

명세서

발명의 명칭: 캐스파제 저해제로서의 신규한 이소인돌리논 유도체 화합물

기술분야

- [1] 본 발명은 캐스파제 저해제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 캐스파제 저해제로서의 신규한 이소인돌리논 유도체 화합물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 캐스파제는 효소의 일종으로서 $\alpha 2\beta 2$ 형태의 테트라머(tetramer)로 존재하는 시스테인 프로테아제(cysteine protease)이며, 캐스파제 저해제는 이러한 캐스파제의 활동을 방해함으로써 캐스파제의 작용으로 인하여 유발되는 염증이나 세포사멸(apoptosis)을 조절할 수 있는 화합물이다. 이러한 화합물을 투여하여 증상을 없애거나 완화시킬 수 있는 질병으로는 골 관절염, 류마티스성 관절염, 퇴행성 관절염, 파괴성 골 장애, 간염바이러스에 의한 간질환, 급성 간염, 간경화, 간염바이러스에 의한 뇌손상, 인간 돌발성 간부전증, 패혈증, 장기이식 거부반응, 허혈성 심장질환, 치매, 뇌졸중, AIDS로 인한 뇌손상, 당뇨, 위궤양 등이 있다.
- [3] 캐스파제 저해제로서 공지된 여러 구조의 화합물 중 이소옥사졸린 유도체가 대한민국 특허출원 제10-2004-0066726호, 제10-2006-0013107호 및 제10-2008-0025123호로 출원된 바 있다. 또한, 이소옥사졸린 유도체를 기초로 한 캐스파제 저해제의 프로드럭이 국제공개번호 WO 2007/015931호(출원인: Vertex Pharmaceuticals Incorporated, USA)에 개시된 바 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

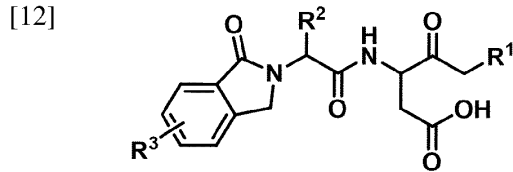
- [4] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 캐스파제에 대하여 우수한 저해 활성을 나타내는 신규한 구조의 캐스파제 저해 화합물을 제공하는 것이다.
- [5] 또한, 본 발명의 해결 과제는 상기 신규한 구조의 캐스파제 저해 화합물을 포함하는 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [6] 또한, 본 발명의 해결 과제는 상기 신규한 구조의 캐스파제 저해 화합물을 이용한, 캐스파제 저해 관련 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [7] 또한, 본 발명의 해결 과제는 상기 신규한 구조의 캐스파제 저해 화합물의 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료 용도를 제공하는 것이다.
- [8] 또한, 본 발명의 해결 과제는 상기 신규한 구조의 캐스파제 저해 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 해결 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이

속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명의 일 측면에 따라, 하기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[11] <화학식 I>



- [13] 상기 식에서,
- [14] R¹은 할로젠, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 치환된 아릴옥시이고,
- [15] R²는 수소, 또는 C₁₋₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고,
- [16] R³는 할로젠 또는 Q이고, Q는 1 내지 3개의 독립적인 R^a로 치환되거나 치환되지 않으며,
- [17] Q는 아릴, 아미노아릴, 헤테로아릴 또는 비-방향족 헤테로사이클이고, Q는 선택적으로 0 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 7원 링에 융합되고,
- [18] R^a는 C₁₋₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, CO₂R^b, COR^b, CONHR^b, CON(R^b)₂, NHR^b, N(R^b)₂, NHCOR^b, S(O)₂R^b, 또는 0 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 7원 링에 융합된 헤테로아릴이고,
- [19] R^b는 수소 또는 C₁₋₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.
- [20] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물이 제공된다.
- [21] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.
- [22] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료 용도가 제공된다.
- [23] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과, 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

- [24] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물의 제조방법이 제공된다.

발명의 효과

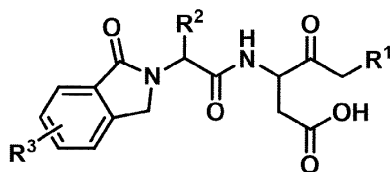
- [25] 본 발명의 신규한 이소인돌리논 유도체 화합물은 우수한 인터루킨-1 β (IL-1 β)의 감소 효과 및 우수한 세포 사멸 감소 효과를 나타냄으로써, 캐스파제 저해제로서 우수한 활성을 나타내는 것이 확인되어, 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있음이 밝혀졌다.
- [26] 따라서, 본 발명의 신규한 이소인돌리논 유도체 화합물은 의약 및 약학 분야에서 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [27] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 설명 또는 특허청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [28] 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

- [29] <화학식 I>

- [30]



- [31] 상기 식에서,
- [32] R¹은 할로젠, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 치환된 아릴옥시이고,
- [33] R²는 수소, 또는 C₁₋₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고,
- [34] R³는 할로젠 또는 Q이고, Q는 1 내지 3개의 독립적인 R^a로 치환되거나 치환되지 않으며,
- [35] Q는 아릴, 아미노아릴, 헤테로아릴 또는 비-방향족 헤테로사이클이고, Q는 선택적으로 0 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 7원 링에 융합되고,
- [36] R^a는 C₁₋₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, CO₂R^b, COR^b, CONHR^b, CON(R^b)₂, NHR^b, N(R^b)₂, NHCOR^b, S(O)₂R^b, 또는 0 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 7원 링에 융합된 헤테로아릴이고,
- [37] R^b는 수소 또는 C₁₋₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.
- [38] 일 구현예에서, 상기 R¹은 F, 또는 1 내지 5개의 F로 치환된 페녹시일 수 있다.
- [39] 일 구현예에서, 상기 R²는 수소, 메틸, 에틸, 또는 직쇄 또는 분지쇄 프로필일 수 있다.
- [40] 일 구현예에서, 상기 R³는 Br 또는 Q이고, 이 때 Q는 페닐, 피리디닐,

테트라히드로피리디닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 디히드로피라닐, 티오펜, 피롤리디닐, 피페라지닐, 아미노나프탈레닐, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 디히드로벤조디옥시닐, 옥소-디히드로벤조이미다졸릴, 벤조티오펜, 피라졸로피리디닐 또는 디히드로이미다조피라지닐일 수 있다.

- [41] 일 구현예에서, 상기 R^a는 메틸, 메톡시, F, 트리플루오로메틸, 카르복시, 아세틸, 아미노, 메틸설포닐 또는 벤조이소티아졸릴일 수 있다.
- [42] 본 발명에 따른 이소인돌린은 유도체 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다:
- [43] [1] 5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-페닐이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [44] [2] 5-플루오로-3-(2-(6-(나프탈렌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [45] [3] 5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [46] [4] 5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [47] [5] 5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [48] [6] 5-플루오로-3-(2-(6-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [49] [7] 5-플루오로-3-(2-(6-(1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [50] [8] 5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [51] [9] 3-(2-(6-브로모-1-옥소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [52] [10] 5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [53] [11] 5-플루오로-3-(2-(6-(나프탈렌-1-일)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [54] [12]

- 5-플루오로-3-(2-(6-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [55] [13]
5-플루오로-3-(2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [56] [14]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [57] [15]
3-(2-(6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-펜탄산,
- [58] [16]
3-(2-(6-벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [59] [17]
4-(2-(1-((1-카르복시-4-플루오로-3-옥소부탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)펜탄산,
- [60] [18]
3-(2-(6-(4-아세틸페닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [61] [19]
3-(2-(6-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [62] [20]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [63] [21]
(3-(2-(6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [64] [22]
3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [65] [23]
3-(2-(6-(2-아미노피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [66] [24]
5-플루오로-3-(2-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

- [67] [25]
5-플루오로-3-(2-(6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [68] [26]
3-(2-(6-벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [69] [27]
3-(2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [70] [28]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(티오펜-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [71] [29]
5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [72] [30]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-6-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [73] [31]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-4-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [74] [32]
3-(2-(6-(벤조[d]티아졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [75] [33]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [76] [34]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [77] [35]
5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [78] [36]
5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [79] [37]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜

- 탄산,
- [80] [38]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)
이소인돌린-2-일)아세트아미도)펜탄산,
- [81] [39]
3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥
소펜탄산,
- [82] [40]
3-(2-(6-(벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-
4-옥소펜탄산,
- [83] [41]
3-(2-(6-(벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥
소펜탄산,
- [84] [42] 3-((S
)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부
탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [85] [43] 5-플루오로-3-((S
)-3-메틸-2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [86] [44] 3-((S
)-2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부탄아미도)-5-플루오로-4
-옥소펜탄산,
- [87] [45] 5-플루오로-3-((S
)-3-메틸-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-
2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [88] [46]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)프로판아미
도)펜탄산,
- [89] [47]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)
)이소인돌린-2-일)프로판아미도)펜탄산,
- [90] [48]
3-(2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판아
미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [91] [49]
3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판아미도)-5-플루오로-4-옥
소펜탄산,
- [92] [50] (S)-3-((S
)-2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트

- 라플루오로페녹시)펜탄산,
- [93] [51] (S)-3-((S
)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도
)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [94] [52] (S)-4-옥소-3-((S
)-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부
탄아미도)-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [95] [53] (S)-4-옥소-3-((S
)-2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-(2,3,5,6-테트라플
루오로페녹시)펜탄산,
- [96] [54] (R)-3-((S
)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도
)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [97] [55] 3-((S
)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도
)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [98] [56] 5-플루오로-4-옥소-3-((S
)-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부
탄아미도)펜탄산,
- [99] [57] 3-((S
)-2-(5-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산
,
- [100] [58] 3-((S
)-2-(5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도
)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [101] [59] 3-((S
)-2-(5-(벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-
옥소펜탄산,
- [102] [60] 3-((S
)-2-(5-(벤조퓨란-5-일)-1-옥소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산
,
- [103] [61] 5-플루오로-3-((S
)-2-(5-(나프탈렌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [104] [62] 5-플루오로-4-옥소-3-((S
)-2-(1-옥소-5-(2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-
일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [105] [63] 3-((S
)-2-(5-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄

- 아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산, 및
- [106] [64] 5-플루오로-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-5-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산.
- [107] 본 명세서를 통하여 화학식 I의 화합물을 정의함에 있어서는 달리 언급하지 않는 한 다음의 정의가 적용된다.
- [108] 용어 "알킬"은 직쇄형 또는 분지쇄형 포화 탄화수소로서, C₁-C₁₀ 알킬이 바람직하다. 예를 들어, 상기 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *iso*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, *iso*-펜틸, *n*-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐 및 *n*-데실 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [109] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 요오드(I)를 의미한다.
- [110] 용어 "알콕시"는 달리 정의하지 않는 한 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 알킬옥시를 의미한다.
- [111] 용어 "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 1 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 또는 알콕시를 의미한다.
- [112] 용어 "헤테로원자"는 N, O 또는 S를 의미한다.
- [113] 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소를 의미하며, 바람직하게는 C₅-C₁₂ 아릴, 더 바람직하게는 C₆-C₁₀ 아릴이다. 예를 들어, 상기 아릴은 페닐, 나프틸(나프탈레닐) 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [114] 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 환원자로서 포함하고, 벤조 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬과 융합될 수 있는 단일 또는 융합고리환을 이루는 3 내지 12원, 더 바람직하게는 5 내지 10원 방향족 탄화수소를 의미한다. 예를 들어 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴, 이속사디아졸릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨라닐, 벤조퓨라닐, 이미다졸릴, 티오펜일, 벤즈티아졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀리닐, 인돌리닐, 테트라히드로피리디닐, 피라졸릴, 디히드로피라닐 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [115] 비-방향족 헤테로사이클 고리는 그 고리 내에 질소, 산소 또는 황과 같은 1 이상의 헤테로원자를 포함하는 비-방향족 카보사이클 고리이다. 상기 고리는 5, 6, 7 또는 8-원이고/이거나 사이클로알킬 또는 방향족 고리와 같은 다른 고리에 융합될 수 있다. 그러한 화합물의 예로는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-1-알킬-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라하이드로퓨라닐, 3-테트라하이드로퓨라닐, 2-테트라하이드로티오펜일, 3-테트라하이드로티오펜일, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐,

- 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐, 벤족산, 벤조트리아졸-1-일, 벤조피롤리딘, 벤조피페리딘, 벤조옥솔란, 벤조티올란 및 벤조티안 등이 있다.
- [116] 아릴알킬, 알킬아릴 및 헤테로아릴알킬은 상기에 정의한 아릴과 알킬 또는 헤테로아릴과 알킬이 결합되어 형성한 그룹을 의미하며, 예를 들어 벤질, 티오펜메틸, 피리미딘메틸 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [117] 아릴기는 카보사이클 방향족 고리 또는 헤테로아릴 고리가 1 이상의 다른 고리와 융합된, 폴리사이클 방향족 고리계를 포함한다. 그러한 화합물의 예로는 나프틸(나프탈레닐), 테트라하이드로나프틸, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소인돌릴, 아크리디닐, 벤조이속사졸릴, 디히드로벤조디옥시닐, 옥소-디히드로벤조이미다졸릴, 벤조티오펜릴, 피라졸로피리디닐 또는 디히드로이미다조피라지닐 등이 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 "아릴"이라는 용어의 범위에 포함되는 화합물로는 1 이상의 카보사이클 방향족 고리 및/또는 헤테로아릴 고리가 사이클로알킬 또는 비-방향족 헤테로사이클 고리에 융합된 기, 예를 들어, 인다닐 또는 테트라하이드로벤조피라닐 등이 있다.
- [118] 본 발명에 따른 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 생체내 흡수를 증진시키거나 용해도를 증가시키기 위하여 프로드럭, 수화물, 용매화물 및 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 만들어 사용할 수 있으므로, 상기의 프로드럭, 수화물, 용매화물 및 약제학적으로 허용되는 염 역시 본 발명의 범위에 속한다. 또한, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 키랄 탄소를 갖고 있어서, 그의 입체이성질체가 존재하며, 이러한 입체이성질체 역시 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [119] 용어 "프로드럭(prodrug)"은 생체내에서 모 약제(parent drug)로 변형되는 물질을 의미한다. 프로드럭은, 몇몇 경우에 있어서, 모 약제보다 투여하기 쉽기 때문에 종종 사용된다. 예를 들어, 이들은 구강 투여에 의해 생활성을 얻을 수 있음에 반하여, 모 약제는 그렇지 못할 수 있다. 프로드럭은 또한 모 약제보다 제약 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수도 있다. 예를 들어, 프로드럭은, 본 발명에 따른 화합물의 생체 내 가수분해 가능한 에스테르 및 이의 제약상 허용되는 염일 수 있다. 프로드럭의 또 다른 예는 펩티드가 활성 부위를 드러내도록 물질 대사에 의해 변환되는 산기에 결합되어 있는 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있다.
- [120] 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [121] 용어 "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는

비화학양론적 양의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.

- [122] 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변 이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [123] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 화합물의 염의 형태를 의미한다. 상기 약제학적 염은, 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플로로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리신산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 카르복실산 염에는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 금속염 또는 알칼리 토금속 염, 라이신, 아르기닌, 구아니딘 등의 아미노산 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등이 포함된다. 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 통상적인 방법에 의해 그것의 염으로 전환시킬 수도 있다.
- [124] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물의 제조방법을 제공하며, 하기 단계들을 포함한다.
- [125] (1) 하기 화학식 I-1의 화합물을, $R^3-B(OH)_2$, R^3-H , 및 하기 화학식 I-c의 화합물 중 하나와 반응시켜 하기 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 단계
- [126] 본 단계는, 1) 하기 화학식 I-1의 아릴 브로마이드 화합물을 $R^3-B(OH)_2$ 또는 하기 화학식 I-c의 피나콜보론 화합물과 반응시켜 아릴-아릴 형태의 화합물을 얻는 스즈키커플링 반응일 수 있다. 이 때 사용되는 촉매는 스즈키커플링 반응에 통상적으로 사용되는 촉매를 사용할 수 있으며, 예를 들어, 팔라듐 촉매를 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 스즈키커플링 반응에 통상적으로 사용되는 용매를 사용하여 통상적으로 사용되는 반응 온도에서 반응을 진행시킬 수 있으며, 예를 들어, 톨루엔 또는 1,4-디옥산 용매 조건에서 고온(80 - 110 °C)에서 적절한 반응시간 동안(예를 들어, 10시간 정도) 반응시킬 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 본 단계는, 2) 화학식 I-1의 화합물을 아민 화합물과 반응시켜 아릴-아민 형태의 화합물을 얻는 버크왈드 반응일 수

있다. 이 때 사용되는 촉매는 버크왈드 반응에 통상적으로 사용되는 촉매를 사용할 수 있으며, 예를 들어, 팔라듐 촉매를 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 버크왈드 반응에 통상적으로 사용되는 용매를 사용하여 통상적으로 사용되는 반응 온도에서 반응을 진행시킬 수 있으며, 예를 들어, 톨루엔 용매 조건에서 고온 (예를 들어, 80 °C)에서 적절한 반응시간 동안(예를 들어, 10시간 정도) 반응시킬 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[127] (2) 하기 화학식 I-2의 화합물을 가수분해시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 제조하는 단계

[128] 본 단계는 하기 화학식 I-2의 화합물을 수산화리튬과 반응시키는 가수분해 반응이다. 이 때 사용되는 용매는 가수분해 반응에 통상적으로 사용되는 용매, 예를 들어, 테트라히드로푸란-수용액 혼합 용매 등을 사용할 수 있으며, 적절한 온도(예를 들어, 상온)에서 적절한 반응시간(예를 들어, 24시간 정도) 동안 반응시켜 화학식 I-3의 화합물을 얻을 수 있다.

[129] (3) 하기 화학식 I-3의 화합물을 하기 화학식 I-4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-5의 화합물을 제조하는 단계

[130] 본 단계는 카르복실산 그룹을 가진 하기 화학식 I-3의 화합물을 아민기를 가진 하기 화학식 I-4의 화합물과 반응시켜 아미드 결합을 생성시키는 반응이다. 이 때 사용되는 용매는 아미드 결합 반응에서 통상적으로 사용되는 용매, 예를 들어, DMF 용매 등을 사용할 수 있으며, 적절한 온도(예를 들어, 상온)에서 반응을 진행시킬 수 있다.

[131] (4) 하기 화학식 I-5의 화합물을 가수분해시켜 하기 화학식 I-6의 화합물을 제조하는 단계

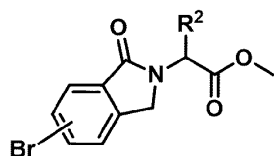
[132] 본 단계는 하기 화학식 I-5의 화합물을 수산화리튬과 반응시키는 가수분해 반응이다. 이 때 사용되는 용매는 가수분해 반응에 통상적으로 사용되는 용매, 예를 들어, 테트라히드로푸란-수용액 혼합 용매 등을 사용할 수 있으며, 적절한 온도(예를 들어, 상온)에서 적절한 반응시간(예를 들어, 24시간 정도) 동안 반응시켜 화학식 I-6의 화합물을 얻을 수 있다.

