(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0112678
(43) 공개일자 2023년07월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 487/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7021035
(22) 출원일자(국제) 2021년11월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/053031
(87) 국제공개번호 WO 2022/106857
국제공개일자 2022년05월27일
(30) 우선권주장
2018412.3 2020년11월23일 영국(GB)

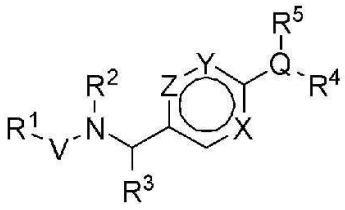
(71) 출원인
엑스사이언티아 에이아이 리미티드
영국 던디 디디1 3제이티 5 웨스트 빅토리아 독 로드 레벨 3 던디 원 리버 코트
(72) 발명자
레이 피터
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
에반스 데이비드
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 63 항

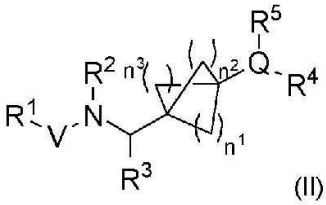
(54) 발명의 명칭 **MALT-1 조정자**

(57) 요 약

MALT-1의 조정에 의해 영향을 받는 질환, 증후군, 병태 및 장애를 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 개시한다. 이러한 화합물은 하기 화학식 (I) 및 화학식 (II)로 표시되며, 여기서 변수는 본원에 정의된다.



(I), 또는



(II)

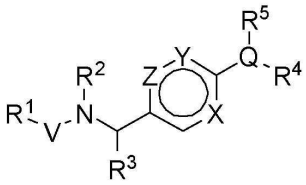
(52) CPC특허분류
A61P 29/02 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/14 (2013.01)
(72) 발명자
브래들리 안토니
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
라독스 크리스
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
리차즈 시몬
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
산토스 카타리나
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
베스나드 제레미
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
쿠크 앤드류 존
영국, 옥스포드 오엑스4 4쥐이, 옥스포드 사이언스 파크, 더 슈뢰딩거 빌딩, 씨/오 엑스시엔티아 리미티드
고메즈 실비 페리시테
프랑스, 31100 툴루즈, 195 루트 데스파냐, 에보텍 프랑스, 캠퍼스 퀴리, 씨/오 에보텍
카조-레루 로렌 나탈리 사빈
프랑스, 31100 툴루즈, 195 루트 데스파냐, 에보텍 프랑스, 캠퍼스 퀴리, 씨/오 에보텍
핀토 마르타
프랑스, 31100 툴루즈, 195 루트 데스파냐, 에보텍 프랑스, 캠퍼스 퀴리, 씨/오 에보텍
푸치 사브리나
프랑스, 31100 툴루즈, 195 루트 데스파냐, 에보텍 프랑스, 캠퍼스 퀴리, 씨/오 에보텍
블랑거 클레어 크리스티안 지넷
프랑스, 31100 툴루즈, 195 루트 데스파냐, 에보텍 프랑스, 캠퍼스 퀴리, 씨/오 에보텍

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물:



(I)

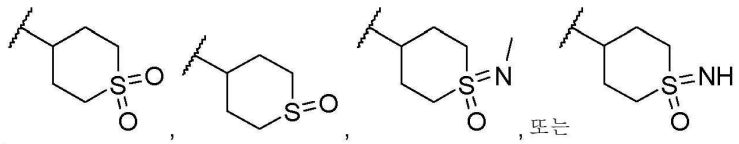
여기서

Q는 N 또는 CR^a이되, 여기서 R^a는 수소, OH, 알킬, 알콕시로부터 선택되고;

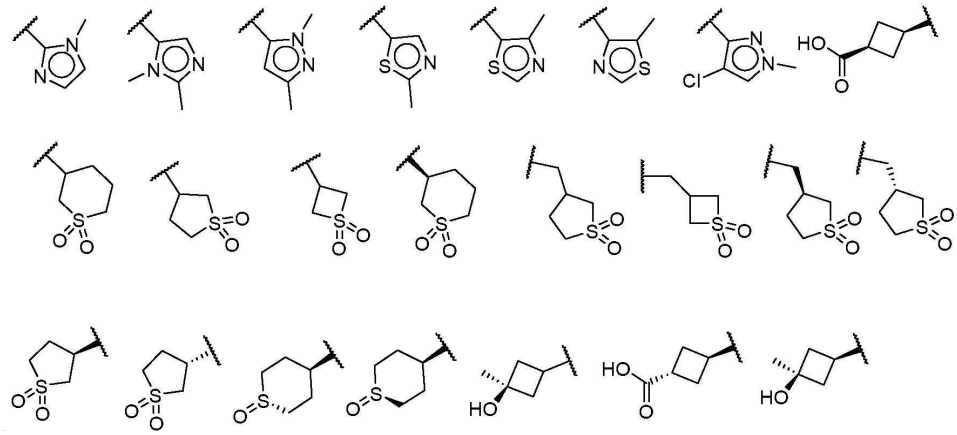
X, Y 및 Z는 N 또는 CR^b로부터 각각 독립적으로 선택되되, 여기서 R^b는 수소, 알콕시, 알킬, 할로 알킬, 할로겐으로부터 선택되고;

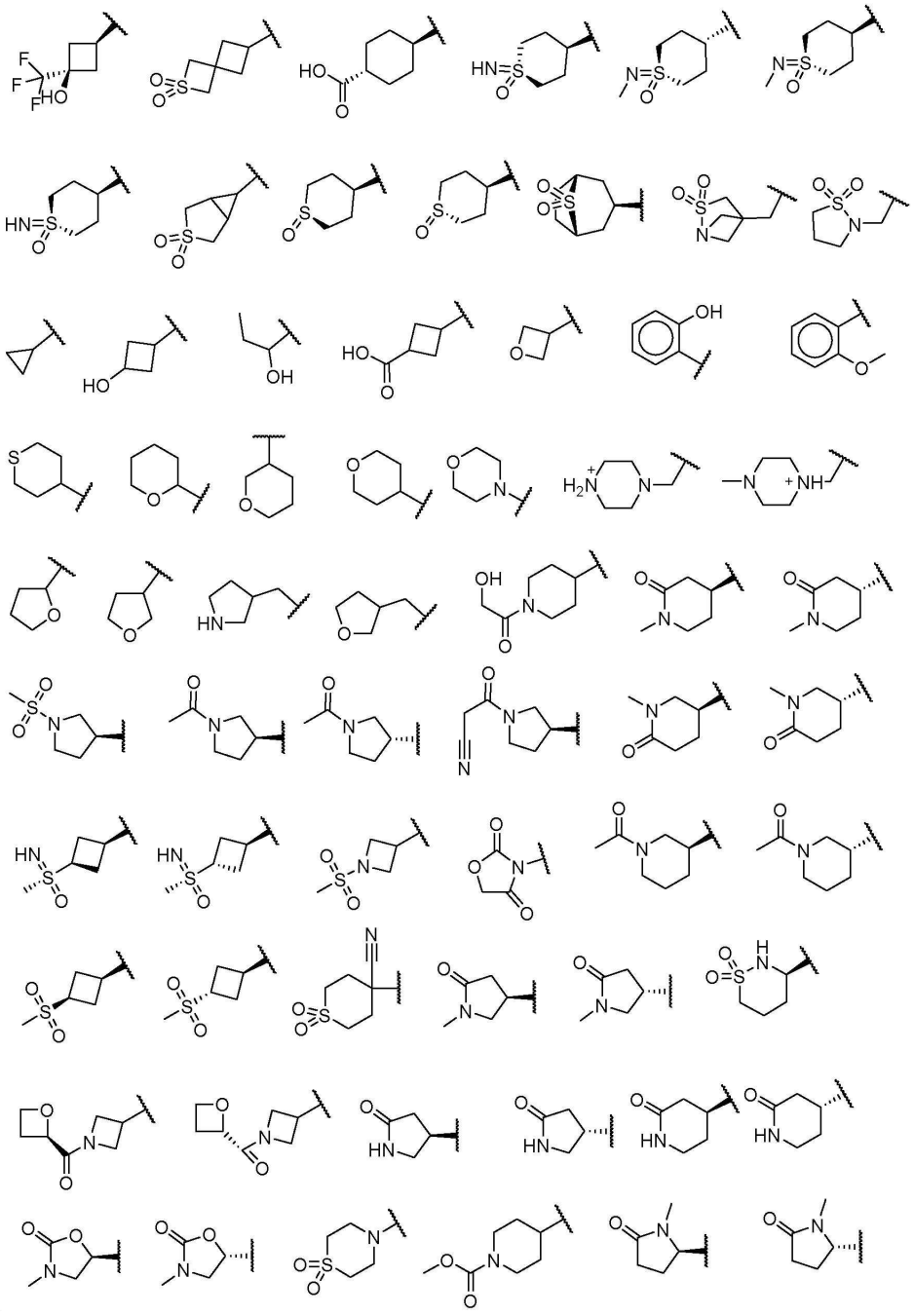
V는 CO, SO 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

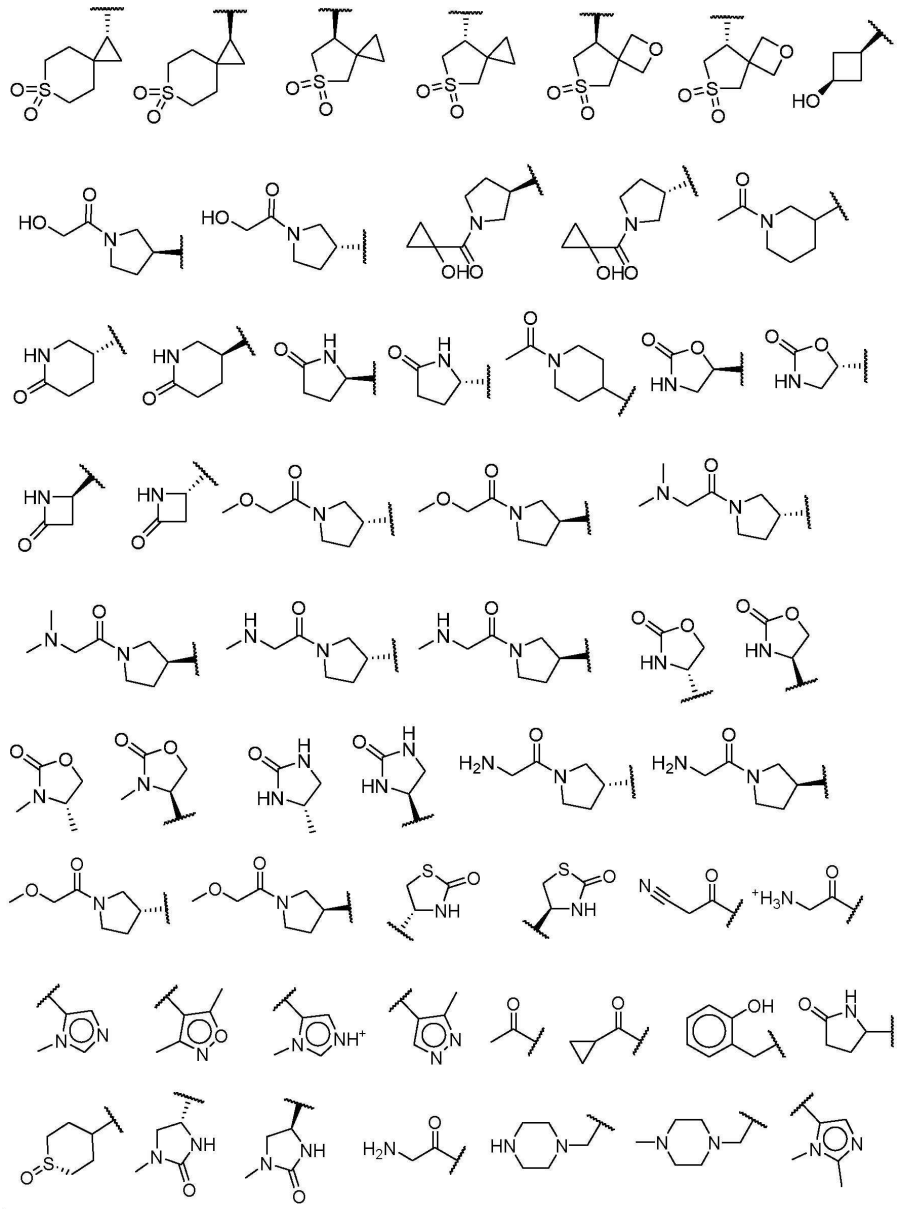
R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되되: 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬; 하이드록실, 니트릴, 옥소, 아미노, 아미노알킬 및/또는 디옥소, 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일 또는 다음의 구조 중 하나로 임의로 치환된, N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 4-7 원 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리:



, 또는 다음의 구조 중 어느 하나:







여기서 전술한 탄화수소 기 각각은 할로겐, 하이드록실, 니트릴 또는 C1-4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있고;

R^2는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^1 및 R^2는 함께 4-7 원 고리; 특히 옥소, 아미노, 아미노알킬, 설폭사이드, 설폭사이드 이민, 설포닐, 알킬 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일로 임의로 치환된, N 또는 O로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

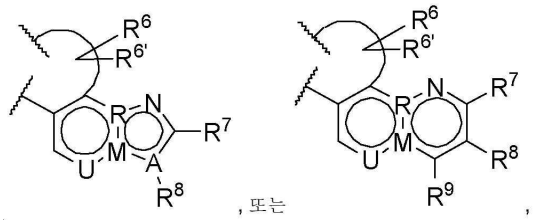
R^3는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^4 및 R^5는 다음으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되되: 수소, C1-3 알킬, 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐, 임의로 여기서 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, 시아노, 아민, 디플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는, 피롤릴, 페닐, 피리미디닐, 피라지디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐과 융합되거나;

R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 하나 이상의 헤테로원자, 특히 질소, 및 임의로 추가적인 헤테로원자, 예컨대, 질소 또는 산소를 함유하는 비-방향족 헤테로사이클릭 4-8 원 고리를 형성하고; 여기서 고리는 할로겐,

니트릴, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 아미닐 또는 트리플루오로메틸, 피라지디닐 또는 피리미디닐로 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지디닐, 피리미디닐과 융합되되, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된, 추가의 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원 고리와 임의로 융합되거나: C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 니트로, 시아노, 하이드록실 또는 할로겐; 또는

R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 구조 중 하나를 형성하고:



,

M, R 및 A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 M 및 R은 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, A는 C이고;

U는 N 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되고;

R^6 및 $R^{6'}$은 수소, 할로겐 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, C1-3 알킬 알콕시, 하이드록실, 알킬 하이드록실, 아미노 알킬, C1-3 알킬 아미노 알킬, 3차 아미닐, 사이클릭 아미닐, 스피로사이클릭 아미닐, C1-2 알킬-4-6 포화 헤테로사이클릭 아미닐, CO-2 알킬 옥세탄, CO-2 알킬 옥솔란, CO-2 알킬 아제티디닐 또는 CO-2 알킬 피롤리디닐, C1-3 카복실, C1-3 할로알킬, 메틸아세틸 (OAc) 또는 에타노에이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

대안적으로, $R^{6'}$ 및 R^6은 함께 산소를 함유하는 C3-5 원 포화 고리 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리를 형성하고;

R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택됨.

청구항 2

제1항에 있어서,

Q가 N이고, V가 CO이거나; Q가 CR^a이되, 여기서 R^a가 수소, 하이드록실 또는 메톡시이고, V가 CO인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X, Y 및 Z가 CH이거나; X 및 Y 중 하나가 CF이고, X 및 Y 중 다른 하나가 CH이고, Z가 CH인, 화합물.

청구항 4

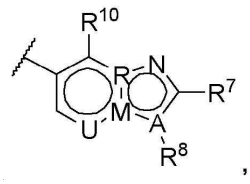
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 메틸이고/이거나, R^3가 CF_2CH_3, CF_2H 또는 CF_3인, 화합물.

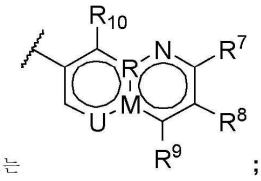
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5가 수소 또는 메틸이고, R^4가 다음의 구조 중 하나인, 화합물:



, 또는



;

여기서

M, R 및 A가 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

U가 N, S 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c가 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되고;

R^7이 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8 및 R^9는 존재하는 경우 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{10}이 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 하이드록시 알킬, 할로겐, 아미드, C3-5 원 포화 고리 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 상기 고리는 OMe 또는 할로겐으로 임의로 치환됨.

청구항 6

제5항에 있어서,

M 및 R이 N 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; A가 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 바람직하게는 A가 C인, 화합물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

X, Y 및 Z 중 2 개 이상이 C이고/이거나;

R^7이 염소, 불소 또는 메톡시이고/이거나;

U 및 M이 N이고, R 및 A가 C이고/이거나;

R^7이 염소이고, U 및 M이 N이고, R 및 A가 C이고/이거나;

R^7이 메톡시이고, U가 N이고, R 및 M이 C인, 화합물.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 및 R^9이 수소, 메틸, 하이드록실, 메톡시 또는 염소로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R^8 및 R^9이 수소인, 화합물.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

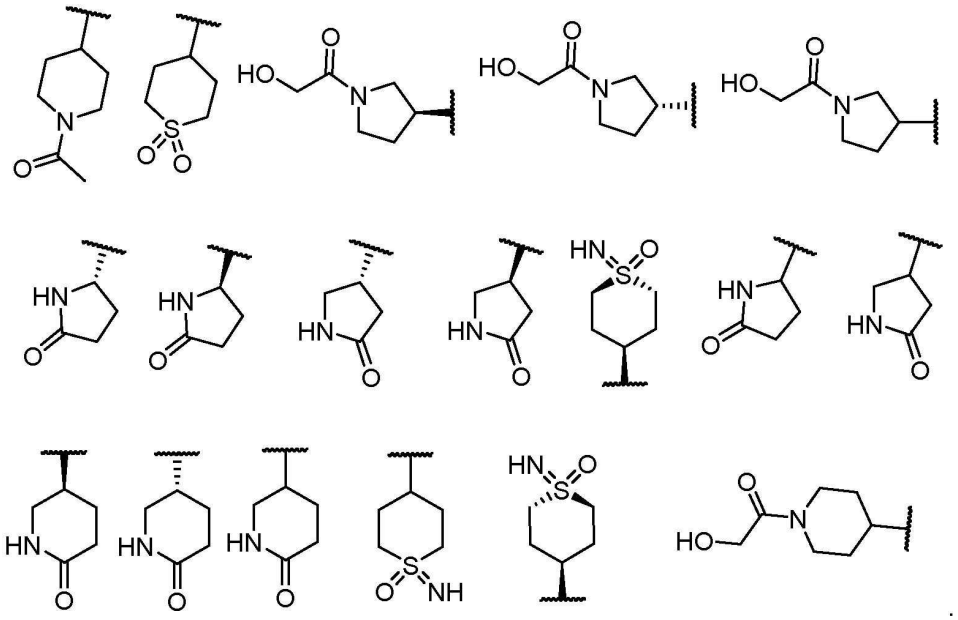
R^{10}이 $CHOMeCH_3$, $CHOHCH_3$, $COCH_3$, CH_2OCH_3, CH_2O사이클로프로필, $CHNH_2CH_3$, $CHNHMeCH_3$, $CHNMe_2CH_3$, CO-아지리딘 아미드, 사이클로프로필, 테트라하이드로퓨란 또는 옥세탄으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 상기 사이

클로프로필, 테트라하이드로퓨란 또는 옥세탄이 OMe 또는 불소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

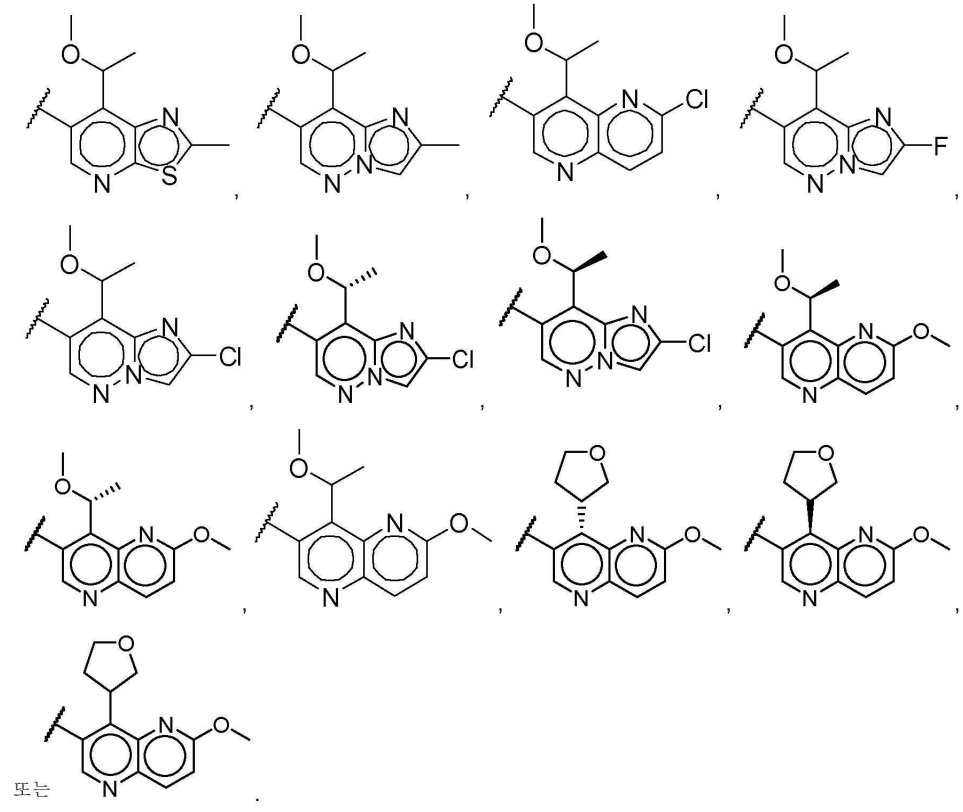
R^1이 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



또는

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

U가 N이고/이거나, R이 N이거나;

U가 N 또는 CR^c로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및 $R^{6'}$이 둘 모두 메틸이거나;

R^6가 메틸 또는 CH_2OMe이고, $R^{6'}$이 H이거나;

R^6 및 $R^{6'}$이 둘 모두 H인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제4항, 제12항 또는 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7이 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시이고/이거나;

R^8 및 R^9이 수소, 하이드록실, 불소 또는 염소로부터 각각 독립적으로 선택되고/되거나;

R^8이 염소 또는 수소이고, R^9이 H인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및/또는 $R^{6'}$이 수소, 불소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 하이드록실, CH_2OH, CH_2OMe, CH_2NHMe 및 $CH_2N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되; 바람직하게는 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 중 하나가 벤질 위치에 설치되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

U가 N이고/이거나, R 및 M 중 하나가 N이고, 다른 하나가 C인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

R 및 M이 N 또는 C로부터 각각 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 S 또는 C로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 S이고, M 및 R이 C인, 화합물.

청구항 20

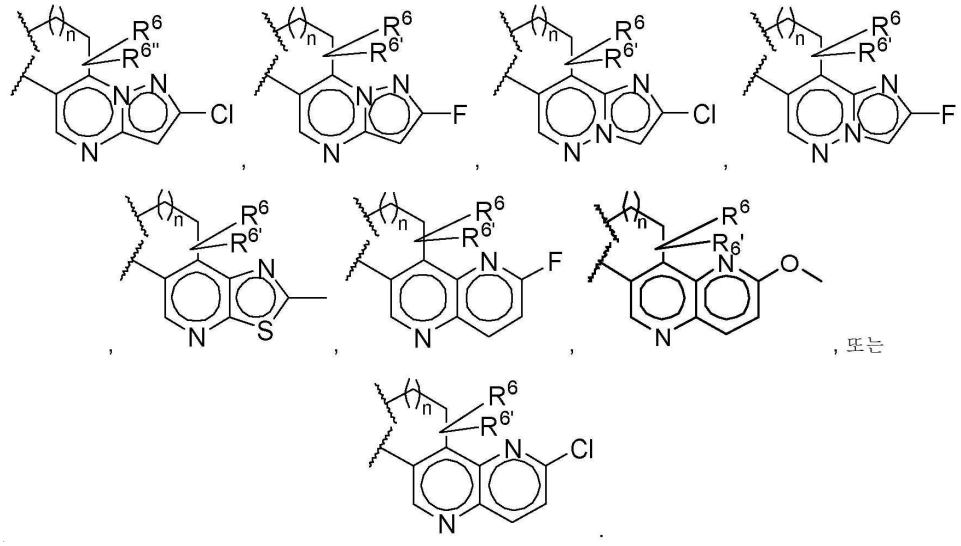
제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3가 할로알킬, 트리할로알킬 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^5가 함께 다음의 트리사이클릭 구조 중 어느 하나를 형성하는, 화합물:



청구항 22

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및/또는 $R^{6'}$이 수소, 메틸, 불소, 메톡시, CH_2OMe, CH_2NHMe, $CH_2NH(Me)_2$), CH_2-아제티디닐, CH_2-피롤리디닐 또는 CH_2-모르폴리닐 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 및 $R^{6'}$이 함께 사이클로프로필, 옥세탄 또는 테트라하이드로퓨란을 형성하는, 화합물.

청구항 23

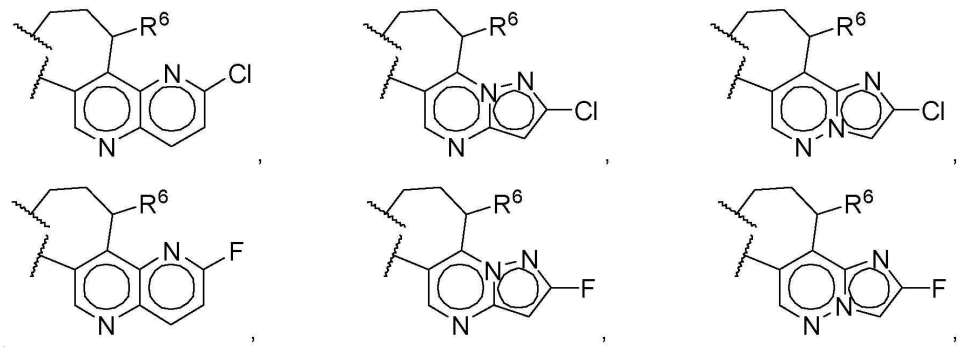
제21항에 있어서,

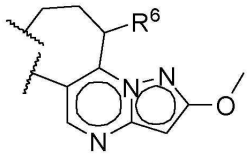
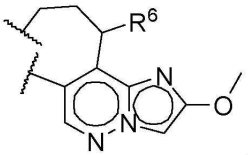
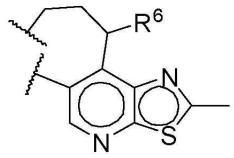
R^6 및/또는 $R^{6'}$이 H 또는 Me로부터 선택되고, 임의로 n이 2인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^5가 함께 다음의 트리사이클릭 구조 중 어느 하나를 형성하는, 화합물:




,

,

, 또는

.

청구항 25

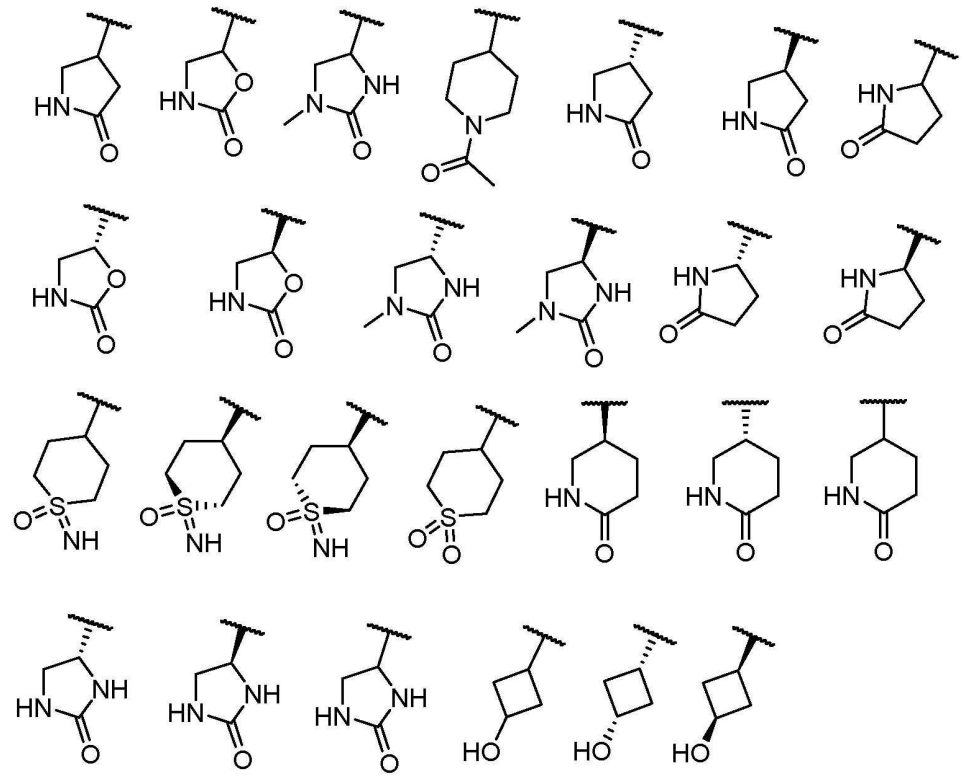
제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6가 Me, OMe, CH_2OMe 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{6'}$이 수소인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제4항 또는 제12항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이 CH_2OH, CH_2CN 또는 에틸; 또는 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택되거나:



; 임의로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시로 추가로 치환되는, 화합물.

청구항 27

다음으로부터 선택되는, 화합물:

(i) 표 1에 나타낸 화합물 군;

(ii) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 250 nM을 갖는 표 1의 화합물 군;

(iii) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 200 nM 을 갖는 표 1의 화합물 군;

(iv) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 150 nM을 갖는 표 1의 화합물 군;

(v) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 100 nM을 갖는 표 1의 화합물 군;

(vi) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 50 nM을 갖는 표 1의 화합물 군; 또는

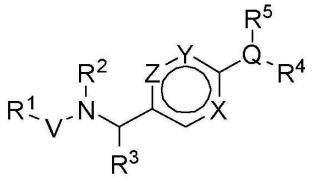
(vii) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 25 nM을 갖는 표 1의 화합물 군.

청구항 28

실시예 1 내지 295의 화합물 중 어느 하나로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사물질, 또는 이들의 조합, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학 조성물:



(I)

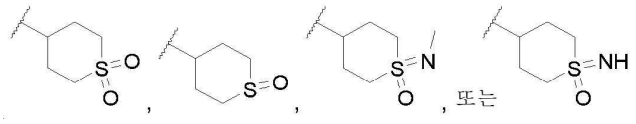
여기서

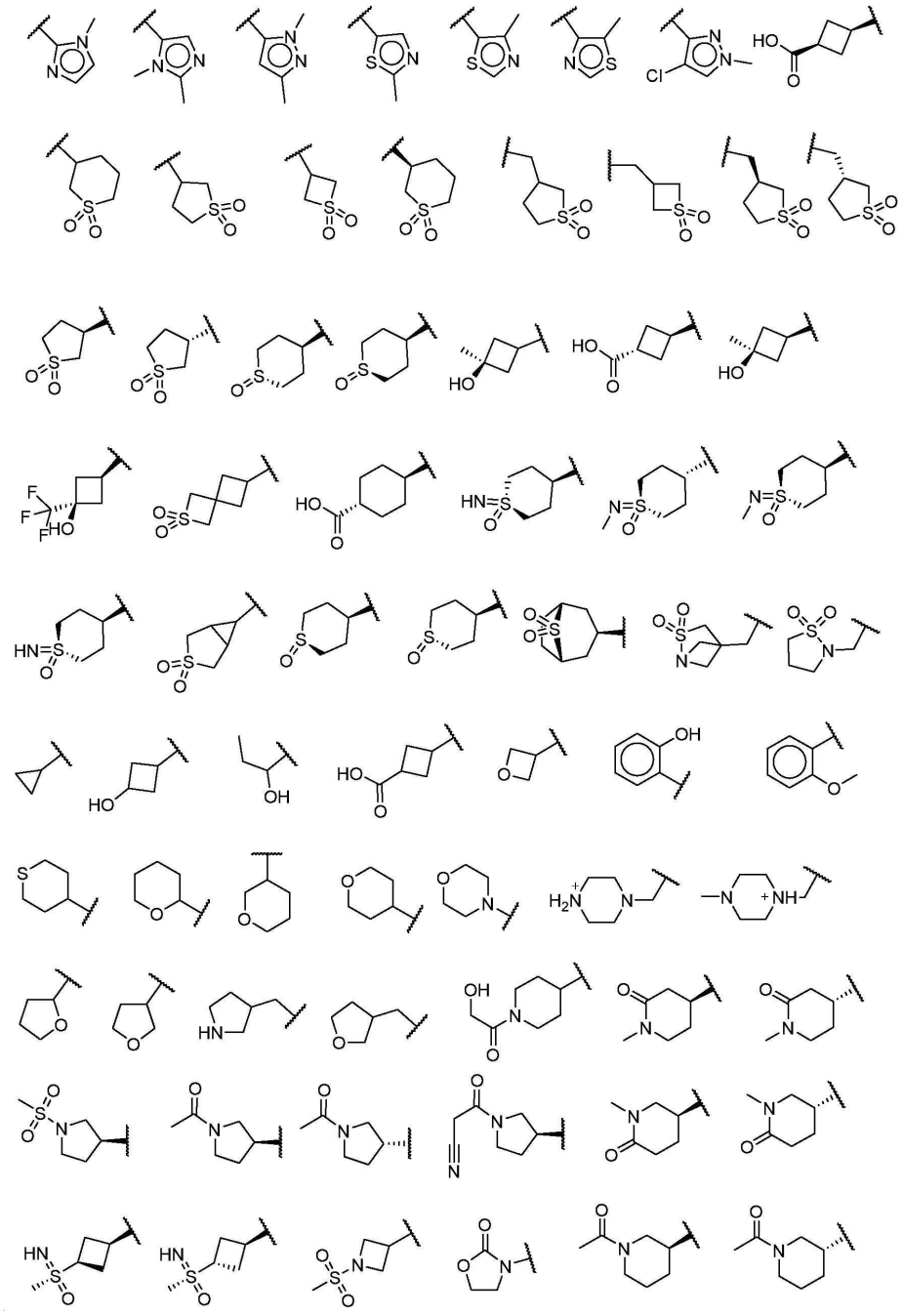
Q는 N 또는 CR^a이되, 여기서 R^a는 수소, OH, 알킬, 알콕시로부터 선택되고;

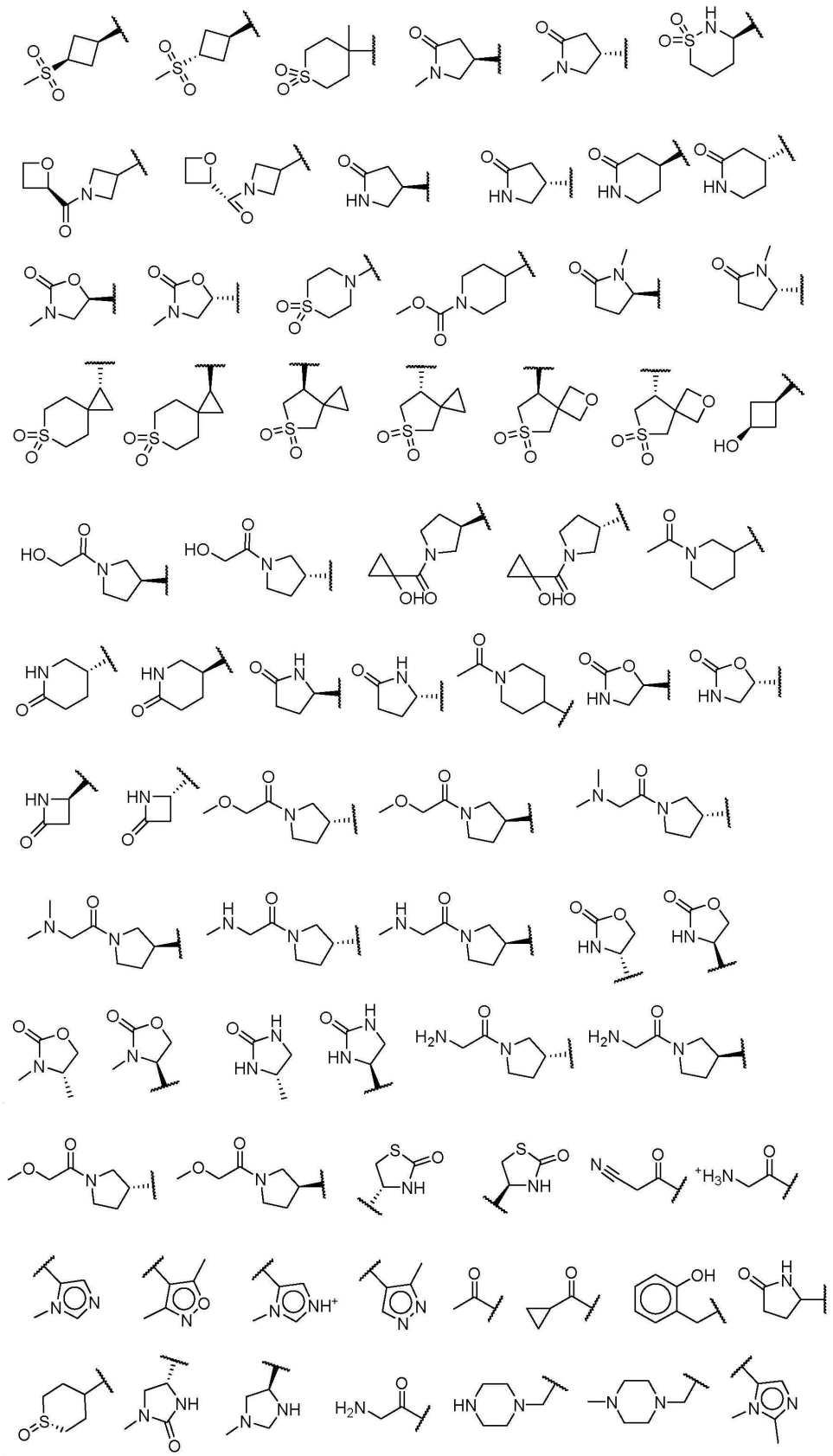
X, Y 및 Z는 N 또는 CR^b로부터 각각 독립적으로 선택되되, 여기서 R^b는 수소, 알콕시, 알킬, 할로 알킬, 할로겐으로부터 선택되고;

V는 CO, SO 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되되: 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬; 하이드록실, 니트릴, 옥소, 아미노, 아미노알킬 및/또는 디옥소, 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일 또는 다음의 구조 중 하나로 임의로 치환된, N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 4-7 원 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리:


, 또는 다음의 구조 중 어느 하나:





여기서 전술한 탄화수소 기 각각은 할로겐, 하이드록실, 니트릴 또는 C1-4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있고;

R^2는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^1 및 R^2는 함께 4-7 원 고리; 특히 옥소, 아미노, 아미노알킬, 설폭사이드, 설폭사이드 이민, 설포닐, 알킬 설

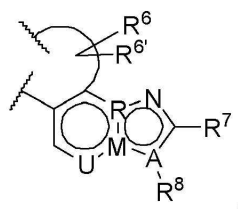
폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일로 임의로 치환된, N 또는 O로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

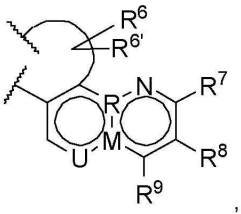
R^3는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^4 및 R^5는 다음으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되되: 수소, C1-3 알킬, 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐, 임의로 여기서 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, 시아노, 아민, 디플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는, 피롤릴, 페닐, 피리미디닐, 피라지디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐과 융합되거나;

R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 하나 이상의 헤테로원자, 특히 질소, 및 임의로 추가적인 헤테로원자, 예컨대, 질소 또는 산소를 함유하는 비-방향족 헤테로사이클릭 4-8 원 고리를 형성하고; 여기서 고리는 할로겐, 니트릴, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 아미닐 또는 트리플루오로메틸, 피라지디닐 또는 피리미디닐로 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지디닐, 피리미디닐과 융합되되, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된, 추가의 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원과 임의로 융합되거나: C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 니트로, 시아노, 하이드록실 또는 할로겐; 또는

R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 구조 중 하나를 형성하고:



, 또는


,

M, R 및 A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 M 및 R은 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, A는 C이고;

U는 N 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되고;

R^6 및 $R^{6'}$은 수소, 할로겐 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, C1-3 알킬 알콕시, 하이드록실, 알킬 하이드록실, 아미노 알킬, C1-3 알킬 아미노 알킬, 3차 아미닐, 사이클릭 아미닐, 스피로사이클릭 아미닐, C1-2 알킬-4-6 포화 헤테로사이클릭 아미닐, CO-2 알킬 옥세탄, CO-2 알킬 옥솔란, CO-2 알킬 아제티디닐 또는 CO-2 알킬 피롤리디닐, C1-3 카복실, C1-3 할로알킬, 메틸아세틸 (OAc) 또는 에타노에이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

대안적으로, $R^{6'}$ 및 R^6은 함께 산소를 함유하는 C3-5 원 포화 고리 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리를 형성하고;

R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택됨.

청구항 30

제29항에 있어서,

Q가 N이고, V가 CO이거나; Q가 CR^a이되, 여기서 R^a가 수소, 하이드록실 또는 메톡시이고, V가 CO인, 약학 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서,

X, Y 및 Z가 CH이거나; X 및 Y 중 하나가 CF이고, X 및 Y 중 다른 하나가 CH이고, Z가 CH인, 약학 조성물.

청구항 32

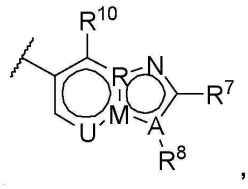
제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2가 메틸이고/이거나, R^3가 CF_2CH_3, CF_2H 또는 CF_3인, 약학 조성물.

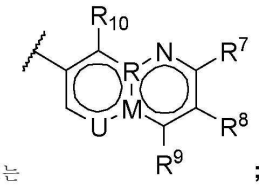
청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5가 수소 또는 메틸이고, R^4가 다음의 구조 중 하나로부터 선택되는, 약학 조성물:



,또는



;

여기서

M, R 및 A가 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

U가 N, S 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c가 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되고;

R^7이 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8 및 R^9은 존재하는 경우 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{10}이 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 하이드록시 알킬, 할로겐, 아미드, C3-5 원 포화 고리 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 상기 고리는 OMe 또는 할로겐으로 임의로 치환됨.

청구항 34

제33항에 있어서,

M 및 R이 N 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; A가 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 바람직하게는 A가 C인, 약학 조성물.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서,

X, Y 및 Z 중 2 개 이상이 C이고/이거나;

R^7이 염소, 불소 또는 메톡시이고/이거나;

U 및 M이 N이고, R 및 A가 C이고/이거나;

R^7이 염소이고, U 및 M이 N이고, R 및 A가 C이고/이거나;

R^7이 메톡시이고, U가 N이고, R 및 M이 C인, 약학 조성물.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

R^8 및 R^9이 수소, 메틸, 하이드록실, 메톡시 또는 염소로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R^8 및 R^9이 수소인, 약학 조성물.

청구항 37

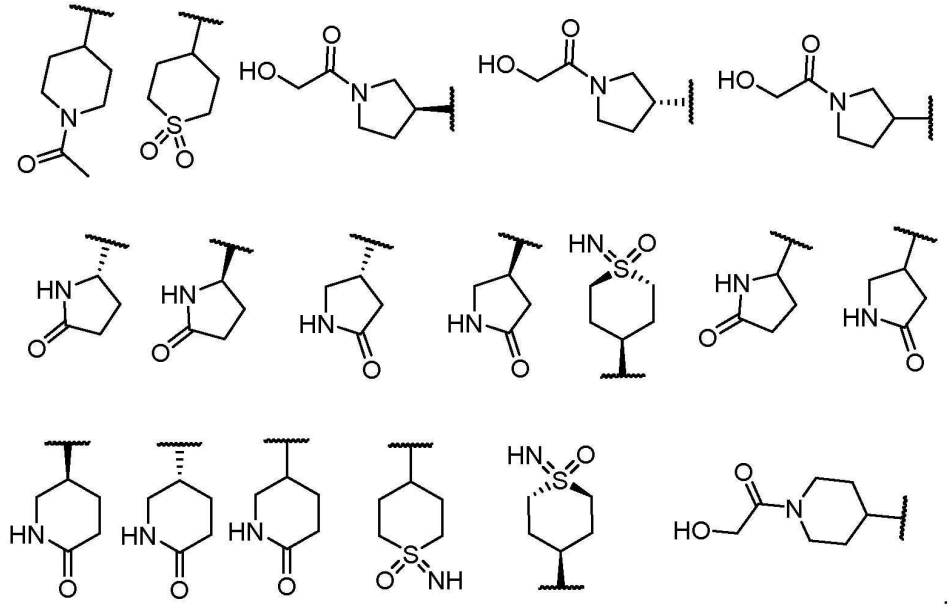
제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{10}이 $CHOMeCH_3$, $CHOHCH_3$, $COCH_3$, CH_2OCH_3, CH_2O사이클로프로필, $CHNH_2CH_3$, $CHNHMeCH_3$, $CHNMe_2CH_3$, CO-아지리딘 아미드, 사이클로프로필, 테트라하이드로퓨란 또는 옥세탄으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 상기 사이클로프로필, 테트라하이드로퓨란 또는 옥세탄이 OMe 또는 불소로 임의로 치환되는, 약학 조성물.

청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

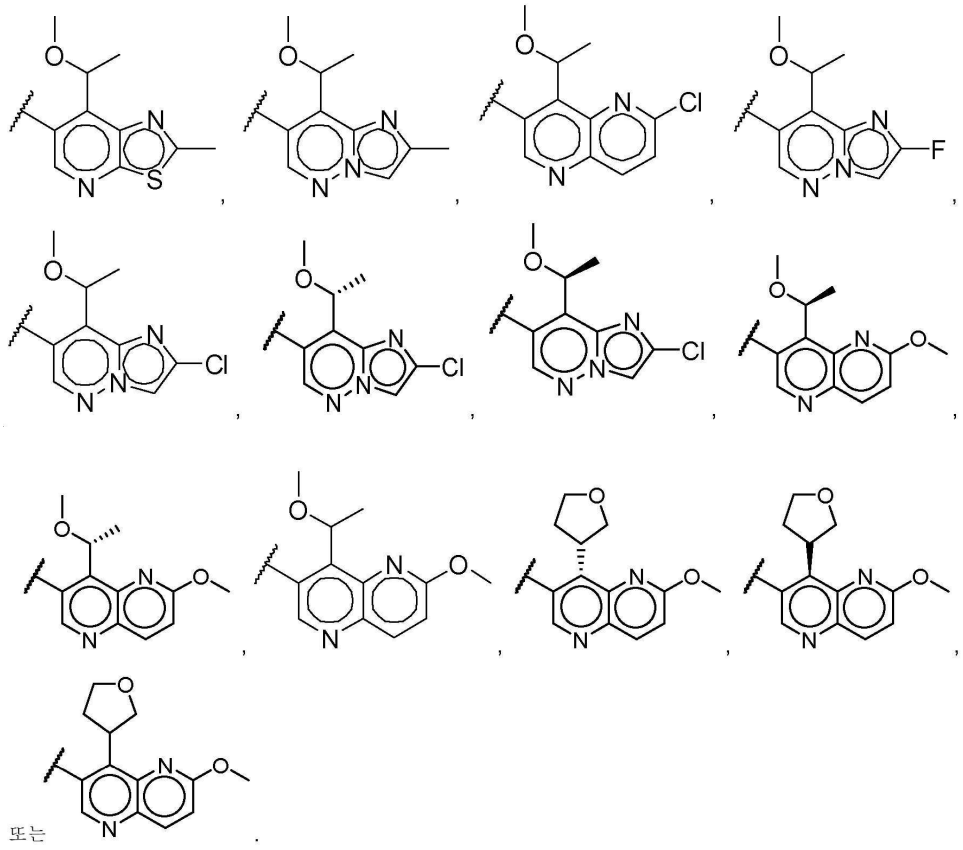
R^1이 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물:



청구항 39

제33항 내지 제38항에 있어서,

R^4가 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물:



또는 .

청구항 40

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

U가 N이고/이거나, R이 N이거나;

U가 N 또는 CR^c로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 41

제29항 내지 제32항 또는 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및 $R^{6'}$이 둘 모두 메틸이거나;

R^6가 메틸 또는 CH_2OMe이고, $R^{6'}$이 H이거나;

R^6 및 $R^{6'}$이 둘 모두 H인, 약학 조성물.

청구항 42

제29항 내지 제32항, 제40항 또는 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7이 불소, 염소, 메틸 또는 메톡시로부터 선택되고/되거나;

R^8 및 R^9이 수소, 하이드록실, 불소 또는 염소로부터 각각 독립적으로 선택되고/되거나;

R^8이 염소 또는 수소이고, R^9이 H인, 약학 조성물.

청구항 43

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및/또는 $R^{6'}$이 수소, 불소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 하이드록실, CH_2OH, CH_2OMe, CH_2NHMe 및 $CH_2N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되; 바람직하게는 여기서 R^6 및 $R^{6'}$ 중 하나가 벤질 위치에 설치되는, 약학 조성물.

청구항 44

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

U가 N이고/이거나, R 및 M 중 하나가 N이고, 다른 하나가 C인, 약학 조성물.

청구항 45

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

R 및 M이 N 또는 C로부터 각각 독립적으로 선택되는, 약학 조성물.

청구항 46

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 S 또는 C로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 47

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 S이고, M 및 R이 C인, 약학 조성물.

청구항 48

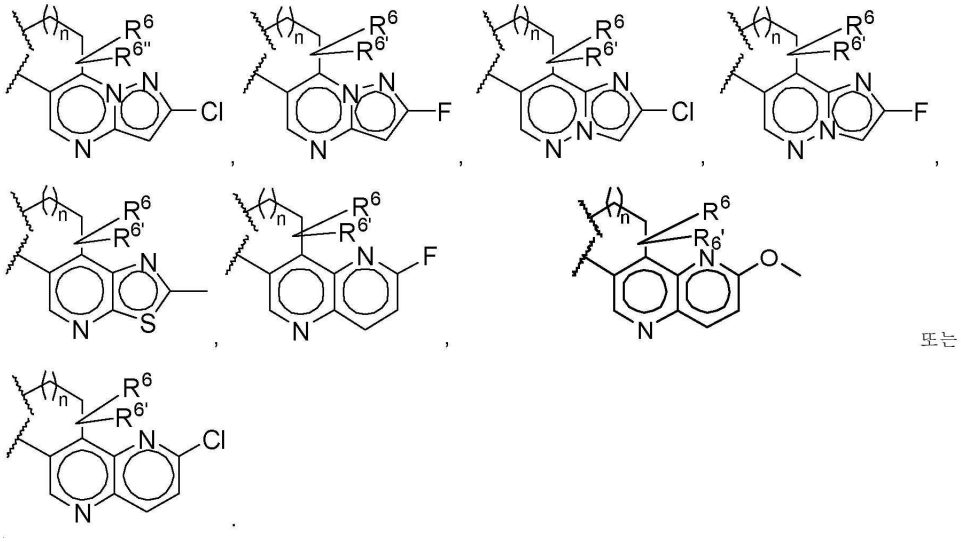
제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3가 할로알킬, 트리할로알킬 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 49

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^5가 함께 다음의 트리사이클릭 구조 중 어느 하나를 형성하는, 약학 조성물:



또는

청구항 50

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및/또는 $R^{6'}$이 수소, 메틸, 불소, 메톡시, CH_2OMe, CH_2NHMe, $CH_2NH(Me)_2$), CH_2-아제티디닐, CH_2-피롤리디닐 또는 CH_2-모르폴리닐 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R^6 및 $R^{6'}$이 함께 사이클로프로필, 옥세탄 또는 테트라하이드로퓨란을 형성하는, 약학 조성물.

청구항 51

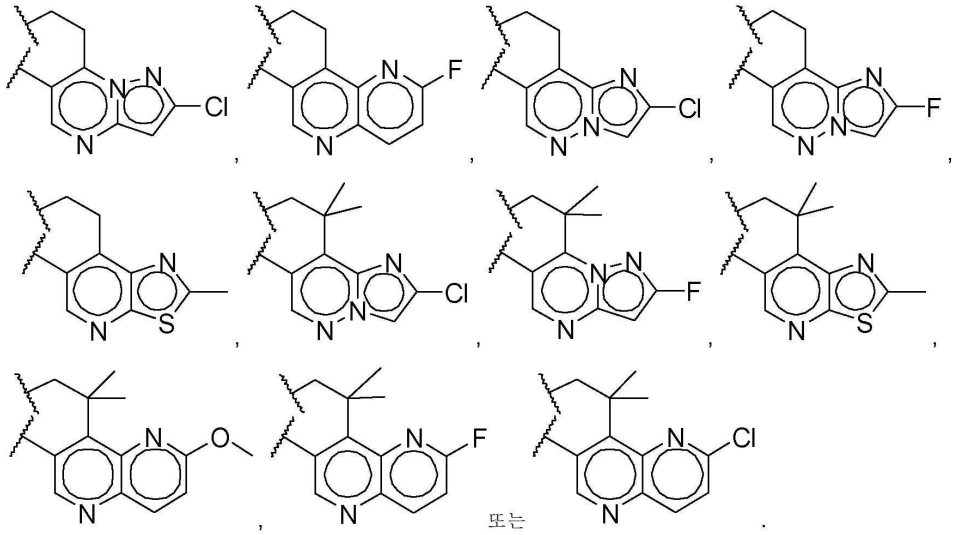
제50항에 있어서,

R^6 및/또는 $R^{6'}$이 H 또는 Me로부터 선택되고, 임의로 n이 2인, 약학 조성물.

청구항 52

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 및 R^5가 함께 다음의 트리사이클릭 구조 중 어느 하나를 형성하는, 약학 조성물:



청구항 53

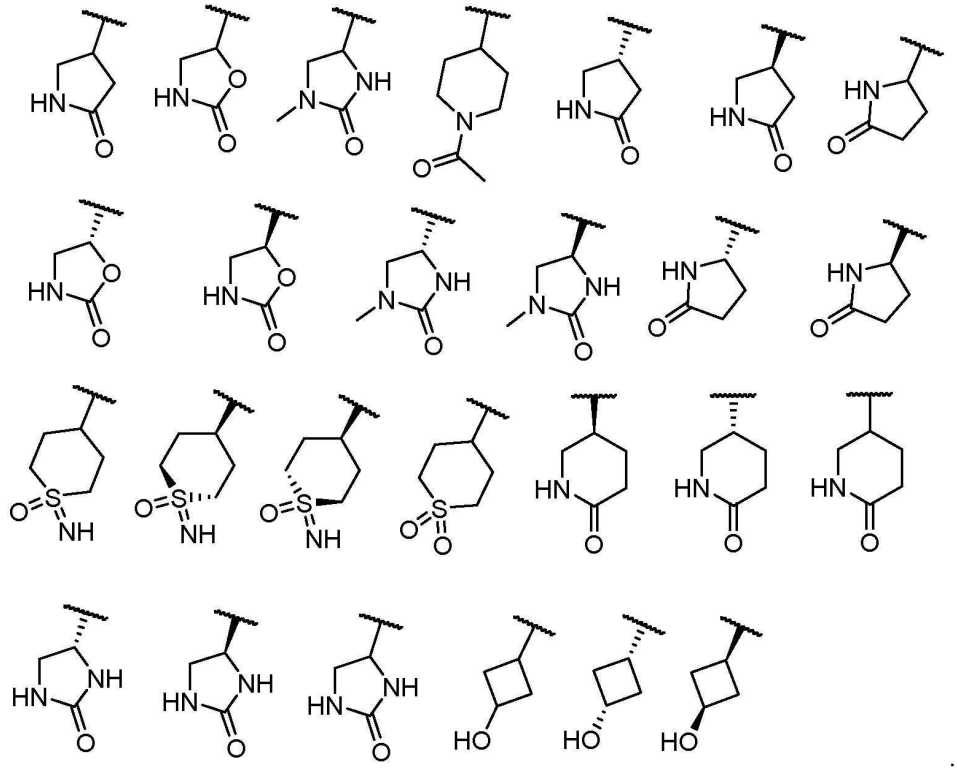
제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6가 Me, OMe, CH_2OMe 및 OH로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{6'}$이 수소인, 약학 조성물.

청구항 54

제29항 내지 제32항 또는 제40항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이 CH_2OH, CH_2CN 또는 에틸로부터 선택되거나; 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물:



청구항 55

다음으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사물질, 또는 이들의 조합, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학 조성물:

(i) 표 1에 나타낸 화합물 군;

(ii) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 250 nM을 갖는 표 1의 화합물 군;

(iii) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 200 nM을 갖는 표 1의 화합물 군;

(iv) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 150 nM을 갖는 표 1의 화합물 군;

(v) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 100 nM을 갖는 표 1의 화합물 군;

(vi) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 50 nM을 갖는 표 1의 화합물 군; 또는

(vii) Malt-1에 대한 IC50 ≤ 25 nM을 갖는 표 1의 화합물 군.

청구항 56

실시예 1 내지 295의 화합물 중 어느 하나로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사물질, 또는 이들의 조합, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 57

제1항 내지 제28항, 또는 제29항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료에서의 용도를 위한, 화합물 또는 약학 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서,

상기 장애 또는 질환이 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군 및 전신성 홍반성 루푸스 또는 혈관염 병태, 만성 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종 및 기타 B 세포 림프종을 포함한 조혈 기원 암 또는 고형 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도를 위한, 화합물 또는 약학 조성물.

청구항 59

제1항 내지 제28항, 제57항 또는 제58항, 제29항 내지 제56항, 또는 제57항 또는 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 MALT-1의 억제제인, 화합물, 용도를 위한 화합물, 약학 조성물, 또는 용도를 위한 약학 조성물.

청구항 60

제57항 내지 제59항, 또는 제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용도가 화합물을 경구로, 국부적으로, 흡입에 의해, 비강 투여에 의해, 또는 정맥내, 복강내, 피하 또는 근육내 주사에 의해 전신적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법에서의 것인, 용도를 위한 화합물 또는 용도를 위한 약학 조성물.

청구항 61

제57항 내지 제60항, 또는 제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용도가 화학식 (I) 및/또는 화학식 (II)에 따른 화합물을 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 방법에서의 것인, 용도를 위한 화합물 또는 용도를 위한 약학 조성물.

청구항 62

제57항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 단계가 화학식 (I) 및/또는 화학식 (II)에 따른 화합물을 하나 이상의 추가적인 치료제와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하는 것을 포함하는, 용도를 위한 화합물 또는 용도를 위한 약학 조성물.

청구항 63

제57항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (I) 및/또는 화학식 (II)의 화합물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 유효량은 대상체의 혈액에서 약 500 nM 내지 약 10 μM인, 용도를 위한 화합물 또는 용도를 위한 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **기술 분야**

[0002] 본 개시내용은 MALT-1 단백질분해 및/또는 자가단백질분해 활성을 조정할 수 있는 신규 화합물에 관한 것이다. 이러한 단백질분해 및/또는 자가단백질분해 활성은 본원에 기재된 화합물에 의해 억제될 수 있다. 본 발명은 추가로 화합물의 합성 및 MALT-1 조정이 유익할 수 있는 질환 또는 장애에서의 의약으로서의 이의 용도를 기재한다.

배 경 기 술

[0003] 면역 반응에 영향을 미치는 파라카스파제, MALT-1 (점막-연관된 림프 조직 림프종 전좌 단백질-1로서 또한 지칭됨)의 관여는 예를 들어, Jaworski *et al.*, (2016), Cell Mol Life Science, 73, 459-473 및 Demeyer et al., (2016), Trends Mol. Med., 22:135-150에 기재되어 있다.

[0004] MALT-1은 B-세포 및 T-세포 수용체를 포함하는 면역 수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 이용한 세포 표면 수용체의 활성화 시 형성되는 CBM 단백질 복합체의 활성 서브유닛이다. CBM 복합체는 다음의 3 개의 단백질 또는 서브유닛으로 이루어진다: CARD 11 (카스파제 동원 도메인 패밀리 구성원 11; 막-연관된 구아닐레이트 키나제-유사 도메인-함유 단백질 1), BCL10 (B-세포 CLL/림프종 10) 및 MALT-1. MALT-1은 스캐폴딩 및 프로테

아제 기능 둘 모두를 통해 NF-kB 시그널링에 필수적인 역할을 한다. 활성화 이후, Malt1은 CBM 복합체에서 스캐폴드로서 역할을 하여, TRAF6를 동원하며, 이는 결과적으로 IkK (I-카파B 키나제)의 동원 및 활성화, 및 IkB NF-kB 억제제인 IkB의 분해를 야기한다. 추가로, MALT-1은 NFκB 시그널링의 음성 조절자, 예컨대, RelB, A20 또는 CYLD를 절단하여 불활성화하는 시스테인 프로테아제로서의 기능으로 NFκB 시그널링에 영향을 미친다 (Jaworski *et al.*, (2016), Cell Mol Life Science, 73, 459-473). NF-kB 시그널링에서의 역할 외에도, MALT1 프로테아제는 엔도리보뉴클레아제인 Regnase-1 및 Roquin을 절단하고, 활성화된 T-세포에서 mRNA의 안정성을 증가시킨다 (Meininger and Krappmann Biol. Chem. 2016; 397(12): 1315-1333).

[0005] MALT-1은 NFκB 시그널링 경로의 주요 매개체이므로, 본 발명자들은 이것이 많은 질환 또는 장애에 대한 유용한 약물 표적이 될 수 있다고 간주한다. MALT-1 조정으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애는 예를 들어, 자가면역 장애 및 염증성 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군 및 전신성 홍반성 루푸스 또는 혈관염 병태, 만성 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종 및 기타 B 세포 림프종을 포함하는 조혈 기원의 암 또는 고형 종양이다.

[0006] 현재까지, MALT-1을 조정하기 위해 제안된 화합물은 소수에 불과하다: 예를 들어, WO2017/081641, WO2015/181747 및 WO2018/119036은 MALT-1을 조정할 수 있는 피라졸로 피리미딘 및 피라졸로 유도체를 기재한다. WO2020/111087은 우레아 코어 스캐폴드를 포함하는 MALT-1 억제제를 기재한다. 요약은 다음의 검토에서 제공된다: Isabel Hamp, Thomas J. O'Neill, Oliver Plettenburg & Daniel Krappmann (2021) A patent review of MALT1 inhibitors (2013-present), *Expert Opinion on Therapeutic Patents*.

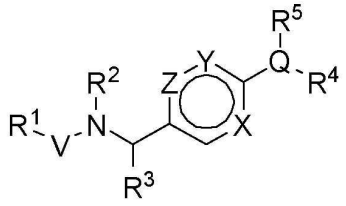
[0007] 현재까지 MALT-1의 억제에 기반하여 이용가능한 효과적이고 승인된 의학적 치료법은 없다.

[0008] 본 발명은 위의 관찰을 염두에 두고 고안되었다.

발명의 내용

[0009] **발명의 요약**

[0010] 발명의 일 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사물질, 또는 이들의 조합이 제공된다:



[0011] (I),

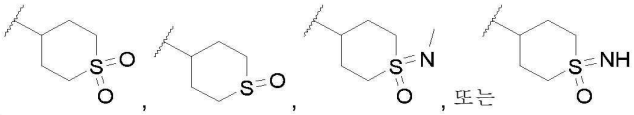
[0012] 여기서

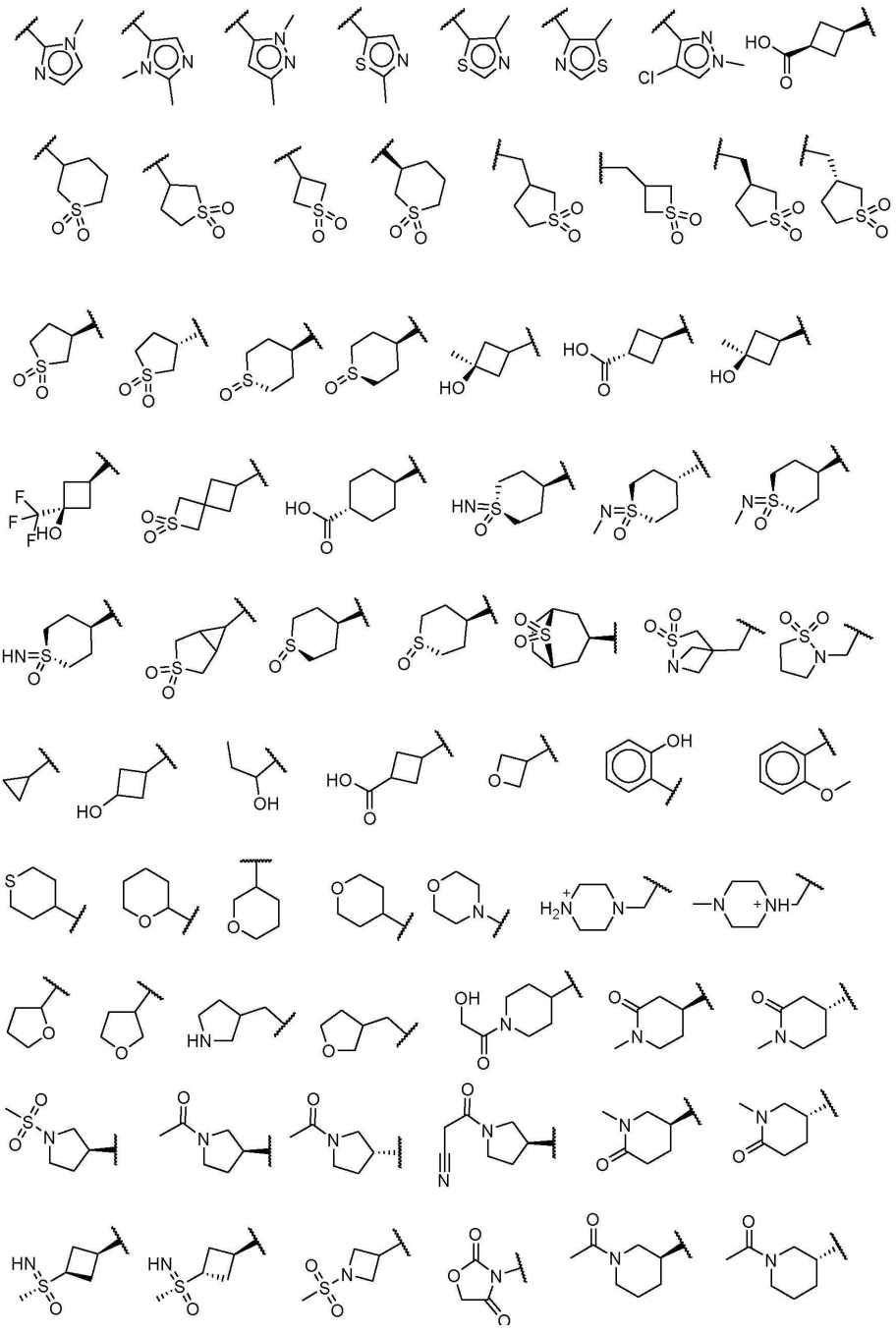
[0013] Q는 N 또는 CR^a이되, 여기서 R^a는 수소, OH, 알킬, 알콕시로부터 선택되고;

[0014] X, Y 및 Z는 N 또는 CR^b로부터 각각 독립적으로 선택되되, 여기서 R^b는 수소, 알콕시, 알킬, 할로 알킬, 할로겐으로부터 선택되고;

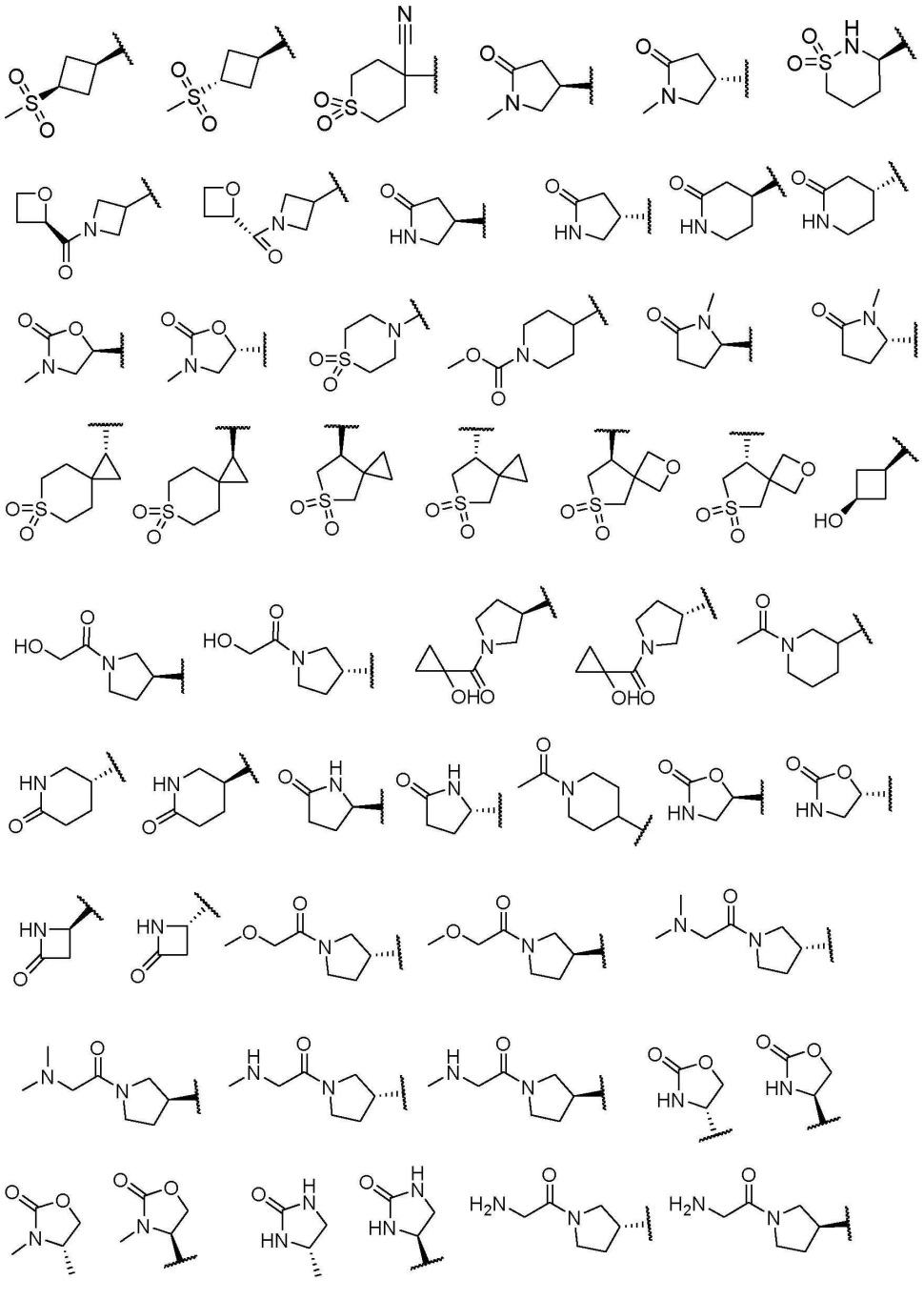
[0015] V는 CO, SO 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되되: 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬; 하이드록실, 니트릴, 옥소, 아미노, 아미노알킬 및/또는 디옥소, 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일 또는 다음의 구조 중 하나로 임의로 치환된, N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 4-7 원 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리:

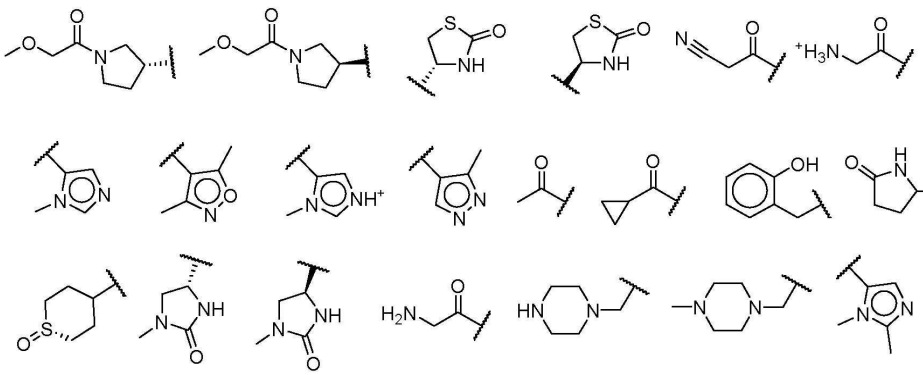
[0017]  , 또는 다음의 구조 중 어느 하나: 구조:



[0018]



[0019]



[0020]

[0021] 여기서 전술한 탄화수소 기 각각은 할로겐, 하이드록실, 니트릴 또는 C1-4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있고;

[0022] R^2는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

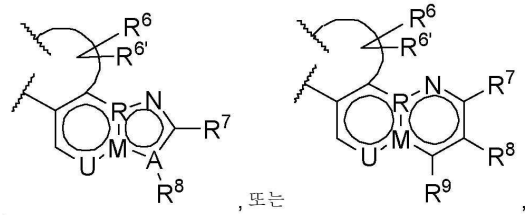
[0023] R^1 및 R^2는 함께 4-7 원 고리; 특히 옥소, 아미노, 아미노알킬, 설폭사이드, 설폭사이드 이민, 설포닐, 알킬 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일로 임의로 치환된, N 또는 O로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0024] R^3는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0025] R^4 및 R^5는 다음으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되되: 수소, C1-3 알킬, 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐, 임의로 여기서 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, 시아노, 아민, 디플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는, 피롤릴, 페닐, 피리미디닐, 피라지디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐과 융합되거나;

[0026] R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 하나 이상의 헤테로원자, 특히 질소, 및 임의로 추가적인 헤테로원자, 예컨대, 질소 또는 산소를 함유하는 비-방향족 헤테로사이클릭 4-8 원 고리를 형성하고; 여기서 고리는 할로겐, 니트릴, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 아미닐 또는 트리플루오로메틸, 피라지디닐 또는 피리미디닐로 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지디닐, 피리미디닐과 융합되되, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된, 추가의 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원과 임의로 융합되거나: C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 니트로, 시아노, 하이드록실 또는 할로겐;

[0027] R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 구조 중 하나를 형성하고:

[0028] 

,

[0029] M, R 및 A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 M 및 R은 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, A는 C이고;

[0030] U는 N 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되고;

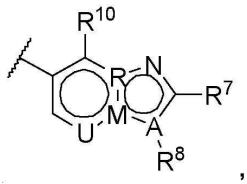
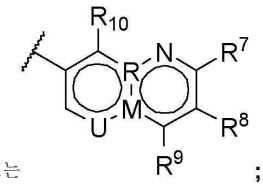
[0031] R^6 및 $R^{6'}$은 수소, 할로겐 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, C1-3 알킬 알콕시, 하이드록실, 알킬 하이드록실, 아미노 알킬, C1-3 알킬 아미노 알킬, 3차 아미닐, 사이클릭 아미닐, 스피로사이클릭 아미닐, C1-2 알킬-4-6 포화 헤테로사이클릭 아미닐, CO-2 알킬 옥세탄, CO-2 알킬 옥솔란, CO-2 알킬 아제티디닐 또는 CO-2 알킬 피롤리디닐, C1-3 카복실, C1-3 할로알킬, 메틸아세틸 (OAc) 또는 에타노에이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0032] 대안적으로, $R^{6'}$ 및 R^6은 함께 산소를 함유하는 C3-5 원 포화 고리 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[0033] R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0034] R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택됨.

