결건조하여 황색 고체의 표제 화

합물 (95.9 mg, 101.96 μmol , 31.64% yield, 98% purity, TFA)을 수득하였다.

[1688] MS(M+H)⁺=808.1

[1689] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.22 - 8.17 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.2, 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.78 - 2.50 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.85 - 1.66 (m, 6H)

[1690] 실시예 152. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



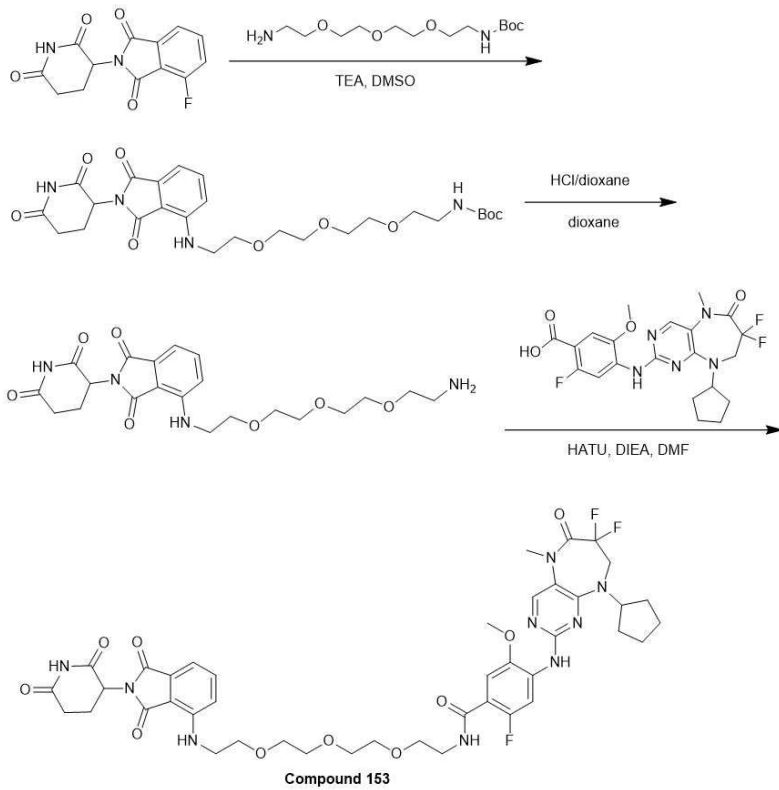
[1691]

[1692] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (167.6 mg, 190.85 μmol , 44.41% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1693] MS(M+H)⁺=852.6

[1694] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.23 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 7.8, 11.8 Hz, 2H), 4.98 (dd, *J* = 5.5, 12.7 Hz, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 8H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 5H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 4H)

[1695] 실시예 153. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드)의 합성



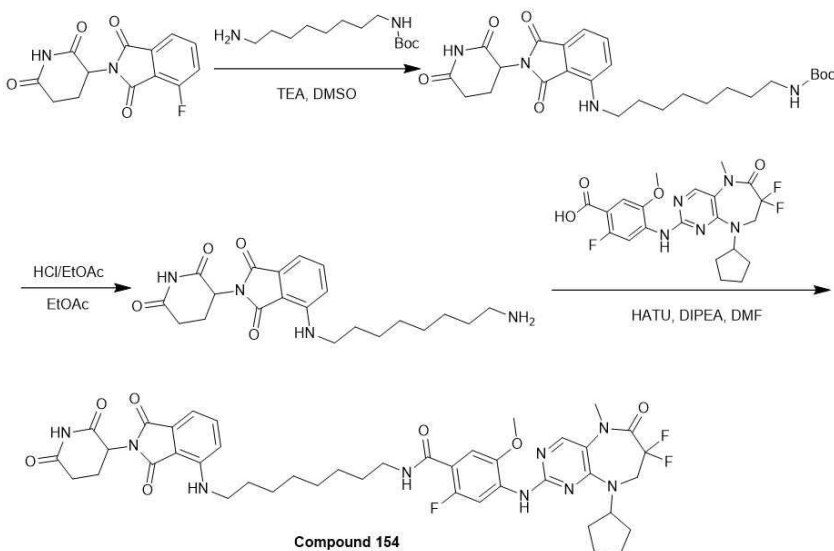
[1696]

[1697] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (80.8 mg, 88.39 μmol , 21.43% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1698] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 896.7$.

[1699] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88-7.99 (m, 1H), 7.55 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.73 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 - 3.48 (m, 12H), 3.48 - 3.39 (m, 7H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 3H), 1.78 - 1.51 (m, 6H).

[1700] 실시예 154. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)옥틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



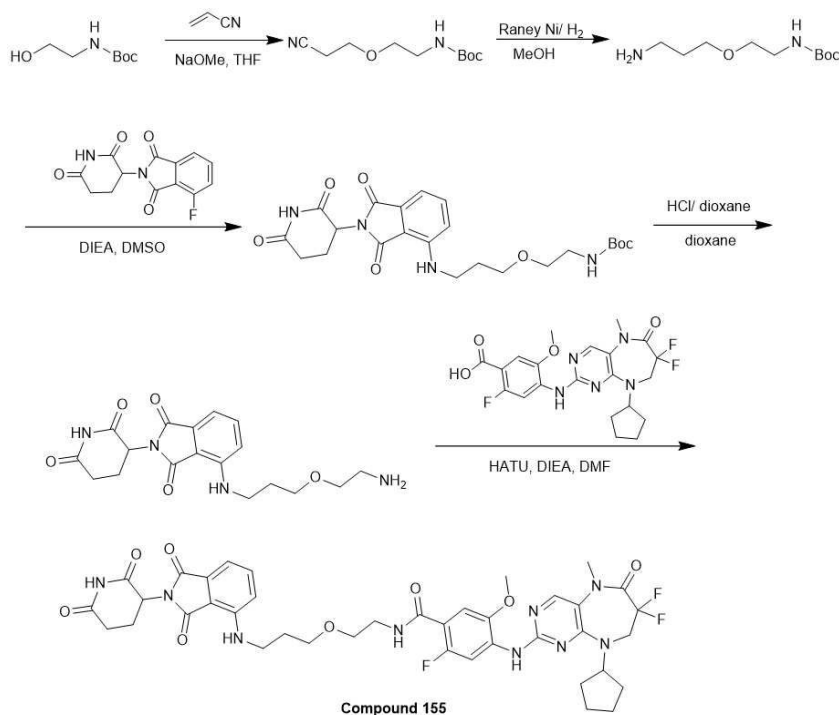
[1701]

[1702] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (122.3 mg, 141.36 μmol , 61.76% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1703] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 848.6$.

[1704] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.34 - 8.18 (m, 2H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 6H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 3H), 1.77 - 1.46 (m, 10H), 1.41 - 1.26 (m, 8H).

[1705] 실시예 155. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로폭시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



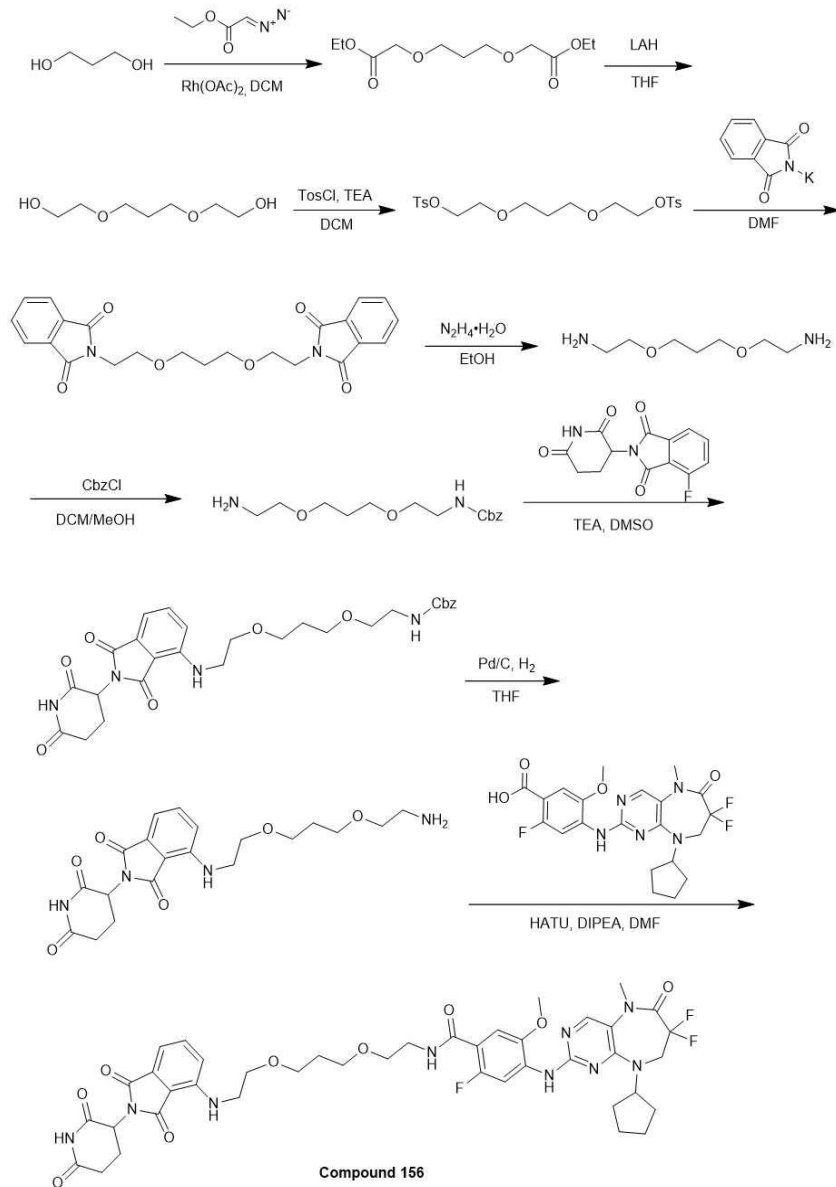
[1706]

[1707] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (50.4 mg, 57.65 μmol , 26.83% yield, 94% purity)을 수득하였다.

[1708] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 822.6$.

[1709] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 11.08$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J_1 = 7.2, J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J_1 = 5.4, J_2 = 12.9$ Hz, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 5H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.82 (br t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 6H).