[133] (5) 하기 화학식 I-6의 화합물을 산처리하는 단계

[134] 본 단계는 디메틸키탄 형태의 하기 화학식 I-6의 화합물을 산처리하여 케톤 화합물을 얻는 탈보호그룹화 반응이다. 이 때 사용되는 용매는 탈보호그룹화 반응에 통상적으로 사용되는 용매, 예를 들어, 염산 수용액을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

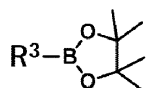
[135] <화학식 I-1>

[136]



[137] <화학식 I-c>

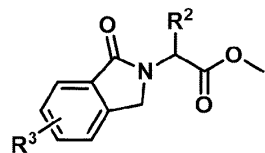
[138]



[139]

<화학식 I-2>

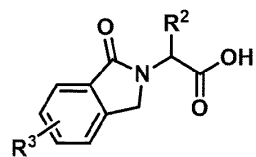
[140]



[141]

<화학식 I-3>

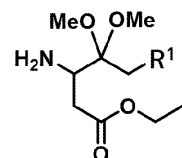
[142]



[143]

<화학식 I-4>

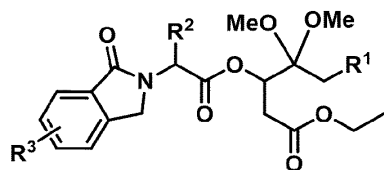
[144]



[145]

<화학식 I-5>

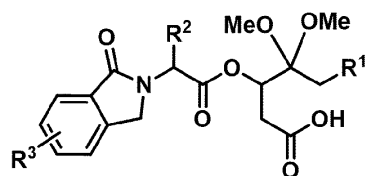
[146]



[147]

<화학식 I-6>

[148]



[149]

상기 식에서, R¹, R², R³의 정의는 상기 화학식 I의 정의와 같다.

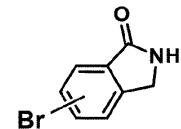
[150]

일 구현예에서, 상기 화학식 I-1의 화합물은 하기 화학식 I-a의 화합물과 하기 화학식 I-b의 화합물을 반응시켜 얻을 수 있다.

[151]

<화학식 I-a>

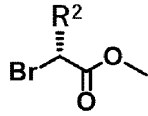
[152]



[153]

<화학식 I-b>

[154]

[155] 상기 식에서, R²의 정의는 상기 화학식 I의 정의와 같다.

[156] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조방법으로 실시예의 반응식 1 내지 반응식 64를 예시하였으며, 상기 제조방법이 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 한정하는 것은 아니다. 반응식 1 내지 반응식 64의 제조방법은 예시일 뿐이며, 특정 치환체에 따라 통상의 기술자에 의해 용이하게 변형될 수 있음은 자명하다.

[157] 본 발명은 또한, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[158] 본 발명은 또한, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법에 의한, 캐스파제 관련 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[159] 본 발명은 또한, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[160] 일 구현예에서, 상기 캐스파제 관련 질환은 골 관절염 또는 통증일 수 있다.

[161] 본 발명의 이소인돌리논 유도체 화합물에 대하여 캐스파제 저해 활성을 측정할 결과, 인터루킨-1 β (IL-1 β)의 감소 또는 세포 사멸의 감소에 의해 캐스파제 저해 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[162] 본 발명은 또한, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과, 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[163] 상기 첨가제는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있다.

[164] 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한다. 또한, 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 포함한다. 경구용 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하며, 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를

들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 포함할 수 있으며, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 등을 포함할 수 있다. 경구용 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등을 포함하며, 물, 리퀴드 파라핀 등의 희석제, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다. 비경구용 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 크림제, 동결건조 제제, 좌제를 포함하며, 비수성 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르류 등을 포함한다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[165] 본 발명의 약학 조성물에 함유되는 유효성분의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 유효성분 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르며, 환자에 따라 적절하게 조절될 수 있다. 예를 들면, 상기 유효성분은 1일 0.0001 내지 1000 mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한번 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 상기 유효성분을 0.001 내지 90 % 중량백분율로 포함할 수 있다.

[166] 본 발명의 약학 조성물은 랫트, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로, 예를 들면, 경구, 피부, 복강, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[167]

[168] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이에 제한되는 것은 아니다.

[169]

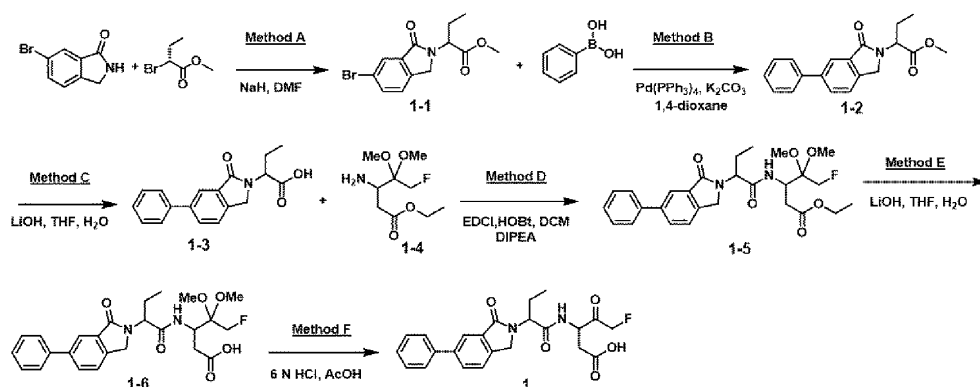
[170] 실시예 1.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-페닐이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-phenylisoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[171] <반응식 1>

[172]



[173] 1-1 단계 [Step 1-1] (방법 A [Method A]): 6-브로모인돌린-1-온을 (500 mg, 2.36 mmol) N,N-디메틸포름아미드에 (10 mL) 녹인 후, 수소화나트륨과 (99.4 mg, 2.59 mmol) 메틸 (R)-2-브로모부타노에이트를 (426.86 mg, 2.36 mmol) 가하고 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 완결 후 물을 (50 mL) 가하고, 에틸 아세테이트를 (50 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **1-1**을 (324 mg, 44 %) 얻었다.

[174] 1-2 단계 [Step 1-2] (방법 B [Method B]): 화합물 **1-1**을 (150 mg, 0.48 mmol) 1,4-디옥산에 (10 mL) 녹인 후, 페닐보론산 (70.3 mg, 0.58 mmol), 2 M 탄산칼륨수용액 (0.6 mL, 1.2 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 (27.76 mg, 0.024 mmol) 가하고 110 °C에서 10시간 교반하였다. 반응 완결 후, 소금물을 (50 mL) 가하고, 에틸 아세테이트를 (50 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **1-2**를 (108 mg, 72 %) 얻었다.

[175] 1-3 단계 [Step 1-3] (방법 C [Method C]): 화합물 **1-2**를 (108 mg, 0.349 mmol) 테트라히드로퓨란/물에 (3/1, 150 mL) 녹인 후, 수산화리튬을 (33.44 mg, 1.39 mmol) 가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 완결 후, 테트라히드로퓨란 용매를 농축하여 제거한 후, 1 N 염산 수용액을 가하여 산성화하고 (pH 1), 에틸 아세테이트를 (30 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **1-3**을 (99 mg, 96%) 얻었다.

[176] 1-4 단계 [Step 1-4] (방법 D [Method D]): 화합물 **1-3**을 (75 mg, 0.254 mmol) 디클로로메탄에 (10 mL) 녹인 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (48.68 mg, 0.254 mmol), 알려진 방법으로 합성한 화합물 **1-4** (WO2006/090997) (59.53 mg, 0.267 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (34.32 mg, 0.254 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민을 (DIPEA, 39.48 mg, 0.305 mmol) 가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 완결 후, 탄산수소나트륨 포화수용액을 (30 mL) 가하고

디클로로메탄을 (20 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **1-5**를 (93 mg, 73%) 얻었다.

[177] 1-5 단계 [Step 1-5] (방법 E [Method E]): 화합물 **1-5**를 (93 mg, 0.186 mmol) 테트라히드로퓨란/물에 (3/1, 50 mL) 녹인 후, 수산화리튬을 (17.8 mg, 0.743 mmol) 가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 완결 후, 테트라히드로퓨란 용매를 농축하여 제거한 후, 1 N 염산 수용액을 가하여 산성화하고 (pH 1), 에틸 아세테이트를 (30 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **1-6**을 (69 mg, 78%) 얻었다.

[178] 1-6 단계 [Step 1-6] (방법 F [Method F]): 화합물 **1-6**을 (69 mg, 0.146 mmol) 초산에 (2 mL) 녹인 후, 6 N 염산수용액을 (2 mL) 가하고 상온에서 6시간 교반하였다. 반응 완결 후, 반응액을 물로 (20 mL) 희석하고 에틸 아세테이트를 (30 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **1**을 (17 mg, 27%) 얻었다.

[179] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 8.01-7.82 (m, 2H), 7.80-7.61 (m, 3H), 7.61-7.20 (m, 4H), 4.86-4.31 (m, 6H), 2.79-2.22 (m, 2H), 2.23-1.64 (m, 2H), 0.94-0.67(m, 3H).

[180] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₃H₂₄FN₂O₅ (MH⁺): 427.2, found: 427.2.

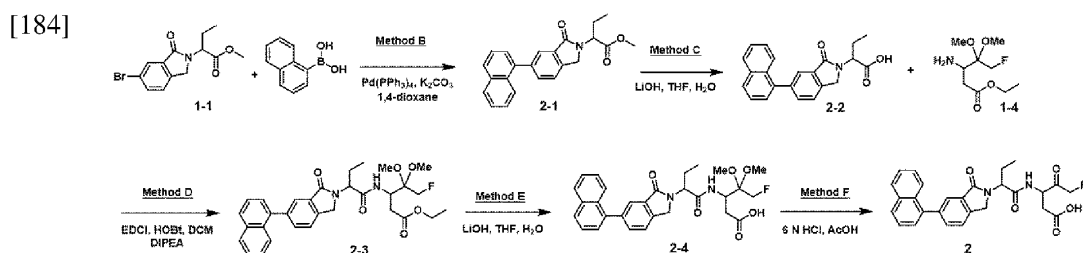
[181]

[182] 실시예 2.

5-플루오로-3-(2-(6-(나프탈렌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(naphthalen-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[183] <반응식 2>



[185] 화합물 **1-1**과 나프탈렌-1-보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **2**를 (21 mg) 얻었다.

[186] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88-8.76 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 13.73, 8.24 Hz, 2H), 7.81-7.65 (m, 4H), 7.64-7.43 (m, 4H), 5.28-4.39 (m, 6H), 2.74-2.42 (m, 2H),

2.21-1.70 (m, 2H), 0.95-0.70 (m, 3H).

[187] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{27}H_{26}FN_2O_5$ (MH⁺): 477.2, found: 477.2.

[188]

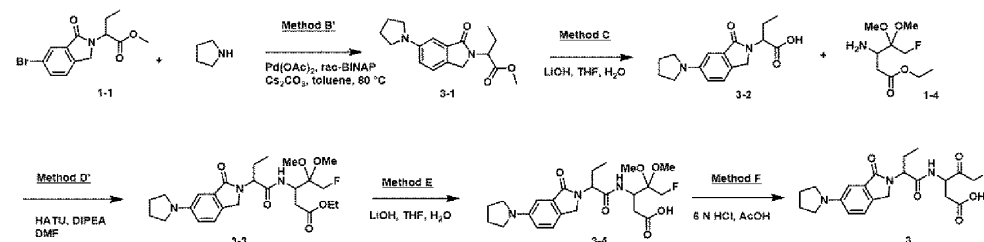
[189] 실시예 3.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산
펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(pyrrolidin-1-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[190] <반응식 3>

[191]



[192] 3-1 단계 [Step 3-1] (방법 B' [Method B']): 밀봉된 튜브(sealed tube)에 화합물 **1-1**을 (150 mg, 0.481 mmol) 톨루엔에 (10 mL) 녹인 후, 세슘 카보네이트 (172.22 mg, 0.529 mmol), 팔라듐 아세테이트 (1.08 mg, 0.005 mmol), 라세미-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (59.84 mg, 0.096 mmol), 피롤리딘을 (47.84 mg, 0.673 mmol) 가하고 밀봉한 후, 80 °C에서 10시간 교반하였다. 반응 완결 후, 소금물로 (50 mL) 희석하고 에틸 아세테이트를 (30 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **3-1**을 (109 mg, 75%) 얻었다.

[193] 3-2 단계 [Step 3-2]: 화합물 **3-1**을 (109 mg, 0.36 mmol) Method C의 방법을 이용하여 목적화합물 **3-2**를 (91 mg, 86%) 얻었다.

[194] 3-3 단계 [Step 3-3] (방법 D' [Method D']): 화합물 **3-2**를 (91 mg, 0.316 mmol) N,N-디메틸포름아미드에 (3 mL) 녹인 후, HATU와 (144 mg, 0.379 mmol) DIPEA를 (61.33 mg, 0.473 mmol) 가하고 상온에서 10분간 교반하였다. 반응용액에 화합물 **1-4**를 (73.97 mg, 0.331 mmol) 가하고 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 완결 후, 탄산수소나트륨 포화수용액을 (30 mL) 가하고 에틸 아세테이트를 (40 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **3-3**을 (111 mg, 71%) 얻었다.

[HATU(1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate, Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium), DIPEA (N,N-Diisopropylethylamine)]

[195] 3-4/3-5 단계 [Step 3-4/3-5]: 화합물 **3-3**을 출발물질로 하여 Method E/F의 방법을

순차적으로 이용하여 목적 화합물 **3**을 (31 mg) 얻었다.

[196] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 12.46 (s, 1H), 8.81-8.44 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 1H), 6.84-6.60 (m, 2H), 5.35-3.87 (m, 6H), 3.40-3.09 (m, 4H), 2.78-2.34 (m, 2H), 2.05-1.57 (m, 6H), 0.90-0.65 (m, 3H).

[197] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 420.2, found: 420.2.

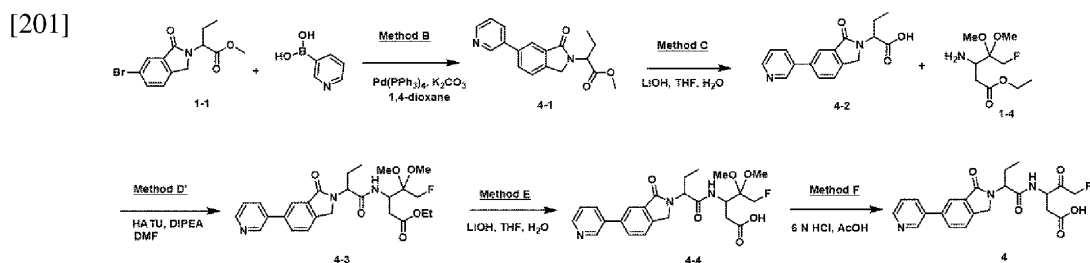
[198]

[199] 실시예 4.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(pyridin-3-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[200] <반응식 4>



[202] 화합물 **1-1**과 피리딘-3-보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **4**를 (31 mg) 얻었다.

[203] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.59-8.47 (m, 1H), 8.19-7.81 (m, 4H), 7.72 (t, $J = 7.02$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.63$ Hz, 1H), 5.26-4.03 (m, 6H), 2.96-2.54 (m, 2H), 2.20-1.81 (m, 2H), 1.07-0.79 (m, 3H).

[204] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 428.2, found: 428.1.

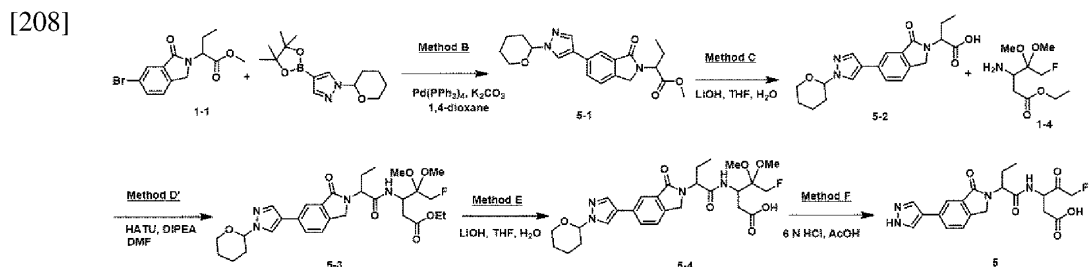
[205]

[206] 실시예 5.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(1H-pyrazol-4-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[207] <반응식 5>



[209] 화합물 **1-1**과

1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **5**를 (21 mg) 얻었다.

[210] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 2H), 8.89-8.61 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.98-7.73 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 5.32-4.28 (m, 6H), 2.84-2.37 (m, 2H), 2.10-1.68 (m, 2H), 0.93-0.70 (m, 3H).

[211] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₀H₂₂FN₄O₅ (MH⁺) 417.1, found: 417.1.

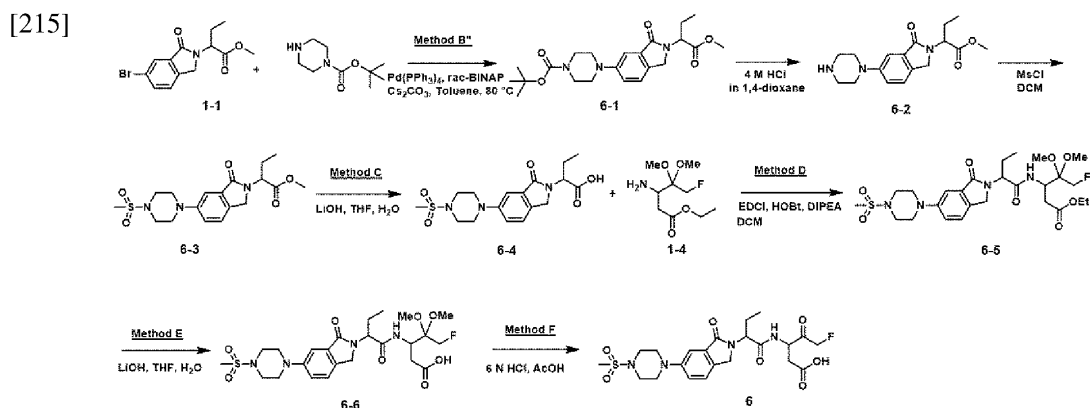
[212]

[213] 실시예 6.

5-플루오로-3-(2-(6-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamide)-4-oxopentanoic acid]

[214] <반응식 6>



[216] 6-1 단계 [Step 6-1] (방법 B" [Method B"]): 화합물 **1-1**을 (150 mg, 0.481 mmol) 톨루엔에 (15 mL) 녹인 후, 세슘 카보네이트 (172.22 mg, 0.529 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (27.76 mg, 0.024 mmol), 라세미-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (59.84 mg, 0.096 mmol), tert-부틸 1-피페라진 카르복실레이트 (47.84 mg, 0.673 mmol) 가하고 밀봉한 후, 80 °C에서 10시간 교반하였다. 반응 완결 후, 소금물로 (50 mL) 희석하고 에틸 아세테이트를 (30 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **6-1**을 (120 mg, 60%) 얻었다.

[217] 6-2 단계 [Step 6-2]: 화합물 **6-1**을 (120 mg, 0.287 mmol) 에틸 아세테이트에 (5 mL) 녹인 후, 염화수소 용액을 (4.0 M 1,4-디옥산 용액, 2 mL) 가하고 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 완결 후 농축하여 목적화합물 **6-2**를 (95 mg, 93%) 흰색 고체 형태로 얻었다.

- [218] 6-3 단계 [Step 6-3]: 화합물 **6-2**를 (95 mg, 0.268 mmol) 디클로로메탄에 (30 mL) 녹이고, 메탄설폰일 클로라이드와 (33.83 mg, 0.295 mmol) 트리에틸아민을 (54.33 mg, 0.537 mmol) 가하고 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 완결 후, 물로 (40 mL) 희석하고, 디클로로메탄을 (3 x 50mL) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **6-3**을 (88 mg, 82%) 얻었다.
- [219] 6-4/6-5/6-6/6-7 단계 [Step 6-4/6-5/6-6/6-7]: 화합물 **6-3**을 (88 mg, 0.223 mmol) 이용하여 Method C/D/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **6**을 (21 mg) 얻었다.
- [220] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.58 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.39, 4.20 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 5.72, 2.29 Hz, 1H), 5.36-4.29 (m, 6H), 3.55-3.11 (m, 8H), 2.93 (s, 3H), 2.59-2.34 (m, 2H), 2.03-1.62 (m, 2H), 0.90-0.64 (m, 3H).

[221] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₂H₃₀FN₄O₇S (MH⁺): 513.2, found: 513.2.