[0035] R^5가 수소 또는 메틸인 실시양태에서, R^4는 다음의 구조 중 하나로부터 선택될 수 있다:

[0036]  , 또는  ;

[0037] 여기서

[0038] M, R 및 A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0039] U는 N, S 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되고; 적합하게는 X, Y 및 Z 중 2 개 이상은 C이고;

[0040] R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0042] R^{10}은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 하이드록시 알킬, 할로겐, 아미드, C3-5 원 포화 고리 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0043] 다른 양태에서, 표 1에 나타낸 화합물의 군으로부터 선택된 화합물이 제공된다. 실시양태에서, 화합물은 Malt-1에 대한 IC50이 ≤ 250 nM, ≤ 200 nM, ≤ 150 nM, ≤ 100 nM, ≤ 50 nM, 또는 ≤ 25 nM인 표 1의 화합물 군으로부터 선택될 수 있다. 다른 양태 및 실시양태에서, 화합물은 실시예 1 내지 295의 화합물 중 어느 하나로부터 선택될 수 있다.

[0044] 다른 양태에서, 발명은 본 개시내용에 따른 화합물을 포함하는, 약학 조성물을 제공한다.

[0045] 또 다른 양태에서, 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환 (특히 자가면역 장애 및 염증성 질환)을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 방법은 본 개시내용에 따른 화합물 또는 약학 조성물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0046] 다른 양태에서, 자가면역 장애 및/또는 염증성 질환 및/또는 종양학적 질환 및/또는 암의 치료에 사용하기 위한 본 개시내용에 따른 화합물, 또는 본 개시내용에 따른 약학 조성물이 제공된다. 예를 들어, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애 또는 질환을 치료하는 데 사용하기 위함: 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군 및 전신성 홍반성 루푸스 또는 혈관염 병태, 만성 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종 및 기타 B 세포 림프종을 포함하는 조혈 기원의 암 또는 고형 종양.

[0047] 본 개시내용의 범주 내에서, 이전 단락, 청구범위 및/또는 다음의 설명 및 도면, 및 특히 이들의 개별 특징에 제시된 다양한 양태, 실시양태, 실시예 및 대안이 독립적으로 또는 임의의 조합으로 취해질 수 있는 것으로 명백히 의도된다. 독립적으로 또는 조합하여 복용한다. 즉, 모든 실시양태 및/또는 임의의 실시양태의 특징은 이러한 특징이 양립할 수 없는 경우가 아니라면 임의의 방식 및/또는 조합으로 조합될 수 있다. 보다 특히, 임의의 양태의 임의의 실시양태가 임의의 다른 양태의 실시양태를 형성할 수 있고 이러한 모든 조합이 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 구체적으로 의도된다. 출원인은 원래 청구된 방식으로 청구되지 않았더라도 임의의 다른 청구범위의 임의의 특징에 종속 및/또는 통합하기 위해 임의의 원래 제출된 청구범위를 수정할 수 있는 권리를 포함하여, 원래 제출된 청구범위를 바꾸거나 이에 따라 임의의 새로운 청구범위를 제출할 수 있는 권리를 보유한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 본원은 화합물 및 조성물 (예컨대, 유기 분자, 연구 도구, 약학 제형 및 치료제); 개시내용의 화합물 및 조성물에 대한 용도 (생체외 및 생체내); 뿐만 아니라 진단적, 치료적 또는 연구용 적용에 관계없이 상응하는 방법을

기재한다. 개시내용의 화합물의 화학적 합성 및 생물학적 테스트가 또한 기재된다. 유익하게는, 화합물, 조성물, 용도 및 방법은 동물, 예컨대, 인간의 질환 또는 장애에 대한 연구 및/또는 이의 치료에 유용성을 갖는다. MALT-1 조정으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애는 예를 들어, 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군 및 전신성 홍반성 루푸스 또는 혈관염 병태, 만성 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종 및 기타 B 세포 림프종을 포함한 조혈 기원 암 또는 고형 종양을 포함한다.

[0049] 그러나, 화합물은 또한 또는 대안적으로 원하는 바와 같이, 하나 이상의 개선된 유익한 약물 특성을 가질 수 있는 추가 유도체의 선택, 스크리닝 및 발달을 위한 리드 분자로서 유용할 수 있다. 이러한 추가의 선택 및 스크리닝은 예컨대, 그 전체가 참조로 본원에 원용되는, 출원인의 이전에 공개된 특허 출원 WO 2011/061548에 기재된 독점적 계산론적 진화 알고리즘을 사용하여 수행될 수 있다.

[0050] 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물의 염, 용매화물 및 기능적 유도체를 포함한다. 이들 화합물은 MALT-1 조정으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애, 예컨대, 본원에서 식별된 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0051] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 (예컨대, 유기, 물리 또는 이론 화학; 생화학 및 분자 생물학에서) 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0052] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 실시는 당업자의 역량 내에 있는 화학 및 화학적 방법, 생화학, 분자 생물학, 약학 제형, 및 환자를 위한 전달 및 치료 양생법에서 종래의 기술을 사용한다. 이러한 기술은 또한 본원에 인용된 문헌에 기재되어 있다. 본 개시내용에 인용된 모든 문서는 그 전체가 참조로 본원에 원용된다.

[0053] 발명의 상세한 설명을 제시하기 전에, 개시내용의 이해를 도울 것인 다수의 정의가 제공된다.

[0054] 본 개시내용에 따르면, 용어 '분자' 또는 '분자들'은 용어 '화합물' 또는 '화합물들' 및 때때로 용어 '화학 구조'와 상호교환적으로 사용된다. 용어 '약물'은 전형적으로 의학적 유의성의 알려진 또는 예측되는 생리학적 활성 또는 생체외 활성을 갖지만; 이러한 특질 및 품질은 개시내용의 분자 또는 화합물에서 배제되지 않는 약학, 약학 조성물 또는 의약 등의 맥락에서 사용된다. 따라서, 용어 '약물'은 대안적인 용어 및 어구 '치료 (제)', '약 (제)' 및 '활성 (제)'와 상호교환적으로 사용된다. 개시내용에 따른 치료제는 또한 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물 및 약학 제형을 포함한다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "화합물"은 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 및 묘사된 구조의 동위원소 농축된 변이체를 포함하는 것을 의미한다. 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 본원에서 명칭 또는 구조로 식별되는 화합물은 달리 명시되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 이의 구조가 원자의 배열에서 현저하게 상이하지만 쉽고 신속한 평형 상태로 존재하는 화합물을 지칭하며, 본원에 제공된 화합물이 상이한 호변이성질체로서 묘사될 수 있고, 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 호변이성질체 형태는 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 의도되고, 화합물의 명칭은 임의의 호변이성질체를 배제하지 않음을 이해해야 한다.

[0056] 본원에 제공된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으므로, 이성질체의 혼합물, 예컨대, 라세미 혼합물로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 제조 및 단리될 수 있음을 이해할 것이다.

[0057] 본원에 제공된 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비자연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 즉, 원자는 특히 화학식 (I) 또는 (II)에 따른 화합물과 관련하여 언급되는 경우, 자연적으로 풍부하거나 동위원소적으로 풍부한 형태로, 자연적으로 발생하거나 합성적으로 생산된 해당 원자의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 수소가 언급되는 경우, ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 탄소가 언급되는 경우, ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 질소가 언급되는 경우, ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 산소가 언급되는 경우, ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 플루오로가 언급되는 경우, ^{18}F, ^{19}F 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자가 구체적으로 중수소 (^{2}H)로 대체된 중수소알킬 및 중수소알콕시 기에서. 전술한 동위원소 중 일부가 방사성이므로, 본원에 제공된 화합물은 또한 방사성 화합물을 포함하는, 하나 이상의 원자의 하나 이상의 동위원소를 갖는 화합물 및 이들의 혼합물을 포함하며, 여기서 하나 이상의 비-방사성 원자는 이의 방사성

농축된 동위원소 중 하나로 대체된다. 방사성표지된 화합물은 치료제, 예컨대, 암 치료제, 연구 시약, 예컨대, 검정 시약 및 진단제, 예컨대, 생체내 영상화제로서 유용하다. 방사성이든 아니든, 본원에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변이는 본 개시내용의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0058] 개시내용의 화합물의 전구약물 및 용매화물은 또한 개시내용의 범주 내에 포함된다. 용어 '전구약물'은 개시내용의 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 에스테르를 산출하기 위해 생체내에서 변환되는 화합물 (예컨대, 약물 전구체)을 의미한다. 변환은 다양한 메커니즘에 의해 (예컨대, 대사 또는 화학적 과정에 의해), 예컨대, 혈액에서 예컨대, 가수분해성 결합의 가수분해에 의해 발생할 수 있다 (Higuchi & Stella (1987), "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", *vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series;* (1987), "*Bioreversible Carriers in Drug Design*", Roche, ed., *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press* 참고*).* 따라서, 개시내용의 조성물 및 의약은 개시내용의 화합물의 전구약물을 포함할 수 있다. 일부 양태 및 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 그 자체가 생체내에서 대사되어 치료적으로 효과적인 화합물을 제공할 수 있는 전구약물이다. 예를 들어, 설폭사이드 전구약물은 생체내에서 치료적으로 활성인 설폰으로 대사될 수 있다 (Basarab G.S. *et al.*, (2008), *Bioorg Med Chem Lett*, 18(16),4716-4722; Gibhard L. *et al.*, (2008), *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(12),00261-18 참고).

[0059] 본 개시내용의 맥락에서, 용어 '개체', '대상체' 또는 '환자'는 의학적 (병리학적) 병태를 앓을 수 있고, 개시내용의 분자, 약학적 약물, 의학적 치료 또는 치료적 치료 양생법에 반응할 수 있는 동물을 나타내기 위해 상호교환적으로 사용된다. 동물은 적합하게는 포유류, 예컨대, 인간, 소, 양, 돼지, 개, 고양이, 박쥐, 마우스 또는 랫트이다. 특히, 대상체는 인간일 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 또는 완화적 조치를 지칭한다. 유익한 또는 원하는 임상 결과는 검출가능하거나 검출불가능하거나에 관계 없이, 질환 또는 장애 또는 병태와 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 완화, 질환의 정도의 약화, 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 질환의 상태, 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 상태 (예컨대, 질환의 하나 이상의 증상)의 호전 또는 완화, 및 관해 (부분적이든 전체적이든)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존에 비해 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "예방하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태의 전체적 또는 부분적 개시, 재발 또는 확산, 또는 이의 증상의 예방을 의미한다.

[0062] 용어 "할로"는 주기율표의 17족 할로겐 중 하나를 지칭한다. 특히, 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다. 바람직하게는, 용어는 불소 또는 염소를 지칭한다.

[0063] 용어 '알킬'은 1가의 임의로 치환된 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 임의의 수의 탄소 원자가 존재할 수 있지만, 전형적으로 알킬기의 탄소 원자의 수는 1 내지 약 20, 1 내지 약 12, 1 내지 약 6, 또는 1 내지 약 4 개일 수 있다. 유용하게는, 탄소 원자의 수가 표시되는 데, 예를 들어, C1-12 알킬 (또는 C_{1-12} 알킬)은 쇄에 1 내지 12 개의 탄소 원자를 함유하는 임의의 알킬기를 지칭한다. 알킬기는 직쇄 (즉, 선형), 분지쇄 또는 사이클릭일 수 있다. '저급 알킬'은 쇄에서의 1 내지 6 개의 탄소 원자의 알킬을 지칭하며, 1 내지 4 개의 탄소 원자 또는 1 내지 2 개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 따라서, 저급 알킬 라디칼의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 이소프로필, 이소부틸, 이소펜틸, 아밀 (C_5H_{11}), sec-부틸, tert-부틸, sec-아밀, tert-펜틸, 2-에틸부틸, 및 2,3-디메틸부틸 등을 포함한다. '고급 알킬'은 이들의 분지된 변이와 함께 n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-도데실, n-테트라데실, n-헥사데실, n-옥타데실, 및 n-에이코실 등을 포함하는 7 개의 탄소 및 위의 알킬을 지칭한다. 상기 4 내지 6 개의 탄소의 선형 탄소 쇄는 분지에 상주하는 임의의 탄소를 포함하지 않는 쇄 길이를 치징할 것인 반면, 분지형 쇄에서는 총 개수를 지칭할 것이다. 알킬 및 기타 기에 대한 임의적 치환기는 아래에 기재되어 있다.

[0064] 용어 '치환된'은 하나 이상의 수소 원자 (탄소 또는 헤테로원자에 부착됨)가 기존 상황 하에서 지정된 원자의 정상적인 원자가를 초과하지 않는 한, 표시된 치환기의 군으로부터의 선택으로 대체됨을 의미한다. 군은 본 발명의 범주 내에 속하는 화합물의 제조를 유의하게 방해하지 않는 위치에서 그리고 치환(들)이 화합물의 생물학적 활성 또는 구조적 안정성에 유의하게 유해한 영향을 미치지 않는다는 이해 하에 특정 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 치환기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. '안정한 화합물' 또는 '안정한 구조'는 반응 혼합물 및/또는 제형으로부터 효험있는 치료제로의 유용한 정도의 순도까지의 단리를 견딜 수 있을 정도로 충분히 견고한 화합물을 의미한다. '임의로 치환된'은 해당 기가 비치환되거나,

적어도 하나의 수소 원자가 특이적 치환기, 라디칼 또는 모이어티 중 하나로 대체됨을 의미한다.

[0065] 치환될 수 있는 (또는 임의로 치환될 수 있는) 본원에 기재된 임의의 라디칼/기/모이어티는 지정된 치환기의 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상 (예컨대, 1, 2, 3, 4 또는 5 개)의 치환기로 치환될 수 있다. 따라서, 치환기는 다음의 군으로부터 선택될 수 있다: 달리 나타내지 않는 한, 할로겐 (또는 '할로', 예컨대, F, Cl 및 Br), 하이드록실 (-OH), 아미노 또는 아미닐 ($-NH_2$), 티올 (-SH), 시아노 (-CN), (저급) 알킬, (저급) 알콕시, (저급) 알케닐, (저급) 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, (저급) 알킬티오, 옥소, 할로알킬, 하이드록시알킬, 니트로 ($-NO_2$), 포스페이트, 아지도 ($-N_3$), 알콕시카보닐, 카복시, 알킬카복시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설피닐, 알킬아미노설포닐, 아릴아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 카바모일, 알킬카바모일, 디알킬카바모일, 아릴카바모일, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬. 대안적으로, 치환기가 아릴 또는 다른 사이클릭 고리 시스템 상에 있는 경우, 2 개의 인접한 원자는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 기로 치환될 수 있다. 보다 적합하게는, 치환기는 다음으로부터 선택된다: 할로겐, 하이드록시, 아미노, 티올, 시아노, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알케닐, (C_1-C_6)알키닐, 아릴, 아릴(C_1-C_6)알킬, 아릴(C_1-C_6)알콕시, 헤테로아릴, (C_1-C_6)알킬티오, 옥소, 할로(C_1-C_6)알킬, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, 니트로, 포스페이트, 아지도, (C_1-C_6)알콕시카보닐, 카복시, (C_1-C_6)알킬카복시, (C_1-C_6)알킬아미노, 디(C_1-C_6)알킬아미노, 아미노(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬아미노(C_1-C_6)알킬, 디(C_1-C_6)알킬아미노(C_1-C_6)알킬, 티오(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬설포닐, 아릴설피닐, (C_1-C_6)알킬아미노설포닐, 아릴아미노설포닐, (C_1-C_6)알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 카바모일, (C_1-C_6)알킬카바모일, 디(C_1-C_6)알킬카바모일, 아릴카바모일, (C_1-C_6)알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, (C_1-C_6)사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬. 보다 더 적합하게는, 치환기는 다음 중 하나로부터 선택된다: 플루오로, 클로로, 브로모, 하이드록시, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)할로알킬, (C_1-C_6)알콕시, (C_5-C_6)아릴, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, (C_4-C_6)사이클로알킬, 4- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 시아노, (C_1-C_6)알킬티오, 아미노, -NH(알킬), -NH((C_1-C_6)사이클로알킬), -N((C_1-C_6)알킬)$_2$, -OC(O)-(C_1-C_6)알킬, -OC(O)-(C_5-C_6)아릴, -OC(O)-(C_1-C_6)사이클로알킬, 카복시 및 -C(O)O-(C_1-C_6)알킬. 가장 적합하게는, 치환기는 다음 중 하나 이상으로부터 선택되며: 플루오로, 클로로, 브로모, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_6)알킬 및 (C_1-C_6)알콕시, 여기서 알킬 및 알콕시는 하나 이상의 클로로로 임의로 치환된다. 특히 바람직한 치환기는 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시 및 에톡시이다.

[0066] 용어 '할로'는 클로로, 브로모, 아이오도 및 플루오로로부터 선정된 1가 할로겐 라디칼을 지칭한다. '할로겐화' 화합물은 하나 이상의 할로 치환기로 치환된 화합물이다. 바람직한 할로기는 F, Cl 및 Br이고, 가장 바람직한 것은 Cl이다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 -CN 라디칼을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록실"은 -OH 라디칼을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 탄소 원자에 부착된 "=O" 기를 지칭한다.

[0068] 용어 "C_1-C_6 할로알킬"은 각각의 발생에서 독립적으로 선정된 하나 이상의 할로겐 원자, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 치환된 탄화수소 쇄를 지칭한다. 할로겐 원자는 탄화수소 쇄 상의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 유사하게, C1-C3 할로알킬기는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄이다. 예를 들어, C_1-C_3 할로알킬은 클로로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 예컨대, 1-클로로에틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸, 예컨대, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예컨대, 1-플루오로메틸 및 2-플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예컨대, 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 트리플루오로프로필을 지칭할 수 있다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제미날(geminal)"은 분자 내의 동일한 원자에 부착된 치환기 원자 또는 기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비시날(vicinal)"은 분자 내의 인접한 원자에 부착된 치환기 원자 또는 기를 지칭한다. 치환기 원자 또는 기 사이의 입체화학적 관계는 시스, 트랜스일 수 있거나, 정의되지 않거나, 분해되지 않을 수 있다.

[0070] 본원에 사용되는 경우, 모 모이어티의 하나 이상의 치환기로의 치환과 관련하여 용어 '독립적으로'는 모 모이어

티가 나열된 치환기 중 임의의 것으로 개별적으로 또는 조합하여 치환될 수 있음을 의미하며, 임의의 수의 화학적으로 가능한 치환기가 사용될 수 있다. 실시양태 중 임의의 것에서, 기가 치환된 경우, 이는 최대 5 개, 최대 4 개, 최대 3 개 또는 1 개 및 2 개의 치환기를 함유할 수 있다. 비-제한적인 예로서, 유용한 치환기는 다음을 포함한다: 하나 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로 치환기로 독립적으로 치환된, 페닐 또는 피리딘, 예컨대, 클로로페닐, 디클로로페닐, 트리클로로페닐, 톨릴, 크실릴, 2-클로로-3-메틸페닐, 2,3-디클로로-4-메틸페닐 등.

[0071] "알킬렌" 또는 "알킬레닐"은 위에 정의된 바와 같은 알킬기로부터 수소 원자의 제거에 의해 수득된 이기능적 기를 의미한다. 알킬렌의 비-제한적인 예는 메틸렌, 에틸렌 및 프로필렌을 포함한다. '저급 알킬렌'은 쇄에 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌을 의미하며, 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 알킬렌기는 임의로 치환된다.

[0072] 용어 '알케닐'은 1가의 임의로 치환된 불포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 따라서, 알케닐은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (C=C)을 갖는다. 알케닐기의 탄소 원자의 수는 2 내지 약 20과 같이 표시될 수 있다. 예를 들어, C2-12 알케닐 (또는 C_{2-12} 알케닐)은 구조에 2 내지 12 개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 지칭한다. 알케닐기는 직쇄형 (즉, 선형), 분지형 쇄 또는 사이클릭일 수 있다. '저급 알케닐'은 1 내지 6 개의 탄소 원자의 알케닐을 지칭하며, 1 내지 4 개의 탄소 원자 또는 1 내지 2 개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 저급 알케닐 라디칼의 대표적인 예는 에테닐, 1-프로페닐, 1-부테닐, 1-펜테닐, 1-헥세닐, 이소프로페닐 및 이소부테닐 등을 포함한다. 고급 알케닐은 이의 분지형 변이와 함께, 7 개의 탄소 및 위의 알케닐, 예컨대, 1-헵테닐, 1-옥테닐, 1-노네닐, 1-데세닐, 1-도데세닐, 1-테트라데세닐, 1-헥사데세닐, 1-옥타데세닐 및 1-에이코세닐 등을 포함한다. 임의적 치환기는 다른 곳에 기재되어 있다.

[0073] '알케닐렌'은 위에 정의된 알케닐기로부터 수소의 제거에 의해 수득된 이기능적 기를 지칭한다. 알케닐렌의 비-제한적인 예는 -CH=CH-, $-C(CH_3)=CH-$ 및 $-CH=CHCH_2-$를 포함한다.

[0074] '알키닐' 및 '저급 알키닐'은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다는 점을 제외하면, 용어 '알케닐'과 유사하게 정의된다.

[0075] 용어 '알콕시'는 화학식 RO-의 1가 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐이다. 알콕시기는 본원에 기재된 임의적 치환기 중 임의의 것으로 임의로 치환될 수 있다. '저급 알콕시'는 화학식 RO-를 가지며, 여기서 R 기는 저급 알킬, 알케닐 또는 알키닐이다. 대표적인 알콕시 라디칼은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, n-부톡시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소프로폭시, 이소부톡시, 이소펜틸옥시, 아밀옥시, sec-부톡시, tert-부톡시 및 tert-펜틸옥시 등을 포함한다. 바람직한 알콕시기는 메톡시 및 에톡시이다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '아릴'은 5 내지 약 15 개의 탄소 원자; 및 바람직하게는 5 또는 6 개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 또는 비치환된 방향족 카보사이클릭 라디칼을 지칭한다. 아릴기는 단지 하나의 개별 탄소 고리를 가질 수 있거나, 하나 이상의 고리가 본질적으로 방향족인 하나 이상의 융합된 고리를 포함할 수 있다. '페닐'은 벤젠 고리로부터 수소 원자의 제거에 의해 형성된 라디칼이며, 치환되거나 비치환될 수 있다. 따라서, '페녹시' 기는 화학식 RO-의 라디칼이며, 여기서 R은 페닐 라디칼이다. '벤질'은 화학식 $R-CH_2-$의 라디칼이며, 여기서 R은 페닐이고, '벤질옥시'는 화학식 RO-의 라디칼이며, 여기서 R은 벤질이다. 아릴 라디칼의 비-제한적인 예는 페닐, 나프틸, 벤질, 바이페닐, 퓨라닐, 피리디닐, 인다닐, 안트라퀴놀릴, 테트라하이드로나프틸, 벤조산 라디칼, 및 퓨란-2-카복실산 라디칼 등을 포함한다.

[0077] '헤테로아릴' 기는 본원에서 고리 구조에서의 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자, 예컨대, 질소, 산소 또는 황으로 대체된 치환된 또는 비치환된 '아릴' 기로서 정의된다. 일반적으로, 헤테로아릴기는 하나 또는 2 개의 헤테로 원자를 함유한다. 바람직한 헤테로원자는 N이다. 예시적인 헤테로아릴기는 다음을 포함한다: 퓨란, 벤조퓨란, 이소벤조퓨란, 피롤, 인돌, 이소인돌, 티오펜, 벤조티오펜, 벤조[*c*]티오펜, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 피라졸, 인다졸, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 이속사졸, 벤즈이속사졸, 티아졸, 벤조티아졸, 피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피라진, 퀴녹살린, 아크리딘, 피리미딘, 퀴나졸린, 피리다진 및 신놀린.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '헤테로사이클' 또는 '헤테로사이클릭' 기는 약 4- 내지 약 15- 고리 원자, 및 바람직하게는 4-, 5- 또는 6,7- 고리 구성원의 1가 라디칼을 지칭한다. 일반적으로, 헤테로사이클릭기는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한다. 바람직한 헤테로원자는 N이다. 헤테로사이클릭기는 단지 하나의 개별 고리를 가질 수 있거나, 하나 이상의 고리가 헤테로원자를 함유하는 하나 이상의 융합된 고리를 포함할 수 있다. 이는 완전히 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있고, 아릴 및

헤테로아릴 기의 경우와 같이 치환되거나 비치환될 수 있다. 단 하나의 헤테로원자를 갖는 불포화 5-원 헤테로사이클의 대표적인 예는 2- 또는 3-피롤릴, 2- 또는 3-퓨라닐, 및 2- 또는 3-티오페닐을 포함한다. 상응하는 부분 포화 또는 완전 포화 라디칼은 3-피롤린-2-일, 2- 또는 3-피롤린디닐, 2- 또는 3-테트라하이드로퓨라닐, 및 2- 또는 3-테트라하이드로티오페닐을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 갖는 대표적인 불포화 5-원 헤테로사이클릭 라디칼은 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴 및 피라졸릴 등을 포함한다. 상응하는 완전 포화 및 부분 포화 라디칼이 또한 포함된다. 단 하나의 헤테로원자를 갖는 불포화 6-원 헤테로사이클의 대표적인 예는 2-, 3- 또는 4-피리디닐, 2H-피라닐 및 4H-프라닐을 포함한다. 상응하는 부분 포화 또는 완전 포화 라디칼은 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 및 2-, 3- 또는 4-테트라하이드로피라닐 등을 포함한다. 2 개의 헤테로원자를 갖는 대표적인 불포화 6-원 헤테로사이클릭 라디칼은 3- 또는 4-피리다지닐, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐, 2-피라지닐 및 모르폴리노 등을 포함한다. 상응하는 완전 포화 및 부분 포화 라디칼, 예컨대, 2-피페라진이 또한 포함된다. 헤테로사이클릭 라디칼은 헤테로사이클릭 고리에서의 이용가능한 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 엔티티에 직접 결합되거나, 링커, 예컨대, 알킬렌, 예컨대, 메틸렌 또는 에틸렌을 통해 결합된다.

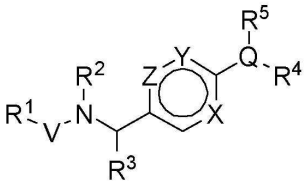
[0079] 용어 "약학적으로 허용가능한"은 화합물, 또는 이의 염 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 이것으로 치료될 대상체와 화학적 및/또는 독성학적으로 양립가능함을 나타낸다.

[0080] 달리 정의되지 않는 한, '실온'은 약 18 내지 28℃, 전형적으로 약 18 내지 25℃, 보다 전형적으로 약 18 내지 22℃의 온도를 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 '실온'은 'rt' 또는 'RT'로 축약될 수 있다.

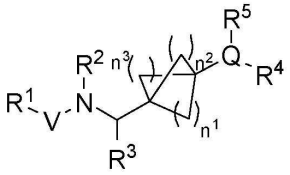
[0081] ***분자 및 화합물***

[0082] 일부 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 아미드 화합물일 수 있다.

[0083] 본원은 하기 구조식 (I) 또는 (II)를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사산물을 개시한다:



(I), 또는



(II)

[0084]

[0085] 여기서

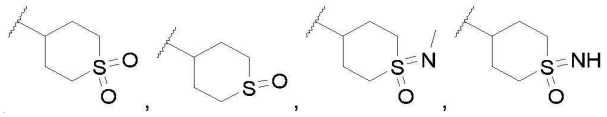
[0086] Q는 N 또는 CR^a이되, 여기서 R^a는 수소, OH, 알킬, 알콕시 (예컨대, OMe)로부터 선택되고, 바람직하게는 여기서 Q는 N이고;

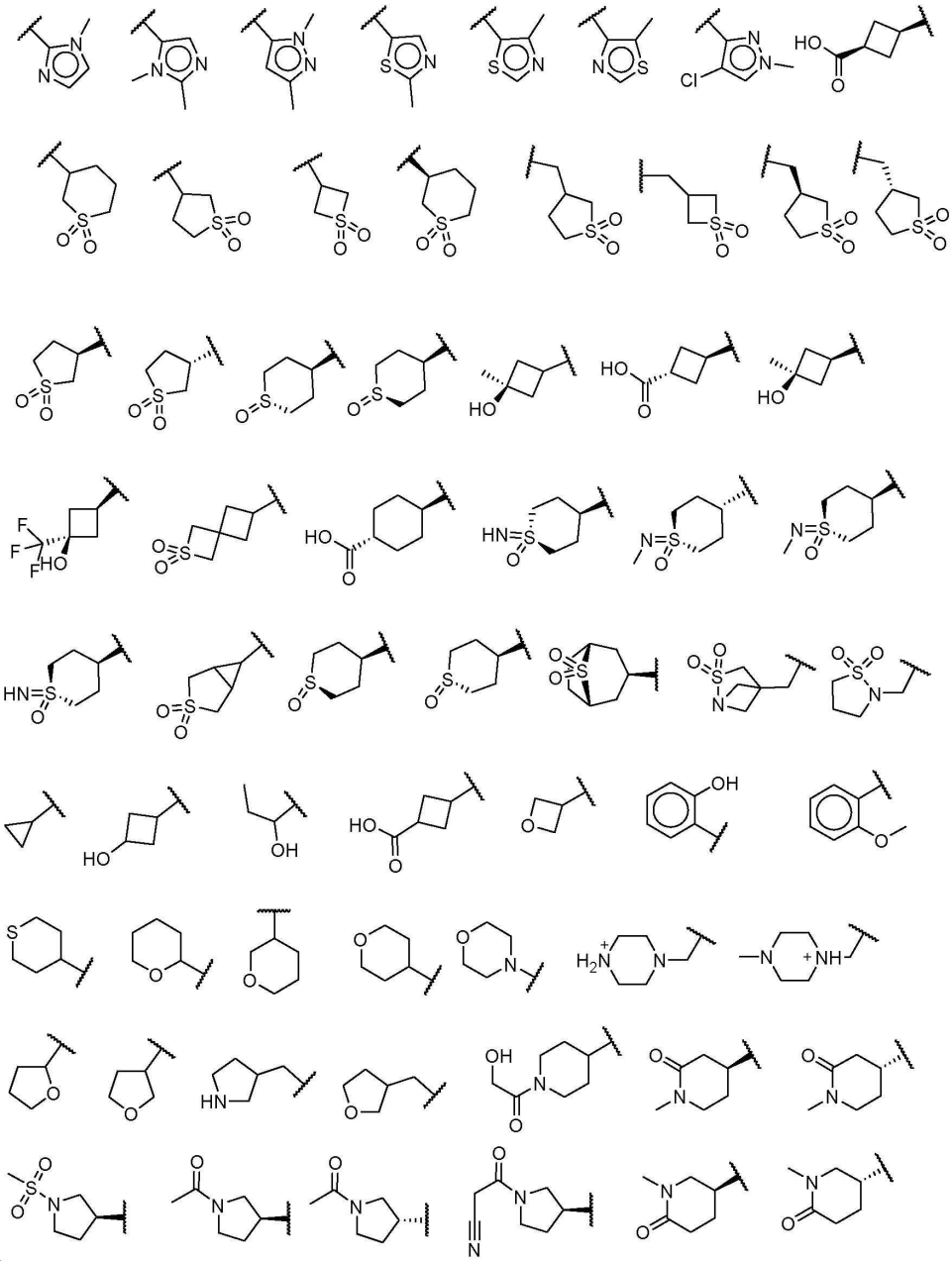
[0087] X, Y 및 Z는 N 또는 CR^b로부터 각각 독립적으로 선택되되, 여기서 R^b는 수소, 할로 알킬 (예컨대, CF_3), 할로겐 (예컨대, F)으로부터 선택되며, 일부 실시양태에서 X, Y 및 Z 중 하나는 CF이고, 나머지는 CH이며; 바람직하게는 여기서 X는 CF이다. 일부 실시양태에서 X, Y 및 Z 중 하나는 N이고, 바람직하게는 X 또는 Y 중 하나는 N이고, 나머지는 CH이다. 일부 실시양태에서 X, Y 및 Z는 CH이고, 일부 실시양태에서 X 또는 Y는 CF이고, Z는 CH이고;

[0088] V는 CO, SO, SONH, SONMe 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 CO이고;

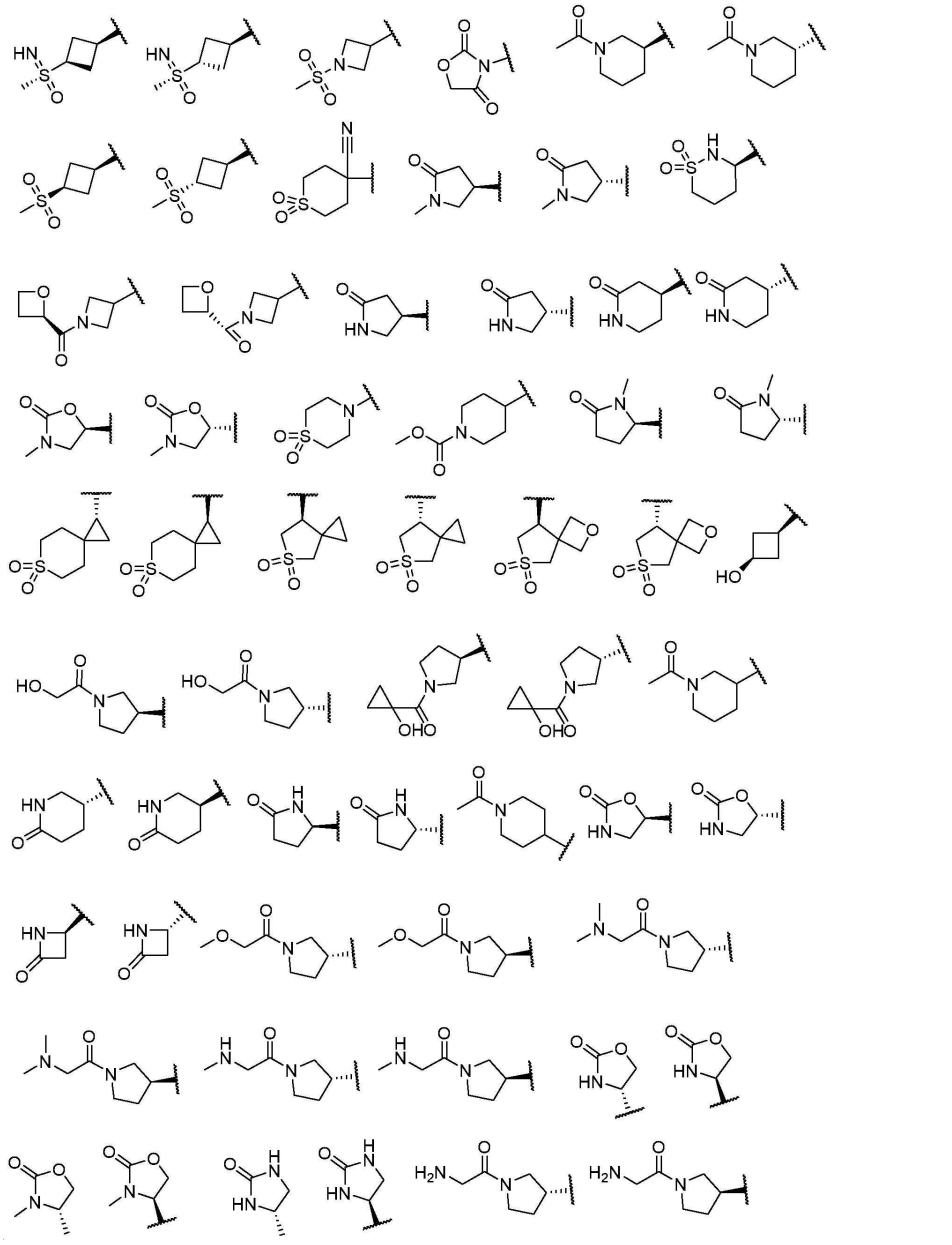
[0089] n^1, n^2 및 n^3는 1 내지 3 (예컨대, 1 및 2)으로부터 독립적으로 선택되고; 특히, n^1은 1일 수 있고 n^2는 2일 수 있다. 일부 유익한 실시양태에서 $n^1=n^2=n^3$이고 이는 1 또는 2이고;

[0090] R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되되: 하이드록실, 시아노, 알킬 (예컨대, 에틸), 알케닐, 알키닐, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬; 하이드록실, 니트릴, 옥소, 아미노, 아미노알킬 및/또는 디옥소, 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일 또는 다음의 구조로 임의로 치환된, N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리:

[0091]  , 또는 다음의 구조 중 어느 하나:



[0092]

[0093] 

[0094]

[0095] 여기서 전술한 탄화수소 기 (예컨대, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기) 각각은 할로겐, 하이드록실, 니트릴 또는 C1-4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있고;

[0096] R^2는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 R^2는 메틸이거나;

[0097] R^1 및 R^2는 함께 4-7 원 고리; 특히 옥소, 아미노, 아미노알킬, 설폭사이드, 설폭사이드 이민, 설포닐, 알킬 설

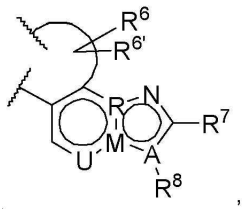
폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일로 임의로 치환된, N 또는 O로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

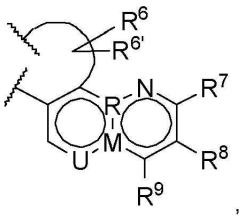
[0098] R^3는 수소, C1-3 알킬 (특히 CH_2CH_3 또는 CH_3, 바람직하게는 CH_3), C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬 (특히 CF_3)로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0099] R^4 및 R^5는 다음으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되되: 수소, C1-3 알킬 (예컨대, 메틸), 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐, 임의로 여기서 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, 시아노, 아민, 디플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는, 피롤릴, 페닐, 피리미디닐, 피라지디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐과 융합되거나;

[0100] R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 하나 이상의 헤테로원자, 특히 질소, 및 임의로 추가적인 헤테로원자, 예컨대, 질소 또는 산소를 함유하는 비-방향족 헤테로사이클릭 4-8 원 고리를 형성하고; 여기서 고리는 할로겐 (예컨대, 브롬 또는 염소), 니트릴, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 아미닐 또는 트리플루오로메틸, 피라지디닐 또는 피리미디닐로 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지디닐, 피리미디닐과 융합되되, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된, 추가의 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원 고리 (예컨대, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐)와 임의로 융합되거나: C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 니트로, 시아노, 하이드록실 또는 할로겐;

[0101] R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 트리사이클릭 고리 구조 중 하나를 형성하고:

[0102] 

, 또는 

,

[0103] M, R 및 A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 M 및 R은 N 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 A는 C이고;

[0104] U는 N 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐, C1-3 알킬 또는 C1-3 할로알킬로부터 선택되며; 적합하게는 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬(특히 C1-3알킬)로부터 선택되고;

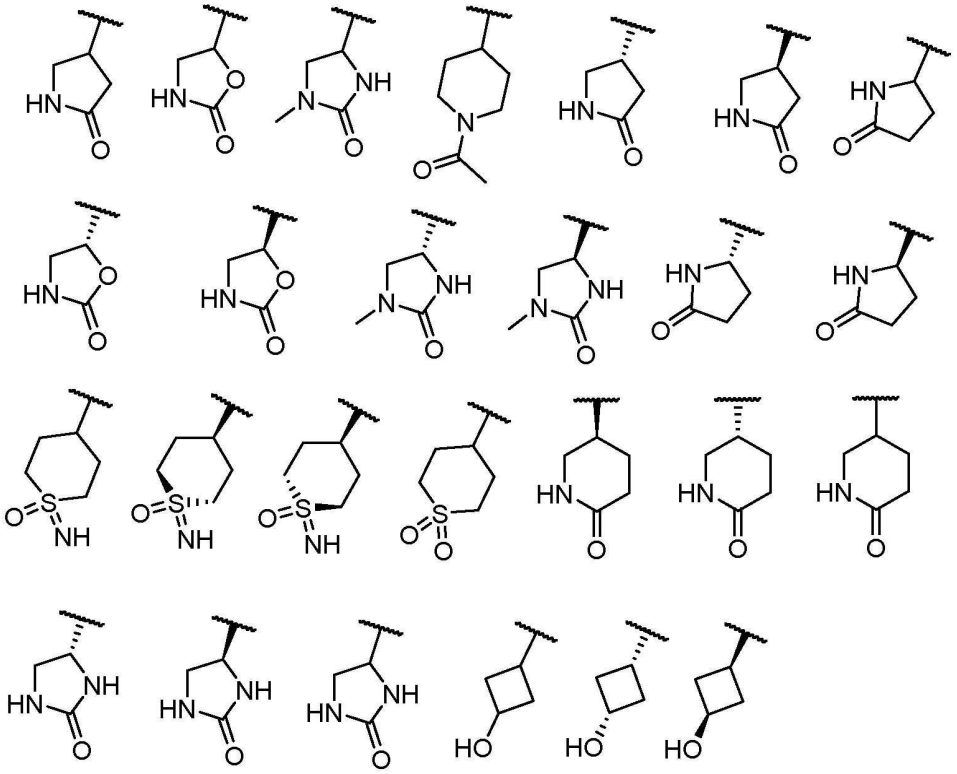
[0105] R^6 및 $R^{6'}$은 수소, 할로겐 (예컨대, F), C1-3 알킬 (예컨대, Me), C1-3 알콕실 (예컨대, OMe), C1-3 알킬 알콕시 (예컨대, CH_2OMe), 하이드록실, 알킬 하이드록실 (예컨대, CH_2OH), 아미노 알킬 (예컨대, NHMe 또는 $N(Me)_2$), C1-3 알킬 아미노 알킬 (예컨대, CH_2NHMe 또는 $CH_2NH(Me)_2$), 3차 아미닐, 사이클릭 아미닐 (예컨대, 아제티디닐, 모르폴리닐), 스피로사이클릭 아미닐, C1-2 알킬-4-6 포화 헤테로사이클릭 아미닐 (예컨대, CH_2-아제티디닐, CH_2-피롤리디닐 또는 CH_2-모르폴리닐), CO-2 알킬 옥세탄, CO-2 알킬 옥솔란, CO-2 알킬 아제티디닐 또는 CO-2 알킬 피롤리디닐, C1-3 카복실, C1-3 할로알킬 (예컨대, CF_3), 메틸아세틸 (OAc) 또는 에타노에이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 바람직하게는 R^6 및 $R^{6'}$은 둘 모두 메틸 (특히 젬 디메틸) 또는 수소, 메틸 또는 CH_2OMe이거나; $R^{6'}$ 및 R^6는 함께 C3-5 원 포화 고리 (예컨대, 사이클로프로필 또는 테트라하이드로퓨란 (thetrahydrofuran)) 또는 산소를 함유하는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리 (예컨대, 옥세탄 또는 퓨란, 예컨대, 테트라하이드로퓨란)를 형성하고;

[0106] R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아

졸릴 또는 할로겐 (특히 불소, 메톡시 또는 염소)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

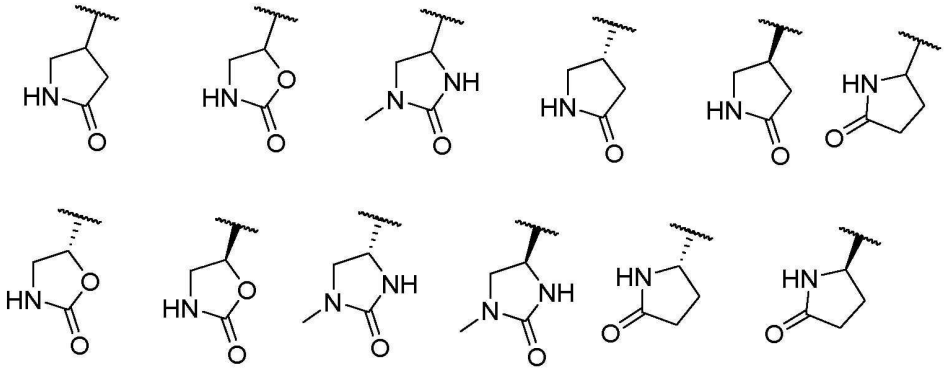
[0107] R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 적합하게는 수소, 하이드록실 또는 할로겐 (특히 F 또는 Cl)으로부터 각각 독립적으로 선택됨.

[0108] 적합하게는, 다양한 양태 및 실시양태에서, R^1은 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



[0109]

[0110] 다양한 양태 및 실시양태에서, R^1은 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



[0111]

[0112] 적합하게는, R^6 및/또는 $R^{6'}$은 수소, 불소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 할로알킬, 하이드록실, CH_2OH, CF_3, CH_2NHMe 및 $CH_2N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있되, 바람직하게는 R^6 및 $R^{6'}$은 함께 젬 디메틸, 사이클로프로필, 옥세탄 또는 퓨란, 예컨대, 테트라하이드로퓨란이다. 보다 바람직하게는, R^6 및/또는 $R^{6'}$은 벤질 위치에 설치된다.

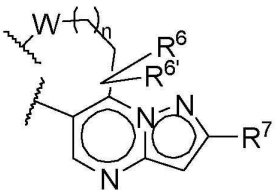
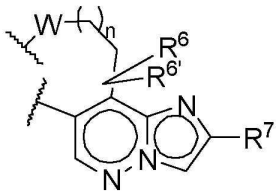
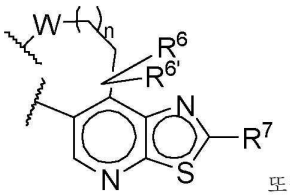
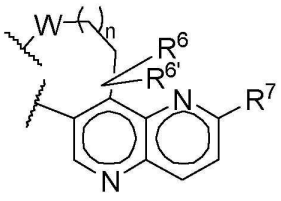
[0113] 적합하게는, U는 N 또는 CR^c로부터 선택되며, 특히 U는 N이다. 적합하게는, R 및 M은 N 또는 C로부터 각각 독립

적으로 선택되고; 실시양태에서, R 및 M 중 하나는 N이고, 다른 하나는 C이다. 다른 실시양태에서, R 및 M 둘 모두는 C이다. 적합하게는, A는 S 또는 C로부터 선택된다. 보다 적합하게 그리고 특히 6,5 융합된 고리 시스템에 대해, A는 S이고, M 및 R은 C이다.

[0114] 전형적으로, A가 S인 위에 기재된 바와 같은 실시양태에서, R^7은 적합하게는 메틸이고, R, M이 C 또는 N인 실시양태에서, R^7은 할로겐, 적합하게는 염소 또는 불소일 수 있다. 이들 실시양태에서, R^8 및 R^9은 특히 수소일 수 있다. 이들 실시양태에서, U는 전형적으로 N이다. 적합하게는, R^7이 융합된 피리디닐에 부착되어 있는 경우, R^7은 전형적으로 메톡시 또는 염소이다.

[0115] 적합하게는, 본 개시내용의 화합물에서, R^3은 C1-3 할로알킬, 특히 C1-3 트리할로알킬 또는 보다 특히 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0116] 본원에 기재된 바와 같은 개시내용의 실시양태에서, R^4 및 R^5는 함께 하나 또는 다음의 구조를 형성할 수 있다:


,

,

또는,

,

[0117]

[0118] 여기서 W는 CR^dR^e, NR^f 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^d, R^e 및 R^f는 수소, C1-3 알킬 (예컨대, Me), C1-3 알킬 알콕시 (예컨대, CH_2OMe), 알킬 하이드록실 (예컨대, CH_2OH), C1-3 알킬 아미노 알킬 (예컨대, CH_2NHMe 또는 $CH_2NH(Me)_2$), 3차 아미닐, 사이클릭 아미닐 (예컨대, 아제티디닐, 모르폴리닐), 스피로사이클릭 아미닐, C1-2 알킬-4-6 포화 헤테로사이클릭 아미닐 (예컨대, CH_2-아제티디닐, CH_2-피롤리디닐 또는 CH_2-모르폴리닐), C0-2 알킬 옥세탄, C0-2알킬 옥솔란, C0-2 알킬 아제티디닐 또는 C0-2 알킬 피롤리디닐로부터 각각 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 R^d 및 R^e는 둘 모두 수소 또는 메틸 (젬 디메틸)이고,

[0119] n은 0-3, 특히 1 또는 2이고, 적합하게는 2이고;

[0120] R^6 및/또는 $R^{6'}$은 사이클릭/헤테로사이클릭 고리 시스템의 임의의 위치에 위치하며; 적합하게는 R^6 및/또는 $R^{6'}$은 벤질 위치에 위치하고, 수소, 하이드록실, 불소, 메틸 또는 메톡시로부터 각각 독립적으로 선택된다. 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 중 하나 이상은 메틸. 할로알킬 또는 메톡실 (예컨대, CH_2OMe, OMe, CF_3)이고; 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 중 하나 이상은 수소이다. 대안적으로, $R^{6'}$ 및 R^6은 함께 C3-5 원 포화 고리 (예컨대, 사이클로프로필) 또는 산소를 함유하는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리 (예컨대, 옥세탄 또는 퓨란, 예컨대, 테트라하이드로퓨란)를 형성한다.

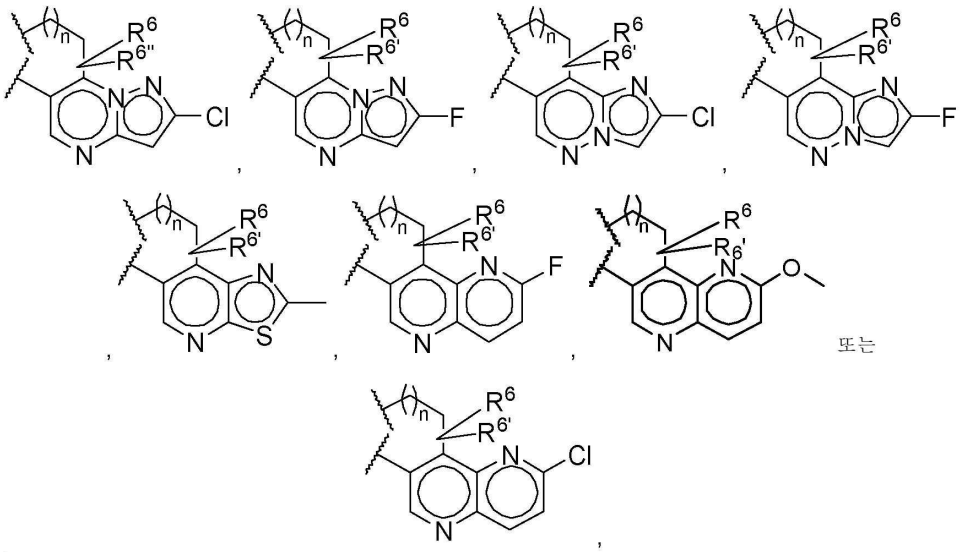
[0121] 일부 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 둘 모두는 메틸이고; 다른 실시양태에서, R^6 및 $R^{6'}$ 모두는 수소이고;

[0122] R^7은 특히 하이드록실, 염소, 불소, 메톡시 또는 메틸일 수 있다.

[0123] 유익하게는, W는 CR^dR^e이되, 여기서 R^d 및 R^e는 수소 또는 메틸로부터 각각 독립적으로 선택되며; 특히, 여기서 R^d 및 R^e는 수소이다.

[0124] 전형적으로, R^d 및 R^e가 수소가 아닌 실시양태에서, R^6 및/또는 $R^{6'}$은 특히 수소일 수 있다.

[0125] 보다 적합하게는, 개시내용의 다양한 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 트리사이클릭 구조 중 하나를 형성한다:

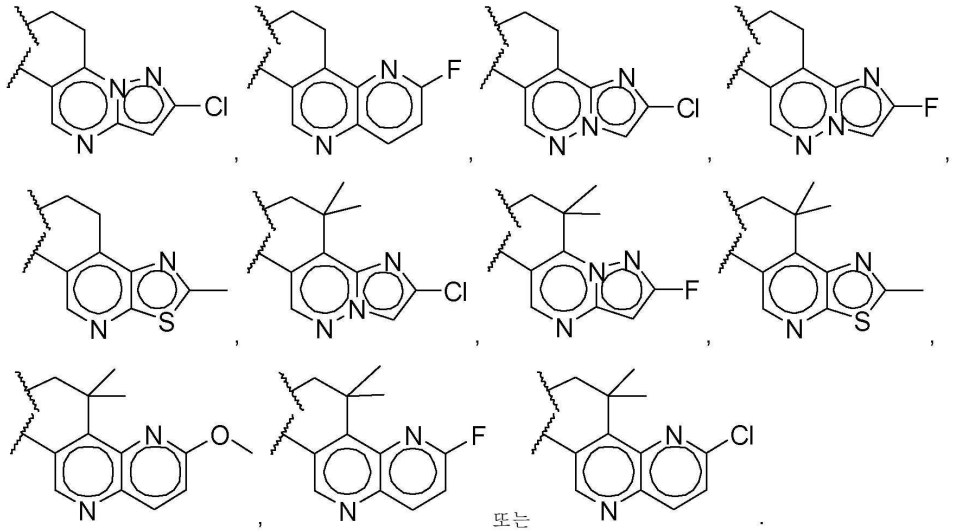


또는

[0126] ,

[0127] 여기서 R^6, $R^{6'}$ 및 n은 위에 또는 본원의 다른 곳에 개시된 바와 같음.

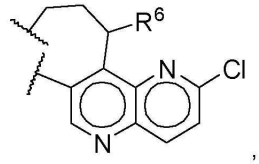
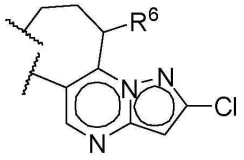
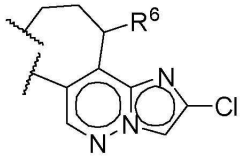
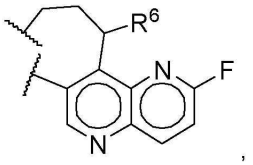
[0128] 보다 더 적합하게는, 개시내용의 다양한 실시양태에서, 전형적으로 n = 1 및 W = CR^dR^e이고, R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 트리사이클릭 구조 중 하나를 형성한다:

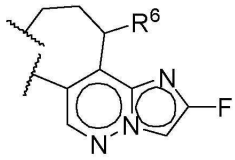
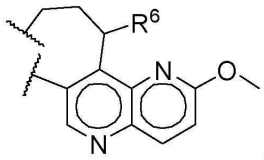
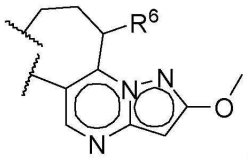
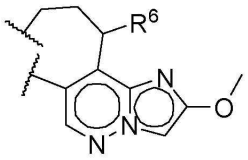
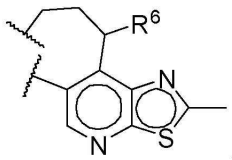


또는

[0129] .

[0130] 전형적으로, n = 2 및 W = CR^dR^e인 개시내용의 다양한 실시양태에서, R^4 및 R^5는 함께 다음의 6-원 트리사이클릭 구조 중 하나를 형성하되, 여기서 R^6는 Me, OMe, CH_2OMe 및 OH로부터 적합하게 선택되고, $R^{6'}$은 H이다:

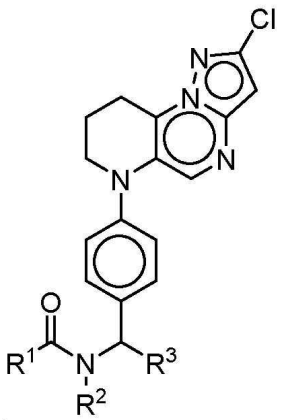





또는

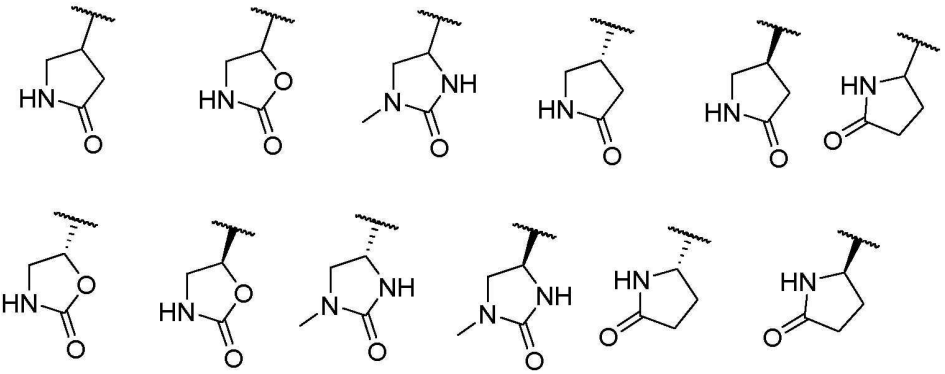
[0131]

[0132] 적합하게는, 개시내용의 다양한 실시양태에서, n = 2 및 W = CH_2이고, R^4 및 R^5는 함께 트리사이클릭 구조를 형성하되, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$은 H이고, 예컨대, 화합물은 다음의 구조의 화합물로부터 선택된다:



[0133]

[0134] 여기서 R^1은 락톤 또는 락탐이고, 다음으로 이루어진 군으로부터 적합하게 선택될 수 있고:

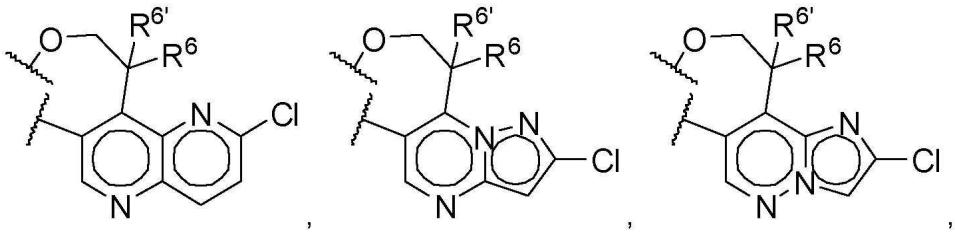
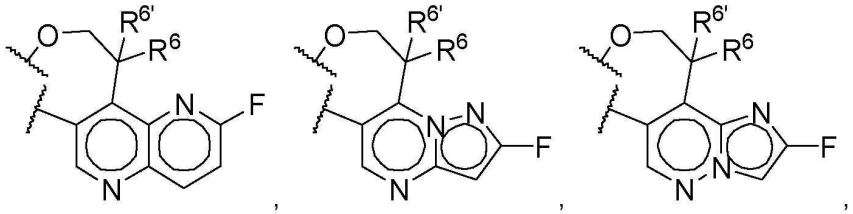
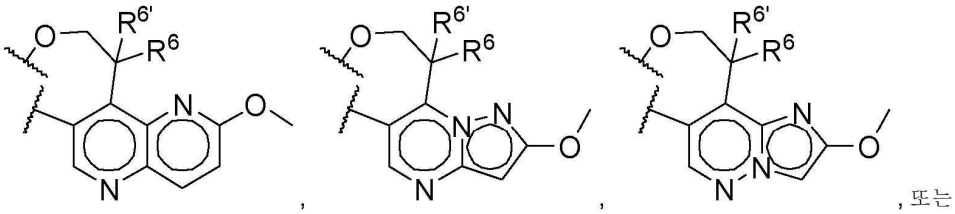
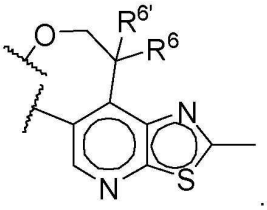


[0135] ,

[0136] 임의로 여기서 R^2는 메틸 또는 수소일 수 있고,

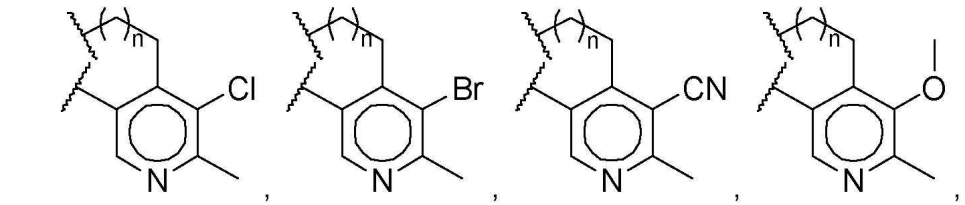
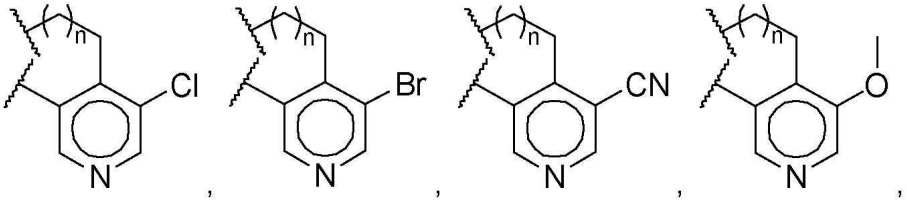
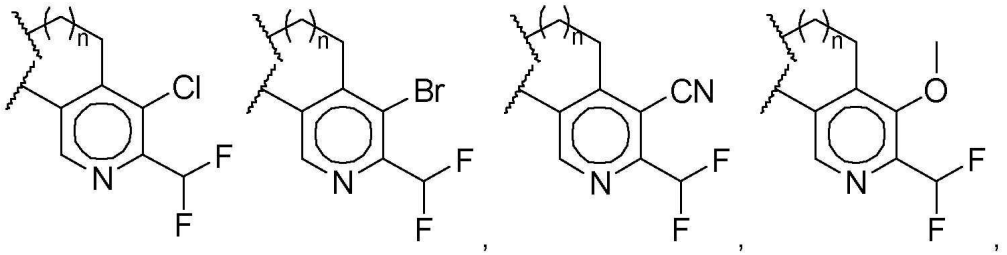
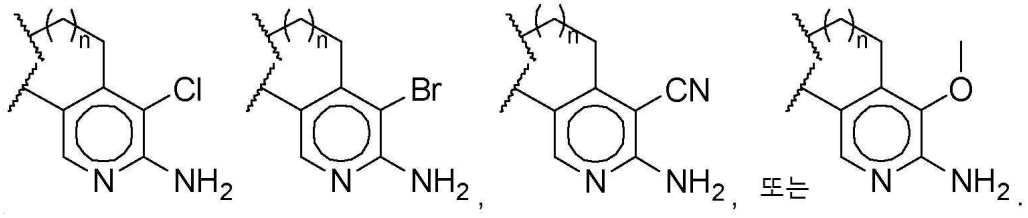
[0137] R^3는 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸일 수 있음.

[0138] n = 2이고 W가 CR^dR^e 또는 O로부터 선택되는 개시내용의 다양한 실시양태에서, R^4 및 R^5는 함께 다음의 6-원 트리사이클릭 구조 중 하나를 형성하되, 여기서 R^6 및 $R^{6'}$은 적합하게는 H 또는 Me에서 선택된다:

[0139] 



,또는

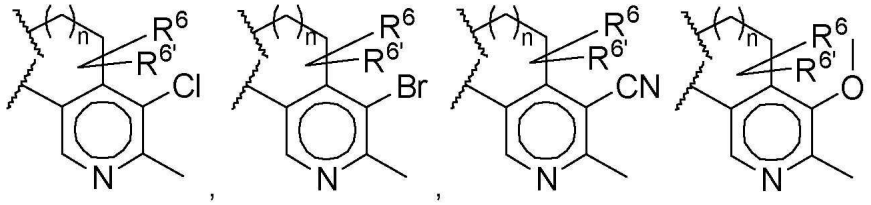
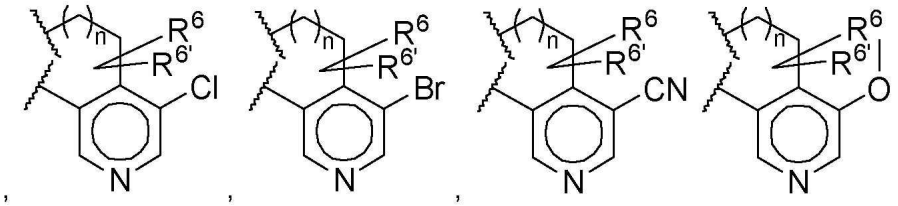
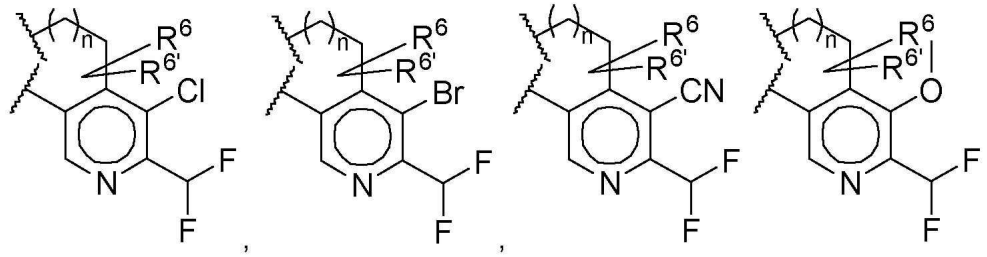
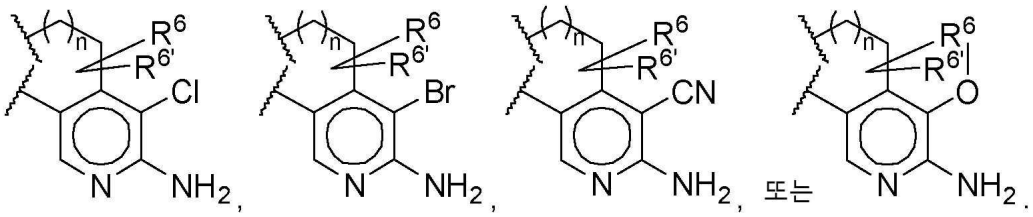
[0140] .

[0141] 개시내용의 다양한 대안적인 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 바이사이클릭 구조 중 하나를 형성하되, 여기서 n = 1-3이다:

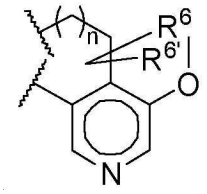
[0142]

[0143] 적합하게는, R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 바이사이클릭 구조 중 하나를 형성하되, 여기서 n = 1-3이다:

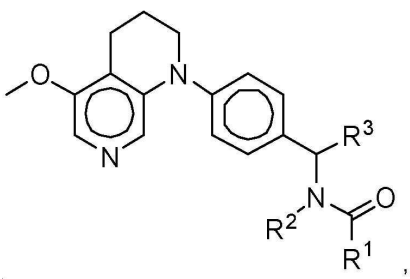
[0144] 



또는

[0145] 적합하게는, R^6 및/또는 $R^{6'}$은 수소, 불소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 하이드록실, CH_2OH, CH_2NHMe 및 $CH_2N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있으며, 바람직하게는 R^6 및 $R^{6'}$은 함께 젬 디메틸 또는 사이클로프로필이다. 보다 바람직하게는, R^6 및/또는 $R^{6'}$은 벤질 위치에 설치된다.

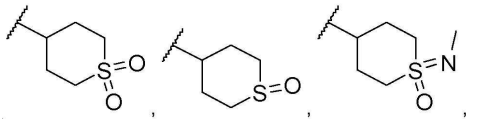
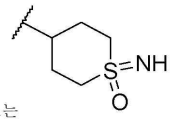
[0146] 보다 적합하게는, R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q (여기서 Q는 N임)와 함께 다음의 바이사이클릭 구조를 형성하되, 여기서 n = 1이다:

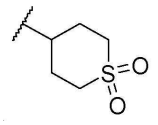
[0147] 

[0148] 특히, R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q (여기서 Q는 N임)와 함께 다음의 바이사이클릭 구조를 형성할 수 있되, 여기서 n = 1이고, X, Y 및 Z는 C이고, V는 CO이다:

[0149] 

[0150] 여기서 R^1은 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일 또는 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0151]  또는  , 특히

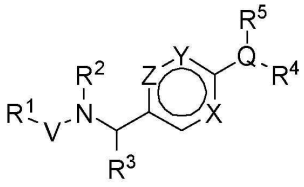
[0152]  ; 및 임의로 추가로 여기서

[0153] R^2는 수소, 메틸 또는 에틸 (특히 메틸)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

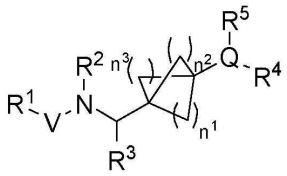
[0154] R^3는 알킬 또는 할로알킬 (특히 트리플루오로메틸)로 이루어진 군으로부터 선택됨.