[1710] 실시예 156. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로폭시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



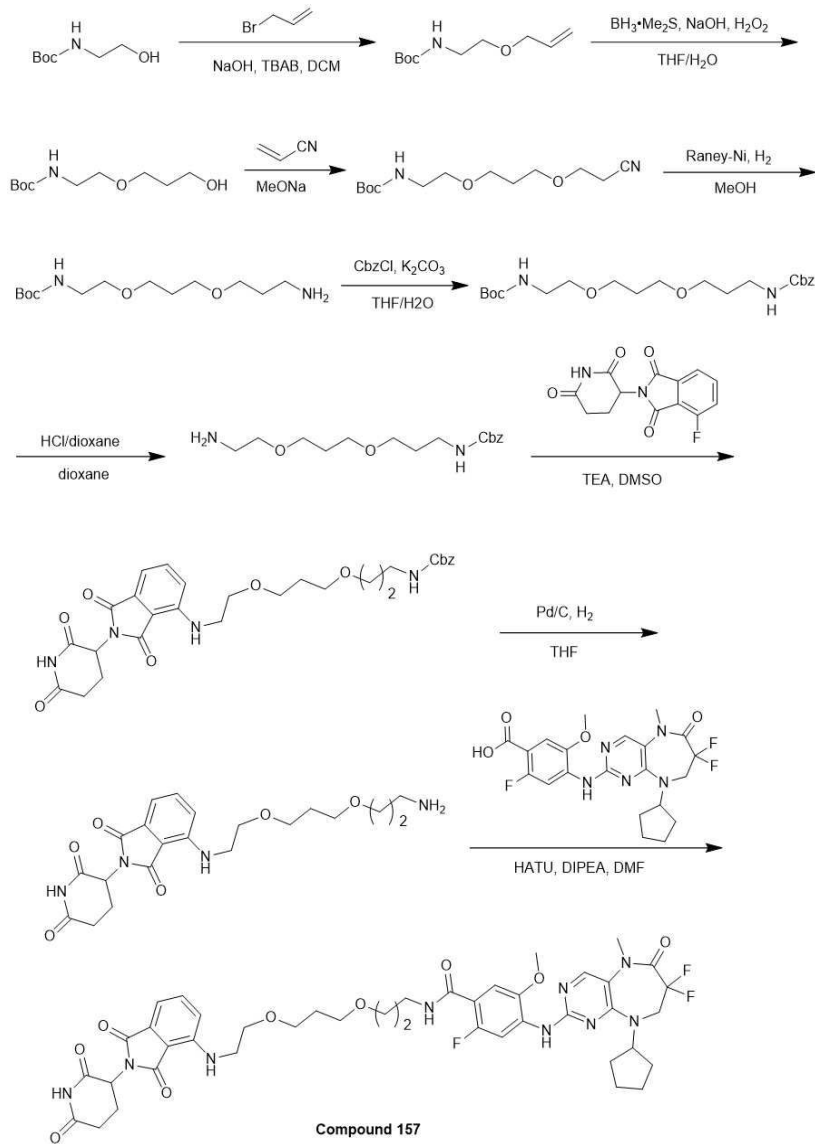
[1711]

[1712] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (27.6 mg, 27.89 μmol , 12.98% yield, 99% purity, TFA)을 수득하였다.

[1713] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^{\dagger}=866.3$

[1714] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.01 (dd, J = 5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.15 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 10H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 4H), 1.77 - 1.68 (m, 4H)

[1715] 실시예 157. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(3-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로폭시)프로필)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



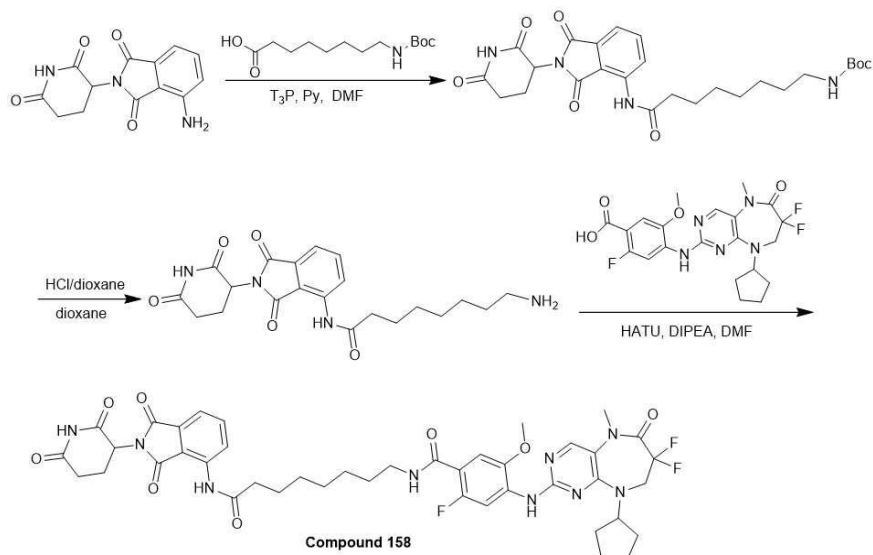
[1716]

[1717] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (74.7 mg, 72.15 μmol , 16.79% yield, 96% purity, TFA)을 수득하였다.

[1718] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 880.0$

[1719] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 5.02 (br dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.13 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 6H), 3.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.89 - 2.63 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 10H)

[1720] 실시예 158. 4-((9-시클로헨틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-8-옥소옥틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



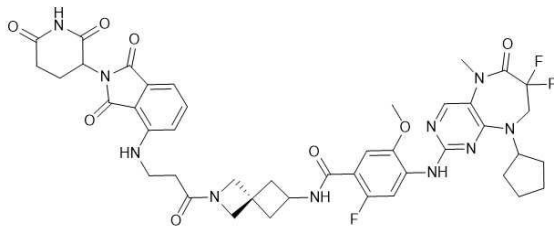
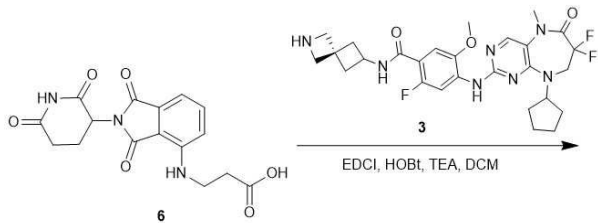
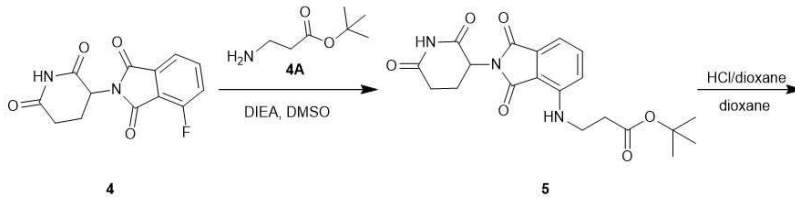
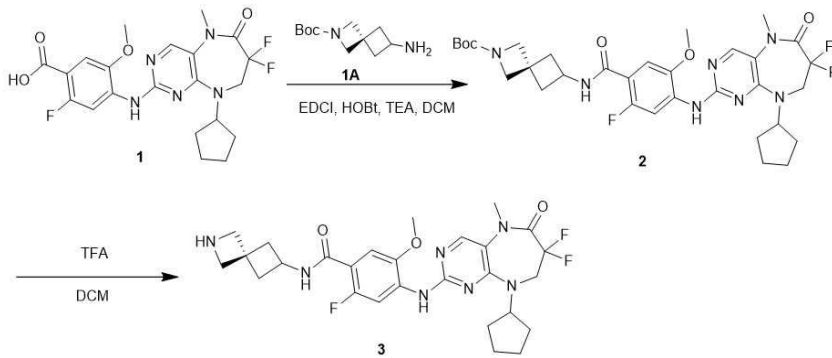
[1721]

[1722] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (66.7 mg, 64.93 μmol , 15.11% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1723] MS(M+H) = 862.6.

[1724] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 4.13 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 1.84 - 1.60 (m, 10H), 1.52 - 1.38 (m, 6H)

[1725] 실시예 159. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로파노일)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



Compound 159

[1726]

[1727]

단계 1: tert-부틸 6-(4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (2)의 합성

[1728]

DCM (2 mL) 내 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (100 mg, 214.86 μmol), tert-부틸 6-아미노-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (54.73 mg, 257.83 μmol), EDCI (61.78 mg, 322.29 μmol), HOBT (43.55 mg, 322.29 μmol) 및 TEA (65.22 mg, 644.57 μmol , 89.72 μL)의 혼합물을 15 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모되었음과 87%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 다른 배치 (30 mg scale)와 합치고 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (4 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 25-41% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 60 mL/min)로 정제하여 갈색 고체의 표제 화합물 (190 mg, 288.01 μmol , 134.05% yield)을 수득하였다.

[1729]

MS(M+H)⁺ = 660.6.

[1730]

단계 2: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(2-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)벤즈아미드 (3)의 합성

[1731]

DCM (2 mL) 내 tert-부틸 6-(4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미도)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (160 mg, 242.54 μmol)의 용액에 TFA (1.23 g, 10.80 mmol, 800 μL)를 0 °C에서 첨가하고 혼합물을 15 °C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 93%의 원하는 분자량이 검출되었음을

확인하였다. 반응 혼합물에 TEA를 첨가하여 pH를 > 7로 조정하고, 생성된 혼합물을 다음 단계에 사용하였다.

[1732] MS(M+H)⁺=560.5.

[1733] 단계 3: tert-부틸 3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로파노에이트 (5)의 합성

[1734] DMSO (6 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (300 mg, 1.09 mmol), tert-부틸 3-아미노프로파노에이트 (205.01 mg, 1.41 mmol) 및 DIEA (421.11 mg, 3.26 mmol, 567.53 μL)의 혼합물을 80 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 미량의 출발 물질이 남아 있는 것과 50%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 다른 배치 (30 mg scale)와 합치고, 합쳐진 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x 5)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (80 mL x 5)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 18~45% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 100 mL/min)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (240 mg, 597.89 μmol, 55.05% yield)을 수득하였다.

[1735] MS(M+H)⁺=402.4.

[1736] 단계 4: 3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로판산 (6)의 합성

[1737] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로파노에이트 (240 mg, 597.89 μmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS로 미량의 출발 물질이 남아 있음과 84%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 황색 고체의 표제 화합물 (170 mg, crude)을 정제하고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1738] MS(M+H)⁺=345.9.

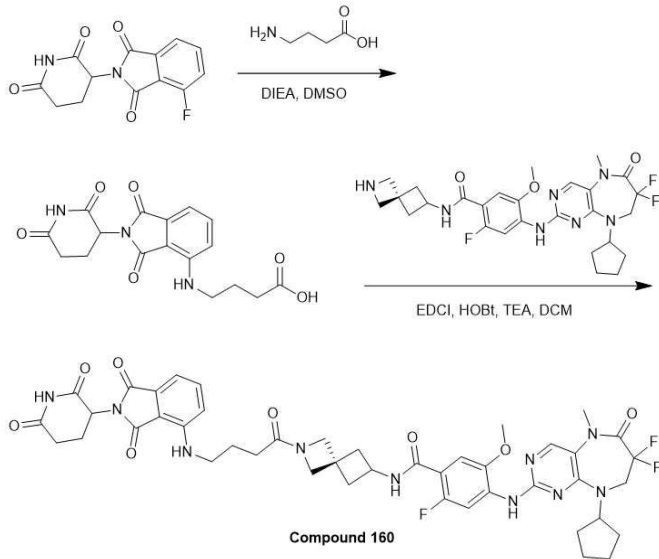
[1739] 단계 5: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로파노일)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 159)의 합성

[1740] 상기 단계 2의 DCM (2 mL) 내 혼합물에 3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)프로판산 (100 mg, 289.60 μmol), EDCI (83.27 mg, 434.40 μmol), HOBt (58.70 mg, 434.40 μmol) 및 TEA (146.52 mg, 1.45 mmol, 201.54 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 15 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 44%의 원하는 분자량이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 용매 대부분을 제거하고, 잔여물에 CH₃COOH를 첨가하여 pH를 < 7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DMF로 희석하고, 혼합물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge 150*25 mm* 5um; mobile phase: [water(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 41% - 71%, 10 min), 이어서 prep-HPLC (Column: Phenomenex Synergi C₁₈ 150*25 mm* 10um; mobile phase: [water (0.225% FA) - ACN]; B%: 43% - 73%, 10 min)로 정제하고, 용리액을 동결건조하여 황색 고체의 표제 화합물 (28.9 mg, 30.96 μmol, 10.69% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1741] MS(M+H)⁺=887.7.

[1742] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.11 - 11.03 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (br d, J = 13.3 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 5.0, 12.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 3H), 3.91 (s, 4H), 3.79 (s, 1H), 3.51 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.33 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 4H).