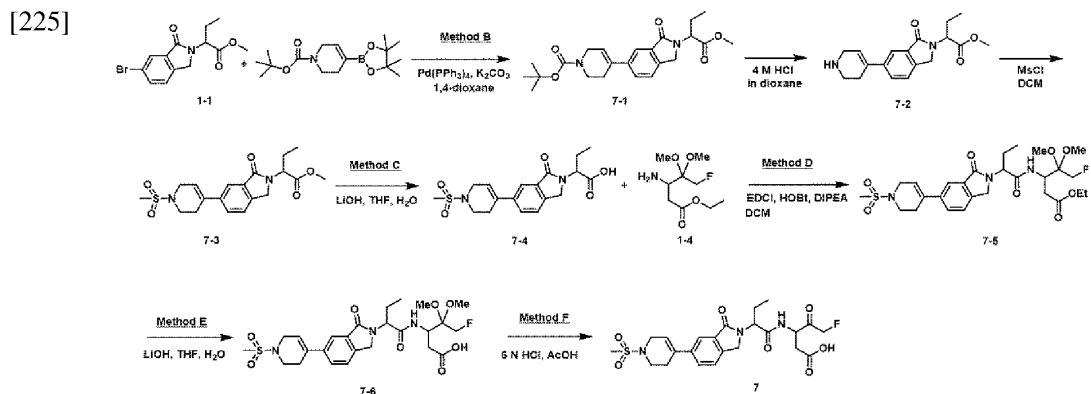
[222]

[223] 실시예 7.

5-플루오로-3-(2-(6-(1-(메틸설폰닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(1-(methylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1-oxoisindol in-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[224] <반응식 7>



- [226] 7-1 단계 [Step 7-1]: 화합물 **1-1**과 (150 mg, 0.48 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트를 (178.3 mg, 0.58 mmol) 사용하여 Method B의 방법으로 반응하여 목적화합물 **7-1**을 (124 mg, 62%) 얻었다.
- [227] 7-2 단계 [Step 7-2]: 화합물 **7-1**을 (124 mg, 0.297 mmol) 에틸 아세테이트에 (5 mL) 녹이고 염화수소용액을 (4.0 M 1,4-디옥산 용액, 2 mL) 가하고 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 완결 후 농축하여 목적화합물 **7-2**를 (99 mg, 95%)

얻었다.

[228] 7-3 단계 [Step 7-3]: 화합물 **7-2**를 (99 mg, 0.282 mmol), 디클로로메탄에 (30 mL) 녹이고, 메탄설폰일 클로라이드과 (35.56 mg, 0.31 mmol) 트리에틸아민을 (57.11 mg, 0.564 mmol) 가하고 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 완결 후, 물로 (40 mL) 희석하고, 디클로로메탄을 (3 x 50 mL) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **7-3**을 (89 mg, 80%) 얻었다.

[229] 7-4/7-5/7-6/7-7 단계 [Step 7-4/7-5/7-6/7-7]: 화합물 **7-3**을 (89 mg, 0.227 mmol) 이용하여 Method C/D/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **7**을 (19 mg) 얻었다.

[230] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.87-8.69 (m, 1H), 7.79-7.50 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 5.34-4.23 (m, 6H), 3.88 (s, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.72 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.87-2.35 (m, 4H), 2.10-1.64 (m, 2H), 0.93-0.66 (m, 3H).

[231] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₃H₂₉FN₃O₇S (MH⁺): 510.2, found: 510.1.

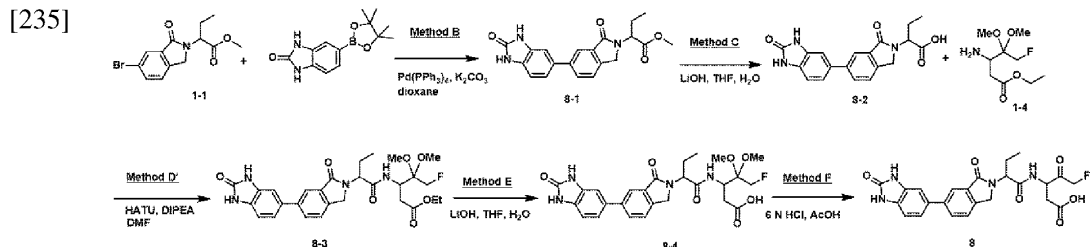
[232]

[233] 실시예 8.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

**[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)isoin-
olin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]**

[234] <반응식 8>



[236] 화합물 **1-1**과

5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **8**을 (19 mg) 얻었다.

[237] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80-10.64 (m, 2H), 8.80-8.64 (m, 1H), 7.90-7.74 (m, 2H), 7.70-7.58 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H), 5.25-4.32 (m, 6H), 2.70-2.39 (m, 2H), 2.14-1.64 (m, 2H), 0.95-0.68 (m, 3H).

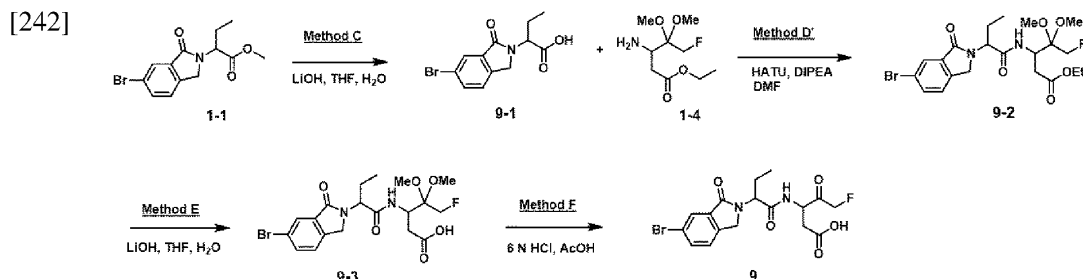
[238] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₄H₂₃FN₄O₆ (MH⁺): 483.2, found: 483.0.

[239]

[240] 실시예 9.

3-(2-(6-브로모-1-옥소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산
[3-(2-(6-bromo-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[241] <반응식 9>



[243] 화합물 **1-1**을 출발물질로 사용하여 Method C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **9**를 (23 mg) 얻었다.

[244] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.89-8.67 (m, 1H), 7.94-7.73 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 1H), 5.36-4.23 (m, 6H), 2.90-2.34 (m, 2H), 2.10-1.67 (m, 2H), 0.94-0.71 (m, 3H).

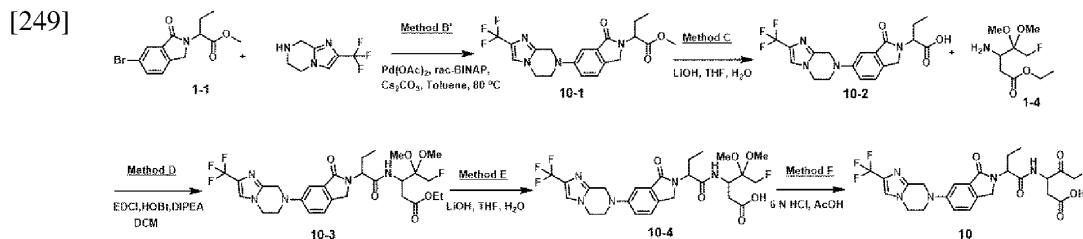
[245] MS (ESI, LR) Calculated for C₁₇H₁₉BrFN₂O₅ (MH⁺): 429.0, found: 429.0.

[246]

[247] 실시예 10.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산
[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(2-(trifluoromethyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[248] <반응식 10>



[250] 화합물 **1-1**과

2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,2-a]피라진을 출발물질로 사용하여 Method B'/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **10**을 (31 mg) 얻었다.

[251] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 8.92-8.66 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64-7.14 (m, 3H), 5.39-3.67 (m, 12H), 2.97-2.24 (m, 2H), 2.14-1.62 (m, 2H), 1.05-0.60 (m, 3H).

[252] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₄H₂₆F₄N₅O₅ (MH⁺): 540.2, found: 540.1.

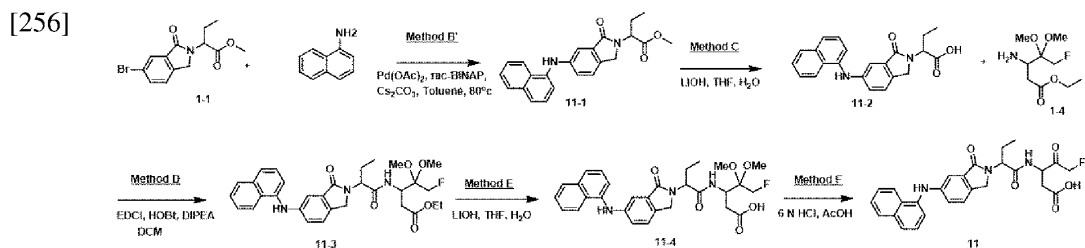
[253]

[254] 실시예 11.

5-플루오로-3-(2-(6-(나프탈렌-1-일아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(naphthalen-1-ylamino)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[255] <반응식 11>



[257] 화합물 **1-1**과 1-나프틸아민을 출발물질로 사용하여 Method B'/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **11**을 (18 mg) 얻었다.

[258] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.55-8.41 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.77 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 7.56-7.39 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.77-4.17 (m, 6H), 2.70-2.25 (m, 2H), 1.95-1.58 (m, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.25 Hz, 3H).

[259] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₇H₂₇FN₃O₅ (MH⁺): 492.2, found: 492.1.

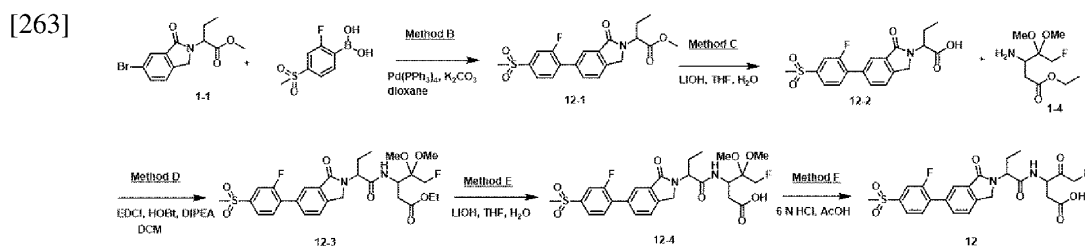
[260]

[261] 실시예 12.

5-플루오로-3-(2-(6-(2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[262] <반응식 12>



[264] 화합물 **1-1**과 (2-플루오로-4-(메틸설포닐)페닐)보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **12**를 (32 mg) 얻었다.

[265] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99-7.72 (m, 4H), 7.67-7.48 (m, 3H), 5.34-4.23 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.91-2.40 (m, 2H), 2.15-1.68 (m, 2H), 0.96-0.75 (m, 3H).

[266] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₄H₂₅F₂N₂O₇S (MH⁺): 523.1, found: 523.1.

[267]

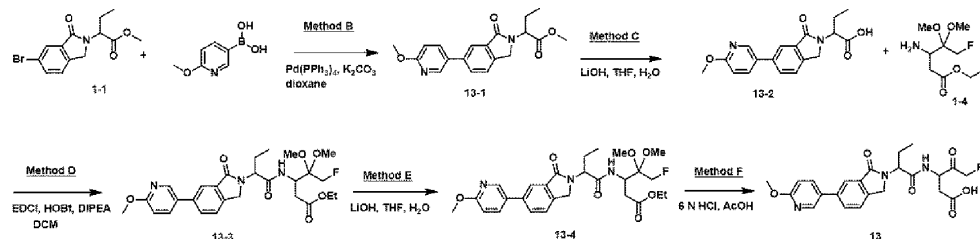
[268] 실시예 13.

5-플루오로-3-(2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[269] <반응식 13>

[270]



[271] 화합물 **1-1**과 (6-메톡시피리딘-3-일)보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **13**을 (31 mg) 얻었다.

[272] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.74-7.50 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H), 5.35-4.22 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 2.91-2.37 (m, 2H), 2.14-1.67 (m, 2H), 0.94--0.73 (m, 3H).

[273] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₃H₂₅FN₃O₆ (MH⁺): 458.2, found: 458.1.

[274]

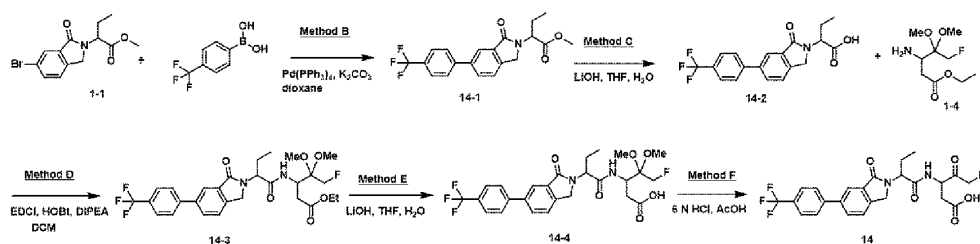
[275] 실시예 14.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[276] <반응식 14>

[277]



[278] 화합물 **1-1**과 (4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **14**를 (28 mg) 얻었다.

[279] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (s, 1H), 8.18-7.37 (m, 8H), 5.33-4.30 (m, 6H), 2.78-2.23 (m, 2H), 2.25-1.62 (m, 2H), 1.00-0.66 (m, 3H).

[280] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₄H₂₃F₄N₂O₅ (MH⁺): 495.1, found: 495.1.

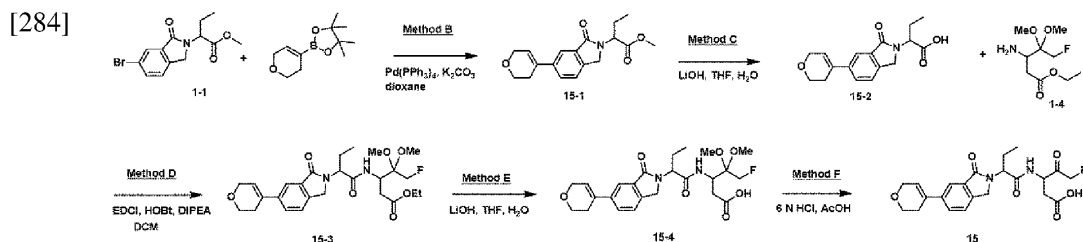
[281]

[282] 실시예 15.

3-(2-(6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-펜탄산

[3-(2-(6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[283] <반응식 15>



[285] 화합물 1-1과

2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을

출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 15를 (18 mg) 얻었다.

[286] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79-7.69 (m, 1H), 7.67-7.50 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.87-3.78 (m, 6H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.49-3.27 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H), 0.97-0.73 (m, 3H).

[287] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_6$ (MH^+): 433.2, found: 433.1.

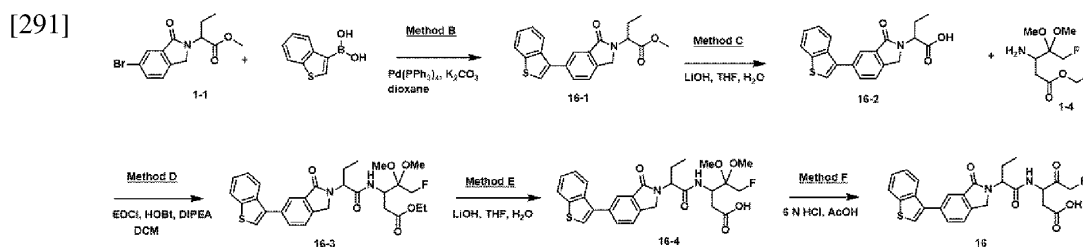
[288]

[289] 실시예 16.

3-(2-(6-벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzo[b]thiophen-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[290] <반응식 16>



[292] 화합물 1-1과 벤조[b]티오펜-3-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 16을 (23 mg) 얻었다.

[293] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 1H), 8.01-7.73 (m, 6H), 7.53-7.41 (m, 2H), 5.37-4.41 (m, 6H), 2.94-2.36 (m, 2H), 2.16-1.61 (m, 2H), 1.00-0.75 (m, 3H).

[294] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{25}H_{24}FN_2O_5S$ (MH^+): 483.1, found: 483.1.

[295]

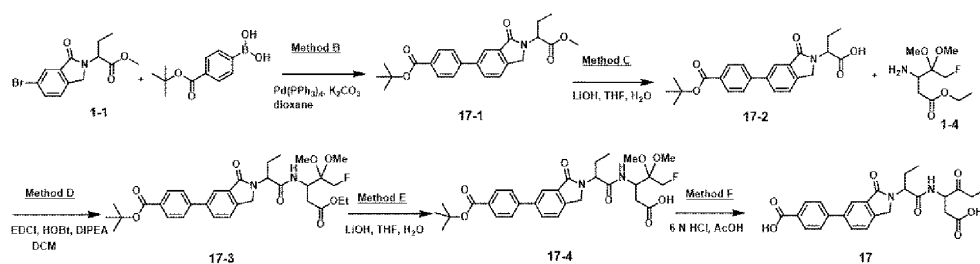
[296] 실시예 17.

4-(2-(1-((1-카르복시-4-플루오로-3-옥소부탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)펜탄산

[4-(2-(1-((1-carboxy-4-fluoro-3-oxobutan-2-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)-3-oxoisoin dolin-5-yl)benzoic acid]

[297] <반응식 17>

[298]



[299] 화합물 1-1과 (4-(tert-부톡시카보닐)페닐)보론산을 출발물질로 사용하여

Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 17을 (18 mg) 얻었다.

[300] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (s, 2H), 8.24-7.58 (m, 8H), 5.03-4.26 (m, 6H), 2.91-2.34 (m, 2H), 2.19-1.63 (m, 2H), 1.08-0.69 (m, 3H).

[301] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{24}H_{24}FN_2O_7$ (MH^+): 471.1, found: 471.1.

[302]

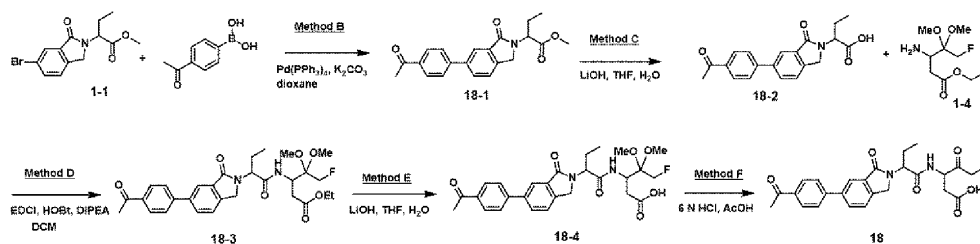
[303] 실시예 18.

3-(2-(6-(4-아세틸페닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(4-acetylphenyl)-1-oxoisoin dolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentano ic acid]

[304] <반응식 18>

[305]



[306] 화합물 1-1과 (4-아세틸페닐)보론산을 출발물질로 사용하여 Method

B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 18을 (29 mg) 얻었다.

[307] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19-7.31 (m, 8H), 5.33-4.13 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.84-2.18 (m, 2H), 2.12-1.33 (m, 2H), 0.95-0.68 (m, 3H).

[308] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{25}H_{26}FN_2O_6$ (MH^+): 469.2, found: 469.1.

[309]

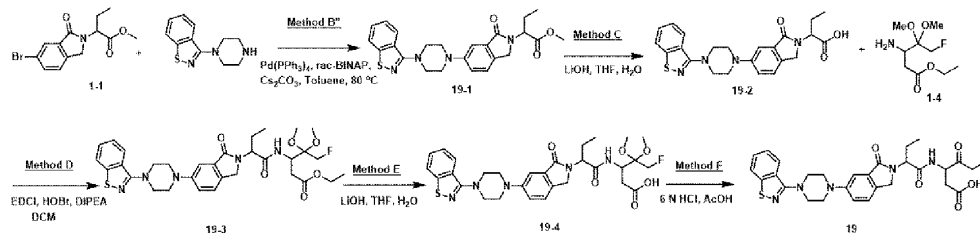
[310] 실시예 19.