[0155] *선형 비-고리화된 시리즈*

[0156] 또한 본원은 하기 구조식 (I) 또는 (II)를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사산물을 개시한다:



(I), 또는



(II)

[0157]

[0158] 여기서

[0159] Q는 N 또는 CR^a이되, 여기서 R^a는 수소, OH, 카보닐, 알킬, 알콕시 (예컨대, OMe)로부터 선택되고, 바람직하게는 여기서 Q는 N이고;

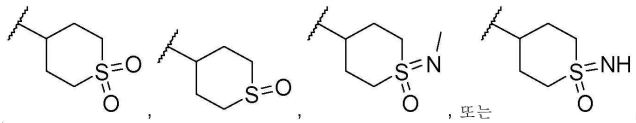
[0160] X, Y 및 Z는 N 또는 CR^b로부터 각각 독립적으로 선택되되, 여기서 R^b는 수소, 할로 알킬 (예컨대, CF_3), 할로겐 (예컨대, F)으로부터 선택되며; 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z 중 하나는 CF이고, 나머지는 CH이며; 바람직하게는 여기서 X는 CF이다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z 중 하나는 N이며, 바람직하게는 X 또는 Y 중 하나는 N이고, 나머지는 CH이다. 일부 실시양태에서, X 또는 Y는 CF이고, Z는 CH이다. 일부 바람직한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 CH이고;

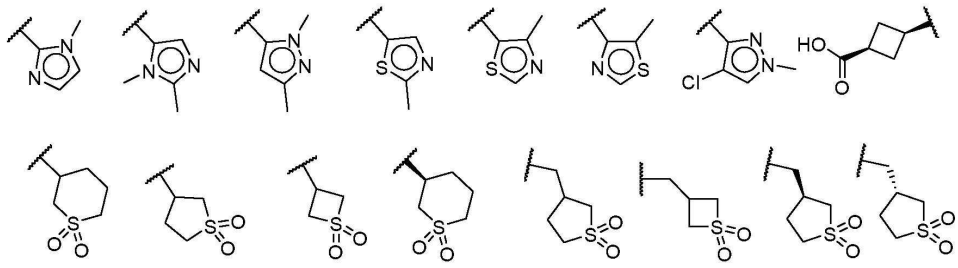
[0161] V는 CO, SO, SONH, SONMe 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

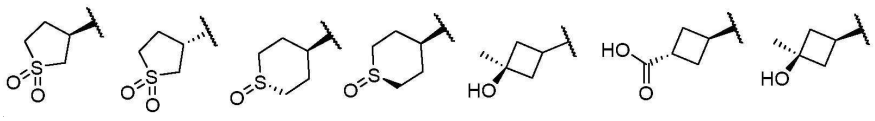
[0162] n^1, n^2 및 n^3는 1 내지 3 (예컨대, 1 및 2)으로부터 독립적으로 선택되고; 특히, n^1은 1일 수 있고 n^2는 2일 수 있다. 일부 유익한 실시양태에서, n^1=n^2=n^3이고 이는 1 또는 2이고;

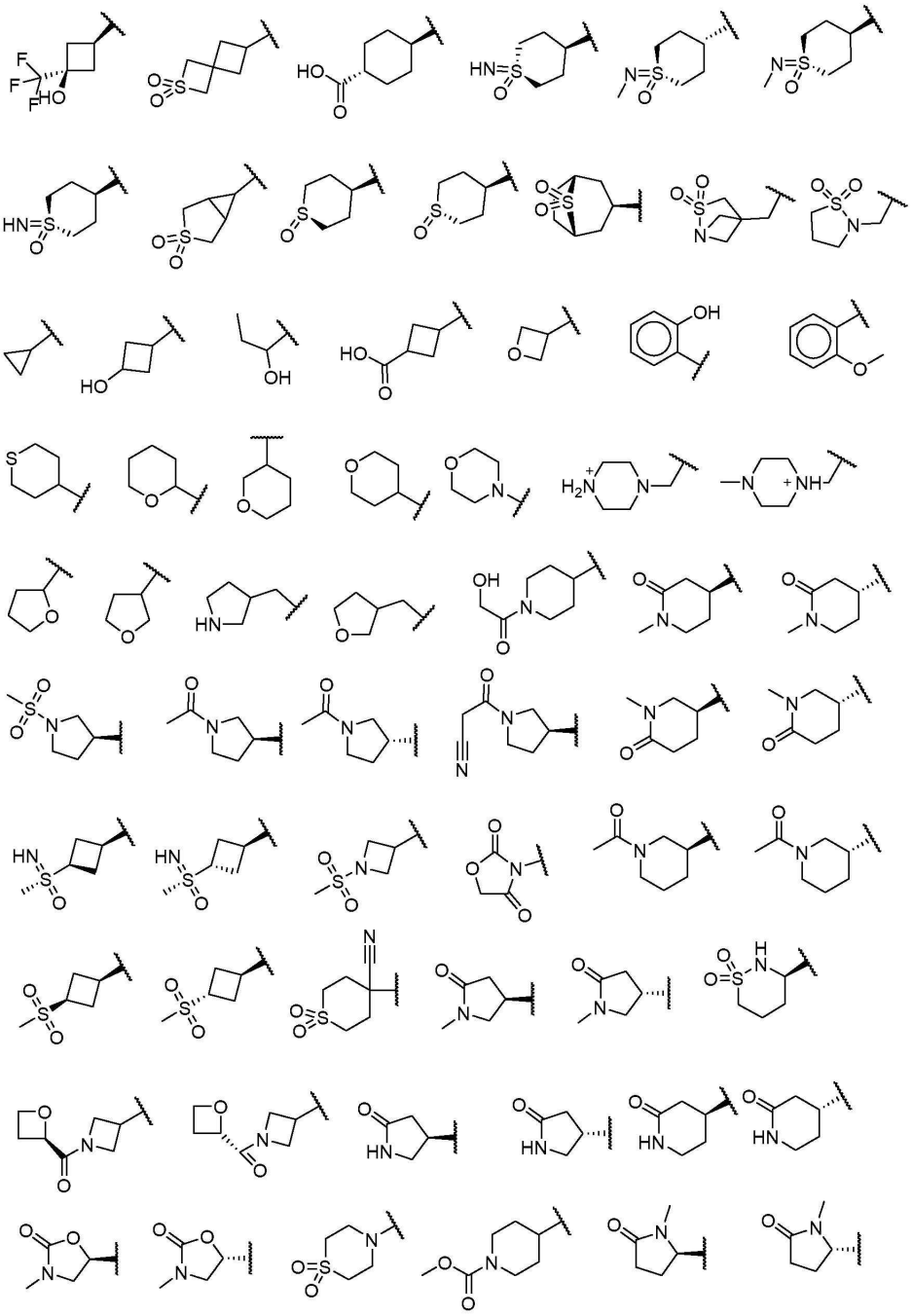
[0163] R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되되: 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬;

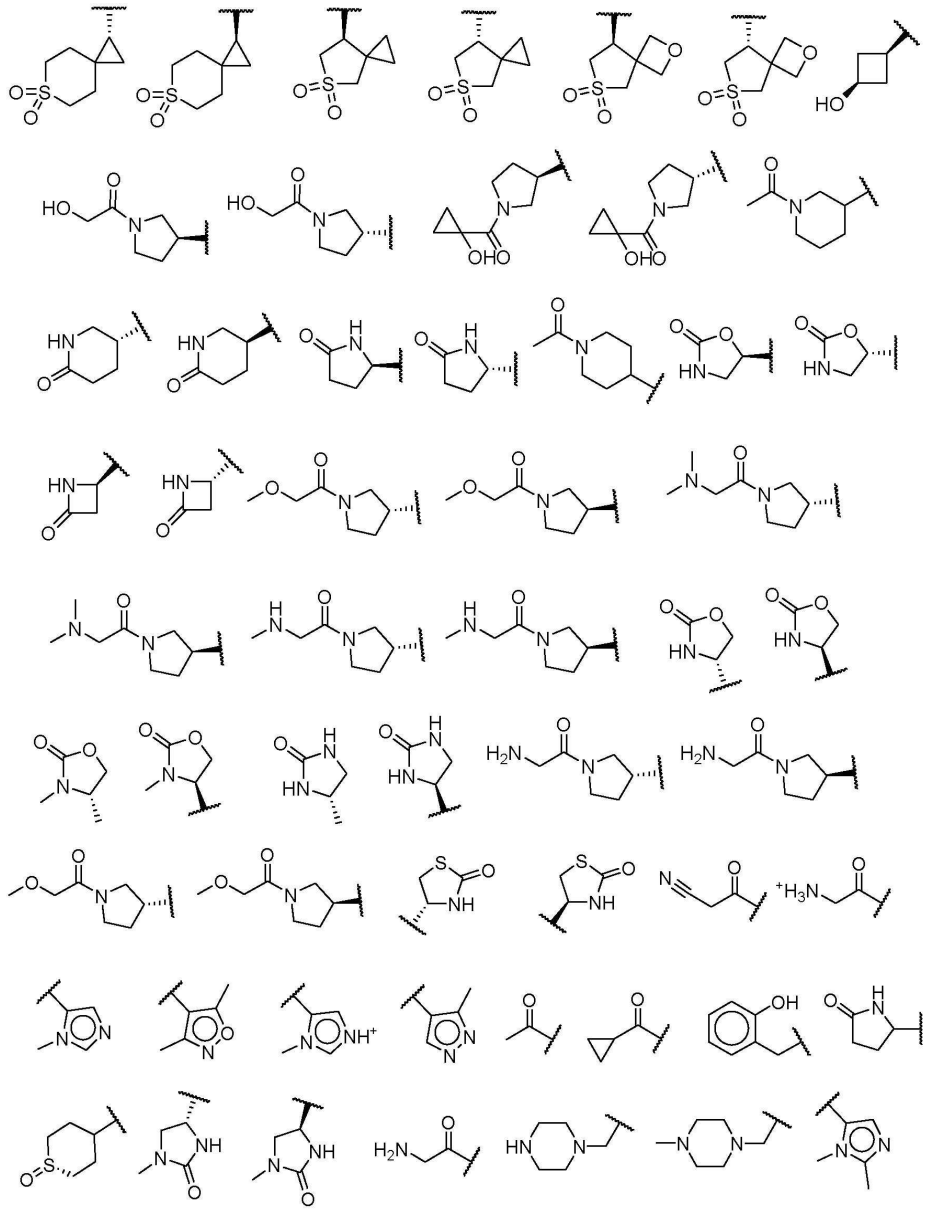
하이드록실 (예컨대, CH_2OH), 니트릴 (예컨대, CH_2CN), 옥소, 아미노, 아미노알킬 및/또는 디옥소, 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일 또는 다음의 구조로 임의로 치환된, N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리:

[0164]  , 또는 , 또는 다음의 구조 중 어느 하나:



[0165] 

[0166] 



[0167]

[0168] 여기서 전술한 탄화수소 기 (예컨대, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기) 각각은 할로겐, 하이드록실, 니트릴 또는 C1-4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있고;

[0169] R^2는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 R^2는 메틸이거나;

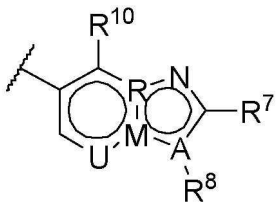
[0170] R^1 및 R^2는 함께 4-7 원 고리; 특히 옥소, 아미노, 아미노알킬, 설폭사이드, 설폭시민, 설포닐, 알킬 설폭사이드, 알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일로 임의로 치환된, N 또는 O로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0171] R^3는 수소, C1-3 알킬 (특히 CH_2CH_3 또는 CH_3, 바람직하게는 CH_3), C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬 (특히 CF_3)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

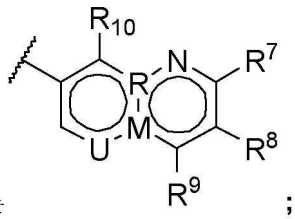
[0172] R^4는 할로겐 (예컨대, 브롬 또는 염소), 니트릴, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 아미닐 또는 트리플루오로메틸, 피라지디닐 또는 피리미디닐로 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지디닐, 피리미디닐이되, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된, 추가의 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원 고리 (예컨대, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸

릴, 피라졸릴 또는 피리디닐)와 임의로 융합되거나: C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 니트로, 시아노, 하이드록실 또는 할로겐;

[0173] 다음의 바이사이클릭 구조 중 하나이거나, R^5는 수소 또는 메틸이고:



,또는



;

[0174]

[0175] 여기서

[0176] M, R 및 A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 M 및 R은 N 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 A는 C이고;

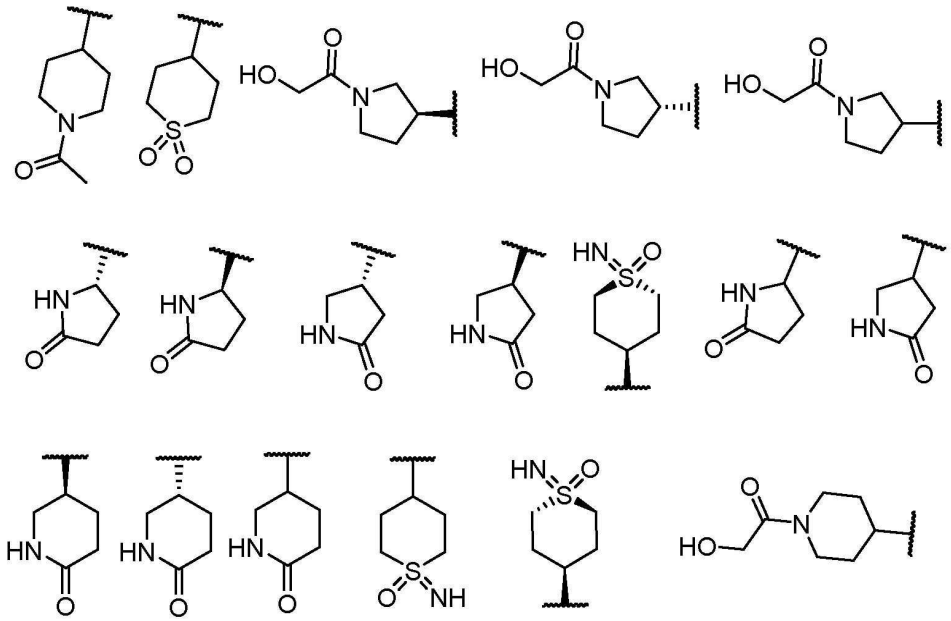
[0177] U는 N 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되며; 적합하게는 X, Y 및 Z 중 2 개 이상은 C이고;

[0178] R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐 (특히 염소, 메톡시 또는 불소)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0179] R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고; 적합하게는 R^8 및 R^9은 수소, 메틸, 하이드록실, 메톡시 또는 염소로부터 각각 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 수소이고;

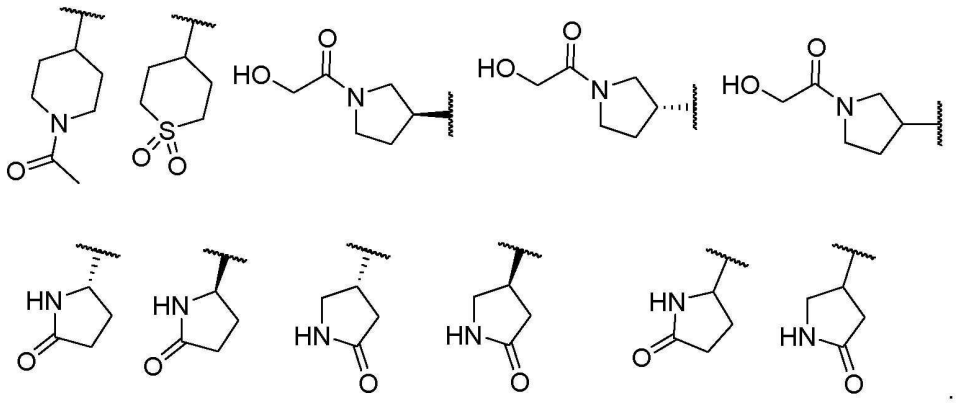
[0180] R^{10}은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 하이드록시 알킬, 할로겐, 아미드, C3-5 원 포화 고리 (예컨대, 사이클로프로필) 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리로 이루어진 군으로부터 선택됨. OMe 또는 할로겐 (예컨대, F)으로 임의로 치환됨. 특히 R^{10}은 $CHOMeCH_3$, $CHOHCH_3$, $COCH_3$, CH_2OCH_3, CH_2O사이클로프로필, $CHNH_2CH_3$, $CHNHMeCH_3$, $CHNMe_2CH_3$, CO-아지리딘 아미드, 테트라하이드로퓨란 또는 옥세탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0181] 적합하게는, R^1은 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다:



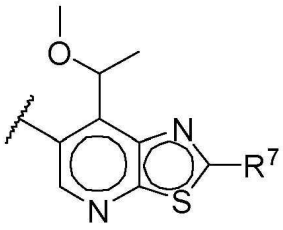
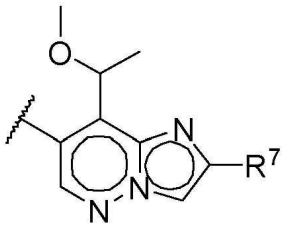
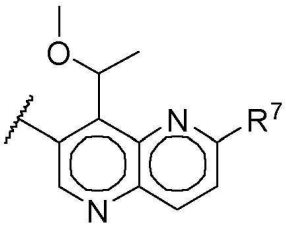
[0182]

[0183] 바람직하게는, R^1은 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다:

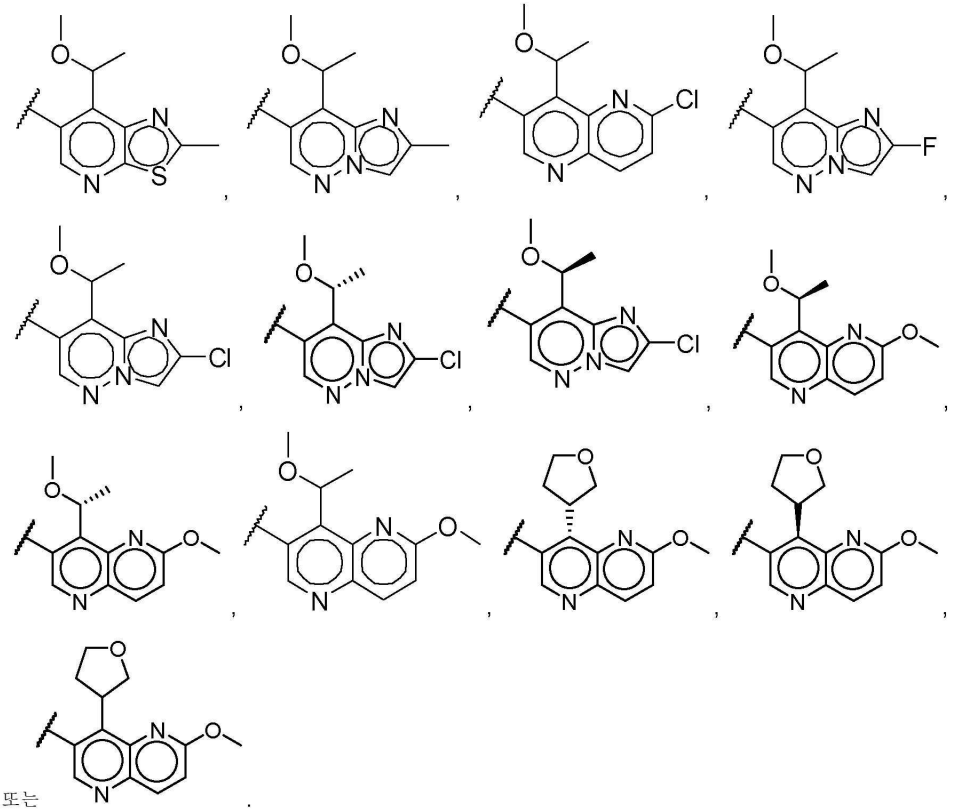


[0184]

[0185] 실시양태에서, 위의 화합물 중 임의의 것에서, R^4는 특히 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

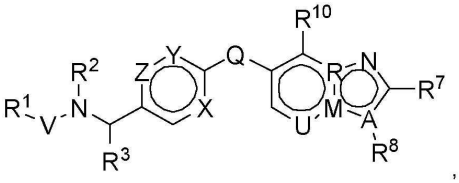
[0186]  ,  , 또는  , 여기서 R^7은 위에서 또는 본원의 다른 곳에서 정의된 바와 같고, 특히 메톡시일 수 있음.

[0187] 실시양태에서, 위의 화합물 중 임의의 것에서, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

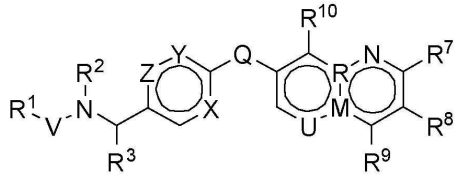


[0188] 또는 .

[0189] 다양한 양태 및 실시양태에서, 다음의 구조의 화합물이 제공된다:



(Ia),



(Ib),

[0190] .

[0191] 여기서

[0192] M 및 R는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 M 및 R는 N 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 A는 C이고;

[0193] U는 N, S 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬 (특히 C1-3 알킬)로부터 선택되고;

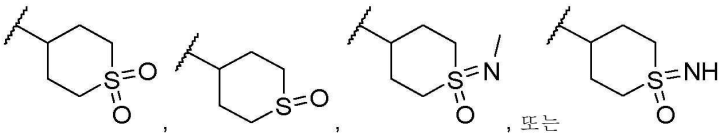
[0194] Q는 N 또는 CR^a이되, 여기서 R^a는 수소, OH, 카보닐, 알킬, 알콕시 (예컨대, OMe)로부터 선택되며, 바람직하게는 여기서 Q는 N이고;

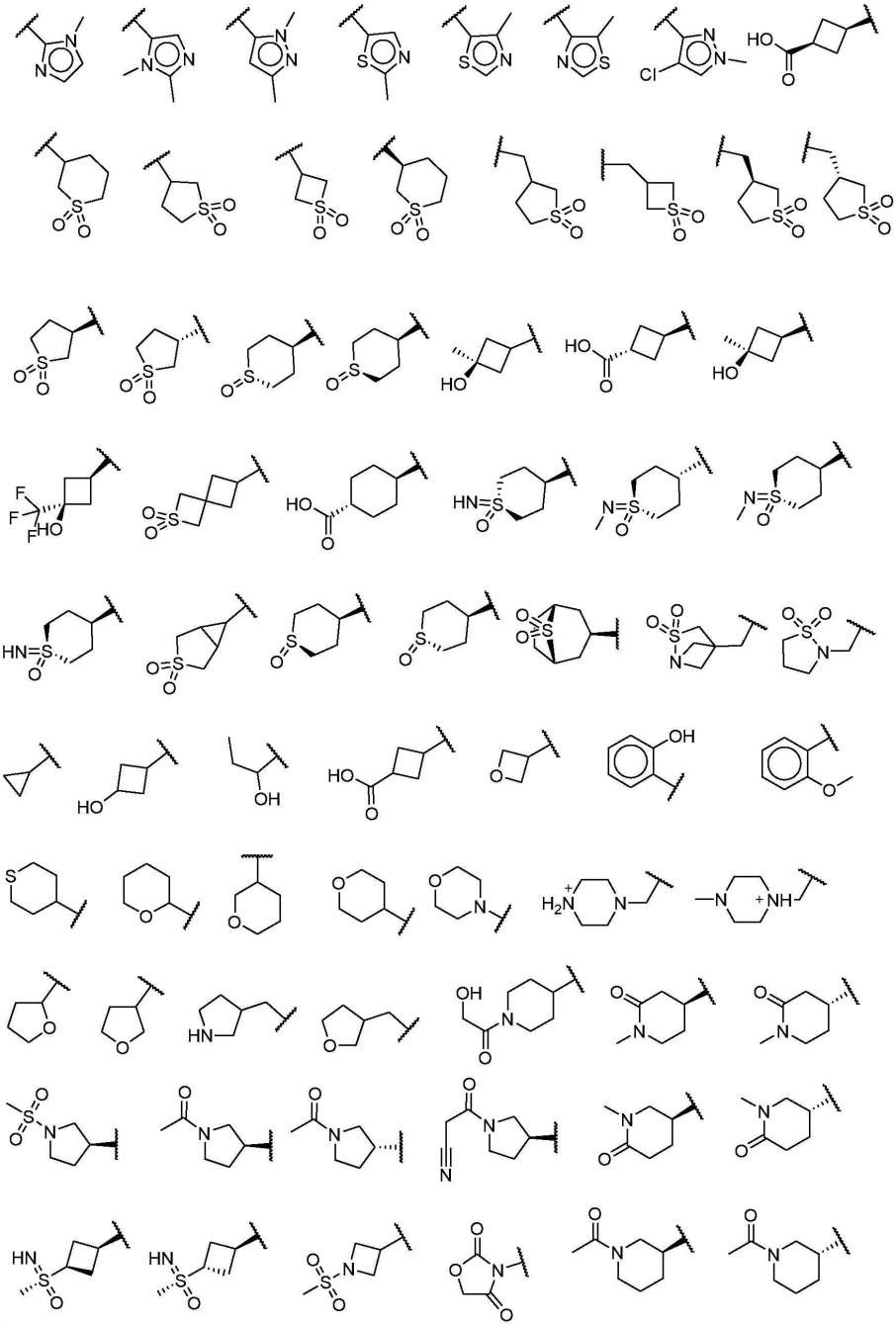
[0195] X, Y 및 Z는 N 또는 CR^b로부터 각각 독립적으로 선택되되, 여기서 R^b는 수소, 할로 알킬 (예컨대, CF_3), 할로겐 (예컨대, F)으로부터 선택되며; 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z 중 하나는 CF이고, 나머지는 CH이며; 바람직하게

는 여기서 X는 CF이다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z 중 하나는 N이며, 바람직하게는 X 또는 Y 중 하나는 N이고, 나머지는 CH이다. 일부 실시양태에서, X 또는 Y는 CF이고, Z는 CH이다. 일부 바람직한 실시양태에서, X, Y 및 Z는 CH이고;

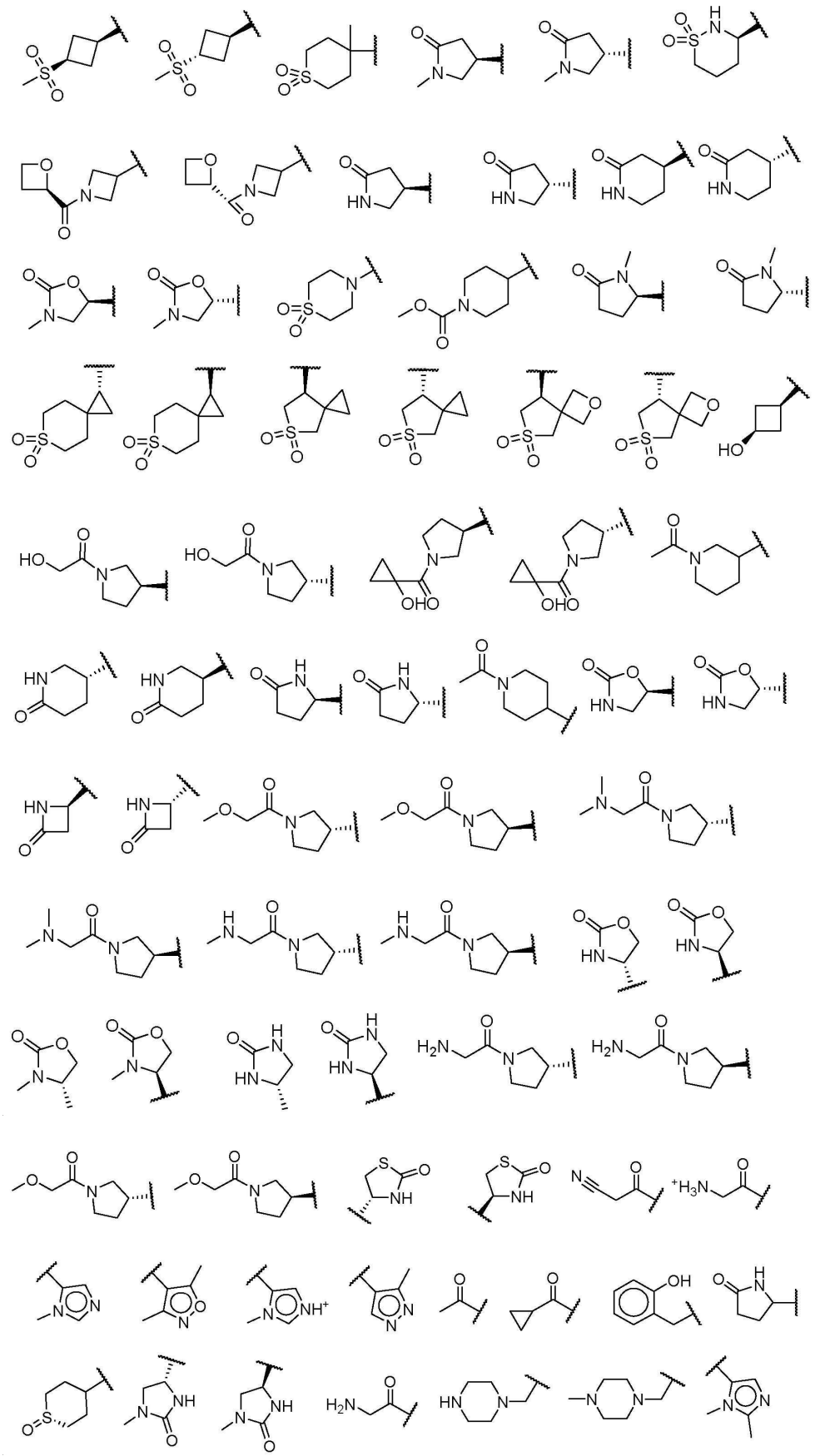
[0196] V는 CO, SO, SONH, SONMe 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 CO이고;

[0197] R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되되: 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록스알킬 (예컨대, CH_2OH), 알콕시, 사이클로알킬; 하이드록실, 니트릴 (예컨대, CH_2CN), 옥소, 아미노, 아미노알킬 및/또는 디옥소, 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일 또는 다음의 구조로 임의로 치환된, N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 4-7원 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리:

[0198]  , , , 또는 , 또는 다음의 구조 중 어느 하나:



[0199]



[0200]

[0201]

[0202] 여기서 전술한 탄화수소 기 (예컨대, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기) 각각은 할로겐, 하이드록실 또는 C1-4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있고;

[0203] R^2는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 R^2는 메

틸이거나;

[0204] R^1 및 R^2는 함께 4-7 원 고리; 특히 옥소, 아미노, 아미노알킬, 설폭사이드, 설폭사이드 이민, 설포닐, 알킬 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일로 임의로 치환된, N 또는 O로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0205] R^3는 수소, C1-3 알킬 (특히 CH_2CH_3 또는 CH_3, 바람직하게는 CH_3), C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬 (특히 CF_3), 니트로, 시아노, 하이드록실 또는 할로겐 (특히, 염소)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0206] R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐 (특히 불소 또는 염소)으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, 하이드록실 C1-3 알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 적합하게는 각각은 수소, 하이드록실 또는 할로겐 (특히 F 또는 Cl)로부터 독립적으로 선택되고;

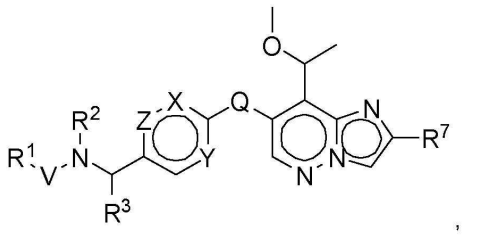
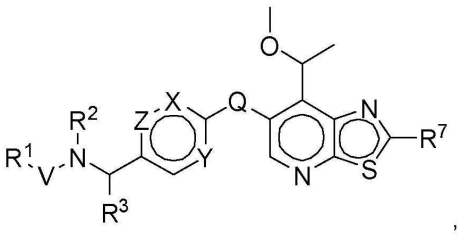
[0207] R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 적합하게는 수소, 하이드록실 또는 할로겐 (특히 F 또는 Cl)로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0208] R^{10}은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 하이드록시 알킬, 할로겐, 아미드, C3-5 원 포화 고리 (예컨대, 사이클로프로필) 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리로 이루어진 군으로부터 선택됨. OMe 또는 할로겐 (예컨대, F)으로 임의로 치환됨. 특히 R^{10}은 $CHOMeCH_3$ (예컨대, 이의 혼합물의 R 또는 S 거울상이성질체), $CHOHCH_3$, $COCH_3$, CH_2OCH_3, CH_2O사이클로프로필, $CHNH_2CH_3$, $CHNHMeCH_3$, $CHNMe_2CH_3$, CO-아지리딘 아미드, 테트라하이드로퓨란 또는 옥세탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

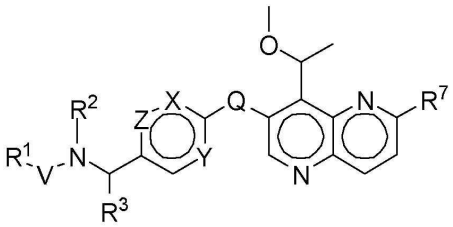
[0209] 화합물 (Ia) 및 (Ib)의 특정 실시양태에서, Q는 NH, N-C1-3 알킬, N-C1-3 알콕실, N-C1-3 할로알킬, CH-니트로, CH-시아노, CH-하이드록실 또는 CH-할로겐 (특히 CHCl)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Q는 NR^g이되, 여기서 R^g는 수소이다.

[0210] 화합물 (Ib)의 특정 실시양태에서, R7은 OMe 또는 Cl, 바람직하게는 OMe로부터 선택된다.

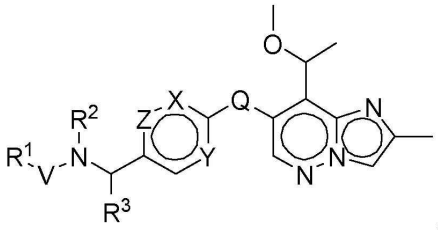
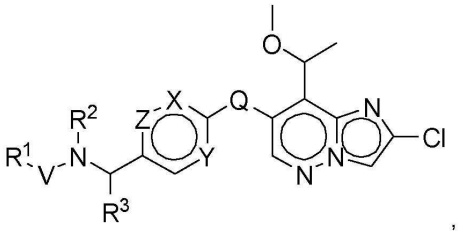
[0211] 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

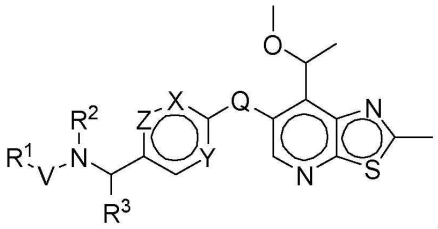
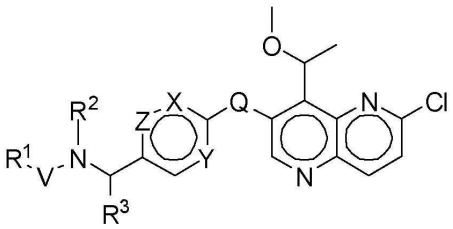

,

,

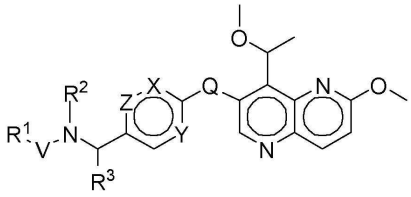
[0212] 또는


.

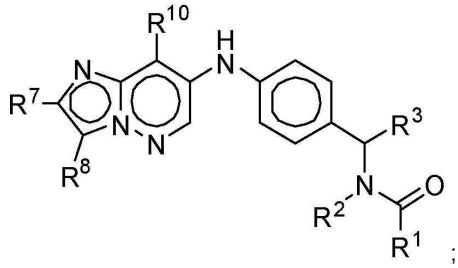
[0213] 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

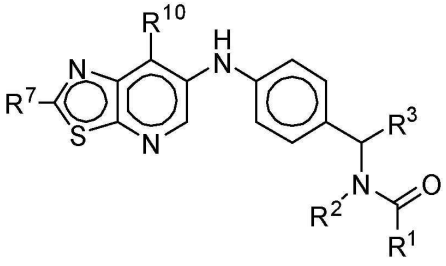

,

,

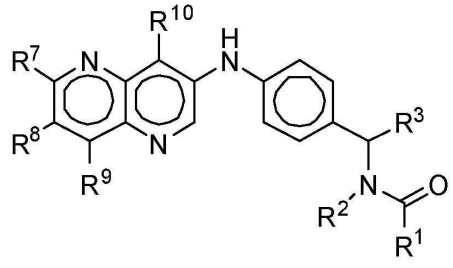
[0214]

,

, 또는

[0215]

.

[0216] 실시양태에서, 개시내용의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 여기서 X, Y 및 Z는 C이고, V는 CO이고; 여기서 R^1, R^2, R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}은 위에 기재된 바와 같다:


;


; 또는



[0217]

[0218] 다양한 양태 및 실시양태에 따른 적합한 화합물은 표 1에 기재된 바와 같은 구조를 가질 수 있다.

[0219] ***MALT-1 활성, 전구약물 및 화합물의 대사산물***

[0220] MALT-1은 선천 및 적응 면역 시그널링의 핵심 구성요소이며 (Ruland and Hartjes, 2019); 특히 T 세포의 활성화 및 증식, 및 조절 T 세포의 발달을 매개하는 NF_kB 의존적 유전자 발현을 야기하는 T 세포 수용체 시그널링에서의 역할로 알려져 있다. T 세포 수용체 인게이지먼트는 MALT1 단백질분해 활성을 활성화하여, 전-염증성 유전자 발현의 중요한 음성 조절자인 기질의 절단으로 이어지며, 연구에서 MALT-1 프로테아제 활성이 NF_kB를 훨씬 넘어서는 시그널링 경로를 조절할 수 있는 것으로 나타났다 (Bardet *et al.*, (2018), *Immunol Cell Biol*, 96, 81-99). 실제로, MALT-1 단백질분해 활성은 T 세포 생존 및 확장을 구동하는 데 필수적이며, 특정 암 세포의 생존 및 증식에 또한 필수적이다 (Juilland and Thome, (2016), *Curr. Opin. Hematol.*, 23, 402-9). MALT1 억제는 또한 Treg의 면역 억압 기능을 방해함으로써 간접적으로 종양 성장을 감소시킬 수 있다 (Di Pilato *et al.*, (2019), *Nature*, 570, 112-116; Rosenbaum *et al.*, (2019), *Nat. Commun.*, 10, 2352). 따라서, MALT-1은 잠재적인 암 및 자가면역 요법의 흥미로운 표적이 되었다.

[0221] 여러 독립적인 연구에서 촉매적으로 비활성인 MALT-1 돌연변이체를 구성적으로 발현하는 녹-인 마우스가 다중 장기에서 치명적인 자가면역 염증을 빠르게 발달시키는 것으로 나타났다 (예컨대, Gewies *et al.*, (2014), *Cell Rep.*, 9, 1292-305; Yu *et al.*, (2015), *PLoS One*, 10, e0127083; Demeyer *et al.*, (2019), *Front Immunol.*, 10, 1898). MALT-1 프로테아제 활성은 또한 조절 T-세포 기능을 유지하는 데 중요하며 (Cheng *et al.*, (2019), *J Immunol*, 202, 3008-3019), 이는 MALT-1 프로테아제 활성이 성인기에 손실될 때 자가면역의 위험을 암시한다. 이는 특히 MALT-1 억제 시 폐 및 위에서의 우려이며, 이는 국소적으로 표시된 항원에 대한 면역 내성에서 MALT-1의 특이적인 역할을 반영할 수 있다. 실제로, 성인 마우스에서 MALT-1 프로테아제 활성의 장기 유도성 억제는 위 및 폐에서의 국소 면역 세포 침윤과 연관되어 있는 것으로 입증되었다 (Demeyer *et al.*, (2020), *Science*, doi: https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101557).

[0222] 이러한 우려를 해결하기 위해, 양태 및 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 (또는 '활성제')은 유익하게는 본 개시내용의 화합물의 전구약물로서 제공될 수 있다.

[0223] 용어 '활성제'는 전형적으로 특히 생리적 조건 하에서 MALT-1에 대한 억제 활성을 갖는 본 개시내용에 따른 화합물을 지칭하기 위해 사용된다. 그러나, 예컨대, 용해도, 반감기 또는 많은 다른 화학적 또는 생물학적 이유 때문에 활성제를 생리학적 관련 부위에 투여하거나 전달하는 것이 어려울 수 있는 경우가 종종 있다. 따라서, 약물 효율 및/또는 독성의 물리화학적, 생물학적 또는 기타 장벽을 극복하기 위해 활성제의 '전구약물'을 사용하는 것이 알려져 있다. 더욱이, 전구약물 전략을 사용하여, 의도된 표적에 대한 약물의 선택성을 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 따르면, 전구약물은 MALT-1 활성의 국소화된 억제로 인해 불편한 부작용의 문제가 나타날 수 있는 예컨대, 위 (또는 폐)를 유리하게 우회하면서 관심 있는 생물학적 부위에 활성제를 표적화하는 데 유익할 수 있다.

[0224] 활성제는 생체내 약물의 대사 및/또는 생체내 전구약물의 화학적 또는 효소적 절단에 의해 개시내용의 화합물 또는 전구약물로부터 형성될 수 있다. 전형적으로, 전구약물은 치료적 효과를 갖도록 의도된, 신체 내부에서 효과적인 활성제가 되기 위해 화학적 또는 효소적 변환을 필요로 하는 약리학적으로 비활성인 화합물일 수 있다. 한편, 전구약물은 일부 실시양태에서, 활성제와 매우 가까운 구조적 유사성을 가질 수 있기 때문에, 일부 이러한 실시양태에서, 전구약물은 또한 MALT-1 표적에 대한 활성을 가질 수 있다. 이는 특히 대사산물이 모 화합물/전구약물과 밀접하게 관련되도록 대사 또는 약간의 화학적 변환에 의해 개시내용의 전구약물의 화합물로부터 활성제가 형성되는 경우일 수 있다. 따라서, 개시내용의 전구약물은 MALT-1의 활성 억제제일 수 있다. 그러나, 적합하게는, 이러한 전구약물은 개시내용의 전구약물로부터 유래된 약물/활성제보다 MALT-1에 대해 더 낮은 억제 활성을 가짐을 특징으로 할 수 있다.

[0225] 한편, 치료적 효과가 보다 큰 화학적 엔티티로부터의 활성제의 방출로부터 유래되는 경우, 최종 활성제/화합물/약물은 이것이 유래된 전구약물과 비교하여 유의한 구조적 차이를 가질 수 있다. 이러한 경우에, 전구약물은 활성제의 형태(들)를 효과적으로 '차폐'할 수 있고, 이러한 경우에 전구약물은 생리학적 조건 하에서 완전히 (또는 본질적으로) 완전히 비활성일 수 있다.

[0226] ***투여량 형태, 의약 및 약품***

[0227] 개시내용의 화합물, 분자 또는 약제는 하나 이상의 질환, 감염 또는 장애를 치료 (예컨대, 치유, 완화 또는 예방)하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 개시내용에 따르면, 화합물 및 분자는 의약으로 제조될 수 있거나, 약학

조성물로 혼입되거나 제형화될 수 있다.

[0228] 개시내용의 분자, 화합물 및 조성물은 임의의 편리한 경로로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 투여 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 설하, 비강내, 질내, 경피, 직장, 흡입에 의해 또는 피부에 국부적으로를 포함한다. 전달 시스템은 또한 예를 들어, 리포솜, 마이크로겔, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 캡슐 등의 캡슐화를 포함하는 것으로 알려져 있다. 당업계에 알려진 임의의 다른 적합한 전달 시스템이 또한 사용되는 것으로 구상된다. 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. 투여 방식은 의사의 재량에 맡길 수 있다.

[0229] 물론, 투여되는 투여량은 알려진 인자, 예컨대, 특정 활성제의 약력학적 특성; 선정된 투여 모드 및 경로; 수령자의 연령, 건강 및 체중; 치료할 질환 또는 장애의 성질; 증상의 정도; 임의의 동시 또는 병행 치료; 치료의 빈도; 및 원하는 효과에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 약 0.001 내지 약 1,000 mg/kg 체중의 활성제의 일일 투여량이 예상될 수 있다. 일부 적용의 경우, 투여량은 적합하게는 약 0.01 내지 약 100 mg/kg; 약 0.1 내지 약 25 mg/kg, 또는 약 0.5 내지 10 mg/kg의 범위 이내일 수 있다.

[0230] 위에 언급된 것들과 같은 알려진 인자에 따라, 활성제의 필요한 투여량은 단일 일일 용량으로 투여될 수 있거나, 총 일일 투여량은 예컨대, 1 일 2 회, 3 회 또는 4 회의 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 적합하게는, 개시내용에 따른 치료적 치료 양생법은 단일 일일 용량 또는 2 회 용량의 분할된 일일 용량에 대해 고안된다.

[0231] 투여에 적합한 개시내용의 약학 조성물의 투여량 형태는 유닛당 약 1 mg 내지 약 2,000 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 전형적으로, 화합물의 일일 투여량은 인간 용량당 약 10 mg 이상 및 최대 약 1,500 mg; 예컨대, 약 25 내지 1,250 mg 또는 적합하게는 약 50 내지 1,000 mg 일 수 있다. 전형적으로, 화합물의 일일 투여량은 최대 약 1000 mg일 수 있다. 이러한 조성물에서, 본 발명의 화합물은 대개는 조성물의 총 중량을 기준으로 중량 대비 약 0.5-95%의 양으로 존재할 것이다.

[0232] '유효량' 또는 '치료적 유효량'은 치료할 질환 또는 장애의 유해 효과를 치유, 억제, 경감, 감소 또는 예방하는 데 효과적인 개시내용의 화합물 또는 조성물의 양, 또는 생리학적 또는 생화학적으로-검출가능한 효과를 달성하는 데 필요한 양을 설명하는 것을 의미한다. 따라서, 유효량에서, 화합물 또는 약제는 질환 또는 장애와 관련하여 원하는 치료적, 호전적, 억제성 또는 예방적 효과를 생산할 수 있다. 유익하게는, 개시내용의 화합물 또는 조성물의 유효량은 MALT-1을 억제하는 효과를 가질 수 있다. MALT-1 억제로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애는 예를 들어, 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환, 예컨대, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군 및 전신성 홍반성 루푸스 또는 혈관염 병태, 만성 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종 및 기타 B 세포 림프종을 포함한 조혈 기원 암 또는 고형 종양을 포함한다.

[0233] 치료적 적용을 위해, 개시내용의 화합물/활성제의 유효량 또는 치료적 유효량은 대상체의 혈액에서 약 50 nM 이상 또는 약 100 nM 이상; 전형적으로 약 200 nM 이상 또는 약 300 nM 이상일 수 있다. 유효량 또는 치료적 유효량은 대상체의 혈액에서 최대 약 5 μM, 최대 약 3 μM, 적합하게는 최대 약 2 μM 및 전형적으로 최대 약 1 μM일 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량은 최대 약 500 nM, 예컨대, 약 100 nM 내지 500 nM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료적 화합물의 양은 대상체의 혈청에서 측정되고, 이어서 위의 농도는 개시내용의 화합물의 혈청 농도에 적용될 수 있다.

[0234] 대상체에 투여될 때, 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 구성요소로서 적합하게 투여된다. 하나 이상의 추가적인 약학적 허용가능한 담체 (예컨대, 희석제, 아쥬반트, 부형제 또는 비히클)는 약학 조성물에서 개시내용의 화합물과 조합될 수 있다. 적합한 약학 담체는 E. W. Martin의 *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*에 기재되어 있다. 개시내용의 약학 제형 및 조성물은 규제 표준에 부합하도록 그리고 선정된 투여 경로에 따라 제형화된다.

[0235] 허용가능한 약학 비히클은 액체, 예컨대, 물, 및 석유, 동물성, 식물성 또는 땅콩유, 대두유, 광유 및 참기름 등과 같은 합성 기원의 오일을 포함하는 오일일 수 있다. 약학 비히클은 식염수, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드성 실리카 및 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다. 대상체에 투여될 때, 약학적으로 허용가능한 비히클은 일반적으로 멸균 상태이다. 화합물이 정맥내 투여될 때 물은 적합한 비히클이다. 식염수 용액 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액은 또한 특히 주사가능한 용액을 위한 액체 비히클로서 사용될 수 있다. 적합한 약학 비히클은 또한 부형제, 예컨대, 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 가루분, 초크(chalk), 실리카 겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 소듐 클로라이드, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물 및 에탄올 등

을 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 원하는 경우, 소량의 습윤제 또는 유화제 또는 완충제를 함유할 수 있다.

[0236] 개시내용의 의약 및 약학 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 정제, 환제, 펠릿, 분말, 겔, 캡슐 (예를 들어, 액체 또는 분말을 함유하는 캡슐), 변형된-방출 제형 (예컨대, 서방형 또는 지속-방출형 제형), 좌약, 에멀젼, 에어로졸, 스프레이, 현탁액의 형태, 또는 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 적합한 약학 비히클의 다른 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995에 기재되어 있으며, 예를 들어, 페이지 1447-1676을 참고한다.

[0237] 적합하게는, 개시내용의 치료적 조성물 또는 의약은 경구 투여 (보다 적합하게는 인간용)에 적당한 약학 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 경구 전달용 조성물은 예를 들어, 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 분말, 에멀젼, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 비히클은 캡슐, 정제 또는 환제이다.

[0238] 경구 투여된 조성물은 하나 이상의 약제, 예를 들어, 감미제, 예컨대, 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린; 착향제, 예컨대, 페퍼민트, 윈터그린의 오일 또는 체리; 착색제; 및 보존제를 함유하여, 약학적으로 기호에 맞는 제제를 제공할 수 있다. 조성물이 정제 또는 환제의 형태인 경우, 조성물을 코팅하여 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜, 연장된 기간에 걸쳐 활성제의 지속 방출을 제공할 수 있다. 삼투적으로 활성인 구동 화합물을 둘러싸는 선택적 투과성 막은 또한 경구 투여 조성물에 적합하다. 이들 투여량 형태에서, 캡슐을 둘러싼 환경으로부터의 유체는 구동 화합물에 의해 흡수되며, 이는 팽창하여 구멍을 통해 약제 또는 약제 조성물을 대체한다. 이러한 투여량 형태는 즉각적인 방출 제형의 스파이크된 프로파일과 반대로 본질적으로 0차 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 시간 지연 재료, 예컨대, 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트가 또한 사용될 수 있다. 경구 조성물은 표준 비히클, 예컨대, 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로스, 마그네슘 카보네이트 등을 포함할 수 있다. 이러한 비히클은 바람직하게는 약학적 등급이다. 경구 제형의 경우, 방출의 위치는 위, 소장 (십이지장, 공장 또는 회장) 또는 대장일 수 있다. 당업자는 위에서 용해되지 않고 십이지장 또는 장의 다른 곳에서 재료를 방출할 제형을 제조할 수 있다. 적합하게는, 방출은 화합물 (또는 조성물)의 보호에 의해 또는 위장 환경, 예컨대, 장 이외에서의 화합물 (또는 조성물)의 방출에 의해 위장 환경의 해로운 영향을 피할 것이다. 완전한 위 저항성을 보장하기 위해, 적어도 pH 5.0까지는 불침투성인 코팅이 필수적이다. 장용 코팅으로서 사용되는 보다 일반적인 불활성 성분의 예는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), Eudragit L, Eudragit S, 및 혼합 필름으로서 사용될 수 있는 셀락이다.

[0239] 예를 들어, 환자 순응도를 개선하고 투여의 용이성을 위해 경구 투여에 적합한 형태로 개시내용의 치료적 조성물 및/또는 화합물을 제공하는 것이 유익할 수 있지만, 일부 실시양태에서 개시내용의 화합물 또는 조성물은 바람직하지 않은 부작용, 예컨대, 치료적 치료 양생법의 조기 종결로 이어질 수 있는 장 염증을 유발할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 치료적 치료 양생법은 '치료 휴지기', 예컨대, 1 일 이상의 비-투여를 수용하도록 조정된다. 예를 들어, 개시내용의 치료 양생법 및 치료적 방법은 다수의 연속 일 동안 치료적 조성물 또는 화합물을 투여한 후, 1 일 이상의 연속 일의 치료 휴지기를 포함하는 반복적 과정을 포함할 수 있다. 예를 들어, 개시내용의 치료 양생법은 연속 1 내지 49 일, 2 내지 42 일, 3 내지 35 일, 4 내지 28 일, 5 내지 21 일, 6 내지 14 일, 또는 7 내지 10 일 동안 치료적 조성물 또는 화합물의 투여에 이어서; 연속 1 내지 14 일, 1 내지 12 일, 1 내지 10 일, 또는 1 내지 7 일 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 일)의 치료 휴지기의 반복 사이클을 포함할 수 있다.

[0240] 수성 환경으로의 치료제의 용해를 돕기 위해, 계면활성제가 습윤제로서 첨가될 수 있다. 계면활성제는 음이온성 세제, 예컨대, 소듐 라우릴 설페이트, 디옥틸 소듐 설포석시네이트 및 디옥틸 소듐 설포네이트를 포함할 수 있다. 양이온성 세제를 사용할 수 있으며, 이는 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤제토늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 계면활성제로서 제형에 포함될 수 있는 잠재적인 비이온성 세제는 다음을 포함한다: 라우로마크로골 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 20, 40, 60, 65 및 80, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카복시메틸 셀룰로스. 이러한 계면활성제는 사용되는 경우, 화합물 또는 유도체의 제형에 단독으로 또는 상이한 비의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0241] 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액을 포함한다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화

제를 포함할 수 있다.

[0242] 개시내용의 치료적 조성물에 대한 다른 적합한 투여 경로는 폐 또는 비강 전달을 통한 것이다.

[0243] 첨가제, 예컨대, 지방산 올레산, 리놀레산 및 리놀렌산이 개시내용의 치료제의 세포 흡수를 향상시키기 위해 포함될 수 있다.

[0244] 개시내용의 치료제는 또한 대상체의 피부에 대한 국부 적용을 위한 조성물로 제형화될 수 있다.

[0245] 발명이 조합하여 사용하기 위한 하나 초과의 활성 화합물/약제를 제공하는 경우, 일반적으로, 약제는 관련된 약제 각각에 대해 처방된 가장 적합한 투여 양생법에 따라 별도로 또는 단일 투여량 형태로 제형화될 수 있다. 치료제가 별도로 제형화되는 경우, 발명의 약학 조성물은 다른 하나 이상의 치료제와 동시, 개별적 또는 순차적 투여를 포함하는 치료 양생법에 사용될 수 있다. 다른 치료제(들)는 개시내용의 화합물 또는 당업계에 알려진 치료제를 포함할 수 있다).

[0246] 개시내용의 화합물 및/또는 약학 조성물은 제형화될 수 있고, 중추 신경계 (CNS)에 투여하기에 및/또는 혈액-뇌 장벽 (BBB)을 통과하기에 적합할 수 있다.

[0247] 발명은 이제 다음의 비-제한적인 실시예에 의해 설명될 것이다.

[0248] **실시예**

[0249] **재료 및 방법**

[0250] **샘플 제조:** 분말을 DMSO-d_6에 가용화하고, 용액이 투명해질 때까지 격렬하게 볼텍싱하고, 데이터 획득을 위해 NMR 튜브로 옮겼다.

[0251] **NMR 분광법:**

[0252] 액체-상태 NMR 실험을 삼중-공명 ^{1}H,^{15}N,^{13}C CP-TCI 5 mm 저온 탐침 (Bruker Biospin, Germany)을 사용하여 600 MHz (14.1 Tesla) Bruker Avance III NMR 분광계 (^{1}H의 경우 600 MHz, ^{13}C의 경우 151 MHz)에서 기록하였다.

[0253] 액체-상태 NMR 실험을 이중 공명 BBI 5 mm 프로브 (Bruker Biospin, Germany)를 사용하여 500 MHz (11.75 Tesla) Bruker Avance I NMR 분광계 (^{1}H의 경우 500 MHz, ^{13}C의 경우 125 MHz)에서 기록하였다.

[0254] 액체-상태 NMR 실험을 SEI 5 mm 프로브 (Bruker Biospin, Germany)를 사용하여 400 MHz (9.4 Tesla) Bruker Avance NEO NMR 분광계 (^{1}H의 경우 400 MHz, ^{13}C의 경우 100 MHz)에서 기록하였다.

[0255] 공명 할당 절차 및 생성물 구조 (1D ^{1}H, 2D ^{1}H-^{1}H-COSY, 2D ^{1}H-^{1}H-ROESY, 2D ^{1}H-^{13}C-HSQC, 2D ^{1}H-^{13}C-HMBC)의 설명에 사용된 모든 실험을 300 K에서 기록하였다. ^{1}H 화학적 이동은 δ ppm에서 s (단일항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), dd (이중 이중항), m (다중항) 또는 br s (넓은 단일항)로서 보고하였다.

[0256] **LCMS 크로마토그래피:**

[0257] LCMS 크로마토그래피 분석은 다음을 사용하는 다음의 장치를 사용하여 기록하였다:

[0258] - Waters HPLC : Alliance 2695, UV : PDA 996, MS : ZQ (simple Quad) ZQ2

[0259] - Waters UPLC : Acquity, UV : Acquity PDA, MS : Qda

[0260] - Waters UPLC : Acquity, UV : Acquity TUV, MS : Qda

[0261] - Waters UPLC : Acquity, UV : Acquity PDA, MS : QDa, ELSD

[0262] 장치는 Waters HPLC용 Gemini NX-C18 Phenomenex (30 x 2 mm) 3 μm 컬럼 또는 UPLC Waters용 CSH C18 Waters (50 x 2.1 mm), 1,7 μm 컬럼을 사용하여 테스트하였다. 이들 모두는 다음의 용리액의 조합을 사용하였다: H_2O + 0.05% TFA (v/v) 및 MeCN + 0.035% TFA (v/v) 및 이온화 모드로서 양성 전기분무 ES+. UV 검출은 220 및 254 nm에서 설정되었다.

[0263] 온도는 섭씨 온도 (℃)로 주어진다. 아래 실시예에 사용된 반응물은 상업적 공급원으로부터 수득될 수 있거나, 이들은 본원에 기재된 바와 같이 상업적으로 이용가능한 출발 재료로부터 또는 당업계에 알려진 방법에 의해 제

조될 수 있다. 본 발명의 모든 화합물은 본원에 기재된 실시예에 따라 합성된다. 본원에 기재된 반응의 진행은 적절하게 예컨대, LC, GC 또는 TLC가 뒤따랐고, 당업자가 용이하게 알 수 있는 바와 같이, 반응 시간 및 온도는 그에 따라 조정될 수 있다.

[0264] **약어**

[0265] 위의 정의에 더하여, 다음의 약어가 아래의 합성 도식에 사용된다. 본원에 사용된 약어가 정의되지 않은 경우, 이는 일반적으로 다음의 허용되는 의미를 갖는다:

[0266] ABC 암모늄 바이카보네이트

[0267] Ac 아세틸

[0268] AcOH 아세트산

[0269] Rac-BINAP (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌

[0270] Bn 벤질

[0271] Boc *tert*-부틸옥시카보닐

[0272] CDI 1,1'-카보닐디이미다졸

[0273] $CHCl_3$클로로포름

[0274] DCM 디클로로메탄

[0275] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0276] DMAP 4-디메틸아미노피리딘

[0277] DME 1,2-디메톡시에탄

[0278] DMSO 디메틸설폭사이드

[0279] Et 에틸

[0280] EtOAc 에틸 아세테이트

[0281] Et_3N 트리에틸아민

[0282] EtOH 에탄올

[0283] Et_2O 디에틸 에테르

[0284] h 시간

[0285] H_2O 물

[0286] IPAm 이소프로필 아민

[0287] iPr2O 이소프로필 에테르

[0288] IPOH 이소프로판올

[0289] LiOH 리튬 하이드록시드

[0290] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0291] L-셀렉트라이드 리튬 트리-sec-부틸보로하이드라이드

[0292] m-CPBA 3-클로로벤젠카보페록소산

[0293] min 분

[0294] Me 메틸

[0295] MeCN 아세토니트릴

[0296] MeO 메톡시

[0297] MeOH 메탄올

[0298] $MgSO_4$마그네슘 설페이트

[0299] MS 질량 분석법

[0300] Na_2SO_4 소듐 설페이트

[0301] $NaHCO_3$소듐 바이카보네이트

[0302] NH_4Cl 암모늄 클로라이드

[0303] N_2질소

[0304] Pd Xphos G2 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)

[0305] Ph 페닐

[0306] rt 실온 (18 내지 22℃)

[0307] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[0308] $Ti(OiPr)_4$테트라이소프로폭시티타늄

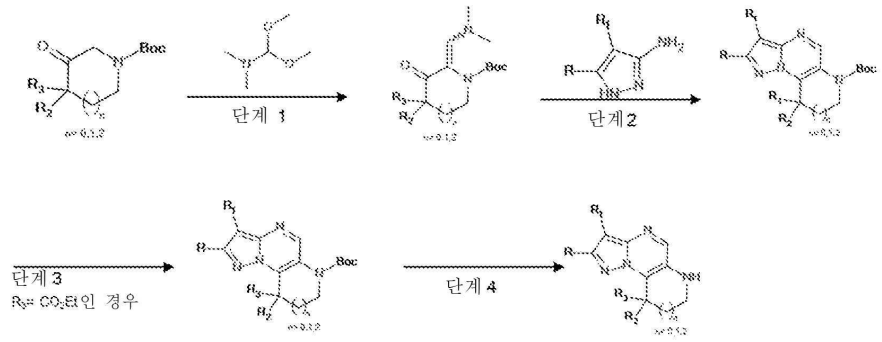
[0309] TFA 트리플루오로아세트산

[0310] THF 테트라하이드로퓨란

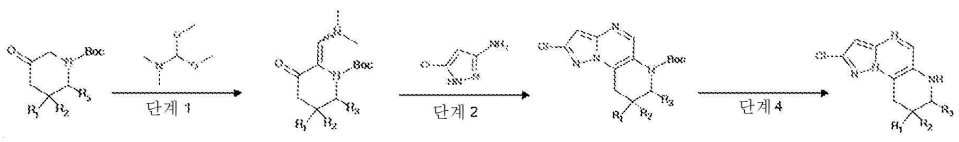
[0311] T3P 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드 용액

[0312] 중간체 41-60 및 60-b를 **도식 1** 또는 **도식 2**에 따라 합성하였다

도식 1



도식 2



[0313]

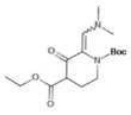
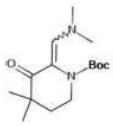
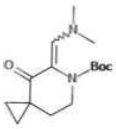
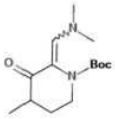
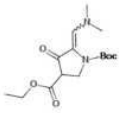
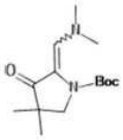
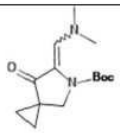
[0314] **단계 1-도식 1 및 도식 2**

[0315] **절차**

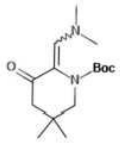
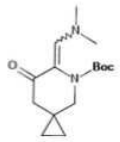
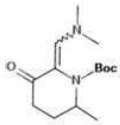
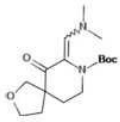
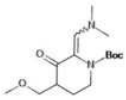
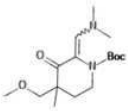
[0316] 건조 DMF (4 M) 중 케톤 (중간체 11을 야기하는 케톤은 WO2001087838 A1에 기재된 절차에 따라 제조됨) (1 mol)의 용액을 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민 (1.8 mol)으로 처리하고, 밀봉된 튜브에서 90℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 진공 하에 농축하였다. 조질을:

[0317] a) 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc; 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하였다

[0318] b) 추가 정제 없이 그대로 사용하였다

명칭	구조	분석	절차	수율 %
1-tert-부틸 4-에틸 (2Z 또는 2E)-2-[(디메틸아미노)메틸리덴]-3-옥소피페리딘-1,4-디카복실레이트 **중간체 1**		m/z: 327 $[M+H]^+$	b	97
tert-부틸 (2Z 또는 2E)-2-[(디메틸아미노)메틸리덴]-4,4-디메틸-3-옥소피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 2**		m/z: 283 $[M+H]^+$	a	62
tert-부틸 (5Z 또는 5E)-5-[(디메틸아미노)메틸리덴]-4-옥소-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트 **중간체 3**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.15 (s, 1H), 4.21 – 3.96 (m, 1H), 2.96 (s, 7H), 2.00 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.03 (s, 2H), 0.63 – 0.48 (m, 2H). m/z: 281 $[M+H]^+$	a	79
tert-부틸 (2Z 또는 2E)-2-(디메틸아미노메틸렌)-4-메틸-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 4**		m/z: 269 $[M+H]^+$	b	87
1-tert-부틸 3-에틸 (5Z 또는 5E)-5-[(디메틸아미노)메틸리덴]-4-옥소피롤리딘-1,3-디카복실레이트 **중간체 5**		m/z: 312 $[M+H]^+$	b	100
tert-부틸 (2Z 또는 2E)-2-[(디메틸아미노)메틸리덴]-4,4-디메틸-3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 **중간체 6**		m/z: 269 $[M+H]^+$	b	100
tert-부틸 (6Z 또는 6E)-6-[(디메틸아미노)메틸리덴]-7-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-		m/z: 질량은 찾을 수 없음	b	98

[0319]

카복실레이트 **중간체 7**				
tert-부틸 (2Z 또는 2E)-2-(디메틸아미노메틸렌)-5,5-디메틸-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 8**		m/z: 283 $[M+H]^+$	b	100
tert-부틸 (6Z 또는 6E)-6-(디메틸아미노메틸렌)-7-옥소-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카복실레이트 **중간체 9**		m/z: 281 $[M+H]^+$	b	100
tert-부틸 (2Z 또는 2E)-2-(디메틸아미노메틸렌)-6-메틸-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 10**		m/z: 269 $[M+H]^+$	b	38
tert-부틸 (7E 또는 7Z)-7-(디메틸아미노메틸렌)-6-옥소-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카복실레이트 **중간체 11**		m/z: 310 $[M+H]^+$	b	99
tert-부틸 (2E 또는 2Z)-2-(디메틸아미노메틸렌)-4-(메톡시메틸)-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 12**		m/z: 299 $[M+H]^+$	b	48
tert-부틸 (2E 또는 2Z)-2-(디메틸아미노메틸렌)-4-(메톡시메틸)-4-메틸-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 13**		m/z: 313 $[M+H]^+$	b	97

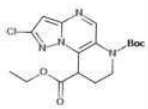
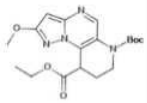
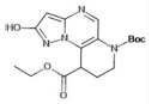
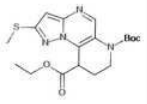
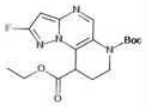
[0320]

[0321] **단계 2-도식 1 및 도식 2**

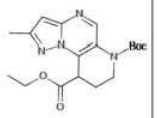
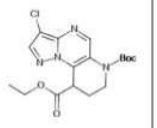
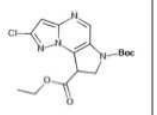
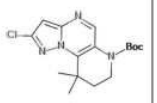
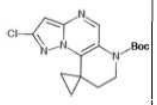
[0322] **일반 절차**

[0323] 건조 에탄올 (0.2 M) 중 중간체 1-13 (1 mol) 및 1H-피라졸-3-아민 유도체(1 mol)의 용액을 AcOH(10 mol)로 처리하고 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 다음 물 (10 mL) 및 DCM (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (3x10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여 원하는 중간체를 얻었다.

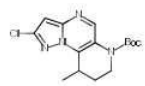
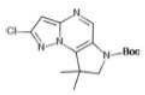
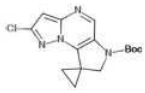
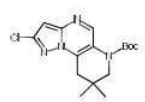
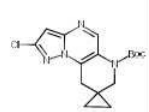
[0324]

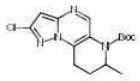
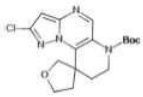
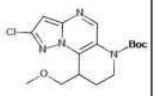
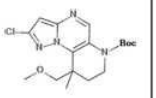
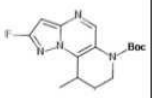
명칭	구조	분석	수율 %
10-tert-부틸 13-에틸 4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10,13-디카복실레이트 **중간체 14**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (ddd, J = 13.4, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 2.37 (dtd, J = 13.9, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J = 14.0, 8.6, 4.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H) m/z: 381 [M+H]$^+$	61
10-tert-부틸 13-에틸 4-메톡시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10,13-디카복실레이트 **중간체 15**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.28 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (qt, J = 7.3, 3.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (ddd, J = 13.3, 7.0, 2.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 1H),2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). m/z: 376 [M+H]$^+$	11
10-tert-부틸 13-에틸 4-하이드록시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10,13-디카복실레이트 **중간체 16**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.25 (dd,J= 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 3.87 (ddd,J= 13.3, 6.7, 3.0 Hz, 1H), 3.57 (ddd,J= 13.1, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 2.34 (dtd,J= 13.9, 8.9, 3.0 Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.21 – 1.15 (m, 3H) m/z: 363 [M+H]$^+$	16
10-tert-부틸 13-에틸 4-(메틸설파닐)-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10,13-디카복실레이트 **중간체 17**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 2H), 3.84 (ddd, J = 13.3, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 13.1, 8.9, 2.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43 – 2.27 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). m/z: 393 [M+H]$^+$	98
10-tert-부틸 13-에틸 4-플루오로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10,13-디카복실레이트 **중간체 18**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (s, 1H), 6.53 (d,J= 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd,J= 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.13 (q,J= 7.1 Hz, 2H), 3.90 (ddd,J= 13.4, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 3.62 (ddd,J= 16.2, 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.37 (dtd,J= 17.0, 8.8, 3.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.15 (t,J= 7.1 Hz, 3H) m/z: 365 [M+H]$^+$	90

[0325]

10-tert-부틸 13-에틸 4-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10,13-디카복실레이트 **중간체 19**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.36 (ddd, J = 10.9, 7.8, 5.3 Hz, 1H), 4.12 (qt, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 3.86 (ddt, J = 13.8, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 5H, 용매 피크 하에서), 2.11 (ddd, J = 13.8, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). m/z: 361 [M+H]$^+$	64
10-tert-부틸 13-에틸 5-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10,13-디카복실레이트 **중간체 20**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (ddd, J = 13.4, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 12.6, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.15 (dd, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H). m/z: 381 [M+H]$^+$	51
5-tert-부틸 3-에틸 11-클로로-1,5,8,12-테트라아자트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데카-2(6),7,9,11-테트라엔-3,5-디카복실레이트 **중간체 21**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (d, J = 108.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.88 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 4H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 9H), 1.19 (td, J = 7.1, 4.7 Hz, 3H) m/z: 367 [M+H]$^+$	59
tert-부틸 4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 22**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). m/z: 337 [M+H]$^+$	62
tert-부틸 4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-카복실레이트 **중간체 23**		^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 2.57 (q, J = 3.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.95 (q, J = 3.7 Hz, 2H). m/z: 335 [M+H]$^+$	100

[0326]

tert-부틸 4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 24**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.96 (ddd, J = 13.3, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 2H), 2.11 (dddd, J = 13.8, 10.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 1.82 (ddt, J = 13.8, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).m/z: 323 [M+H]$^+$	62
tert-부틸 11-클로로-3,3-디메틸-1,5,8,12-테트라아자트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데카-2(6),7,9,11-테트라엔-5-카복실레이트 **중간체 25**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.09 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.53 (s, 9H). m/z: 323 [M+H]$^+$	32
tert-부틸 11'-클로로-1',5',8',12'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,3'-트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데칸]-2'(6'),7',9',11'-테트라엔-5'-카복실레이트 **중간체 26**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (d,J= 2.9 Hz, 2H), 1.36 (d,J= 3.1 Hz, 2H). m/z: 321 [M+H]$^+$	6
tert-부틸 4-클로로-12,12-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 27**		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.05 (s, 6H). m/z: 337 [M+H]$^+$	22
tert-부틸 4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-12,1'-사이클로프로판]-10-카복실레이트 **중간체 28**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.47 (s, 11H), 0.68 (s, 5H). m/z: 335 [M+H]$^+$	27

tert-부틸 4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 29**		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.47-1.49 (m, 9H), 1.08 (d, = 7.1 Hz, 3H). m/z: 333 [M+H]$^+$	25
tert-부틸 4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,3'-테트라하이드로퓨란]-10-카복실레이트 **중간체 30**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.28 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 12.9, 8.4, 5.0 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 14.0, 3.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). m/z: 365 [M+H]$^+$	32
tert-부틸 4-클로로-13-(메톡시메틸)-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0 ^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 31**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 3H), 3.69 (ddd,*J*= 13.2, 8.8, 3.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.15 (ddt,*J*= 10.4, 6.5, 3.8 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.47 (s, 10H). m/z: 353 [M+H]$^+$	46
tert-부틸 4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0 ^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 32**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 13.3, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.24 (ddd, J = 13.6, 10.5, 3.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J = 13.7, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). m/z: 367 [M+H]$^+$	68
tert-부틸 4-플루오로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 32-b**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 6.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 13.3, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 3.54 (ddd, J = 13.3, 10.4, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (pd, J = 7.6, 6.9, 4.2 Hz, 1H), 2.10 (dddd, J = 13.8, 10.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 1.80 (ddt, J = 13.8, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H). m/z: 307 [M+H]$^+$	67

[0327]

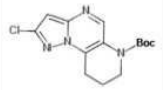
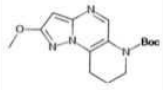
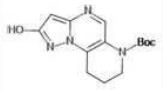
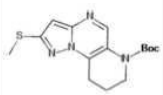
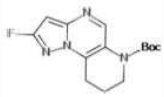
[0328] <u>단계 3 도식 1 (R_3가 CO_2Et인 경우)</u>

[0329] **절차:** 중간체 14-21 (1 mol)를 THF 및 물 (0.2 M 1:1 비) 사이에 분배한 후, LiOH (5 mol)를 분배하고, 완료시 반응 혼합물을 rt 또는 40℃에 두었다 (4 시간).