[1743] 실시예 160. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)부타노일)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



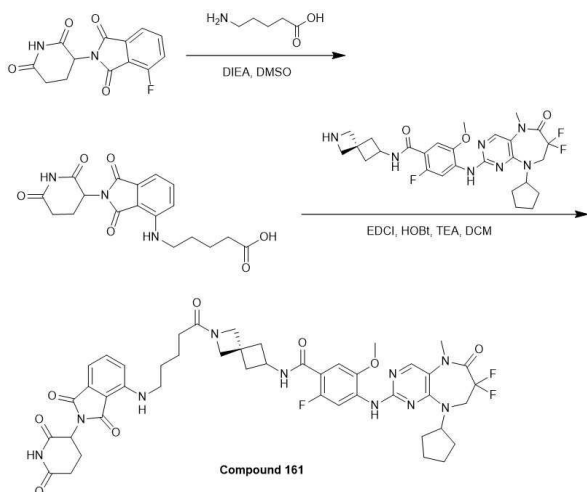
[1744]

[1745] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (75.4 mg, 82.02 μmol , 22.67% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1746] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 901.0$.

[1747] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.04 - 11.00 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.56 (m, 1H), 5.05 (ddd, J = 2.9, 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.82 (quin, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.20 - 3.98 (m, 4H), 3.91 (s, 4H), 3.78 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.11 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 4H).

[1748] 실시예 161. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)펜타노일)-2-아자스파이로[3.3]헵탄-6-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1749]

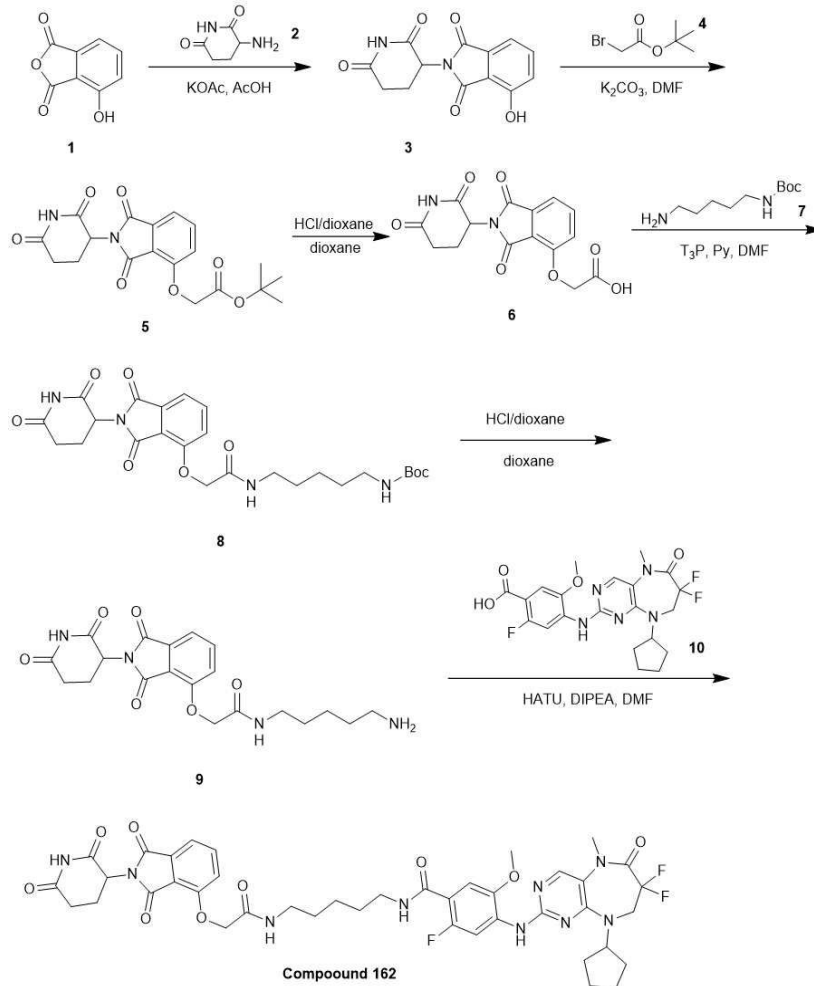
[1750] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (38.3 mg, 41.02 μmol , 30.63% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1751] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 915.1$.

[1752] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.11 - 11.00 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (br d, J = 13.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.1, 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J =

1.6, 6.9 Hz, 1H), 6.57 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.82 (quin, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.33 (br s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.25 (br t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 5H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 8H).

[1753] 실시예 162. 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)헥틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1754] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-히드록시이소인돌린-1,3-디온 (3)의 합성

[1755] AcOH (300 mL) 내 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (16.55 g, 100.54 mmol, HCl)과 4-히드록시이소벤조푸란-1,3-디온 (15 g, 91.40 mmol)의 용액에 KOAc (27.81 g, 283.34 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 120 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물을 파일럿 (10 g scale)과 합치고 여과하였다. 케이크를 H₂O (300 mL)로 세척하고 진공 하에서 건조하여 흑색 고체의 표제 화합물 (36.59 g, crude)을 수득하였다.

[1756] MS(M+H)⁺=275.1

[1757] 단계 2: tert-부틸 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세테이트 (5)의 합성

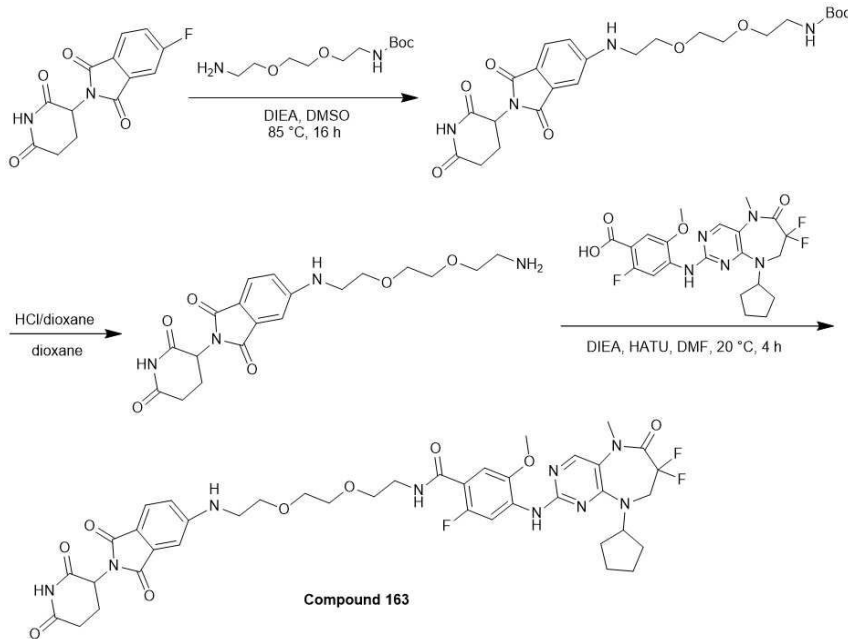
[1758] DMF (200 mL) 내 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-히드록시이소인돌린-1,3-디온 (10 g, 36.47 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (7.56 g, 54.70 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (7.11 g, 36.47 mmol, 5.39 mL)를 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 H₂O (450 mL)를 붓고 EtOAc (450 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (1000 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과

및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 0/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (12 g, 30.90 mmol, 84.73% yield)을 수득하였다.

- [1760] MS(M+H)⁺=389.1
- [1761] 단계 3: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (6)의 합성
- [1762] 디옥산 (50 mL) 내 tert-부틸 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세테이트 (12 g, 30.90 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 50 mL)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (10.27 g, crude)을 수득하였다.
- [1763] MS (M+H)⁺ = 333.1
- [1764] 단계 4: tert-부틸 (5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)펜틸)카바메이트 (8)의 합성
- [1765] DMF (10 mL) 내 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트산 (1 g, 3.01 mmol) 및 tert-부틸 N-(5-아미노펜틸)카바메이트 (608.83 mg, 3.01 mmol, 626.37 μL)의 용액에 T₃P (11.49 g, 18.06 mmol, 10.74 mL, 50% purity) 및 Py (2.38 g, 30.10 mmol, 2.43 mL)를 20 °C에서 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물에 H₂O (80 mL)를 붓고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 소금물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 감압 하에서 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate = 1/0 to 0/1)로 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 (1.33 g, 2.50 mmol, 82.99% yield, 97% purity)을 수득하였다.
- [1766] MS(M+H)⁺=517.2
- [1767] 단계 5: N-(5-아미노펜틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (9)의 합성
- [1768] 디옥산 (20 mL) 내 tert-부틸 (5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)펜틸)카바메이트 (1.33 g, 2.57 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 20 mL)을 첨가하고 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (1.29 g, HCl)을 수득하였다.
- [1769] MS(M+H)⁺=417.1
- [1770] 단계 6: 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(5-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미도)펜틸)-2-플루오로-5-메톡시벤조아미드 (화합물 162)의 합성
- [1771] DMF (4 mL) 내 N-(5-아미노펜틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드 (0.2 g, 441.61 μmol, HCl) 및 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (205.54 mg, 441.61 μmol)의 용액에 HATU (335.83 mg, 883.22 μmol) 및 DIPEA (171.23 mg, 1.32 mmol, 230.76 μL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150 * 25 mm * 10 um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 41%-71%, 10 min)로 정제하고 용리액을 동결건조하고, 고체를 prep-HPLC (Column: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75 * 30 mm * 3 um; mobile phase: [water (0.1%TFA) - ACN]; B%: 40%-60%, 7 min)로 재정제하였다. 용리액을 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (94.8 mg, 94.04 μmol, 21.29% yield, 97% purity, TFA)을 수득하였다.
- [1772] MS(M+H)⁺=864.2.

[1773] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.13 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.19 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.84 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.75 - 1.46 (m, 10H), 1.38 - 1.25 (m, 2H).

[1774] 실시예 163. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



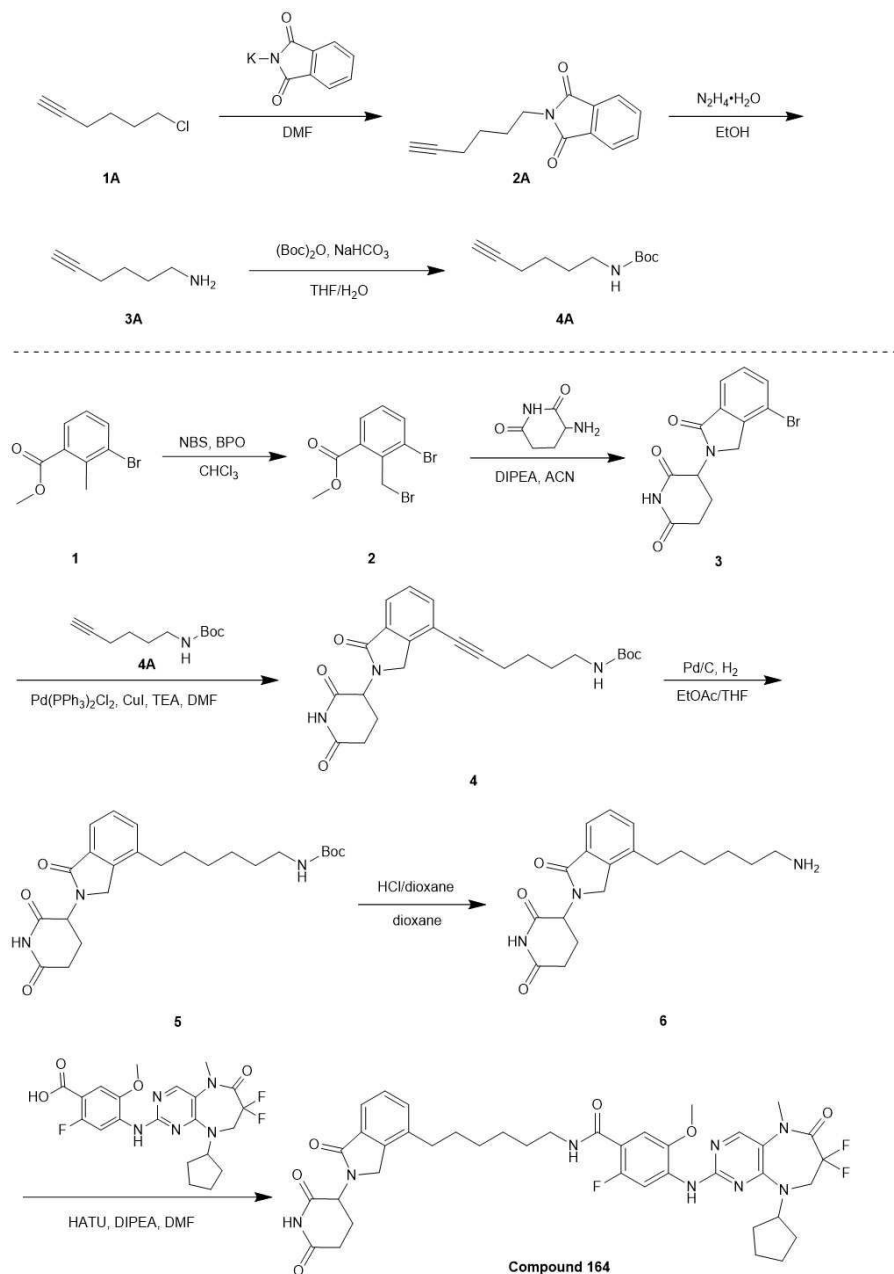
[1775]