3-(2-(6-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(4-(benzo[d]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[311] <반응식 19>

[312]



[313] 화합물 **1-1**과 3-(피페라진-1-일)벤조[d]이소티아졸을 출발물질로 사용하여 Method B"/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **19**를 (22 mg) 얻었다.

[314] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20-8.03 (m, 2H), 7.66-7.42 (m, 4H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.31-4.10 (m, 6H), 3.62 (s, 4H), 3.44 (s, 4H), 2.87-2.34 (m, 2H), 2.14-1.67 (m, 2H), 0.96-0.73(m, 3H).

[315] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₈H₃₁FN₅O₅S (MH⁺): 568.2, found: 568.2.

[316]

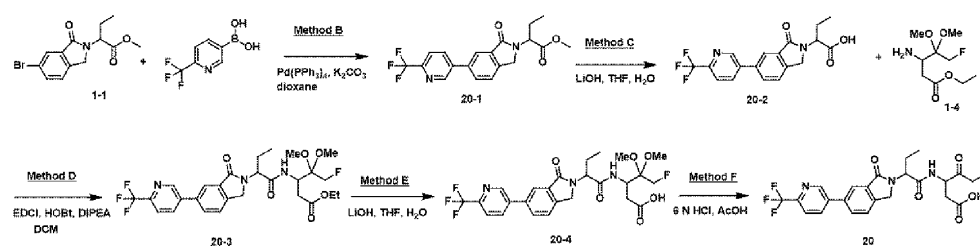
[317] 실시예 20.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[318] <반응식 20>

[319]



[320] 화합물 **1-1**과 (6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **20**을 (31 mg) 얻었다.

[321] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.10 Hz, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 5.40-4.40 (m, 6H), 2.85-2.39 (m, 2H), 2.16-1.72 (m, 2H), 0.98-0.77(m, 3H).

[322] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{23}H_{22}F_4N_3O_5$ (MH^+): 496.1, found: 496.1.

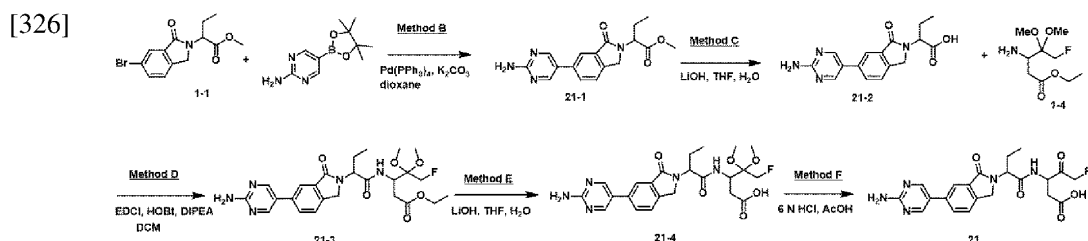
[323]

[324] 실시예 21.

(3-(2-(6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[325] <반응식 21>



[327] 화합물 1-1과

5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘-2-아민을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **21**을 (17 mg) 얻었다.

[328] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.87-8.69 (m, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.98-7.76 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.35-4.20 (m, 6H), 2.95-2.37 (m, 2H), 2.14-1.68 (m, 2H), 0.98-0.71 (m, 3H).

[329] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{21}H_{23}FN_5O_5$ (MH^+): 444.2, found: 444.1.

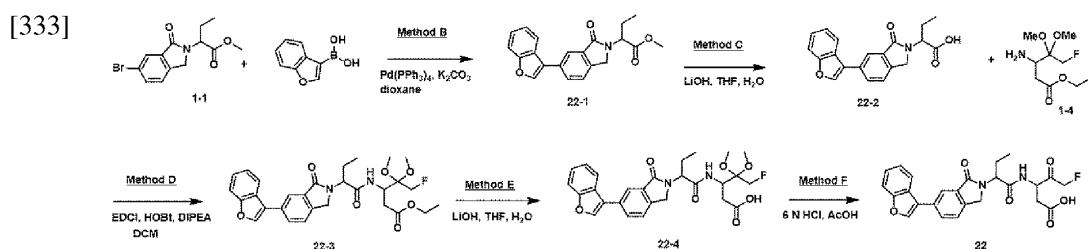
[330]

[331] 실시예 22.

3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzofuran-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[332] <반응식 22>



[334] 화합물 1-1과 벤조퓨란-3-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **22**를 (24 mg) 얻었다.

[335] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.87-8.73 (m, 1H), 8.50 (s, 1H),

8.06-7.79 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 6.71$ Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 5.33-4.25 (m, 6H), 2.92-2.36 (m, 2H), 2.11-1.70 (m, 2H), 0.96-0.74 (m, 3H).

[336] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{25}H_{24}FN_2O_6$ (MH^+): 467.2, found: 467.1.

[337]

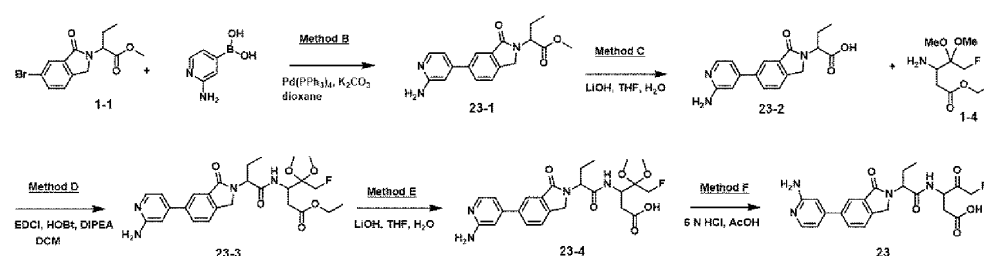
[338] 실시예 23.

3-(2-(6-(2-아미노피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(2-aminopyridin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[339] <반응식 23>

[340]



[341] 화합물 1-1과 (2-아미노피리딘-4-일)보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 23을 (4 mg) 얻었다.

[342] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{22}H_{24}FN_4O_5$ (MH^+): 443.2, found: 443.0.

[343]

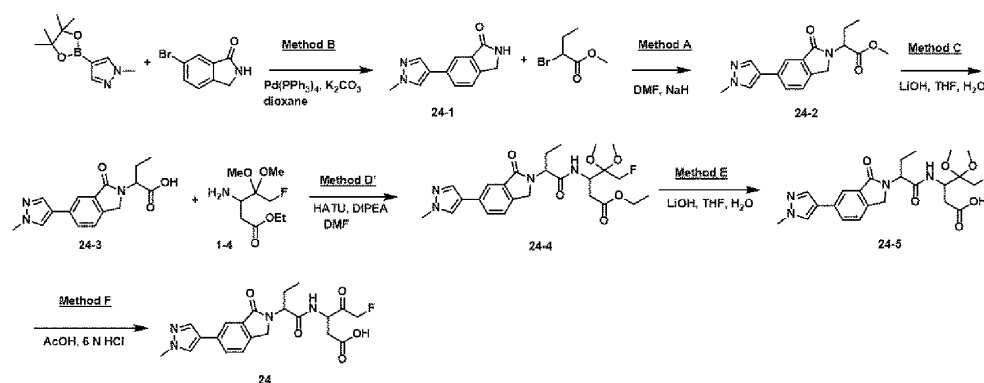
[344] 실시예 24.

5-플루오로-3-(2-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[345] <반응식 24>

[346]



[347] 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸과

6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **24**를 (28 mg) 얻었다.

[348] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.58 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.58 Hz, 1H), 7.91-7.72 (m, 2H), 7.68-7.47 (m, 2H), 5.39-4.22 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 2.91-2.39 (m, 2H), 2.15-1.69 (m, 2H), 1.02-0.74 (m, 3H).

[349] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_5$ (MH^+): 431.2, found: 431.2.

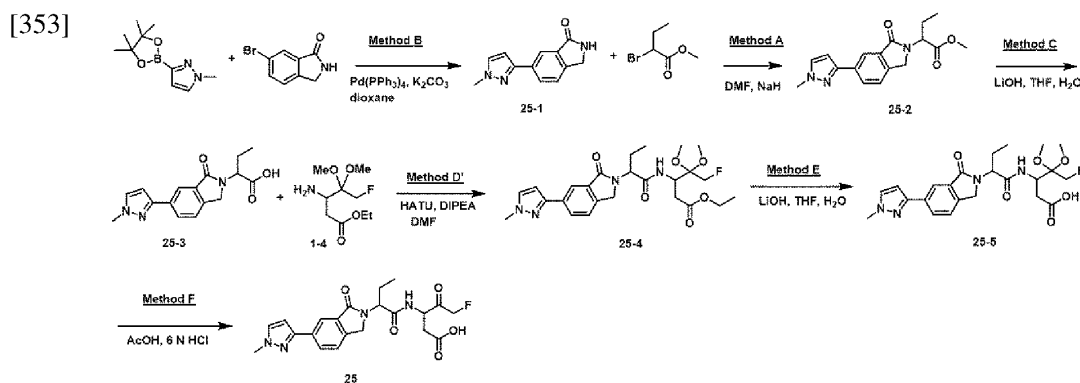
[350]

[351] 실시예 25.

5-플루오로-3-(2-(6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[352] <반응식 25>



[354] 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **25**를 (21mg) 얻었다.

[355] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87-8.68 (m, 1H), 8.03 (t, J = 8.01 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 6.87-6.68 (m, 1H), 5.28-4.27 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 2.77-2.25 (m, 2H), 2.17-1.62 (m, 2H), 1.00-0.58 (m, 3H).

[356] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_5$ (MH^+): 431.2, found: 431.2.

[357]

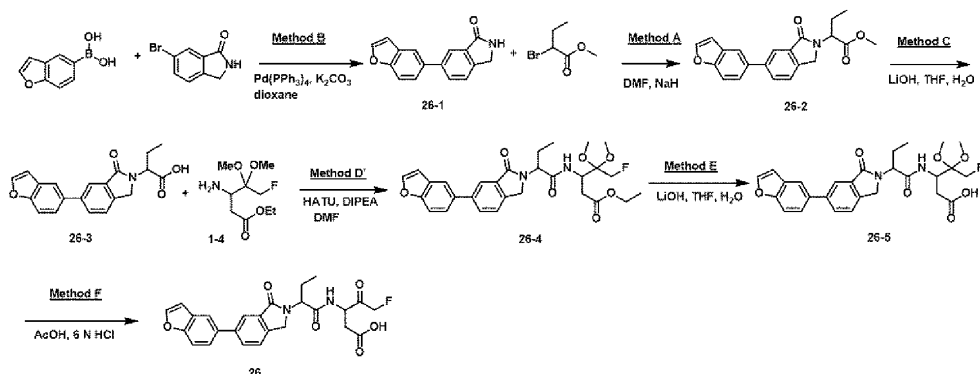
[358] 실시예 26.

3-(2-(6-(벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzofuran-5-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[359] <반응식 26>

[360]



[361] 벤조퓨란-5-일보론산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **26**을 (19 mg) 얻었다.

[362] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82-8.63 (m, 1H), 8.11-7.85 (m, 4H), 7.77-7.54 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 5.28-4.23 (m, 6H), 2.76-2.25 (m, 2H), 2.13-1.63 (m, 2H), 0.95-0.62 (m, 3H).

[363] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_6$ (MH^+): 467.2, found: 467.1.

[364]

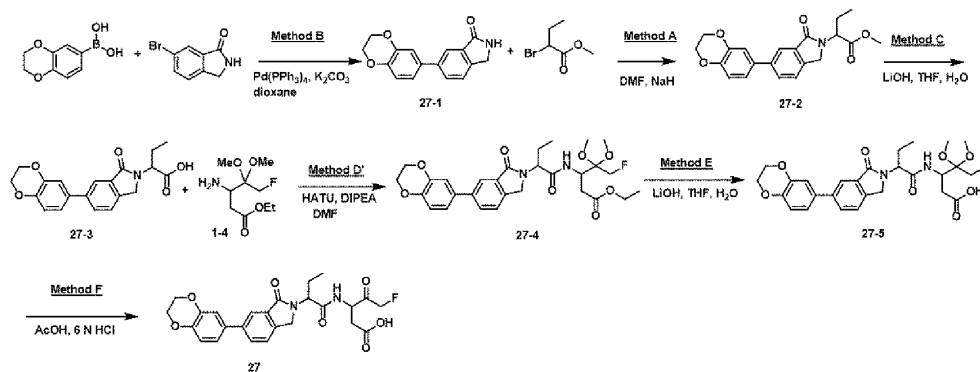
[365] 실시예 27.

3-(2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[366] <반응식 27>

[367]



[368] (2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)보론산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **27**을 (21 mg) 얻었다.

[369] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79-8.63 (m, 1H), 7.82 (t, J = 9.16 Hz, 2H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 5.27-4.32 (m, 6H), 4.28 (s, 4H), 2.77-2.29 (m, 2H), 2.16-1.62 (m, 2H), 0.93-0.62 (m, 3H).

[370] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{25}H_{26}FN_2O_7$ (MH^+): 485.2, found: 485.2.

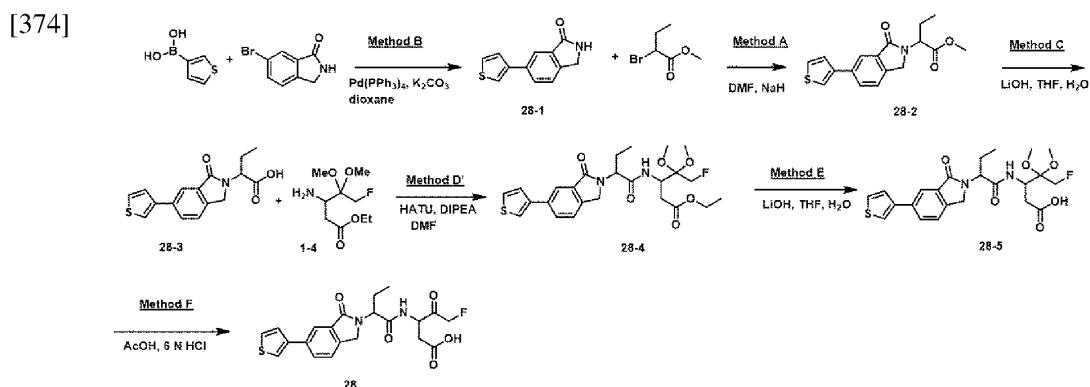
[371]

[372] 실시예 28.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(티오펜-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(thiophen-3-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[373] <반응식 28>



[375] 티오펜-3-일보론산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 28을 (27 mg) 얻었다.

[376] 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.20-7.34 (m, 7H), 5.26-4.22 (m, 6H), 2.95-2.35 (m, 2H), 2.31-1.75 (m, 2H), 1.11-0.73 (m, 3H).

[377] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{21}H_{22}FN_2O_5S$ (MH^+): 433.1, found: 433.1.

[378]

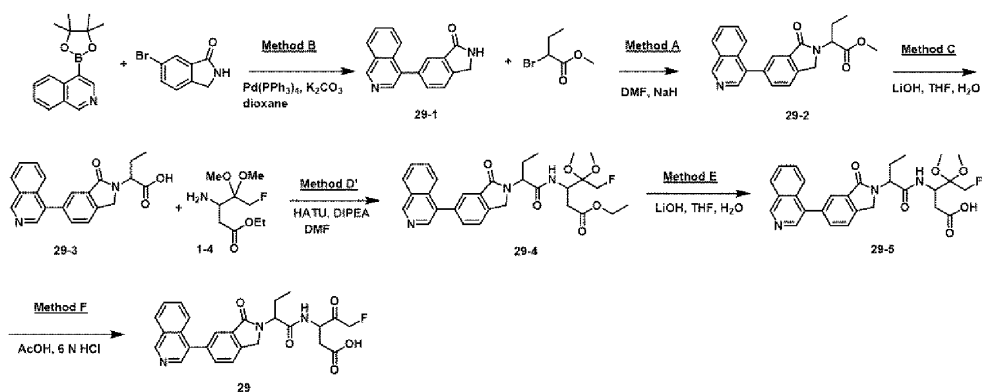
[379] 실시예 29.

5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(isoquinolin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[380] <반응식 29>

[381]



[382] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)이소퀴놀린과

6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **29**를 (31 mg) 얻었다.

[383] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.86-7.68 (m, 5H), 7.63-7.47 (m, 2H), 5.32-4.21 (m, 6H), 2.90-2.36 (m, 2H), 2.14-1.71 (m, 2H), 0.99-0.73 (m, 3H).

[384] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 478.2, found: 478.2.

[385]

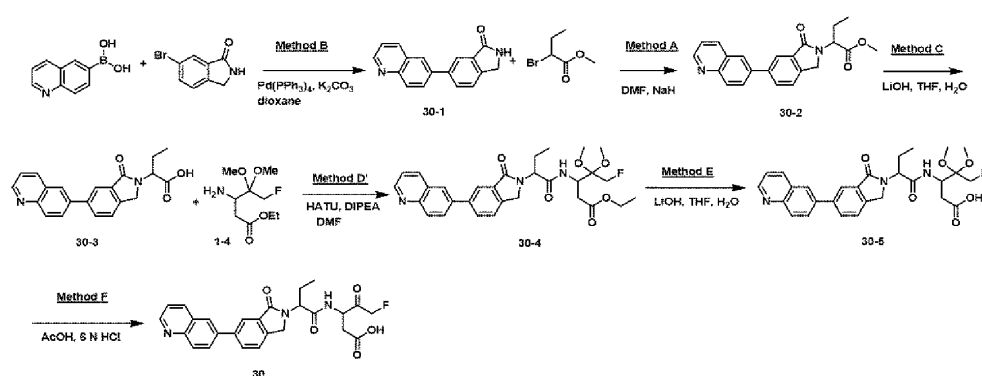
[386] 실시예 30.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-6-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(quinolin-6-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[387] <반응식 30>

[388]



[389] 퀴놀린-6-일보론산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **30**을 (29 mg) 얻었다.

[390] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 8.99-8.89 (m, 1H), 8.55-8.39 (m, 2H), 8.26-8.08 (m, 4H), 7.89-7.74 (m, 1H), 7.72-7.51 (m, 2H), 5.39-4.36 (m, 6H), 2.95-2.39 (m, 2H), 2.20-1.68 (m, 2H), 1.00-0.76 (m, 3H).

[391] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{26}H_{25}FN_3O_5$ (MH^+): 478.2, found: 478.1.

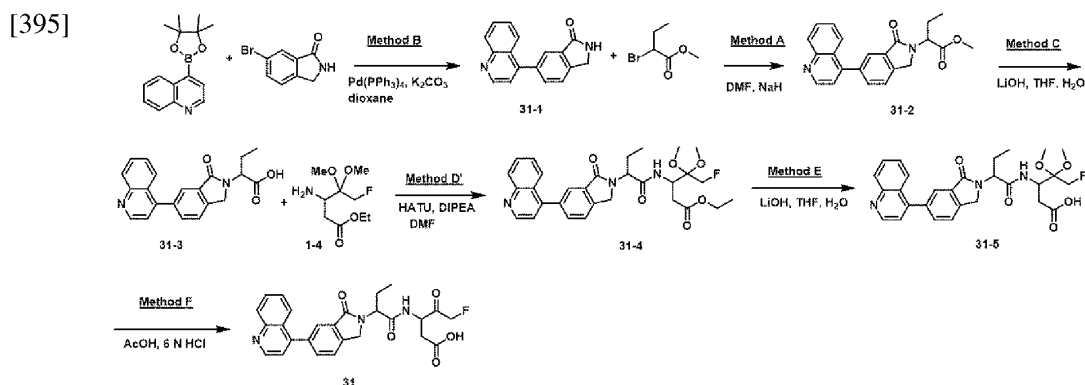
[392]

[393] 실시예 31.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-4-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(quinolin-4-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[394] <반응식 31>



[396] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)퀴놀린과

6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 31을 (27 mg) 얻었다.