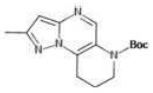
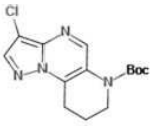
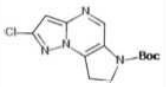
[0330] 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc에 희석하고, 유기 층을 pH 4로 산성화하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을:

[0331] a) 헵탄 또는 사이클로헥산/EtOAc 또는 DCM/MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다

[0332] b) 추가 정제 없이 그대로 사용하였다

명칭	구조	분석	절차	수율 %
tert-부틸 4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 33**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.11 (t,*J*= 6.8 Hz, 2H), 2.03 (dt,*J*= 12.3, 6.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H). m/z: 309 [M+H]$^+$	b	68
tert-부틸 4-메톡시-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 34**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.01 (dt, *J* = 12.2, 6.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H). m/z: 305 [M+H]$^+$	a	47
tert-부틸 4-하이드록시-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 35**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.46 (s, 9H). m/z: 291 [M+H]$^+$	b	100
tert-부틸 4-메틸설파닐-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 36**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.11 (t,J= 6.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) m/z: 321 [M+H]$^+$	b	100
tert-부틸 4-플루오로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 37**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) m/z: 293 [M+H]$^+$	a	85

[0333]

tert-부틸 4-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 38**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.11 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.02 (tdd, J = 6.9, 5.0, 2.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H). m/z: 289 [M+H]$^+$	a	100
tert-부틸 5-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-카복실레이트 **중간체 39**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (dt, J = 12.2, 6.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H) m/z: 309 [M+H]$^+$	a	97
tert-부틸 11-클로로-1,5,8,12-테트라자트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데카-2(6),7,9,11-테트라엔-5-카복실레이트 **중간체 40**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.09 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 12.5 Hz, 9H). m/z: 295 [M+H]$^+$	a	20

[0334]

[0335] <u>단계 4 도식 1 또는 도식 2:</u>

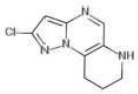
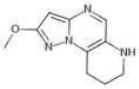
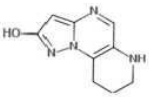
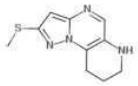
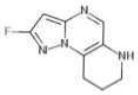
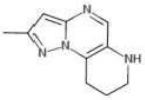
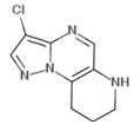
[0336] **절차** 중간체 22-32 또는 32-b 및 33-40 (1 mol)을 DCM (0.2 M)에 용해시킨 후, 1,4-디옥산 (15 mol) 중 TFA 또는 HCl 4 N을 첨가하였다. 완료될 때까지 반응물을 교반하였다 (2-24 시간). 휘발성 물질을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 DCM에 취하고, 포화 수성 $NaHCO_3$로 염기성화하였다. 수성 층을 DCM으로 3 회 추출하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조질을:

[0337] a) 헵탄/EtOAc 또는 DCM/MeOH/NH_3 또는 DCM/MeOH를 용리액으로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다

[0338] b) H_2O/MeCN (중성)을 용리액으로서 사용하여 역상 크로마토그래피로 정제하였다

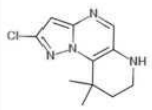
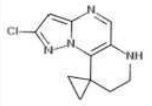
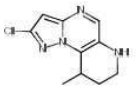
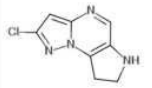
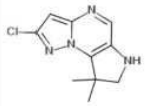
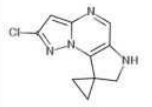
[0339] c) 추가 정제 없이 그대로 사용하였다

[0340] d) 필요한 경우 2 개의 거울상이성질체를 분리하기 위해 분취 SFC (Chiralpak AD-H 5 μm, 250 x 20 mm, CO_2/MeOH 80/20)로 정제하였다

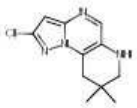
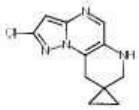
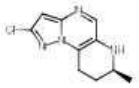
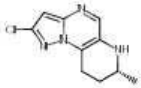
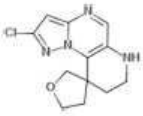
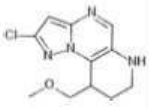
명칭	구조	분석	절차	수율 %
4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}] 트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 41**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.18 (dq, J = 5.9, 2.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.96 (dt, J = 12.0, 6.5 Hz, 2H) m/z: 209 [M+H]$^+$	a	93
4-메톡시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔**중간체 42**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.93 (t,J= 6.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 2H). m/z: 205 [M+H]$^+$	a	75
2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-4-올 **중간체 43**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.13 (dt, J = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (dt, J = 12.0, 6.6 Hz, 2H). m/z: 191 [M+H]$^+$	b	32
4-메틸설파닐-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 44**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.73 – 5.63 (m, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 – 2.49 (m, 13H), 1.99 – 1.92 (m, 2H). m/z: 221 [M+H]$^+$	c	45
4-플루오로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 45**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 6.22 (d,J= 5.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.93 (t,J= 6.6 Hz, 2H), 1.96 (dq,J= 12.0, 6.6, 5.4 Hz, 2H).m/z: 193 [M+H]$^+$	c	93
4-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 46**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.04 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.96 (p, J = 5.9 Hz, 2H). m/z: 189 [M+H]$^+$	a	69
5-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 47**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.90 (m, 2H) m/z: 209 [M+H]$^+$	c	60

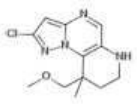
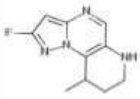
[0341]

[0342]

4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 48**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.56 (s, 6H) m/z: 237 $[M+H]^+$	c	97
4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔 **중간체 49**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.23 (dt, J = 6.5, 2.7 Hz, 2H), 2.40 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 0.76 (q, J = 3.7 Hz, 2H). m/z: 235 $[M+H]^+$	c	83
4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 50**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.42 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (dt, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 1.88 (tt, J = 12.1, 4.8 Hz, 1H), 1.78 (dq, J = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H). m/z: 223 $[M+H]^+$	a	100
11-클로로-1,5,8,12-테트라자트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데카-2(6),7,9,11-테트라엔 **중간체 51**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm δ 8.23 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 2H). m/z: 195 $[M+H]^+$	c	65
11-클로로-3,3-디메틸-1,5,8,12-테트라자트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}] 도데카-2(6),7,9,11-테트라엔 **중간체 52**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.36 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H). m/z: 223 $[M+H]^+$	c	99
11'-클로로-1',5',8',12'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,3'-트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데칸]-2'(6'),7',9',11'-테트라엔 **중간체 53**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (d,J= 0.7 Hz, 1H), 6.41 (d,J= 0.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.66 (d,J= 1.9 Hz, 2H), 1.28 (t,J= 2.9 Hz, 2H), 1.24 – 1.21 (m, 2H) m/z: 221 $[M+H]^+$	c	49

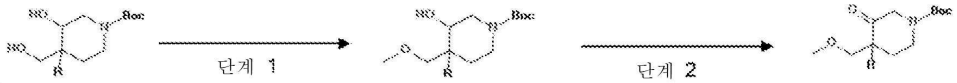
[0343]

4-클로로-12,12-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 54**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.84 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.02 (s, 6H). m/z: 237 $[M+H]^+$	b	99
4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-12,1'-사이클로프로판] **중간체 55**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.92 (d,J = 2.6 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 0.65 – 0.48 (m, 7H). m/z: 235 $[M+H]^+$	c	81
(11*rel-S*)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 56**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm .16 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.11 – 2.87 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.58 (dtd, J = 13.2, 10.0, 6.4 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H). m/z: 223 $[M+H]^+$	c	31
(11*rel-R*)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 **중간체 57**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm .16 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.11 – 2.87 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.58 (dtd, J = 13.2, 10.0, 6.4 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H). m/z: 223 $[M+H]^+$	c	34
4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,3'-테트라하이드로퓨란] **중간체 58**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 3H), 3.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.07 (ddt, J = 10.8, 7.7, 3.8 Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.64 (dt, J = 12.1, 7.3 Hz, 1H). m/z: 265 $[M+H]^+$	c	88
4-클로로-13-(메톡시메틸)-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 2.11 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.74 (ddd, J = 18.4, 12.7, 4.9 Hz, 1H). m/z: 253 $[M+H]^+$	b	32

중간체 59				
4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0 ^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 중간체 60		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.22 (dq, J = 9.7, 3.7, 3.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 4H, CH3+CH), 2.18 (ddd, J = 13.5, 9.9, 3.7 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 13.4, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H). m/z: 267 [M+H]$^+$	c	96
4-플루오로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.^{02,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 중간체 60-b		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (s, 1H), 6.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.97 – 5.84 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.15 (tdd, J = 12.2, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	f	96

[0344]

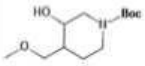
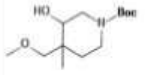
도식 3



[0345]

[0346] **단계 1: 중간체: 61-62**

[0347] *Tert*-부틸 피페리딘-1-카복실레이트 유도체 (1.74 g, 7.52 mmol)를 건조 DCM- (1 M)에 용해시켰다. 2,6-디-tert-부틸피리딘 (97%, 3 mmol)을 첨가한 후, 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (95%, 2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 100/0 내지 1/1)로 정제하여, 표제 화합물을 제공하였다.

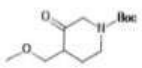
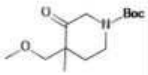
명칭	구조	분석	수율 %
tert-부틸 3-하이드록시-4-(메톡시메틸)피페리딘-1-카복실레이트 중간체 61		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.90 (d, J = 30.5 Hz, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.48 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.22 (d, J = 1.9 Hz, 5H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.29 (dq, J = 9.5, 3.3 Hz, 2H).	43
tert-부틸 3-하이드록시-4-(메톡시메틸)-4-메틸-피페리딘-1-카복실레이트 중간체 62		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 4.68-4.79 (m, 1H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.55-2.96 (m, 1H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25-1.33 (m, 1H), 0.77-0.96 (m, 3H)	49

[0348]

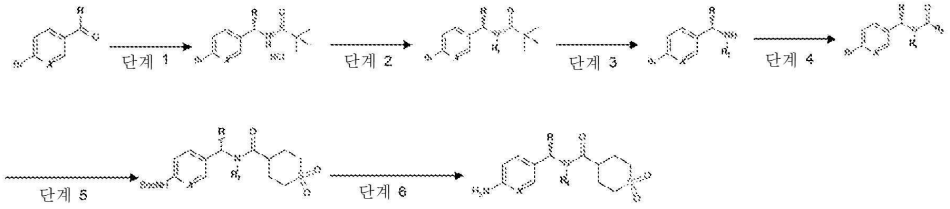
[0349] **단계 2: 중간체 63-64**

[0350] 건조 DCM (0.8 M) 중 중간체 61 또는 62 (1 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 (2 mmol)을 0℃에서 분획으로 나누어(portion-wise) 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온하고, 4 시간 동안, 질소 하에서 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 10% 수성 $Na_2S_2O_3$로 켄칭하였다 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 100/0 내지 50/50)로 정제하여, 표제 화합물을 제공하였다

[0351]

명칭	구조	분석	수율 %
tert-부틸 4-(메톡시메틸)-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 63**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.77 (dt, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.70 (dq, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.06 (ddt, J = 13.6, 5.8, 3.9 Hz, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).	76
tert-부틸 4-(메톡시메틸)-4-메틸-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 **중간체 64**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.01 – 3.85 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 13.1, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.05 (ddd, J = 14.2, 9.2, 5.0 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 14.0, 6.1, 4.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (s, 3H).	82

[0352] 도식 4



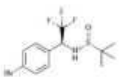
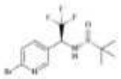
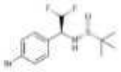
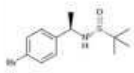
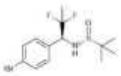
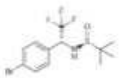
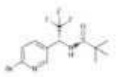
[0353] **단계 1 (X = C, N)**

[0354] **일반 절차**

[0355] 건조 THF (0.25 M) 중 상업적으로 이용가능한 케톤 (1 mol) 및 ({R})-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (1.25 mol)의 용액에 Ti(O*i*Pr)$_4$ (2.5 mol)를 rt에서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 환류에서 24 시간 동안 교반한 다음, rt로 냉각한 다음, -78℃까지 냉각한 후, THF (3 mol) 중 1 M L-셀렉트라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 2 시간 동안 두었다. 반응물을 염수로 -78℃에서 켄칭한 후, 반응물을 rt에 도달하도록 하고, rt에서 1 시간 동안 교반 상태로 두었다. 슬러리 혼합물을 단리의 패드 위에서 여과하고, 패드를 EtOAc로 3 회 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 실리카 상의 플래시 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)로 정제하여, 예상 화합물 (*Rs*, *S*)을 제공하였다.

[0356] ({S})-2-메틸프로판-2-설핀아미드와 동일한 조건을 사용하여, 예상 화합물 (*Ss*, *R*)을 수득하였다.

[0357] 중간체 65-71

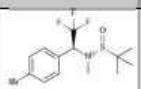
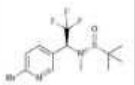
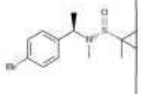
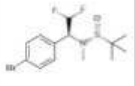
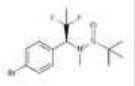
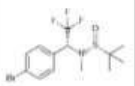
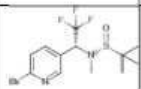
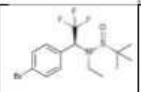
명칭	구조	분석	수율 %
(*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 65**		^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ ppm 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5Hz, 2H), 6.45 (d, J =9.6 Hz, 1H), 5.27 (p, J= 8.5 Hz, 1H), 1.13 (s,9H). m/z: 358 $[M+H]^+$	64
(*R*)-N-[(1*S*)-1-(6-브로모-3-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 66**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.48 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H) m/z: 359 $[M+H]^+$	56
(*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 67**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.08 (d, J = 2.2 Hz, 9H), 0.86 – 0.82 (m, 1H). m/z: 340 $[M+H]^+$	98
(*R*)-N-[(1R)-1-(4-브로모페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 68**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.62 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.16 (m, 2H), 5.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H). m/z: 304 $[M+H]^+$	38
(*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-프로필]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 69**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 – 7.39 (m, 4H), 6.10 (d,J= 9.8 Hz,1H), 4.69 (q,J= 10.9 Hz, 1H), 1.61 (q,J= 21.0, 19.3 Hz, 3H), 1.14 – 1.00 (m, 9H). m/z: 354 $[M+H]^+$	35
(*S*)-N-[(1R)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 70**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.27 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H) m/z: 359 $[M+H]^+$	61
(*S*)-N-[(1*R*)-1-(6-브로모-3-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 71**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.47 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H). m/z: 359 $[M+H]^+$	67

[0358]

[0359] **단계 2**

[0360] **일반 절차**

[0361] 중간체 65-71 (1 mol)의 용액을 건조 THF (0.3 M)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 N_2로 5 분 동안 탈기시키고, 0℃에서 교반한 후, THF (1.5 mol) 중 1 M LiHMDS를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반한 다음, 아이오도알칸 (5 mol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 추가 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)로 정제하여, 중간체 72-79를 제공하였다.

명칭	구조	분석	수율 %
(*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 72**		^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ ppm 7.74 – 7.58 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.60 (q, J =9.1 Hz, 1H), 2.41 (s,3H), 1.13 (s, 9H)m/z: 372 [M+H]$^+$	77
(*R*)-N-[(1*S*)-1-(6-브로모-3-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 73**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.13 (s, 9H). m/z: 373 [M+H]$^+$	50
(*R*)-N-[(1R)-1-(4-브로모페닐)에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 74**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.62 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.16 (m, 2H), 5.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H). m/z: 304 [M+H]$^+$	38
(*R*)-N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 75**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 6.75 (td, J = 54.6, 6.0 Hz, 1H), 4.74 (ddd, J = 13.3, 10.8, 6.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). m/z: 354 [M+H]$^+$	72
(*R*)-N-[(1SR)-1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-프로필]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 76**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (주요 부분입체이성질체) δ ppm 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 4.96 (t,J= 15.2 Hz, 0.8 H),2.47 (s, 2.45 H), 1.68 (dt,J= 23.4, 19.3 Hz, 2.45 H), 1.13 (d,J= 35.6 Hz, 7.49H).	53
(*S*)-N-[(1*R*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 77**		m/z: 372 [M+H]$^+$	79
(*S*)-N-[(1R)-1-(6-브로모-3-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 78**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 – 7.71 (m, 2H), 5.77 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (s, 9H). m/z: 373 [M+H]$^+$	83
(*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-에틸-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 79**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 5.46 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (dq, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H). m/z: 387 [M+H]$^+$.	39

[0362]

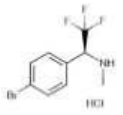
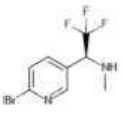
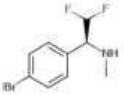
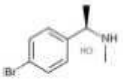
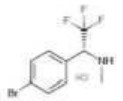
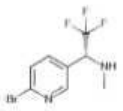
[0363] **단계 3**

[0364] **일반 절차**

[0365] EtOAc (0.1 M) 중 중간체 72-79 (1 mol)의 용액에 1,4-디옥산 (4 mol) 중 4 M 하이드로겐 클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반 상태로 두었다.

[0366] a) 혼합물을 진공 하에서 농축하여, 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하였다.

[0367] b) 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 천천히 붓고, 상을 분리하고, 수용액을 EtOAc로 추출하였다 (3 회). 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 실리카 상의 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAc)로 정제하여, 중간체 80-85를 유리 염기로서 제공하였다.

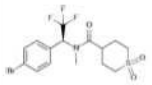
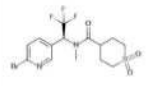
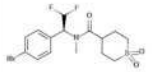
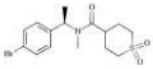
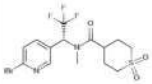
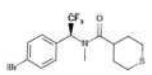
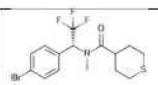
명칭	구조	분석	절차	수율 %
[(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)아민 하이드로클로라이드 **중간체 80**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.56 (s, 1H), 7.77 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.48 (s, 1H). m/z: 268 $[M+H]^+$	a	97
(*1S*)-1-(6-브로모피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)아민 **중간체 81**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.29 (s, 3H). m/z: 269 $[M+H]^+$	b	65
(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-N-메틸-에탄아민 **중간체 82**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.88 – 7.68 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (td, J = 54.0, 3.5 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). m/z: 250 $[M+H]^+$	b	86
(*1R*)-1-(4-브로모페닐)-N-메틸에탄아민 하이드로클로라이드 **중간체 83**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 4.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H) m/z: 214 $[M+H]^+$	a	93
(*1R*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 하이드로클로라이드 **중간체 84**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.88 – 7.74 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.68 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H). m/z: 268 $[M+H]^+$	a	100
(*1R*)-1-(6-브로모-3-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 **중간체 85**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.09 – 2.90 (m, 1H), 2.22 (d, J = 5.5 Hz, 3H). m/z: 269 $[M+H]^+$	b	62

[0368]

[0369] **도식 4-단계 4**

[0370] **절차**

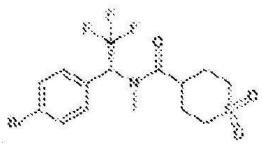
[0371] 건조 DCM (0.2 M) 중 1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복실산 또는 테트라하이드로-2H-티오피란-4-카복실산 (1.5 mol), 중간체 80-85 (1 mol)의 용액에 TEA (8 mol)를 첨가하였다. 그런 다음, EtOAc (4 mol) 중 T_3P 50%의 용액을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt로 가온하고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 용리액으로서 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)로 정제하여, 중간체 86-91을 제공하였다.

명칭	구조	분석	수율 %
N-[(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-카복사미드 **중간체 86**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.17 (ddt, J = 22.5, 18.4, 12.0 Hz, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.17 – 1.88 (m, 4H).m/z: 428 $[M+H]^+$	88
N-[(*1S*)-1-(6-브로모피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-카복사미드 **중간체 87**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 6.71 – 6.56 (m, 1H), 3.28 – 3.03 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.18 – 1.90 (m, 5H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H). m/z: 429 $[M+H]^+$	56
N-[(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2-디플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드 **중간체 87-b**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (dd, J = 21.6, 8.6 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 3.21 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.11 (s, 2H). m/z: 410. $[M+H]^+$	96
N-[(*1R*)-1-(4-브로모페닐)에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-카복사미드 **중간체 88**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 – 7.44 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 25.7, 8.3 Hz, 2H), 5.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 10.9, 8.1 Hz, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H). m/z: 374 $[M+H]^+$.	99
N-[(*1R*)-1-(6-브로모피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-카복사미드 **중간체 89**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 6.71 – 6.56 (m, 1H), 3.28 – 3.03 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.18 – 1.90 (m, 5H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H). m/z: 429 $[M+H]^+$	54
N-[(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드 **중간체 90**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 – 7.59 (m, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 2H), 6.65 – 6.27 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 4H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H). m/z: 396 $[M+H]^+$	42
N-[(*1R*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드 **중간체 91**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 6.54 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 3H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H). m/z: 396 $[M+H]^+$	52

[0372]

[0373] *N*-[(*1R*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드

[0374] **중간체 92**

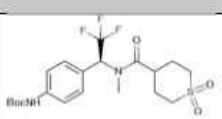
[0375] 

[0376] 중간체 91 (285 mg, 0.62 mmol)을 DCM (3 mL)에서 용해시킨 다음, *m*-CPBA (285 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고, 반응물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 Na_2SO_3 용액으로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기상을 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 중간체 92 (204 mg, 75.5% 수율)를 제공하였다. m/z: 428 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.54 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 4H).

[0377] **단계 5 (X = C 및 R2= 1,1-디옥소-1-λ^6-티안-4-카복실산인 경우에만):**

[0378] 중간체 86 (1 mol), tert-부틸 카바메이트 (1.5 mol) 및 세슘 카보네이트 (2 mol)를 건조 1,4-디옥산 (0.2 M)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, Pd XPhos G2 (0.1 mol)를 rt에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 가열하였다. EtOAc 및 H_2O를 반응 혼합물에 첨가하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 용리액으로서 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)로 정제하여, 중간체 93을 수득하였다

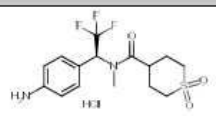
[0379]

명칭	구조	분석	수율 %
tert-부틸 N-{4-[(1S)-1-[1-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)-N-메틸포름아미도]-2,2,2-트리플루오로에틸]페닐}카바메이트 **중간체 93**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.51 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.27 – 3.03 (m, 5H), 2.87 (s, 3H), 2.02 (d, J = 25.2 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H). m/z: 487 [M+Na]$^+$	56

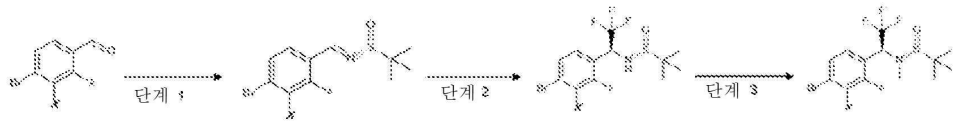
[0380] **단계 6 (X = C인 경우에만):**

[0381] 질소 하에서, 1,4-디옥산/에탄올 1/1 (0.25 M) 중 중간체 93 (1 mol)의 용액에 1,4-디옥산 (5 mol) 중 4 M 하이드로겐 클로라이드를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반 상태로 둔 다음, 감압 하에서 농축하여, 중간체 94를 HCl 염으로서 수득하였다.

[0382]

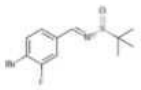
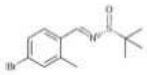
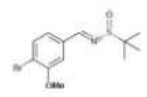
명칭	구조	분석	수율 %
N-[(1S)-1-(4-아미노페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드 하이드로클로라이드 **중간체 94**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (q, J = 9.2 Hz, 0H), 3.32 – 3.03 (m, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.16 – 1.89 (m, 2H). m/z: 365 [M+H]$^+$	84

[0383] 도식 5



[0384] **단계 1**

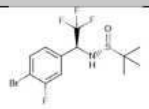
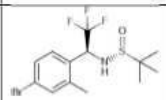
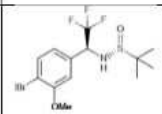
[0385] 건조 DCM (1 M) 중 상업적으로 이용가능한 벤즈알데히드 (1 mmol) 및 *(R)*-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (4 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트 (1.2 mmol)를 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 H_2O 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 25%의 EtOAc)에 의해 중간체 95-97로 정제하였다.

명칭	구조	분석	수율 %
(R)-N-[(4-브로모-3-플루오로페닐)메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 95**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H). m/z: 306 $[M+H]^+$	96
(R)-N-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 96**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.18 (s, 9H). m/z: 302 $[M+H]^+$	79
(R)-N-[(4-브로모-3-메톡시페닐)메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 97**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.20 (s, 9H). m/z: 318 $[M+H]^+$	89

[0386]

[0387] **도식 5 단계 2-**

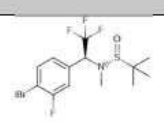
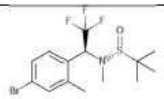
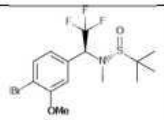
[0388] rt에서 건조 THF (0.3 M) 중 중간체 95-97 (1 mmol) 및 N,N,N-트리메틸메탄아미늄 플루오라이드 (1.2 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각하였다. 건조 THF (2 M) 중 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (2 mmol)의 용액을 -78℃에서 첨가한 다음, 완료 시 동일한 온도에서 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가로 0℃에서 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 물 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 98-100을 제공하였다.

명칭	구조	분석	수율 %
(R)-N-[(1S)-1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 98**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.37 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H). m/z: 376 $[M+H]^+$	75
(R)-N-[(1S)-1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 99**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.49 (d,J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). m/z: 372 $[M+H]^+$	88
(R)-N-[(1S)-1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 100**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.24 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.15 (s, 9H). m/z: 388 $[M+H]^+$	52

[0389]

[0390] **도식 5 단계 3**

[0391] 중간체 98-100 (1 mmol)을 건조 THF (0.3 M)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 N_2로 5 분 동안 탈기시키고, 0℃에서 교반한 후, THF (2 mmol) 중 1 M LiHMDS를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반한 다음, 아이오도메탄 (5 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 rt에 도달하도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 101-103을 제공하였다.

명칭	구조	분석	수율 %
(R)-N-[(*1S*)-1-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 101**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.69 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).m/z: 390 $[M+H]^+$	61
(R)-N-[(*1S*)-1-(4-브로모-2-메틸-페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 102**		m/z: 386 $[M+H]^+$.	69
(R)-N-[(*1S*)-1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 103**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.68 (d,J= 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d,J= 1.9 Hz, 1H), 6.98 (d,J= 8.3 Hz, 1H), 5.60 (q,J= 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.15 (s, 9H). m/z: 402 $[M+H]^+$	83

[0392]

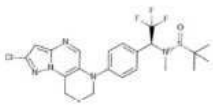
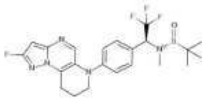
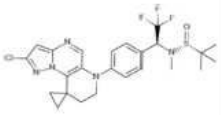
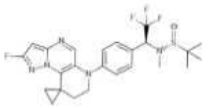
[0393] **중간체 104-115**

[0394] **일반 절차 1**

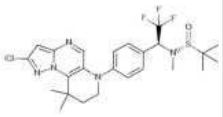
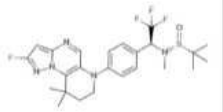
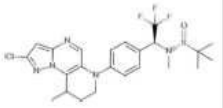
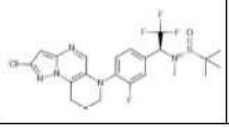
[0395] 건조 톨루엔 (0.2 M) 중 중간체 72-79 (1 mmol), 중간체 41-60 또는 60-b (1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (6 mmol)의 교반된 불균일 용액에 아르곤 하에서 20 분 동안 탈기시켰다. 그런 다음, 디아세톡시팔라듐 (0.05 mmol) 및 Rac-BINAP (0.06 mmol)를 첨가하였다. 불균일 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 상대적 중간체를 제공하였다.

[0396] **일반 절차 2**

[0397] 중간체 101-103 (1 mmol) 및 중간체 41-60 또는 60-b (1 mmol)를 톨루엔 (0.2 M)에 용해시키고, 세슘 카보네이트 (3 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 아르곤으로 5 분 동안 탈기하였다. Pd XPhos G2 (0.01 mmol)를 첨가하고, 완료 시 반응 혼합물을 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 50%의 EtOAc)로 정제하여, 상대적 중간체를 제공하였다.

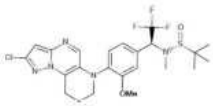
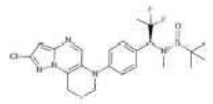
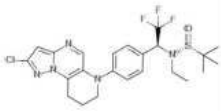
명칭	구조	분석	절차	수율 %
(*R*)-N-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 104**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.50 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.14 (s, 9H). m/z 500 [M+H]+	1	80
(*R*)-N,2-디메틸-N-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4-플루오로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 **중간체 105**		^{1} (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.50 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 2H), 3.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). m/z 484 [M+H]+	1	48
(*R*)-N-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 106**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.40 (d,J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d,J= 8.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.51 (q,J = 9.1 Hz, 1H), 3.78 (dd,J = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 2.56 (q,J = 3.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.80 (dd,J = 6.3, 3.8 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.94 (q,J = 2.9 Hz, 2H). m/z 526 [M+H]+	1	68
(R)-N,2-디메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4-플루오로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]에틸]프로판-2-		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.53 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.93 (d, J = 2.7 Hz, 2H). m/z : 510 [M+H]+	1	18

[0398]

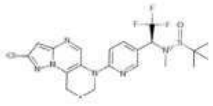
설핀아미드 **중간체 107**				
N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 108**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.50 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H). m/z : 528 [M+H]+	1	56
(R)-N,2-디메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4-플루오로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 **중간체 109**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.15 (s, 9H). m/z : 512 [M+H]+	1	83
(R)-N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 110**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.52 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.52 (ddd, J = 9.1, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.05 (ddt, J = 16.5, 10.6, 4.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H). m/z : 514 [M+H]+ 비율이 1/1 의 2 개의 부분입체이성질체의 혼합물	1	64
(R)-N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-3-		m/z: 518 [M+H].+	2	8

[0399]

[0400]

플루오로-페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 111**				
(R)-*N*-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-2-메틸-페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 112**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.43 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 9.7 Hz, 6H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.12 (s, 9H). m/z: 514 [M+H]+.	2	59%
(R)-*N*-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-3-메톡시-페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 113**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.58 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.16 (s, 9H). m/z: 530 [M+H]+.	2	71%
(R)-N-[(1SR)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2-디플루오로-프로필]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 114**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d,J= 2.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 6.82 (d,J= 1.7 Hz, 1H), 4.09 (q,J= 5.3 Hz, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 2H), 3.17 (d,J= 5.1 Hz, 4H), 3.10 (t,J= 6.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.68 (t,J= 19.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H). m/z: 496 [M+H]$^+$.	1	45
(R)-N-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-에틸-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 **중간체 115**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.39 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 2H), 3.31 (dq, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 12.2, 6.8 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H),	1	39

[0401]

		1.00 (s, 9H). m/z: 514 [M+H]$^+$.		
(R)-N-[(1S)-1-(6-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N,2-디메틸프로판-2-설핀아미드 **중간체 116**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.58 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). m/z: 501 [M+H]$^+$	1	42

[0402] **중간체 117-128**

[0403] **절차**

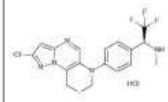
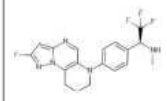
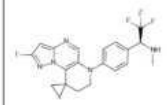
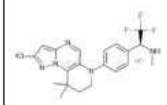
[0404] EtOAc (0.1 M) 중 중간체 104-116 (1 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산 (1 내지 5 mmol) 중 4 M 하이드로겐

클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 내지 18 시간 동안 rt에서 교반한 다음,

[0405] a) 혼합물을 진공 하에 농축하여, 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하였다.

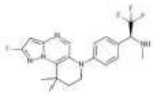
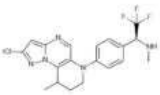
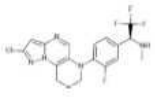
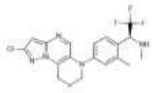
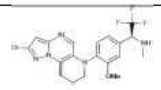
[0406] b) 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액에 천천히 붓고, 상을 분리하고, 수용액을 EtOAc로 추출하였다 (3 회). 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 표제 화합물을 유리 염기로서 제공하였다.

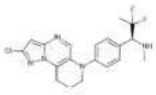
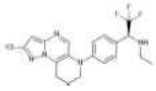
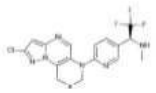
[0407] c) 혼합물을 진공 하에 농축하여, 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하고, 이를 Et_2O에 배산하였다

명칭	구조	분석	절차	수율 %
(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-N 메틸-에탄아민 하이드로클로라이드 **중간체 117**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.75 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H). m/z: 395 [M+H]$^+$	a	100
(1S)-1-[4-(4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 **중간체 118**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.42 (d,J= 8.4 Hz, 3H), 7.22 (d,J= 8.1 Hz, 2H), 6.42 (d,J= 5.1 Hz, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (t,J= 6.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 2H). m/z : 380 [M+H]$^+$	a	100
(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4-플루오로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]-N-메틸-에탄아민 **중간체 119**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.02 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.80 (s, 1H). m/z : 406 [M+H]$^+$	b	93
(1S)-1-[4-(4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 하이드로클로라이드 **중간체 120**		m/z : 423 [M+H]$^+$	a	92

[0408]

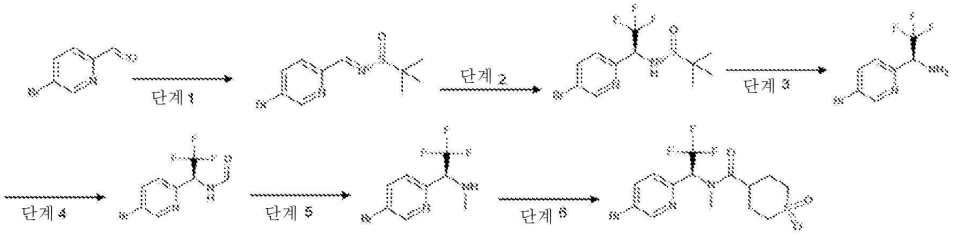
[0409]

(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4-플루오로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-N-메틸-에탄아민 **중간체 121**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.51 (d,J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d,J = 8.6 Hz, 2H), 6.44 (d,J = 5.2 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.62 (s, 6H). m/z : 407 [M+H]$^+$	b	100
(1S)-1-[4-(4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 **중간체 122**		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.23 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 3.52 (pd, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 2.77 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.05 (dp, J = 15.4, 5.3 Hz, 1H), 1.75 (dq, J = 13.3, 2.7 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H). m/z : 409 [M+H]$^+$ 2 개의 부분입체이성질체 1/1 의 혼합물	b	83
(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-3-플루오로-페닐]-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민;하이드로클로라이드 **중간체 123**		m/z: 414 [M+H]$^+$	c	100
(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-2-메틸-페닐]-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 **중간체 124**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.40 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 2H).	c	74
(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J =	c	97

0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-3-메톡시-페닐]-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 **중간체 125**		7.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 2H). m/z: 425 $[M+H]^+$		
(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2-디플루오로-N-메틸-프로판-1-아민 **중간체 126**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.36 (d,J= 8.5 Hz, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.80 (dd,J= 13.8, 9.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.10 (t,J= 6.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (d,J= 9.0 Hz, 2H), 1.57 (t,J= 19.2 Hz, 3H). m/z: 391 [M+H]+.	c	70
(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-N-에틸-2,2,2-트리플루오로에탄아민 **중간체 127**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.49 – 4.21 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H). m/z: 409 $[M+H]^+$.	b	96
(1S)-1-(6-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)아민 **중간체 128**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.24 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H). m/z: 397 $[M+H]^+$.	b	80

[0410]

[0411] 중간체 129-134

[0412] 

[0413] 단계1. *(R)*-N-[(5-브로모-2-피리딜)메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (중간체 129)

[0414] 세슘 카보네이트 (2.10 g, 6.45 mmol)를 DCM (15.4 mL) 중 5-브로모피리딘-2-카브알데히드 (3.00 g, 16.1 mmol) 및 ({R})-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (6.65 g, 53.2 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 20 시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, H_2O로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAC, 0% 내지 20%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 129 (4.46 g, 95%)를 제공하였다. m/z: 289 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H).

[0415] 단계 2. *(R)*-N-[(1S)-1-(5-브로모-2-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (중간체 130)

[0416] rt에서 건조 THF (47 mL) 중 중간체 129 (4.48 g, 15.5 mmol) 및 N,N,N-트리메틸메탄아미늄 플루오라이드 (1.73 g, 18.6 mmol)의 용액을 아르곤으로 15 분 동안 퍼징하였다. 이에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 (5.7 mL, 38.7 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포

화 수성 NH_4Cl 용액의 첨가로 0℃에서 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 물 상을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 조합하고 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 130 (1.85 g, 33%)을 제공하였다. m/z: 359 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.50 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H).

[0417] 단계 3. *(1S)*-1-(5-브로모-2-피리딜)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 (중간체 131)

[0418] 중간체 117-128을 제조하는 데 사용된 절차에 따라 중간체 131을 제조하였다 (467 mg, 정량적). m/z: 255 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (s, 2H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (q, J = 7.5 Hz, 1H).

[0419] 단계 4. N-[(*1S*)-1-(5-브로모-2-피리딜)-2,2,2-트리플루오로에틸]포름아미드 (중간체 132)

[0420] 톨루엔 (54 mL) 중 중간체 131 (1.90 g, 7.45 mmol)의 용액에 포름산 (1.1 mL, 28.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 환류에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)를 첨가하였다. 수성 상을 분리하고, DCM (50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAC, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 132 (1.24 g, 58%)를 제공하였다. m/z: 283 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.06 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (p, J = 8.2 Hz, 1H).

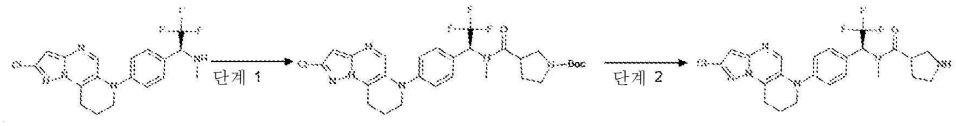
[0421] 단계 5 (1S)-1-(5-브로모-2-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 (중간체 133)

[0422] THF (24.6 mL) 중 중간체 132 (1.24 g, 4.34 mmol)의 용액에, 보란 메틸설파닐메탄 (1.7 mL, 19.5 mmol)을 첨가하고, 용액을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3로 켄칭한 다음, DCM으로 추출하였다. 조합된 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 중간체 133 (518 mg, 40%)을 제공하였다. m/z: 269 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

[0423] 단계 6: N-[(1S)-1-(5-브로모-2-피리딜)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드 (중간체 134)

[0424] 중간체 86-91의 제조에 기재된 바와 같이 이 중간체를 제조하였다 (210 mg, 28.2 %). m/z: 430 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 42.7, 8.5 Hz, 1H), 6.70 - 6.24 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 23.5, 12.7 Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 4H).

[0425] **중간체 135-136**

[0426] 

[0427] 단계 1. tert-부틸 3-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피롤리딘-1-카복실레이트 (중간체 135)

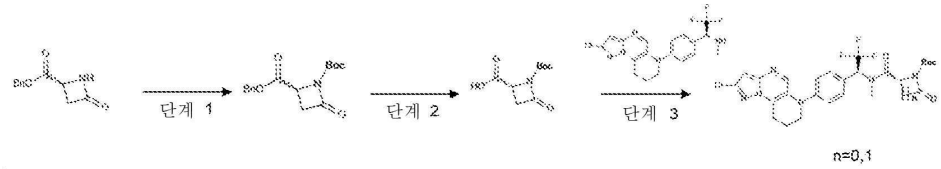
[0428] 건조 DCM (6.3 mL) 중 중간체 117 (500 mg, 1.26 mmol) 및 (3S)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (336 mg, 1.52 mmol)의 용액에, TEA (3.5 mL, 25.3 mmol)를 첨가한 후, EtOAc 중 T_3P (50%, 8.9 mL, 12.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다.

층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 수성 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조질을 헵탄 (0 내지 100%) 중 EtOAc로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 136 (623 mg, 80% 수율)을 수득하였다. m/z 593 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.41 (d, J = 2.3 Hz, 9H).

[0429] 단계 2. N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-피롤리딘-3-카복사미드 (중간체 136)

[0430] DCM (5. mL) 중 중간체 135 (623 mg, 1.01 mmol)의 용액에, TFA (0.77 mL, 10.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고, DCM을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$로 3 회 세척한 다음, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하여, 중간체 136 (505 mg, 97% 수율)을 수득하였다. m/z: 493 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.09 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.79 (ddt, J = 21.8, 10.8, 5.1 Hz, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 2H).

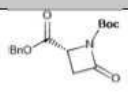
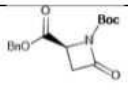
도식 6

[0431] 

[0432] 단계 1

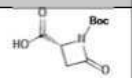
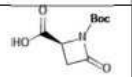
[0433] 벤질-4-옥소아제티딘-2-카복실레이트 (1 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (2 mmol) 및 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트 (1.5 mmol)를 건조 아세토니트릴 (0.3 M)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 rt에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 조질을 EtOAC (10 ml)에 용해시켰다. 유기 상을 포화 수성 NH_4Cl, 염수, $NaHCO_3$로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 중간체 137-138을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

[0434]

명칭	구조	분석	수율 %
벤질 *(2R)* 4-옥소아제티딘-2-카복실레이트 **중간체 137**		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.44 – 7.30 (m, 5H), 5.22 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 15.8, 6.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.8, 3.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H). m/z 328 $[M+Na]^+$.	92
벤질 *(2S)* 4-옥소아제티딘-2-카복실레이트 **중간체 138**		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.49 – 7.24 (m, 5H), 5.22 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.8, 3.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H). m/z 328 $[M+Na]^+$.	89

[0435] 단계 2

[0436] 중간체 137-138 (1 mmol)을 메탄올 (0.1 M)에 rt에서 아르곤 하에서 용해시켰다. 검탄 상의 팔라듐 (0.1 mmol)을 첨가하고, 불활성 분위기를 수소로 대체하고, 반응 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트의 패드 위에서 여과하여 제거하고, MeOH로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 중간체 139-140을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다.

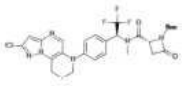
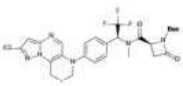
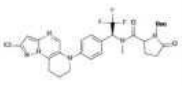
명칭	구조	분석	수율 %
(2R)-1-tert-부톡시카보닐-4-옥소-아제티딘-2-카복실산 **중간체 139**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.29 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 15.8, 6.7 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 15.8, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).	100
(2S)-1-tert-부톡시카보닐-4-옥소-아제티딘-2-카복실산 **중간체 140**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.29 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 15.8, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H)	99

[0437]

[0438] 단계 3

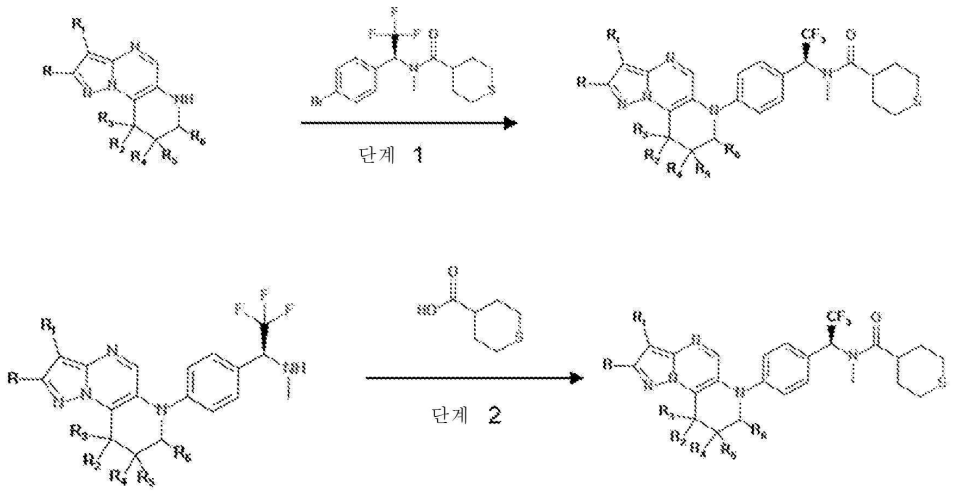
[0439] 중간체 117 및 중간체 139-140 또는 상업적으로 이용가능한 카복실산으로부터 출발하여 실시예 37-127에 대해 아래에 기재된 일반 절차 3에 따라 다음의 중간체를 제조하였다.

[0440] 중간체 141-143

명칭	구조	분석	수율 %
tert-부틸 (2*R*)-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-4-옥소-아제티딘-1-카복실레이트 **중간체 141**		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 4H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.47 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 15.7, 6.5 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.95 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). m/z 593 $[M+H]^+$	11
tert-부틸 (2S)-2-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-4-옥소-아제티딘-1-카복실레이트 **중간체 142**		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.49 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.97 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 15.7 Hz, 9H). m/z 593 [M+H]+	55
tert-부틸 2-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-5-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 **중간체 143**		m/z 607 $[M+H]^+$	97

[0441]

도식 7



[0442]

[0443] 단계 1

[0444] 절차 1

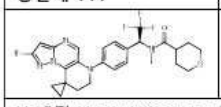
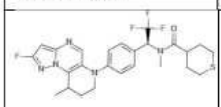
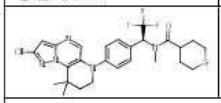
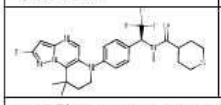
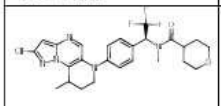
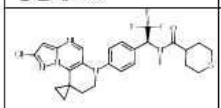
[0445] 실시예 1-37에 기재된 일반 절차 3에 따라 중간체 144-152를 제조하였다

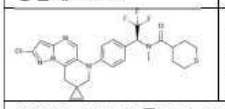
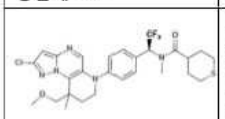
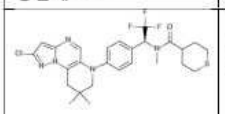
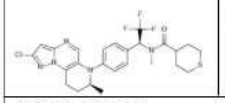
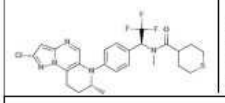
[0446] 단계 2

[0447] 절차 2

[0448] rt에서 N_2 하에서 건조 DCM (0.2 M) 중 중간체 117-128 (1 mmol)의 용액에 TEA (20 mmol) 및 T_3P - EtOAc 중 50% (10 mmol)를 첨가한 후, 티안-4-카복실산 (1.5 mmol)을 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭한 다음, DCM에서 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 2회 추출하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵트판(Hetpane)/EtOAc 또는 DCM/MeOH)로 정제하였다.

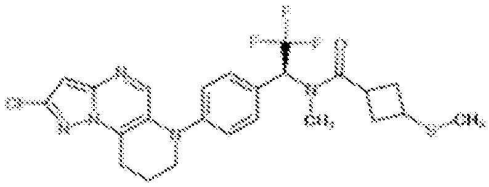
[0449]

중간체 144	절차 2	중간체 119	수율 89%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.42 – 7.02 (m, 4H), 6.64 – 6.25 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 3H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.79 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 0.93 (d, J = 2.4 Hz, 2H). m/z : 534 $[M+H]^+$		
N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4-플루오로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]에틸]테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			
중간체 144-b	절차 1	중간체 90 및 60-b	수율 53%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 4H), 6.52 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 2.89 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.83 – 1.60 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H). m/z : 522 $[M+H]^+$		
N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-플루오로-13-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]티안-4-카복사미드			
중간체 145	절차 1	중간체 90 및 48	수율 60%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.78 – 2.59 (m, 5H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.26 (s, 3H). m/z : 552 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			
중간체 146	절차 1	중간체 121	수율 42%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 4H), 6.50 (t,J = 9.4 Hz, 1H), 6.43 (d,J = 5.2 Hz, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.97 (d,J = 12.9 Hz, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.62 (s, 6H). m/z : 536 $[M+H]^+$		
N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(4-플루오로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]에틸]테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			
중간체 147	절차 1	중간체 50 및 90	수율 76%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 – 8.18 (m, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.60 – 6.11 (m, 1H), 3.79 – 3.62 (m, 2H), 3.51 (tt, J = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 4H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 3H), 1.79 – 1.55 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H). m/z : 538 $[M+H]^+$ 2 개의 부분입체이성질체 1/1 의 혼합물		
N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			
중간체 148	절차 1	중간체 49 및 90	수율 53%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (t,J = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (d,J = 2.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.61 (dd,J = 9.5, 3.6 Hz, 3H), 2.56 (d,J = 2.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.80 (d,J = 4.1 Hz, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 0.94 (d,J = 2.5 Hz, 2H). m/z : 550 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-[4-(4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			

중간체 148-b	절차 1	중간체 55 및 90	수율 37%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.26 (s, 5H), 6.83 (s, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (s, 5H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 5H), 0.59 (s, 3H), 0.42 (s, 2H). m/z : 550 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-[4-(4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-12,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			
중간체 149	절차 1	중간체 60 및 90	수율 46 %
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.81 – 2.67 (m, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 2H), 2.19 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 16.1 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 12.7 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H). m/z: 582 [M+H]+.		
N-[(1S)-1-[4-[4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			
중간체 150	절차 1	중간체 54 및 90	수율 36%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.48 – 7.22 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.68 (s, 8H), 1.03 (s, 6H).m/z : 552 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-12,12-디메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4 카복사미드			
중간체 151	절차 1	중간체 56 및 90	수율 60%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.27 (dq, J = 17.1, 8.4 Hz, 4H), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.99 (ddd, J = 19.2, 11.0, 7.7 Hz, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 4H), 2.81 – 2.54 (m, 6H), 2.10 (dq, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 1.96 (dq, J = 20.1, 4.1 Hz, 4H), 1.81 – 1.52 (m, 3H), 1.32 – 1.15 (m, 6H). m/z : 538 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-[4-[(11 *rel* S)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			
중간체 152	절차 1	중간체 57 및 90	수율 57%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.52 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 1H), 3.18 (ddd, J = 19.5, 6.2, 2.6 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 19.2, 11.1, 7.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.82 – 2.57 (m, 5H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.68 (pd, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H). m/z : 538 [M+H]+		
N-[(1S)-1-[4-[(11 *rel* R)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			

[0450]

[0451] N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-3-메틸설파닐-사이클로부탄카복사미드 (중간체 153)

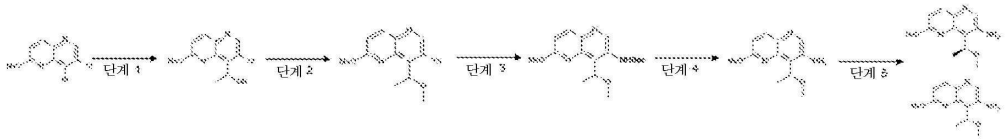


[0452]

[0453] 중간체 144-152를 제조하는 데 사용된 절차 2에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

[0454] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.57 - 6.44 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.10 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 11.5, 6.6 Hz, 2H). m/z: 524 [M+H]+.

[0455] **중간체 154-159**



[0456]

[0457] 단계 1. 1-(3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)에탄올 (중간체 154)

[0458] THF (146 mL) 중 8-브로모-7-클로로-2-메톡시-[1,5]나프티리딘 (6.00 g, 21.9 mmol)의 용액에 1.6 M 부틸리튬 (21 mL, 32.9 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 15 분 동안 유지한 후, 아세트알데히드 (3.1 mL, 54.8 mmol)를 첨가하고, 3 시간 동안 -78℃에서 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭한 다음, EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0 내지 30%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 154 (3.41 g, 64%)를 수득하였다. m/z: 239 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.86 - 5.79 (m, 1H), 5.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0459] 단계 2. 7-클로로-2-메톡시-8-(1-메톡시에틸)-1,5-나프티리딘 (중간체 155)

[0460] 건조 THF (29 mL) 중 중간체 154 (1.37 g, 5.74 mmol)의 용액에 THF (11 mL, 11.5 mmol) 중 1 M LiHMDS의 용액을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 그런 다음, 아이오도메탄 (1.1 mL, 17.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 6 시간 동안 그리고 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl에 부은 다음, EtOAc (10 ml)로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0 내지 30%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 155 (1.14 g, 77%)를 제공하였다. m/z 253 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.90 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0461] 단계 3. *Tert*-부틸 N-[6-메톡시-4-(1-메톡시에틸)-1,5-나프티리딘-3-일]카바메이트 (중간체 156)

[0462] Pd Xphos G2 (366 mg, 0.465 mmol), 세슘 카보네이트 (1.1 g, 3.26 mmol), *tert*-부틸 카바메이트 (545 mg, 4.65 mmol) 및 중간체 155 (1.20 g, 4.65 mmol)를 건조 1,4-디옥산 (18.5 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 N2로 10 분 동안 탈기하고, 100℃에서 밤새 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 15 ml)로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0 내지 50%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 156 (1.24 g, 79 %)을 수득하였다. m/z $[M+H]^+$ 334. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

[0463] 단계 4. 6-메톡시-4-(1-메톡시에틸)-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 157)

[0464] DCM (18 mL) 중 중간체 156 (1.24 g, 3.65 mmol)의 교반된 용액에 TFA (11 mL, 0.146 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매 및 TFA를 감압 하에서 제거하였다. 물 및 포화 수성 $NaHCO_3$를 pH 7까지 첨가한 다음, 수성 층을 EtOAc (3 x 15 ml)로 3 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공에 의해 중간체 157 (28 mg, 60%)로 농축하였다. m/z $[M+H]^+$ 234. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0465] 단계 5 (중간체 158-159)

[0466] 중간체 158-159를, 이동상 80/20 (CO_2/EtOH)을 이용하는 Chiralpak AD-H 5 μm를 사용하여 SFC 키랄 분리로 수

득하였다.

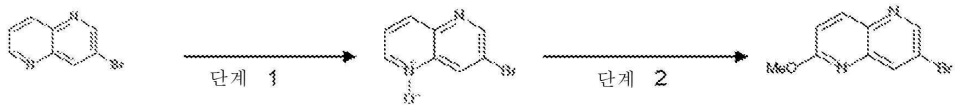
[0467] 6-메톡시-4-[*rel*-(1R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 158)

[0468] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.72 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 234 $[M+H]^+$

[0469] 6-메톡시-4-[*rel*-(1S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 159)

[0470] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.71 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 234 $[M+H]^+$

[0471] **중간체 160-161**

[0472] 

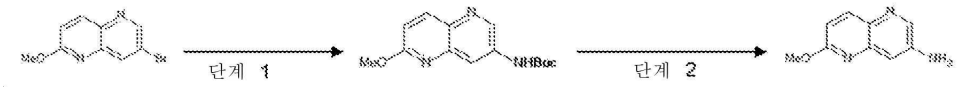
[0473] 단계 1. 7-브로모-1-옥시도-1,5-나프티리딘-1-이움 (중간체 160)

[0474] 0℃에서 건조 DCM (42.1 mL) 중 3-브로모-1,5-나프티리딘 (5.0 g, 23.0 mmol)의 교반된 용액에 *m*-CPBA (4.76 g, 27.6 mmol)를 여러 분획으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na_2SO_3 수용액 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 순차적으로 세척한 다음, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, DCM 중 0% 내지 5%)로 정제하여, 중간체 160 (3.55 g, 69% 수율)을 제공하였다. m/z: 225 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H).

[0475] 단계 2. 7-브로모-2-메톡시-1,5-나프티리딘 (중간체 161)

[0476] $CHCl_3$ (75 mL) 중 중간체 160 (86%, 5.10 g, 19.5 mmol), 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (4.46 g, 23.4 mmol), 디포타슘 카보네이트 (34 mL, 68.2 mmol)의 용액에, 메탄올 (1.6 mL, 39.0 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하였다. 잔류물을 $CHCl_3$ 및 물로 3 회 세척하였다. 그런 다음, 수성 층을 $CHCl_3$로 3 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 50 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 161 (2.9 g, 62%)을 제공하였다. m/z: 239 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

[0477] **중간체 162-163**

[0478] 

[0479] 단계 1 tert-부틸 N-(6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일)카바메이트: (중간체 162)

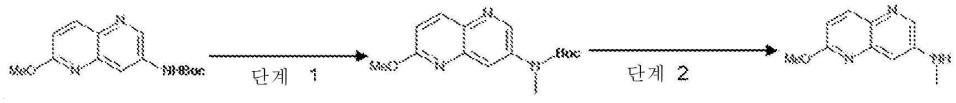
[0480] 건조 1,4-디옥산 (14.5 mL) 중 Pd Xphos G2 (46 mg, 0.058 mmol), 세슘 카보네이트 (668 mg, 2.05 mmol), tert-부틸 카바메이트 (206 mg, 1.76 mmol) 및 중간체 161 (350 mg, 1.46 mmol). 혼합물을 5 분 동안 질소로 플러싱하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 아릴 할라이드가 소비될 때 (2 시간)까지 질소 기체 하에서 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 H_2O에 부은 다음, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여, 임의의 추가 정제 없이 중간체 162 (369 mg, 91% 수율)를 제공하였다. m/z: 276 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0481] 단계 2. 6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-아민: (중간체 163)

[0482] DCM (3.6 mL) 중 중간체 162 (200 mg, 0.726 mmol)의 교반된 용액에, TFA (2.2 mL, 29.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 물 및 포화 수성 $NaHCO_3$를 pH 7까지 첨가한 다음, EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공에 의해 농축하여, 중간체 163 (124 mg, 93%)을 제공하였다. m/z: 176 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, 8.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

[0483] **중간체 164-165**

[0484] 

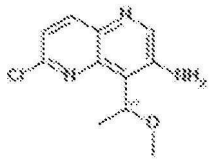
[0485] 단계 1. tert-부틸 N-(6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일)-N-메틸-카바메이트: (중간체 164)

[0486] THF (2 mL) 중 tert-부틸 N-(6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일)카바메이트 (230 mg, 0.835 mmol)의 교반된 용액에 NaH (60%, 60 mg, 1.50 mmol)를 첨가하였다. 아이오도메탄 (0.16 mL, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 출발 재료의 전체 전환이 될 때까지 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 물 및 포화 수성 NH_4Cl을 pH 7까지 첨가한 다음, EtOAc를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0 내지 50%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 164 (168 mg, 70%)를 제공하였다. m/z: 290 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

[0487] 단계 2. 6-메톡시-N-메틸-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 165)

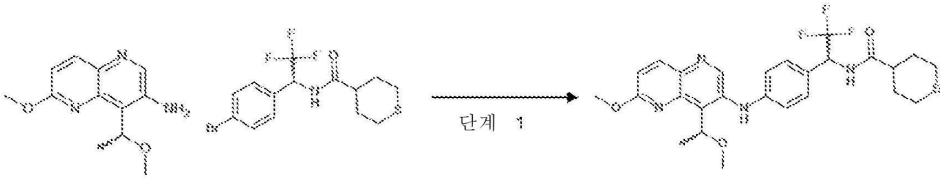
[0488] DCM (2.9 mL) 중 중간체 164 (168 mg, 0.581 mmol)의 용액에 TFA (1.7 mL, 23.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 pH 8까지 켄칭하였다. 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 2 회 추출한 다음, 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하여, 중간체 165 (104 mg, 95%)를 제공하였다. m/z: 190 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.80 (d, J = 5.0 Hz, 3H).

[0489] 6-클로로-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 166)

[0490] 

[0491] WO2020111087에 기재된 절차에 따라 이 중간체를 제조하였다

도식 8

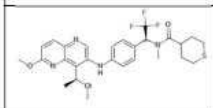
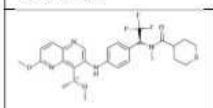
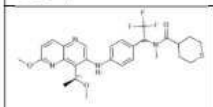
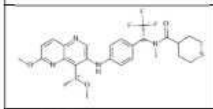


[0492]

[0493] **중간체 167-170**

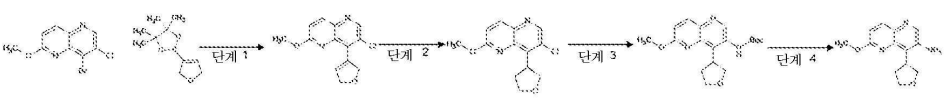
[0494] 일반 절차

[0495] 1,4-디옥산 (28 mL) 중 중간체 90-91 (1.2 mmol), 중간체 158-159 (1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)의 용액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;디사이클로헥실-[3-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 (0.12 mmol)을 rt에서 첨가하였다. 그런 다음, 완료 시 반응 혼합물을 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0%의 EtOAc 내지 100%)로 정제하였다

중간체 167	중간체: 159 및 90	수율: 93%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.88 – 2.56 (m, 5H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.69 (p, J = 11.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 549 $[M+H]^+$.	
N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]테트라하이드로티오피란-4-카복사미드		
중간체 168	중간체: 158 및 90	수율: 66%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.01 (dd, J = 34.3, 15.4 Hz, 2H), 1.79 – 1.59 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 549 $[M+H]^+$.	
N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]테트라하이드로티오피란-4-카복사미드		
중간체 169	중간체: 159 및 91	수율: 90%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 4H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 549 $[M+H]^+$.	
N-메틸-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]테트라하이드로티오피란-4-카복사미드		
중간체 170	중간체: 158 및 91	수율: 85%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 4H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.89 – 2.54 (m, 2H), 2.00 (t, J = 16.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 549 $[M+H]^+$.	
N-메틸-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]테트라하이드로티오피란-4-카복사미드		

[0496]

[0497] **중간체 171-174**

[0498] 

[0499] 단계 1: 7-클로로-8-(2,5-디하이드로퓨란-3-일)-2-메톡시-1,5-나프티리딘 (중간체 171)

[0500] 톨루엔 중 8-브로모-7-클로로-2-메톡시-[1,5]나프티리딘 (500 mg, 1.83 mmol), 2-(2,5-디하이드로퓨란-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (95%, 377 mg, 1.83 mmol) 및 트리포타슘;포스페이트 (787 mg, 3.66

mmol)의 용액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, (1{E},4{E})-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온 팔라듐 (95%, 176 mg, 0.183 mmol) 및 트리사이클로헥실포스판 (154 mg, 0.548 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0%의 EtOAC 내지 30%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 171 (314 mg, 65% 수율)을 제공하였다. m/z: 263 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.12 (td, J = 4.9, 2.2 Hz, 2H), 4.84 (td, J = 4.9, 1.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H).

[0501] 단계 2: 7-클로로-2-메톡시-8-테트라하이드로퓨란-3-일-1,5-나프티리딘 (중간체 172)

[0502] 건조 메탄올 (1 mL) 중 중간체 171(99%, 10 mg, 0.0377 mmol)의 용액에, 백금 (10%, 3.7 mg, 1.88 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 수소 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 감압 하에서 농축하여, 중간체 172 (10 mg, 60.144% 수율)를 제공하였다. m/z: 265 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.44 (p, J = 9.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 2.73 (dq, J = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 2.22 (dddd, J = 11.5, 9.6, 7.1, 4.4 Hz, 1H).

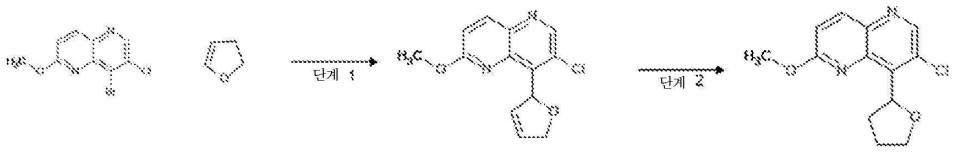
[0503] 단계 3: tert-부틸 N-(6-메톡시-4-테트라하이드로퓨란-3-일-1,5-나프티리딘-3-일)카바메이트 (중간체 173)

[0504] 건조 1,4-디옥산 (13 mL) 중 중간체 172 (690 mg, 2.58 mmol), tert-부틸 카바메이트 (617 mg, 5.16 mmol) 및 세슘 카보네이트 (1.68 g, 5.16 mmol)의 용액을 5 분 동안 N_2로 탈기한 후, XPhos Pd G2 (406 mg, 0.258 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1 시간 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 100:0 내지 70:30)로 정제하여, 중간체 173 (773 mg, 84.9% 수율)을 제공하였다. m/z: 346.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 7.9, 6.9 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.68 (dq, J = 11.8, 8.5 Hz, 1H), 2.20 (tdd, J = 9.3, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

[0505] 단계 4 6-메톡시-4-테트라하이드로퓨란-3-일-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 174)

[0506] DCM (11 mL) 중 중간체 173 (770 mg, 2.18 mmol)의 용액에 TFA (1.7 mL, 21.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 30 분 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 중화하고, EtOAc로 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 100:0 내지 65:35)로 정제하여, 중간체 174 (435mg, 81.1% 수율)를 수득하였다. m/z: 246.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 - 3.72 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.17 (dddd, J = 11.8, 10.0, 7.1, 3.3 Hz, 1H).

[0507] **중간체 175-176**

[0508] 

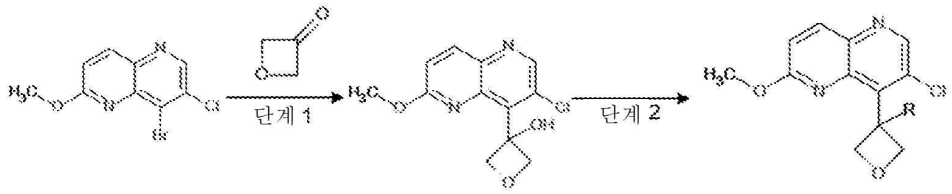
[0509] 단계 1. 7-클로로-8-(2,5-디하이드로퓨란-2-일)-2-메톡시-1,5-나프티리딘 (중간체 175)

[0510] rt에서 질소 하에서 건조 1,4-디옥산 (4.5 mL) 중 8-브로모-7-클로로-2-메톡시-[1,5]나프티리딘 (95%, 300 mg, 1.04 mmol)의 교반된 용액에 2,3-디하이드로퓨란 (0.24 mL, 3.13 mmol), N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (0.55 mL, 3.13 mmol) 및 비스[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]({2',4',6'-트리이소프로필-4,6-디메톡시-[1,1'-bi페닐]-2-일})포스판 (95%, 175 mg, 0.208 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 질소 하에서 교반하였다. 탄소 상의 (1{E},4{E})-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온 팔라듐 (95%, 100 mg, 0.104 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 상을 분리하고, 수용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 상 분리기 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAC 100/0 내지 0/100)로 정제하여, 중간체 175 (140 mg, 51% 수율)를 제공하였다. m/z: 263 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.20 - 2.81 (m, 3H).

[0511] 단계 2: 7-클로로-2-메톡시-8-테트라하이드로퓨란-2-일-1,5-나프티리딘 (중간체 176)

[0512] 건조 메탄올 (14 mL) 중 중간체 175 (140 mg, 0.528 mmol)의 용액에, 백금 (10%, 51 mg, 0.026 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 수소 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0%의 EtOAC 내지 30%의 EtOAc)로 정제하여, 중간체 176 (70 mg, 48%)을 수득하였다. m/z: 265 $[M+H]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (td, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.03 (m, 4H).

도식 9

[0513] 

[0514] 단계 1 3-(3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)옥세탄-3-올 (중간체 177)

[0515] -78℃에서 건조 THF (8.6 mL) 중 8-브로모-7-클로로-2-메톡시-[1,5]나프티리딘 (95%, 500 mg, 1.74 mmol)의 용액에 헥산 (1.6 mL, 2.61 mmol) 중 1.6 M 부틸리튬을 첨가하였다. 반응물을 15 분 동안 교반한 다음, 옥세탄-3-온 (98%, 0.57 mL, 8.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl에 부은 다음, EtOAc (15 ml)로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 EtAOc, 0%의 EtOAc 내지 30%)로 정제하여, 중간체 177 (202 mg, 40 % 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. m/z: 267 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 2H), 4.86 - 4.80 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0516] 단계 2 R = OMe

[0517] 7-클로로-2-메톡시-8-(3-메톡시옥세탄-3-일)-1,5-나프티리딘 (중간체 178)

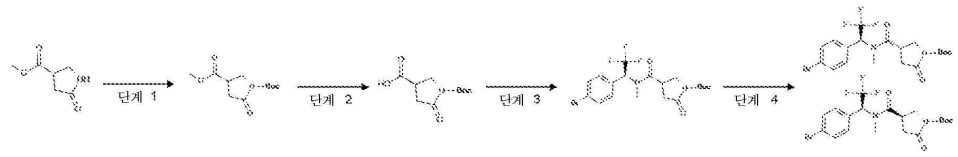
[0518] 건조 THF (3.9148 mL) 중 중간체 177 (90%, 232 mg, 0.783 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (0.19 mL, 3.13 mmol)을 첨가한 다음, 1 M LiHMDS (1.6 mL, 1.57 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 rt에서 6 시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 아이오도메탄 (0.19 mL, 3.13 mmol)을 다시 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl에 부은 다음, EtOAc (10 mL)로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 EtOAc, 0%의 EtOAc 내지 30%)로 정제하여, 중간체 178 (99 mg, 45%)을 제공하였다. m/z: 281 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).