[1776] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (31.1 mg, 35.05 μmol , 4.05% yield, 96% purity)을 수득하였다.

[1777] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 852.3$.

[1778] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.31 - 10.73 (m, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (dd, J_1 = 12.9 Hz, J_2 = 5.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.70 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 - 3.48 (m, 8H), 3.47 - 3.32 (m, 7H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 4H).

[1779] 실시예 164. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥실)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1780]

[1781]

[1782]

단계 1: 2-(헥스-5-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (2A)의 합성

DMF (50 mL) 내 6-클로로헥스-1-인 (5 g, 42.89 mmol, 5.20 mL)의 혼합물에 칼륨 1,3-디옥소이소인돌린-2-이드 (15.89 g, 85.77 mmol)를 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=2:1)로 6-클로로헥스-1-인이 완전히 소모되었음과 2 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=8/1 to 2/1)로 정제하여 백색 고체의 표제 화합물 (8.3 g, 35.43 mmol, 82.61% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1783]

MS(M+H)⁺=228.4

[1784]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 3.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.21(m, 2H), 1.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H)

- [1785] 단계 2: 헥스-5-인-1-아민 (3A)의 합성
- [1786] EtOH (90 mL) 내 2-(헥스-5-인-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (8.3 g, 36.52 mmol)의 혼합물에 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (21.51 g, 365.20 mmol, 20.88 mL, 85% purity)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO_2 , Petroleum ether: Ethyl acetate=2:1)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 EtOH (200 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 DCM (150 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 무색 오일의 표제 화합물 (4.7 g, crude)을 수득하였다.
- [1787] 단계 3: tert-부틸 헥스-5-인-1-일카바메이트 (4A)의 합성
- [1788] THF (50 mL) 및 H_2O (50 mL) 내 헥스-5-인-1-아민 (4.7 g, 48.37 mmol)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (8.13 g, 96.75 mmol, 3.76 mL), 이어서 $(Boc)_2O$ (13.72 g, 62.89 mmol, 14.45 mL)를 0 °C에서 적가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO_2 , Petroleum ether: Ethyl acetate=3:1)로 헥스-5-인-1-아민이 완전히 소모되었음과 2 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하고 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , Petroleum ether/Ethyl acetate=10/1 to 3/1)로 정제하여 무색 오일의 표제 화합물 (1.8 g, 9.12 mmol, 18.86% yield)을 수득하였다.
- [1789] 단계 4: 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (2)의 합성
- [1790] $CHCl_3$ (100 mL) 내 메틸 3-브로모-2-메틸-벤조에이트 (10 g, 43.65 mmol)의 혼합물에 NBS (8.55 g, 48.02 mmol) 및 BPO (528.72 mg, 2.18 mmol)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 원하는 분자량에서 아무 피크도 검출되지 않았음을 확인하였다. TLC (SiO_2 , Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 3-브로모-2-메틸-벤조에이트가 조금 남아 있음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2SO_3 (100 mL)로 킨칭하고 DCM (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , Petroleum ether/Ethyl acetate=1/1 to 200/1)로 정제하여 오렌지색 오일의 표제 화합물 (9.4 g, 30.52 mmol, 69.92% yield)을 수득하였다.
- [1791] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)
- [1792] 단계 5: 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (3)의 합성
- [1793] ACN (100 mL) 내 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (9.4 g, 30.52 mmol)와 3-아미노피페리딘-2,6-디온;히드로클로라이드 (6.03 g, 36.63 mmol)의 혼합물에 DIPEA (19.72 g, 152.61 mmol, 26.58 mL)를 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO_2 , Petroleum ether: Ethyl acetate=5:1)로 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트가 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 ACN (200 mL)으로 희석하고 여과하였다. 여과된 케이크를 메틸 tert-부틸 에테르 (20 mL x 4)로 세척하였다. 여과된 케이크를 진공 하에서 건조하여 보라색 고체의 표제 화합물 (7.6 g, 23.52 mmol, 77.05% yield)을 수득하였다.
- [1794] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 11.02 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 0.6, 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)
- [1795] 단계 6: tert-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥스-5-인-1-일)카바메이트 (4)의 합성
- [1796] DMF (20 mL) 내 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (2 g, 6.19 mmol) 및 tert-부틸 헥스-5-인-1-일카바메이트 (1.47 g, 7.43 mmol)의 혼합물에 CuI (235.75 mg, 1.24 mmol), TEA (6.26 g, 61.89 mmol,

8.61 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (217.21 mg, 309.46 μmol)를 한 번에 20 °C에서 N₂ 하에서 첨가하고 생성된 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 15%의 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온이 남아 있음과 원하는 분자량에서 80%의 피크가 검출되었음을 확인하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:2)로 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온이 남아 있음과 3 개의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (60 mL)로 희석하고 EtOAc (60 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (60 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/Ethyl acetate=5/1 to 1/2)로 정제하고 역상 HPLC (method: FA, MeCN/water)로 재정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (819 mg, 1.66 mmol, 26.80% yield, 89% purity)을 수득하였다.

[1797] MS(M-100+H)⁺=340.4

[1798] 단계 7: tert-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥실)카바메이트 (5)의 합성

[1799] EtOAc (8 mL) 및 THF (2 mL) 내 tert-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥스-5-인-1-일)카바메이트 (810 mg, 1.64 mmol, 89% purity)의 용액에 Pd/C (0.4 mg, 164.03 μmol, 10% purity)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 H₂로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 H₂ (15 psi) 하에서 20 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 THF (20 mL)로 희석하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (449 mg, 1.01 mmol, 61.72% yield)을 수득하였다.

[1800] MS (M-100+H)⁺=344.3

[1801] 단계 8: 3-(4-(6-아미노헥실)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (6)의 합성

[1802] 디옥산 (5 mL) 내 tert-부틸 (6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥실)카바메이트 (449 mg, 1.01 mmol)의 혼합물에 HCl/디옥산 (4 M, 5 mL)을 한 번에 20 °C에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC (SiO₂, Petroleum ether: Ethyl acetate=1:2)로 출발 물질이 완전히 소모되었음과 하나의 신규 스폿이 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 백색 고체의 표제 화합물 (398 mg, crude, HCl)을 수득하였다.

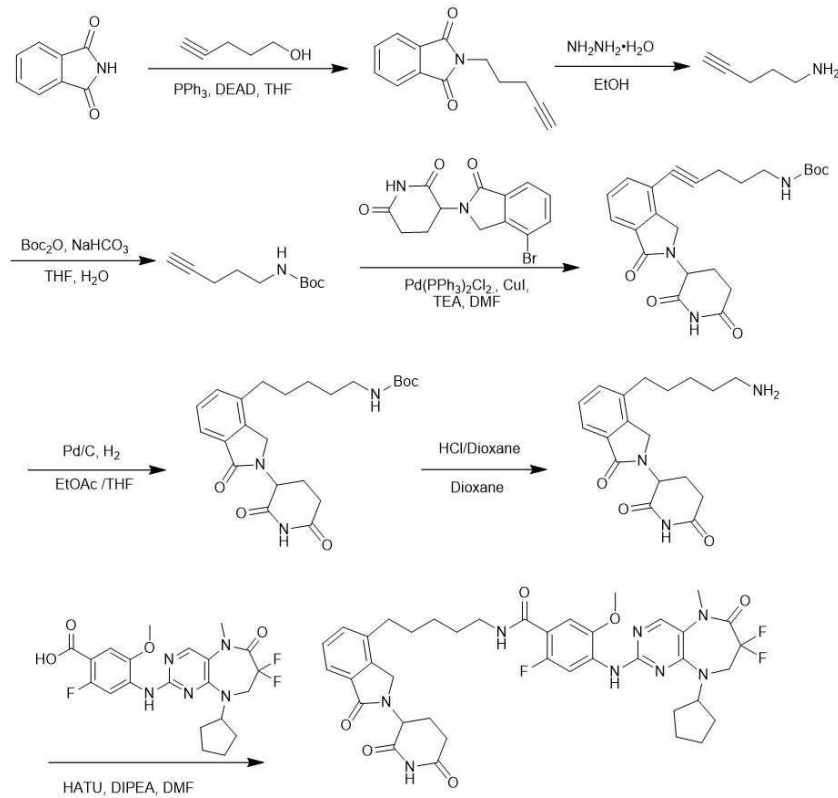
[1803] 단계 9: 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헥실)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 164)의 합성

[1804] DMF (2 mL) 내 4-((9-시클로헥틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (150 mg, 322.29 μmol)의 용액에 HATU (122.54 mg, 322.29 μmol) 및 DIPEA (83.31 mg, 644.57 μmol, 112.27 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 20 분 동안 교반하고 DMF (2 mL) 및 DIPEA (83.31 mg, 644.57 μmol, 112.27 μL) 내 3-(4-(6-아미노헥실)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (183.65 mg, 483.43 μmol, HCl)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS로 모든 출발 물질이 완전히 소모되었음과 원하는 분자량에서 하나의 피크가 검출되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 H₂O (15 mL)로 희석하고 EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 소금물 (15 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Phenomenex luna C₁₈ 150*25 mm* 10um; mobile phase: [water (0.225%FA) -ACN]; B%: 45%-75%, 11min)로 정제한 다음 동결건조하여 백색 고체의 표제 화합물 (104 mg, 130.19 μmol, 40.40% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1805] MS(M+H)⁺=791.6

[1806] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.98 (br s, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.24 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.07 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.74 - 1.48 (m, 10H), 1.42 - 1.32 (m, 4H)

[1807] 실시예 165. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)펜틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