[397] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 7.93-7.75 (m, 4H), 7.68-7.48 (m, 4H), 5.36-4.51 (m, 6H), 2.89-2.38 (m, 2H), 2.18-1.78 (m, 2H), 1.03-0.76 (m, 3H).

[398] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{26}H_{25}FN_3O_5$ (MH^+): 478.2, found: 477.5.

[399]

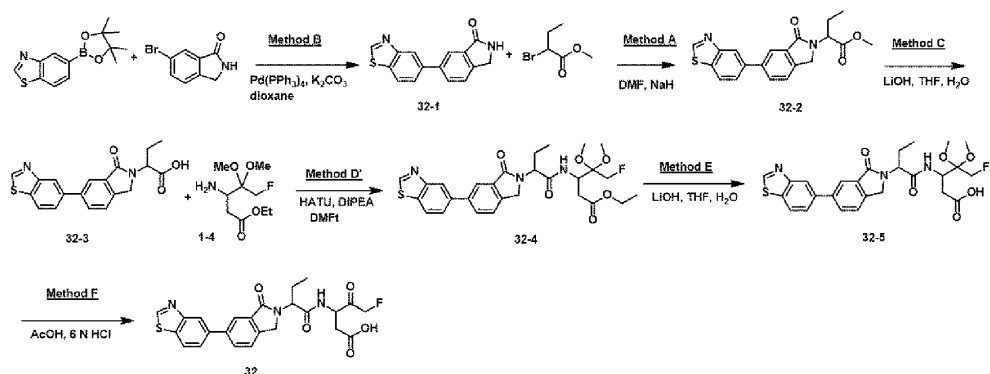
[400] 실시예 32.

3-(2-(6-(벤조[d]티아졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzo[d]thiazol-5-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[401] <반응식 32>

[402]



[403]

5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤조[d]티아졸과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **32**를 (24 mg) 얻었다.

[404]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.61-8.38 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 5.54-4.24 (m, 6H), 2.18-1.66 (m, 2H), 0.97-0.76 (m, 3H).

[405]

MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ (MH^+): 484.1, found: 483.4

[406]

[407]

실시예 33.

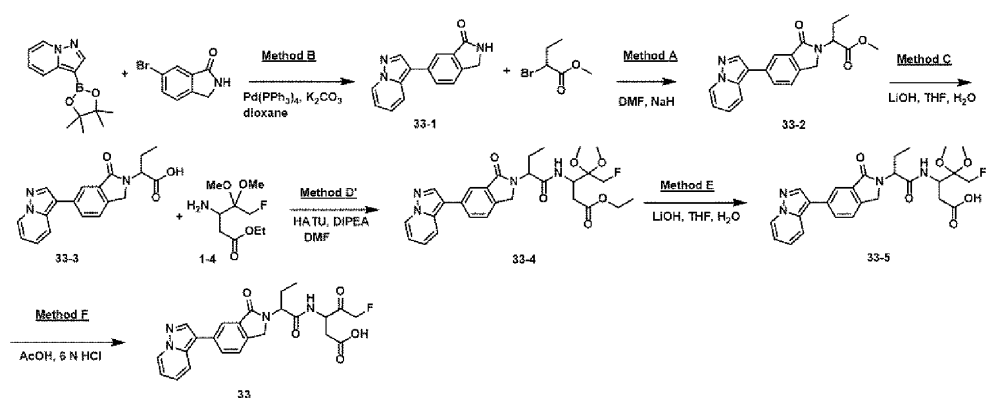
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[408]

<반응식 33>

[409]



[410]

3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **33**을 (20 mg) 얻었다.

[411]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05-7.89 (m, 3H), 7.70 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.02 Hz, 1H), 6.98 (t, J

= 6.41 Hz, 1H), 5.35-4.28 (m, 6H), 2.93-2.41 (m, 2H), 2.16-1.66 (m, 2H), 1.00-0.75 (m, 3H).

[412] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{24}H_{24}FN_4O_5$ (MH^+): 467.2, found: 467.1.

[413]

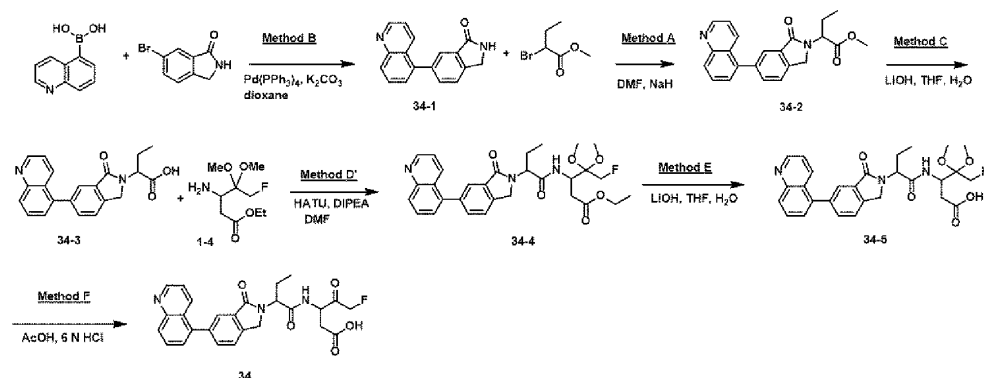
[414] 실시예 34.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(quinolin-5-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[415] <반응식 34>

[416]



[417] 퀴놀린-5-일보론산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 34를 (31 mg) 얻었다.

[418] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H), 7.91-7.71 (m, 4H), 7.62 (d, *J* = 7.02 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.39, 3.66 Hz, 1H), 5.32-4.52 (m, 6H), 2.91-2.41 (m, 2H), 2.18-1.72 (m, 2H), 1.00-0.78 (m, 3H).

[419] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{26}H_{25}FN_3O_5$ (MH^+): 478.2, found: 478.2.

[420]

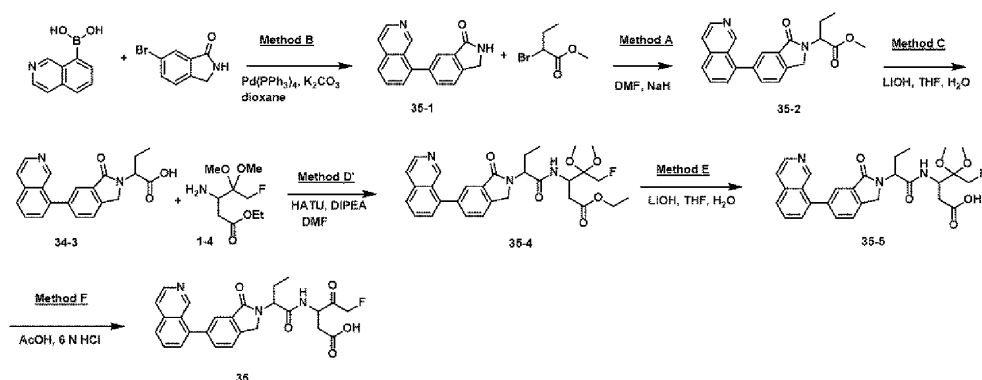
[421] 실시예 35.

5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(isoquinolin-8-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[422] <반응식 35>

[423]



[424] 이소퀴놀린-8-일보로산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **35**를 (19 mg) 얻었다.

[425] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.59-8.46 (m, 1H), 8.05 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.96-7.72 (m, 6H), 7.66 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 5.35-4.47 (m, 6H), 2.85-2.38 (m, 2H), 2.16-1.75 (m, 2H), 0.98-0.75 (m, 3H).

[426] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 478.2, found: 478.2.

[427]

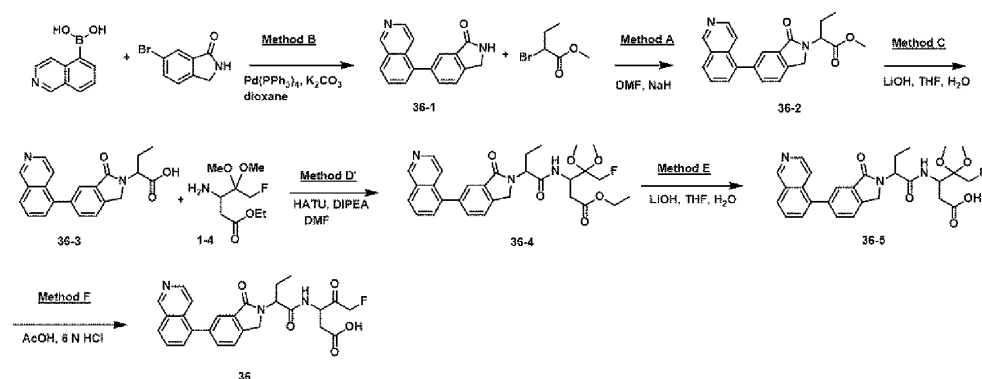
[428] 실시예 36.

5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-(2-(6-(isoquinolin-5-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[429] <반응식 36>

[430]



[431] 이소퀴놀린-5-일보로산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **36**을 (23 mg) 얻었다.

[432] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 6H), 7.65 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 5.34-4.50 (m, 6H), 2.84-2.30 (m, 2H), 2.17-1.78 (m, 2H), 0.96-0.80 (m, 3H).

[433] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 478.2, found: 478.1.

[434]

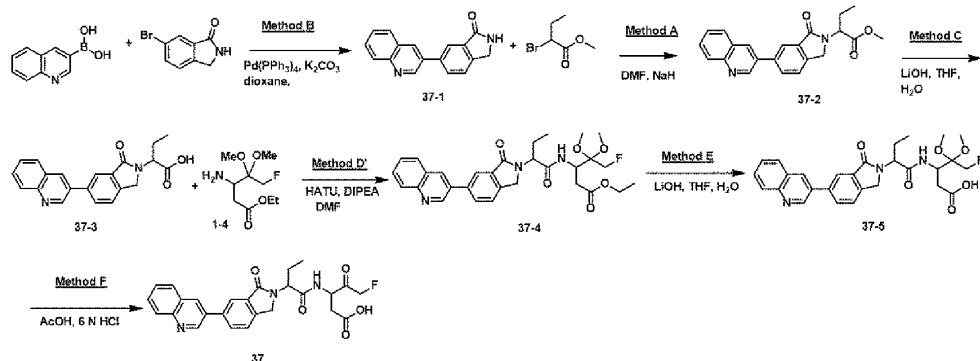
[435] 실시예 37.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(quinolin-3-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[436] <반응식 37>

[437]



[438] 퀴놀린-3-일보론산과 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여

Method B/A/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **37**을 (25 mg) 얻었다.

[439] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.35-7.97 (m, 4H), 7.95-7.49 (m, 4H), 5.40-4.28 (m, 6H), 2.94-2.31 (m, 2H), 2.19-1.69 (m, 2H), 1.00-0.61 (m, 3H).

[440] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₆H₂₅FN₃O₅ (MH⁺): 478.2, found: 478.2.

[441]

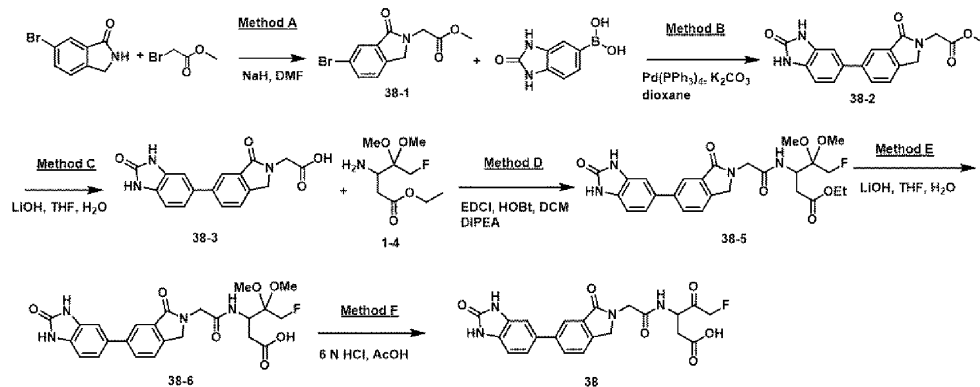
[442] 실시예 38.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)아세트아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)isoindolin-2-yl)acetamido)pentanoic acid]

[443] <반응식 38>

[444]



[445] 메틸 2-브로모아세테이트와 6-브로모이소인돌린-1-온을 출발물질로 사용하여 Method A/B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **38**을 (23 mg) 얻었다.

[446] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 10.72 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.98-7.77 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.14 (m, 2H), 7.11-6.94 (m, 1H), 5.48-3.94 (m, 7H), 3.59-2.69 (m, 2H).

[447] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH^+): 455.1, found: 455.1.

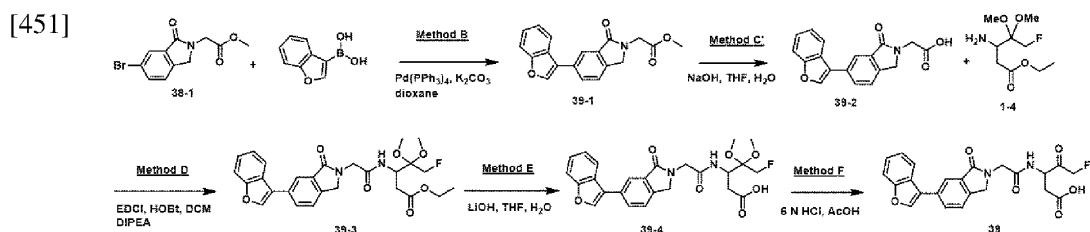
[448]

[449] 실시예 **39**.

3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzofuran-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)acetamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[450] <반응식 39>



[452] 화합물 **38-1**과 벤조퓨란-3-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/C/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **39**를 (33 mg) 얻었다.

[453] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12-7.85 (m, 3H), 7.83-7.50 (m, 4H), 7.49-7.31 (m, 2H), 5.45-3.93 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.95-2.25 (m, 2H).

[454] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_6$ (MH^+): 439.1, found: 439.1.

[455]

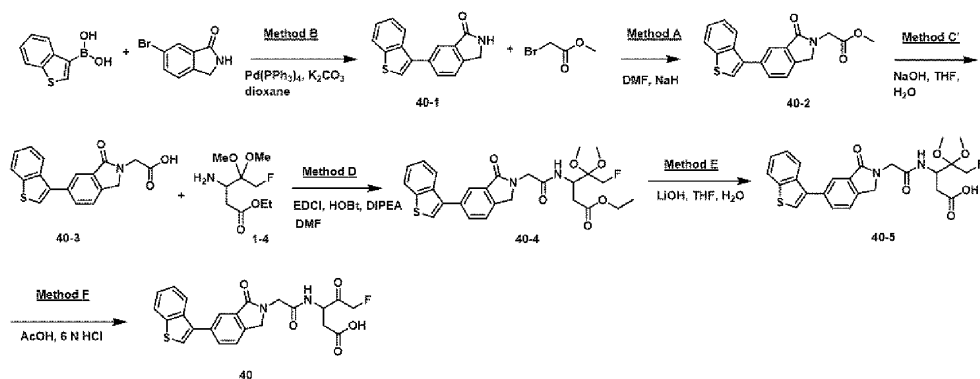
[456] 실시예 **40**.

3-(2-(6-(벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzo[b]thiophen-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)acetamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[457] <반응식 40>

[458]



[459] 6-브로모이소인돌린-1-온과 벤조피오펜-3-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C'/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **40**을 (30 mg) 얻었다.

[460] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.15-8.02 (m, 1H), 8.00-7.70 (m, 3H), 7.68-7.38 (m, 5H), 5.41-5.06 (m, 1H), 4.80-4.16 (m, 6H), 2.97-2.38 (m, 2H).

[461] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ (MH^+): 455.1, found: 455.1.

[462]

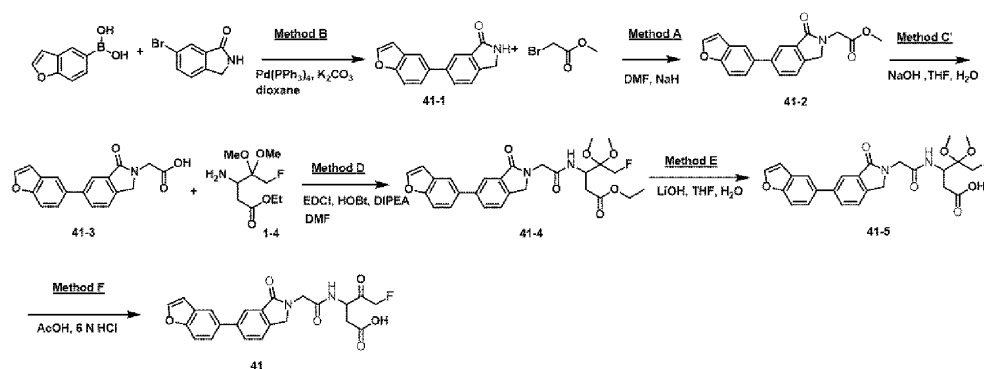
[463] 실시예 **41**.

3-(2-(6-(벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzofuran-5-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)acetamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[464] <반응식 41>

[465]



[466] 6-브로모이소인돌린-1-온과 벤조퓨란-5-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/A/C'/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **41**을 (29 mg) 얻었다.

[467] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.14$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.77-7.51 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.41-3.96 (m, 7H), 2.98-2.41 (m, 2H).

[468] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_6$ (MH^+): 439.1, found: 439.1.

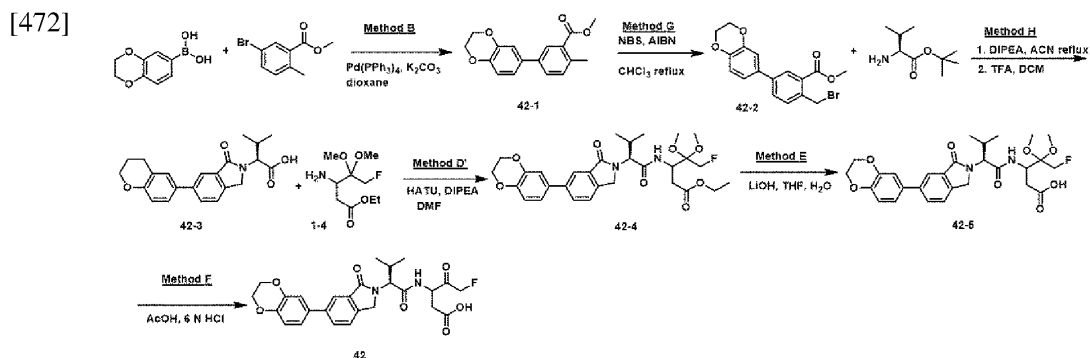
[469]

[470] 실시예 42.

3-((S)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-((S)-2-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)-3-methylbutanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[471] <반응식 42>



[473] 42-1 단계 [Step 42-1]: 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트와 (400 mg, 1.75 mmol) (2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥시-6-일)보론산을 (330 mg, 1.83 mmol) 출발물질로 사용하여 Method B의 방법으로 반응하여 목적화합물 **42-1**을 (444 mg, 89%) 얻었다.

[474] 42-2 단계 [Step 42-2] (방법 G [Method G]): 화합물 **42-1**을 (450 mg, 1.58 mmol) 클로로포름에 (60 mL) 녹인 후, N-브로모숙신이미드와 (NBS, 333.55 mg, 1.87 mmol) AIBN을 (25 mg, 0.16 mmol) 가하고 24시간 환류교반하였다. 반응 완결 후, 반응액을 소금물로 (50 mL) 씻고, 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축한 후, 관 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물 **42-2**를 (345 mg, 60 %) 얻었다.