[0519] 단계 2: R = F

[0520] 7-클로로-8-(3-플루오로옥세탄-3-일)-2-메톡시-1,5-나프티리딘 (중간체 179)

[0521] 건조 DCM (2.3 mL) 중 중간체 178 (99%, 20 mg, 0.0742 mmol)의 용액에 -78℃에서 순수 *N*-에틸-*N*-(트리플루오로-λ^4-설파닐)에탄아민 (0.021 mL, 0.148 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 4 시간 동안 교반하도록 한 후, 이를 포화 수성 $NaHCO_3$로 조심스럽게 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여, 중간체 179 (16 mg, 77 % 수율)를 제공하였다. m/z: 269. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

[0522] **중간체 180-184**

[0523] 

[0524] 단계 1: 1-*tert*-부틸 3-메틸 5-옥소피롤리딘-1,3-디카복실레이트 (중간체 180)

[0525] 아세토니트릴 (45.2 mL) 중 메틸 5-옥소피롤리딘-3-카복실레이트 (97%, 2.0 g, 0.013 mol)의 용액에 TEA (5.7 mL, 0.041 mol) 및 *N*,*N*-디메틸피리딘-4-아민 (0.166 g, 0.136 mmol)을 첨가하였다. 몇 분 후, *tert*-부톡시카보닐 *tert*-부틸 카보네이트 (5.92 g, 0.027 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 [DCM/(DCM/MeOH 98/2)] 10/0 내지 7/3로 정제하여, 중간체 180 (2.93 g, 86%)을 제공하였다. m/z 266 $[M+Na]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.88 (dd, J = 10.7, 8.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 10.7, 6.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0526] 단계 2: 1-[(*tert*-부톡시)카보닐]-5-옥소피롤리딘-3-카복실산 (중간체 181)

[0527] THF (53 mL) 및 물 (53 mL) 중 중간체 180 (97%, 2.93 g, 0.012 mol)의 용액에 리튬 하이드록시드 수화물 (0.77 g, 0.017 mol)을 분획으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여, THF를 제거하였다. 수성 층을 시트르산으로 pH~4까지 산성화한 다음, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 DCM에 취하고, 불용성 물질을 여과하고, DCM으로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 중간체 181 (790 mg, 21% 수율)을 제공하였다. m/z: 252 $[M+Na]^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 12.58 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.18 (tt, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 17.2, 9.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 17.3, 7.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

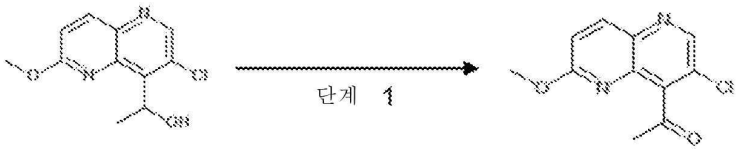
[0528] 단계 3 및 단계 4 (중간체 182, 183 및 184)

[0529] DCM (18 mL) 중 중간체 181 (1.37 g, 4.25 mmol) 및 (1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-*N*-메틸-에탄아민 (1.00 g, 3.54 mmol)의 용액에 TEA (10 mL, 70.9 mmol) 및 EtOAc 중 T_3P (50%, 21 mL, 35.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 중화하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 메탄올로 용리하는 키랄 크로마토그래피 chiralpak IG 20 μm, 300 x 50 mm로 정제하여, 다음을 제공하였다:

[0530] *tert*-부틸 (4*rel* S)-4-[[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 (중간체 183) (900 mg; 53%, 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 6.52 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.82 - 2.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). m/z: 252 $[M+H]^+$

[0531] *tert*-부틸 (4*rel R*)-4-[[(1*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 (중간체 184) (710 mg; 38.9%, 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 6.52 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 10.8, 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 4H), 2.79 - 2.58 (m, 1H), 1.45 (d, J = 2.5 Hz, 9H). m/z: 252 $[M+H]^+$

[0532] **중간체 185**

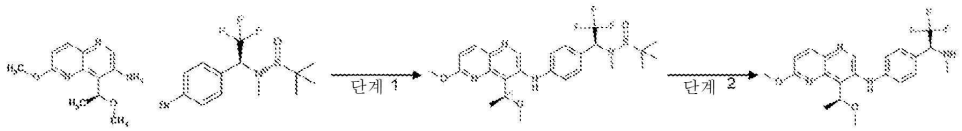


[0533]

[0534] 1-(3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)에타논 (중간체 185)

[0535] 중간체 154 (1.50 g, 6.16 mmol) 및 디옥소망간 (5.35 g, 61.6 mmol)을 톨루엔 (31 mL)에 rt에서 현탁시켰다. 흑색 현탁액을 80℃에서 1 시간 동안, 이어서 40℃에서 밤새 교반하고, 80℃에서 8 시간 동안 그리고 rt에서 주말 동안 교반하였다. 흑색 고체를 여과로 제거하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압 하에서 농축하여, 중간체 185 (1.4 g, 99%)를 제공하였다. m/z: 237 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

[0536] **중간체 186-187**



[0537]

[0538] 단계 1: (*R*)-*N*,2-디메틸-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1*rel* *S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 (중간체 186)

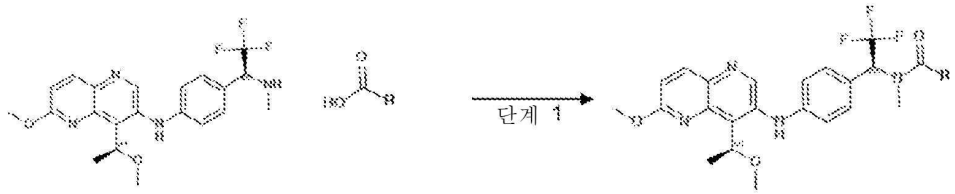
[0539] 건조 1,4-디옥산 (42.1 mL) 중 중간체 72 (100%, 1.88 g, 5.05 mmol), 중간체 155 (98%, 1.00 g, 4.21 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2.74 g, 8.42 mmol)의 현탁액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, XPhos Pd G2 (1.66 g, 1.05 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 7 시간 동안 교반한 다음, *N*-[(1*S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 (100%, 784 mg, 2.10 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0%의 EtOAc 내지 50%)로 정제하여, 중간체 186 (925 mg, 38% 수율)을 제공하였다. m/z: 525 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H).

[0540] 단계 2: 6-메톡시-4-[(1*rel* *S*)-1-메톡시에틸]-*N*-[4-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(메틸아미노)에틸]페닐]-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 187)

[0541] 중간체 186 (0.019 mL, 1.67 mmol)을 2-메틸테트라하이드로퓨란 (6.2 mL)에 0℃에서 용해시켰다. 물 (0.42 mL, 5.00 mmol) 중 12 M 하이드로겐 클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반하였다. 냉각 배쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 소듐 하이드로겐 카보네이트 (0.56 g, 6.67 mmol)을 격렬한 교반 하에서 천천히 분획으로 나누어 첨가하였다. 기체 방출이 중지되었을 때, 수성 층을 단리하고, 2-MeTHF로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 중간체 187 (760 mg, 81 % 수율)을 제공하였다. m/z

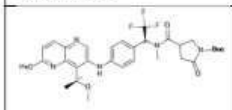
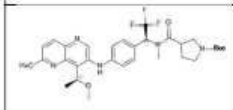
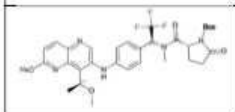
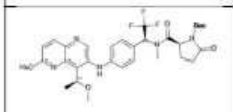
421 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.86 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.20 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.25 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

도식 10



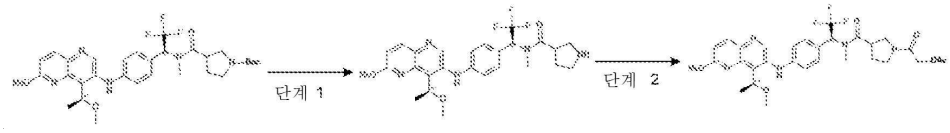
[0542]

[0543] 상업적으로 이용가능한 산 또는 중간체로부터 실시예 37-127의 제조에 기재된 일반 절차 3에 따라 중간체 188-191을 제조하였다.

중간체 188	절차: 3b	중간체 187 및 181	수율: 64%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 9 H) 1.51 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.57 - 2.80 (m, 2 H) 2.84 - 2.92 (m, 3 H) 3.29 - 3.30 (m, 3 H) 3.55 - 3.91 (m, 3 H) 3.94 - 4.05 (m, 3 H) 5.85 (q, J=6.60 Hz, 1 H) 6.46 (q, J=9.13 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.21 - 7.41 (m, 4 H) 8.03 - 8.07 (m, 1 H) 8.16 (d, J=9.05 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H). m/z 632 [M+H]$^+$		
tert-부틸 4-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트			
중간체 189	절차: 3b	중간체 187	수율: 64.9%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 4H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.50 (qd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.64 – 3.32 (m, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.92 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.29 – 1.78 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 1.3 Hz, 10H). m/z 618 [M+H]$^+$		
tert-부틸 3-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카복실레이트			
중간체 190	절차: 3b	중간체 187	수율: 43 %
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.42 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.46 – 2.26 (m, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H). m/z 632 [M+H]$^+$		
tert-부틸 (2 *rel S*)-2-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]카바모일]-5-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트			
중간체 191	절차: 3b	중간체 187	수율: 38 %
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8.75 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.47 – 2.29 (m, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H). m/z 632 [M+H]$^+$		
tert-부틸 (2 *rel R*)-2-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]카바모일]-5-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트			

[0544]

[0545] 중간체 192-193



[0546]

[0547] 단계 1: *N*-메틸-*N*-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드 (중간체 192)

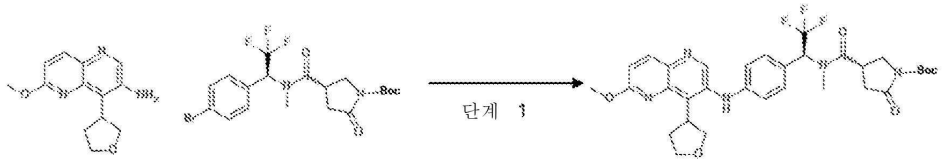
[0548] DCM (4 mL) 중 *tert*-부틸 3-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-카복실레이트 (91%, 600 mg, 0.884 mmol)의 용액에 TFA (0.68 mL, 8.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화

수성 $NaHCO_3$ 위에 천천히 부었다. 수성 층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 [DCM/(DCM/MeOH 9/1)] 10/0 내지 3/7로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 중간체 192 (150 mg, 31.5% 수율)를 제공하였다. m/z 617 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.03 (ddd, J = 33.6, 11.0, 8.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.86 - 2.65 (m, 4H), 1.91 - 1.74 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[0549] 단계 2: [2-[3-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1*rel* *S*)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸] 아세테이트 (중간체 193)

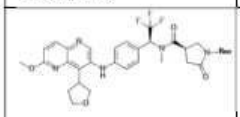
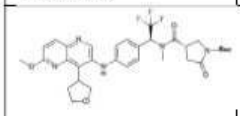
[0550] 실시예 37-127에 대해 이미 기재된 일반 절차 3b에 따라 이 중간체를 제조하였다. 수율: 95%. m/z 617 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.77 - 3.33 (m, 5H), 3.30 (s, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 3H), 2.33 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H) + 1H 불안정한 양성자.

도식 11



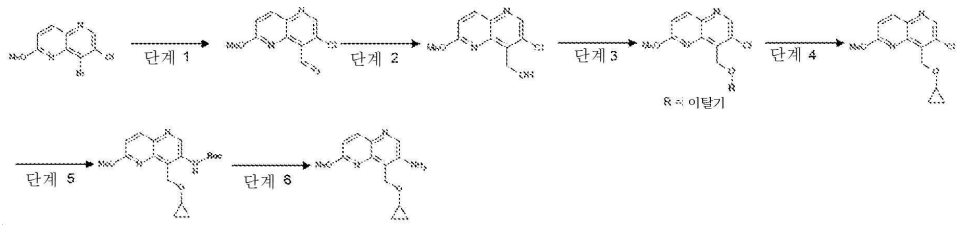
[0551]

[0552] 건조 1,4-디옥산 (0.5 M) 중 중간체 174 (100 mg, 0.408 mmol), 중간체 183 또는 184 (1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)의 현탁액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, XPhos Pd G2 (0.2 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/[EtOAc/EtOH 3:1] 100:0 내지 60:40)로 정제하였다.

중간체 194	중간체 174 및 184	수율: 67.8%
	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 24.4, 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.41 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 – 3.80 (m, 3H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.72 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.50 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.8 Hz, 9H). m/z 644.4 $[M+H]^+$	
tert-부틸 (4*rel R*)-4-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[(6-메톡시-4-테트라하이드로퓨란-3-일-1,5-나프티리딘-3-일)아미노]페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트		
중간체 195	중간체 174 및 183	수율: 70.2%
	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.41 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 3.74 – 3.63 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 16.3, 8.0 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 17.1, 5.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.45 (s, 9H). m/z 644.4 $[M+H]^+$	
tert-부틸 (4*rel S*)-4-[메틸-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[(6-메톡시-4-테트라하이드로퓨란-3-일-1,5-나프티리딘-3-일)아미노]페닐]에틸]카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트		

[0553]

[0554] **중간체 196-201**

[0555] 

[0556] 단계 1: 3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-카브알데히드 (중간체 196)

[0557] 1,4-디옥산 (44 mL)/물 (11 mL) 중 8-브로모-7-클로로-2-메톡시-[1,5]나프티리딘 (3.00 g, 11.0 mmol), 에틸트리플루오로보레이트 (95%, 1.55 g, 11.0 mmol) 및 트리포타슘 포스페이트 (4.72 g, 21.9 mmol)의 현탁액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐-디사이클로헥실-[2-(2,6-디이소프로폭시페닐)페닐]포스판 (1.84 g, 2.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각하고, 물 중 테트라옥소오스뮴 (2.0 mL, 0.329 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 소듐-퍼아이오데이트 (5.89 g, 27.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 일 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 포화 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄: EtOAc, 100:0 내지 70:30)로 정제하여, 중간체 196 (1g, 40% 수율)을 제공하였다. m/z: 223 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 11.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

[0558] 단계 2: (3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)메탄올 (중간체 197)

[0559] 메탄올 (9.4 mL) 중 중간체 196 (300 mg, 1.32 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드 (55 mg, 1.45 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 90:10 내지 65:35)로 정제하여, 중간체 197. (295 mg, 99% 수율)을 수득하였다. m/z: 225.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H).

[0560] 단계 3: 7-클로로-8-(클로로메틸)-2-메톡시-1,5-나프티리딘 및 (3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트의 혼합물 (비: 1:1)(중간체 198)

[0561] 건조 DCM (5.8 mL) 중 중간체 197 (265 mg, 1.17 mmol)의 용액에 TEA (0.33 mL, 2.34 mmol)를 첨가한 후, 메탄설포닐 클로라이드 (0.14 mL, 1.75 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온하도록 하고, 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 H_2O 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 1:1 비의 7-클로로-8-(클로로메틸)-2-메톡시-1,5-나프티리딘 및 (3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)메틸 메탄설포네이트의 혼합물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.08 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H, 용매 피크 하에서) (혼합물). m/z: 303.3 $[M+H]^+$ (생성물 OMs) 및 m/z: 243.2 $[M+H]^+$(생성물 Cl)

[0562] 단계 4: 7-클로로-8-(사이클로프로폭시메틸)-2-메톡시-1,5-나프티리딘 (중간체 199)

[0563] 건조 DMF (3.3 mL) 중 사이클로프로판올 (0.11 mL, 1.62 mmol)의 용액에 NaH (60%, 108 mg, 2.69 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이 온도에서 25 분 동안 교반하였다. 이어서, 건조 DMF (2.5 mL) 중 중간체 198의 용액을 용액에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 rt로 가온하고, 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 중화하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 내지 85:15)로 정제하여, 중간체 199

(111mg, 16.8% 수율)를 수득하였다 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.05 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 0.61 - 0.40 (m, 4H). m/z: 265.3 $[M+H]^+$.

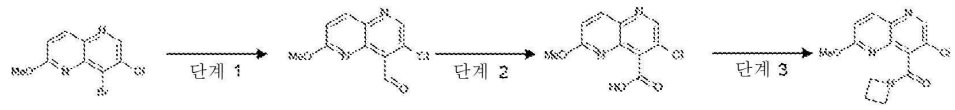
[0564] 단계 5: *tert*-부틸 *N*-[4-(사이클로프로폭시메틸)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]카바메이트 (중간체 200)

[0565] 중간체 199 (38 mg, 0.0689 mmol), *tert*-부틸 카바메이트 (16 mg, 0.138 mmol) 및 세슘 카보네이트 (45 mg, 0.138 mmol)의 용액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐;디사이클로헥실-[2-(2,6-디이소프로폭시페닐)페닐]포스판 (12 mg, 0.0138 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 100:0 내지 70:30)로 정제하여, 중간체 200 (41.9 mg, 정량적)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.38 (tt, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 2H). m/z: 346.4 $[M+H]^+$.

[0566] 단계 6: 4-(사이클로프로폭시메틸)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-아민 (중간체 201)

[0567] DCM (0.6 mL) 중 중간체 200 (47 mg, 0.116 mmol)의 용액에 TFA (90 L, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 중화하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성물을 추가 정제 없이 그대로 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.37 (tt, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 0.60 - 0.54 (m, 2H), 0.47 - 0.40 (m, 2H). m/z: 246.3 $[M+H]^+$.

[0568] **중간체 202-203**

[0569] 

[0570] 단계 1: 3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-카브알데히드

[0571] 단계 1로부터의 화합물은 중간체 197이다.

[0572] 단계 2: 3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-카복실산 (중간체 202)

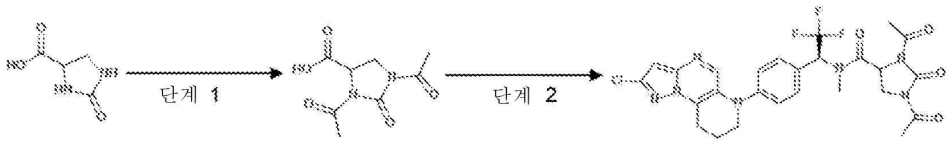
[0573] *tert*-부탄올 (5.5 mL) 중 중간체 197 (500 mg, 2.20 mmol)의 용액에 THF (5.5 mL, 11.0 mmol) 중 2-메틸부트-2-엔의 2 M 용액을 첨가한 후, 물 (5.5 mL) 중 소듐 디하이드로겐 포스페이트 (799 mg, 6.60 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 rt에서 교반한 후, 소듐 클로라이트 (498 mg, 4.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 30 분 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 10% Na_2SO_3로 중화하고, 5 M HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 중간체 202를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 그대로 사용하였다 (577 mg, 79.1% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 14.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). m/z: 239.2 $[M+H]^+$.

[0574] 단계 3: 아제티딘-1-일-(3-클로로-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)메타논 (중간체 203)

[0575] 건조 DCM (4.2 mL) 중 중간체 202 (72%, 280 mg, 0.845 mmol) 및 아제티딘 (0.24 mL, 3.38 mmol)의 용액에 TEA (2.4 mL, 16.9 mmol)를 첨가한 후, EtOAc 중 50%의 T_3P (50%, 5.0 mL, 8.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 H_2O 및 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을

EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역 플래시 컬럼 크로마토그래피 (물/MeCN, 100:0 내지 0:100)로 정제하여, 중간체 203 (67 mg, 27.7% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.07 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.87 - 3.69 (m, 2H), 2.30 (tq, J = 8.9, 6.6 Hz, 2H). m/z: 278.3 $[M+H]^+$.

[0576] **중간체 204-205**



[0577]

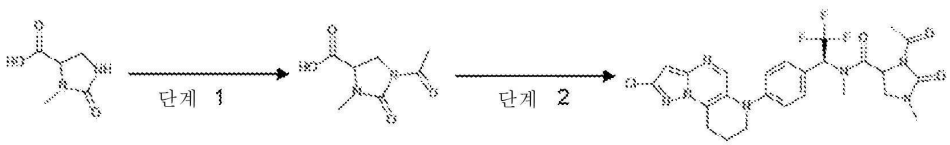
[0578] 단계 1: 1,3-디아세틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복실산 (중간체 204)

[0579] rt에서 질소 하에서 아세톤 (22 mL) 중 2-옥소이미다졸리딘-4-카복실산 (500 mg, 3.84 mmol)의 교반된 용액에 아세틸 클로라이드 (0.82 mL, 11.5 mmol) 및 TEA (1.6 mL, 11.5 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질을 EtOAc (10 ml)에 용해시켰다. 1 M HCl 수용액 (10 ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 AcOEt (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하여, 중간체 204 (272 mg, 26.1% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.75 (s, 1H), 4.64 (ddd, J = 10.3, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.21 (ddd, J = 9.9, 3.5, 1.1 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 11.9 Hz, 3H). m/z: 215 $[M+H]^+$.

[0580] 단계 2: 1,3-디아세틸-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복사미드 (중간체 205)

[0581] rt에서 그리고 질소 하에서 건조 DCM (1mL) 중 중간체 204 (94%, 110 mg, 0.239 mmol)의 교반된 용액에 1,3-디아세틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복실산 (89%, 98 mg, 0.407 mmol), T_3P- EtOAc 중 50% (1.4 mL, 2.39 mmol) 및 TEA (0.67 mL, 4.78 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭하고, DCM (5 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 증발시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 0% 내지 100%의 헵탄 중 AcOEt의 구배를 사용하여 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하여, 중간체 205 (50 mg, 33.9% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.33 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 6.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 6H), 1.99 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 2H). m/z: 591.7 $[M+H]^+$.

[0582] **중간체 206-207**



[0583]

[0584] 단계1: 3-아세틸-1-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복실산 (중간체 206)

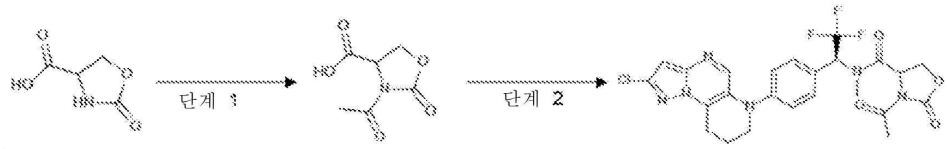
[0585] rt에서 질소 하에서 아세톤 (6.6 mL) 중 1-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카복실산 (165 mg, 1.14 mmol)의 교반된 용액에 아세틸 클로라이드 (0.18 mL, 2.52 mmol) 및 TEA (0.48 mL, 3.43 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질을 EtOAc (10 ml)에 용해시키고, 1 M HCl 수용액 (10 ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 AcOEt로 추출하였다 (3 회). 유기 층을 조합하고,

포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하여, 중간체 206 (178mg, 80.2 % 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 5.76 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 9.8, 3.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[0586] 단계 2: 3-아세틸-N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,1-디메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복사미드 (중간체 207)

[0587] rt에서 그리고 질소 하에서 건조 DCM (2.5 mL) 중 중간체 206 (99%, 250 mg, 0.573 mmol) 및 3-아세틸-1-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복실산 (96%, 167 mg, 0.859 mmol)의 교반된 용액에 TEA (1.6 mL, 11.5 mmol) 및 T_3P-50% EtOAc (3.4 mL, 5.73 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM을 첨가하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 증발시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 헵탄 (0 내지 100%) 중 AcOEt의 구배를 사용하여 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 207 (180 mg, 52.4% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.32 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.30 (m, 1H), 5.22 (dt, J = 10.1, 3.9 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.92 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.78 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.95 (d, J = 4.9 Hz, 2H). m/z: 564.3 $[M+H]^+$.

[0588] **중간체 208-209**

[0589] 

[0590] 단계 1: 3-아세틸-2-옥소-옥사졸리딘-4-카복실산 (중간체 208)

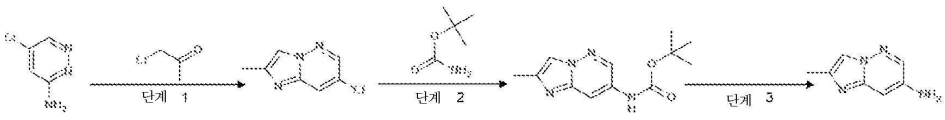
[0591] rt에서 질소 하에서 아세톤 (4 mL) 중 2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-카복실산 (95%, 100 mg, 0.725 mmol)의 교반된 용액에 아세틸 클로라이드 (0.11 mL, 1.59 mmol) 및 TEA (0.30 mL, 2.17 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반하였다.

[0592] 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 진공 하에서 건조시켰다. 1 M HCl 수용액을 첨가하고, 수성 층을 AcOEt (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 건조시키고, 진공 하에서 농축하여, 중간체 208 (138 mg, 97.9% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4.80 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

[0593] 단계 2: 3-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-2-옥소-옥사졸리딘-4-카복사미드 (중간체 209)

[0594] rt에서, 질소 하에서 건조 DCM (2 mL) 중 중간체 208 (90%, 207 mg, 0.431 mmol)의 교반된 용액에 3-아세틸-2-옥소-옥사졸리딘-4-카복실산 (92%, 138 mg, 0.733 mmol), AcOEt 중 T_3P (50 % 2.6 mL, 4.31 mmol) 및 TEA (1.2 mL, 8.62 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM을 첨가하였다. 수성 층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 0% 내지 100%의 헵탄 중 AcOEt의 구배를 사용하여 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하여, 중간체 209 (27 mg; 11% 수율)를 제공하였다. m/z: 551.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (p, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J = 9.1, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 31.9, 9.1 Hz, 1H), 4.25 (ddd, J = 22.4, 9.1, 3.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.97 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

[0595] **중간체 210-212**

[0596] 

[0597] 단계 1. 7-클로로-2-메틸-이미다조[1,2-b]피리다진: (중간체 210)

[0598] rt에서 질소 하에서 에탄올 (16 mL) 중 1-클로로프로판-2-온 (2.0 mL, 25.7 mmol)의 교반된 용액에 5-클로로피리다진-3-아민 (1.00 g, 7.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 추가적인 1-클로로프로판-2-온 (2.0 mL, 25.7 mmol)을 rt에서 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 염기성 알루미나의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 중간체 210 (200 mg, 14%)을 제공하였다 m/z: 168 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

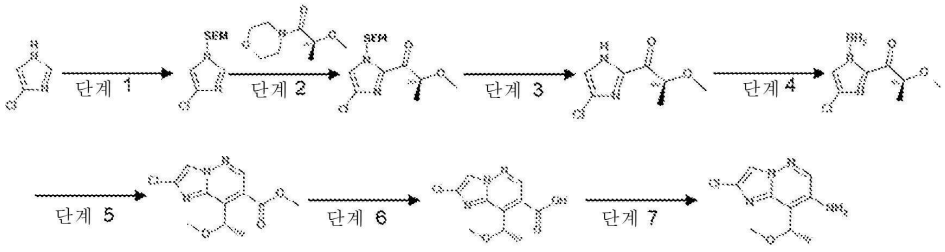
[0599] 단계 2. *tert*-부틸 *N*-(2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일)카바메이트: (중간체 211)

[0600] 건조 1,4-디옥산 (4.5 mL) 중 중간체 209 (150 mg, 0.895 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸 카바메이트 (210 mg, 1.79 mmol) 및 세슘 카보네이트 (962 mg, 2.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5 분 동안 탈기한 다음, 디아세톡시팔라듐 (20 mg, 0.089 mmol) 및 (5-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-크산텐-4-일)-디페닐-포스판 (104 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드 상에서 여과하고, EtOAc로 헹구고, 물을 여과액 내로 첨가하였다. 상을 분리하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 증발시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 10%의 MeOH)로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 211 (70 mg, 30%)을 제공하였다. m/z: 249 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 36.5 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.50 (s, 9H).

[0601] 단계 3. 2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-아민: (중간체 212)

[0602] rt에서 질소 하에서 DCM (3 mL) 중 중간체 211 (70 mg, 0.273 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산 중 4 M 하이드로겐 클로라이드 (137 μL, 0.547 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 켄칭하고, DCM (10 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 증발시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 10%의 MeOH)로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 212 (40 mg, 99%)를 제공하였다. m/z: 149 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

[0603] 중간체 213-219를 거울상이성질체 (*S*)가 주요 거울상이성질체인 입체선택적 합성에 따라 제조하였다

[0604] 

[0605] 단계 1: 2-[(4-클로로이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (중간체 213)

[0606] 질소 분위기 하에서 4-클로로-1H-이미다졸 (4.00 g, 0.04 mol)을 1,4-디옥산 (32 mL)에 rt에서 용해시켰다. *N*-에틸-*N*-이소프로필-프로판-2-아민 (9.2 mL, 0.053 mol)을 첨가하고, 연황색 균일 용액을 40℃에서 가열하였다. 온도에 도달하였을 때 [2-(클로로메톡시)에틸](트리메틸)실란 (95%, 8.3 mL, 0.045 mol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃까지 냉각시키고, 물 (40 mL)을 첨가한 후, 사이클로헥산 (50 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물

을 15 분 동안 교반하였다. 2 개의 층을 분리하고, 유기 층을 물 (3 x 30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조하여, 중간체 213 (8.6 g, 94.5% 수율)을 수득하였다. m/z 233[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0607] 단계 2: (*2S*)-1-[4-클로로-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)이미다졸-2-일]-2-메톡시-프로판-1-온 (중간체 214)

[0608] -20℃에서 2-메틸테트라하이드로퓨란 (16 mL) 중 중간체 213 (80%, 1.00 g, 4.62 mmol, 커플링제로서 T_3P를 사용한 아미드 커플링을 통해 미리 제조됨)의 용액에, 1M (디이소프로필아미노)리튬 (4.9 mL, 4.87 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 2-Me-THF (3.2 mL) 중 2-[(4-클로로이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (87%, 1.08 g, 4.06 mmol)의 용액을 2 분의 기간에 걸쳐 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (4 ml)로 켄칭하였다. 혼합물을 디캔팅하고, 물 (3 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 중간체 214 (1,4 g; 62.6 % 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.51 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 5.43 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 5.22 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 5.13 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 4.17 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.23 (s, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 1.10 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 0.78 (m, 4 H), -0.03 (d, J=1.7 Hz, 18 H).

[0609] 단계 3: (*2S*)-1-(4-클로로-1H-이미다졸-2-일)-2-메톡시-프로판-1-온 (중간체 215)

[0610] rt에서, 질소 하에서 건조 DCM (3 mL) 중 중간체 214 (860 mg, 2.70 mmol)의 교반된 용액에, TFA (1.7 mL, 21.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 진공 하에서 건조시켰다. 그런 다음, 생성된 오일을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 염기성화하고, $CHCl_3$/i-PrOH (3/1) (10 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 $CHCl_3$/i-PrOH (3/1) (3x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 중간체 215 (490mg, 91.5% 수율)를 제공하였다. m/z [M+H]$^+$: 189.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.85 (q,J= 6.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.33 (d,J= 6.8 Hz, 3H).

[0611] 단계 4: (*2S*)-1-(1-아미노-4-클로로-이미다졸-2-일)-2-메톡시-프로판-1-온 (중간체 216)

[0612] rt에서 N_2 분위기 하에서 DMF (30 mL) 중 중간체 215 (95%, 490 mg, 2.47 mmol)의 용액에, 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트 (360 mg, 3.21 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. DMF (30 mL) 중의 *O*-(4-니트로벤조일)하이드록실아민 (98%, 550 mg, 2.96 mmol)의 용액을 천천히 적가하고, 현탁액을 rt에서 N_2 분위기 하에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 최소 부피의 DMF (10 ml)로 농축하였다. 고체를 여과로 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 DCM에 배산하고, 고체를 여과로 제거하고, 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 조질을 50% 내지 100%의 헵탄 중 EtOAc의 구배를 사용하여 염기성 알루미나 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 216 (250 mg, 48% 수율)을 제공하였다. m/z [M+H]$^+$: 204.1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 7.65 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 4.84 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.24-3.25 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0613] 단계 5: 메틸 2-클로로-8-[rac-(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카복실레이트 (중간체 217)

[0614] rt에서 공기 분위기 하에서 건조 THF (10 mL) 중 중간체 216 (97%, 258 mg, 1.23 mmol), 디아세톡시팔라듐 (56 mg, 0.246 mmol) 및 리튬 브로마이드 (0.43 g, 4.91 mmol)의 현탁액에, 메틸 프로프-2-에노에이트 (221 L, 2.46 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 공기 분위기 하에서 (오픈 응축기를 이용하여) 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각되도록 한 다음, 마이크로섬유 필터로 여과하고, 농축하고, 조질을 DCM/EtOAc, 100/0 내지 90/10의 구배를 사용하여 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 관련 분획을 조합하고, 농축하여, 표제 화합물 (130 mg, 38.1% 수율)을 수득하였다. m/z 270 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 5.15 (q, 1H, J=6.8 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.59 (d, 3H, J=6.6 Hz).

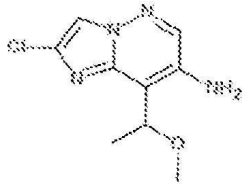
[0615] 단계 6: 2-클로로-8-[rac-(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-카복실산 (중간체 218)

[0616] rt에서 그리고 질소 하에서 메탄올 (2 mL) 중 중간체 217 (97%, 130 mg, 0.468 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록시드 (98%, 13 mg, 0.514 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 4 시간 동안 교반하였다. 유기 휘발성 물질을 증발 제거하고, 조질을 0% 내지 100%의 물 (물 중 0.1% AcOH) 중 아세토니트릴의 구배를 사용하여 역상 분취 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 218 (70 mg, 58.6% 수율)을 제공하였다. m/z $[M+H]^+$: 256 (1Cl). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 13.80 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 5.28 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0617] Step 7: 2-클로로-8-[rac-(*1R*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-아민 (중간체 219)

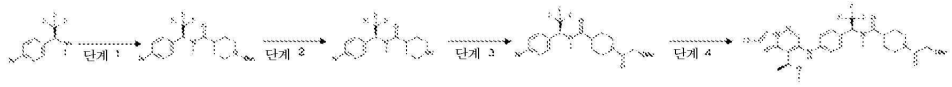
[0618] rt에서 건조 톨루엔 (4 mL) 중 중간체 218 (70 mg, 0.274 mmol)의 현탁액에, TEA (0.06 mL, 0.411 mmol)를 첨가한 후, 디페닐 포스포르아지데이트 (97%, 0.12 mL, 0.548 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt에 도달하도록 한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 ml) 및 EtOAc (10 ml) 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리하고, EtOAc (3 x 10 ml)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; EtOAc:헵탄 0:100 내지 70:30)로 정제하여, 중간체 219 (20 mg, 32.2 % 수율)를 제공하였다. m/z $[M+H]^+$: 227.2 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.99 (q, 1H, J=6.6 Hz), 3.21 (s, 3H), 1.42 (d, 3H, J=6.6 Hz).

[0619] 대안적으로, 특허 WO2020/111087A1에 기재된 바와 같이 라세미 중간체 219-b를 합성하였다.



[0620]

[0621] **중간체 220-223**



[0622]

[0623] 단계 1: *tert*-부틸 4-[[(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 220)

[0624] (*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-*N*-메틸-에탄아민 (95%, 500 mg, 1.77 mmol), 1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산 (98%, 497 mg, 2.13 mmol) 및 TEA (4.9 mL, 35.4 mmol)를 DCM (8.8 mL)에 실온에서 용해시켰다. T_3P (50%, 11.28 g, 17.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; EtOAc:헵탄 0:100 내지 30:700)로 정제하여, 중간체 220 (493mg, 56.3% 수율)을 제공하였다. m/z $[M+Na]^+$ 503.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.55 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 2.95 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.86 - 2.68 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.50 - 1.32 (m, 11H).

[0625] 단계 2: *N*-[(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-피페리딘-4-카복사미드 (중간체 221)

[0626] 중간체 220 (97%, 493 mg, 0.998 mmol)을 DCM (5 mL)에 실온에서 용해시켰다. TFA (0.76 mL, 9.98 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가로 조심스럽게 켄칭하였다. 수성 층의 pH를 고체 K_2CO_3의 첨가에 의해 10으로 만들었다. 수성 상을 단리

하고, DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 중간체 221 (375 mg, 95.1% 수율)을 제공하였다. m/z 381.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.81 (tt, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.47 (pd, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H).

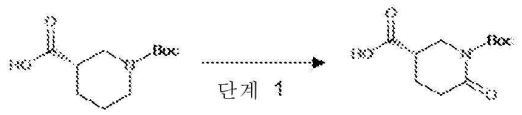
[0627] 단계 3: [2-[4-[[(*1S*)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸] 아세테이트 (중간체 222)

[0628] (아세틸옥시)아세트산 (99%, 134 mg, 1.12 mmol), 중간체 221 (96%, 370 mg, 0.94 mmol) 및 TEA (0.65 mL, 4.68 mmol)를 DCM (4.6833 mL)에 rt에서 용해시켰다. T_3P (50%, 894 mg, 1.40 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 담황색 용액을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에 분배하였다(patitioned). 수성 상을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; MeOH:DCM 0:100 내지 5:95)로 정제하여, 중간체 222 (336 mg, 73.4% 수율)를 제공하였다. m/z: 481.4 [M+H]+. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 6.61 - 6.34 (m, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 2H), 4.29 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.57 (q, J = 10.9 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 13.1 Hz, 1H).

[0629] 단계 4: [2-[4-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸] 아세테이트 (중간체 223)

[0630] 중간체 222 (98%, 68 mg, 0.139 mmol), 중간체 219 (99%, 32 mg, 0.139 mmol) 및 세슘 카보네이트 (91 mg, 0.278 mmol)를 건조 톨루엔 (0.7 mL)에 실온에서 N_2 분위기 하에서 현탁시켰다. 현탁액을 N_2로 10 분 동안 버블링하고, 디아세톡시팔라듐 (3.1 mg, 0.0139 mmol) 및 디사이클로헥실-[2-(2,6-디이소프로폭시페닐)페닐]포스판 (7.8 mg, 0.0167 mmol)을 첨가하고, 바이알을 캡핑하고, 현탁액을 N_2로 10 분 동안 버블링하였다. 바이알을 미리-가열된 교반 플레이트 내로 옮기고, 반응 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; EtOAc:헵탄, 0:100 내지 100:0)로 정제하여, 중간체 223 (51 mg, 55.7% 수율)을 제공하였다. m/z: 625.6 [M+H]+. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.56 - 6.20 (m, 1H), 5.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 2H), 4.29 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.48 - 1.31 (m, 1H).

[0631] **중간체 224**

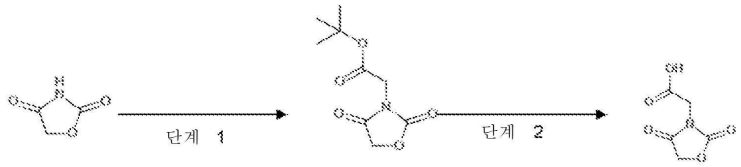
[0632] 

[0633] 단계 1: (*3S*)-1-*tert*-부톡시카보닐-6-옥소-피페리딘-3-카복실산 (중간체 224)

[0634] (*3S*)-1-(*tert*-부톡시카보닐) 피페리딘-3-카복실산 (98%, 1.00 g, 4.27 mmol)을 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (30 mL) 사이에 분배한 후, 소듐 퍼아이오데이트 (99%, 3.69 g, 17.1 mmol) 및 루테늄 (III) 클로라이드 수화물 (95%, 101 mg, 0.427 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 물 (15 mL)을 첨가하여, 백색 고체를 용해시키고, 유기 상을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다, 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 0 % 내지 100%의 물 (0.1% AcOH) 중 아세토니트릴의 구배를 사용하여 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 관련 분획을 수집하고, 증발시켜, 중간체 224 (627mg, 54% 수율)를 제공하였다. m/z $[M+Na]^+$: 266 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ

ppm 12.39 (s, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.47 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 1.57 (m, 5H), 1.41 (d, J = 27.4 Hz, 9H) (형태이성질체의 혼합물)

[0635] **중간체 225-226**



[0636]

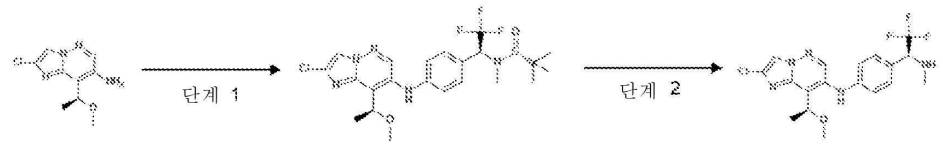
[0637] 단계 1: *tert*-부틸 2-(2,4-디옥소옥사졸리딘-3-일)아세테이트 (중간체 225)

[0638] rt에서 그리고 질소 하에서 건조 DMF (1 mL) 중 1,3-옥사졸리딘-2,4-디온 (97%, 50 mg, 0.480 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸 브로모아세테이트 (106 uL, 0.720 mmol) 및 디포타슘 카보네이트 (199 mg, 1.44 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하고, AcOEt (10 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 AcOEt (3x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 중간체 225 (105 mg, 정량적 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 5.03 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0639] 단계 2: 2-(2,4-디옥소옥사졸리딘-3-일)아세트산 (중간체 226)

[0640] *tert*-부틸 2-(2,4-디옥소옥사졸리딘-3-일)아세테이트 (105 mg, 0.488 mmol)의 교반된 용액에 TFA (0.19 mL, 2.44 mmol)를 rt에서 그리고 질소 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 진공 하에서 건조시켜, 중간체 226 (80 mg, 100% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 13.38 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.17 (s, 2H).

[0641] **중간체 227-228**



[0642]

[0643] 단계 1: (*R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 (중간체 227)

[0644] 건조 톨루엔 (32 mL) 중 중간체 72 (100%, 5.42 g, 14.6 mmol), 중간체 219 (99%, 3.03 g, 13.2 mmol) 및 세슘 카보네이트 (8.62 g, 26.5 mmol)의 교반된 불균일 용액에 20 분 동안 탈기시켰다. 그런 다음, 디아세톡시팔라듐 (98%, 0.31 g, 1.32 mmol) 및 디사이클로헥실-[2-(2,6-디이소프로폭시페닐)페닐]포스판 (0.74 g, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 조질을 5% 내지 100%의 헵탄 중 AcOEt의 구배를 사용하여 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 227 (5.19 g, 75.7% 수율)을 제공하였다 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.45 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.90 - 0.82 (m, 1H).

[0645] 단계 2: 2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]-*N*-[4-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(메틸아미노)에틸]페닐]이미다조[1,2-b]피리다진-7-아민 (중간체 228)

[0646] 실온에서 에틸 아세테이트 (49 mL) 중 중간체 227 (100%, 5.09 g, 9.83 mmol). 4M 하이드로겐 클로라이드 (10 mL, 39.3 mmol)를 첨가하고, 주황색 현탁액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에 조심스럽게 분배하였다. 수성 상을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; EtOAc:헵탄 0:100 내지 50:50)로 정제하여, 예상물질 (2.5 g, 60.8 % 수율)을 제공하였다. m/z [M+H]+

= 413.82. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 5.10 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.25 (d, J = 0.6 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0647] **중간체 229-234**

[0648] **절차 1**

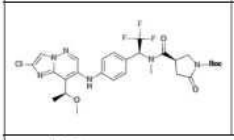
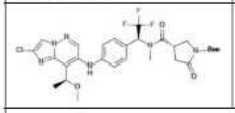
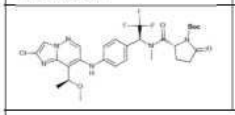
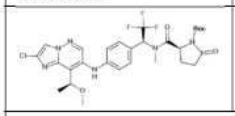
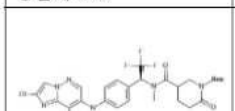
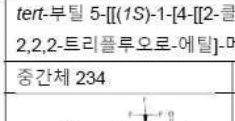
[0649] 중간체 219 (1 mmol), Br-아릴 유도체 (1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (3.5 mmol)를 건조 톨루엔 (0.2 M)에 rt에서 N_2 분위기 하에서 현탁하였다. 현탁액을 N_2로 10 분 동안 탈기하고, 디아세톡시팔라듐 (0.1 mol) 및 Ru-Phos (0.12 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 N_2로 10 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 미리-가열된 플레이트에서 100 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 냉각되도록 하고, 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO2 EtOAc:헵탄 0:100 내지 75:25)로 정제하였다.

[0650] **절차 2**

[0651] 중간체 228 (1 mmol)을 DCM (500 mL)에 rt에서 현탁시키고, TEA (20 mol) 및 상응하는 산 (1.2 mmol)을 첨가한 후, T_3P (EtOAc 중 53%, 10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실내에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 유기 층을 물로 2 회 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조질을 0% 내지 100%의 물 (0.1 % AcOH) 중 아세토니트릴의 구배를 사용하여 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다.

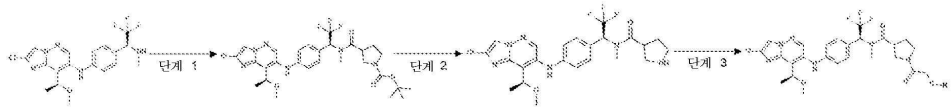
[0652] **절차 3**

[0653] 건조 DCM (1 mL) 중 상업적으로 이용가능한 카복실산 (83 mg, 0.362 mmol)의 용액에 피리딘 (97 L, 1.21 mmol)을 첨가한 후, 포스포릴 트리클로라이드 (27 uL, 0.290 mmol)를 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 실온에서 교반 상태로 둔 후, 중간체 219 (100%, 100 mg, 0.242 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$의 첨가로 켄칭하였다. 수성 층을 EtOAc로 2 회 추출하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 조질을 DCM/MeOH로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다.

중간체 229	절차 1	중간체 219 및 184	수율: 62.4%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.54 – 6.04 (m, 1H), 5.08 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 17.2, 9.3 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 17.2, 5.9 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H). m/z 625.5 [M+H]$^+$		
tert-부틸 (4 *rel-R*)-4-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트			
중간체 230	절차 1	중간체 219 및 183	수율: 88 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.51 – 6.05 (m, 1H), 5.08 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 17.3, 8.7 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 17.2, 5.9 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H). m/z 625.3 [M+H]$^+$		
tert-부틸 (4 *rel-S*)-4-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트			
중간체 231	절차 3	중간체 228	수율: 45%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.08 (m, 2H), 6.41 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.49 –1.59 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 9H). m/z : 625.5 [M+H]$^+$		
tert-부틸 (*2S*)-2-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-5-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트			
중간체 232	절차 3	중간체 228	수율: 40%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.27 – 7.08 (m, 2H), 6.46 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.50 – 1.67 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.47 – 1.25 (m, 9H). m/z : 625.5 M+H]$^+$		
tert-부틸 (*2S*)-2-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1R*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-5-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트			
중간체 233	절차 2	중간체 228 및 224	수율: 48%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.54 (m, 2H), 3.38 (qd, J = 7.4, 5.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.95 – 2.64 (m, 3H), 2.64 – 2.31 (m, 1H, 용매 피크 하에서), 2.21 – 1.68 (m, 2H), 1.55 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 2.9 Hz, 9H). m/z 661 [M+H]$^+$ 부분입체이성질체의 혼합물 (에피머화 발생됨)		
tert-부틸 5-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피페리딘-1-카복실레이트			
중간체 234	절차 1	중간체 219 및 90	수율: 26%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.69 (dq, *J* = 43.9, 13.1 Hz, 4H), 1.99 (s, 5H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). m/z 542.1 [M+H]$^+$		
N-[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드			

[0654]

[0655] **중간체 235-237**

[0656] 

[0657] 단계 1: *tert*-부틸 3-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피롤리딘-1-카복실레이트 (중간체 235)

[0658] rt에서 건조 DCM (3.1 mL) 중 중간체 117 (100%, 300 mg, 0.725 mmol)의 교반된 용액에 (*3R*)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (97%, 273 mg, 1.23 mmol), T_3P 50% (4.3 mL, 7.25 mmol) 및 TEA (2.0 mL, 14.5 mmol)를 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭하고, DCM (5mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (3x5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고 포화 수성 수성 NaCl로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 0% 내지 100%의 헵탄 중 AcOEt의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 관련 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 235

(379 mg, 82.1% 수율)를 제공하였다. m/z 612 = [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 1.5 Hz, 9H), 1.31 - 0.79 (m, 2H).

[0659] 단계 2: *N*-[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드 (중간체 236)

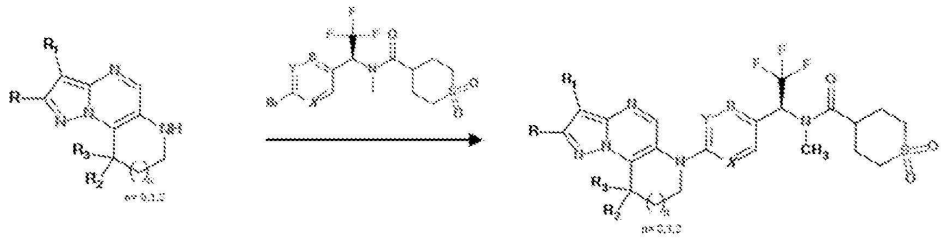
[0660] DCM (3 mL) 중 중간체 235 (96%, 379 mg, 0.595 mmol)의 용액에 TFA (0.46 mL, 5.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$에 천천히 부었다. 수성 층을 DCM (2 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 중간체 236 (293 mg, 93.4% 수율)을 제공하였다. m/z 511.9 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 - 7.14 (m, 4H), 6.49 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.35 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 3H), 1.12 (s, 1H).

[0661] 단계 3: [2-[3-[[(*1S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(*1S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸] 아세테이트 (중간체 237)

[0662] 건조 DCM (2.2 mL) 중 중간체 236 (97%, 293 mg, 0.556 mmol)의 교반된 용액에 T_3P 50% (1.7 mL, 5.56 mmol) 및 TEA (1.6 mL, 11.1 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반한 다음, 물 (15 mL)로 켄칭하였다. DCM (15 mL)을 첨가하였다. 수성층을 DCM (3 x 15 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 0% 내지 100%의 헵탄 중 AcOEt의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 관련 분획을 조합하고, 농축하여, 중간체 237 (299mg, 87.9% 수율)을 제공하였다. m/z 612 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.84 - 3.32 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.08 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0663] **실시예 1-32**

도식 12



[0664]

[0665] **일반 절차 1**

[0666] 건조 1,4-디옥산 (0.2 M) 중 중간체 41-60 및 60-b (1 mmol), Br-아릴 중간체 (1.1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)의 용액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, XPhos Pd G2 (0.02 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl 용액을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을:

[0667] a) 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하였다

[0668] b) 역상 컬럼 크로마토그래피 (물/MeCN, 100/0 내지 0/100)하였다

[0669] **일반 절차 2**

[0670] 건조 톨루엔 (0.2 M) 중 Br-아릴 중간체 (1 mmol), 중간체 41-60 및 60-b (1 mmol), Rac-BINAP (0.05 mmol) 및 세슘 카보네이트 (5 mmol)의 용액을 질소로 5 분 동안 탈기한 후, 디아세톡시팔라듐 (0.05 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 가열하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 물, 염수로 세척하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을:

[0671] a) 역 컬럼 크로마토그래피 (물/MeCN 물 100% (0.1%의 AcOH 포함) 내지 아세토니트릴 100% (0.1%의 AcOH 포함))로 정제하였다.

[0672] b) 플래시 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 40%의 EtOAc)로 정제하였다

[0673] c) 역 컬럼 크로마토그래피 (물/MeCN, 100/0 내지 0/100)로 정제하였다

[0674] d) 분취 HPLC XBridge BEH C18 10 µm, 250 x 50 mm, (50/50 내지 5/95의 H_2O/NH_4OH 0.1%)/(아세토니트릴/NH_4OH 0.1%))하였다

[0675] e) 분취 Chiralpak AD-H 5 µm, 250 x 20 mm (CO_2/MeOH 70/30)하였다

[0676] **일반 절차 3**

[0677] 중간체 41-60 또는 60-b (1 mmol) 의 용액에, Br-아릴 중간체 (1.1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)를 건조 1,4-디옥산 (0.2 M)에 용해시키고, 바이알을 비우고, 질소로 다시충전하고 (3 회), 그 후 XPhos Pd G2 (0.02 mmol)를 첨가하고, 바이알을 비우고, 다시 질소로 다시충전하였다. 반응물을 110℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응물을 rt에 도달하도록 하고, EtOAc로 희석하고, 여과하고, 여과된 용액을 물 (2 x 10 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조질을:

[0678] a) 역상 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% (0.1% AcOH 포함) 내지 아세토니트릴 100% (0.1% AcOH 포함))로 정제하였다

[0679] b) 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (DCM/아세톤 85/15)로 정제하였다

[0680] **일반 절차 4**

[0681] 중간체 41-60 또는 60-b (1 mmol)의 용액에, Br-중간체 (1.1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)를 건조 1,4-디옥산 (0.2 M)에 용해시키고, 바이알을 비우고, 디아세톡시팔라듐 (0.02 mmol), 트리*tert*-부틸포스판 (0.02 mmol)을 첨가한 후 질소로 다시충전하고 (3 회), 바이알을 비우고, 다시 질소로 다시충전하였다 (3 회). 반응물을 110℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응물을 rt에 도달하도록 하고, EtOAc로 희석하고, 여과하고, 여과된 용액을 물 (2 x 10 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조질을 역상 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% (0.1% AcOH 포함) 내지 아세토니트릴 100% (0.1% AcOH 포함))로 정제하였다.

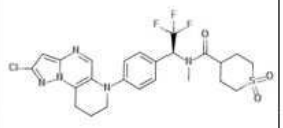
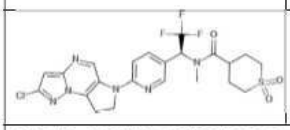
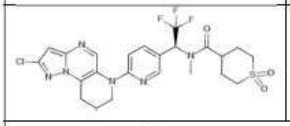
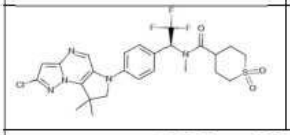
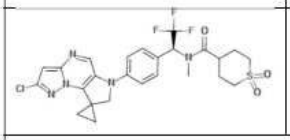
[0682] **일반 절차 5**

[0683] 중간체 41-60 또는 60-b (1 mmol)의 용액에, Br-아릴 중간체 (1.1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)를 건조 1,4-디옥산 (0.2 M)에 용해시키고, 바이알을 비우고, 질소로 다시충전하고 (3 회), 그 후 RuPhos Pd G3 (0.02 mmol)를 첨가하고, 바이알을 비우고, 다시 질소로 다시충전하였다 (3 회). 반응물을 110℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응물을 rt에 도달하도록 하고, EtOAc로 희석하고, 여과하고, 여과된 용액을 물 (2 x 10 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조질을:

[0684] a) 키랄 분리 CO_2/(MeOH + 0.5% IPAm) 72/28로 정제하였다

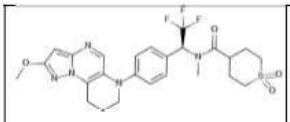
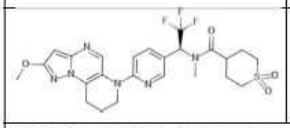
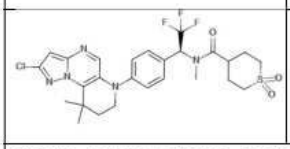
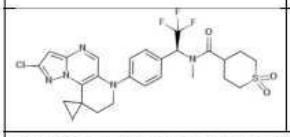
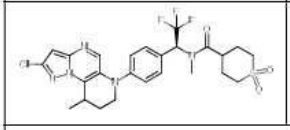
[0685] b) 역상 크로마토그래피 (물/아세토니트릴 물 100% (0.1% AcOH 포함) 내지 아세토니트릴 100% (0.1% AcOH 포함))로 정제하였다.

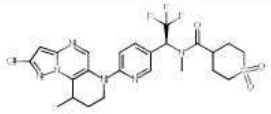
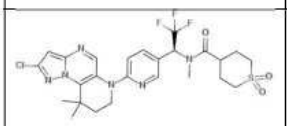
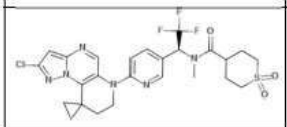
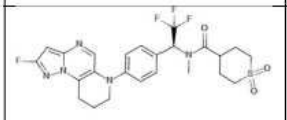
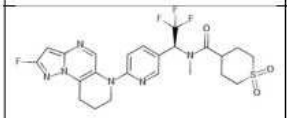
[0686] 실시예 1-32:

실시예 1 CPD0019184	절차: 1a-b	중간체 41; 86	수율 : 30%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.19-7.48 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.13-6.54 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.03-3.28 (m, 7H), 2.92 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.65-2.96 (m, 1H), 1.93-2.12 (m, 6H). m/z : 556 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 2 CPD0019194	절차 2a	중간체 51-87	수율 : 7%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.72 (s,1H), 8.47 – 8.30 (m, 1H),7.87 – 7.72 (m, 1H), 6.93(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.54 (q, J = 9.2Hz, 1H), 4.25 (t, J = 9.1Hz, 2H), 3.72 (t, J = 9.1Hz, 2H), 3.28 – 3.06 (m,5H), 2.96 (s, 3H), 2.21 –1.94 (m, 4H). m/z : 543 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(6-{11-클로로-1,5,8,12-테트라아자트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데카-2(6),7,9,11-테트라엔-5-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 3 CPD0019212	절차 3a-b	중간체 41; 87	수율 : 12%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.46-6.55 (m, 1H), 3.90-4.04 (m, 2H), 3.08-3.28 (m, 7H), 2.92-2.99 (m, 3H), 1.94-2.17 (m, 6H). m/z : 357 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(6-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 4 CPD0019494	절차 2a	중간체 52; 86	수율 : 34%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 (s,1H), 7.32-7.38 (m,4H), 6.86 (s, 1H), 6.51 (q, J=9.46 Hz,1H), 3.92-3.97 (m,2H), 3.08-3.27 (m,5H), 2.93 (s, 3H),1.97-2.15 (m, 4H),1.62 (d, J=1.71 Hz, 6H). m/z : 570 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{11-클로로-3,3-디메틸-1,5,8,12-테트라아자트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데카-2(6),7,9,11-테트라엔-5-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 5 CPD0019574	절차 2a-b	중간체 53; 86	수율 : 10%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.09-3.28 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.95-2.19 (m, 4H), 1.38-1.44 (m, 4H)m/z : 569 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{11'-클로로-1',5',8',12'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,3'-트리사이클로[7.3.0.0^{2,6}]도데칸]-2'(6'),7',9',11'-테트라엔-5'-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 6 CPD0019576	절차 2b	중간체 42; 86	수율 : 35%

[0687]

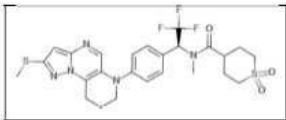
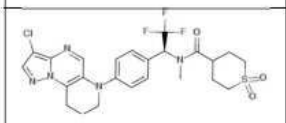
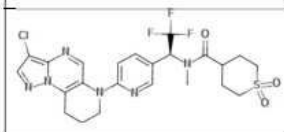
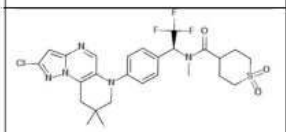
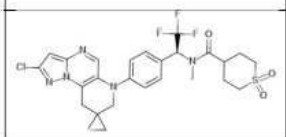
[0688]

	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (s, 1H), 0.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.54 – 6.38 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.28 – 3.08 (m, 5H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.16 – 1.97 (m, 4H), 1.95 – 1.86 (m, 2H) m/z : 552 $[M+H]^+$		
N-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-메톡시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 7 CPD0021663	절차 2a	중간체 42; 87	수율: 45%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.94 (s, 5H), 3.29 – 3.03 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.30 – 1.77 (m, 6H) m/z : 553 $[M+H]^+$		
N-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-{4-메톡시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-yl)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 8 CPD0019589	절차 2b	중간체 48; 86	수율: 11%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.55 – 6.14 (m, 1H), 3.69 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 3.29 – 3.08 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.17 – 1.96 (m, 4H), 1.80 (dt, J = 5.4, 2.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 6H). m/z : 584 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 9 CPD0019590	절차 2b	중간체 49; 86	수율 : 41%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.57 – 6.40 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 3.28 – 3.06 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.17 – 1.94 (m, 4H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.00 – 0.83 (m, 2H). m/z : 582 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 10 CPD0021811	절차 2c	중간체 50; 86	수율 : 37%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 1.92 - 2.20 (m, 5 H), 2.92 (d, J=4.5 Hz, 3 H), 3.03 - 3.29 (m, 5 H), 3.52 (br d, J=2.3 Hz, 1 H), 3.64 - 3.80 (m, 2 H), 6.51 (q, J=9.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.23 - 7.50 (m, 4 H), 8.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H). m/z : 570 $[M+H]^+$ 2 개의 부분입체이성질체 1/1 의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 11 CPD0021812	절차 2c	중간체 50; 87	수율 : 26%

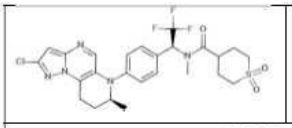
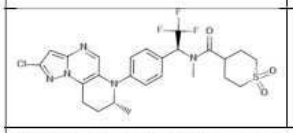
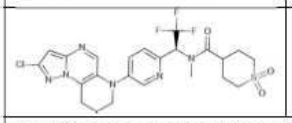
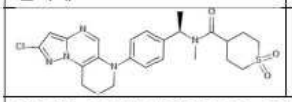
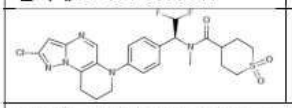
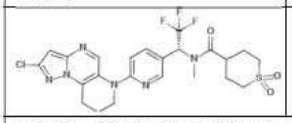
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 1.73 - 1.88 (m, 1 H), 1.93 - 2.25 (m, 5 H), 2.96 (d, J=2.9 Hz, 3 H), 3.01 - 3.28 (m, 5 H), 3.54 (td, J=6.6, 3.4 Hz, 1 H), 3.77 - 3.93 (m, 1 H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 6.52 (br d, J=9.2 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=2.5 Hz, 1 H) m/z : 571 $[M+H]^+$ 2 개의 부분입체이성질체 1/1 의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(6-{4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 12 CPD0021562	절차 2b	중간체 48; 87	수율 : 42%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.52 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 3.28 – 3.07 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.17 – 1.96 (m, 4H), 1.84 (dt, J = 5.2, 2.5 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H). m/z : 586 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(6-{4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 13 CPD0021660	절차 2b	중간체 49; 87	수율 : 65%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50-8.53 (m, 1H), 8.19 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.67-7.81 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.11-6.59 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 2H), 1.93-2.13 (m, 4H), 1.84 (br dd, J=3.23, 6.60 Hz, 2H), 0.91-0.98 (m, 2H). m/z : 584 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(6-{4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 14 CPD0021664	절차 2a	중간체 45; 86	수율 : 34%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 0.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 – 6.46 (m, 1H), 6.45 – 6.41 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.29 – 3.08 (m, 5H), 3.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.17 – 1.99 (m, 4H), 1.98 – 1.85 (m, 2H). m/z : 540 $[M+H]^+$		
N-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-플루오로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 15 CPD0021665	절차 2a	중간체 45; 87	수율 : 22%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 0.00 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 – 6.48 (m, 1H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.29 – 3.02 (m, 7H), 2.96 (s, 3H), 2.14 – 1.93 (m, 6H). m/z : 541 $[M+H]^+$		
N-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-{4-플루오로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-yl)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 16 CPD0021815	절차 2b	중간체 44; 86	수율 : 25%

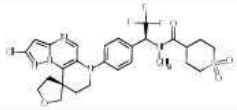
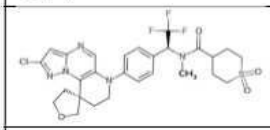
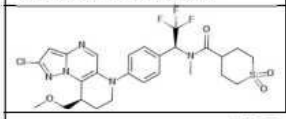
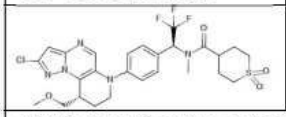
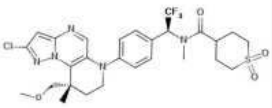
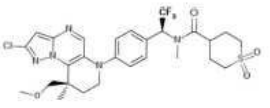
[0689]

[0690]

	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.58 – 6.09 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 2H), 3.29 – 3.06 (m, 7H), 2.92 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.17 – 1.99 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 2H). m/z : $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-{4-[4-(메틸설파닐)-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 17 CPD0021751	절차 2c	중간체 47; 86	수율 : 30%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.29 (br d, J=14.2 Hz, 4 H), 6.51 (q, J=9.1 Hz, 1 H), 3.67 - 3.80 (m, 2 H), 3.04 - 3.30 (m, 7 H), 2.93 (s, 3 H), 1.90 - 2.22 (m, 6 H). m/z : 557 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{5-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 18 CPD0021752	절차 2c	중간체 47; 87	수율 : 45%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.71 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.18 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.52 (br d, J=9.3 Hz, 1 H), 3.99 (br d, J=2.9 Hz, 2 H), 3.05 - 3.29 (m, 7 H), 2.96 (s, 3 H), 2.01 (br d, J=4.6 Hz, 6 H). m/z : 558 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(6-{5-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 19 CPD0022149	절차 2d	중간체 54; 86	수율 : 17%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.44 – 7.23 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.58 – 6.12 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.28 – 3.06 (m, 5H), 2.97 – 2.65 (m, J = 2.8 Hz, 5H), 2.18 – 1.93 (m, 4H), 1.02 (s, 6H). m/z: 584 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-12,12-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 20 CPD0022148	절차: 4	중간체 55; 86	수율 : 24%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.19-7.49 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.08-3.28 (m, 5H), 3.06 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.94-2.17 (m, 4H), 0.51-0.66 (m, 2H), 0.32-0.48 (m, 2H). m/z: 582 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,12'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 21 CPD0072805	절차: 5b	중간체 56; 86	수율 : 29%

[0691]

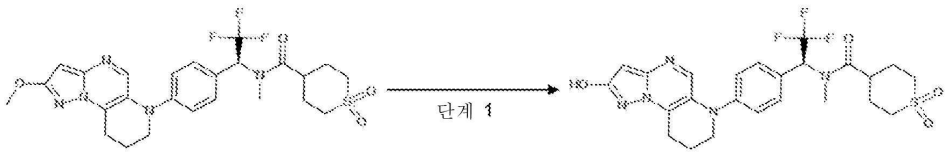
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.24 - 7.44 (m, 4 H), 6.80 (s, 1 H), 6.51 (br d, =9.2 Hz, 1 H), 4.07 (td, =6.9, 3.3 Hz, 1 H), 2.96 - 3.28 (m, 7 H), 2.93 (s, 3 H), 1.78 - 2.26 (m, 6 H), 1.13 - 1.30 (m, 3 H). m/z: 571 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-{4-[(11*rel*-*S*)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 22 CPD0072806	절차 5b	중간체 57; 86	수율 :14%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1 H), 7.17 - 7.52 (m, 4 H), 6.80 (s, 1 H), 6.46 - 6.57 (m, 1 H), 4.05 - 4.11 (m, 1 H), 2.95 - 3.28 (m, 7 H), 2.91 (s, 2 H), 1.86 - 2.19 (m, 7 H), 1.24 (d, =6.7 Hz, 3 H). m/z: 571 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-{4-[(11*rel*-*R*)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 23 CPD0073056	절차 4	중간체 41; 134	수율 : 38%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 3.69-3.81 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 3H), 3.11 (br t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.04 (s, 3H), 1.95-2.22 (m, 6H).m/z: 557 [M+H].+		
N-[(*1S*)-1-[5-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-2-피리딜]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 24 CPD0073969	절차 2	중간체 41; 88	수율: 42%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.51 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H). m/z: 502 [M+H]+.		
N-[(*1R*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 25 CPD0073041	절차 3	중간체 41; 87-b	수율: 31%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.6-7.0 (m, 2H), 5.79 (dt, 1H, J=5.4, 13.4 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.0-3.4 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H). m/z: 538 $[M+H]^+$.		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2-디플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 26 CPD0072774	절차 2	중간체 41; 89	수율: 12%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.51 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.92-4.01 (m, 2H), 3.07-3.30 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 1.95-2.16 (m, 6H). m/z: 557 [M+H]+.		
N-[(*1R*)-1-[6-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-3-피리딜]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 27 CPD0073762	절차 5a	중간체 58; 86	수율: 14%

	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.57 – 6.03 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.28 – 3.03 (m, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.05 (s, 7H). m/z: 612 [M+H]+.
N-[(*1S*)-1-[4-[(13*rel*-*R*)-4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,3'-테트라하이드로퓨란]-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 28 CPD0073763	절차 5a / 중간체 58; 86 / 수율: 15%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.63 – 5.97 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.02 (m, 2H), 3.84 – 3.62 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.02 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 2.20 – 1.68 (m, 7H). m/z: 612 [M+H]+.
N-[(*1S*)-1-[4-[(13*rel*-*S*)-4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-13,3'-테트라하이드로퓨란]-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 29 CPD0073503	절차 2e / 중간체 59; 86 / 수율: 10%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.51 (q, 1H, *J*=9.4 Hz), 3.6-4.0 (m, 5H), 3.27 (s, 8H), 2.92 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H). m/z: 600 [M+H]+.
N-[(*1S*)-1-[4-[(13*rel*-*R*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 30 CPD0073504	절차 2e / 중간체 59; 86 / 수율: 10%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.51 (q, 1H, *J*=9.1 Hz), 3.6-4.0 (m, 5H), 3.1-3.3 (m, 8H), 2.93 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 6H). m/z: 600 [M+H]+.
N-[(*1S*)-1-[4-[(13*rel*-*S*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 31 CPD0073139	절차 2d / 중간체 60; 86 / 수율: 8%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.24 (s, 1 H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.50 (q, J=8.9 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.75 - 3.89 (m, 1 H), 3.64 (ddd, J=12.9, 10.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.54 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.12 (s, 8 H), 2.92 (s, 3 H), 2.16 - 2.23 (m, 1 H), 1.92 - 2.14 (m, 4 H), 1.65 (ddd, J=13.6, 6.2, 2.3 Hz, 1 H), 1.52 (s, 3 H). m/z: 613 [M+H]+.
N-[(*1S*)-1-[4-[(13*rel*-*S*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 32 CPD0073140	절차 2d / 중간체 60; 86 / 수율: 7%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.46 - 6.54 (m, 1 H), 4.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.80 (br s, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 3.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.12 (s, 8 H), 2.93 (s, 3 H), 2.19 (ddd, J=13.4, 10.2, 2.9 Hz, 1 H), 1.95 - 2.15 (m, 4 H), 1.61 - 1.72 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H). m/z: 613 [M+H]+.

[0692]

[0693] *N*-[(*1S*)-1-[4-[(13*rel*-*R*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드

[0694] **실시예 33 (CPD0019575)**

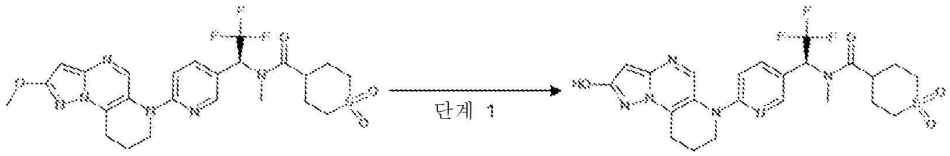
[0695] 

[0696] *N*-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-하이드록시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드

[0697] 건조 DCM (1.5 mL) 중 *N*-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-메톡시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드 (36 mg, 0.046

mmol)의 용액에 DCM 중 1 M 트리브로모보란 (0.28 mL, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반한 다음, 40℃에서 48 시간 동안 가열하였다. DCM (0.14 mL, 0.140 mmol) 중 1 M 트리브로모보란의 제2 양을 반응 혼합물에 첨가하고, 40℃에서 6 시간 동안 교반 상태로 둔 다음, rt에서 주말 동안 교반 상태로 두었다. 제3 양의, DCM (0.14 mL, 0.140 mmol) 중 1 M 트리브로모보란을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반 상태로 두었다. H_2O 및 DCM을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 역 컬럼 크로마토그래피 (0.1%의 AcOH를 포함하는 물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 예상 화합물을 황색 고체 (3.5 mg, 14%)로서 제공하였다. m/z: 538 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.51-11.09 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.09-3.27 (m, 5H), 3.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.95-2.17 (m, 4H), 1.87-1.94 (m, 2H).