Compound 165

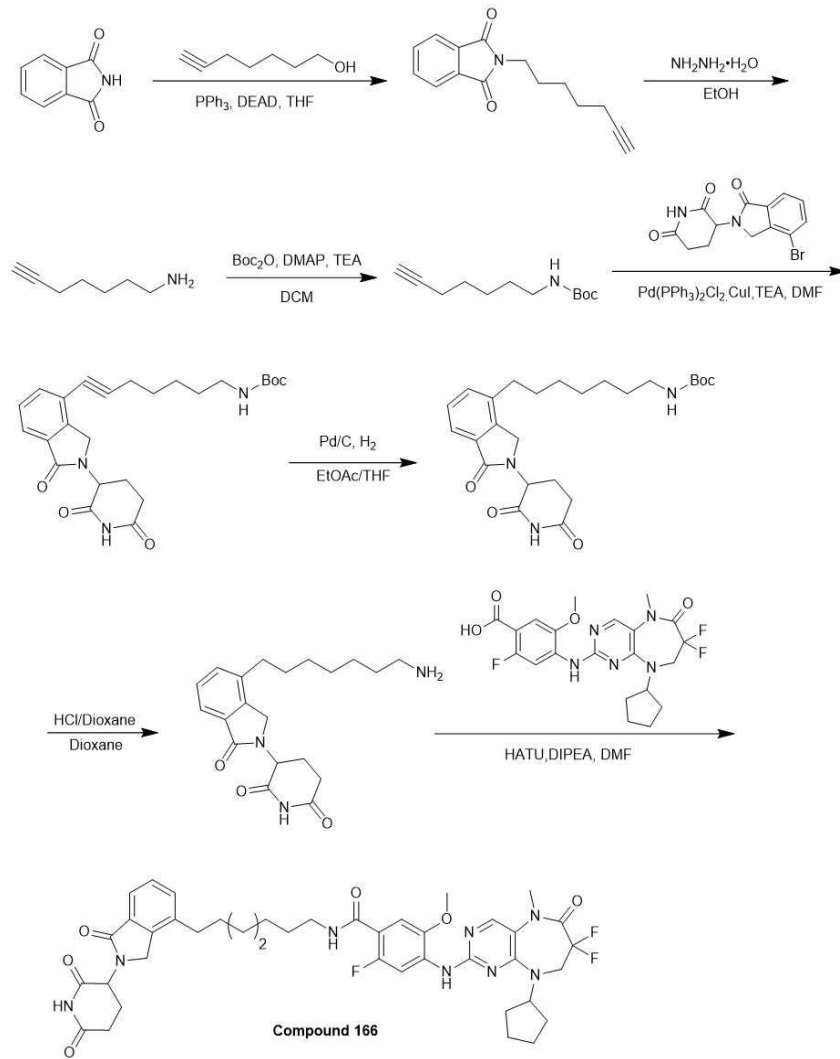
[1808]

[1809] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (37.1 mg, 46.80 μmol, 55.59% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1810] MS(M+H)⁺=777.6

[1811] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 2H), 4.06 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.09 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.55 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 10H), 1.55 - 1.46 (m, 2H)

[1812] 실시예 166. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(7-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)헵틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



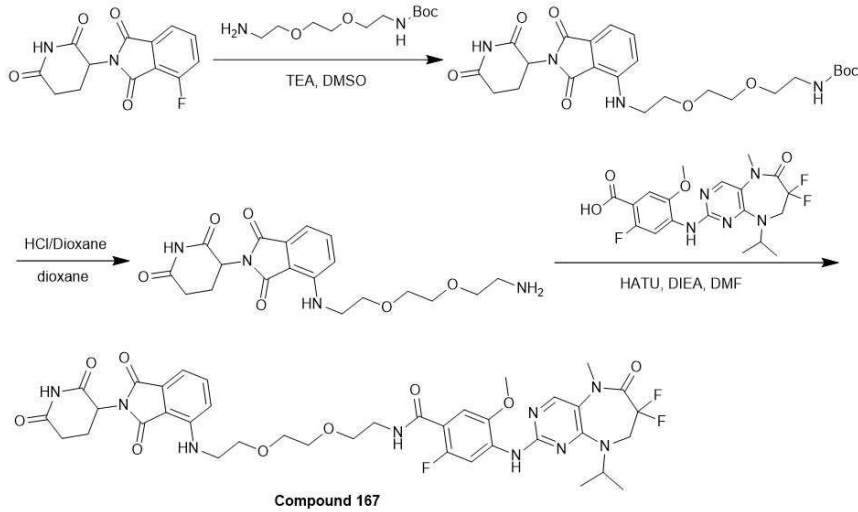
[1813]

[1814] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 연노랑색 고체의 표제 화합물 (67.9 mg, 77.61 μmol , 59.43% yield, 92% purity)을 수득하였다.

[1815] MS(M+H)⁺=805.6

[1816] ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 - 3.36 (m, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.73 - 1.50 (m, 10H), 1.37 - 1.29 (m, 6H).

[1817] 실시예 167. 4-((7,7-디플루오로-9-이소프로필-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



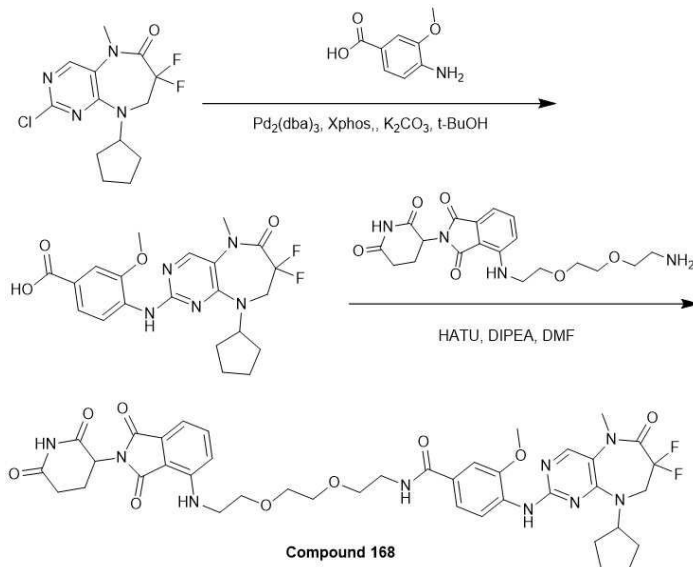
[1818]

[1819] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (65.0 mg, 77.93 μmol , 17.18% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1820] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 826.6$.

[1821] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.09 (s, 1H), 8.36 - 8.13 (m, 2H), 8.08 - 7.74 (m, 2H), 7.53 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 5.3$ Hz, 1H), 4.94 - 4.81 (m, 1H), 4.05 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 6H), 3.49 - 3.38 (m, 7H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[1822] 실시예 168. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에틸)-3-메톡시벤즈아미드의 합성



[1823]

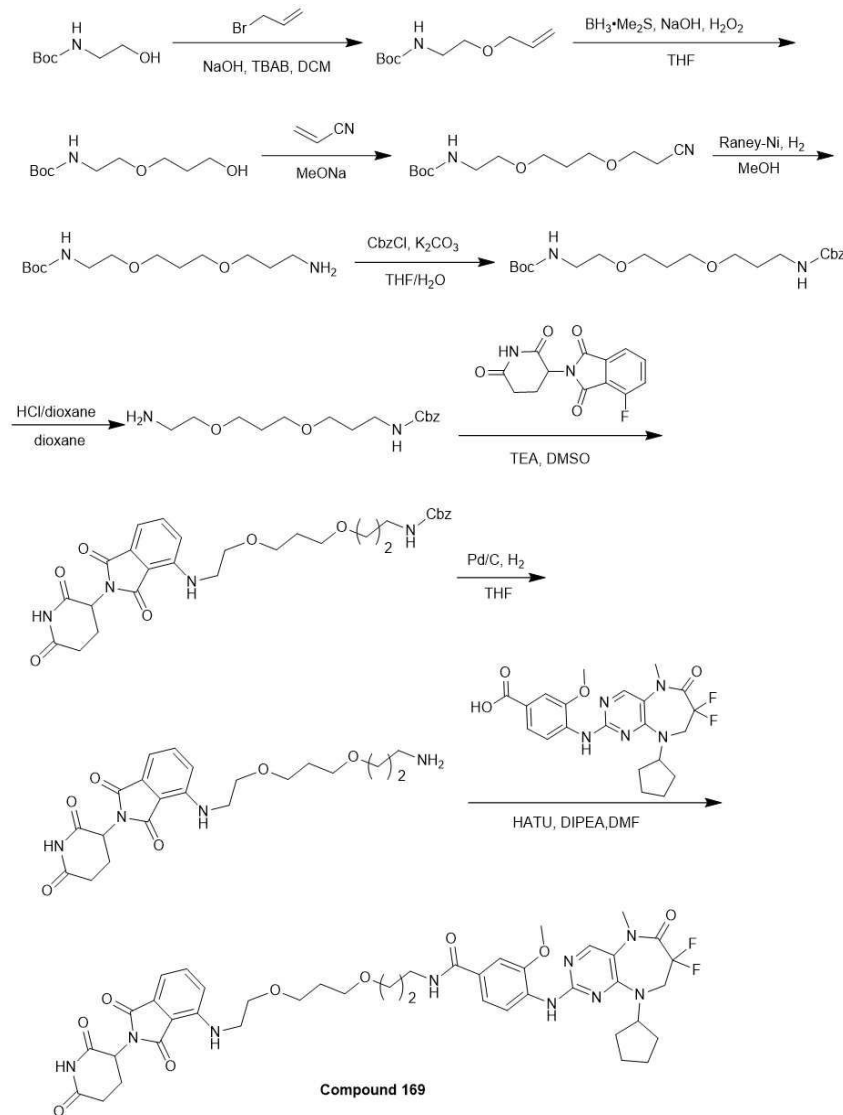
[1824] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (38.6 mg, 45.37 μmol , 12.69% yield, 98% purity)을 수득하였다.

[1825] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 834.6$.

[1826] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.06 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.35 - 8.21 (m, 2H), 7.95 (s,

1H), 7.62 - 7.42 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H), 4.85 - 4.68 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.64 - 3.50 (m, 8H), 3.45 - 3.39 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 4H).

[1827] 실시예 169. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(3-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인들린-4-일)아미노)에톡시)프로폭시)프로필)-3-메톡시벤즈아미드의 합성



[1828]

[1829] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (29.7 mg, 33.43 μ mol, 18.69% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1830]

MS(M+H)⁺=862.1

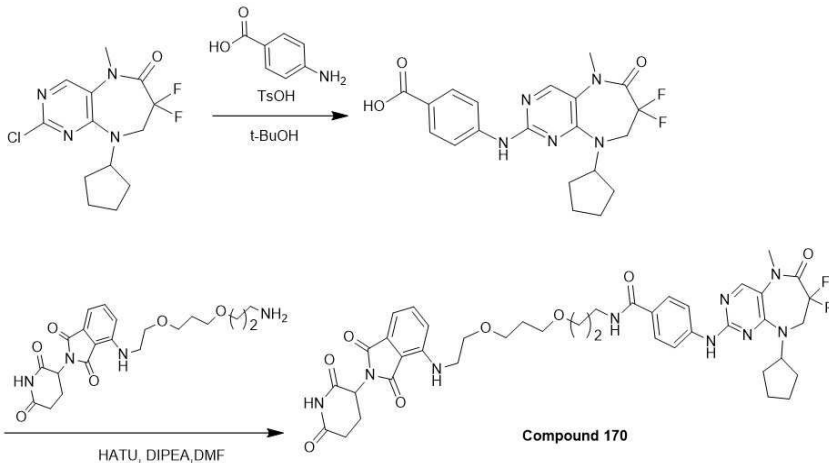
[1831]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.07 (br s, 1H), 8.33 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 6H), 1.65 - 1.55 (m, 4H)

[1832]

실시예 170. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-

b)[1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(3-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로폭시)프로필)벤즈아미드의 합성