[475] 42-3 단계 [Step 42-3] (방법 H [Method H]): 화합물 **42-2**를 (345 mg, 0.95 mmol) 아세트니트릴에 (40 mL) 녹이고, tert-부틸 L-발리네이트와 (172.8 mg, 0.997 mmol), DIPEA를 (147.3 mg, 1.14 mmol) 가하고 12시간 환류교반하였다. 반응 완결 후, 감압증류로 용매를 농축하고 소금물을 (50 mL) 가하고 에틸 아세테이트를 (40 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하였다. 농축액을 디클로로메탄에 (10 mL) 녹이고 트리플루오로아세트산을 (3 mL) 가하고 상온에서 2시간 교반하였다. 반응 완결 후, 농축하고 소금물로 (30 mL) 희석한 후, 에틸 아세테이트를 (40 mL x 2) 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하고, 관 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 목적화합물 **42-3**을 (199 mg, 57%) 얻었다.

[476] 42-4/42-5 단계 [Step 42-4/42-5]: 화합물 **42-3**을 (150 mg, 0.408 mmol) 이용하여 Method D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **42**을 (44 mg)

얻었다.

[477] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 9.05-8.91 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.09, 2.14 Hz, 1H), 5.34-4.34 (m, 6H), 4.28 (s, 4H), 2.90-2.46 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 1H), 1.00-0.69 (m, 6H).

[478] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_7$ (MH^+): 499.2, found: 499.1.

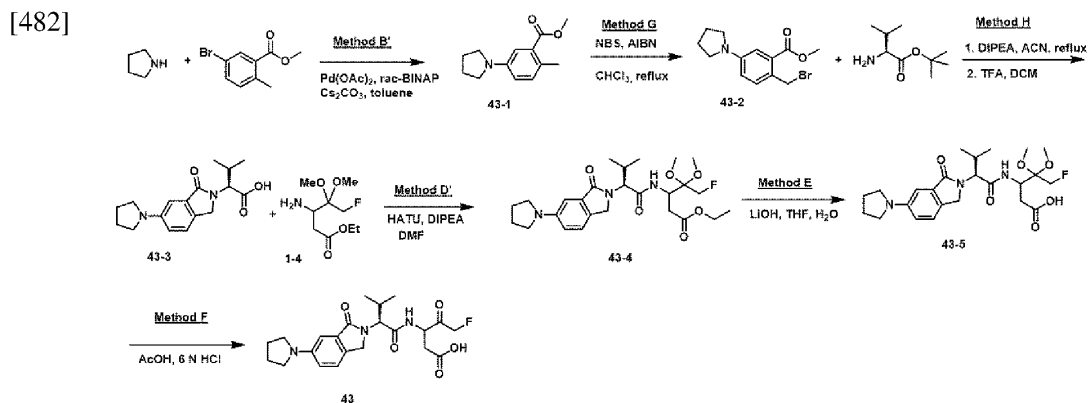
[479]

[480] 실시예 43.

5-플루오로-3-((S)-3-메틸-2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-((S)-3-methyl-2-(1-oxo-6-(pyrrolidin-1-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[481] <반응식 43>



[483] 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트와 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 Method B'/G/H/D'/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 43를 (66 mg) 얻었다.

[484] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 7.92-7.29 (m, 1H), 7.23-6.69 (m, 2H), 5.57-4.24 (m, 6H), 4.10-3.11 (m, 4H), 3.05-2.45 (m, 3H), 2.42-1.85 (m, 4H), 1.54-0.64 (m, 6H).

[485] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 434.2, found: 434.1.

[486]

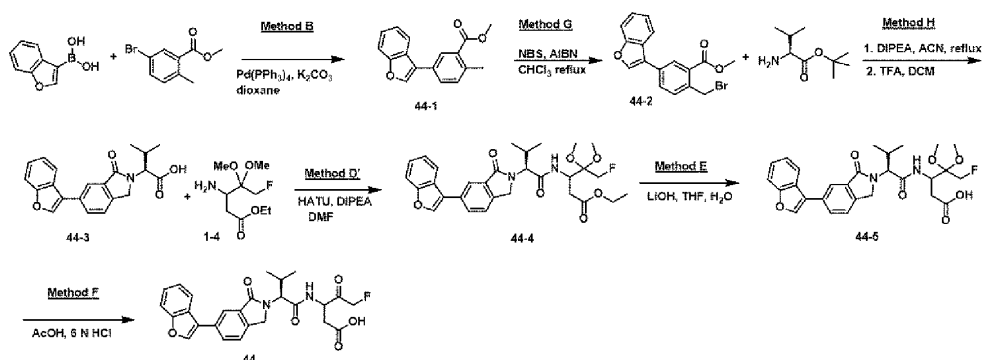
[487] 실시예 44.

3-((S)-2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-((S)-2-(6-(benzofuran-3-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-methylbutanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[488] <반응식 44>

[489]



[490] 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트와 벤조퓨란-3-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/G/H/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **44**를 (71 mg) 얻었다.

[491] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06-8.84 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12-7.89 (m, 3H), 7.84-7.65 (m, 2H), 7.52-7.34 (m, 2H), 5.37-4.44 (m, 6H), 2.86-2.46 (m, 2H), 2.39-2.16 (m, 1H), 1.13-0.67 (m, 6H).

[492] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_6$ (MH^+): 481.2, found: 481.1.

[493]

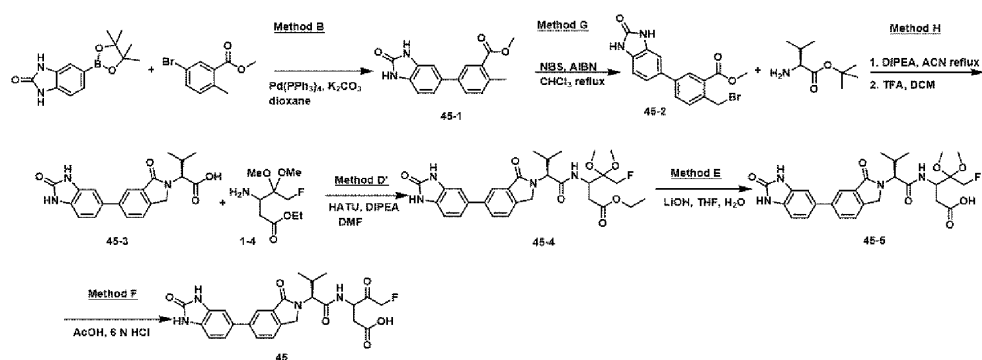
[494] 실시예 45.

5-플루오로-3-((S)-3-메틸-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산

[5-fluoro-3-((S)-3-methyl-2-(1-oxo-6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]

[495] <반응식 45>

[496]



[497] 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트와

5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온을 출발물질로 사용하여 Method B/G/H/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **45**를 (54 mg) 얻었다.

[498] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 10.72 (d, $J = 9.46$ Hz, 2H), 9.05-8.91 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H),

7.20 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H), 5.32-4.21 (m, 6H), 2.92-2.44 (m, 2H), 2.35-2.16 (m, 1H), 1.06-0.70 (m, 6H).

[499] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{25}H_{26}FN_4O_6$ (MH^+): 497.2, found: 497.1.

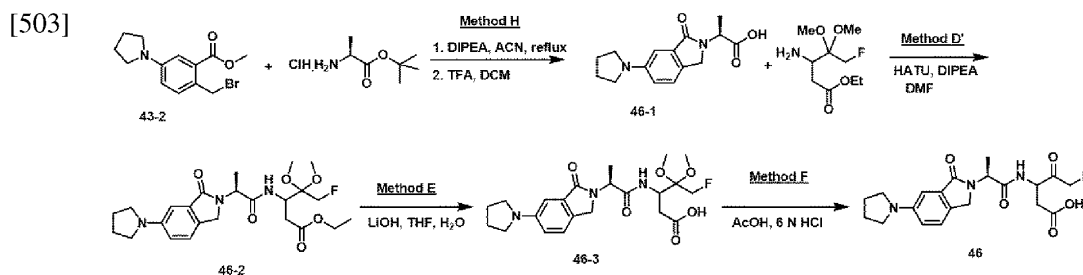
[500]

[501] 실시예 46.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)프로판아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(pyrrolidin-1-yl)isoindolin-2-yl)propanamido)pentanoic acid]

[502] <반응식 46>



[504] 화합물 43-2와 tert-부틸 L-알리닌 1 염산염을 출발물질로 사용하여 Method H/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 46을 (24 mg) 얻었다.

[505] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.39, 2.29$ Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 5.41-4.12 (m, 6H), 3.57-2.94 (m, 4H), 2.81-2.27 (m, 2H), 1.98 (s, 4H), 1.47 (d, $J = 7.63$ Hz, 3H).

[506] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{20}H_{25}FN_3O_5$ (MH^+): 406.2, found: 406.1.

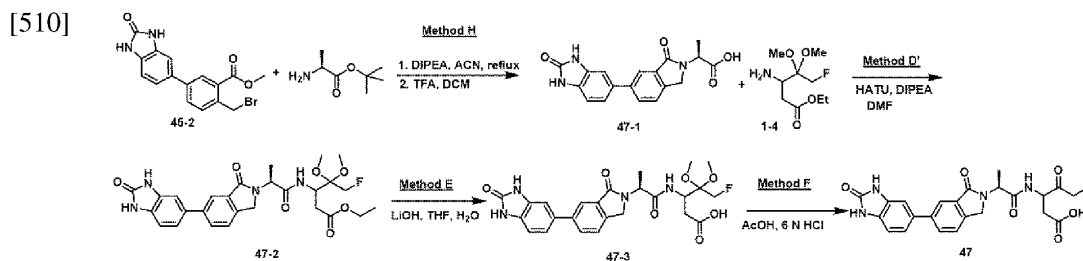
[507]

[508] 실시예 47.

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)프로판아미도)펜탄산

[5-fluoro-4-oxo-3-(2-(1-oxo-6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)isoindolin-2-yl)propanamido)pentanoic acid]

[509] <반응식 47>



[511] 화합물 45-2와 tert-부틸 L-알리닌 1 염산염을 출발물질로 사용하여 Method H/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 47을 (31 mg) 얻었다.

[512] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 10.72 (s, 2H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 7.63, 3.81 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.39 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.01, 4.20 Hz, 1H), 5.39-4.18 (m, 6H), 2.85-2.27 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 3H).

[513] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_6$ (MH^+): 469.1, found: 469.1.

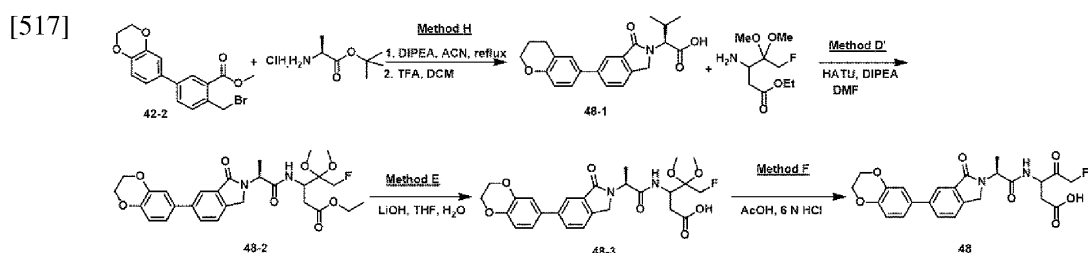
[514]

[515] 실시예 48.

3-(2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판아미도-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)propanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[516] <반응식 48>



[518] 화합물 42-2와 tert-부틸 L-알리닌 1 염산염을 출발물질로 사용하여 Method H/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 48을 (19 mg) 얻었다.

[519] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91-7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 4.99-3.94 (m, 6H), 4.28 (s, 4H), 2.63-2.22 (m, 2H), 1.51 (d, J = 7.63 Hz, 3H).

[520] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_7$ (MH^+): 471.1, found: 471.1.

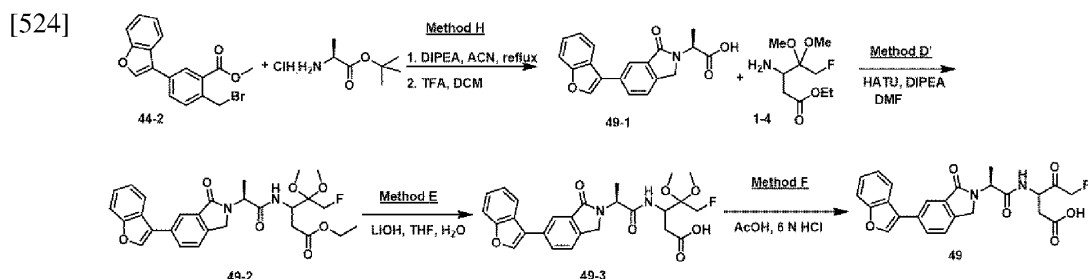
[521]

[522] 실시예 49.

3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산

[3-(2-(6-(benzofuran-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)propanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[523] <반응식 49>



[525] 화합물 44-2와 tert-부틸 L-알리닌 1 염산염을 출발물질로 사용하여 Method

H/D/E/F를 순차적으로 이용하여 목적화합물 **49**를 (29 mg) 얻었다.

[526] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.07-7.50 (m, 6H), 7.47-7.29 (m, 2H), 5.41-4.23 (m, 6H), 2.96-2.17 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 7.25 Hz, 3H).

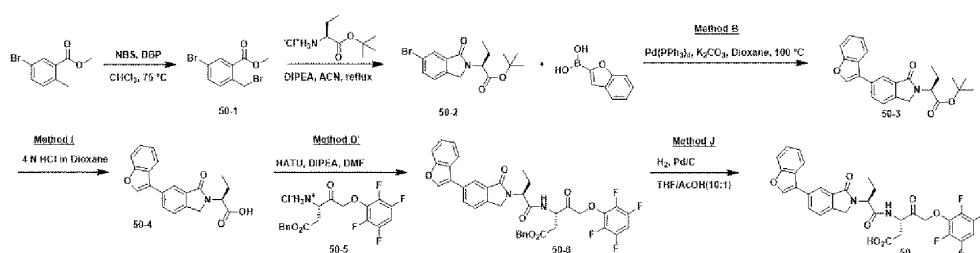
[527] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₄H₂₂FN₂O₆ (MH⁺): 453.1, found: 453.1.

[528]

[529] 실시예 **50**. (*S*)-3-((*S*)-2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산 [(*S*)-3-((*S*)-2-(6-(benzofuran-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid]

[530] <반응식 50>

[531]



[532] 50-1 단계 [Step 50-1]: 5-브로모-2-메틸벤조에이트를 (25 g, 109.14 mmol) 클로로포름에 (100 mL) 녹이고 NBS와 (19.424g, 109.14 mmol) 디벤조일 퍼옥사이드를 (1.322g, 5.46 mmol) 가하고 75 °C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 물로 (100 mL) 씻고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하여 목적화합물 **50-1**을 얻었다. 이 농축액을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[533] 50-2 단계 [Step 50-2]: 화합물 **50-1**을 아세트니트릴에 (300 mL) 녹이고 [(1*S*)-1-tert-부톡시카보일프로필]암모늄 클로라이드와 (21.287 g, 108.78 mmol) DIPEA를 (56.84 mL, 326.33 mmol) 가하고 5시간 환류교반하였다. 반응 완결 후 반응액을 에틸 아세테이트로 (500 mL) 희석한 후, 물 (300 mL), 염화암모늄 포화수용액 (300 mL), 소금물로 (300 mL) 순차적으로 씻은 후, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하고 관 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물 **50-2**를 (25.1 g, 65% over 2 steps) 얻었다.

[534] MS (ESI, LR) Calculated for C₁₆H₂₀BrNO₃Na (MNa⁺): 376.1, found: 376.1.

[535] 50-3 단계 [Step 50-3]: 화합물 **50-2**와 벤조퓨란-2-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B의 방법으로 반응시켜 목적화합물 **50-3**을 얻었다.

[536] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₄H₂₅NO₄Na (MNa⁺): 414.2, found: 414.2.

[537] 50-4 단계 [Step 50-4] (방법 I [Method I]): 화합물 **50-3**을 (0.456 g, 1.17 mmol) 1,4-디옥산에 (20 mL) 녹인 후, 염화수소용액을 (4 N HCl in dioxane, 20 mL) 가하고 상온에서 8시간 교반하였다. 반응 완결 후, 용매를 농축한 후, 디에틸에테르와 (20 mL) 에틸 아세테이트를 (20 mL) 가하여 생긴 고체를 여과,

건조하여 목적화합물 **50-4**를 (0.365 g, 84%) 얻었다.

[538] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{20}H_{17}NO_4Na$ (MNa^+): 358.1, found: 358.1.

[539] 50-5 단계 [Step 50-5]: 화합물 **50-5**는 알려진 방법으로 합성하였다 (WO2008/068615 A1).

[540] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{18}H_{16}F_4NO_4$ (MH^+): 386.1, found: 386.1.

[541] 50-6 단계 [Step 50-6] (방법 D' [Method D']): 화합물 **50-4**와 화합물 **50-5**를 사용하여 Method D'의 방법으로 반응하여 목적화합물 **50-6**을 얻었다.

[542] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{38}H_{31}F_4N_2O_7$ (MH^+): 703.2, found: 703.2.

[543] 50-7 단계 [Step 50-7] (방법 J [Method J]): 화합물 **50-6**을 (0.499 g, 0.71 mmol) 테트라히드로퓨란에 (7 mL) 녹이고 초산과 (0.7 mL) 10% 팔라듐/탄소 (0.053 g, 0.05 mmol)을 가한 후, 수소 존재 하에서 12시간 교반하였다. 반응 완결 후, 팔라듐을 셀라이트 필터로 여과하고, 여액을 농축하고 HPLC로 분리하여 목적화합물 **50**을 (0.328 mg, 75.5%) 얻었다.

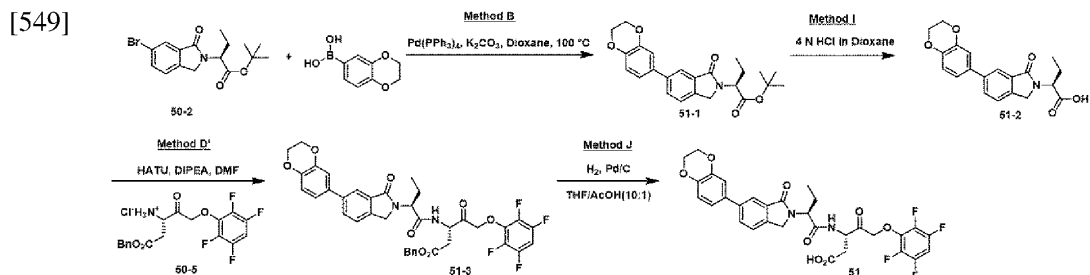
[544] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 11.7, 7.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.45 (dtd, J = 15.9, 7.3, 1.4 Hz, 2H), 5.36-5.16 (m, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 2H), 4.59 (dd, J = 17.9, 3.0 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 16.9, 5.9, 1.7 Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[545] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{31}H_{25}F_4N_2O_7$ (MH^+): 613.2, found: 613.2.

[546]

[547] 실시예 51. (S)-3-((S)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산 [(S)-3-((S)-2-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid]

[548] <반응식 51>



[550] 화합물 **50-2**를 출발물질로 사용하여 Method B/I/D/J방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **51**을 얻었다.

[551] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.52 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz,

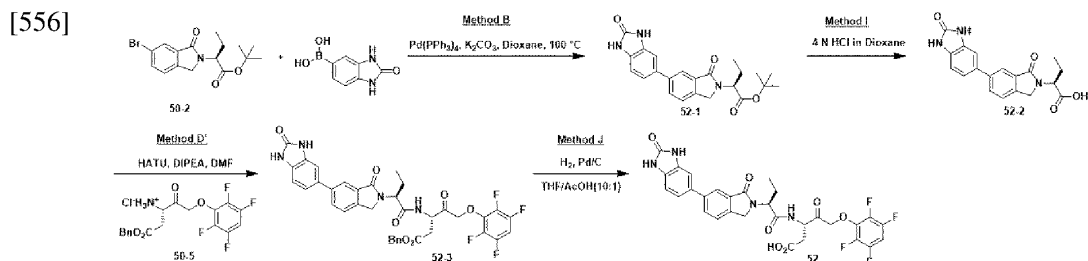
2H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J = 9.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.74-4.62 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 16.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.84 (dq, $J = 9.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[552] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{31}H_{27}N_4O_8$ (MH⁺): 631.17, found: 631.2.