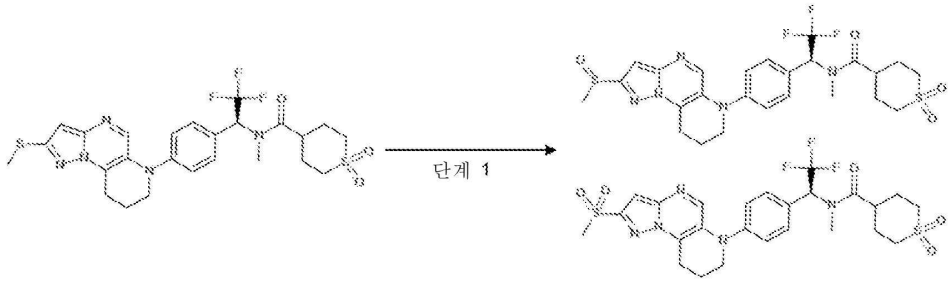
[0698] **실시예 34 (CPD0021662)**

[0699] 

[0700] *N*-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-{4-하이드록시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드

[0701] 건조 DCM (4.1 mL) 중 *N*-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-{4-메톡시-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}피리딘-3-일)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드 (75 mg, 0.122 mmol)의 용액에 DCM 중 1 M 트리브로모보란 (0.73 mL, 0.733 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 가열하고, 48 시간 동안 교반하였다. H_2O 및 DCM을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 역 컬럼 크로마토그래피 (물 100% 내지 아세토니트릴 100%의 0.1%의 TFA를 포함하는 물/아세토니트릴)로 정제하여, 예상 화합물을 주황색 고체 (17.9 mg, 27%)로서 제공하였다. m/z: 539 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.55-11.07 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11-6.54 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.97 (br dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 3.06-3.29 (m, 5H), 3.03 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.93-2.16 (m, 6H).

[0702] **실시예 35-36 (CPD0021128/CPD0072401)**

[0703] 

[0704] **실시예 35** *N*-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-메탄설피닐-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^6-티안-4 카복사미드

[0705] *N*-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-{4-[4-(메틸설파닐)-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드 (20 mg, 0.035 mmol)를 건조 DCM (0.7 mL)에 용해시키고, *m*-CPBA (50% 순도, 12 mg, 0.033 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2

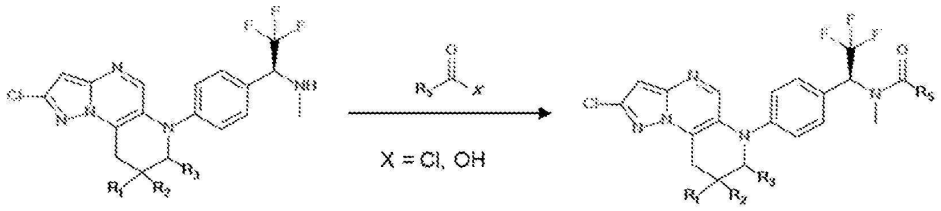
시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 역 컬럼 크로마토그래피 (물 100% 내지 아세토니트릴 100%의 0.1%의 TFA를 포함하는 물/아세토니트릴)로 정제하여, 예상 화합물 (13.1 mg, 61%)을 제공하였다. m/z: 584 $[M+H]^+$ ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.58 - 6.13 (m, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 7H), 2.99 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 6H).

[0706] **실시예 36** *N*-메틸-1,1-디옥소-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-메탄설포닐-2,3,7,10 테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^6-티안-4 카복사미드

[0707] 표제 화합물을 이전 정제로부터 수득하였다 (7.2 mg, 32%). m/z: 600 $[M+H]^+$ ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, J = 7.3 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.58 - 6.43 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 7H), 2.93 (s, 3H), 2.18 - 1.93 (m, 6H).

[0708] **실시예 37-127**

도식 13



[0709]

[0710] **일반 절차 1**

[0711] rt에서, 질소 분위기 하에서 상업적으로 이용가능한 또는 제조된 건조 DCM (0.1 M) 중 카복실산 (2 mmol)의 용액에, 피리딘 (5 eq)을 첨가한 후, 포스포릴 트리클로라이드 (1.5 eq)를 첨가하였다. 용액을 rt에서 10 분 동안 교반한 다음, 중간체 117-128 (1 mmol)를 첨가하고, 완전히 전환될 때까지 반응물을 교반 상태로 두었다 (2-5 시간). (반응이 진행되지 않은 경우, 추가의 카복실산 (1.5 mmol), 피리딘 (20 mmol) 및 포스포릴 트리클로라이드 (1.1 mmol)를 첨가하였다). 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$의 느린 첨가로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조질을:

[0712] a) 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc)로 정제하였다

[0713] b) 역분취 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% (0.1% TFA 포함) 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하였다

[0714] c) 역 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하였다

[0715] d) 역 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% (0.1% AcOH 포함) 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하였다

[0716] e) 키랄 분리 (Chiralpak IB 5 μM, 250 x 20 mm, CO2/MeOH + 0.5 IPAm 7/3)하였다

[0717] **일반 절차 2**

[0718] 0℃에서 질소 분위기 하에서 건조 THF (0.16 M) 중 중간체 117-128 (1 mmol)의 용액에 상응하는 아실/설포닐 클로라이드 (2 mmol)를 첨가한 후, 소듐 하이드라이드 - 미네랄 유 (3 mmol) 중 60% 분산액을 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, DCM에서 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하고 (2 회), 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 컬럼 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)으로 정제하였다.

[0719] **일반 절차 3**

[0720] rt에서 질소 분위기 하에서 건조 DCM (0.2 M) 중 중간체 117-128 (1 mmol)의 용액에, TEA (20 mmol) 및 T3P - EtOAc 중 50% (10 mmol)를 첨가한 후, 상응하는 상업적으로 이용가능한 또는 제조된 카복실산 (1.5 mmol)을 첨

가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM에 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하고 (2 회), 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을:

[0721] a) 역상 컬럼 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하였다

[0722] b) 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 또는 DCM/MeOH)로 정제하였다

[0723] c) 역 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% (with 0.1% AcOH 포함) 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하였다

[0724] d) 키랄 분리 (Chiralpak IB 5 μm, 250 x 4.6 mm, CO_2/EtOH 70/30)하였다

[0725] e) 키랄 분리 (Chiralcel OJ-H 5μm, 250 x 21 mm, CO_2/EtOH 80/20)하였다

[0726] f) 키랄 분리 (Pirkle (R, R) Whelk-01 5 μm, 250 x 21.1 mm, CO_2/EtOH 65/35)하였다

[0727] g) 키랄 분리 (Xbridge BEH C18 10 μm, 250x50 mm, H_2O/MeCN + $HCOONH_4$)하였다

[0728] **일반 절차 4**

[0729] rt에서 질소 분위기 하에서 건조 DCM (0.1 M) 중 중간체 117-128 (1 mmol)의 용액에 피리딘 (20 mmol)을 첨가한 후, 상응하는 상업적으로 이용가능한 아실 클로라이드 (1.5 mmol)를 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$를 조심스럽게 첨가하고, 2상 혼합물을 1 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질을:

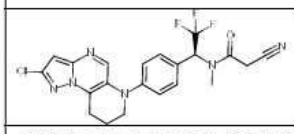
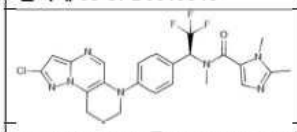
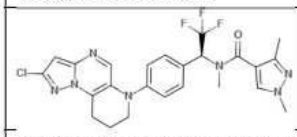
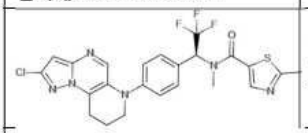
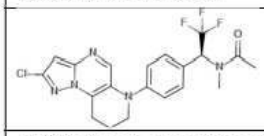
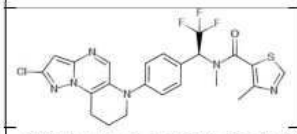
[0730] a) 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 또는 DCM/MeOH)로 정제하였다

[0731] b) 역상 컬럼 (0.1% AcOH를 포함하는 100/0 내지 0/100%의 물/아세토니트릴)으로 정제하였다.

[0732] **일반 절차 5**

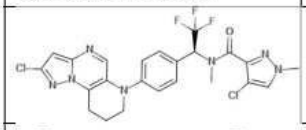
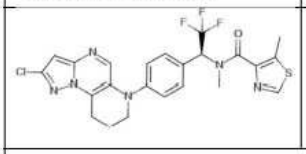
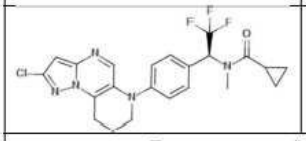
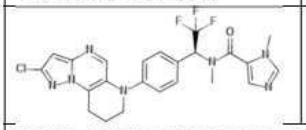
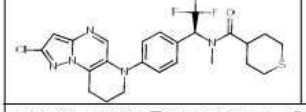
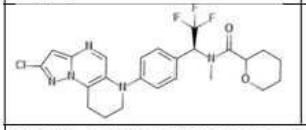
[0733] 메탄올 (0.12 M) 중 출발 아세틸-보호된 중간체 (96%, 50 mg, 0.0811 mmol)의 용액에, 디포타슘 카보네이트 (3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 50 분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭한 다음, 5 분 동안 교반하고, DCM을 첨가하고, 상을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 NH_4Cl로 세척한 다음, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 SFC (용리액: CO2/(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30으로 정제하여, 2 개의 부분입체이성질체를 제공하였다.

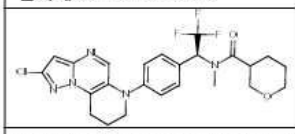
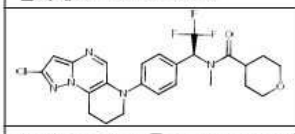
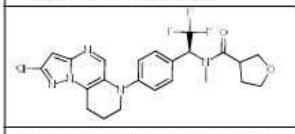
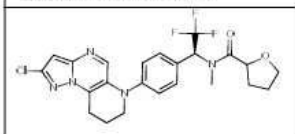
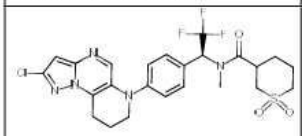
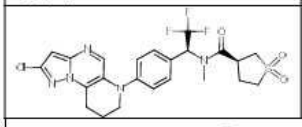
[0734] 실시예 37-125

실시예 37 CPD0019342	절차 1b	중간체 117	수율 52%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.40 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.20-4.34 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H) m/z : 463 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-시아노-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 38 CPD0019346	절차 1b	중간체 117	수율 15%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.51 Hz, 2 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 6.32 - 6.67 (m, 1 H) 3.70 - 3.74 (m, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 0.00 (t, *J*=6.75 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 1.93 - 1.99 (m, 2 H). m/z : 517 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1,2-트리메틸-1H-이미다졸-5-카복사미드			
실시예 39 CPD0019347	절차 1b	중간체 117	수율 19%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.99-8.13 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.36-6.73 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dt, *J* = 5.0, 2.8 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H). m/z : 517 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1,3-트리메틸-1H-피라졸-4-카복사미드			
실시예 40 CPD0019348	절차 1b	중간체 117	수율 30%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.04-8.22 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.33-6.69 (m, 1H), 3.61-3.80 (m, 2H), 3.10 (br t, *J* = 6.7 Hz, 5H), 2.69 (s, 3H), 1.92-2.06 (m, 2H).m/z : 521 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,2-디메틸-1,3-티아졸-5-카복사미드			
실시예 41 CPD0019349	절차 2	중간체 117	수율 55%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.49 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92-2.01 (m, 2H). m/z : 438 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 42 CPD0019351	절차 1c	중간체 117	수율 7%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.24-6.72 (m, 1H), 3.65-3.86 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.92-2.05 (m, 2H). m/z : 521 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,4-디메틸-1,3-티아졸-5-카복사미드			

[0735]

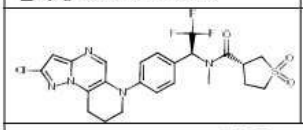
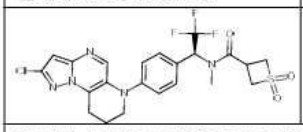
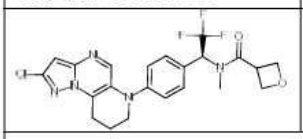
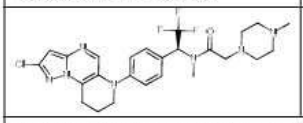
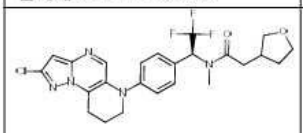
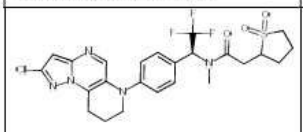
[0736]

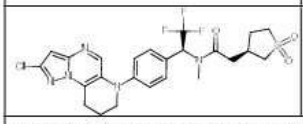
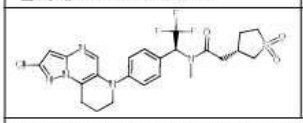
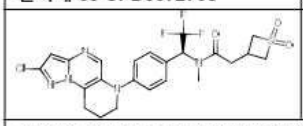
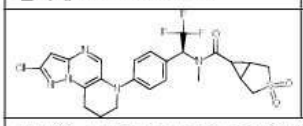
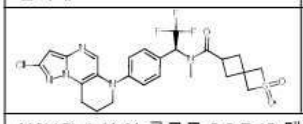
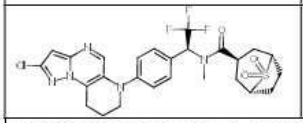
실시예 43 CPD0019352	절차 1a	중간체 117	수율 : 23%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.05-8.16 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 2H), 7.30 (br d, *J*=8.51 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.31-6.67 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 3H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, *J*=6.68 Hz, 2H), 2.77-2.94 (m, 3H), 1.94-1.99 (m, 2H). m/z : 538 $[M+H]^+$		
4-클로로-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-1H-피라졸-3-카복사미드			
실시예 44 CPD0019353	절차 1a	중간체 117	수율 : 34%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 2 형태이성질체 (60/40): δppm 8.91-9.07 (m, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 7.38-7.53 (m, 2H), 7.30 (br d, *J*=8.36 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (q, *J*=9.15 Hz, 0.6H), 6.15 (q, *J*=8.27 Hz, 0.4H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, *J*=6.68 Hz, 2H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.50-2.54 (m, 3H), 1.94-1.99 (m, 2H). m/z : 521 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,5-디메틸-1,3-티아졸-4-카복사미드			
실시예 45 CPD0019354	절차 2	중간체 117	수율: 55%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 2 형태이성질체 (80/20): δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.23-7.41 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.42-6.54 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.10 (t, *J*=6.68 Hz, 2H), 3.02 (s, 2.4H), 2.63-2.68 (br s, 0.6H), 2.28-2.37 (br s, 0.2H), 2.00-2.07 (m, 0.8H), 1.93-1.99 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 4H). m/z : 464 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸사이클로프로판카복사미드			
실시예 46 CPD0019344	절차 1d	중간체 117	수율 : 28%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.42 (d, J=8.56 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.56 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.47-6.61 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 5H), 3.10 (t, J=6.72 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H). m/z : 504 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-1H-이미다졸-5-카복사미드			
실시예 47 CPD0019482	절차 4a-b	중간체 117	수율 : 25%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.44 – 7.20 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.87 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.57 (m, 4H), 2.06 – 1.61 (m, 6H). m/z : 524 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸티안-4-카복사미드			
실시예 48 CPD0021569	절차 1d	중간체 117	수율 :42%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 0.00 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 – 6.48 (m, 1H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.29 – 3.02 (m, 7H), 2.96 (s, 3H), 2.14 – 1.93 (m, 6H) m/z : 508 $[M+H]^+$ 비율 1/1 의 부분입체이성질체의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸옥산-2-카복사미드			

실시예 **49 CPD0021572**	절차 1c	중간체 117	수율 : 30%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 7.15 - 7.48 (m, 4 H), 6.82 (s, 1 H), 6.48 (br dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1 H), 3.78 - 3.97 (m, 2 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 1.41 - 2.10 (m, 6 H). m/z : 508 $[M+H]^+$ 비율 1/1 의 부분입체이성질체의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸옥산-3-카복사미드			
실시예 50 CPD0021574	절차 1c	중간체 117	수율 : 10%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 7.18 - 7.42 (m, 4 H), 6.82 (s, 1 H), 6.53 (q, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.80 - 3.94 (m, 2 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 3.39 (qd, J = 11.7, 2.4 Hz, 2 H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.01 (br s, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 1.43 - 1.77 (m, 4 H). m/z : 508 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸옥산-4-카복사미드			
실시예 51 CPD0021568	절차 1c	중간체 117	수율 : 33%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85-4.04 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 5H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.86-2.26 (m, 4H). m/z : 494 $[M+H]^+$ 비율 1/1 의 부분입체이성질체의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸옥솔란-3-카복사미드			
실시예 52 CPD0021570	절차 1c	중간체 117	수율 : 50%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (d, J =3.91 Hz, 1H), 7.18-7.51 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.41-6.49 (m, 1H), 4.78-4.91 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.10 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 2.93 Hz, 3H), 1.70-2.31 (m, 6H). m/z : 494 $[M+H]^+$ 비율 55/45 의 부분입체이성질체의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸옥솔란-2-카복사미드			
실시예 53 CPD0021571	절차 1c	중간체 117	수율 : 8%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.41-6.49 (m, 1H), 3.71 (br dd, J = 6.3, 4.1 Hz, 2H), 3.15-3.28 (m, 4H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 3H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.79-1.99 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 1H). m/z : 555 $[M+H]^+$ 비율 55/45 의 부분입체이성질체의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-3-카복사미드			
실시예 54 CPD0022134	절차 1e	중간체 117	수율 : 8%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.47 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.78-4.06 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H). m/z : 541 $[M+H]^+$		
(3*rel*-*R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티올란-3-카복사미드			

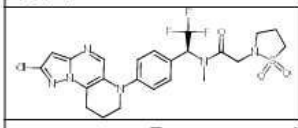
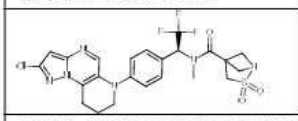
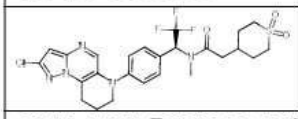
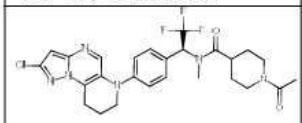
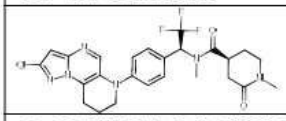
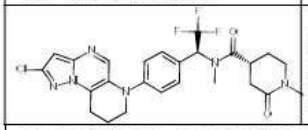
[0737]

[0738]

실시예 55 CPD0022135	절차 1e	중간체 117	수율 : 6%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29-8.32 (m, 1H), 7.22-7.45 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.49 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78-4.09 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.42-2.48 (m, 1H), 1.94-2.11 (m, 3H). m/z : 541 $[M+H]^+$		
(3*rel*-*S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티올란-3-카복사미드			
실시예 56 CPD0021575	절차 1c	중간체 117	수율 : 20%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.42 - 6.50 (m, 1 H), 4.25 - 4.63 (m, 4 H), 3.87 (s, 1 H), 3.65 - 3.79 (m, 2 H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 1.89 - 2.02 (m, 2 H). m/z : 527 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티에탄-3-카복사미드			
실시예 57 CPD0073083	절차 3b	중간체 117	수율 : 22%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.62-6.63 (m, 1H), 4.61-4.82 (m, 4H), 4.31 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 4.9, 2.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.91-2.02 (m, 2H). m/z : 480 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸옥세탄-3-카복사미드			
실시예 58 CPD0021746	절차 3a	중간체 실시예 151	수율 : 44%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 – 8.23 (m, 1H), 7.51 – 7.21 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.53 – 6.32 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.49 – 2.15 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 2H). m/z: 536 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드			
실시예 59 CPD0021874	절차 3a	중간체 117	수율 36%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.98-6.59 (m, 1H), 3.85 (ddd, = 8.3, 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 3H), 3.63 (q, = 7.6 Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.53-2.69 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 1H). m/z : 508 $[M+H]^+$ 비율 1/1 의 부분입체이성질체의 혼합물		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-2-(옥솔란-3-일)아세트아미드			
실시예 60 CPD0021934	절차 3a	중간체 117	수율 : 28%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 – 8.22 (m, J = 3.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.55 – 6.41 (m, 1H), 3.81 – 3.63 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 3H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 3H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 3H), 1.82 – 1.70 (m, 1H). m/z : 556 $[M+H]^+$ 부분입체이성질체 1/1 비의 혼합물		

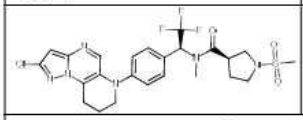
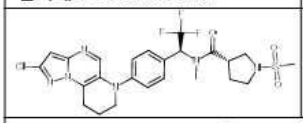
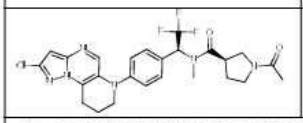
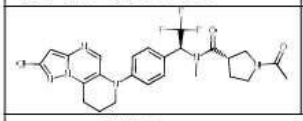
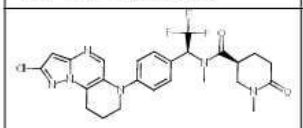
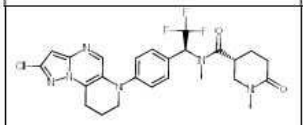
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^{6}-티올란-2-일)-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 61 CPD0072799	절차 3d	중간체 117	수율 27%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.57 – 5.95 (m, 1H), 3.81 – 3.61 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 3.10 (br t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.87 – 2.79 (m, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 4H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.69 (m, 1H).m/z : 556 [M+H]$^{+}$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-[(3*rel*-*S*)-1,1-디옥소-1λ^{6}-티올란-3-일]-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 62 CPD0072800	절차 3d	중간체 117	수율 28%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.04 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (br s, 4H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 1H). m/z : 556 [M+H]$^{+}$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-[(3*rel*-*R*)-1,1-디옥소-1λ^{6}-티올란-3-일]-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 63 CPD0072798	절차 3a	중간체 117	수율 : 69%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.18-7.49 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.91-6.54 (m, 1H), 4.19-4.36 (m, 2H), 3.79-3.98 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 2H). m/z : 541 [M+H]$^{+}$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^{6}-티에탄-3-일)-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 64 CPD0072801	절차 3b	중간체 117	수율 41%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29-8.32 (m, 1H), 7.22-7.47 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.31-6.50 (m, 1H), 3.71 (br d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 7H), 2.44 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H). m/z : 554 [M+H]$^{+}$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-3,3-디옥소-3λ^{6}-티아비사이클로[3.1.0]헥산-6-카복사미드			
실시예 65 CPD0072937	절차 3a	중간체 117	수율 : 34%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.49 (quin, 1H, J = 8.5 Hz), 3.09 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.76 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 2H). m/z : 568 [M+H]$^{+}$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-2,2-디옥소-2λ^{6}-티아스피로[3.3]헵탄-6-카복사미드			
실시예 66 CPD0072938	절차 3b	중간체 117	수율 : 48%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (q, 1H, J = 9.2 Hz), 3.71 (br dd, 2H, J = 3.7, 6.8 Hz), 3.10 (s, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 8H). m/z : 582 [M+H]$^{+}$		
(*1R*,*3R*,*5S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-8,8-디옥소-8λ^{6}-티아비사이클로[3.2.1]옥탄-3-			

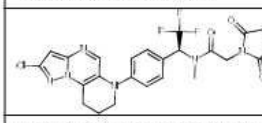
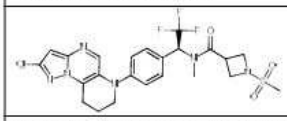
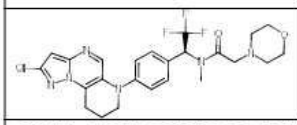
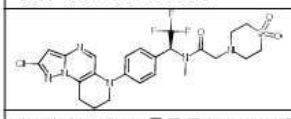
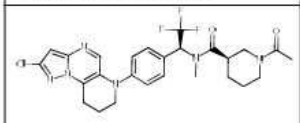
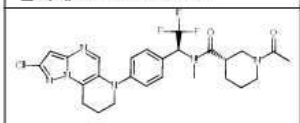
[0739]

카복사미드			
실시예 67 CPD0073085	절차 3a	중간체 117	수율 : 88%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 – 8.17 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.49 – 5.92 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 – 3.63 (m, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 3.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 2H).m/z : 557 [M+H]$^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^6,2-티아졸리딘-2-일)-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 68 CPD0073087	절차 3a	중간체 117	수율 : 69%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.47 – 6.18 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 4H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.05 – 1.77 (m, 2H).m/z : 555 [M+H]$^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-2,2-디옥소-2λ^6-티아-1-아자비사이클로[2.1.1]헥산-4-카복사미드			
실시예 69 CPD0073088	절차 3b	중간체 117	수율 : 81%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (q, 1H, J = 9.4 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.50 (td, 2H, J = 1.8, 3.7 Hz), 2.1-2.3 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.6-1.8 (m, 2H).m/z : 570 [M+H]$^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 70 CPD0073089	절차 3b	중간체 117	수율: 정량적
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 4.37 (br d, 1H, J=13.1 Hz), 3.83 (br dd, 1H, J = 3.7, 9.7 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.10 (br t, 3H, J = 6.7 Hz), 3.01 (tt, 1H, J = 3.7, 11.2 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.5-2.6 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 5H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.3-1.4 (m, 1H). m/z : 549 [M+H]$^+$		
1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸피페리딘-4-카복사미드			
실시예 71 CPD0073141	절차 3a-d	중간체 117	수율 : 26%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 2H), 1.7-2.1 (m, 4H). m/z : 535 [M+H]$^+$		
(*4rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-2-옥소피페리딘-4-카복사미드			
실시예 72 CPD0073142	절차 3a-d	중간체 117	수율 : 32%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.14-6.59 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.20 (dt, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.23-2.42 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 1.72-1.87 (m, 1H).m/z : 535 [M+H]$^+$		
(*4rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-			

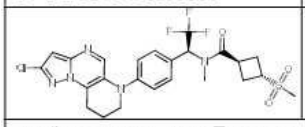
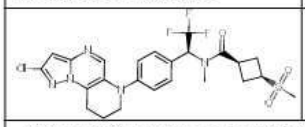
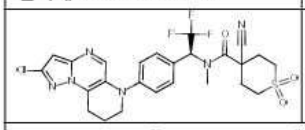
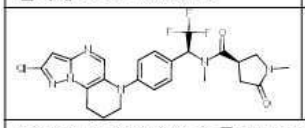
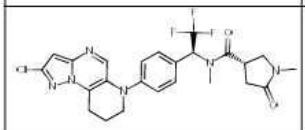
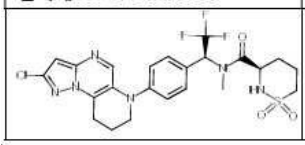
[0740]

[0741]

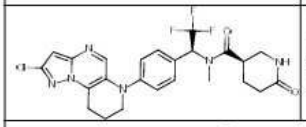
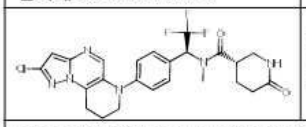
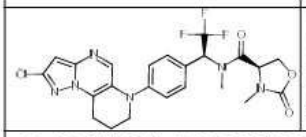
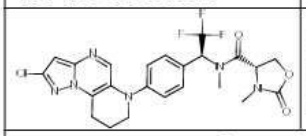
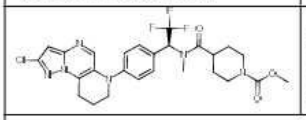
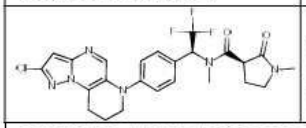
테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-2-옥소피페리딘-4-카복사미드			
실시예 73 CPD0073143	절차 3b -d	중간체 136	수율 : 27%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.21-7.43 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.15-6.56 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 3H). m/z : 571 $[M+H]^+$		
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-메탄설포닐-*N*-메틸피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 74 CPD0073144	절차 3b-d	중간체 136	수율 : 26%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.17-6.56 (m, 1H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.59 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.91-2.96 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 3H) m/z : 571 $[M+H]^+$		
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-메탄설포닐-*N*-메틸피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 75 CPD0073188	절차 3b-d	중간체 136	수율 : 34%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.60 – 6.14 (m, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 3H), 3.61 – 3.38 (m, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 2.18 – 1.84 (m, 7H). m/z : 535 $[M+H]^+$		
(*3rel-R*)-1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 76 CPD0073189	절차 3b-d	중간체 136	수율 : 27%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.39 (m, 1H), 7.19-7.46 (m, 4H), 6.73-6.93 (m, 1H), 6.17-6.56 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.36-3.69 (m, 5H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 3H), 2.11-2.27 (m, 1H), 1.79-2.05 (m, 6H) m/z : 535 $[M+H]^+$		
(*3rel-S*)-1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 77 CPD0073196	절차 3b-d	중간체 117	수율 : 21%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.22-6.56 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.43-3.58 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 3H), 1.78-1.89 (m, 1H) m/z : 535 $[M+H]^+$		
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-6-옥소피페리딘-3-카복사미드			
실시예 78 CPD0073197	절차 3b-d	중간체 117	수율 : 13%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.25-6.58 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 3H), 2.22-2.38 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.77-1.91 (m, 2H) m/z : 535 $[M+H]^+$		

(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-6-옥소피페리딘-3-카복사미드			
실시예 79 CPD0073237	절차 3a	중간체 117 및 226	수율 : 96%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30-8.33 (m, 1H), 7.22-7.47 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.14-6.41 (m, 1H), 5.03-5.06 (m, 2H), 4.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.51-2.52 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 2H). m/z : 537 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(2,4-디옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 80 CPD0073238	절차 3b	중간체 117	수율 : 79%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29-8.31 (m, 1H), 7.19-7.44 (m, 4H), 6.81-6.83 (m, 1H), 5.75-6.57 (m, 1H), 3.96-4.15 (m, 4H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99-3.02 (m, 3H), 2.71-2.76 (m, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H).m/z : 557 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-메탄설포닐-*N*-메틸아제티딘-3-카복사미드			
실시예 81 CPD0073243	절차 3a	중간체 117	수율 : 66%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.27 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.40 - 6.53 (m, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.49 - 3.65 (m, 4 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.10 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.46 (br d, J=2.3 Hz, 4 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H). m/z : 523 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-2-(모르폴린-4-일)아세트아미드			
실시예 82 CPD0073572	절차 3b	중간체 117	수율 : 50%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.19-7.50 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.03-6.57 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H), 2.93-3.19 (m, 10H), 2.87 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H). m/z : 571 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티오모르폴린-4-일)-*N*-메틸아세트아미드			
실시예 83 CPD0073499	절차 3b-e	중간체 117	수율 : 13%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.15-7.54 (m, 4H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.07-6.64 (m, 1H), 4.17-4.49 (m, 1H), 3.61-3.85 (m, 3H), 2.99-3.26 (m, 3H), 2.85-2.97 (m, 3H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.54-2.67 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 3H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.32-1.92 (m, 4H) m/z : 549 $[M+H]^+$		
(*3rel-R*)-1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸피페리딘-3-카복사미드			
실시예 84 CPD0073500	절차 3b-e	중간체 117	수율 : 12%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.16-7.56 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.11-6.56 (m, 1H), 4.21-4.48 (m, 1H), 3.65-3.86 (m, 3H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.92 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 3H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.41-1.74 (m, 3H). m/z : 549 $[M+H]^+$		
(*3rel-S*)-1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-			

[0742]

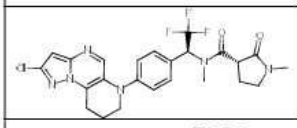
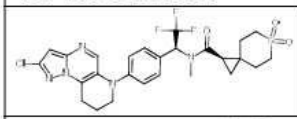
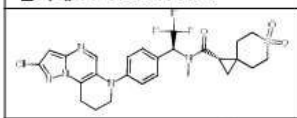
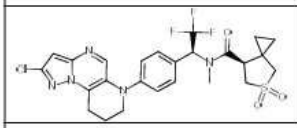
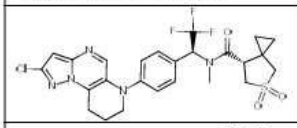
1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸피페리딘-3-카복사미드			
실시예 85 CPD0073501	절차 3b	중간체 117	수율 : 43%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.45 (q, 1H, J=9.5 Hz), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.51 (t, 1H, J=8.9 Hz), 3.10 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.50 (td, 4H, J=1.8, 3.7 Hz), 1.9-2.0 (m, 2H). m/z : 556 [M+H]$^+$		
트랜스-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-메탄설포닐-*N*-메틸사이클로부탄-1-카복사미드			
실시예 86 CPD0073502	절차 3b	중간체 117	수율 : 17%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.49 (br d, 1H, J=9.1 Hz), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.10 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.9-3.0 (m, 3H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.5-2.7 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 2H) m/z : 556 [M+H]$^+$		
시스-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-메탄설포닐-*N*-메틸사이클로부탄-1-카복사미드			
실시예 87 CPD0073553	절차 3b	중간체 117	수율 : 23%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.38 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.50 (br d, 1H, J = 8.7 Hz), 3.6-3.9 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.30 (s, 5H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H). m/z : 581 [M+H]$^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-시아노-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 88 CPD0073556	절차 3b-f	중간체 117	수율 : 38%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.22-7.43 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.11-6.56 (m, 1H), 3.60-3.97 (m, 4H), 3.32-3.47 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H). m/z : 521 [M+H]$^+$		
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 89 CPD0073557	절차 3b-f	중간체 117	수율 : 26%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.11-8.48 (m, 1H), 7.17-7.45 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.09-6.56 (m, 1H), 3.63-4.04 (m, 3H), 3.57 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.70-2.74 (m, 3H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H) m/z : 521 [M+H]$^+$		
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 90 CPD0073560	절차 3c-e	중간체 117	수율 : 44%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.58 – 6.06 (m, 1H), 4.41 (td, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 2H), 3.18 (dt, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 3.00 – 2.73 (m, 4H), 2.25 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.84 – 1.53 (m, 2H). m/z : 557 [M+H]$^+$		

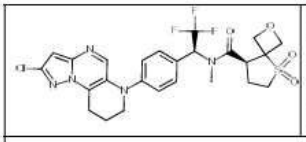
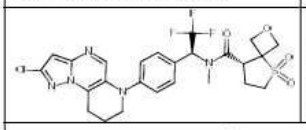
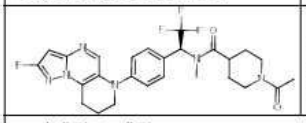
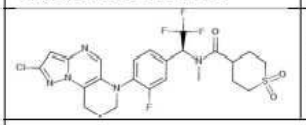
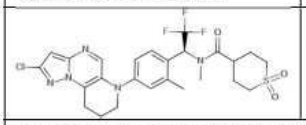
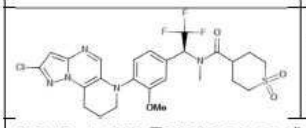
[0743]

(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^{6},2-티아지난-3-카복사미드			
실시예 91 CPD0073568	절차 3d	중간체 117	수율 : 4%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (q, 1H, J = 9.2 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.1-3.4 (m, 9H), 3.10 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.94 (s, 3H). m/z : 521 [M+H]$^+$		
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-6-옥소피페리딘-3-카복사미드			
실시예 92 CPD0073569	절차 3d	중간체 117	수율 : 4%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.4-7.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 4H). m/z : 521 [M+H]$^+$		
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-6-옥소피페리딘-3-카복사미드			
실시예 93 CPD0073570	절차 3b-e	중간체 117	수율 : 5%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.46 (q, 1H, J = 9.0 Hz), 5.02 (dd, 1H, J = 4.3, 9.2 Hz), 4.59 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.03 (dd, 1H, J = 4.2, 8.9 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H). m/z : 523 [M+H]$^+$		
(*4rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,3-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-카복사미드			
실시예 94 CPD0073571	절차 3b-e	중간체 117	수율 : 10%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.46 (q, 1H, J = 9.0 Hz), 5.02 (dd, 1H, J = 4.3, 9.2 Hz), 4.59 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.03 (dd, 1H, J = 4.2, 8.9 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H). m/z : 523 [M+H]$^+$		
(*4rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,3-디메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-카복사미드			
실시예 95 CPD0073691	절차 3b	중간체 117	수율 : 47%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.7-6.9 (m, 1H), 6.3-6.5 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H, J=4.3, 9.2 Hz), 4.49 (t, 1H, J=9.0 Hz), 4.10 (dd, 1H, J=4.3, 8.9 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H). m/z : 565 [M+H]$^+$		
메틸 4-{[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)카바모일}피페리딘-1-카복실레이트			
실시예 96 CPD0073919	절차 3b-e	중간체 117	수율 : 40%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 – 8.16 (m, 1H), 7.28 (s, 4H), 6.88 – 6.79 (m, 1H), 6.48 (br t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.10 – 4.64 (m, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.45 – 2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 1H). m/z : 521 [M+H]$^+$		
(*2S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-			

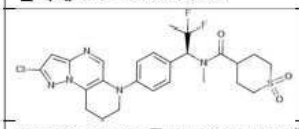
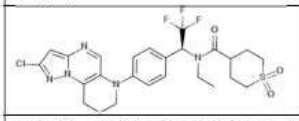
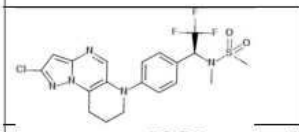
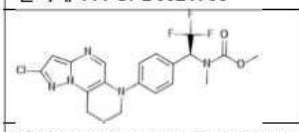
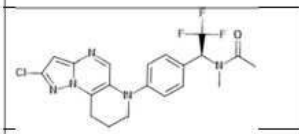
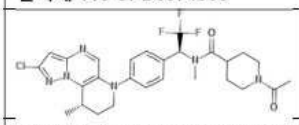
[0744]

[0745]

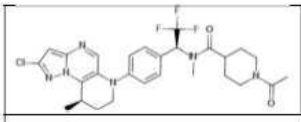
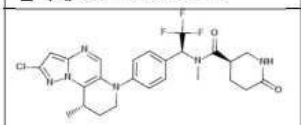
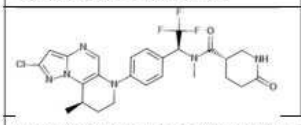
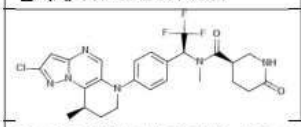
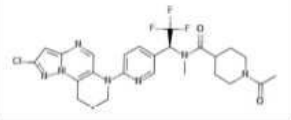
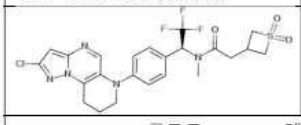
10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드			
실시예 97 CPD0073920	절차 3a-e	중간체 117	수율 : 39%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 – 8.25 (m, 1H), 7.45 – 7.18 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.54 – 6.10 (m, 1H), 4.82 – 4.62 (m, 1H), 3.88 – 3.61 (m, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 2H), 2.95 – 2.70 (m, 3H), 2.68 – 2.58 (m, 3H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 1H). m/z : 521 $[M+H]^+$		
(*2R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,1-디메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드			
실시예 98 CPD0073921	절차 3b-d	중간체 117	수율 : 19%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.54 (q, 1H, J = 9.4 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.19 (dd, 1H, J = 5.4, 7.8 Hz), 1.6-2.1 (m, 6H), 1.20 (br t, 1H, J = 4.8 Hz), 0.99 (dd, 1H, J = 4.2, 7.7 Hz). m/z : 582 $[M+H]^+$		
(*1rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-6,6-디옥소-6λ^6-티아스피로[2.5]옥탄-1-카복사미드			
실시예 99 CPD0073922	절차 3b-d	중간체 117	수율 : 36%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.1-8.4 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.50 (q, 1H, J = 9.3 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 5H), 3.01 (s, 3H), 2.21 (dd, 1H, J = 5.6, 7.8 Hz), 1.6-2.1 (m, 7H), 1.20 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 0.97 (dd, 1H, J = 4.3, 7.8 Hz). m/z : 582 $[M+H]^+$		
(*1rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-6,6-디옥소-6λ^6-티아스피로[2.5]옥탄-1-카복사미드			
실시예 100 CPD0073968	절차 3d	중간체 117	수율 : 3%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.50 – 7.12 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.58 – 5.96 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 3H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 0.87 – 0.54 (m, 4H). m/z : 568 $[M+H]^+$		
(*7rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-5,5-디옥소-5λ^6-티아스피로[2.4]헵탄-7-카복사미드			
실시예 101 CPD0073969	절차: 3d	중간체 117	수율 : 11%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.55 – 6.15 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 0.89 – 0.58 (m, 4H). m/z : 568 $[M+H]^+$		
(*7rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-5,5-디옥소-5λ^6-티아스피로[2.4]헵탄-7-카복사미드			
실시예 102 CPD0073974	절차: 3b-d	중간체 117	수율 : 2%

	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.49 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.50-4.61 (m, 4H), 4.41 (dd, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.72 (dt, J = 5.0, 2.8 Hz, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H). m/z : 584 $[M+H]^+$
(*8rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-6,6-디옥소-2-옥사-6λ^6-티아스피로[3.4]옥탄-8-카복사미드	
실시예 103 CPD0073975	절차: 3b-d / 중간체 117 / 수율 : 3%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 – 8.27 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 4.72 – 4.46 (m, 4H), 4.43 – 4.30 (m, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 4H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.02 – 2.75 (m, 3H), 2.01 – 1.88 (m, 2H). m/z : 584 $[M+H]^+$
(*8rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-6,6-디옥소-2-옥사-6λ^6-티아스피로[3.4]옥탄-8-카복사미드	
실시예 104 CPD0074050	절차: 3c / 중간체 118 / 수율 : 51%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.19-7.40 (m, 4H), 6.47-6.56 (m, 1H), 6.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 2H), 2.96-3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.29-1.84 (m, 4H). m/z : 533 $[M+H]^+$
1-아세틸-*N*-메틸-*N*-[(*1S*)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-플루오로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]피페리딘-4-카복사미드	
실시예 105 CPD0021750	절차 3b / 중간체 123 / 수율: 24%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.19 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.17-6.60 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.07-3.29 (m, 7H), 2.96 (s, 3H), 1.95-2.19 (m, 6H).m/z: 574 $[M+H]^+$
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}-3-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 106 CPD0072808	절차: 3b / 중간체 124 / 수율: 52%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.43 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.64-3.77 (m, 2H), 3.06-3.28 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.92-2.08 (m, 6H). m/z: 570 $[M+H]^+$
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}-2-메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 107 CPD0073040	절차: 3b / 중간체 125 / 수율: 52%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (s, 1 H), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 6.93 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.50 - 6.60 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.54 (br d, J=5.3 Hz, 2 H), 3.08 - 3.29 (m, 6 H), 2.95 (s, 3 H), 2.51 - 2.54 (m, 1 H), 1.93 - 2.23 (m, 6 H). m/z: 586 $[M+H]^+$
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}-3-메톡시페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	

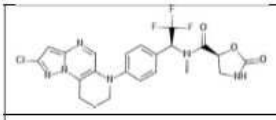
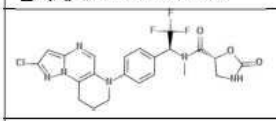
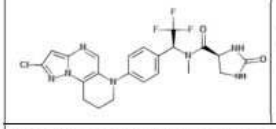
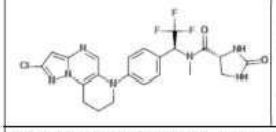
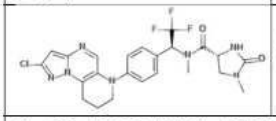
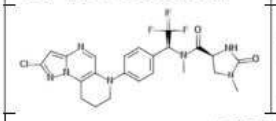
[0746]

실시예 **108 CPD0072803**	절차: 3c	중간체 126	수율: 11%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.2-8.4 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.11 (dd, 1H, J=11.5, 19.8 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.0-3.3 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 6H), 1.5-1.8 (m, 3H). m/z: 552 $[M+H]^+$.		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2-디플루오로프로필]-*N*-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 **109 CPD0073918**	절차: 3c	중간체 127	수율 : 22%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.19-7.45 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.10-6.58 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.01-3.28 (m, 7H), 1.92-2.21 (m, 6H), 0.69-0.91 (m, 3H). m/z: 570 $[M+H]^+$.		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-에틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 **110 CPD0021581**	절차: 2	중간체 117	수율: 11%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.72 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 2H). m/z: 474 $[M+H]^+$		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸메탄설폰아미드			
실시예 **111 CPD0021733**	절차: 2	중간체 117	수율: 26%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.15 – 5.91 (m, 1H), 3.72 (s, 5H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.01 – 1.88 (m, 2H). m/z: 454 $[M+H]^+$.		
메틸 *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸카바메이트			
실시예 **112 CPD0021731**	절차: 2	중간체 117	수율: 65%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.72 (dq, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 5H). m/z: 424 $[M+H]^+$.		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]아세트아미드			
실시예 **113 CPD0074566**	절차 3 d	중간체 122	수율: 19%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.53 (q, 1H, J=9.2 Hz), 4.37 (br d, 1H, J=13.0 Hz), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.52 (dt, 1H, J=2.6, 6.5 Hz), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.3-1.8 (m, 8H). m/z: 563 $[M+H]^+$.		
1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-[4-[(*13rel-R*)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-피페리딘-4-카복사미드			
실시예 **114 CPD0074568**	절차 3 d	중간체 122	수율: 22%

[0747]

	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, J=9.5 Hz), 6.2-6.4 (m, 1H), 4.37 (br d, 1H, J=13.2 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.5-2.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.3-1.9 (m, 8H). m/z: 563 $[M+H]^+$.		
1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-[4-[(*13rel-S*)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-피페리딘-4-카복사미드			
실시예 115 CPD0074567	절차 3c-f	중간체 122	수율: 2%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.47 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.61 – 6.22 (m, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 3.01 – 2.65 (m, 3H), 2.34 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 3H). m/z: 535 $[M+H]^+$.		
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-[(*13rel-S*)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-6-옥소-피페리딘-3-카복사미드			
실시예 116 CPD0074549	절차 3c-f	중간체 122	수율: 3.3%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 7.48 (br d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.53 (q, *J*=9.3 Hz, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.52 (td, *J*=6.5, 2.4 Hz, 1 H), 3.21 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.22 (m, 2 H), 1.89 (m, 5 H), 1.44 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H). m/z: 535 $[M+H]^+$.		
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-[(*13rel-R*)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-6-옥소-피페리딘-3-카복사미드			
실시예 117 CPD0074561	절차 3c-f	중간체 122	수율: 3%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 7.48 (br d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.53 (q, *J*=9.3 Hz, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.52 (td, *J*=6.5, 2.4 Hz, 1 H), 3.21 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.22 (m, 2 H), 1.89 (m, 5 H), 1.44 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H). m/z: 535 $[M+H]^+$.		
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-[(*13rel-R*)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-6-옥소-피페리딘-3-카복사미드			
실시예 118 CPD0074051	절차 3c	중간체 128	수율: 58 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.82 (m, 4 H) 1.97 - 2.03 (m, 5 H) 2.55 - 2.72 (m, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 2.98 - 3.14 (m, 4 H) 3.78 - 3.87 (m, 1 H) 3.97 (br dd, J=7.21, 3.30 Hz, 2 H) 4.37 (br d, J=12.72 Hz, 1 H) 6.53 (q, J=9.54 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.70 (br d, J=8.56 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.67 - 8.72 (m, 1 H). m/z: 550 $[M+H]^+$.		
1-아세틸-*N*-[(*1S*)-1-[6-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)-3-피리딜]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-피페리딘-4-카복사미드			
실시예 119 CPD0073535	절차 3a	중간체 117	수율: 51%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.81 (s, 1H), 5.72 (br t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.85 (dd, 2H, J = 6.2, 14.6 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.09 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.6-2.9 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H). m/z: 528 $[M+H]^+$.		
N-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티에탄-3-yl)아세트아미드			
실시예 120 CPD0075573	절차: 3b-g	중간체 117	수율: 6%

[0748]

	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.19-7.40 (m, 4H), 6.47-6.56 (m, 1H), 6.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 2H), 2.96-3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.29-1.84 (m, 4H). m/z: 509 $[M+H]^+$.		
N-메틸-2-옥소-*N*-[rel-(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]옥사졸리딘-5-카복사미드			
실시예 121 CPD0075576	절차: 3b-g	중간체 117	수율: 9%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.19-7.40 (m, 4H), 6.47-6.56 (m, 1H), 6.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 2H), 2.96-3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 2H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.29-1.84 (m, 4H). m/z: 509 $[M+H]^+$.		
N-메틸-2-옥소-*N*-[rel-(*1R*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]옥사졸리딘-5-카복사미드			
실시예 122 CPD0075578	절차: 5	중간체 205	수율: 12.9 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 – 6.39 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 3.60 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 2H). m/z: 508 [M+H]+.		
(4*rel S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복사미드			
실시예 123 CPD0075579	절차: 5	중간체 205	수율: 21 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 1.83 - 2.06 (m, 2 H) 2.86 (s, 3 H) 3.09 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.26 (dd, J=8.80, 4.70 Hz, 1 H) 3.68 (t, J=9.39 Hz, 1 H) 3.70 - 3.74 (m, 2 H) 4.70 (dd, J=9.76, 4.62 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.48 (q, J=9.34 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.13 - 7.30 (m, 2 H) 7.33 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.30 (s, 1 H). m/z: 508 [M+H]+.		
(4*rel R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복사미드			
실시예 124 CPD0075577	절차 5	중간체 207	수율: 32.5 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 1.93 - 1.98 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.09 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.31 - 3.33 (m, 1 H) 3.63 - 3.75 (m, 3 H) 4.65 (dd, J=9.76, 4.92 Hz, 1 H) 6.47 (q, J=9.15 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.27 (m, J=8.51 Hz, 2 H) 7.34 (m, J=8.51 Hz, 2 H) 8.30 (s, 1 H) m/z: 522 [M+H]+.		
(4*rel R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*,1-디메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복사미드			
실시예 125 CPD0075574	절차 5	중간체 207	수율: 12.7 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 1.93 - 1.98 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 3.10 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.31 - 3.34 (m, 1 H) 3.60 (t, J=9.24 Hz, 1 H) 3.69 - 3.74 (m, 2 H) 4.64 (dd, J=9.76, 4.92 Hz, 1 H) 6.44 (q, J=9.29 Hz, 1 H) 6.82 (s, 2 H) 7.26 (m, J=8.51 Hz, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H) m/z: 522 [M+H]+.		
(4*rel S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*,1-디메틸-2-옥소-이미다졸리딘-4-카복사미드			

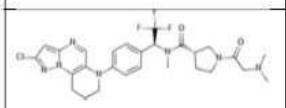
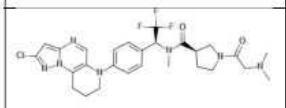
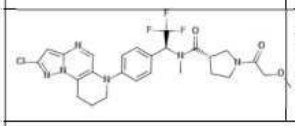
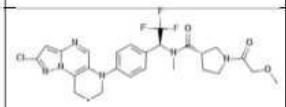
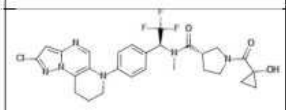
[0749]

[0750] **실시예 128-135**

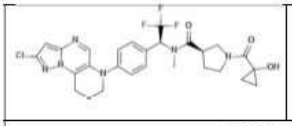
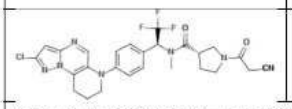
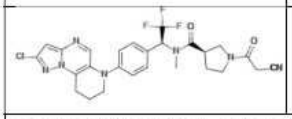
도식 **14**

[0751] 

[0752] 실시예 37-127에 이미 기재된 일반 절차 3에 따라 중간체 136으로부터 다음의 실시예를 제조하였다

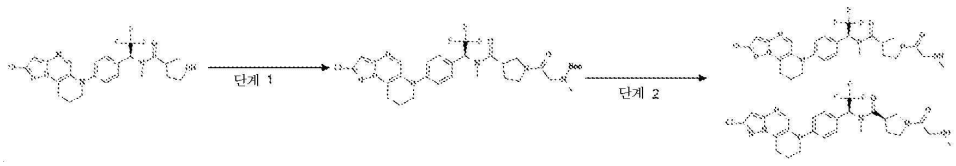
실시예 128 CPD0075877	절차: 3b 이어서, CO_2/(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 24%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.52 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.83 – 3.33 (m, 7H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 2.66 (m, 3H), 2.21 – 1.77 (m, 10H). m/z: 578 [M+H]+.	
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		
실시예 129 CPD0075876	절차: 3b 이어서, CO_2/(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 45%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.59 – 6.09 (m, 1H), 3.85 – 3.35 (m, 7H), 3.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 2H), 2.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 6H), 2.15 – 1.83 (m, 4H). m/z: 578 [M+H]+.	
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		
실시예 130 CPD0075875	절차 3b 이어서, CO_2/(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 39%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.81 - 2.27 (m, 4 H) 2.68 - 2.96 (m, 3 H) 3.10 (t, J=6.53 Hz, 2 H) 3.28 - 3.30 (m, 3 H) 3.34 - 3.64 (m, 5 H) 3.68 - 3.75 (m, 2 H) 3.97 - 4.02 (m, 2 H) 6.51 (br d, J=9.24 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.23 - 7.41 (m, 4 H) 8.31 (d, J=3.30 Hz, 1 H). m/z: 565 [M+H]+	
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(2-메톡시아세틸)-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		
실시예 131 CPD0075874	절차 3b 이어서, CO_2/(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 37%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.22-7.41 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.20-6.56 (m, 1H), 4.01 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 5.0, 2.7 Hz, 2H), 3.33-3.69 (m, 5H), 3.28-3.30 (m, 3H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.80-2.21 (m, 4H). m/z: 565 [M+H]$^+$	
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(2-메톡시아세틸)-N-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		
실시예 132 CPD0073979	절차 3b 이어서, CO_2/(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 6%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.59 – 6.18 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.14 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.63 – 3.33 (m, 3H), 3.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.99 – 2.67 (m, 3H), 2.31 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.05 – 0.89 (m, 2H), 0.82 – 0.70 (m, 2H). m/z: 577 [M+H]$^+$	
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(1-하이드록시사이클로프로판카보닐)-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		
실시예 133 CPD0073978	절차 3b 이어서, CO_2/(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 7%

[0753]

	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.58 – 6.22 (m, 1H), 6.16 – 6.03 (m, 1H), 4.17 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 3.68 – 3.32 (m, 3H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.22 – 1.93 (m, 4H), 1.07 – 0.90 (m, 2H), 0.82 – 0.68 (m, 2H). m/z: 577 [M+H]$^+$	
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(1-하이드록시사이클로프로판카보닐)-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		
실시예 134 CPD0073191	절차: 3b 이어서, 키랄 분리 다음, CO_2/EtOH 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 12 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.23-8.38 (m, 1H), 7.19-7.43 (m, 4H), 6.75-6.88 (m, 1H), 6.12-6.59 (m, 1H), 3.88-4.01 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.33-3.67 (m, 5H), 3.04-3.16 (m, 2H), 2.66-2.96 (m, 3H), 2.14-2.32 (m, 1H), 1.82-2.05 (m, 3H). m/z: 560 [M+H]$^+$	
(*3rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(2-시아노아세틸)-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		
실시예 135 CPD0073190	절차: 3b 이어서, CO_2/EtOH 70/30 을 사용한 키랄 분리	수율: 14 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.29-7.45 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.15-6.55 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 3.64-3.77 (m, 3H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.31-3.50 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.85-2.22 (m, 4H). m/z: 560 [M+H]$^+$	
(*3rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(2-시아노아세틸)-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드		

[0754]

[0755] **실시예 136-137**



[0756]

[0757] 단계 1: *Tert*-부틸 *N*-[2-(3-{[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐}-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]-*N*-메틸-카바메이트

[0758] rt에서 질소 하에서 DCM (2.5 mL) 중 *N*-[(1*S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-피롤리딘-3-카복사미드 (95%, 120 mg, 0.231 mmol)의 교반된 용액에 TEA (645 L, 4.63 mmol), *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-*N*-메틸글리신 (53 mg, 0.278 mmol) 및 T_3P (EtOAc 중 50%, 1.38 mL, 2.31 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (5 mL)로 켄칭하고, DCM (10 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (3 x10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 증발시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (0% 내지 10%의 DCM 중 MeOH)로 정제하였다. 원하는 분획을 조합하고, 농축하여, 예상 화합물을 황색 오일 (150 mg, 95%)로서 제공하였다. m/z 664 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.32 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.33 (m, 5H), 3.10 (s, 2H), 2.99 - 2.66 (m, 6H), 2.41 - 1.75 (m, 4H), 1.49 - 1.16 (m, 9H).

[0759] 단계 2:

[0760] rt에서 질소 하에서 건조 DCM (2 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[2-[3-[[(1*S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]-*N*-메틸-카바메이트 (97%, 150 mg, 0.219 mmol)의 교반된 용액에, 1,4-디옥산 (137 uL, 0.548 mmol) 중 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 5 시간 동안 교반하였다. 추가적인 1,4-디옥산 (137 uL, 0.548 mmol) 중 4 M HCl을 rt에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL)로 켄칭하고, DCM (10 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다.

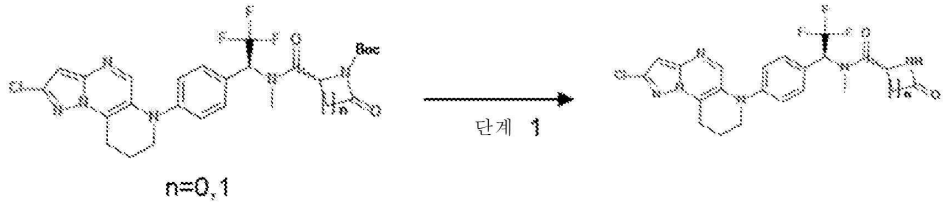
유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 상 분리기를 사용하여 건조시키고, 증발시키고, 감압 하에서 농축하고, 분취 키랄 분리 SFC (CO_2 /(MeOH + 0.5% IPAm) 70/30)로 분리하여, 다음을 제공하였다:

[0761] **실시예 136**: **CPD0075880** (3 *rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$] 트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1-[2-(메틸아미노) 아세틸]피롤리딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드. (33 mg; 24.34% 수율). m/z: 564 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 - 8.24 (m, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 4H), 6.87 - 6.74 (m, 1H), 6.73 - 6.56 (m, 1H), 6.50 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (br d, J = 3.7 Hz, 7H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 3.10 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.65 (m, 3H), 2.45 - 2.23 (m, 3H), 1.95 (br d, J = 5.1 Hz, 4H)

[0762] **실시예 137**: **CPD0075881**(3 *rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$] 트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-1-[2-(메틸아미노) 아세틸]피롤리딘-3-카복사미드 하이드로클로라이드. (33 mg; 24%). m/z: 564 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 - 8.25 (m, 1H), 7.48 - 7.12 (m, 4H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 6.51 (br dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.47 (m, 7H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.60 (m, 3H), 2.44 - 1.75 (m, 7H)

[0763] **실시예 138-141**

도식 15



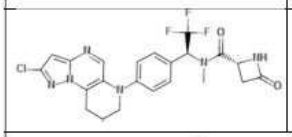
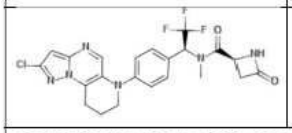
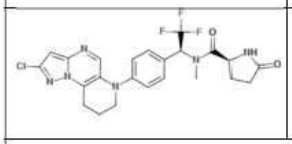
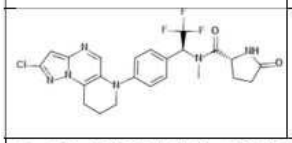
[0764]

[0765] 단계 1:

[0766] 건조 DCM (0.1 M) 중 중간체 141-143 (1 mmol)의 용액에 TFA (1 mmol)를 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다 (2-4 시간). 반응이 완료되면, 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하고 (3 회), 유기 상을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축한 다음,

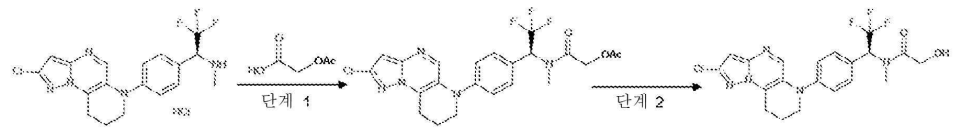
[0767] a) 플래시 크로마토그래피로 정제하였다

[0768] b) SFC 분취 크로마토그래피 (Chiralpak IB 5 μm, 250 x 20 mm, CO_2/MeOH+0.5% IPAm 70/30)로 분리하였다

실시예 138 CPD0075869	절차 a	중간체 141	수율: 56%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (q, 1H, *J*=9.1 Hz), 4.56 (dd, 1H, *J*=2.8, 5.7 Hz), 3.6-3.9 (m, 2H), 3.26 (ddd, 1H, *J*=1.0, 5.7, 14.4 Hz), 3.09 (t, 2H, *J*=6.7 Hz), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H). m/z: 493 [M+H]$^+$		
(2*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-4-옥소-아제티딘-2-카복사미드			
실시예 139 CPD0075670	절차 a	중간체 142	수율: 20%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, *J*=8.5 Hz), 7.1-7.3 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (q, 1H, *J*=9.2 Hz), 4.57 (s, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.10 (t, 2H, *J*=6.7 Hz), 2.83 (s, 4H), 1.9-2.0 (m, 2H). m/z: 493 [M+H]+		
(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-4-옥소-아제티딘-2-카복사미드			
실시예 140 CPD0073566	절차: b	중간체 143	수율: 20%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.87 – 6.70 (m, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.65 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.58 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 2.93 – 2.66 (m, 3H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.82 (ddt, J = 13.2, 8.8, 4.5 Hz, 1H). m/z: 507 [M+H]$^+$.		
(2*rel*-S)-*N*-[(1*S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드			
실시예 141 CPD0073567	절차: b	중간체 143	수율: 15%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 – 7.17 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.55 – 5.97 (m, 1H), 4.66 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 1H). m/z: 507 [M+H]$^+$.		
(2*rel*-*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-5-옥소피롤리딘-2-카복사미드			

[0769]

[0770] **실시예 142 CPD0019341**

[0771] 

[0772] 단계 1. [2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸] 아세테이트:

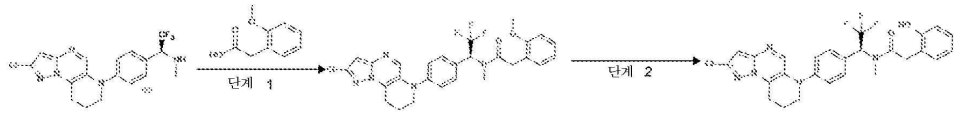
[0773] 실시예 37-127을 제조하기 위해 기재된 일반 절차 3b에 따라 중간체 117로부터 제조하여, 표제 화합물 (79 mg, 71%)을 제공하였다. 조질을 다음 단계에서 그대로 사용하였다. m/z: 496.0 [M+H]$^+$.

[0774] **실시예 142** 단계 2. *N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-2-하이드록시-*N*-메틸-아세트아미드 (CPD0019341)

[0775] 메탄올 (0.5 mL) / 물 (0.5 mL) 중 [2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸] 아세테이트 (72 mg, 0.0973 mmol)의 용액에 리튬 하이드록시 수화물 (8.2 mg, 0.195 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 45분 동안 교반하였다. EtOAc를 혼합물에 첨가하였다. 10% 시트르산의 수용액을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 예상 화합

물을 연황색 고체 (26 mg, 19%)로서 제공하였다.m/z: 454 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.34 (br d, = 7.3 Hz, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H).

[0776] **실시예 143-144 CPD0021561, CPD0019350**

[0777] 

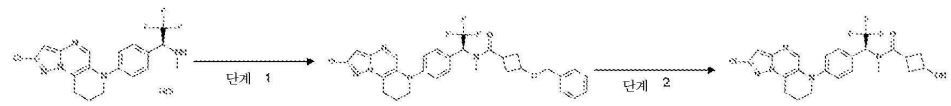
[0778] **실시예 143** 단계 1. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(2-메톡시페닐)-N-메틸아세트아미드 (CPD0021561)

[0779] 실시예 37-127에 기재된 일반 절차 3b에 따라 중간체 117로부터 제조하였다 (26 mg, 19%). m/z: 544 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1 H) 7.32 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 1 H) 6.98 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.46 - 6.55 (m, 1 H) 3.73 - 3.76 (m, 5 H) 3.70 - 3.73 (m, 2 H) 3.10 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 2 H).

[0780] **실시예 144** 단계 2. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(2-하이드록시페닐)-N-메틸아세트아미드 (CPD0019350)

[0781] 건조 DCM (2.8 mL) 중 *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(2-메톡시페닐)-*N*-메틸아세트아미드 (51 mg, 0.0846 mmol)의 용액에 1 M 트리브로모보란 (0.25 mL, 0.254 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 H_2O로 켄칭하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (0.1%의 AcOH를 포함하는 물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 표제 화합물 (14 mg, 30%)을 제공하였다. m/z: 530 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 6.58 - 6.03 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 2H).

[0782] **실시예 145 CPD0021565**

[0783] 

[0784] 단계 1. 3-벤질옥시-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-사이클로부탄카복사미드

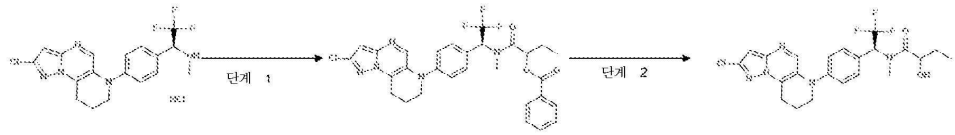
[0785] 실시예 37-127에 기재된 절차 3c에 따라 중간체 117로부터 화합물을 제조하였다. (30.5 mg; 76.2% 수율). m/z: 584 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 9H), 6.83 (s, 1H), 6.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.15 - 3.92 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 3H), 2.85 - 2.58 (m, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.12 - 1.87 (m, 3H).

[0786] **실시예 145** 단계 2. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-

1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-하이드록시-*N*-메틸사이클로부탄-1-카복사미드 (CPD0021565)

[0787] -78℃에서 DCM (1 mL) 중 3-벤질옥시-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-사이클로부탄카복사미드 (86 mg, 0.103 mmol)의 혼합물에 트리클로로보란 (0.040 mL, 0.309 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 rt에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 컬럼 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 비율 71/29의 2 개의 부분입체이성질체의 존재를 포함하는 예상 생성물 (46 mg, 88%)을 제공하였다. m/z: 493 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.47 - 7.08 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.58 - 6.41 (m, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 4.22 - 3.94 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.18 - 1.90 (m, 4H).

[0788] **실시예 146 CPD0021576**

[0789] 

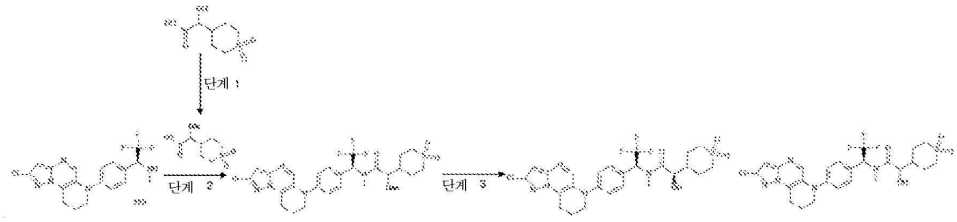
[0790] 단계 1. 1-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]프로필 벤조에이트

[0791] 실시예 37-127에 기재된 절차 3c에 따라 중간체 117로부터 화합물을 제조하여, 표제 화합물 (108 mg, 38%)을 비율 58/42의 2 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. m/z: 586 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d,J= 7.0 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.75 - 7.52 (m, 4H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 3.74 (dd,J= 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.11 (t,J= 6.6 Hz, 2H), 3.00 (d,J= 4.2 Hz, 3H), 1.99 - 1.80 (m, 4H), 1.07 - 0.99 (m, 3H).

[0792] **실시예 147** 단계 2. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-하이드록시-*N*-메틸부탄아미드 (CPD0021576)

[0793] 메탄올 (0.8 mL)/물 (0.8 mL) 중 1-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]프로필 벤조에이트 (97 mg, 0.166 mmol)의 용액에 리튬 하이드록시드 (4.1 mg, 0.166 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl sat를 잔류물에 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (사이클로헥산/EtOAc, 0% 내지 30%의 EtOAc)로 정제하여, 비율 70/30의 2 개의 부분입체이성질체의 존재를 갖는 예상 화합물 (13 mg, 16%)을 제공하였다. m/z: 481 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.2-6.6 (m, 1H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.9-3.0 (m, 3H), 1.8-2.1 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 2H), 0.7-1.0 (m, 3H).

[0794] **실시예 148-149 CPD0073972/CPD0073973**

[0795] 

[0796] 단계 1. 2-(아세틸옥시)-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)아세트산

[0797] 피리딘 (11.4 mL) 중 2-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)-2-하이드록시아세트산 (500 mg, 2.28 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (0.32 mL, 3.42 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 용액을 HCl 37%의 용액으로 pH ~ 1-2까지 산성화하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 표제 화합물을 연황색 고체 (299 mg, 51%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.24 (s, 1H), 4.82 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.22 (qd, J = 12.9, 12.4, 4.9 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 14.8, 3.5 Hz, 2H), 2.24 (ddt, J = 11.6, 8.4, 3.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 1H).

[0798] 단계 2. [2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-1-(1,1-디옥소티안-4-일)-2-옥소-에틸] 아세테이트

[0799] 건조 DCM (2.3 mL) 중 중간체 117 (100%, 200 mg, 0.463 mmol) 및 2-(아세틸옥시)-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)아세트산 (143 mg, 0.555 mmol)의 용액에 TEA (1.3 mL, 9.25 mmol)를 첨가한 후, T3P - EtOAc 중 50% (2.8 mL, 4.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. LCMS는 여전히 반응하지 않은 출발 재료를 나타내어, 2-(아세틸옥시)-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)아세트산 (24 mg, 0.0925 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 25% 내지 60%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (202 mg, 69%)을 수득하였다. m/z: 628 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 6.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.43 (dt, J = 42.4, 9.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.10 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.96 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (d, J = 3.8 Hz, 4H).

[0800] **실시예 148 (CPD0073972)** 단계 3. (*2rel-R*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)-2-하이드록시-*N*-메틸아세트아미드

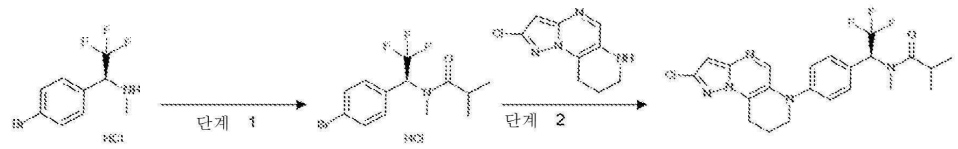
[0801] 물 (3.5 mL)/메탄올 (3.5 mL) 중 [2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-1-(1,1-디옥소티안-4-일)-2-옥소-에틸] 아세테이트 (175 mg, 0.276 mmol)의 용액에 리튬 하이드록시 수화물 (24 mg, 0.552 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 분취 크로마토그래피 (물/아세토니트릴 (0.1% AcOH 포함), 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 2 개의 부분입체이성질체의 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 SFC 분취 크로마토그래피 (Chiralpak IB 5 μm, 250 x 20 mm, CO_2/MeOH+0.5% IPAm 80/20)로 정제하여, 표제 화합물 (13.8 mg, 8%)을 제공하였다. m/z: 586 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.21-7.50 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.16-6.59 (m, 1H), 5.40-6.02 (m, 1H), 4.29 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.67-3.82 (m, 2H), 2.97-3.19 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 1.59-2.28 (m, 7H).

[0802] **실시예 149 (CPD0073973)** (*2rel-S*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-2-(1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-일)-2-하이드록시-*N*-메틸아세트아미드

[0803] 예상 생성물을 이전 화합물 (15.4 mg, 9%)과 동일한 정제 조건으로부터 수득하였다. m/z: 563 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.22-7.44 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.23-6.60 (m, 1H), 5.32 (d, J

= 7.3 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.64-3.80 (m, 2H), 3.00-3.23 (m, 6H), 2.93 (s, 3H), 1.72-2.14 (m, 7H).