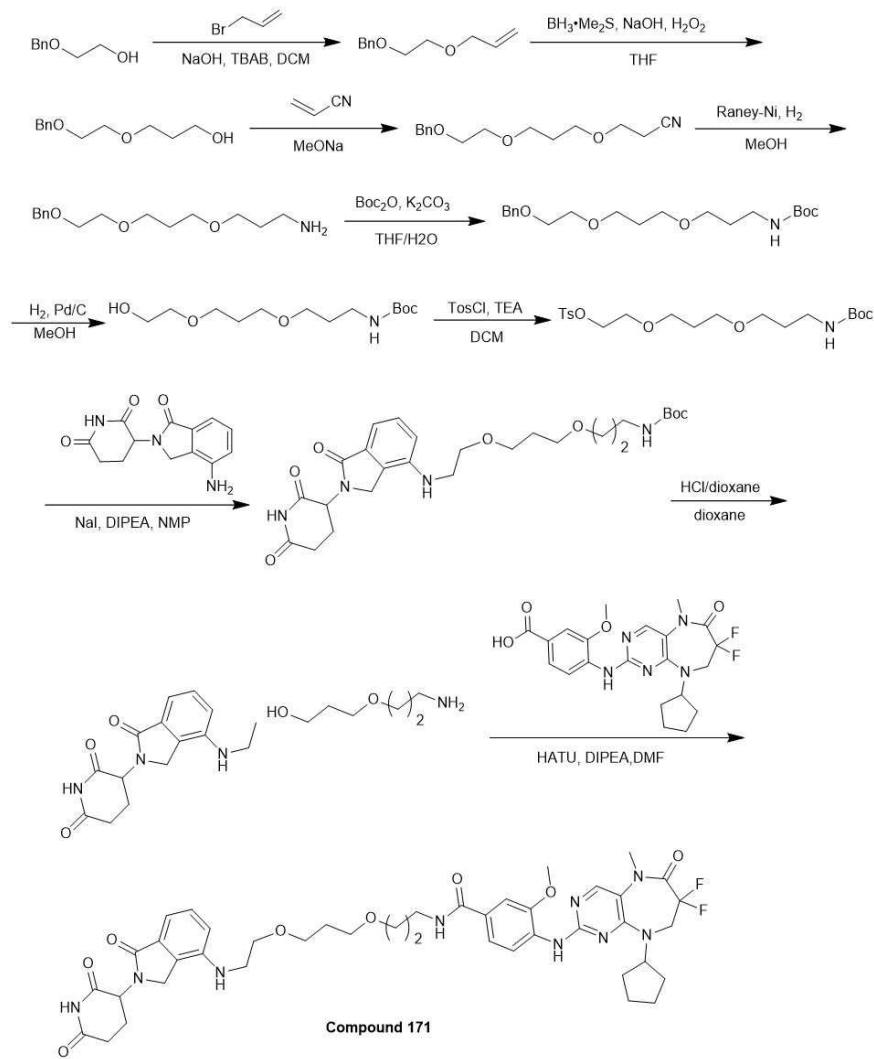
[1833]

[1834] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (20.7 mg, 23.64 μmol , 12.33% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1835] MS(M+H)⁺=832.1

[1836] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.07 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 4H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 6H), 1.68 - 1.50 (m, 4H)

[1837] 실시예 171. 4-((9-시클로헥실-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(3-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)프로폭시)프로필)-3-메톡시벤즈아미드의 합성



[1838]

[1839]

상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 백색 고체의 표제 화합물 (26 mg, 29.74 μ mol, 16.64% yield, 97% purity)을 수득하였다.

[1840]

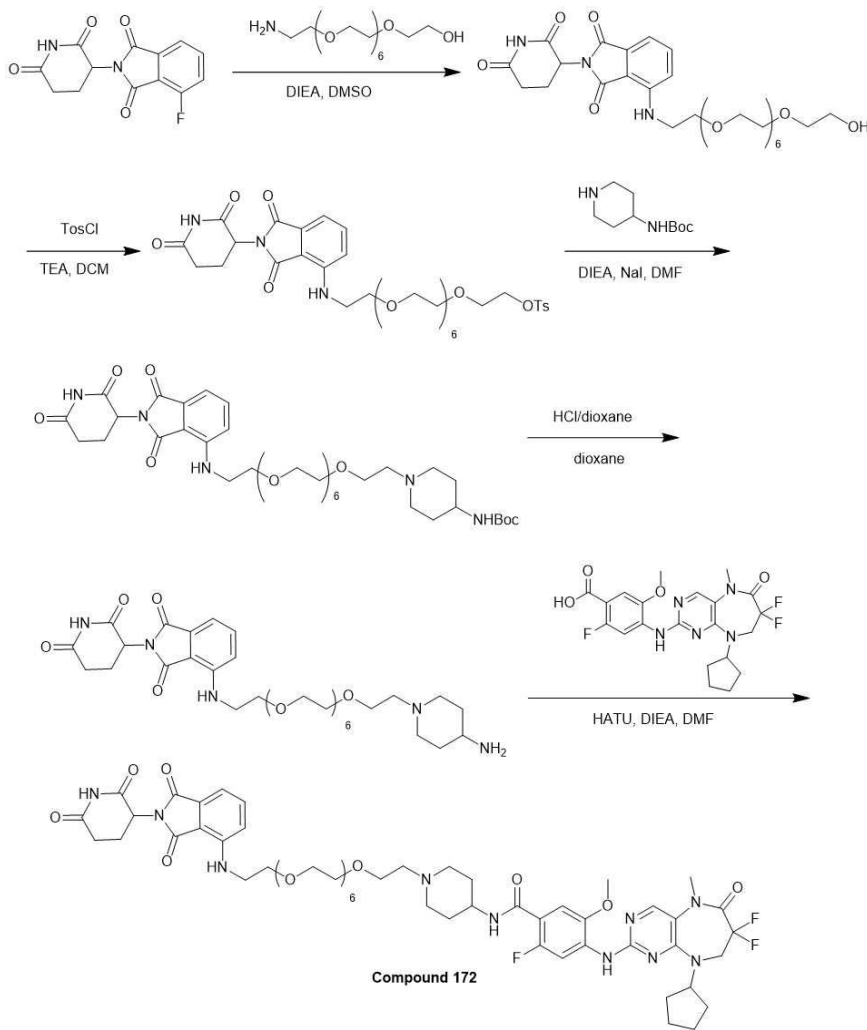
MS(M+H)⁺=848.1

[1841]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.94 (br s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.3, 13.1 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 8H), 3.43 - 3.31 (m, 5H), 2.92 - 2.75 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H)

[1842]

실시예 172. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-(1-(23-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사트리코실)피페리딘-4-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



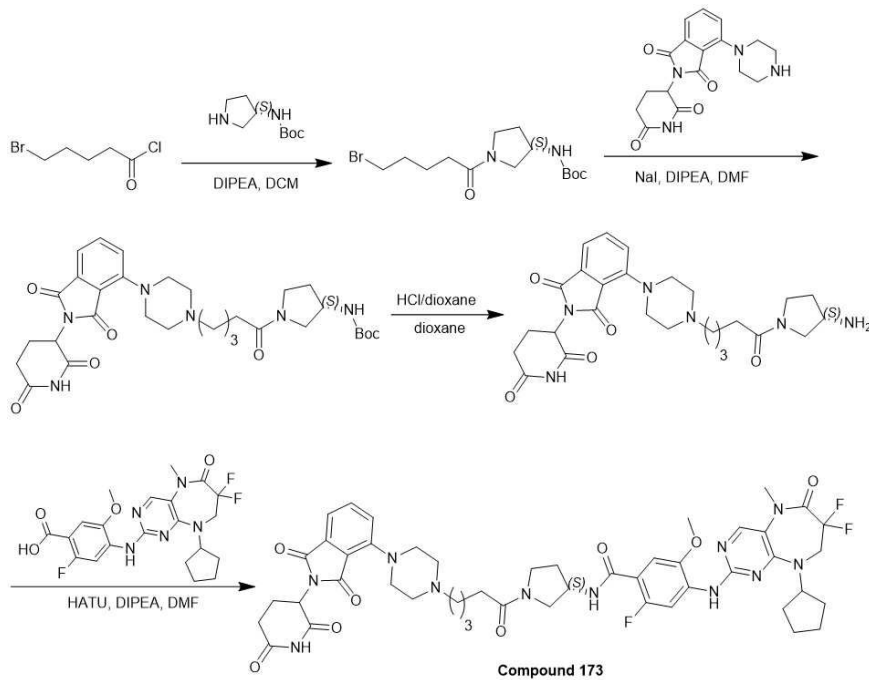
[1843]

[1844] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (26.4 mg, 21.02 μmol , 12.23% yield, 92% purity)을 수득하였다.

[1845] MS(M+H)⁺=1155.4.

[1846] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.35 - 10.83 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.5, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.4, 13.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.07 (br t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 6H), 3.51 - 3.48 (m, 19H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.50 (m, 6H).

[1847] 실시예 173. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-일)펜타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



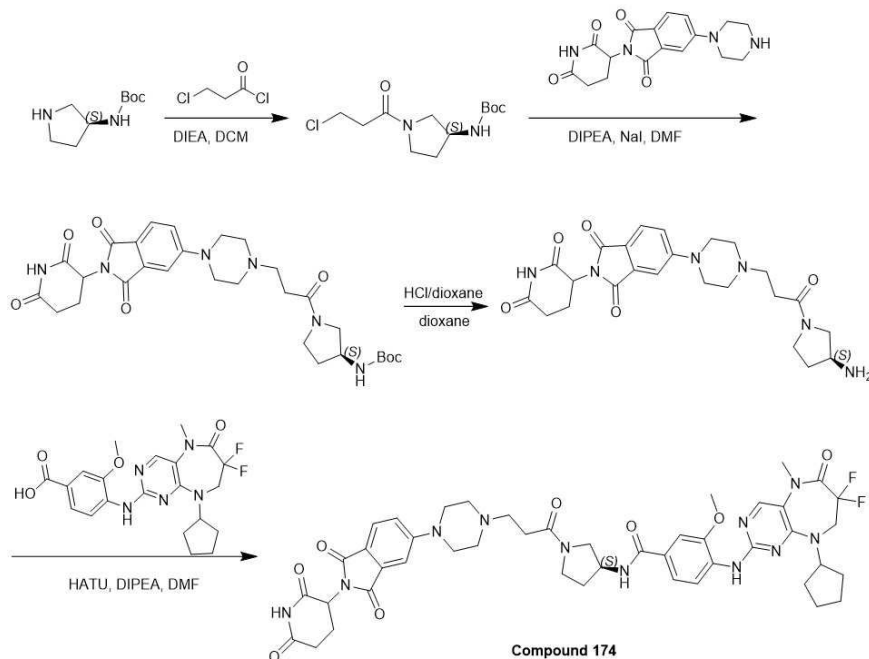
[1848]

[1849] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (119.3 mg, 119.80 μmol , 33.29% yield, 96.2% purity)을 수득하였다.

[1850] $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 958.3$.

[1851] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 8.92 - 8.91 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 6H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.36 (m, 4H), 3.35 - 3.20 (m, 8H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 6H), 1.56 - 1.49 (m, 2H).