[553]

[554] 실시예 52. (S)-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산 [(S)-4-oxo-3-((S)-2-(1-oxo-6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid]

[555] <반응식 52>



[557] 화합물 50-2와 (2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)보론산을 출발물질로 사용하여 Method B/I/D'/J방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 52를 얻었다.

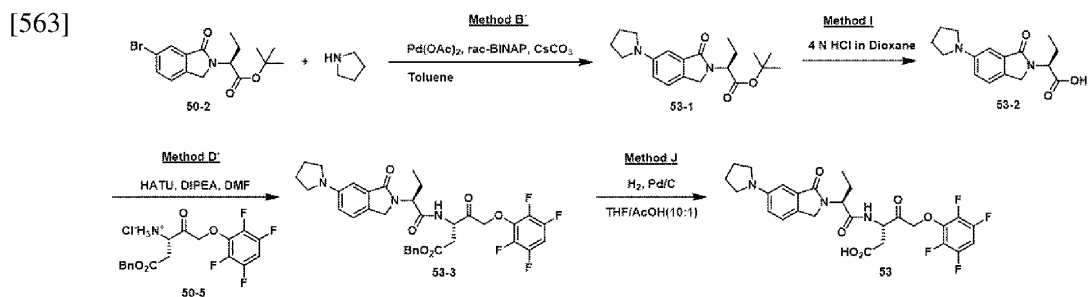
[558] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 10.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 11.0, 7.3, 3.6$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.79 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 16.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 16.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[559] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{30}H_{25}F_4N_4O_7$ (MH⁺): 629.2, found: 629.2.

[560]

[561] 실시예 53. (S)-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산 [(S)-4-oxo-3-((S)-2-(1-oxo-6-(pyrrolidin-1-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid]

[562] <반응식 53>



[564] 화합물 **50-2**와 피롤리딘을 출발물질로 사용하여 Method B/I/D/J방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **53**를 얻었다.

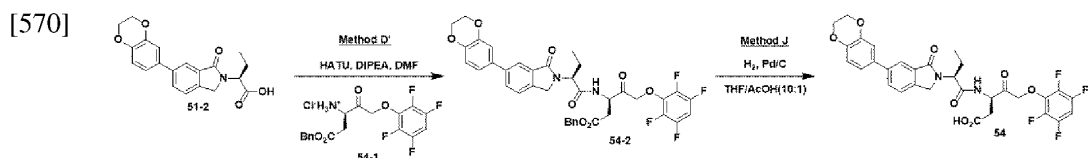
[565] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 15.5, 8.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 7.04-6.91 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.68 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 4.41 (dd, J = 17.3, 11.7 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 5.5 Hz, 4H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.09 (h, J = 4.5 Hz, 6H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.96 (td, J = 7.4, 3.7 Hz, 3H).

[566] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_6$ (MH^+): 566.2, found: 566.2.

[567]

[568] 실시예 **54. (R)-3-((S)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산 [(R)-3-((S)-2-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid]**

[569] <반응식 54>



[571] 54-1 단계 [Step 54-1]: 화합물 **54-1**은 알려진 방법으로 합성하였다 (WO2008/068615 A1).

[572] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{NO}_4$ (MH^+): 386.1, found: 386.1.

[573] 54-2 단계 [Step 54-2]: 화합물 **51-2**와 화합물 **54-1**을 출발물질로 사용하여 Method D/J방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **54**를 얻었다.

[574] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.51 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dddd, J = 18.1, 10.8, 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.35-5.14 (m, 2H), 4.80 (ddd, J = 12.4, 9.6, 5.9 Hz, 1H), 4.76-4.63 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 17.8, 3.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 16.9, 5.9, 2.2 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 16.8, 7.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.89 (t, J

= 7.3 Hz, 3H).

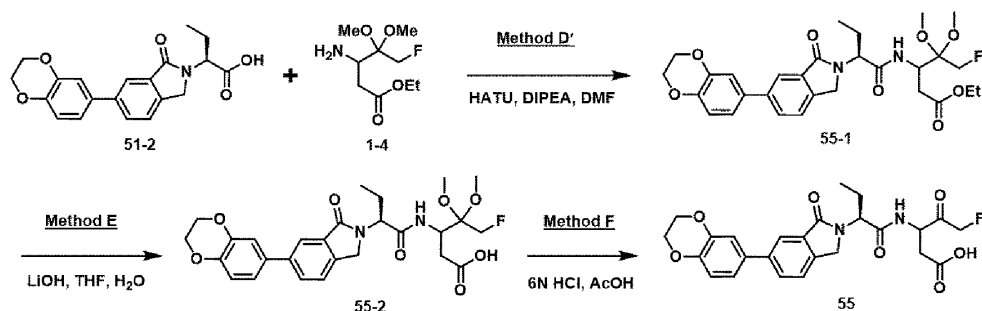
[575] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{31}H_{27}H_4N_2O_8$ (MH⁺): 631.2, found 631.2.

[576]

[577] 실시예 55. 3-((*S*)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미드)-5-플루오로-4-옥소펜탄산 [3-((*S*)-2-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[578] <반응식 55>

[579]



[580] 화합물 51-2와 1-4를 이용하여 Method D'/E/F의 방법으로 순서대로 반응하여 목적화합물 55를 얻었다.

[581] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 12.51 (s, 1H), 8.78 (dd, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 7.02-6.90 (m, 1H), 5.32-5.05 (m, 1H), 4.88-4.56 (m, 3H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 1H), 4.29 (s, 4H), 2.91-2.67 (m, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 16.9, 7.3, 5.9 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 1.81 (dp, *J* = 15.0, 7.1 Hz, 1H), 0.94-0.75 (m, 3H).

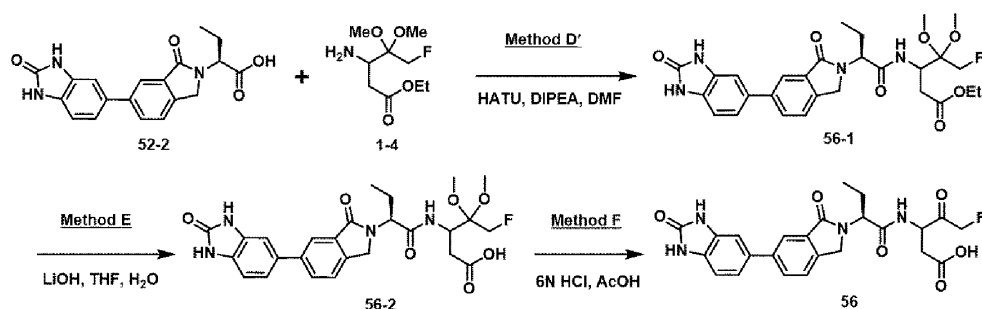
[582] MS (ESI, LR) Calculated for $C_{30}H_{25}F_4N_4O_7$ (MH⁺): 485.2, found 485.2.

[583]

[584] 실시예 56. 5-플루오로-4-옥소-3-((*S*)-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산 [5-fluoro-4-oxo-3-((*S*)-2-(1-oxo-6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[585] <반응식 56>

[586]



[587] 화합물 **52-2**와 **1-4**를 이용하여 Method D'/E/F의 방법으로 순서대로 반응하여 목적화합물 **56**를 얻었다.

[588] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 12.51 (s, 1H), 10.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.96-8.31 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.36-5.06 (m, 1H), 4.91-4.57 (m, 3H), 4.51 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 62.7 Hz, 2H), 0.87 (qt, *J* = 9.1, 6.4 Hz, 3H).

[589] MS (ESI, LR) Calculated for C₃₀H₂₅F₄N₄O₇ (MH⁺): 483.2, found 483.2.

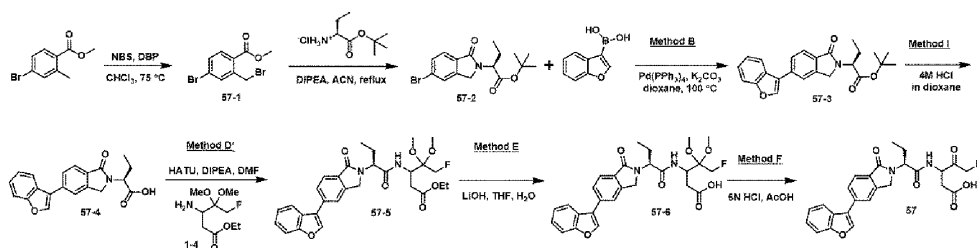
[590]

[591] 실시예 **57. 3-((S**

)-2-(5-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산 [3-((S)-2-(5-(benzofuran-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[592] <반응식 57>

[593]



[594] 57-1 단계 [Step 57-1]: 4-브로모-2-메틸벤조에이트를 (10 g, 43.65 mmol)

클로로포름에 (50 mL) 녹이고 NBS와 (7.77g, 43.65 mmol) 디벤조일 퍼옥사이드를 (0.528g, 2.18 mmol) 가하고 75 °C에서 1시간 교반하였다. 반응액을 물로 (100 mL) 씻고, 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하여 목적화합물 **50-1**을 얻었다. 이 농축액을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[595] 57-2 단계 [Step 57-2]: 화합물 **57-1**을 아세트니트릴에 (150 mL) 녹이고 [(1S)-1-tert-부톡시카보일프로필]암모늄 클로라이드와 (8.541 g, 43.65 mmol) DIPEA를 (22.81 mL, 130.95 mmol) 가하고 5시간 환류교반하였다. 반응 완결 후 반응액을 에틸 아세테이트로 (300 mL) 희석한 후, 물 (100 mL), 염화암모늄 포화수용액 (300 mL), 소금물로 (300 mL) 순차적으로 씻은 후, 유기층을

무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하고 관 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물 **50-2**를 (10.4 g, 67% over 2 steps) 얻었다.

[596] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.74-7.73(m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.61-4.36 (m, 2H), 2.16-1.84 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.97-0.94 (m, 3H).

[597] 57-3 단계 [Step 57-3]: 화합물 **57-2**와 벤조퓨란-3-일보론산을 출발물질로 사용하여 Method B의 방법으로 반응시켜 목적화합물 **57-3**을 얻었다.

[598] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.99-9.94 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.74-4.43 (m, 2H), 2.23-1.87 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.01-0.97 (m, 3H)

[599] 57-4 단계 [Step 57-4] (방법 I [Method I]): 화합물 **57-3**을 Method I의 방법으로 반응하여 목적화합물 **57-4**를 얻었다.

[600] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.08-8.07 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.81-7.66 (m, 5H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 2H), 2.13-1.82 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 3H).

[601] 57-5 단계 [Step 57-5] (방법 D' [Method D']): 화합물 **57-4**와 화합물 **1-4**를 사용하여 Method D'의 방법으로 반응하여 목적화합물 **57-5**을 얻었다.

[602] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.95-7.51 (m, 7H), 6.8 (s, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 4.87-4.05 (m, 9H), 3.36-3.08 (m, 6H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.27-0.93 (m, 6H).

[603] 57-6 단계 [Step 57-6] (방법 E [Method E]): 화합물 **57-5**을 Method E의 방법으로 반응하여 목적화합물 **57-6**을 얻었다.

[604] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.41-7.51 (m, 7H), 7.05 (s, 1H), 4.86-4.25 (m, 6H), 3.34-3.23 (m, 6H), 2.63-2.45 (m, 2H), 2.03-1.71 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 3H).

[605] 57-7 단계 [Step 57-7] (방법 F [Method F]): 화합물 **57-6**을 Method F의 방법으로 반응하여 목적화합물 **57**을 얻었다.

[606] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.87-8.73 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06-7.93 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 5.33-4.25 (m, 6H), 2.92-2.36 (m, 2H), 2.11-1.70 (m, 2H), 0.96-0.74 (m, 3H).

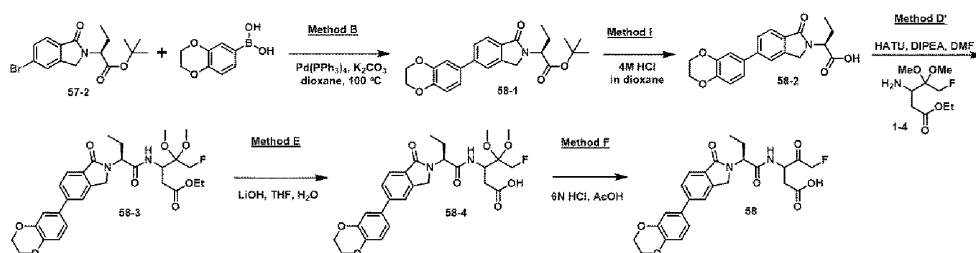
[607] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_6$ (MH^+): 467.2, found: 467.1.

[608]

[609] 실시예 58. 3-((*S*)-2-(5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산 [3-((*S*)-2-(5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[610] <반응식 58>

[611]



[612] 화합물 **57-2**와 (2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)보론산을 이용하여 Method B/I/D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **58**를 얻었다.

[613] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.85-8.66 (m, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.27-4.32 (m, 6H), 4.28 (s, 4H), 2.77-2.29 (m, 2H), 2.16-1.62 (m, 2H), 0.93-0.62 (m, 3H).

[614] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₅H₂₆FN₂O₇ (MH⁺): 485.4 found: 485

[615]

[616] 실시예 **59. 3-((S**

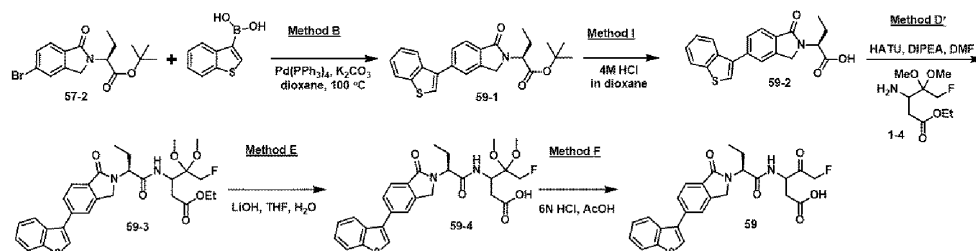
)**-2-(5-(벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-**

옥소펜탄산 [3-((S

)-2-(5-(benzo[b]thiophen-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxope****
ntanoic acid]

[617] <반응식 59>

[618]



[619] 화합물 **57-2**와 벤조티오펜-3-일보론산을 이용하여 Method B/I/D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **59**를 얻었다.

[620] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.79-8.72 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.97-7.96 (m, 2H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 5.37-4.41 (m, 6H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.16-1.61 (m, 2H), 1.00-0.75 (m, 3H).

[621] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₅H₂₄FN₂O₅S (MH⁺): 483.1, found: 483.1

[622]

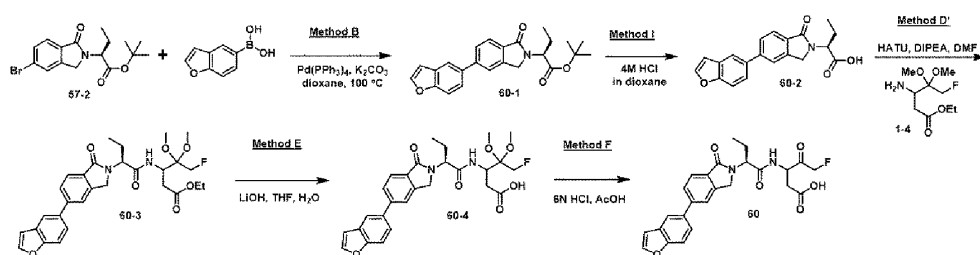
[623] 실시예 **60. 3-((S**

)**-2-(5-(벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산**

[3-((S)-2-(5-(benzofuran-5-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-5-fluoro-4-oxope
ntanoic acid]

[624] <반응식 60>

[625]



[626] 화합물 **57-2**와 벤조퓨란-3-일보론산을 이용하여 Method B/I/D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **60**를 얻었다.

[627] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.80-8.72 (m, 1H), 8.11-7.85 (m, 3H), 7.77-7.54 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 5.28-4.23 (m, 6H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.03-1.71 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 3H).

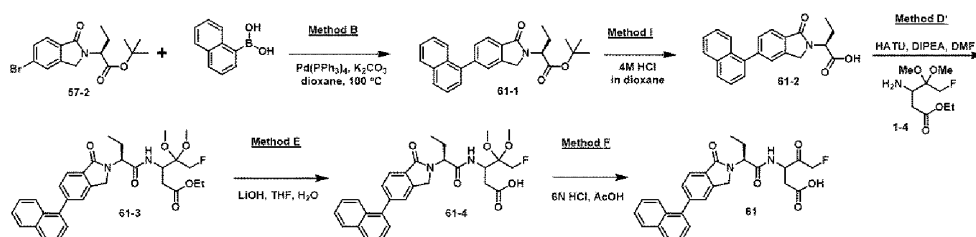
[628] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₅H₂₃FN₂O₆ (MH⁺): 467.2, found: 467.1.

[629]

[630] 실시예 **61. 5-플루오로-3-((S)-2-(5-(나프탈렌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산 [5-fluoro-3-((S)-2-(5-(naphthalen-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido)-4-oxopentanoic acid]**

[631] <반응식 61>

[632]



[633] 화합물 **57-2**와 나프탈렌-1-보론산을 이용하여 Method B/I/D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **61**를 얻었다.

[634] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.75-8.69 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.91-7.77 (m, 2H), 7.64-7.43 (m, 6H), 5.28-4.39 (m, 6H), 2.74-2.42 (m, 2H), 2.21-1.70 (m, 2H), 0.85-0.70 (m, 3H).

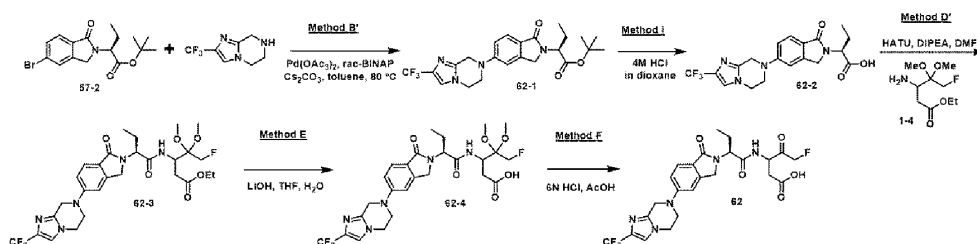
[635] MS (ESI, LR) Calculated for C₂₇H₂₆FN₂O₅ (MH⁺): 477.2, found: 477.2.

[636]

[637] 실시예 **62. 5-플루오로-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-5-(2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산 [5-fluoro-4-oxo-3-((S)-2-(1-oxo-5-(2-(trifluoromethyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)isoin-dolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]**

[638] <반응식 62>

[639]

[640] 화합물 **57-2**와

2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로이미다졸[1,2-a]피라진을 이용하여 Method B'/I/D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **62**를 얻었다.

[641] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.67-8.59 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.39-3.67 (m, 12H), 2.14-1.62 (m, 2H), 1.05-0.60 (m, 3H).

[642] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_5$ (MH^+): 540.2, found: 540.1.

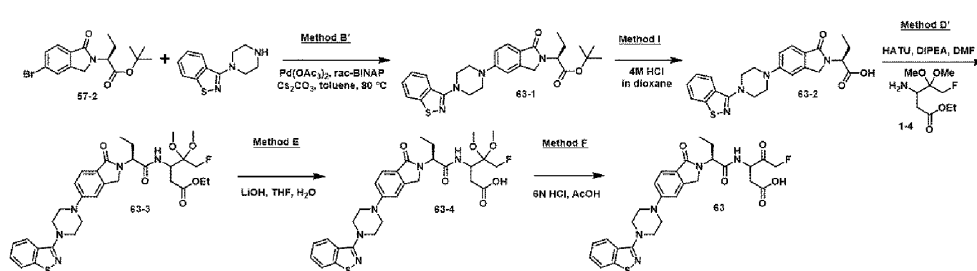
[643]

[644] 실시예 **63. 3-((S**

)-2-(5-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산 [3-((S
)-2-(5-(4-(benzo[d]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)butanamido
)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid]

[645] <반응식 63>

[646]



[647] 화합물 **57-2**와 3-(피페라진-1-일)벤조[d]이소티아졸을 이용하여 Method B'/I/D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **63**를 얻었다.