[0804] **실시예 150 CPD0019340**

[0805] 

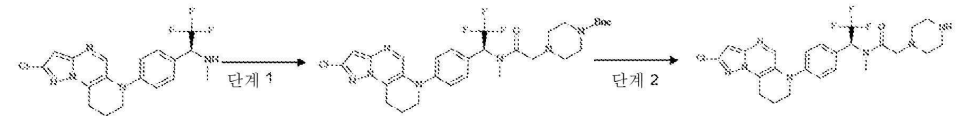
[0806] 단계 1. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,2-디메틸프로판아미드

[0807] 건조 THF (3.3 mL) 중 중간체 80 (100 mg, 0.328 mmol)의 용액에 *N*-에틸-*N*-이소프로필-프로판-2-아민 (0.14 mL, 0.821 mmol)을 첨가한 후, 2-메틸프로파노일 클로라이드 (0.069 mL, 0.657 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반 상태로 두었다. 용매를 제거하고, 조질을 DCM에 붓고, 포화 수성 NH_4Cl. 수성 층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 50%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (83 mg, 58%)을 제공하였다. m/z: 439 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.57 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 2.99 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.08 (d, J = 5.5 Hz, 6H).

[0808] **실시예 150** 단계 2. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*,2-디메틸프로판아미드 (CPD0019340)

[0809] 실시예 1-32에 기재된 절차에 따라 화합물을 제조하였다 (10 mg, 12%). m/z: 466 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.23-7.39 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.54 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0810] **실시예 151 CPD0021745**

[0811] 

[0812] 단계 1. *tert*-부틸 4-[2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-카복실레이트

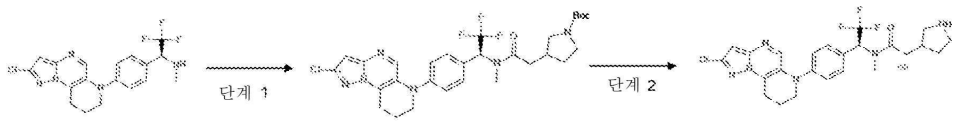
[0813] 건조 DCM (1.5 mL) 중 중간체 117 (130 mg, 0.301 mmol) 및 T3P - EtOAc 중 50% (1.8 mL, 3.01 mmol)의 용액에 TEA (0.84 mL, 6.01 mmol)를 첨가한 후, [4-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진-1-일]아세트산 (75 mg, 0.301 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 18 시간 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 DCM 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 표제 화합물 (86 mg, 46%)을 제공하였다. m/z: 622 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.50 - 7.23 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 79.1 Hz, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 1.96 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0814] **실시예 151** 단계 2. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-

1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-2-(피페라진-1-일)아세트아미드

[0815] 건조 DCM (0.5 mL) 중 *tert*-부틸 4-[2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸]피페라진-1-카복실레이트 (70 mg, 0.110 mmol)의 용액에 TFA (0.082 mL, 1.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 mL)로 켄칭하고, DCM (5 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (3x5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다 조질을 역상 컬럼 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 표제 화합물 (45 mg, 74%)을 제공하였다. m/z: 522 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.50 - 7.22 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.53 - 6.36 (m, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 4H), 2.45 - 2.19 (m, 4H), 1.98 (br s, 2H).

[0816] **실시예 152 CPD0021849**

[0817] 

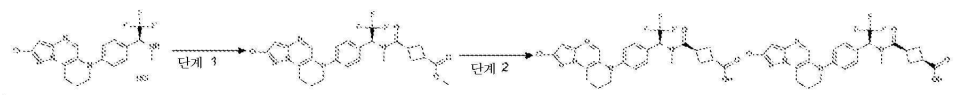
[0818] 단계 1. *tert*-부틸 3-[2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-1-카복실레이트

[0819] 실시예 37-127에 기재된 일반 절차 3a에 따라 중간체 117로부터 화합물을 제조하였다 (63 mg, 71%). m/z: 607 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.99-6.59 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.39 (d, J = 4.7 Hz, 9H).

[0820] **실시예 152** 단계 2. *N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-*N*-메틸-2-(피롤리딘-3-일)아세트아미드

[0821] 건조 1,4-디옥산 (0.4 mL) 중 *tert*-부틸 3-[2-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-아미노]-2-옥소-에틸]피롤리딘-1-카복실레이트 (55 mg, 0.0861 mmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산 (0.22 mL, 0.861 mmol) 중 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 역 컬럼 (물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 표제 화합물 (14 mg, 30%)을 비율 1/1의 2 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. m/z: 507 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65-8.91 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.10 (br t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.56-2.81 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 1H).

[0822] **실시예 153-154 CPD0072439/CPD0072934**

[0823] 

[0824] 단계 1. 메틸 3-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]사이클로부탄카복실레이트

[0825] 실시예 37-127에 기재된 일반 절차 3b에 따라 중간체 117로부터 화합물을 제조하여, 표제 화합물 (77.5 mg,

61%)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. m/z: 536 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.56 - 6.40 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.62 (d,J= 13.4 Hz, 3H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 3.10 (t,J= 6.7 Hz, 3H), 2.76 (d,J= 14.0 Hz, 2H), 2.49 - 2.23 (m, 4H), 1.96 (s, 2H).

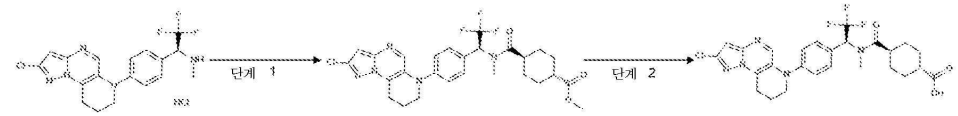
[0826] **실시예 153** 단계 2. (*트랜스*)-3-{[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)카바모일}사이클로부탄-1-카복실산 (CPD0072439)

[0827] 메탄올 (2 mL)/물 (2 mL) 혼합물 중 메틸 3-[[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]사이클로부탄카복실레이트 (78 mg, 0.145 mmol)의 용액에 리튬 하이드록시 수화물 (18 mg, 0.434 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. EtOAc를 잔류물에 첨가하였다. 시트르산 10% 수용액을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조질을 SFC 크로마토그래피 (Chiralpak IB 5 μm, 250 x 20 mm, CO2/(EtOH+0.5% IPAm) 75/25)로 정제하여, 예상 화합물을 트랜스 입체형태를 갖는 연황색 분말 (8.3 mg, 11%)로서 제공하였다. m/z: 522 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.81-12.67 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.49 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.50 (quin, J = 8.1 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 4H), 1.93-1.98 (m, 2H).

[0828] **실시예 154** (*시스*)-3-{[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)카바모일}사이클로부탄-1-카복실산 (CPD0072934)

[0829] 예상 생성물을 시스 입체형태를 갖는 이전 화합물 (11.1 mg, 14%)과 동일한 정제로부터 수득하였다. m/z: 522 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.92-12.43 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.46 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.64-2.80 (m, 3H), 2.22-2.42 (m, 4H), 1.93-1.98 (m, 2H).

[0830] **실시예 155 CPD0072442**

[0831] 

[0832] 단계 1. 메틸 (*1r,4r*)-4-{[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)카바모일}사이클로헥산-1 카복실레이트

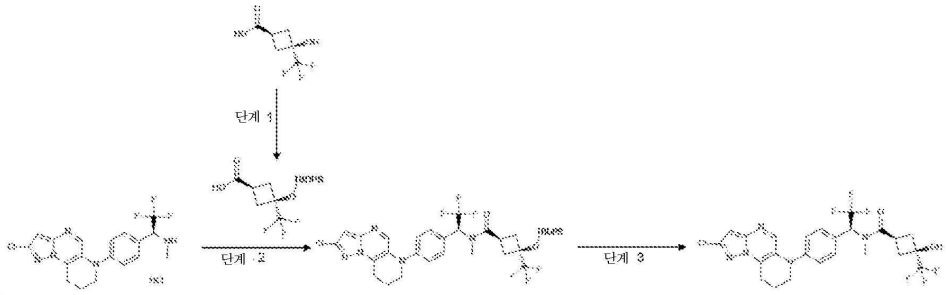
[0833] 실시예 37-127에 기재된 일반 절차 3b에 따라 중간체 117로부터 화합물을 제조하여, 트랜스 입체형태를 갖는 표제 화합물 (45 mg, 49%)을 제공하였다. m/z: 565 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (q,J= 9.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (d,J= 5.3 Hz, 1H), 3.10 (t,J= 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.78 (d,J= 33.9 Hz, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 4H), 1.14 (s, 1H).

[0834] **실시예 155** 단계 2. (*1r,4r*)-4-{[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸](메틸)카바모일}사이클로헥산-1-카복실산 (CPD0072442)

[0835] rt에서 질소 하에서 건조 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 (*1r,4r*)-4-{[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-

2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2 트리플루오로에틸](메틸)카바모일}사이클로헥산-1 카복실레이트 (40 mg, 0.0709 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록시 수화물 (15 mg, 0.355 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 시트르산의 수용액 (1 mL)으로 산성화하고, EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 분취 크로마토그래피 (0% 내지 100%의 물 중 아세토니트릴)로 정제하여, 예상 화합물을 트랜스 입체형태를 갖는 황색 분말 (14.2 mg, 35%)로서 제공하였다. m/z: 550 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.45 - 12.63 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.15 - 7.56 (m, 4 H), 6.81 (s, 1 H), 6.52 (br q, J=9.4 Hz, 1 H), 3.65 - 3.81 (m, 2 H), 3.09 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.70 (ddd, J=11.0, 7.9, 3.1 Hz, 1 H), 2.13 - 2.26 (m, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 4 H), 1.68 - 1.87 (m, 2 H), 1.30 - 1.52 (m, 4 H).

[0836] **실시예 156 CPD0072441**

[0837] 

[0838] 단계 1. (*1s,3s*)-3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-3-(트리플루오로메틸)사이클로부탄-1-카복실산

[0839] (*1s,3s*)-3-하이드록시-3-(트리플루오로메틸)사이클로부탄카복실산 (50 mg, 0.272 mmol)을 DMF (0.5 mL)에 용해시킨 후, 이미다졸 (92 mg, 1.36 mmol) 및 *tert*-부틸-클로로-디페닐-실란 (0.13 mL, 0.597 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 24 시간 동안 교반하였다. 제2 양의 이미다졸 (92 mg, 1.36 mmol) 및 *tert*-부틸-클로로-디페닐-실란 (98%, 0.13 mL, 0.597 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, 30 분 동안 교반 상태로 둔 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAC 8/2)로 정제하여, 표제 화합물 (41 mg, 36%)을 수득하였다. m/z: 상응하는 질량 없음. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.27 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 4H), 7.55 - 7.37 (m, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.42 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

[0840] 단계 2. (*1s,3s*)-3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-3-(트리플루오로메틸)사이클로부탄카복사미드

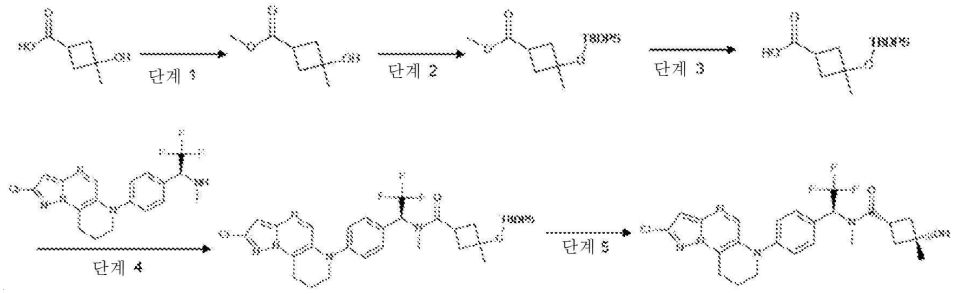
[0841] 실시예 37-127에 기재된 일반 절차 3c에 따라 중간체 117로부터 화합물을 제조하여, 표제 화합물 (41.2 mg, 53%)을 제공하였다. m/z: 800 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.36 (m, 10H), 7.28 - 7.15 (m, 4H), 6.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.17 - 2.96 (m, 3H), 2.61 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 2.50 (s, 7H), 1.98 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H).

[0842] **실시예 156** 단계 3. (*1s,3s*)-*N*-[(*1S*)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-하이드록시-*N*-메틸-3-(트리플루오로메틸)사이클로부탄-1-카복사미드 (CPD0072441)

[0843] (1s,3s)-3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-*N*-[(*1S*)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-*N*-메틸-3-(트리플루오로메틸)사이클로

부탄카복사미드 (39 mg, 0.0487 mmol)를 건조 THF (0.5 mL)에 rt에서 용해시켰다. THF (0.073 mL, 0.0731 mmol) 중 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (5 ml) 및 물 (5 ml) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (5 ml)로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질을 플래시 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 20% 내지 50%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (9.1 mg, 31%)을 산출하였다. m/z: 562 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53 - 5.82 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H).

[0844] **실시예 157 CPD0072437**

[0845] 

[0846] 단계 1. 메틸 3-하이드록시-3-메틸사이클로부탄카복실레이트

[0847] 메탄올 (8.5 mL) 중 3-하이드록시-3-메틸사이클로부탄카복실산 (500 mg, 3.65 mmol)의 용액에 황산 (0.078 mL, 1.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 rt로 냉각한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 물에 용해시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 상을 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여, 표제 화합물 (526 mg, 92%)을 제공하였다. m/z: 167 $[M+Na]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.07 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.25 - 1.98 (m, 4H), 1.23 (s, 3H).

[0848] 단계 2. 메틸 3-[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시-3-메틸-사이클로부탄카복실레이트

[0849] Tert-부틸(클로로)디페닐실란 (3.8 mL, 14.6 mmol)을 건조 DMF (12 mL) 중 메틸 3-하이드록시-3-메틸-사이클로부탄카복실레이트 (526 mg, 3.65 mmol) 및 1H-이미다졸 (994 mg, 14.6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 30 시간 동안 가열하였다. rt로 냉각한 후, 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질의 생성물을 2 회, 먼저 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 10%의 MeOH)에 이어서, 역상 크로마토그래피 (0% 내지 100%의 물 (+0.1% AcOH) 중 아세토니트릴 (+0.1% AcOH))로 정제하여, 표제 화합물 368 mg, 22%, 순도 85%)을 제공하였다.m/z: 383.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 4H), 7.55 - 7.33 (m, 6H), 3.53 (s, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.27 (td, J = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

[0850] 단계 3. 3-[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시-3-메틸사이클로부탄카복실산

[0851] 메탄올 (2.7 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 메틸 3-[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시-3-메틸-사이클로부탄카복실레이트 (368 mg, 0.962 mmol)의 교반된 용액에 리튬 하이드록시드 (69 mg, 2.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조질의 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/(DCM-MeOH 90/10), 0 내지 20%의 DCM-MeOH 10%)로 정제하여, 표제 화합물 (221 mg, 57%)을 제공하였다. m/z: 369 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.13 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 4H), 7.50 - 7.29 (m, 6H), 2.86 - 2.60 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 1.93 (td, J = 8.2, 2.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

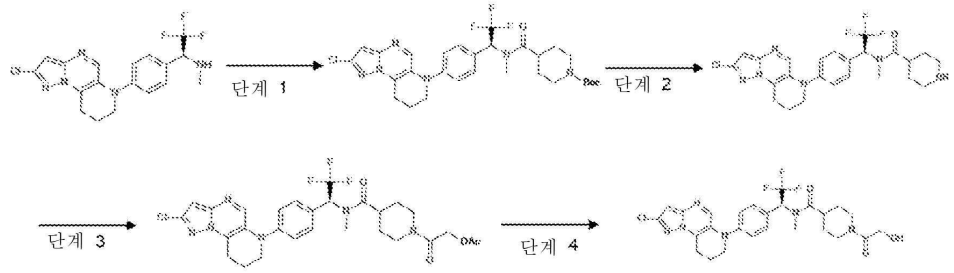
[0852] 단계 4. 3-[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시-N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,3-디메틸-사이클로부탄카복사미드

[0853] 실시예 37-127에 기재된 일반 절차 3에 따라 중간체 117로부터 제조하였다. 조질의 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/(DCM-MeOH 9/1), 0% 내지 40%의 DCM-MeOH 9/1)로 정제하여, 표제 화합물 (225 mg, 95%)을 제공하였다. m/z: 746 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 4H), 7.52 - 7.33 (m, 6H), 7.24 (s, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.76 (s, 9H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 20.5 Hz, 3H), 2.31 (dt, J = 20.1, 10.2 Hz, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).

[0854] **실시예 157** 단계 5. (1r,3s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-하이드록시-N,3-디메틸사이클로부탄-1-카복사미드 (CPD0072437)

[0855] rt에서 질소 하에서 DCM (2 mL) 중 3-[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시-N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,3-디메틸-사이클로부탄카복사미드 (215 mg, 0.271 mmol)의 교반된 용액에 TFA (1.0 mL, 13.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 5 시간 동안 교반하였다. 추가적인 TFA (1.0 mL, 13.5 mmol)를 rt에서 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 추가적인 TFA (1.0 mL, 13.5 mmol)를 rt에서 첨가하고, 반응 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 마지막으로, 추가적인 TFA (1.0 mL, 13.5 mmol)를 rt에서 첨가하고, 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 진공 하에서 건조시켰다. 조질을 역상 분취 크로마토그래피 (물 중 아세토니트릴, 0% 내지 100% (물 중 0.1% AcOH))로 정제하여, 표제 화합물 (60 mg, 41%)을 단일 부분입체이성질체로서 제공하였다. 제2 부분입체이성질체는 정제 후 찾을 수 없었다. m/z: 508 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.19-7.38 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.46-6.53 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.09 (t, = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (quin,J = 8.8 Hz, 1H), 2.64-2.79 (m, 3H), 2.07-2.27 (m, 4H), 1.89-2.03 (m, 2H), 1.21-1.33 (m, 3H).

[0856] **실시예 158 CPD0073091**

[0857] 

[0858] 단계 1. tert-부틸 4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피페리딘-1-카복실레이트

[0859] 실시예 37-127에 사용된 일반 절차 3b에 따라 중간체 117로부터 화합물을 제조하여, 예상 화합물을 갈색 오일 (158 mg, 55%)로서 수득하였다. m/z: 607 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41 - 7.20 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 42.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.14 (d, J = 27.9 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 107.5 Hz, 5H), 1.96 (s, 2H), 1.41 (s, 13H).

[0860] 단계 2. N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-피페리딘-4-카복사미드

[0861] Tert-부틸 4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸 카바모일]피페리딘-1-카복실레이트 (150 mg, 0.245 mmol)를 DCM (9 mL) 및 TFA (9.0 mL, 0.118 mol) 사이에 분배하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성

물질을 증발시키고, 암적색 오일을 MeOH (10 ml)에 용해시키고, SPE-SCX (5 g)에 로딩하였다. 염기성 분획을 수집하고, 증발시켜, 표제 화합물 (110 mg, 84%)을 제공하였다. m/z: 507 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.28 (q, J = 8.9 Hz, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.94 (d, J = 29.7 Hz, 6H), 2.60 (dd, J = 48.6, 9.9 Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.54 (d, J = 30.1 Hz, 4H).

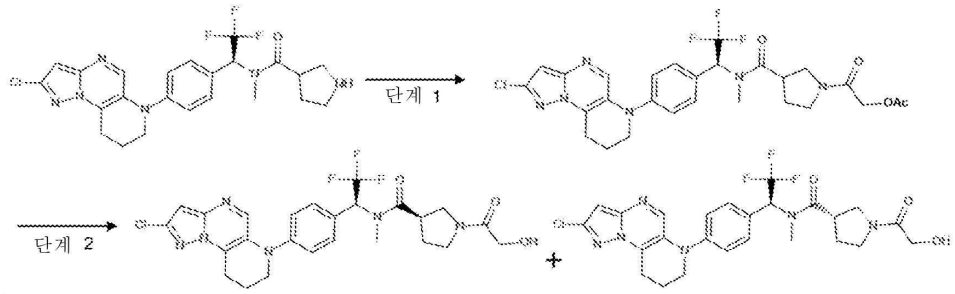
[0862] 단계 3. [2-[4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]아세테이트

[0863] 실시예 37-127을 제조하기 위해 사용된 일반 절차 3에 따라 화합물을 제조하였다. 조질을 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAC, 0% 내지 20%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (102 mg, 73%)을 수득하였다. m/z: 607 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.42 - 7.11 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.21 - 2.99 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 1.98 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.83 - 1.31 (m, 4H).

[0864] **실시예 158** 단계 4. N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸피페리딘-4-카복사미드 (CPD0073091)

[0865] [2-[4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸] 아세테이트 (102 mg, 0.151 mmol)를 1,4-디옥산 (0.9 mL) 및 물 (0.4 mL) 사이에 분배한 후, 리튬 하이드록시 수화물 (24 mg, 0.572 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 AcOH로 pH 3으로 산성화한 다음, DCM (10ml) 및 물 (10 ml)로 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (3 x 10 ml)으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 역상 크로마토그래피 (물/아세토니트릴 (0.1% AcOH 포함), 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)에 의해 표제 화합물 (10 mg, 11%)로 정제하였다. m/z: 565 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.17-7.49 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.24-6.59 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 3.99-4.18 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 3H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.67-2.79 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.36-1.83 (m, 4H).

[0866] **실시예 159-160 CPD0073976-CPD0073977**

[0867] 

[0868] 단계 1. [2-[3-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸] 아세테이트

[0869] 실시예 37-127에 대한 일반 절차 3b에 따라 중간체 136으로부터 화합물을 제조하여, 표제 화합물 (213 mg, 69%)을 수득하였다. m/z: 593 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 2H), 3.79 - 3.37 (m, 7H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.37 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 2H).

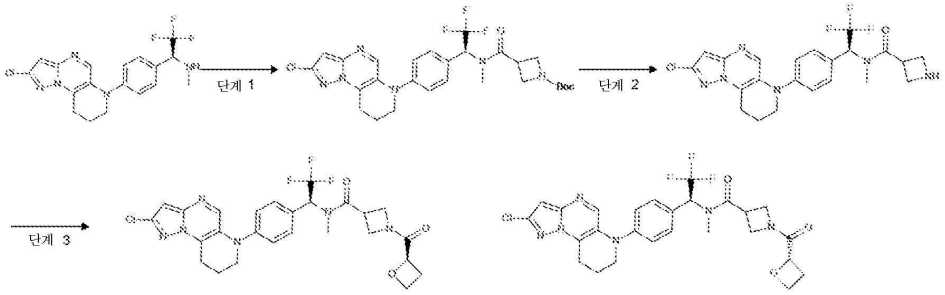
[0870] **실시예 159** 단계 2. (3 *rel*-R)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸피롤리딘-3-카복사미드 (CPD0073976)

[0871] THF (2.8 mL) 중 [2-[3-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸] 아세테이트 (203 mg, 0.335 mmol)의 용액에 물 (2.8 mL) 및 리튬 하이드록시 수화물 (23 mg, 0.503 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl로 pH ≈ 3까지 켄칭하였다. 수성 층을 2 회 추출한 다음, 유기 층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 5%의 MeOH)로 정제하여, 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 SFC 분취 크로마토그래피 (Chiralpak IB 5 μm, 250 x 20 mm, CO_2/MeOH+0.5%IPAm 70/30)로 정제하여, 예상 화합물 (20 mg, 11%)을 제공하였다. m/z: 551 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.47 - 7.15 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 3H), 3.62 - 3.32 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.19 - 1.82 (m, 4H).

[0872] **실시예 160** (3*rel*-S)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸피롤리딘-3-카복사미드 (CPD0073977)

[0873] 생성물을 이전 화합물과 동일한 정제로부터 수득하였다 (9 mg, 5%). m/z: 551 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.38 - 8.25 (m, 1H), 7.47 - 7.18 (m, 4H), 6.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.51 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.32 (m, 7H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.63 (m, 3H), 2.30 - 1.76 (m, 4H).

[0874] **실시예 161-162 CPD0073562/CPD0073563**

[0875] 

[0876] 단계 1. tert-부틸 3-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]아제티딘-1-카복실레이트

[0877] 실시예 37-127에 사용된 일반 절차 3에 따라 중간체 117로부터 제조하였다 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (266 mg, 83%)로서 수득하였다. m/z: 579 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.72 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0878] 단계 2. N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-아제티딘-3-카복사미드

[0879] Tert-부틸 3-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸카바모일]아제티딘-1-카복실레이트 (181 mg, 0.306 mmol)를 건조 DCM (1.5 mL)에 용해시켰다. TFA (0.23 mL, 3.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반

하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. DCM을 첨가하고, 유기 층을 $NaHCO_3$의 포화 용액에 이어서 염수로 3 회 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여, 표제 화합물 (139 mg, 85%)을 제공하였다. m/z: 479 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.49 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.86 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J = 14.8, 10.8, 6.4 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H).

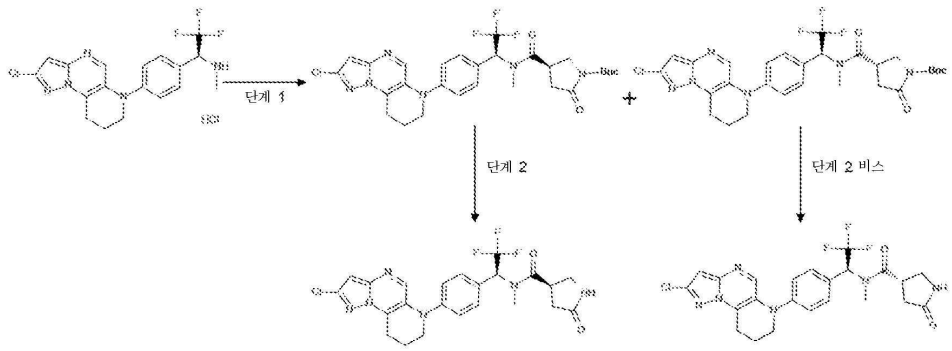
[0880] **실시예 161** 단계 3. N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-[(2*rel*-R)-옥세탄-2-카보닐]아제티딘-3-카복사미드 (CPD0073562)

[0881] 실시예 37-127을 제조하기 위해 사용된 일반 절차 3에 따라 화합물을 제조하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 15%의 MeOH)로 정제하여, 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 SFC 분취 크로마토그래피 (Chiralpak IB 5 μm, 250 x 20 mm, CO_2/EtOH 80/20)로 정제하여, 예상 화합물을 백색 고체 (24 mg, 10%)로서 제공하였다. m/z: 563 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.74-6.60 (m, 1H), 5.08-5.21 (m, 1H), 4.44-4.60 (m, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.09-4.28 (m, 2H), 3.88-4.07 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H).

[0882] **실시예 162** N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-[(2*rel*-S)-옥세탄-2-카보닐]아제티딘-3-카복사미드 (CPD0073563)

[0883] 예상 생성물을 이전 화합물과 동일한 정제 동안 수득하였다 (23 mg, 10%). m/z: 563 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19-7.43 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.78-6.57 (m, 1H), 5.14 (td, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.22-4.60 (m, 4H), 3.89-4.21 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 1H), 1.96 (br dd, J = 4.5, 2.9 Hz, 2H).

[0884] **실시예 163-164 CPD0073564/CPD0073565**



[0885]

[0886] 단계 1. tert-부틸 (4REL-R)-4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트

[0887] 실시예 37-127의 제조에 사용된 일반 절차 3a에 따라 중간체 117 및 중간체 181로부터 화합물을 제조하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 40% 내지 70%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 황색 오일로서 나오는 제1 부분입체이성질체로서 수득하였다 (177 mg, 29%). m/z: 607 $[M+H]^+$.

[0888] tert-부틸 (4*rel*-S)-4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트

[0889] 컬럼에서 나오는 제2 부분입체이성질체는 황색 오일로서의 표제 화합물과 상응하였다 (155 mg, 27%). m/z: 607

$[M+H]^+$.

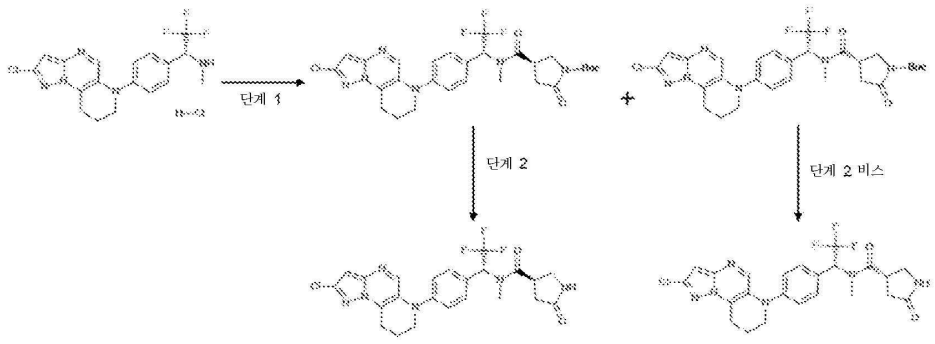
[0890] **실시예 163** 단계 2. (CPD0073564) (3*rel*-R)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드

[0891] 건조 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (4*rel*-R)-4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 (177 mg, 0.268 mmol)의 용액에 TFA (0.20 mL, 2.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 조질을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 5%의 MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (72 mg, 53%)을 수득하였다. m/z: 507 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.61 - 6.03 (m, 1H), 3.72 (br d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.53 - 3.32 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.67 (m, 3H), 2.53 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 16.5, 6.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H).

[0892] **실시예 164** (CPD0073565) 단계 2 비스. (3*rel*-S)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-5-옥소피롤리딘-3-카복사미드

[0893] 건조 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (4*rel*-S)-4-[[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 (155 mg, 0.243 mmol)의 용액에 TFA (0.20 mL, 2.61 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반 상태로 두었다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 5%의 MeOH)로 정제하여, 표제 화합물 (73 mg, 59%)을 수득하였다. m/z: 507 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.57 - 6.05 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.68 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 2H).

[0894] **실시예 165-166 CPD0077244/CPD0077245**



[0895]

[0896] 단계1:

[0897] 건조 DCM (2.7 mL) 중 (1R)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-N-메틸-에탄아민 (중간체 115-125에 기재된 바와 같이 제조됨) (87%, 280 mg, 0.615 mmol) 및 1-tert-부톡시카보닐-5-옥소-피롤리딘-3-카복실산 (70%, 202 mg, 0.615 mmol)의 용액에 TEA (1.7 mL, 12.3 mmol)를 첨가한 후, Me-THF 중 T_3P (50%, 3.8 mL, 6.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합

물을 rt에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다.

[0898] 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여, 다음을 수득하였다:

[0899] *Tert*-부틸 (4*rel*-R)-4-[[(1R)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 (102 mg; 24% 수율). m/z: 607 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.30 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.48 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.62 (m, 5H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0900] 및

[0901] *Tert*-부틸 (4*rel*-S)-4-[[(1R)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 (100 mg; 24% 수율). m/z: 607 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.48 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 4H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.76 - 2.55 (m, 2H), 1.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

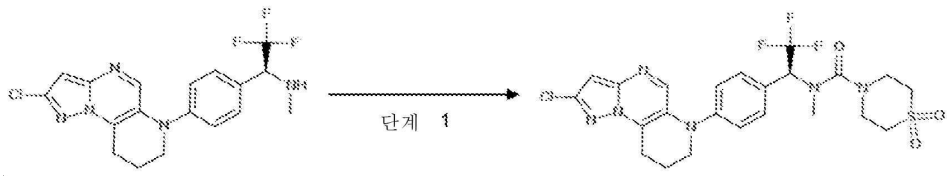
[0902] 단계 2: **실시예 165 CPD0077244**

[0903] 건조 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (4 *rel*-R)-4-[[(1R)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-메틸-카바모일]-2-옥소-피롤리딘-1-카복실레이트 (87%, 102 mg, 0.146 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.15 mL, 1.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 100/0 내지 90/10의 DCM/MeOH로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, (3 *rel*-R)-N-[(1R)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카복사미드 (45.4 mg, 61% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. m/z: 507 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 1.99 (m, 2 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 3.10 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.32 - 3.39 (m, 1 H) 3.45 - 3.50 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 3 H) 6.50 (q, J=9.21 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 4 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H).

[0904] 단계 2-비스: **실시예 166 CPD0077245**

[0905] 위의 실시예에 기재된 바와 같이 제조하여, (3 *rel*-S)-N-[(1R)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카복사미드 (58.3 mg, 76% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. m/z: 507 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93 - 1.99 (m, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 3.10 (t, J=6.72 Hz, 2 H) 3.25 - 3.30 (m, 1 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.70 - 3.79 (m, 3 H) 6.14 - 6.55 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.27 (s, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H).

[0906] **실시예 167 CPD0072804**

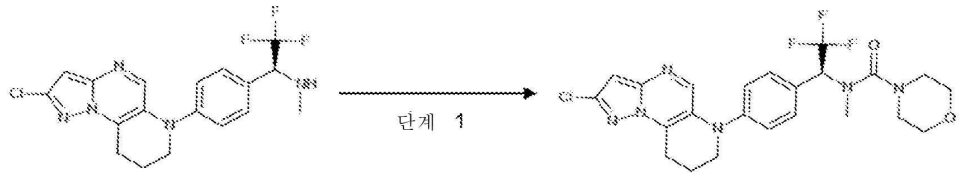
[0907] 

[0908] 단계 1. N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-

10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티오모르폴린-4-카복사미드 (CPD0072804)

[0909] 중간체 117 (40 mg, 0.0925 mmol)을 건조 DCM (0.5 mL)에 rt에서 현탁하였다. N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (81 uL, 0.463 mmol)을 첨가한 후, 트리포스겐 (9.3 mg, 0.0315 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (19 mg, 0.139 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0% 내지 75%의 EtOAc) 및 역상 컬럼 크로마토그래피 (0.1% AcOH를 포함하는 물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 표제 화합물 (25 mg, 48%)을 산출하였다. m/z: 557 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.82 (s, 1H), 5.98 (q, 1H, J = 9.2 Hz), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H).

[0910] **실시예 168 CPD0073084**

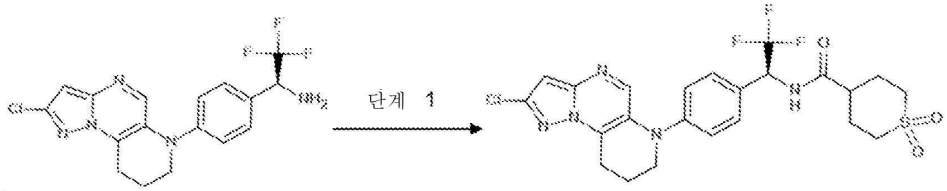


[0911]

[0912] 단계 1. N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸모르폴린-4-카복사미드 (CPD0073084)

[0913] 중간체 117 (40 mg, 0.101 mmol)을 건조 DCM (0.5 mL)에 rt에서 용해시켰다. N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민 (0.088 mL, 0.505 mmol)을 첨가한 후, 트리포스겐 (10 mg, 0.0344 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 모르폴린 (0.018 mL, 0.152 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 상을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (0.1% AcOH를 포함하는 물/아세토니트릴, 물 100% 내지 아세토니트릴 100%)로 정제하여, 표제 화합물 (24 mg, 46%)을 제공하였다. m/z: 509 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.01 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 2H), 3.63 (ddd, J = 11.4, 6.5, 2.9 Hz, 2H), 3.56 (ddd, J = 11.4, 6.7, 2.9 Hz, 2H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H).

[0914] **실시예 169 CPD0021755**



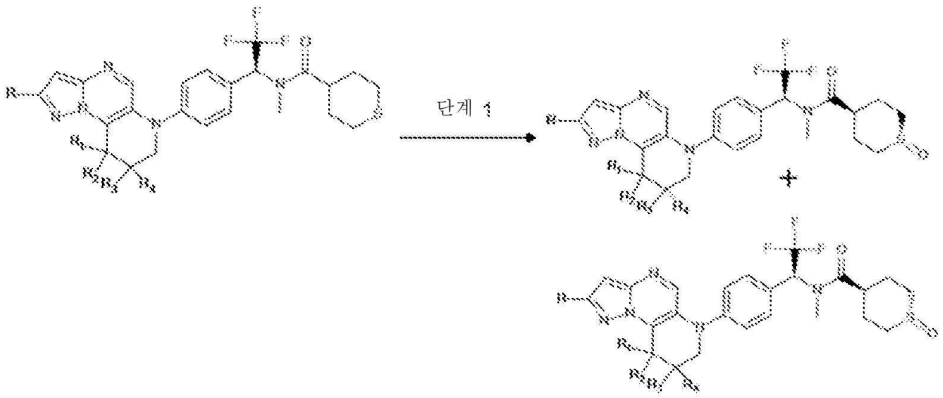
[0915]

[0916] 단계 1. N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드 (CPD0021755)

[0917] (1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10- 테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 (93 mg, 0.222 mmol) (중간체 117-128은 다음과 같이 제조됨) 및 1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복실산 (59 mg, 0.333 mmol)을 건조 DCM (1.1 mL)에 rt에서 N_2 분위게 하에서 현탁시켰다. TEA (0.25 mL, 1.78 mmol)를 첨가한 후, T3P - EtOAc 중 50% (0.53 mL, 0.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을

rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (사이클로헥산(Cyclophexane)/EtOAc, 0% 내지 60%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (85 mg, 68%)을 수득하였다. m/z: 542 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.84 - 5.63 (m, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 2H), 3.37 - 2.94 (m, 6H), 2.80 - 2.56 (m, 1H), 2.26 - 1.84 (m, 6H).

도식 15.



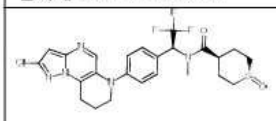
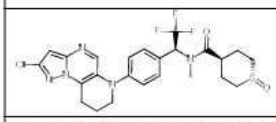
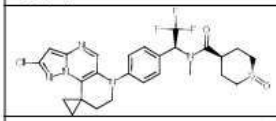
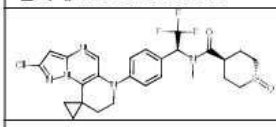
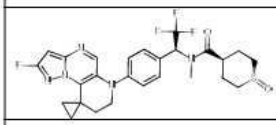
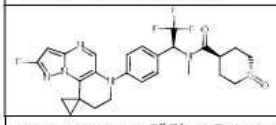
[0918]

[0919] 단계 1.

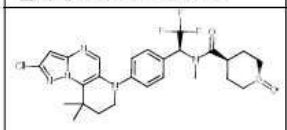
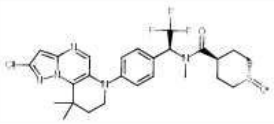
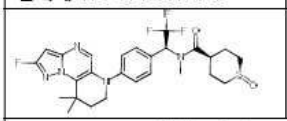
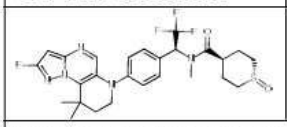
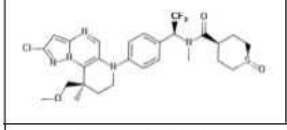
[0920] 일반 절차:

[0921] 중간체 144-153, 144-b 또는 실시예 47 (1 mmol)을 건조 DCM (0.1 M)에 0℃에서 N_2 하에서 용해시켰다. EtOAc (75% 순도, 0.95 mmol) 중 *m*-CPBA 0.5 M의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$로 2 회 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여, 2 개의 부분입체이성질체를 산출하였다. 순상 크로마토그래피로 분리가 불가능할 경우,

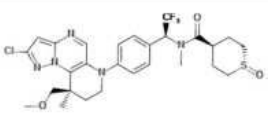
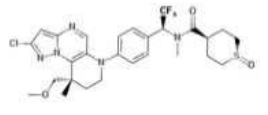
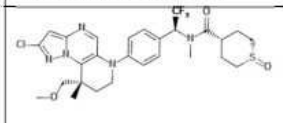
[0922] a) SFC 분리 조건은 Chiralpak IB 5 μm, 250 * 20 mm, CO_2/EtOH 70/30 방법을 사용하여 수행되었다

실시예 170 CPD0022136	절차: 1	중간체 실시예 47	수율 15%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.42 – 7.21 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.59 – 6.16 (m, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 2.95 – 2.64 (m, 7H), 2.36 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.78 – 1.57 (m, 2H). m/z : 540 $[M+H]^+$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^4-티안-4-카복사미드			
실시예 171 CPD0022137	절차: 1	중간체 실시예 47	수율 36%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.58 – 6.16 (m, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H). m/z : 540 $[M+H]^+$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^4-티안-4-카복사미드			
실시예 172 CPD0072778	절차: 1a	중간체 148	수율 27%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.33 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.06 (tt, J = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 4H), 1.23 (s, 1H), 0.91-0.96 (m, 2H). m/z : 566 $[M+H]^+$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1S)-1-(4-{4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^4-티안-4-카복사미드			
실시예 173 CPD0072779	절차 1a	중간체 148	수율 8%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.1, 3.9 Hz, 2H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 4H), 2.65-2.79 (m, 3H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 1.80 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.67 (br t, J = 17.5 Hz, 2H), 0.90-0.98 (m, 2H). m/z : 566 $[M+H]^+$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-[(1S)-1-(4-{4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^4-티안-4-카복사미드			
실시예 174 CPD0072932	절차 1a	중간체 144	수율: 30%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 6.49 (q, 1H, J=9.5 Hz), 6.37 (d, 1H, J=5.1 Hz), 3.76 (br dd, 2H, J=3.5, 5.3 Hz), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 1.5-2.2 (m, 6H), 0.92 (d, 2H, J=2.0 Hz). m/z : 550 $[M+H]^+$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4'-플루오로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)에틸]-1λ^4-티안-4-카복사미드			
실시예 175 CPD0072933	절차 1a	중간체 144	수율 8%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.16-7.40 (m, 4H), 6.52 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.65-2.90 (m, 4H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H), 0.92 (d, J = 2.2 Hz, 2H) m/z : 550 $[M+H]^+$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4'-플루오로-2',3',7',10'-			

[0923]

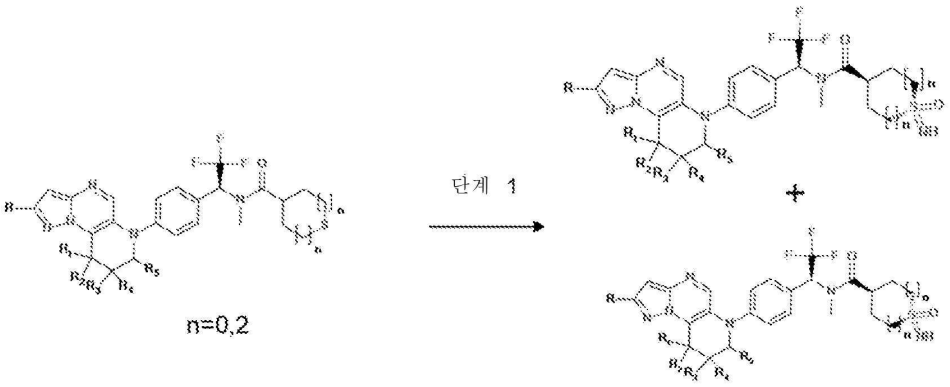
테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일)페닐)에틸]-1λ^{4}-티안-4-카복사미드			
실시예 176 CPD0072776	절차 1a	중간체 145	수율 37%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.45 (qd, J = 7.0, 5.1 Hz, 3H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (ddd, J = 15.1, 11.1, 8.3 Hz, 3H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.67 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 4H). m/z : 568 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^{4}-티안-4-카복사미드			
실시예 177 CPD0072777	절차 1a	중간체 145	수율 15%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.38 – 7.16 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.45 (qd, J = 7.0, 5.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.90 (d, J = 17.9 Hz, 5H), 2.72 (dd, J = 28.1, 14.5 Hz, 3H), 2.29 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.66 (m, 4H), 1.64 (s, 7H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H). m/z : 568 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^{4}-티안-4-카복사미드			
실시예 178 CPD0072780	절차 1a	중간체 146	수율 32%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.14-7.41 (m, 4H), 6.52 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.70 (dt, J = 5.2, 2.4 Hz, 2H), 3.03 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.86-2.93 (m, 5H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 5.4, 2.4 Hz, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.61 (s, 6H) m/z : 552 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-플루오로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^{4}-티안-4-카복사미드			
실시예 179 CPD0072781	절차 1a	중간체 146	수율 9%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.17-7.42 (m, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 3.69 (dt, J = 5.3, 2.4 Hz, 2H), 3.28 (br d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.63-2.76 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 4H), 1.61 (s, 6H). m/z : 552 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4-플루오로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)에틸]-1λ^{4}-티안-4-카복사미드			
실시예 180 CPD0073135	절차 1a	중간체 149	수율 13%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.41 - 6.54 (m, 1 H), 4.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 3.07 (s, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.63 - 2.80 (m, 2 H), 1.92 - 2.30 (m, 3 H), 1.61 - 1.82 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H). m/z : 598 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13*rel*-*R*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^{4}-티안-4-카복사미드			

[0924]

실시예 181 CPD0073136	절차 1a	중간체 149	수율 14%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.41 - 6.54 (m, 1 H), 4.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 3.07 (s, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.63 - 2.80 (m, 2 H), 1.92 - 2.30 (m, 3 H), 1.61 - 1.82 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H).). m/z : 598 $[M+H]^+$		
(1*rel-r*,4*rel-r*)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13*rel-R*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^4-티안-4-카복사미드			
실시예 182 CPD0073137	절차 1a	중간체 149	수율 4%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.52 (br d, J=9.1 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.75 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 - 3.70 (m, 1 H), 3.54 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.92 (s, 5 H), 2.65 - 2.81 (m, 2 H), 2.14 - 2.34 (m, 3 H), 1.60 - 1.78 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H). m/z : 598 $[M+H]^+$		
(1*rel-s*,4*rel-s*)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13*rel-S*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^4-티안-4-카복사미드			
실시예 183 CPD0073138	절차 1a	중간체 149	수율 5%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.52 (br d, J=9.1 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.75 - 3.87 (m, 1 H), 3.58 - 3.70 (m, 1 H), 3.54 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.92 (s, 5 H), 2.65 - 2.81 (m, 2 H), 2.14 - 2.34 (m, 3 H), 1.60 - 1.78 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H). m/z : 598 $[M+H]^+$		
(1*rel-r*,4 *rel-r*)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13 *rel-S*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-옥소-1λ^4-티안-4-카복사미드			

[0925]

도식 16.



[0926]

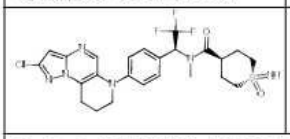
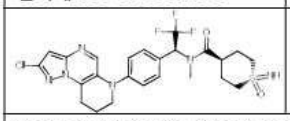
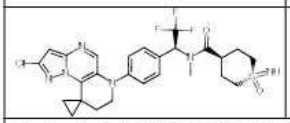
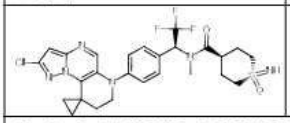
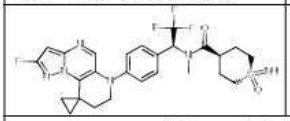
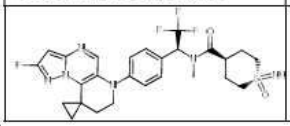
[0927] 단계1: 일반 절차 1

[0928] 중간체 144-153, 144-b 또는 실시예 47 (1 mmol) 및 암모늄 카바메이트 (2 mmol)를 건조 메탄올 (0.5 M)에 rt에서 현탁하였다. 아이오도벤젠 디아세테이트 (2.5 mmol)를 첨가하고, 출발 재료가 완전히 소비될 때까지 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다.

[0929] a) 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여, 분리된 예상 2 개의 부분입체이성질체를 산출하였다.

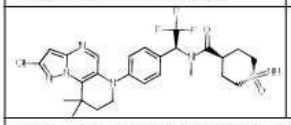
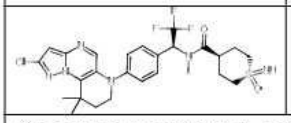
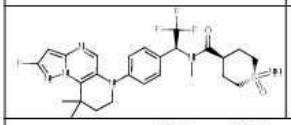
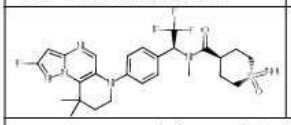
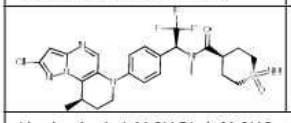
[0930] b) SFC 키랄 분리 (Chiralpak IB 5 µm, 250 * 20 mm, CO_2/EtOH 80/20)하였다

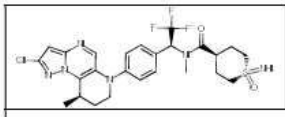
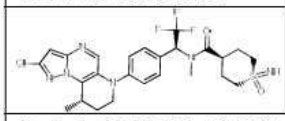
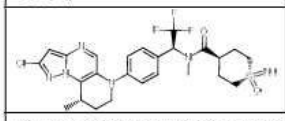
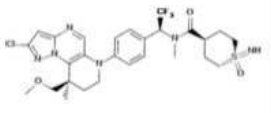
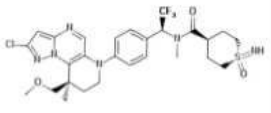
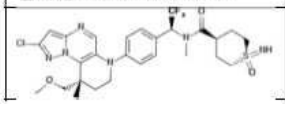
[0931] c) Kromasil C18 10 μm, 300x50 mm (아세토니트릴 /물 90/10 + 0.1% TFA)하였다

실시예 184 CPD0072528	절차 1a	중간체 실시예 47	수율 6%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.19-7.42 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.14-6.56 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 3H), 3.00-3.14 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 1.91-2.06 (m, 6H)m/z : 555 $[M+H]^+$		
(1*rel*-s,4*rel*-S)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 185 CPD0072529	절차 1a	중간체 실시예 47	수율 3%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.21-7.41 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.16-6.54 (m, 1H), 3.68-3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.98-3.22 (m, 7H), 2.91 (s, 2H), 1.80-2.22 (m, 6H). m/z : 555 $[M+H]^+$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 186 CPD0072772	절차 1a	중간체 148	수율 14%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.46-6.54 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.99-3.23 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.52-2.57 (m, 2H), 1.89-2.21 (m, 4H), 1.79 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H) m/z : 581 $[M+H]^+$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1S)-1-(4-{4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 187 CPD0072773	절차 1a	중간체 148	수율 6%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 3.9-4.3 (m, 1H), 3.76 (br dd, 2H, J=3.8, 5.7 Hz), 3.07 (br s, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.55 (br s, 2H), 1.9-2.2 (m, 4H), 1.7-1.9 (m, 2H), 0.93 (d, 2H, J=1.7 Hz) m/z : 581 $[M+H]^+$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-[(1S)-1-(4-{4'-클로로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 188 CPD0072852	절차 1a	중간체 144	수율 14%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.51 (q, 1H, J = 9.2 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 3.76 (br dd, 2H, J = 3.7, 5.6 Hz), 3.71 (s, 1H), 3.0-3.2 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.53 (br s, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.78 (br d, 2H, J = 5.1 Hz), 0.92 (d, 2H, J = 2.0 Hz) m/z : 565 $[M+H]^+$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4'-플루오로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 189 CPD0072853	절차 1a	중간체 144	수율 25%
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H), 6.50 (q, 1H, J = 9.3 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 3.76 (br dd, 2H, J =3 .8, 5.5 Hz), 3.48 (s, 1H), 2.9-3.3 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.53 (br s, 2H), 2.00 (br s, 4H), 1.7-1.8 (m, 2H), 0.93 (d, 2H, J = 2.0 Hz) m/z : 565 $[M+H]^+$		

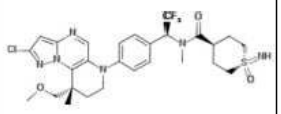
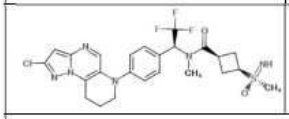
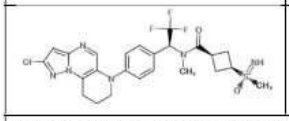
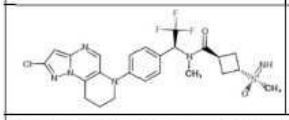
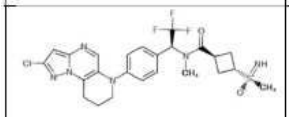
[0932]

[0933]

(1*rel*-r,4*rel*-r)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4'-플루오로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)에틸]-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 190 CPD0072784	절차 1a	중간체 145	수율 40%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.7-6.9 (m, 1H), 6.51 (q, 1H, J = 9.4 Hz), 3.6-3.8 (m, 3H), 3.0-3.1 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.80 (td, 2H, J = 2.5, 5.3 Hz), 1.62 (s, 6H) m/z : 583 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 191 CPD0072785	절차 1a	중간체 145	수율 20%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 5.4, 2.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.07-3.16 (m, 3H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.90-2.19 (m, 4H), 1.80 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H). m/z : 583 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-13,13-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 192 CPD0072782	절차 1a	중간체 146	수율 19%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.99-3.21 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 1.86-2.12 (m, 4H), 1.79 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H) m/z : 567 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4'-플루오로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)에틸]-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 193 CPD0072783	절차 1a	중간체 146	수율 7%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.47-6.55 (m, 1H), 6.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.64-3.78 (m, 3H), 2.98-3.17 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 1.92-2.06 (m, 4H), 1.79 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H) m/z : 567 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{4'-플루오로-2',3',7',10'-테트라아자스피로[사이클로프로판-1,13'-트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데칸]-1'(9'),3',5',7'-테트라엔-10'-일}페닐)에틸]-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 194 CPD0073192	절차 1b	중간체 147	수율 7%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.52 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 1.96-2.08 (m, 5H), 1.76 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H). m/z : 569 [M+H]$^{+}$		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1S)-1-{4-[(13*rel*-R)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 195 CPD0073193	절차 1b	중간체 147	수율 9%

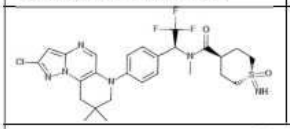
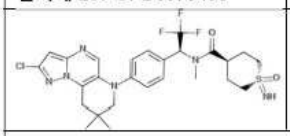
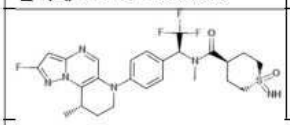
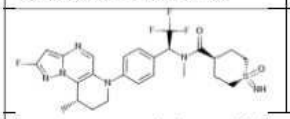
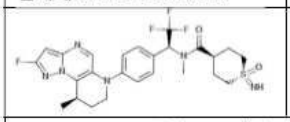
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.51 (q, 1H, J=9.2 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.0-3.3 (m, 5H), 2.6-2.9 (m, 3H), 1.7-2.2 (m, 6H), 1.44 (d, 3H, J=6.9 Hz) m/z : 569 [M+H]$^+$
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-[(1S)-1-{4-[(13*rel*-R)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 196 CPD0073194	절차 1b / 중간체 147 / 수율 6%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.23-7.44 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.52 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64-3.80 (m, 3H), 3.52 (td, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 2.99-3.17 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.70-2.19 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H). m/z : 569 [M+H]$^+$
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-[(1S)-1-{4-[(13*rel*-S)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 197 CPD0073195	절차 1b / 중간체 147 / 수율 10%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.51 (q, 1H, J = 9.3 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.52 (dt, 1H, J = 2.6, 6.5 Hz), 3.47 (s, 1H), 3.0-3.2 (m, 5H), 2.6-3.0 (m, 3H), 1.7-2.3 (m, 6H), 1.44 (d, 3H, J = 7.0 Hz). m/z : 569 [M+H]$^+$
(1*rel-R*,4*rel-R*)-N-[(1S)-1-{4-[(13*rel*-S)-4-클로로-13-메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐}-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 198 CPD0073131	절차 1c / 중간체 149 / 수율 9.5%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 13.3, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 12.9, 10.2, 2.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.99-3.19 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.85-2.12 (m, 4H), 1.65 (ddd, J = 13.6, 6.2, 2.3 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H). m/z : 612 [M+H]$^+$
(1*rel-s*,4*rel-s*)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13*rel-R*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 199 CPD0073132	절차 1c / 중간체 149 / 수율 5%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.51 (q, *J*=9.3 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 3.81 (ddd, *J*=13.0, 6.3, 3.2 Hz, 1 H), 3.70 (s, 1 H), 3.61 - 3.68 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 3.12 (s, 8 H), 2.92 (s, 3 H), 2.16 - 2.28 (m, 1 H), 2.02 (br d, *J*=3.2 Hz, 4 H), 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 1.52 (s, 3 H) m/z : 612 [M+H]$^+$
(1*rel-r*,4*rel-r*)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13*rel-R*)-4-클로르-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드	
실시예 200 CPD0073133	절차 1c / 중간체 149 / 수율 5.5%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.12-6.70 (m, 1H), 4.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.99-3.12 (m, 5H),

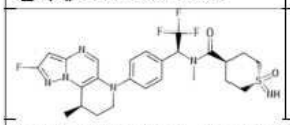
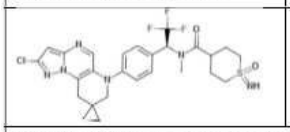
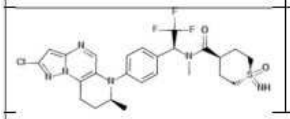
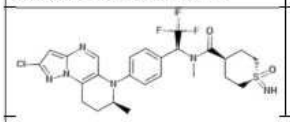
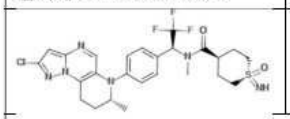
[0934]

	2.91 (s, 3H), 2.20 (ddd, J = 13.4, 10.3, 3.0 Hz, 1H), 1.94-2.07 (m, 4H), 1.65 (ddd, J = 13.6, 6.0, 2.1 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H). m/z 612 $[M+H]^+$		
(1rel-s,4rel-s)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13*rel-S*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 201 CPD0073134	절차 1c	중간체 149	수율 10%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.13-6.60 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 13.2, 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 12.9, 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.00-3.24 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.20 (ddd, *J* = 13.3, 10.2, 2.8 Hz, 1H), 1.84-2.13 (m, 4H), 1.65 (ddd, *J* = 13.6, 6.0, 2.3 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H). m/z 612 $[M+H]^+$		
(1*rel-r*,4*rel-r*)-N-[(1*S*)-1-[4-[(13*rel-S*)-4-클로로-13-(메톡시메틸)-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 202 CPD0073223	절차 1c	중간체 153	수율 3%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 7.17 - 7.43 (m, 4 H), 6.82 (s, 1 H), 6.45 (br d, J=9.2 Hz, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 2 H), 3.54 (s, 1 H), 3.43 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 3.10 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.47 (d, J=10.0 Hz, 4 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H). m/z 555 $[M+H]^+$		
(1R,3s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-[(S)-이미노(메틸)옥소-λ^6-설파닐]-N-메틸사이클로부탄-1-카복사미드			
실시예 203 CPD0073224	절차 1c	중간체 153	수율 3%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.31 (s, 1 H), 7.18 - 7.44 (m, 4 H), 6.82 (s, 1 H), 6.40 - 6.51 (m, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 2 H), 3.55 (s, 1 H), 3.43 (quin, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.10 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.33 - 2.48 (m, 4 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H). m/z 555 $[M+H]^+$		
(1S,3s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-[(S)-이미노(메틸)옥소-λ^6-설파닐]-N-메틸사이클로부탄-1-카복사미드			
실시예 204 CPD0073225	절차 1c	중간체 153	수율 8%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.30 (s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.26 (d, *J*=8.7 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.50 (br d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H), 3.66 - 3.74 (m, 3 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.10 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.51 - 2.70 (m, 4 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H). m/z 555 $[M+H]^+$		
(1S,3r)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-[(S)-이미노(메틸)옥소-λ^6-설파닐]-N-메틸사이클로부탄-1-카복사미드			
실시예 205 CPD0073226	절차 1c	중간체 153	수율 10%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 8.31 (s, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.50 (q, *J*=9.1 Hz, 1 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.70 - 3.73 (m, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.10 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.56 - 2.66 (m, 2 H), 2.45 - 2.49 (m, 2 H), 1.96 (br d, *J*=5.1 Hz, 2 H). m/z 555 $[M+H]^+$		

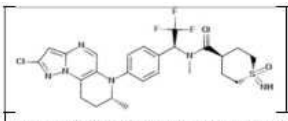
[0935]

[0936]

(1R,3s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-3-[(S)-이미노(메틸)옥소-λ^{6}-설파닐]-N-메틸사이클로부탄-1-카복사미드			
실시예 206 CPD0073497	절차 1a	중간체 150	수율 34%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.52 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 6H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.93 (d, J = 3.2 Hz, 5H), 2.00-2.18 (m, 4H), 1.03 (s, 6H). m/z: 583 [M+H]$^{+}$		
(1*rel* r,4*rel* r)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-12,12-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 207 CPD0073498	절차 1a	중간체 150	수율 3%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.54 – 6.06 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 2.98 – 2.64 (m, 5H), 2.26 – 1.92 (m, 4H), 1.03 (s, 6H). m/z: 583 [M+H]$^{+}$.		
(1*rel* s, 4*rel* s)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-12,12-디메틸-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-1λ^{6}-티안-4-카복사미드			
실시예 208 CPD0074553	절차 1a	중간체 144-b	수율 11%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.21-7.43 (m, 4H), 6.51 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.63-3.79 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.00-3.22 (m, 5H), 2.91 (s, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.83-2.11 (m, 5H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H). m/z: 553 [M+H]$^{+}$.		
(1*rel* s, 4*rel* s)1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[(13 *rel* S)-4-플루오로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 209 CPD0074554	절차 1a	중간체 144-b	수율 8.5%
	^{1} H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.18-7.48 (m, 4H), 6.52 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 3H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.98-3.19 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 1.85-2.20 (m, 5H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H)). m/z: 553 [M+H]$^{+}$.		
(1*rel* r, 4*rel* r)1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[(13 *rel* S)-4-플루오로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 210 CPD0074555	절차 1a-b	중간체 144-b	수율 12%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 4H), 6.51 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 3.36-3.53 (m, 2H), 2.99-3.22 (m, 5H), 2.92 (s, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.91-2.12 (m, 5H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H). m/z: 553 [M+H]$^{+}$.		
(1*rel* s, 4*rel* s)1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[(13 *rel* R)-4-플루오로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			

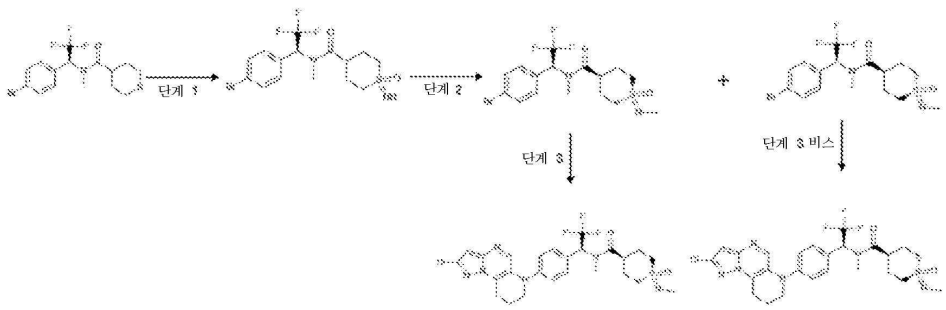
실시예 211 CPD0074556	절차 1a-b	중간체 144-b	수율 7.5%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.22-7.43 (m, 4H), 6.52 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.61-3.83 (m, 3H), 3.40-3.56 (m, 1H), 2.98-3.17 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.93-2.07 (m, 5H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H). m/z: 553 $[M+H]^+$.		
(1*rel* r, 4*rel* r)1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[(13 *rel* R)-4-플루오로-13-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 212 CPD0073761	절차 1a	중간체 148-b	수율 16%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm: 8.35 (s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.58 – 6.16 (m, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 2H), 3.21 – 2.98 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.15 – 1.93 (m, 4H), 0.64 – 0.36 (m, 4H). m/z: 580 $[M+H]^+$. 부분입체이성질체의 혼합물		
N-[(1S)-1-[4-(4-클로로스피로[2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-12,1'-사이클로프로판]-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 213 CPD0074564	절차 1b	중간체 151	수율 22%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm: 8.22 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.51 (q, J=9.3 Hz, 1 H), 4.06 (qq, J=6.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.48 (s, 1 H), 3.09 (m, 7 H), 2.91 (s, 3 H), 2.01 (m, 6 H), 1.23 (d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z: 569 $[M+H]^+$.		
(1*rel* r 4*rel* r) N-[(1S)-1-[4-[(11-*rel* S)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 214 CPD0074565	절차 1b	중간체 151	수율 : 9.3%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm: 8.22 (s, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.52 (q, J=9.1 Hz, 1 H), 4.07 (ddt, J=10.2, 6.8, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.70 (s, 1 H), 3.09 (m, 7 H), 2.92 (s, 3 H), 1.95 (m, 6 H), 1.23 (d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z: 569 $[M+H]^+$.		
(1*rel* s 4*rel* s) N-[(1S)-1-[4-[(11-rel S)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 215 CPD0074552	절차 1b	중간체 152	수율 : 11
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm: 8.21 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.52 (q, 1H, J=9.2 Hz), 4.0-4.2 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 7H), 2.6-2.9 (m, 3H), 1.7-2.2 (m, 6H), 1.23 (d, 3H, J=6.7 Hz). m/z: 569 $[M+H]^+$.		
(1*rel* s 4*rel* s) N-[(1S)-1-[4-[(11-*rel* R)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 216 CPD0074551	절차 1b	중간체 152	수율 :36%

[0937]

	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm: 8.21 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.51 (q, 1H, J=9.5 Hz), 4.0-4.2 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.9-3.3 (m, 7H), 2.6-2.9 (m, 3H), 1.7-2.2 (m, 6H), 1.24 (d, 3H, J=6.8 Hz). m/z: 569 $[M+H]^+$.
(1*rel* r 4*rel* r) N-[(1S)-1-[4-[(11-*rel* R)-4-클로로-11-메틸-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드	

[0938]

[0939] 실시예 217-218 CPD0072530/CPD0072531



[0940]

[0941] 단계 1. N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드

[0942] N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-테트라하이드로티오피란-4-카복사미드 (963 mg, 2.41 mmol)를 건조 메탄올 (4.8 mL)에 rt에서 용해시켰다. 암모늄 카바메이트 (395 mg, 4.81 mmol)를 첨가한 후, 아이오도벤젠 디아세테이트 (2.04 g, 6.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 10%의 MeOH) 및 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세토니트릴[+0.1%AcOH]:H_2O[+0.1%AcOH] 0:100 내지 100:0)로 정제하여, 표제물질(title) (378 mg, 36%)을 비율 6/4의 2 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. m/z: 427 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 6.65 - 6.19 (m, 1H), 3.86 - 3.46 (m, 1H), 3.21 - 2.97 (m, 5H), 2.92 - 2.59 (m, 3H), 2.13 - 1.91 (m, 4H).

[0943] 단계 2. (1*rel*-S,4*rel*-S)-N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-티안-4-카복사미드

[0944] N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드 (368 mg, 0.861 mmol) 및 파라포름알데히드 (59 mg, 1.89 mmol)를 포름산 (2.4 mL, 64.6 mmol)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 상을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질의 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 10%의 MeOH)로 정제하여, 표제 생성물 (107 mg, 35%)을 백색 고체 (컬럼에서 나오는 제1 부분입체이성질체, 주요 부분입체이성질체)로서 제공하였다. m/z: 441 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.18 (m, 2H), 6.62 - 6.20 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.20 - 2.96 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 4H).

[0945] (1*rel*-R,4*rel*-R)-N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-티안-4-카복사미드

[0946] 위와 동일한 정제로부터 화합물을 수득하였다 (107 mg, 26%). m/z: 441 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.23 (m, 2H), 6.63 - 6.22 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 4H).

[0947] **실시예 217 (CPD0072528)** 단계 3. (1*rel*-S,4*rel*-S)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드

[0948] 4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 (47 mg, 0.222 mmol), (1*rel*-S,4*rel*-S)-N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-티안-4-카복사미드 (99 mg, 0.222 mmol)를 현탁시키고, 세슘 카보네이트 (362 mg, 1.11 mmol)는 rt에서 N_2 분위기 하에서 건조 톨루엔 (1.1 mL) 중에 있다. 반응 혼합물을 N_2로 5 분 동안 버블링하였다. [1-(2-디페닐포스파닐-1-나프틸)-2-나프틸]-디페닐-포스판 (8.3 mg, 0.0133 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 버블링하였다. 디아세톡시팔라듐 (2.5 mg, 0.0111 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 5 분 동안 버블링하였다. 바이알을 캡핑하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 10%의 MeOH)로 정제하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (MeCN:H2O 0:100 내지 100:0)로 정제하여, 표제 화합물 (66 mg, 52%)을 황색 고체로서 제공하였다. m/z: 569 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (q, 1H, J=9.3 Hz), 3.71 (br dd, 2H,

J=3.9, 6.4 Hz), 3.10 (s, 7H), 2.92 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H).

[0949] **실시예 218 (CPD0072529)** 단계 3 비스. (1*rel*-R,4*rel*-R)-N-[(1S)-1-(4-{4-클로로-2,3,7,10-테트라아자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1-(메틸이미노)-1-옥소-1λ^{6}-티안-4-카복사미드

[0950] 4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.$0^{2,6}$]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔 (70 mg, 0.330 mmol), (1rel-R,4*rel*-R)-N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-메틸이미노-1-옥소-티안-4-카복사미드 (150 mg, 0.330 mmol) 및 세슘 카보네이트 (537 mg, 1.65 mmol)를 건조 톨루엔 (1.65 mL)에 rt에서 N_2 분위기 하에서 현탁시켰다. 반응 혼합물을 N_2로 5 분 동안 버블링하였다. [1-(2-디페닐포스파닐-1-나프틸)-2-나프틸]-디페닐-포스판 (12 mg, 0.0198 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 버블링하였다. 디아세톡시팔라듐 (3.7 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2로 5 분 동안 버블링하였다. 바이알을 캡핑하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 10%의 MeOH)로 정제하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세토니트릴/H_2O, 0:100 내지 100:0)로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체 (90 mg, 48%)로서 제공하였다. m/z: 569 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.31 (s, 7H), 2.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H).

[0951] **실시예 219-264**

[0952] **일반 절차 1**

[0953] 건조 1,4-디옥산 (2 M) 중 브로모-아릴 유도체 (1 mmol), 아미노-나프티리딘 중간체 (0.95 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)의 용액을, 질소로 5 분 동안 탈기한 후, Pd Xphos G2 (0.2 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 그런 다음, 완료 시 반응 혼합물을 100℃에서 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다 (3 회). 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을:

[0954] a) 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 0 내지 100%의 EtOAc)로 정제하였다

[0955] b) 이동상 70/30 (CO_2/ETOH+0.5% IPAM)으로 용리하는 Chiralpak IC 5 μm, 250 x 20 mm를 사용하여 키랄 분리를 수행하였다

[0956] **일반 절차 2**

[0957] 건조 1,4-디옥산 (2 M) 중 중간체 94 (1 mmol), 할로겐-나프티리딘 중간체 (1.1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)의 용액을 질소로 5 분 동안 탈기한 후, Pd Xphos G2 (0.02 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다.

[0958] **일반 절차 3**

[0959] 건조 DCM (0.1 M) 중 중간체 188-191, 194, 195 (1 mmol)의 용액에 TFA (1 mmol)를 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다 (2-4 시간). 반응이 완료되면, 이를 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하고 (3 회), 유기 상을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축하고:

[0960] a) 플래시 크로마토그래피로 정제하였다.

[0961] b) 20% MEOH+0.5% IPAM을 이용하는 AD 250x4.6 5 μm 컬럼 상에서 키랄 분리하였다.