[1852] 실시예 174. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로파노일)피롤리딘-3-일)-3-메톡시벤즈아미드의 합성



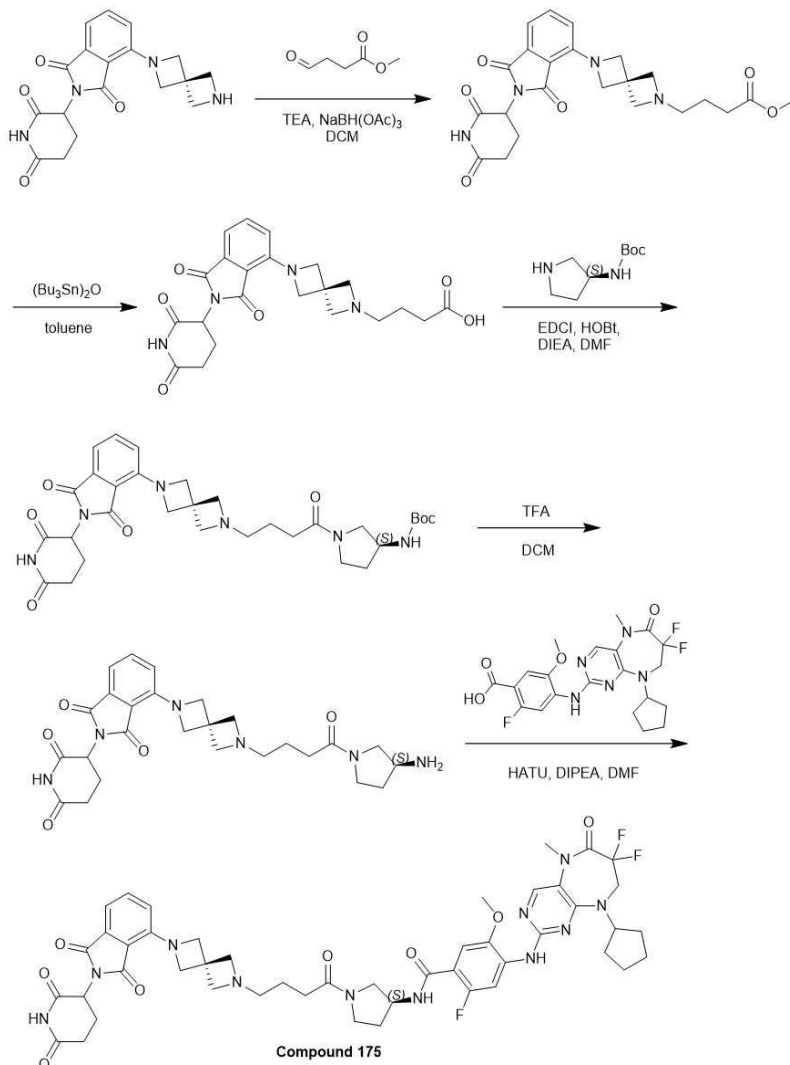
[1853]

[1854] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (44.2 mg, 47.98 μmol , 21.47% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1855] MS(M+H)⁺=912.3

[1856] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.11 - 11.03 (m, 1H), 8.41 (dd, *J* = 6.5, 19.3 Hz, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 11.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.8, 5.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 1.9, 16.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 2.9, 5.3, 13.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (br t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.82 (dd, *J* = 6.6, 10.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 7H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.60 (br t, *J* = 6.3 Hz, 8H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 4H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 4H).

[1857] 실시예 175. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-N-((3S)-1-(4-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인들린-4-일)-2,6-디아자스파이로[3.3]헵탄-2-일)부타노일)피롤리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 합성



[1858]

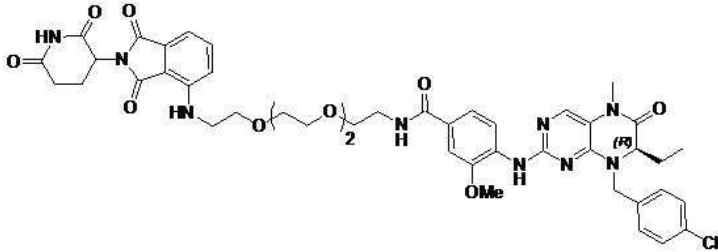
[1859] 상기 반응식에 따라 상술한 실시예와 유사한 방법으로 황색 고체의 표제 화합물 (17.5 mg, 17.39 μmol , 16.19% yield, 95% purity)을 수득하였다.

[1860] MS(M+H)⁺=956.3

[1861] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.05 - 11.03 (m, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.58 - 7.51

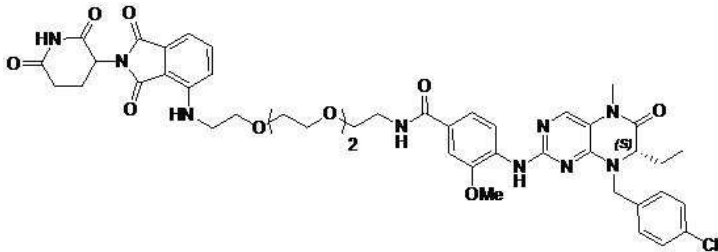
(m, 1H), 7.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 4.07 (br t, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 4H), 1.76 - 1.56 (m, 6H), 1.53 - 1.43 (m, 2H).

[1862] 비교예 1. 예시 화합물 disclosed in CN 106543185 A



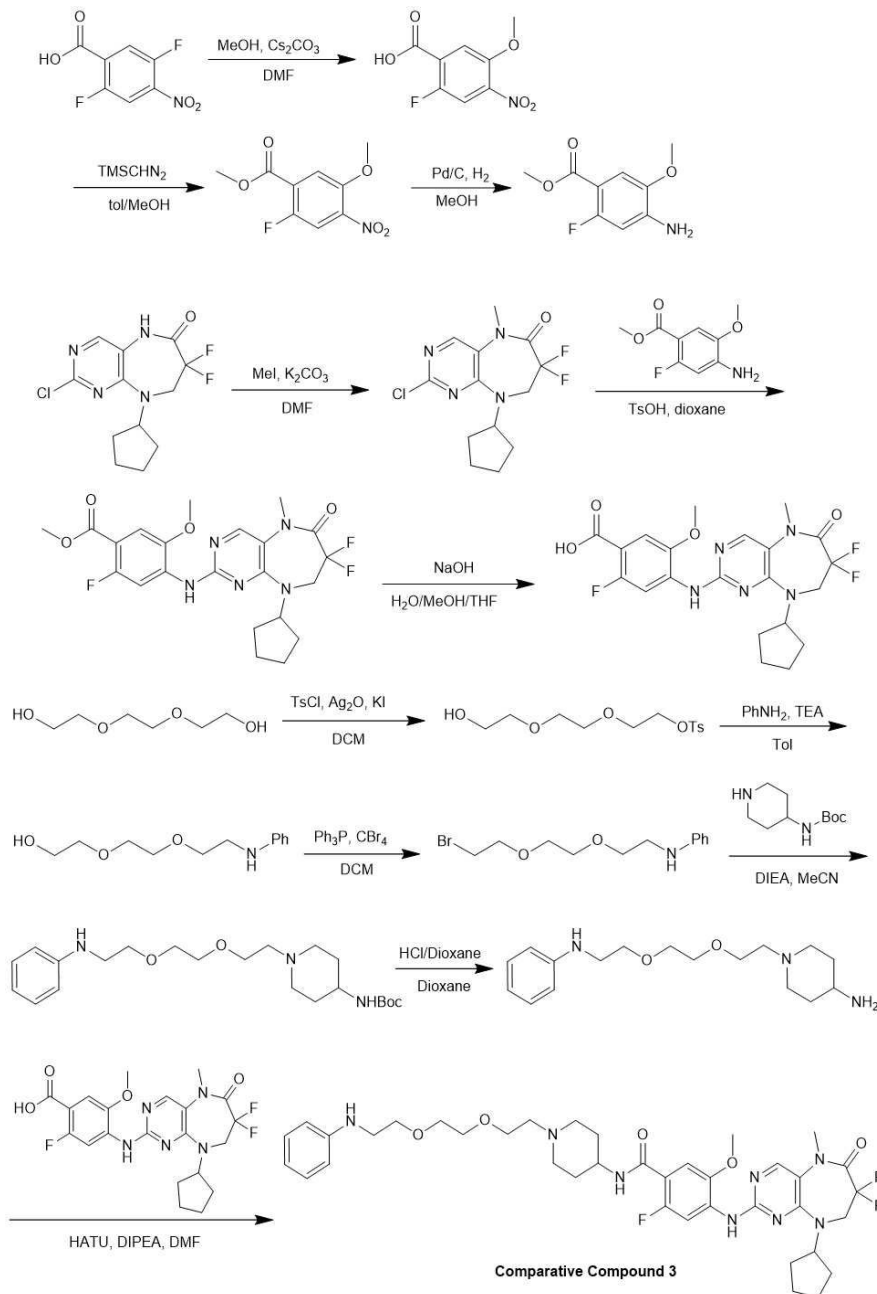
[1863]

[1864] 비교예 2. 예시 화합물 disclosed in CN 106543185 A



[1865]

[1866] 비교예 3. 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(1-(2-(2-(2-(페닐아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)벤즈아미드



[1867]

[1868]

4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(1-(2-(2-(2-(페닐아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)벤즈아미드 (비교 화합물 3)의 합성

[1869]

상기 반응식에 따라 DMF (5 mL) 내 4-((9-시클로펜틸-7,7-디플루오로-5-메틸-6-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-피리미도[4,5-b][1,4]디아제핀-2-일)아미노)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (200 mg, 429.71 μmol) 및 HATU (326.78 mg, 859.43 μmol) 용액에 DIPEA (166.61 mg, 1.29 mmol, 224.55 μL)를 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 10 분 동안 교반하였다. 1-(2-(2-(2-(페닐아미노)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-아민 (184.00 mg, 483.76 μmol, 2HCl salt)을 첨가하여 생성된 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응이 완결되었음을 확인하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 붓고 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 소금물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔여물을 prep-HPLC (Column: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10um; mobile phase: [water(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 45 - 75%, 11.5 min)로 정제하여 황백색 고체의 표제 화합물(106.2 mg, 139.29 μmol, 32.41% yield, 99% purity)을 수득하였다.

[1870]