[648] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.72-8.64 (m, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.66-7.42 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.31-4.10 (m, 6H), 3.62 (s, 4H), 3.44 (s, 4H), 2.57-2.44 (m, 2H), 1.94-1.67 (m, 2H), 0.83-0.73 (m, 3H).

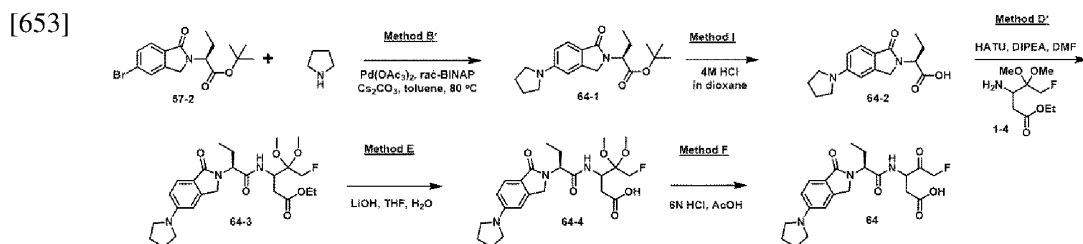
[649] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ (MH^+): 568.2, found: 568.2.

[650]

[651] 실시예 **64. 5-플루오로-4-옥소-3-((S**

)-2-(1-옥소-5-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산
[5-fluoro-4-oxo-3-((S)-2-(1-oxo-5-(pyrrolidin-1-yl)isoindolin-2-yl)butanamido)pentanoic acid]

[652] <반응식 64>



[654] 화합물 **57-2**와 피롤리딘을 이용하여 Method B'/I/D'/E/F의 방법으로 순차적으로 반응하여 목적화합물 **64**를 얻었다.

[655] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 7.47-7.41 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 2H), 5.13-4.18 (m, 6H), 3.29 (s, 4H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.05-1.65 (m, 6H), 0.821-0.74 (m, 3H).

[656] MS (ESI, LR) Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_5$ (MH^+): 420.2, found: 420.2.

[657]

[658] 실험예 1. 캐스파제-1(Caspase-1) 억제 활성 평가

[659] 실시예에서 제조된 본 발명의 화합물의 Caspase-1 저해 활성을 측정하기 위하여, 형광염료가 부착된 기질을 이용하여 Caspase-1 활성을 측정하였다. 기질에 부착된 형광염료는 Caspase에 의해 기질로부터 방출되어 형광을 나타낸다.

[660] 화합물은 DMSO에 녹여 -20°C 에 보관하였다. 효소 반응은 50 mM HEPES (pH 8.0), 50 mM KCl, 200 mM NaCl, 10 mM DTT, 0.1% CHAPS (w/v)를 포함한 완충용액에서 진행되었으며, 50 μM 농도의 형광 기질 *N*-Acetyl-Tyr-Val-Ala-Asp-7-amido-4-trifluoromethylcoumarin (Ac-YVAD-AFC) (Sigma)과 1 unit의 recombinant human Caspase-1 (Enzo life science)를 이용하여 여러 농도의 화합물의 존재 하에서 효소 비활성도를 측정하였다. CLARIOstar Plus 분광계 (BMG Labtech)를 사용하였으며, 400/505 nm (Ex/Em) 파장대에서 시간에 따른 반응 속도를 측정하였다. 하기 계산식 1을 통해 화합물의 저해 속도 상수 $k_{\text{observance}}$ (k_{obs})를 도출한 후, 농도와 그에 따른 k_{obs} 를 선형 회귀 분석하여 $k_{\text{obs}}/[I]$ 로 나타내었다. $k_{\text{obs}}/[I]$ 가 20 이상인 경우 A, 10 이상 20 미만 인 경우 B, 1 이상 10 미만인 경우 C, 그 이하는 D로 표기하였다.

[661] <계산식 1>

[662] $k_{\text{obs}} = -\ln(1-A_t/A_{\text{max}})/t$

[663] 상기 수학적식에서 A_t 는 t (min) 시간에서의 효소 반응율을 의미하며, A_{max} 는 최대 반응율을 의미한다.

[664] 그 결과, 표 1에 나타난 바와 같이, 각 화합물이 Caspase-1 활성을 억제함을 확인하였다. 따라서 본 발명의 화합물이 직접적인 캐스파제-1 저해제 (Caspase-1 inhibitor)임을 확인하였다.

[665]

[666] 실험예 2. 인간 단핵구 세포 THP-1에서의 친염증성

인터루킨-1 β (pro-inflammatory Interleukin-1 β) 억제 활성 측정

- [667] Caspase-1은 IL-1 β 전환효소 (IL-1 β converting enzyme, ICE)으로 알려져 있다. 활성화된 Caspase-1은 절단을 통해 촉진형(pro-form)의 IL-1 β 로부터 성숙형(mature form) 생성에 관여하며 성숙 IL-1 β (mature IL-1 β)는 분비되어 염증을 유도한다. 따라서 실험예 1에서 확인된 화합물들의 Caspase-1 억제 활성이 IL-1 β 의 생성에 영향을 미치는지 확인하였다.
- [668] THP-1 (ATCC) 세포는 10% 소태아혈청 (10% Fetal bovine serum, FBS, Gibco)과 항생물질 (100 U/ml Penicillin, 0.1 mg/ml Streptomycin, Cytiva)을 포함한 RPMI 1640 (Hyclone) 성장 배지에서 37 °C, 5% CO₂ 조건을 유지하여 배양하였다. 배양된 THP-1 세포를 24-well plate (Celvest)에 3 x 10⁵ cells/well의 농도가 되도록 성장 배지에 분주한 후, 1 μ M Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) (Sigma)를 24 시간 동안 처리하여 분화를 유도하였다. 분화된 THP-1은 무혈청(serum free) RPMI 1640 배지에서 리포폴리사카라이드 (Lipopolysaccharide (LPS) from *E. coli* 0111:B4, InvivoGen) 10 μ g/ml을 24 시간 예비 처리하여 염증 반응을 유도하였다. LPS 제거 후 동일한 배지를 이용하여 화합물을 100 nM의 농도로 1 시간 전처리한 후, 5 mM의 ATP (InvivoGen)를 첨가하여 배양기에서 24시간 동안 반응시켰다. 처리된 배지는 수집하여 원심 분리한 후, 효소결합 면역검사 키트 (Enzyme linked immunoassay kit, ELISA kit, R&D system)를 이용하여 IL-1 β 를 정량하였으며, CLARIOstar Plus 분광계를 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 억제 활성이 50 % 이상인 경우 a, 30% 이상 50 % 미만인 경우 b, 10% 이상 30 % 미만인 경우 c, 10% 미만인 경우 d로 표기하였다.
- [669] 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물을 처리하였을 때, IL-1 β 가 감소하는 것을 확인하였다. 따라서 본 발명의 화합물의 IL-1 β 의 감소를 통한 염증 억제 가능성을 확인하였으며, 특히, 세포 내 Caspase-1이 IL-1 β 의 성숙(maturation)에 관여하므로 상기 실험예 1에서 확인된 Caspase-1 억제 활성과의 연관성을 확인하였다.
- [670]
- [671] 실험예 3. 인간 T-림프구 세포 주르카트(Jurkat)에서의 세포사멸(apoptosis) 억제 활성 측정
- [672] 세포사멸(apoptosis)은 세포예정사 (Programmed cell death)의 일종으로, 세포 항상성 유지에 있어 중요한 역할을 수행하는 유전적 조절 경로이다. 일반적으로 세포 사멸 수용체를 통한 외인성 경로 혹은 미토콘드리아를 통한 내인성 경로를 통해 유도된다. 이니시에이터(initiator)로 알려진 Caspase-8, 9는 각각 외인성, 내인성 요인에 의해 활성화되어 하위의 실행자(executioner) Caspase-3를 활성화함으로써 세포사멸을 매개한다. 형태학적으로 세포사멸은 세포 수축, DNA 분절 및 세포 내 ATP 감소 등의 특징을 보인다.
- [673] 본 발명의 화합물이 세포사멸에서 미치는 영향을 평가하기 위하여 주르카트 (Jurkat, ATCC) 세포에 anti-FAS 항체 CH-11 (Merck)를 처리하여 Fas (CD95)

수용체를 통한 세포사멸을 유도하였으며 세포 내 ATP 양을 통해 평가하였다.

- [674] 주르카트 세포는 10% FBS와 항생물질 (100 U/ml Penicillin, 0.1 mg/ml Streptomycin)을 포함한 RPMI 1640 성장 배지에서 37 °C, 5% CO₂ 조건을 유지하여 배양하였다. 96-well plate (SPL)에 8 x 10⁴ cells/well의 농도가 되도록 성장배지에 분주하여 화합물을 50 nM의 농도로 1 시간 전처리한 후, 1 µg/ml의 anti-FAS 항체를 처리하여 배양기에서 24 시간 반응시켰다. 24 시간 후, ATP를 측정하기 위해 ATP 라이트 발광 분석 키트 (ATP lite Luminescence assay kit, PerkinElmer)를 이용하였으며 CLARIOstar Plus 분광계를 사용하여 580 nm에서 루미네선스 (Luminescence)를 측정하였다. 억제 활성이 30 % 이상인 경우 a', 20% 이상 30 % 미만인 경우 b', 10% 이상 20% 미만인 경우 c', 10% 미만인 경우 d' 로 표기하였다.
- [675] 표 1에 나타낸 바와 같이, 화합물을 처리한 경우 세포 사멸이 감소하였음을 확인하였다. 따라서 본 발명의 화합물들이 세포 사멸에 효과적임을 확인하였다.
- [676]

[677] [표1]

	$k_{\text{obs}}/[I]$ ($\text{min}^{-1}\text{M}^{-1}$)	% of inhibition	
화합물	Caspase-1	Secreted IL-1 β	Apoptosis
1	C	c	b'
2	C	b	c'
3	C	b	b'
4	C	b	c'
5	C	b	c'
6	D	c	c'
7	C	d	NA
8	C	a	c'
9	C	b	a'
10	C	b	c'
11	D	b	NA
12	C	c	NA
13	C	a	b'
14	C	d	NA
15	D	d	NA
16	A	a	b'
17	C	c	NA
18	C	a	c'
19	D	d	NA
20	C	c	NA
21	C	b	NA
22	A	b	c'
23	C	d	NA
24	C	c	NA
25	C	c	NA
26	C	b	a'
27	C	c	a'
28	C	c	NA

29	C	d	d'
30	B	d	d'
31	C	d	NA
32	C	d	NA
33	C	d	NA
34	C	d	NA
35	C	d	NA
36	C	d	NA
37	C	c	d'
38	D	d	d'
39	C	d	d'
40	C	d	d'
41	C	d	d'
42	C	b	a'
43	D	c	NA
44	B	a	b'
45	C	b	c'
46	D	NA	NA
47	C	NA	NA
48	D	NA	NA
49	B	NA	NA
50	B	a	a'
51	B	b	b'
52	A	c	c'
53	C	d	NA
54	C	b	d'
55	C	b	a'
56	B	a	d'
57	C	c	b'
58	C	c	c'
59	D	d	NA

60	D	d	NA
61	D	d	NA
62	D	NA	NA
63	D	NA	NA
64	D	NA	NA

[678] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

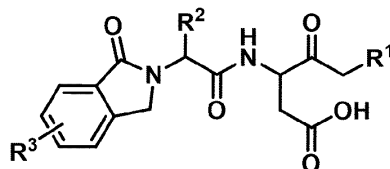
[679]

[680] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I로 표시되는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 할로젠, 또는 1 내지 5개의 할로젠으로 치환된 아릴옥시이고,

R²는 수소, 또는 C₁₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고,

R³는 할로젠 또는 Q이고, Q는 1 내지 3개의 독립적인 Rᵃ로 치환되거나 치환되지 않으며,

Q는 아릴, 아미노아릴, 헤테로아릴 또는 비-방향족 헤테로사이클이고, Q는 선택적으로 0 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 7원 링에 융합되고,

Rᵃ는 C₁₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₁₆ 알콕시, 할로젠, C₁₆ 할로알킬, CO₂Rᵇ, CORᵇ, CONHRᵇ, CON(Rᵇ)₂, NHRᵇ, N(Rᵇ)₂, NHCORᵇ, S(O)₂Rᵇ, 또는 0 내지 3의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 내지 7원 링에 융합된 헤테로아릴이고,

Rᵇ는 수소 또는 C₁₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 R¹이 F, 또는 1 내지 5개의 F로 치환된 페녹시인 것을 특징으로 하는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 R²가 수소, 메틸, 에틸, 또는 직쇄 또는 분지쇄 프로필인 것을 특징으로 하는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 R³가 Br 또는 Q이고, 상기 Q가 페닐, 피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 디히드로피라닐, 티오펜릴, 피롤리디닐, 피페라지닐, 아미노나프탈레닐, 나프탈레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 벤조티아졸릴, 디히드로벤조디옥시닐, 옥소-디히드로벤조이미다졸릴, 벤조티오펜릴, 피라졸로피리디닐 또는 디히드로이미다조피라지닐인 것을 특징으로 하는 이소인돌리논 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 Rᵃ가 메틸, 메톡시, F, 트리플루오로메틸, 카르복시, 아세틸, 아미노, 메틸설포닐 또는 벤조이소티아졸릴인 것을 특징으로

하는 이소인돌린은 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 화학식 I로 표시되는 이소인돌린은 유도체 화합물이 하기 화합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 이소인돌린은 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:
- [1]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-페닐이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
 - [2]
5-플루오로-3-(2-(6-(나프탈렌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
 - [3]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
 - [4]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
 - [5]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
 - [6]
5-플루오로-3-(2-(6-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
 - [7]
5-플루오로-3-(2-(6-(1-(메틸설폰닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
 - [8]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
 - [9]
3-(2-(6-브로모-1-옥소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
 - [10]
5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
 - [11]
5-플루오로-3-(2-(6-(나프탈렌-1-일아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[12]

5-플루오로-3-(2-(6-(2-플루오로-4-(메틸설폰닐)페닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[13]

5-플루오로-3-(2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[14]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[15]

3-(2-(6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-펜탄산,

[16]

3-(2-(6-벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[17]

4-(2-(1-((1-카르복시-4-플루오로-3-옥소부탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)-3-옥소이소일돌린-5-일)펜탄산,

[18]

3-(2-(6-(4-아세틸페닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[19]

3-(2-(6-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[20]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[21]

(3-(2-(6-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[22]

3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[23]

3-(2-(6-(2-아미노피리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[24]

5-플루오로-3-(2-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄

아미도)-4-옥소펜탄산,

[25]

5-플루오로-3-(2-(6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[26]

3-(2-(6-벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[27]

3-(2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[28]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(티오펜-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[29]

5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[30]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-6-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[31]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-4-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[32]

3-(2-(6-(벤조[d]티아졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[33]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[34]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[35]

5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-8-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[36]

5-플루오로-3-(2-(6-(이소퀴놀린-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[37]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(퀴놀린-3-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

[38]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)아세트아미도)펜탄산,

[39]

3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[40]

3-(2-(6-(벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[41]

3-(2-(6-(벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[42]

3-((S)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[43]

5-플루오로-3-((S)-3-메틸-2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[44]

3-((S)-2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메틸부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

[45]

5-플루오로-3-((S)-3-메틸-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,

[46]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)프로판아미도)펜탄산,

[47]

5-플루오로-4-옥소-3-(2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)프로판아미도)펜탄산,

[48]

3-(2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

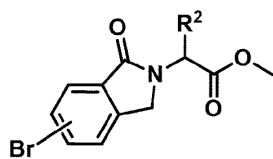
[49]

3-(2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,

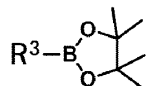
- [50] (S)-3-((S)-2-(6-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [51] (S)-3-((S)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [52] (S)-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [53] (S)-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-6-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [54] (R)-3-((S)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜탄산,
- [55] 3-((S)-2-(6-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [56] 5-플루오로-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-6-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,
- [57] 3-((S)-2-(5-(벤조퓨란-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [58] 3-((S)-2-(5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [59] 3-((S)-2-(5-(벤조[b]티오펜-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [60] 3-((S)-2-(5-(벤조퓨란-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산,
- [61] 5-플루오로-3-((S)-2-(5-(나프탈렌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-4-옥소펜탄산,
- [62] 5-플루오로-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-5-(2-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-7(8H)-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산,

- [63] 3-((S)-2-(5-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄아미도)-5-플루오로-4-옥소펜탄산, 및
- [64] 5-플루오로-4-옥소-3-((S)-2-(1-옥소-5-(피롤리딘-1-일)이소인돌린-2-일)부탄아미도)펜탄산.
- [청구항 7] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 캐스파제 관련 질환이 골 관절염 또는 통증인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 9] 제7항에 있어서, 상기 캐스파제 관련 질환의 예방 또는 치료가 IL-1 β 의 감소 또는 세포 사멸의 감소에 의한 것임을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 10] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 이소인돌린은 유도체 화합물, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과, 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 11] 하기 화학식 I-1의 화합물을, R³-B(OH)₂, R³-H, 및 하기 화학식 I-c의 화합물 중 하나와 반응시켜 하기 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 단계;
 하기 화학식 I-2의 화합물을 가수분해시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 제조하는 단계;
 하기 화학식 I-3의 화합물을 하기 화학식 I-4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-5의 화합물을 제조하는 단계;
 하기 화학식 I-5의 화합물을 가수분해시켜 하기 화학식 I-6의 화합물을 제조하는 단계; 및
 하기 화학식 I-6의 화합물을 산처리하는 단계;
 를 포함하는 하기 화학식 I로 표시되는 이소인돌린은 유도체 화합물의 제조방법:

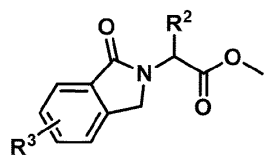
<화학식 I-1>



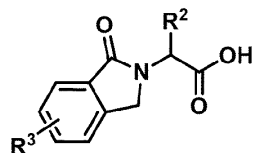
<화학식 I-c>



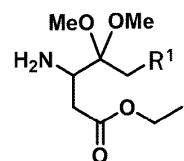
<화학식 I-2>



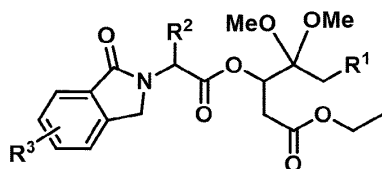
<화학식 I-3>



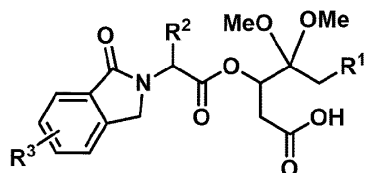
<화학식 I-4>



<화학식 I-5>



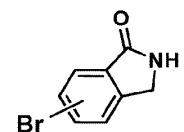
<화학식 I-6>



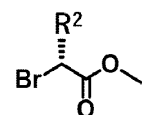
상기 식에서, R¹, R², R³의 정의는 제1항의 화학식 I의 정의와 같다.

[청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 화학식 I-1의 화합물이 하기 화학식 I-a의 화합물과 하기 화학식 I-b의 화합물을 반응시켜 얻은 것인 제조방법.

<화학식 I-a>



<화학식 I-b>



상기 식에서, R²의 정의는 제1항의 화학식 I의 정의와 같다.