MS (M + H)⁺ = 755.5

- [1871] ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ = 8.37 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.75 - 6.56 (m, 5H), 4.86 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.29 (br s, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 4H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (br s, 4H).
- [1872] <실험예>
- [1873] 1. HeLa 세포주의 배양
- [1874] HeLa 세포주를 한국세포주은행에서 구입하였다. 배양 세포의 계대(Passage)를 P115 내지 P125로 유지하였다.
- [1875] 세포 계수를 위해, Thermo사의 세포 계수기(cULM counter)(Catalog # AMQAX1000) 및 0.4% 트립판 블루(Trypan blue) 용액을 사용하였다.
- [1876] 세포 배양을 위해, DMEM(Gibco, Cat. No. 1195-65; Lot. No. 2085318), FBS(Gibco, Cat. No. 16000-044; Lot. No. 2097593), 페니실린/스트렙토마이신(PS)(Gibco, Cat. No. 15140-122; Lot. No. 2058855), 100 mm² 세포배양 디쉬(SPL, Cat. No. 20100), 150 mm² 세포배양 디쉬(SPL, Cat. No. 20150), 12 웰 배양 플레이트(SPL, Cat. No. 30012), PBS pH7.4(Gibco, Cat. No. 10010-023; Lot. No. 2085080), TrypLE™ Express(Gibco, Cat. No. 12605-010; Lot. No. 2070638), 카운팅 챔버(Hemocytometer)(Hirschmann, Cat. No. 8100204), 및 0.4% 트립판 블루 용액(DYNEBIO, Cat. No. CBT3710; Lot. No. 20190723)를 사용하였다.
- [1877] 2. 본 발명의 화합물 처리
- [1878] 12 웰 플레이트(SPL사)의 각 웰마다 2×10^5 개의 세포를 시딩하였고, 배양 배지 부피를 총 2mL로 하여 세포를 배양하였다.
- [1879] 실시예 화합물은 DMSO에 완전 용해시켜 실험에 사용하였고, 티미딘(thymidine)은 DW에 완전 용해시켜 실험에 사용하였다. 티미딘 블록을 위해, 티미딘(Sigma-Aldrich Cat. No. T9250-5G) 2mM 처리 후 24 시간 동안 인큐베이션하였다.
- [1880] 방출(release) 및 화학적 처리를 위해, 배지를 석션한 후 $1 \times$ PBS로 3 회 세척하였다. 완전 배지(complete media)를 넣고 CO₂ 인큐베이터에서 4 시간 인큐베이션하였다. 각각의 화합물을 최고 농도 3 μ M에서 3 fold 희석하여 최저 농도 10 point 처리한 후 다시 6 시간 인큐베이션하였다.
- [1881] 3. 웨스턴 블롯팅
- [1882] SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯팅을 위해, 1X RIPA 용해 버퍼(Rockland, Cat. No. MB-030-0050; Lot no. 39751), 100X 프로테아제 억제제 콕테일(Quartett, Cat. No. PPI1015; Lot no. PC050038424), Pierce™ BCA protein assay kit(ThermoScientific, Cat. No. 23225; Lot no. UC276876), 알부민 standard(ThermoScientific, Cat. No. 23209; Lot no. UB269561), 4-15 % Mini-PROTEAN TGX stain-free gel(Bio-rad, Cat. No. 4568085; Lot no. L007041B), 10X Tris/Glycine/SDS buffer(Bio-rad, Cat. No. 1610732; Lot no. 10000044375B); 10X TBS(Bio-rad, Cat. No. 1706435; Lot no. 1000045140B), 10% Tween 20 용액(Cat. No. 1610781; Lot no. L004152B), Color protein standard broad range(NEB, Cat. No. P7719S; Lot no. 10040349), 4X Laemli sample buffer(Bio-rad, Cat. No. 1610747; Lot no. L004133B), β -머캅토에탄올(Sigma-Aldrich, Cat. No. M3148; Lot no. 60-24-2), SuperBlock™ T20 (TBS) blocking buffer(ThermoScientific, Cat. No. 37536; Lot no. UC282578), 1M 소듐 아자이드 용액(Sigma-Aldrich, Cat. No. 08591-1mL-F; Lot no. BCBV4989), α -Rabbit pAb to Ms IgG(abcam, Cat. No. ab97046; Lot no. GR3252115-1), α -Goat pAb to Rb IgG(CST, Cat. No. 7074S; Lot no. 28), α -GAPDH(abcam, Cat. No. ab8245; Lot no. GR3275542-2), α P1k1(CST, Cat. No. 208G4), α -BRD4(CST, Cat. No. 13440S), ECL™ Prime western blotting reagents(GE Healthcare, Cat. No. RPN2232; Lot no. 17001655), Ponceau S 용액(Sigma-Aldrich, Cat. No. P7170; Lot no. SLBV4112), Difco™ Skim milk(BD, Cat. No. 232100; Lot no. 8346795), iBlot® 2 NC Regular stacks(Invitrogen, Cat. No. IB23001; Lot no. 2NR110619-02)을 사용하였다.
- [1883] 세포 수확을 위해, 트립신을 사용하여 세포를 플레이트에서 분리한 뒤 배지 및 PBS로 세척하였다. 구체적으로, 배지를 석션한 뒤 1mL PBS로 세척하고, PBS를 석션하였다. 0.5 mL TrypLE™ Express를 37 °C, 7 min 처리하

여 세포를 분리시킨 다음, 0.5 mL 완전 배지를 첨가하여 1 mL의 세포 배양액을 수집하였다. 그 다음, 1 mL의 세포 수집액을 8,000 rpm에서 120 초 동안 원심분리하고, 상층액을 제거하였다. 0.2 mL의 PBS로 세척한 후, PBS를 제거하였다.

[1884] 세포 용해(lysis)를 위해, 용해 버퍼(lysis buffer)를 첨가하고 세포 파쇄물(debris)을 제거하여 세포 용해물(lysate)을 얻었다. 구체적으로, 세포에 프로테아제 억제제가 함유된 70 μ L의 1X RIPA 버퍼를 처리하고 얼음 위에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 세포를 4 $^{\circ}$ C 15,000 rpm에서 10 분 동안 원심분리하여 세포 용해물을 얻었다.

[1885] 그 다음, BCA 어세이를 이용하여 표준 커브를 구하고 이를 대입하여 용해물 내 단백질 질량을 정량하였다. 혼합물에는 20 μ L의 표준 또는 샘플 용액, 200 μ L의 BCA 또는 브래드포드 용액을 사용하여 37 $^{\circ}$ C에서 30 분 동안 인큐베이션하였고, 562 nm 흡광도에서 측정하였다. 샘플은 각 웰당 15 μ g이 되도록 4X 샘플 버퍼를 넣어 준비하였다.

[1886] 4-15 % Mini-PROTEAN TGX stain-free gel (15 wULM)에 120 V로 100 분의 러닝 타임을 설정하여 SDS-PAGE를 수행하였다. iBlot[®] 2 NC Mini stacks에 Dry blotting system의 P0 mode를 사용하여 트랜스퍼하였다. Ponceau S 용액을 사용하여 염색한 뒤, 블로킹 버퍼(Thermo)로 1 시간 동안 블로킹하였다. 0.05% Tween20를 포함한 1X TBS로 세척한 후, 1차 항체로서 1X TBS-T 내 항-Plk1(CST) 항체(1:500), 항 BRD4 (CULM signaling) 항체(1:1000) 또는 항-GAPDH(abcam) 항체(1:10,000)와 함께 4 $^{\circ}$ C에서 16 시간 동안 반응시켰다. 0.05% Tween20를 포함한 1X TBS로 10 분 동안 3회 세척한 후, 2차 항체로서 1X TBS-T 내 항-마우스 항체(abcam)(1:10,000) 또는 항-랫빗 항체(CST)(1:5,000)와 함께 상온에서 1 시간 동안 반응시켰다. 그 다음, 0.05% Tween 20을 포함한 1X TBS로 10 분 동안 3회 세척한 후, ECL 워킹 용액(1:1)으로 검출하였다.

[1887] 결과 분석을 위해, 이미지 애널라이저(GE)를 사용하여 최종 블롯 데이터를 얻었다. 각 샘플별 GAPDH 대비 PLK1의 비를 ImageQuant TL (ver.8.2.0) 프로그램을 이용하여 계산하였다. 계산된 각각의 값을 Graphpad Prism 9 프로그램의 각 셀에 입력하고 그래프를 자동으로 계산하였다. 계산된 그래프의 Dmax 값을 이용하여 해당 기준에 맞게 Dmax 값이 80% 이상이면 A, 80% 이하 60% 이상이면 B, 그 이하의 경우 C 등급을 부여하였다. 또한, DC50 값을 구할 수 있는 Dmax A, B 등급의 경우 DC50 값에 따라 DC50 값이 50 nM 이하이면 A, 500 nM 이하이면 B 등급, 500 nM 초과이면 C 등급을 부여하였다.

[1888] **4. 본 발명 화합물의 PLK1 분해능 확인**

[1889] 상술한 실험 결과, 본 발명의 실시예 화합물들에 대한 Dmax 및 DC50 수치는 하기 표와 같이 측정되었다.

[1890] [표 2]

No.	D _{max}	DC ₅₀	No.	D _{max}	DC ₅₀
1	A	A	2	A	A
3	A	A	4	A	A
5	A	A	6	C	-
7	C	-	8	C	
9	B	B	10	B	B
11	B	B	12	B	C
13	B	B	14	C	
15	B	C	16	C	
17	C		18	B	B
19	B	B	20	C	
21	A	A	22	B	B
23	A	A	24	A	A
25	A	A	26	C	
27	B	B	28	B	B
29	A	A	30	A	A
31	C		32	A	A
33	A	A	34	A	A
35	A	A	36	A	A
37	B	B	38	B	B
39	A	A	40	B	B
41	A	A	42	B	C
43	A	A	44	A	A
45	A	A	46	C	
47	C		48	B	B
49	B	B	50	A	A
51	A	A	52	A	A
53	A	A	54	B	B
55	B	B	56	B	B

[1891]

57	B	B	58	C	
59	C		60	A	A
61	B	A	62	B	A
63	A	A	64	A	A
65	A	A	66	B	B
67	B	B	68	B	B
69	A	A	70	B	B
71	A	A	72	B	B
73	A	A	74	A	A
75	A	A	76	B	B
77	B	B	78	A	A
79	A	A	80	C	
81	C		82	C	
83	C		84	B	B
85	C		86	C	
87	C		88	C	
89	B	B	90	B	B
91	B	B	92	A	A
93	A	A	94	B	C
95	B	C	96	A	A
97	C		98	B	B
99	B	B	100	B	B
101	A	A	102	A	A
103	A	A	104	A	A
105	B	B	106	B	B
107	A	A	108	A	A
109	B	B	110	A	A
111	A	A	112	B	B
113	C		114	A	A
115	A	A	116	A	A
117	A	A	118	A	A
119	A	A	120	A	A

[1892]

121	A	A	122	A	A
123	A	A	124	B	B
125	A	A	126	B	B
127	B	B	128	A	A
129	A	A	130	A	A
131	A	A	132	A	A
133	A	A	134	A	A
135	A	A	136	A	A
137	A	A	138	A	A
139	A	A	140	A	A
141	A	A	142	B	B
143	B	B	144	A	A
145	B	C	146	C	
147	B	B	148	A	A
149	B	B	150	A	A
151	B	B	152	A	A
153	A	A	154	C	
155	B	B	156	A	A
157	A	A	158	B	B
159	A	A	160	A	A
161	A	A	162	A	A
163	B	B	164	B	B
165	C		166	B	B
167	B	B	168	A	A
169	A	A	170	A	A
171	A	A	172	A	A
173	A	A	174	A	A
175	A	A			

[1893]

[1894]

특히, 본 발명의 화합물 2 내지 4은 아닐린기를 링커로 연결한 비교 화합물 3은 물론, 중국 공개특허 제 106543185 A호의 PLK PROTAC(비교 화합물 1, 2)과 비교하여 PLK1의 분해능이 현저히 우수함을 확인하였다(도 1).

[1895]

5. 본 발명 화합물의 선택적 분해능 확인

[1896]

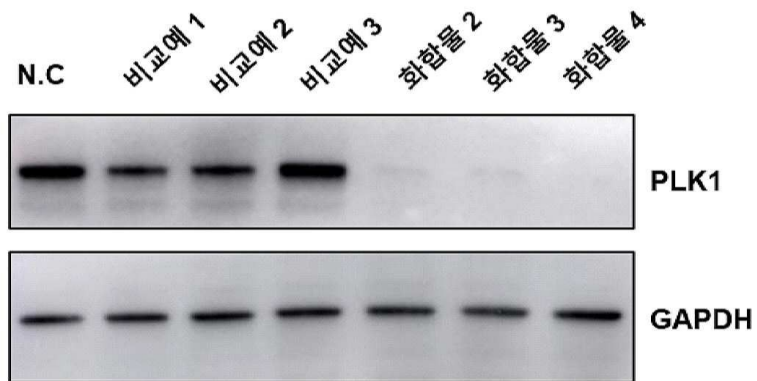
본 발명의 화합물 2 내지 4는 단백질 타겟 모이어티를 BI로 하는 중국 공개특허 제106543185 A호의 PLK PROTAC (비교 화합물 1, 2)과 비교하여 PLK1의 분해능이 현저히 우수한 반면, PLK1 이외의 타겟 단백질인 Brd4에 대한 분해능을 갖지 않아, 타겟 단백질에 대한 선택적 분해능 역시 탁월한 것을 확인하였다(도 2).

[1897]

이상으로 본 발명을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2