[0962] **일반 절차 4**

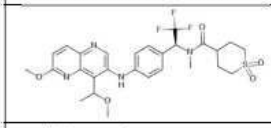
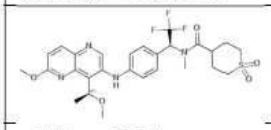
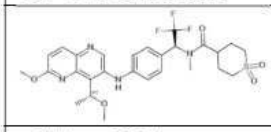
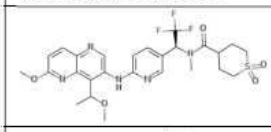
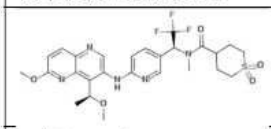
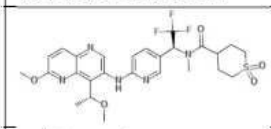
[0963] 중간체 167-170 (110 mg, 0.201 mmol)을 DCM (4 mL)에 용해시켰다. EtOAc (75%, 0.069 mL, 0.190 mmol) 중 *m*-CPBA의 0.5 M 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 이동상 75/25 (CO_2/EtOH)를 이용하는 Chiralpak IB (250 x 320 mm) 5 μm를 사용하는 키랄 분리로 정제하여, 표제 화합물을 제공하였다

[0964] **일반 절차 5**

[0965] 중간체 167-170 (1.33 g, 2.33 mmol) 및 암모늄 카바메이트 (2 mmol)를 메탄올 (1 M)에 rt에서 현탁시켰다. 아이오도벤젠 디아세테이트 (2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 상을 조합하고, 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하고, 무수 Na_2SO_4, 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 5%의 MeOH)로 정제한 다음, 역상 컬럼 크로마토그래피 (MeCN/H_2O, 0/100 내지 100/0)로 정제하여, 예상 화합물을 제공하였다.

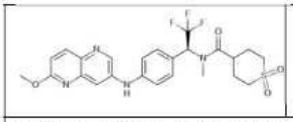
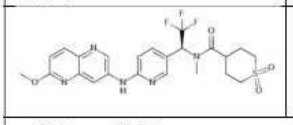
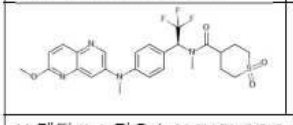
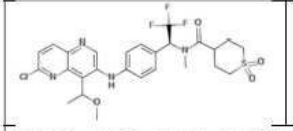
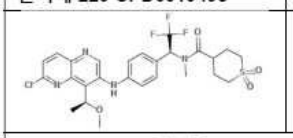
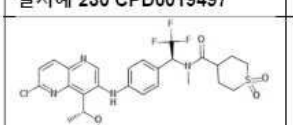
[0966] **일반 절차 6**

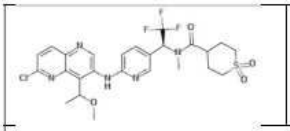
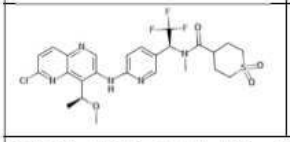
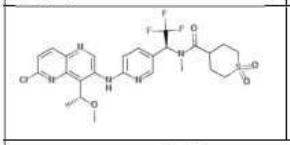
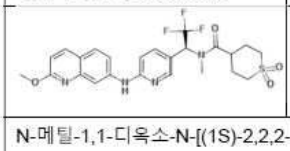
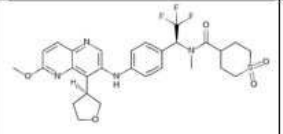
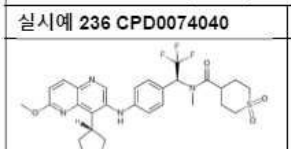
[0967] rt에서 질소 분위기 하에서 건조 DCM (0.2 M) 중 중간체 187 (1 mmol)의 용액에, TEA (20 mmol) 및 T3P - EtOAc 중 50% (10 mmol)를 첨가한 후, 상응하는 카복실산 (1.5 mmol)을 첨가하였다. 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM에 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하고 (2 회), 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 DCM 중 MeOH의 구배를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피하였다.

실시예 219 CPD0019079	절차 1a	중간체 86 및 157	수율 : 90%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.60 – 6.44 (m, 1H), 5.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.28 – 3.07 (m, 5H), 2.94 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.19 – 1.95 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z : 581 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(4-{[6-메톡시-4-(1-메톡시에틸)-1,5-나프티리딘-3-일]아미노}페닐)에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 220 CPD0019170	절차 1b	중간체 86 및 157	수율: 25%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76-8.78 (m, 1H), 8.16 (d, J=8.95 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 4H), 7.07 (d, J=8.95 Hz, 1H), 6.48 (q, J=9.19 Hz, 1H), 5.85 (q, J=6.60 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30-3.30 (m, 3H), 3.09-3.25 (m, 5H), 2.67-2.95 (m, 3H), 1.96-2.15 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.75 Hz, 3H). m/z : 581 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1*rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 221 CPD0019171	절차 1b	중간체 86 및 157	수율: 25%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 4H), 7.07 (d, J=8.95 Hz, 1H), 6.49 (q, J=9.24 Hz, 1H), 5.84 (q, J=6.65 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30-3.31 (m, 3H), 3.09-3.28 (m, 5H), 2.93 (s, 2H), 1.97-2.14 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.60 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.60 Hz, 1H). m/z : 581 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1*rel* R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 222 CPD0019007	절차 1a	중간체 87 및 157	수율: 28%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 6.48-6.55 (m, 1H), 5.88 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.08-3.27 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.95-2.18 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 582.		
N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-(6-{[6-메톡시-4-(1-메톡시에틸)-1,5-나프티리딘-3-일]아미노}피리딘-3-yl)에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 223 CPD0018621	절차 1b	중간체 87 및 157	수율 : 40%
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.30 – 8.14 (m, 2H), 7.70 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.89 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30 – 3.06 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.18 – 1.93 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 582.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[6-({6-메톡시-4-[(1*rel* R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)피리딘-3-일]에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 224 CPD0019006	절차 1b	중간체 87 및 157	수율 : 39%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46-9.49 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.16-8.21 (m, 2H), 7.69 (dd, J=2.27, 8.73 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.51 (q, J=9.24 Hz, 1H), 5.88 (q, J=6.70 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.31-3.31 (m, 3H), 3.07-3.27 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.96-2.13 (m, 4H), 1.51 (d, J=6.75 Hz, 3H). m/z $[M+H]^+$ 582.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[6-({6-메톡시-4-[(1*rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)피리딘-3-일]에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 225 CPD0018619	절차 2	중간체 161 및 94	수율 : 39%

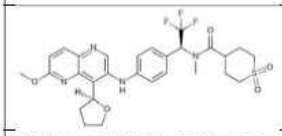
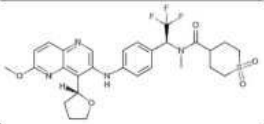
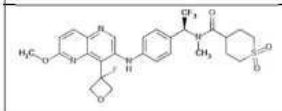
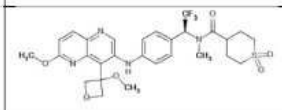
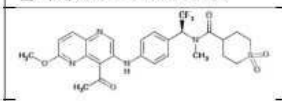
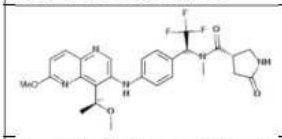
[0968]

[0969]

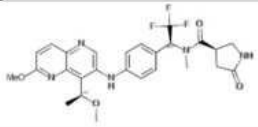
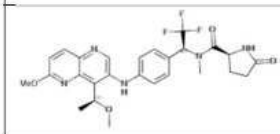
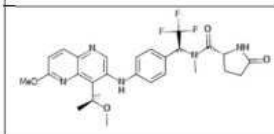
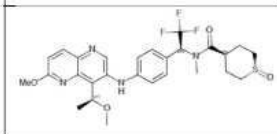
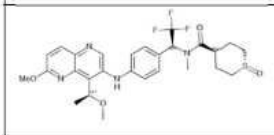
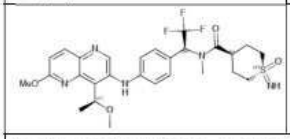
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.49 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=5.58 Hz, 4 H) 6.97 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 6.45 - 6.54 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.03 - 3.25 (m, 4 H) 2.94 (s, 3 H) 1.84 - 2.24 (m, 4 H). m/z: 523 $[M+H]^+$		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[(6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일)아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 226 CPD0018620	절차 1a	중간체 163 및 87	수율 : 42%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.06-3.29 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.93-2.26 (m, 4H). m/z: 524 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-{6-[(6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일)아미노]피리딘-3-일}에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 227 CPD0021585	절차 1a	중간체 165 및 86	수율 : 70%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.21 (m, 4H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.13 (br s, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.15 – 1.94 (m, 4H). m/z: 537 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-{4-[(6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일)(메틸)아미노]페닐}에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 228 CPD0019496	절차 1a	중간체 166 및 86	수율 : 20%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1 H) 8.34 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 8.21 (m, J=0.60 Hz, 1 H) 0.00 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.26 - 7.43 (m, 4 H) 6.47 - 6.55 (m, 1 H) 5.61 - 5.84 (m, 1 H) 3.31 (br s, 3 H) 3.07 -3.28 (m, 5 H) 2.93 (s, 3 H) 1.84 - 2.20 (m, 4 H) 1.50 (d, J=6.60 Hz, 3 H). m/z: 585 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-(4-{[6-클로로-4-(1-메톡시에틸)-1,5-나프티리딘-3-일]아미노}페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 229 CPD0019498	절차 1b	중간체 166 및 86	수율 : 3.1%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.66 Hz, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.66 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 4H), 6.50 (q, J=9.44 Hz, 1H), 5.75 (q, J=6.70 Hz, 1H), 3.31-3.33 (m, 3H), 3.09-3.28 (m, 6H), 2.93 (s, 2H), 1.98-2.13 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.75 Hz, 3H). m/z: 585 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-[4-({6-클로로-4-[(1*rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 230 CPD0019497	절차 1b	중간체 166 및 86	수율 : 3.6%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.66 Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.66 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 4H), 6.51 (q, J=9.24 Hz, 1H), 5.75 (q, J=6.65 Hz, 1H), 3.30-3.32 (m, 3H), 3.09-3.28 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 1.97-2.14 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.75 Hz, 3H). m/z: 585 $[M+H]^+$		
N-[(1S)-1-[4-({6-클로로-4-[(1*rel* R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 231 CPD0019499	절차 1a	중간체 : 166 및 87	수율 : 21%

	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 5.79 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 4H), 3.23 – 3.04 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.24 – 1.88 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 586 $[M+H]^+$.		
N-[(1S)-1-(6-{[6-클로로-4-(1-메톡시에틸)-1,5-나프티리딘-3-일]아미노}피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 232 CPD0019500	절차 1b	중간체 : 166 및 87	수율 : 5 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.66 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=2.13, 8.73 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.66 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.66 Hz, 1H), 6.53 (q, J=9.15 Hz, 1H), 5.79 (q, J=6.75 Hz, 1H), 3.31-3.32 (m, 3H), 3.08-3.26 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.96-2.14 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.75 Hz, 3H). m/z: 586 $[M+H]^+$.		
N-[(1S)-1-[6-({6-클로로-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)피리딘-3-일]-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 233 CPD0019501	절차 1b	중간체 : 166 및 87	수율 4.7 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.66 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=2.27, 8.58 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.66 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.16-6.57 (m, 1H), 5.79 (q, J=6.75 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.08-3.26 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 1.96-2.15 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.75 Hz, 3H). m/z: 586 $[M+H]^+$.		
N-[(1S)-1-[6-({6-클로로-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)피리딘-3-일]-2,2,2-트리플루오로에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 234 CPD0019078	절차 1a	중간체 86	수율 99 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 - 8.87 (m, 1 H) 8.04 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 4 H) 7.17 (dd, J=8.66, 2.35 Hz, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 1 H) 6.41 - 6.55 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.07 - 3.29 (m, 5 H) 2.93 (s, 3 H) 1.89 - 2.25 (m, 4 H). m/z: 522 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-{4-[(2-메톡시퀴놀린-7-일)아미노]페닐}에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 235 CPD0074039	절차 1b	중간체 155 및 174	수율 13 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d,J= 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d,J= 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d,J= 9.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.43 (q,J= 9.3 Hz, 1H), 4.32 (dd,J= 8.6, 7.6 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (dd,J= 8.4, 7.5 Hz, 1H), 3.86 (q,J= 7.7 Hz, 1H), 3.28 – 3.13 (m, 3H), 3.13 – 3.07 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.72 (dq,J= 11.4, 8.5 Hz, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 4H). m/z: 593 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(3*rel*-R)-테트라하이드로퓨란-3-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 236 CPD0074040	절차 1b	중간체 155 및 174	수율 11 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.05-6.50 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06-3.28 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.69-2.79 (m, 1H), 1.97-2.20 (m, 5H). m/z: 593 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(3*rel*-S)-테트라하이드로퓨란-3-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			

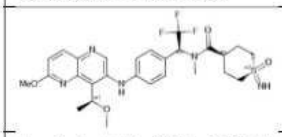
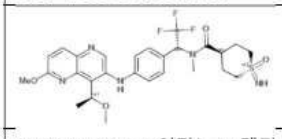
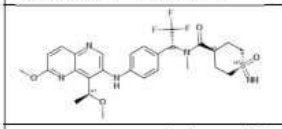
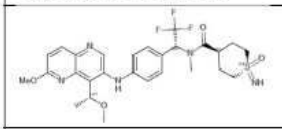
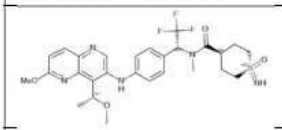
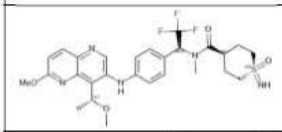
[0970]

실시예 237 CPD0074043	절차 2	중간체: 94 및 176	수율 7 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.9-8.5 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 4H), 7.09 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 6.46 (q, 1H, *J*=9.2 Hz),6.00 (dd, 1H, *J*=6.7, 9.7 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.0-3.3 (m, 5H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 7H). m/z: 593 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(2 *rel*-R)-테트라하이드로퓨란-2-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 238 CPD0074044	절차 2	중간체: 94 및 176	수율: 9%
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.74 (s, 1H), 7.9-8.5 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 4H), 7.09 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.46 (q, 1H, J=9.2 Hz), 6.00 (dd, 1H J=6.7, 9.7 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.0-3.3 (m, 5H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 7H). m/z: 593 $[M+H]^+$.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(2 *rel*-S)-테트라하이드로퓨란-2-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 239 CPD0076413	절차 2	중간체: 94 및 179	수율: 11 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.52 – 6.10 (m, 1H), 5.24 – 5.04 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.28 – 3.00 (m, 5H), 2.96 – 2.64 (m, 3H), 2.21 – 1.93 (m, 4H). m/z: 597 [M+H]+.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[4-(3-플루오로옥세탄-3-일)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 240 CPD0076414	절차 2	중간체: 94 및 178	수율: 10 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.96 - 2.13 (m, 4 H) 2.93 (s, 3 H) 3.08 - 3.29 (m, 8 H) 3.97 (s, 3 H) 4.96 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 5.03 (br d, J=6.85 Hz, 2 H) 6.08 - 6.50 (m, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 3 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 8.23 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H). m/z: 609 [M+H]+.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-(3-메톡시옥세탄-3-일)-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드			
실시예 241 CPD0077097	절차 2	중간체: 94 및 185	수율: 13 %
	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.58 – 6.12 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.26 – 3.07 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.18 – 1.92 (m, 4H). m/z: 565 [M+H]+.		
N-[(1S)-1-[4-[(4-아세틸-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일)아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 242 CPD0074550	절차 3b	중간체 188	수율: 5 %
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.09-6.56 (m, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70-3.87 (m, 1H), 3.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.29 (br s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 532 [M+H]+.		
(3 *rel* S)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 243 CPD0074562	절차 3b	중간체 188	수율: 11 %

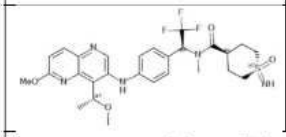
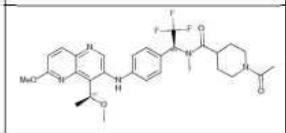
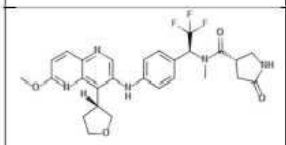
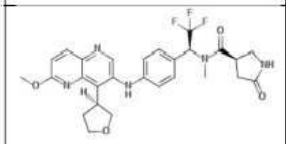
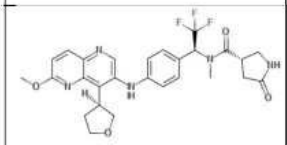
[0971]

	^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz) δ 8.6-8.9 (m, 1H), 8.16 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H), 7.07 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.48 (q, 1H, J=9.2 Hz), 5.84 (q, 1H, J=6.7 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 5H), 2.7-3.0 (m, 3H), 2.50 (td, 1H, J=1.8, 3.6 Hz), 2.28 (dd, 1H, J=6.8, 16.5 Hz), 1.50 (d, 3H, J=6.7 Hz). m/z: 532 [M+H]+.		
(3 *rel* R)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 244 CPD0075580	절차 3a	중간체 191	수율: 48 %
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.47 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.77-5.95 (m, 1H), 4.58-4.74 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H). m/z: 532 $[M+H]^+$.		
(2 *rel* S)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드			
실시예 245 CPD0075581	절차 3a	중간체 190	수율: 56 %
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23-7.41 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10-6.48 (m, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.08-2.26 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 532 $[M+H]^+$.		
(2 *rel* R)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드			
실시예 246 CPD0072935	절차 4	중간체 167	수율: 36%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.07 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.48 (q, 1H, J=9.2 Hz), 5.84 (q, 1H, J=6.7 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.30 (d, 5H, J=1.6 Hz), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.50 (d, 3H, J=6.7 Hz). m/z: 565 $[M+H]^+$.		
(1*rel*-s,4*rel*-s)-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ⁴-티안-4-카복사미드			
실시예 247 CPD0072936	절차 4	중간체 167	수율: 15%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.07 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.51 (br d, 1H, J=9.5 Hz), 6.1-6.3 (m, 1H), 5.85 (q, 1H, J=6.7 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.51 (d, 3H, J=6.7 Hz). m/z: 565 $[M+H]^+$.		
(1*rel*-r,4*rel*-r)-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ⁴-티안-4-카복사미드			
실시예 248 CPD0073129	절차 5	중간체 167	수율: 36%
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.15-8.17 (m, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.22-7.41 (m, 4H), 7.06-7.09 (m, J = 8.9 Hz, 1H), 6.14-6.55 (m, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 3H), 2.99-3.16 (m, 5H), 2.66-2.96 (m, 3H), 1.87-2.14 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-s,4*rel*-s)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			

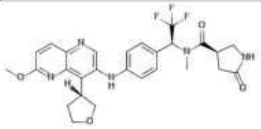
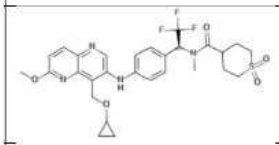
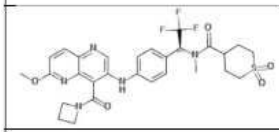
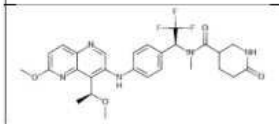
[0972]

실시예 249 CPD0073130	절차 5	중간체 167	수율: 9 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.17-7.39 (m, 4H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.29-3.30 (m, 3H), 3.01-3.21 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.93-2.11 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-r,4*rel*-r)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 250 CPD0077187	절차 5	중간체 169	수율: 21 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.77-8.78 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.17-7.39 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.11-6.60 (m, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.96-3.20 (m, 5H), 2.89-2.96 (m, 3H), 1.85-2.14 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-s,4*rel*-s)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 251 CPD0077186	절차 5	중간체 169	수율: 36 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.21-7.36 (m, 4H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.14-6.53 (m, 1H), 5.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.00-4.02 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.97-3.24 (m, 5H), 2.89-2.95 (m, 3H), 1.91-2.16 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-r,4*rel*-s)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 252 CPD0077189	절차 5	중간체 170	수율: 26 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.71-8.85 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.19-7.40 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.50 (br q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.97-3.19 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.92-2.16 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-s,4*rel*-s)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 253 CPD0077188	절차 5	중간체 170	수율: 27 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600 MHz): δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.18-7.38 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.49 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.48 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.00-3.24 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.91-2.19 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-r,4*rel*-r)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 254 CPD0075763	절차 5	중간체 168	수율: 26 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.4-6.6 (m, 1H), 5.85 (q, 1H, J=6.7 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.0-3.2 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.51 (d, 3H, J=6.8 Hz). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-s,4*rel*-s)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			

[0973]

실시예 **255 CPD0075764**	절차 5	중간체 168	수율: 32 %
	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.08 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 6.49 (q, 1H, *J*=9.4 Hz), 5.85 (q, 1H, *J*=6.6 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.3-3.4 (m, 3H), 3.0-3.2 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 4H), 1.51 (d, 3H, *J*=6.8 Hz). m/z: 580 $[M+H]^+$.		
(1 *rel*-r,4*rel*-r)-1-이미노-N-메틸-1-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({6-메톡시-4-[(1 *rel*-R)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일}아미노)페닐]에틸]-1λ^6-티안-4-카복사미드			
실시예 256 CPD0074559	절차 6	중간체 187	수율: 59%
	1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22-7.37 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.85 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.99-3.20 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.34-1.77 (m, 7H). m/z: 574 [M+H]+.		
1-아세틸-N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피페리딘-4-카복사미드			
실시예 257 CPD0084142	절차 3a-b	중간체: 194	수율: 29.6%
	1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm: 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86-6.98 (m, 2H), 6.01-6.55 (m, 1H), 4.32 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.56 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 1H) m/z: 544.4 [M+H]+.		
(3*rel* S)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(3*rel* S)-테트라하이드로퓨란-3-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 258 CPD0084143	절차 3a-b	중간체: 194	수율: 28.7%
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm: 2.12 - 2.18 (m, 1 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 2.49 - 2.49 (m, 1 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.31 - 3.38 (m, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.70 - 3.76 (m, 1 H) 3.86 (q, J=7.73 Hz, 1 H) 3.91 - 3.95 (m, 1 H) 4.00 - 4.02 (m, 3 H) 4.08 - 4.17 (m, 2 H) 4.29 - 4.34 (m, 1 H) 6.43 (q, J=9.44 Hz, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 2 H) 7.14 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 7.22 (m, J=8.51 Hz, 2 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 8.19 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H). m/z: 544.4 [M+H]+.		
(3 *rel* R)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(3 *rel* R)-테트라하이드로퓨란-3-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 259 CPD0084144	절차 3a-b	중간체 195	수율: 29.1%
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ ppm 2.12 - 2.18 (m, 1 H) 2.33 - 2.43 (m, 2 H) 2.69 - 2.76 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.27 (dd, J=9.54, 5.87 Hz, 1 H) 3.53 - 3.59 (m, 1 H) 3.71 - 3.77 (m, 1 H) 3.86 (q, J=7.73 Hz, 1 H) 3.93 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 4.08 - 4.16 (m, 2 H) 4.32 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 6.40 - 6.46 (m, 1 H) 6.90 - 6.94 (m, 2 H) 7.14 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 7.22 (m, J=8.51 Hz, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 8.19 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 8.29 - 8.31 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H). m/z: 544.4 [M+H]+.		
(3 *rel* S)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(3 *rel* R)-테트라하이드로퓨란-3-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 260 CPD0082477	절차 3a-b	중간체 195	수율: 29.5%

[0974]

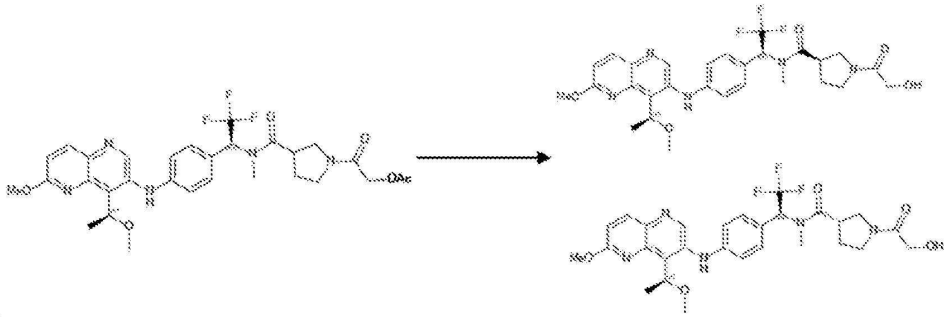
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm 2.13 - 2.19 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.52 - 2.53 (m, 1 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 3.31 - 3.34 (m, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.73 (tt, J=9.15, 6.40 Hz, 1 H) 3.84 - 4.04 (m, 5 H) 4.08 - 4.17 (m, 2 H) 4.31 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 6.43 (q, J=9.29 Hz, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 2 H) 7.14 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 7.22 (m, J=8.51 Hz, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 8.19 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H). m/z: 544.4 [M+H]+.		
(3 *rel* R)-N-메틸-5-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(3 *rel* S)-테트라하이드로퓨란-3-일]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 261 CPD0074048	절차 1	중간체 201 및 86	수율: 16.4%
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.0-8.3 (m, 2H), 6.9-7.5 (m, 5H), 6.47 (q, 1H, J=9.4 Hz), 5.13 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.40 (tt, 1H, J=2.9, 6.0 Hz), 3.0-3.3 (m, 5H), 2.6-3.0 (m, 3H), 1.8-2.3 (m, 4H), 0.3-0.6 (m, 4H). m/z: 593.4 [M+H]+.		
N-[(1S)-1-[4-[[4-(사이클로프로폭시메틸)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 262 CPD0074046	절차 2	중간체 203 및 94	수율: 34%
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.48 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (br s, 2H), 3.07-3.29 (m, 5H), 2.93 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 1.93-2.13 (m, 4H) m/z: 606.3 [M+H]+.		
N-[(1S)-1-[4-[[4-(아제티딘-1-카보닐)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 263 CPD0084918	절차 6	중간체 187	수율: 16.7
	^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.48 (br d, 1H, J=3.9 Hz), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.07 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.49 (quin, 1H, J=9.2 Hz), 5.85 (q, 1H, J=6.6 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.1-3.5 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.6-2.0 (m, 2H), 1.51 (d, 3H, J=6.8 Hz) m/z: 546 [M+H]+.		
N-메틸-6-옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피페리딘-3-카복사미드			

[0975]

[0976] **실시예 264** 1-(2-아미노아세틸)-N-[(1S)-1-[4-(4-클로로-2,3,7,10-테트라자트리사이클로[7.4.0.0^{2,6}]트리데카-1(9),3,5,7-테트라엔-10-일)페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-피롤리딘-3-카복사미드 **(CPD008491)**

[0977] 중간체 192 (95%, 400 mg, 0.771 mmol) 및 N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]글리신 (344 mg, 1.16 mmol)을 DCM-무수물 (8 mL)에 용해시킨 후, 피리딘 (0.25 mL, 3.08 mmol) 및 포스포릴 트리클로라이드 (0.11 mL, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반 상태로 두었다. 그 후, DCM (20 mL) 및 피페리딘 (2.0 mL, 20.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 20 분 동안 두었다. 반응 혼합물을 잘 증발시키고, 조질을 물 100% (0.1% AcOH 포함) 내지 아세토니트릴 100% (0.1% AcOH 포함)의 물/아세토니트릴의 구배를 사용하여 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 관련 분획을 조합하고, 농축하여, 표제 화합물 (124.2 mg, 29 % 수율)을 제공하였다. m/z [M+H]+ = 550.4. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ 8.31 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 3.3-3.9 (m, 7H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.7-3.0 (m, 3H), 1.8-2.3 (m, 4H), 1.62 (br d, 2H, J=9.8 Hz).

[0978] **실시예 265-266 CPD0075882/CPD0075883**



[0979]

[0980] THF (6 mL) 및 물 (6 mL) 중 중간체 193의 용액에 리튬 하이드록시 수화물 (32 mg, 0.754 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 DCM을 반응 혼합물에 첨가하였다. 수성 층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 마그네슘 설페이트 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 건조시키고, 조질을 용리액으로서 70/30헵탄/EtOH를 이용하는 Chiralcel OD-H (100 mm x 4.6) 5 μm 컬럼을 사용하여 키랄 크로마토그래피로 분리하였다.

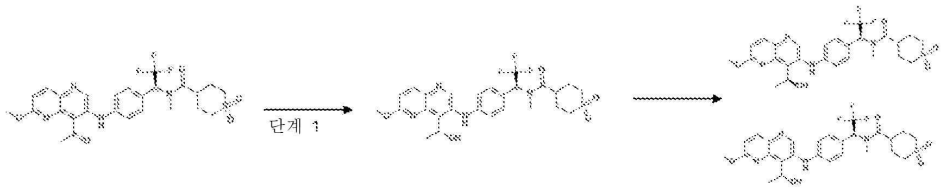
[0981] **실시예 265 CPD0075882** (3 *rel* S)-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S)-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드

[0982] 수율: 25%_^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm 8.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15-8.17 (m, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20-7.39 (m, 4H), 7.06-7.09 (m, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45-6.53 (m, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96-4.05 (m, 2H), 3.33-3.66 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.94 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.85 (br d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H). m/z: 574 [M+H]+.

[0983] **실시예 266 CPD0075883** (3 *rel* R)-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[6-메톡시-4-[(1 *rel* S-1-메톡시에틸]-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]피롤리딘-3-카복사미드

[0984] 수율: 35%. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ ppm 8.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15-8.17 (m, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20-7.39 (m, 4H), 7.06-7.09 (m, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45-6.53 (m, 1H), 5.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96-4.05 (m, 2H), 3.33-3.66 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.94 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.85 (br d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H). m/z: 574 [M+H]+.

[0985] **실시예 267-268 CPD0084255/CPD0084256**

[0986] 

[0987] 단계 1: N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[4-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드

[0988] 실시예 241 (85%, 500 mg, 0.75 mmol)을 건조 THF (7.5 mL)에 -78℃에서 N_2 분위기 하에서 현탁시켰다. THF (0.75 mL, 0.75 mmol) 중 1 M 리튬 트리{sec}-부틸보라누이드의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 N_2 분위기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt로 가온하도록 하고, 포화 수성 NH_4Cl (5 mL)을 첨가하였다. 3상 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, 생성된 2상 혼합물을 rt에서 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 수성 층을 단리하고, EtOAc (10 mL)로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 MeOH:DCM 0:100 내지 5:95)로 정제하여, 예상 생성물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하고, 이를 SFC80 Chiralpak AD-H 5 μm, 250 x 20 mm 이동상: CO2/(MeOH + 0.5% IPAm) 80/20으로 분리하였다.

[0989] **실시예 267 CPD0084255**

[0990] *N*-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[4-[(1*rel* S)-1-하이드록시에틸]-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드

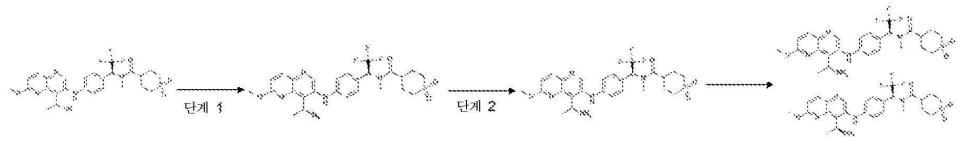
[0991] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 2.02 - 2.07 (m, 4 H) 2.92 (s, 3 H) 3.11 - 3.27 (m, 5 H) 4.00 (s, 3 H) 6.09 (m, 1 H) 6.25 (br s, 1 H) 6.47 (q, J=9.3 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.76 (s, 1 H). m/z; 567.4 [M+H]+

[0992] **실시예 268 CPD0084256**

[0993] *N*-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[4-[(1*rel* R)-1-하이드록시에틸]-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드

[0994] ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.46 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.91 - 2.19 (m, 4 H) 2.93 (s, 3 H) 3.07 - 3.28 (m, 5 H) 4.00 (s, 3 H) 6.04 - 6.21 (m, 1 H) 6.25 (br s, 1 H) 6.48 (q, J=9.29 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.95 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.15 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H). m/z; 567.4 [M+H]+

[0995] **실시예 269-270 CPD0084307/CPD0084308**

[0996] 

[0997] 단계 1: N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[4-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드

[0998] N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-[[4-(1-하이드록시에틸)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]에틸]티안-4-카복사미드 (534 mg, 0.924 mmol)를 건조 THF (9.2 mL)에 rt에서 N_2 분위기 하에서 현탁하였다. [아지도(페녹시)포스포릴]옥시벤젠 (0.41 mL, 1.85 mmol)을 첨가하고, 황색 현탁액을 rt에서 15 분 동안 교반하였다. 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀 (0.28 mL, 1.85 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물이 적색으로 변하였다. 적색 용액을 rt에서 4 시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가한 후, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 수성 상을 단리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헵탄 0:100 내지 80:20)로 정제하여, 표제 화합물 (313 mg, 56.7% 수율)을 제공하였다. m/z 592.5 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.51 - 6.09 (m, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.30 - 3.06 (m, 5H), 2.94 - 2.63 (m, 3H), 2.17 - 1.93 (m, 4H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0999] 단계 2:

[1000] N-[(1S)-1-[4-[[4-(1-아지도에틸)-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드 (99%, 310 mg, 0.519 mmol)를 THF (3 mL) 및 물 (0.3 mL)의 혼합물에 rt에서 용해시켰다. 트리페닐포스핀 (143 mg, 0.545 mmol)을 첨가하고, 황색 용액을 rt에서 4시간 동안, 80℃에서 3시간 동안 그리고 60℃에서 밤새 교반하였다.

[1001] 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 수성 상을 단리하고, DCM으로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:(DCM/MeOH 95/5) 100:0 내지 0:100)로 정제하여, 예상 생성물 (210 mg, 70.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. 키랄 분리를 Chiralcel AS-V 20 µm, 300 x 76.5 mm (이동상: 아세토니트릴 + 0.5% 이소프로필아민)에서 수행하였다

[1002] **실시예 269 CPD0084307**

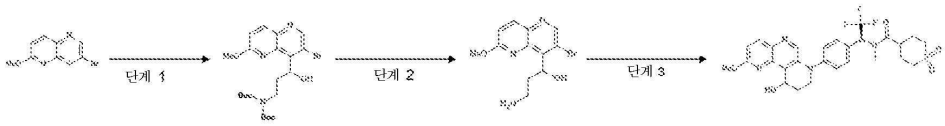
[1003] 황색 고체로서의 *N*-[(1*S*)-1-[4-[[4-[(1*rel* S)-1-아미노에틸]-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드 (90.9mg, 30.714% 수율). m/z 566.3 [M+H]+ ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm 9.38-10.52 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.46 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 5.35 (br q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.08-3.28 (m, 5H), 3.30 (br s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.93-2.23 (m, 4H), 1.45 (br d, J = 4.4 Hz, 3H)

[1004] **실시예 270 CPD0084308**

[1005] 황색 고체로서의 *N*-[(1*S*)-1-[4-[[4-[(1*rel* R)-1-아미노에틸]-6-메톡시-1,5-나프티리딘-3-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드 (80.6 mg, 27.5% 수율). m/z [M+H]+ = 566.3. ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz): δ ppm 9.47-10.66 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23-

7.36 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.08-6.59 (m, 1H), 5.29-5.45 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.08-3.28 (m, 5H), 3.30 (br s, 2H), 2.66-2.94 (m, 3H), 1.96-2.22 (m, 4H), 1.43 (br d, J = 6.2 Hz, 3H)

[1006] **실시예 271 EX00S72449**



[1007]

[1008] 단계 1: *Tert*-부틸 N-[3-(3-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)-3-하이드록시-프로필]-N-tert-부톡시카보닐-카바메이트

[1009] 건조 THF (42 mL) 중 7-브로모-2-메톡시-1,5-나프티리딘 (2.00 g, 8.37 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서, THF/톨루엔 (21 mL, 20.9 mmol) 중 1 M 리튬 클로로-(2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딜)마그네슘 클로라이드를 적가하였다. 30 분 후, tert-부틸 N-[(tert-부톡시)카보닐]-N-(3-옥소프로필)카바메이트 (96%, 5.4 mL, 15.1 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 4 시간 동안 유지하였다. 혼합물을 EtOAc에 붓고, 포화 NH_4Cl로 켄칭하였다. 그런 다음, 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO4 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헵탄 (0%의 EtOAc 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 예상 생성물 (1.47g, 32%)을 제공하였다. m/z: 512 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 8.31 (d,J= 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d,J= 9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

[1010] 단계 2: 3-아미노-1-(3-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)프로판-1-올

[1011] Tert-부틸 N-[3-(3-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)-3-하이드록시-프로필]-N-tert-부톡시카보닐-카바메이트 (80%, 46 mg, 0.0718 mmol)를 DCM (0.4 mL)에 용해시킨 다음, TFA (0.082 mL, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3 시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 역 플래시 컬럼 크로마토그래피 (MeCN/H2O, 0%의 MeCN 내지 100%의 MeCN)로 정제하여, 예상 생성물 (59 mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다. m/z: 312 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H).

[1012] **단계 3: 실시예 271** N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(10-하이드록시-2-메톡시-9,10-디하이드로-8H-피리도[2,3-f][1,7]나프티리딘-7-일)페닐]에틸]티안-4-카복사미드

[1013] [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;디사이클로헥실-[3-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 (467 mg, 0.594 mmol), 세슘 카보네이트 (1.55 g, 4.75 mmol) 및 3-아미노-1-(3-브로모-6-메톡시-1,5-나프티리딘-4-일)프로판-1-올 (97%, 382 mg, 1.19 mmol)을 건조 1,4-디옥산 (24 mL)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 중간체 86 (275 mg, 0.642 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (15 mL)로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc (0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (45 mg, 15%)을 제공하였다. m/z: 579 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-d6, 600 MHz): δ ppm 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.20-5.22 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 3H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.08-3.26 (m, 5H), 2.95 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.92-2.13 (m, 6H).

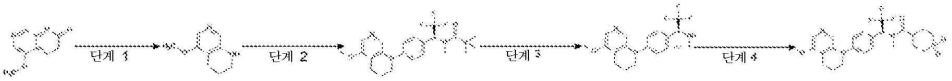
[1014] **실시예 272 CPD0072532** N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(2-메톡시-9,10-디하이드로-8H-피리도[2,3-f][1,7]나프티리딘-7-일)페닐]에틸]티안-4-카복사미드



[1015]

[1016] 건조 DCE (0.36 mL) 중 N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(10-하이드록시-2-메톡시-9,10-디하이드로-8H-피리도[2,3-f][1,7]나프티리딘-7-일)페닐]에틸]티안-4-카복사미드 (84%, 50 mg, 0.0726 mmol)에 이어서, 트리에틸실란 (99%, 0.11 mL, 0.690 mmol) 및 TFA (0.066 mL, 0.859 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 사이에 분배하였다. 유기 층을 수성 포화 수성 $NaHCO_3$, 염수로 2 회 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc (0% 내지 100%의 EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물 (24 mg, 54%)을 제공하였다. m/z: 563 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.38 (s, 4H), 6.96 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.54 (q, 1H, J=9.4 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.18 (br t, 7H, J=6.5 Hz), 2.94 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 6H).

[1017] **실시예 273 CPD0072532**



[1018]

[1019] 단계 1: 5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,7-나프티리딘

[1020] 건조 THF (30 mL) 중 5-메톡시-3,4-디하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온 (1.06 g, 5.97 mmol)의 용액에 2 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (6.0 mL, 11.9 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (4 mL), NaOH 4 N (4 mL) 및 H_2O (24 mL)로 적정하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반 상태로 둔 다음, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 5%의 MeOH)로 정제하여, 표제 화합물을 제공하였다. m/z: 165 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.48 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (dq, J = 5.8, 2.5 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.75 (dt, J = 11.9, 6.4 Hz, 2H).

[1021] 단계 2: N,2-디메틸-N-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1,7-나프티리딘-1-일)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드

[1022] N-[(1S)-1-(4-브로모페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N,2-디메틸-프로판-2-설핀아미드 (227 mg, 0.61 mmol), 5-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-1,7-나프티리딘 (100%, 100 mg, 0.61 mmol) 및 세슘 카보네이트 (397 mg, 1.22 mmol)의 용액을 N_2로 5 분 동안 탈기한 후, [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐 디사이클로헥실-[3-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 (24 mg, 0.030 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐 디사이클로헥실-[3-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 (24 mg, 0.0305 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl 사이에 분배하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc/MeOH, 0% 내지 100%의 EtOAc 및 최대 10%의 MeOH)로 정제하였다. *N*,2-디메틸-N-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1,7-나프티리딘-1-일)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 (67 mg, 23% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. m/z: 165 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, *J* = 26.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.52 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.90 (dt, *J* = 12.2, 6.7 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H).

[1023] 단계 3: (1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1,7-나프티리딘-1-일)페닐]-N-메틸-에탄아민 하이드로클로라이드

[1024] 에틸 아세테이트 (1.4 mL) 중 *N*,2-디메틸-N-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1,7-

나프티리딘-1-일)페닐]에틸]프로판-2-설핀아미드 (95%, 67 mg, 0.140 mmol)의 용액에 4 M 하이드로겐 클로라이드 (0.14 mL, 0.559 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여, 표제 화합물 생성물 (64, 113 % 수율)을 수득하였다. m/z: 165 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.99 (t, J = 5.4 Hz, 2H).

[1025] **실시예 273 CPD0021939** 단계 4: N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1,7-나프티리딘-1-일)페닐]에틸]티안-4-카복사미드

[1026] 건조 DCM (0.33 mL) 중 (1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-(5-메톡시-3,4-디하이드로-2H-1,7-나프티리딘-1-일)페닐]-N-메틸-에탄아민 하이드로클로라이드 (64 mg, 0.165 mmol) 및 테트라하이드로-2H-티오피란-4-카복실산 1,1-디옥사이드 (97%, 45 mg, 0.248 mmol)의 용액에 TEA (0.46 mL, 3.30 mmol)를 첨가한 후, T_3P (0.98 mL, 1.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 DCM 사이에 분배하, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0% 내지 15%의 MeOH)로 정제하고, 플래시 역 컬럼 크로마토그래피 (H_2O/MeCN, 0% 내지 100%의 MeCN)로 두 번째 정제하였다. m/z: 512 $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 4H), 6.5-6.6 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.1-3.4 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.65 (br t, 2H, J=6.6 Hz), 1.91 (s, 6H).

[1027] **실시예 274-291**

[1028] **절차 1**

[1029] 건조 1,4-디옥산 (0.05 M) 중 중간체 219 또는 219-b (1 mmol), Br-아릴 유도체 (1.1 mmol) 및 세슘 카보네이트 (2 mmol)의 용액을 질소로 5 분 동안 탈기한 후, Pd XPhos G2 (0.2 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 그런 다음, LCMS가 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다.

[1030] a) 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 또는 DCM/MeOH)로 정제하였다

[1031] b) 조질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (H_2O/MeCN + 0.1% AcOH, 0% 내지 100%의 MeCN)로 정제하였다

[1032] c) 조질을 키랄 SFC로 정제하였다

[1033] **일반 절차 2**

[1034] DCM (0.1 M) 중 중간체 (1 mmol)의 교반된 용액에, TFA (20 mmol)를 첨가하고, 완료 시 반응 혼합물을 rt에서 교반하였다.

[1035] 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가로 켄칭하였다. 2상 혼합물을 rt에서 격렬하게 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헵탄, 0:100 내지 100:0)로 정제하였다

[1036] **일반 절차 3**

[1037] 중간체 228 (1 mmol)을 DCM (0.6 mL) 중 DCM (0.2 M), 카복실산 (1.2 mmol) 및 TEA (20 mmol)에 rt에서 용해시키고, T_3P- EtOAc 중 50% (10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가로 조심스럽게 켄칭하였다. 기체 방출이 중지된 후, 2상 혼합물을 물 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 층을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헵탄 또는 DCM /MeOH)로 정제하였다.

[1038] **절차 4**

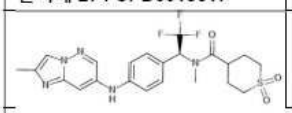
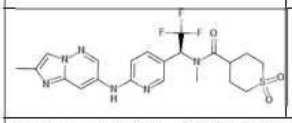
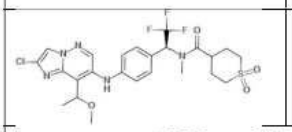
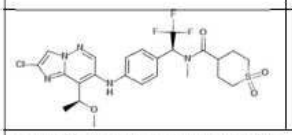
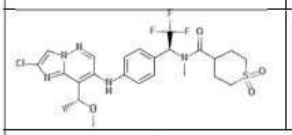
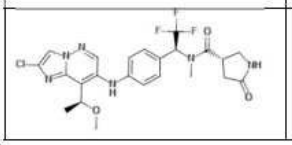
[1039] 중간체 223 (1 mmol)을 건조 MeOH (1 M)에 rt에서 용해시켰다. 황산 (0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 그리고 35℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 수성 상을 단리하고, EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헵탄 50:50 내지 100:0)로 정제하였다

[1040] **절차 5**

[1041] 중간체 234 (1 mmol)를 MeOH (0.5 M)에 rt에서 용해시키고, 암모니아 카르밤산 (2 mmol)을 첨가한 후, [아세톡시(페닐)-l^{3}-아이오다닐] 아세테이트 (2.5 mmol)를 첨가하고, 완료 시 현탁액을 rt에서 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM 0:100 내지 10:90)로 먼저 정제한 다음, 키랄 SFC로 분리하였다.

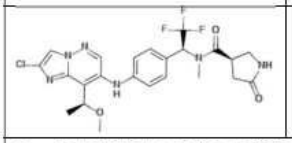
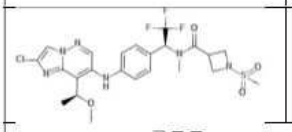
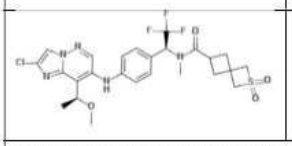
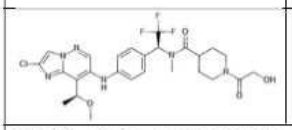
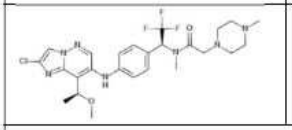
[1042] **절차 6**

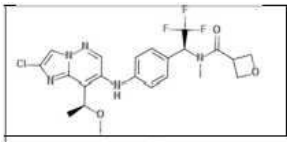
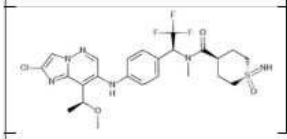
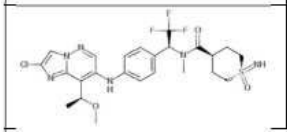
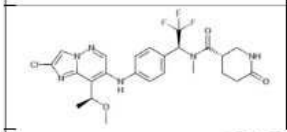
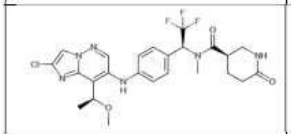
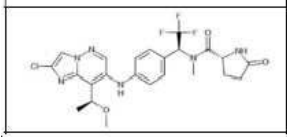
[1043] 중간체 237 (1 mmol)을 메탄올 (0.2 M)에 용해시킨 다음, K_2CO_3 (3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응물을 포화 수성 NH_4Cl로 0℃에서 켄칭하였다. DCM을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 NH_4Cl로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여, 잔류물을 제공하고, 이를 분취 키랄 SFC로 정제하였다

실시예 274 CPD0018617	절차 1 a-b	중간체: 212; 86	수율: 18%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 11.67-12.30 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.42-6.53 (m, 1H), 3.08-3.24 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.96-2.12 (m, 4H). m/z: 496 [M+H]+.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-[4-({2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일}아미노)페닐]에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 275 CPD0018618	절차 1 b	중간체 212; 87	수율: 12%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 – 6.47 (m, 1H), 3.30 – 3.06 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (dq, J = 26.8, 13.9, 12.6 Hz, 4H). m/z: 497 [M+H]+.		
N-메틸-1,1-디옥소-N-[(1*S*)-2,2,2-트리플루오로-1-[6-({2-메틸이미다조[1,2-b]피리다진-7-일}아미노)피리딘-3-일]에틸]-1λ⁶-티안-4-카복사미드			
실시예 276 CPD0072526	절차 1a	중간체 219-b; 86	수율: 44.9%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 8.48 (d, 1H, J=1.0 Hz), 8.29 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 6.47 (q, 1H, J=9.5 Hz), 5.08 (q, 1H, J=6.6 Hz), 3.0-3.6 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 4H), 1.54 (d, 3H, J=6.6 Hz). m/z: 574.2 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-(1-메톡시에틸)이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 277 CPD0072849	절차 1a	중간체 219-b; 86	수율: 10.8%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 8.47-8.48 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 7.09-7.38 (m, 4H), 6.47 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.09-3.27 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 1.97-2.13 (m, 4H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H). m/z: 574.2 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 278 CPD0072850	절차 1a-c	중간체 219-b; 86	수율: 11.3%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00-8.04 (m, 1H), 7.12-7.36 (m, 4H), 6.47 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.06-3.28 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 1.94-2.17 (m, 4H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). m/z: 574.2 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*R*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 279 CPD0082468	절차 2	중간체 230	수율: 77.4%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.59 – 6.02 (m, 1H), 5.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.69 (m, 1H), 3.52 – 3.32 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95 – 2.66 (m, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 16.6, 6.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H). m/z: 525 [M+H]+.		

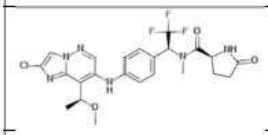
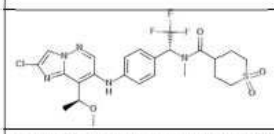
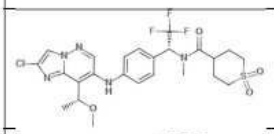
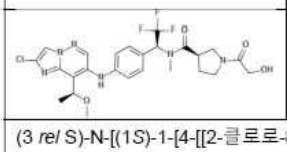
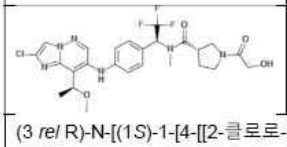
[1044]

[1045]

(3 *rel R*)-N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 280 CPD0082467	절차 2	중간체 229	수율: 72.9%
	1H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 1.53 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.31 - 2.45 (m, 2 H) 2.87 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.27 (dd, J=9.46, 5.65 Hz, 1 H) 3.57 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 3.67 - 4.11 (m, 1 H) 5.08 (q, J=6.60 Hz, 1 H) 6.47 (q, J=9.29 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=8.36 Hz, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H). m/z: 525 [M+H]+.		
(3 *rel* S)-N-[(1S)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 281 CPD0084936	절차 3	중간체 228	수율: 75.1%
	1H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 8.4-8.5 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 6.45 (q, 1H, J=9.3 Hz), 4.9-5.2 (m, 1H), 3.8-4.3 (m, 5H), 3.2-3.2 (m, 3H), 3.0-3.0 (m, 3H), 2.7-2.8 (m, 3H), 1.54 (d, 3H, J=6.8 Hz). m/z: 575.3 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1-메틸설포닐-아제티딘-3-카복사미드			
실시예 282 CPD0084934	절차 3	중간체 228	수율: 85 %
	1H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz): δ ppm 8.47-8.48 (m, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.43 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.10-4.31 (m, 4H), 3.48 (quin, J = 8.5 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 3H). m/z: 586 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-2,2-디옥소-2λ6-티아스피로[3.3]헵탄-6-카복사미드			
실시예 283 CPD0084141	절차 6	중간체 223	수율: 81%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.0-7.4 (m, 4H), 6.48 (q, 1H, J=9.1 Hz), 5.08 (q, 1H, J=6.7 Hz), 4.49 (s, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 3.9-4.2 (m, 2H), 3.5-3.8 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03 (ddd, 2H, J=3.4, 7.6, 11.1 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 1H), 1.2-1.9 (m, 7H). m/z: 583 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸-피페리딘-4-카복사미드			
실시예 284 CPD0084933	절차 3	중간체 228	수율: 53.5%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 600 MHz) δ ppm 8.4-8.5 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 6.2-6.5 (m, 1H), 5.08 (d, 1H, J=6.7 Hz), 3.0-3.6 (m, 7H), 2.6-3.0 (m, 3H), 2.2-2.5 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 3H), 1.54 (d, 3H, J=6.7 Hz). m/z: 554 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드			
실시예 285 CPD0084935	절차 3	중간체 228	수율: 24 %

	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 1.53 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.60 - 4.81 (m, 4 H) 5.04 - 5.12 (m, 1 H) 6.43 - 6.50 (m, 1 H) 7.16 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H). m/z: 498 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-옥세탄-3-카복사미드			
실시예 286 CPD0082473	절차 5	중간체 234	수율: 27 %
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz): δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99-8.07 (m, 1H), 7.02-7.43 (m, 4H), 6.00-6.53 (m, 1H), 5.03-5.15 (m, 1H), 3.63-3.80 (m, 5H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 3H), 2.65-2.94 (m, 3H), 1.94-2.28 (m, 4H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H). m/z: 573 [M+H]+.		
(1*rel*-r,4*rel*-r) N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 287 CPD0082474	절차 5	중간체 234	수율: 14%
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz): δ (ppm) 8.46-8.48 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 7.13-7.39 (m, 4H), 6.09-6.53 (m, 1H), 5.02-5.15 (m, 1H), 3.42-3.62 (m, 5H), 3.18-3.28 (m, 4H), 2.67-2.95 (m, 3H), 1.99-2.22 (m, 4H), 1.49-1.58 (m, 3H). m/z: 573 [M+H]+.		
(1*rel*-s,4*rel*-s) N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-이미노-N-메틸-1-옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 288 CPD0082472	절차 1b-c	중간체 228 및 224	수율 31 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.54 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.74 - 1.96 (m, 2 H) 2.14 - 2.31 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.15 - 3.21 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.24 - 3.29 (m, 2 H) 5.09 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 6.21 - 6.54 (m, 1 H) 7.17 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.23 - 7.41 (m, 2 H) 7.49 (br s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H). m/z :539 [M+H]+.		
(3 *rel R*)-N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-6-옥소-피페리딘-3-카복사미드			
실시예 289 CPD0082471	절차 1b-c	중간체 228 및 224	수율: 34 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.54 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.71 - 2.03 (m, 2 H) 2.14 - 2.33 (m, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 3.12 - 3.22 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 5.01 - 5.17 (m, 1 H) 6.20 - 6.59 (m, 1 H) 7.16 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.48 (br d, J=2.69 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H). m/z: 539 [M+H]+.		
(3 *rel* S)-N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-6-옥소-피페리딘-3-카복사미드			
실시예 290 CPD0082469	절차 2	중간체 231	수율: 69%
	1H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 1.54 (d, J=6.85 Hz, 4 H) 1.73 - 1.95 (m, 1 H) 2.08 - 2.23 (m, 2 H) 2.90 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 4.66 (dd, J=9.29, 4.16 Hz, 1 H) 4.96 - 5.14 (m, 1 H) 6.45 (q, J=9.21 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.29 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.80 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H). m/z: 525 [M+H]+.		

[1046]

(2*R*)-N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복사미드			
실시예 291 CPD0082470	절차	중간체 232	수율: 93 %
	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 500 MHz) δ ppm 1.54 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.70 - 1.90 (m, 1 H) 2.05 - 2.26 (m, 2 H) 2.32 - 2.42 (m, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 4.65 (dd, J=8.80, 3.91 Hz, 1 H) 5.08 (q, J=6.60 Hz, 1 H) 6.42 (q, J=9.37 Hz, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H). m/z: 525 [M+H]+		
(2*S*)-N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-5-옥소-피롤리딘-2-카복사미드			
실시예 292 CPD0084508	절차 1b	중간체 219-	수율: 20 %
	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.20 – 1.92 (m, 4H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H) m/z: 575 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 293 CPD0084509	절차 1b-c	중간체 219-b 및	수율: 35 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.53 – 8.46 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.23 – 3.21 (m, 3H), 3.21 – 3.05 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.18 – 1.89 (m, 4H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H). m/z: 575 [M+H]+.		
N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*R*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-N-메틸-1,1-디옥소-티안-4-카복사미드			
실시예 294 CPD0084139	절차 6	중간체 237	수율: 22 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.48 (m, 1 H), 8.29 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.27 (m, 4 H), 6.48 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 5.09 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 4.54 (q, J=5.6 Hz, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 3.50 (m, 5 H), 3.22 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.07 (s, 2 H), 1.54 (d, J=6.6 Hz, 3 H) m/z: 569 [M+H]+.		
(3 *rel* S)-N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸-피롤리딘-3-카복사미드			
실시예 295 CPD0084130	절차 6	중간체 237	수율: 16 %
	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.48 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.29 (m, 4 H), 6.34 (m, 1 H), 5.09 (q, J=6.8 Hz, 1 H), 4.55 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 4.00 (m, 2 H), 3.61 (m, 5 H), 3.22 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.01 (m, 2 H), 1.54 (d, J=6.6 Hz, 3 H). m/z: 569 [M+H]+.		
(3 *rel* R)-N-[(1*S*)-1-[4-[[2-클로로-8-[(1*S*)-1-메톡시에틸]이미다조[1,2-b]피리다진-7-일]아미노]페닐]-2,2,2-트리플루오로-에틸]-1-(2-하이드록시아세틸)-N-메틸-피롤리딘-3-카복사미드			

[1047]

[1048] **실시예 296** - 생물학적 검정

[1049] **MALT-1 억제 검정**

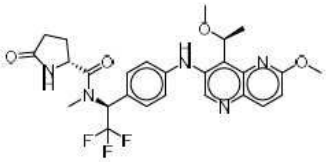
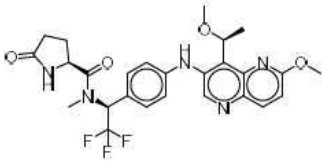
[1050] MALT-1 파라카스파제 활성을 형광 기질 Ac-LRSR-Rh110-DP (Biosantan GmbH로부터 구매함)를 사용하여 측정하였다. 펩티드-로다민 컨쥬게이트의 단백질분해 절단은 테스트 화합물에 의해 억제되는 로다민 형광의 증가를 초래하였다. 테스트 화합물을 일련의 10 세미-로그 단계 용량으로 DMSO에 희석하고, 15 nL의 각각의 화합물 용량을 384 웰 폴리프로필렌 플레이트 (HiBase 비-결합, Greiner Bio-One cat# 784900)에 분배하였다. 다른 모든 검정 구성요소를 다음으로 구성된 검정 완충액에서 적절한 작업 농도로 희석하였다: 200 mM Tris-HCl (pH 7.5; Sigma-Aldrich cat# T2663-1L), 0.1 mM EGTA (Sigma-Aldrich cat#E3889-10G), 0.05% CHAPS - Sigma-Aldrich cat#C9426-1G), 1 mM TCEP (Sigma-Aldrich cat#646547-10x1mL), 0.8 M 소듐 시트레이트 (Sigma-Aldrich cat#S1804-500G). 재조합 인간 MALT-1 (아미노산 340-824, 수탁 NP_006776.1)을 화합물 용량에 첨가하고, rt에서 40 분 동안 평형화하였다. 기질을 첨가하여 반응을 개시하였다. MALT-1 및 기질의 최종 농도는 각각 3 nM 및 10 μM이었다. 반응물을 25℃에서 60 분 동안 어두운 곳에서 항온처리하였다. 형광을 485 nM에서 여기 및 520 nM에서 방출, 11.8 mm의 초점 높이, 20 회 플래시, 300의 이득에 대한 광학 설정을 갖는 PHERAstar FSX 플레이트 판독기(BMG LABTECH)에서 측정하였다. 억제 값 퍼센트를 상이한 용량에서의 상대적 형광 유닛으로부터 계산하고 IC50 값을 결정하기 위해 4-파라미터 로지스틱 곡선에 피팅하였다 (표 1 참고).

[1051] **이펙터 기억 T 세포 IL-2 방출 검정**

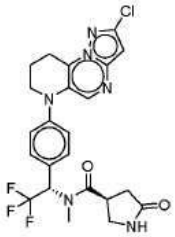
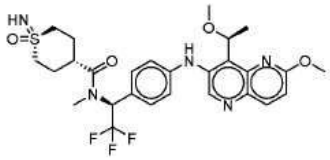
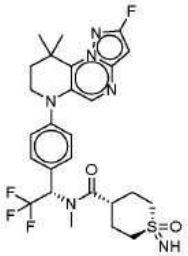
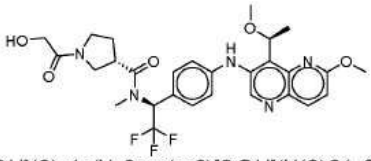
[1052] T 세포에서 NFκB 시그널링의 테스트 화합물-매개된 억제를 처리 및 자극 시 인간 이펙터 기억 T 세포 (TEM)에 의한 IL-2 분비의 정량화에 의해 판정하였다. 인간 TEM 세포를 프랑스 혈액 은행으로부터 수득된 건강한 공여자의 버피 코트로부터 단리하였다. 먼저, 400 × g에서 20 분 동안 Pancoll (PAN BIOTECH, cat#P04-60500) 밀도 구배 원심분리에 의해 DPBS (Gibco, cat# 14190-094)로 1:1로 희석된 버피 코트로부터 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 정제하였다. TEM 세포를 제조업체의 지침에 따라 인간 CD4+ 이펙터 기억 T 세포 단리 키트 (Miltenyi, cat#130-094-125)를 사용하여 음성 면역-자기 세포 분류에 의해 추가로 강화하였다. 3 × 10E6 정제된 TEM 세포의 분취량을 사용할 때까지 기체 상 질소에서 Cryo-SFM 배지 (PromoCell, cat#C-29912)에 냉동 보관하였다. 세포 순도를 사전에 단클론 항체인 항-CD4-PerCP-Cy5.5 (BD Pharmigen, cat#332772), 항-CD8-V500 (BD Biosciences, cat#561617), 항-CD14-퍼시픽 블루 (Biolegend, cat#325616), 항-CD45 RA-FITC (Biolegend, cat#304106) 및 항-CCR7-APC (CD4+ 이펙터 기억 T 세포 단리 키트 중, Miltenyi, cat#130-094-125)로 표지된 200,000 개의 PFA-고정 세포의 유세포 분석법 분석으로 확인하였다.

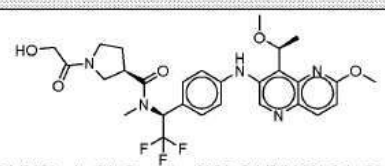
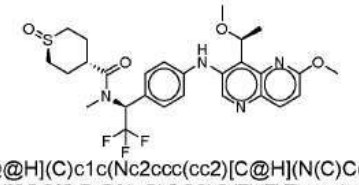
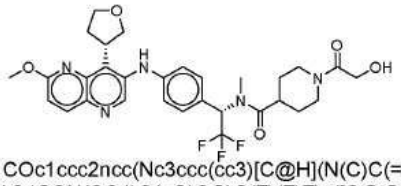
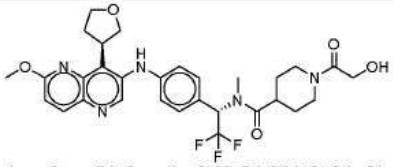
[1053] TEM 세포를 다음으로 구성된 완전한 RPMI 배지에 재현탁하였다: RPMI 1640 (Gibco, cat#31870-025), 10 % 열 비활성화 태아 소 혈청 (Sigma, cat#F7524), 2 mM GlutaMAX (Gibco, cat#35050-038), 1 mM 소듐 피루베이트 100X (Gibco, cat#11360-039), 1% MEM 비-필수 아미노산 용액 (Gibco, cat#11140-035) 및 100 U/mL 페니실린, 100 μg/mL 스트렙토마이신 (Sigma-Aldrich, cat#11074440001). 웰당 5,000 개의 세포를 평평하고 투명한 바닥 384 웰 플레이트 (Corning, cat# 3770)에 플레이팅하였다. 5,000 개의 다이나비즈 인간 T-활성화제 CD3/CD28 (Gibco, cat#11132D)을 세포 자극을 위해 각각의 웰에 첨가하였다. 마지막으로, 일련의 세미-로그 단계 희석에 의해 원래 DMSO에서 제조된 10 회의 용량의 테스트 화합물을 삼중 웰의 세포에 첨가하였다. 웰의 최종 DMSO 농도는 100 μL 완전 배지의 총 부피에서 0.1%였다. 플레이트를 24 시간 동안 37℃, 5% CO_2 분위기 하에 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포 현탁액을 400 × g에서 원심분리하고, 배양 상청액을 회수하고, -80℃에서 저장하였다. 고정가능한 생존력 염료 eFluor 780 (Invitrogen, cat# 65-0865-14)으로 세포를 염색한 후 유세포 분석기로 세포 생존력을 판정하였다. HTRF 인간 IL-2 검출 키트 (Cisbio, cat# 62HIL02PEH)를 사용하여 세포 상청액에서 IL-2 수준을 결정하였다. 상이한 화합물 용량에서의 IL-2 데이터를 4-파라미터 로지스틱 곡선에 피팅하여, 각각의 실험에서 관찰된 최대 IL-2 수준의 50% 감소를 야기하는 화합물 농도에 상응하는 IC_{50} 값을 결정하였다. IL-2 감소의 원인으로서 세포독성을 배제하기 위해 생존력 데이터를 유사하게 분석하였다 (표 1 참고).

[1054]

화합물 참고	구조	MALT-1 IC50 [nM]	CD4TC IL2 IC50 [nm]
CPD0084141	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCN(CC3)C(=O)CO)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	43	-
CPD0084140	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CCN(C3)C(=O)CO)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	45	-
CPD0075581	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CCC(=O)N3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	37	29
CPD0075580	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CCC(=O)N3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	47	35

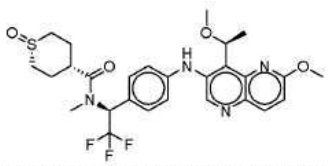
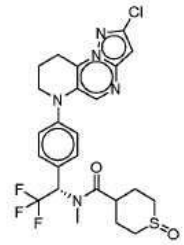
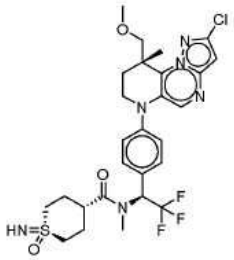
[1055]

CPD0073565	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CNC(=O)C5	43	101
CPD0073130	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc	61	24
CPD0072783	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4ccF)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=N)(=O)CC5	63	114
CPD0075882	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CCN(C3)C(=O)CO)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	64	40

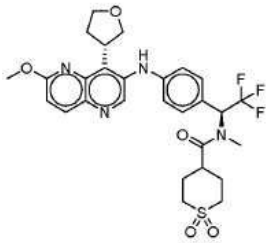
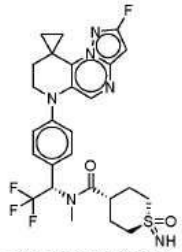
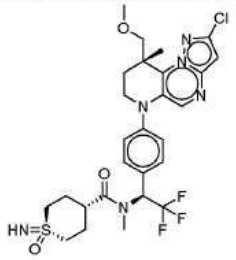
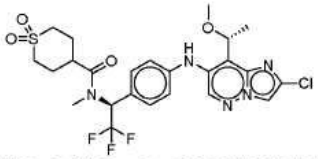
CPD0073129	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	64	36
CPD0075883	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CCN(C3)C(=O)CO)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	52	47
CPD0072936	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	68	17
CPD0082482	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCN(CC4)C(=O)CO)C(F)(F)F)c([C@@H]5CCOC5)c2n1	72	.
CPD0082481	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCN(CC4)C(=O)CO)C(F)(F)F)c([C@H]5CCOC5)c2n1	73	.

[1056]

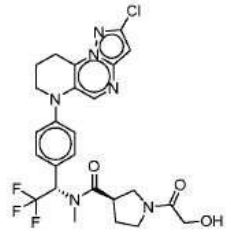
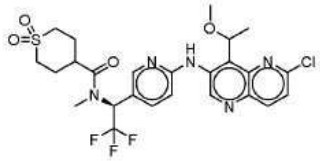
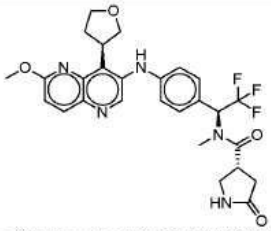
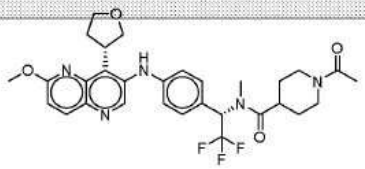
[1057]

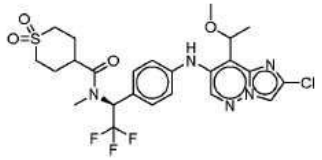
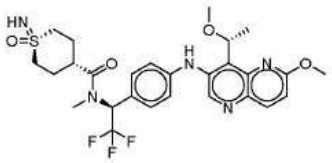
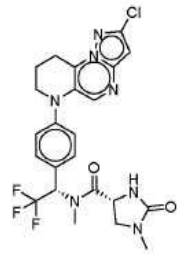
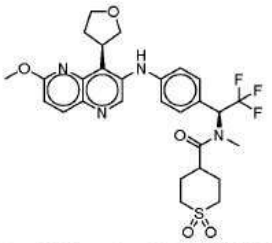
CPD0072935	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	75	34
CPD0019481	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)CC5	76	86
CPD0084139	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CCN(C3)C(=O)CO)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	52	
CPD0073133	 COC[C@@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	81	64

[1058]

CPD0074040	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c([C@@H]5CCOC5)c2n1	83	33
CPD0072853	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(F)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@@](=N)(=O)CC6	23	62
CPD0073134	 COC[C@@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	85	57
CPD0072850	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	43	114

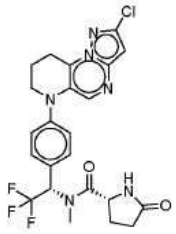
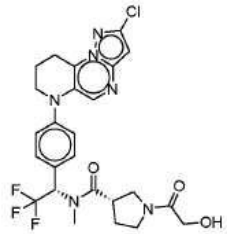
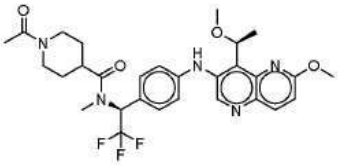
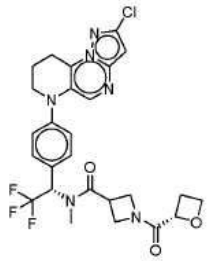
[1059]

CPD0073976	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCN(C5)C(=O)CO	57	149
CPD0019499	 COC(C)c1c(Nc2ccc(cn2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(Cl)nc14	80	190
CPD0084143	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]4CNC(=O)C4)C(F)(F)F)c([C@H]5CCOC5)c2n1	72	.
CPD0082480	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCN(CC4)C(=O)C)C(F)(F)F)c([C@@H]5CCOC5)c2n1	77	.

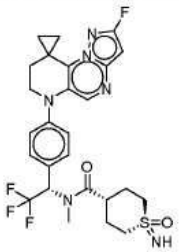
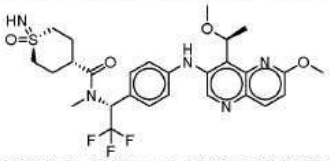
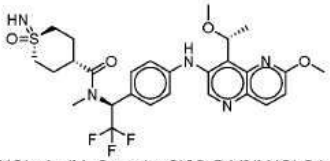
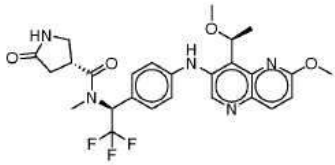
CPD0072526	 COC(C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	47	71
CPD0075564	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	89	175
CPD0075577	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CN(C)C(=O)N5	42	.
CPD0074039	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c([C@H]5CCOC5)c2n1	138	34

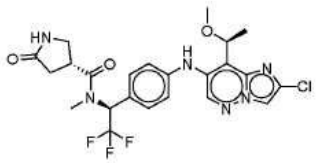
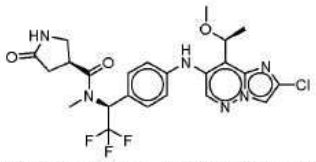
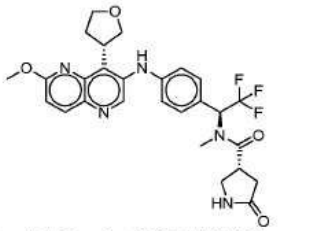
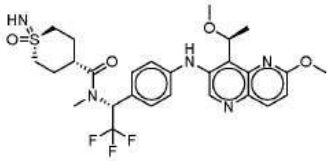
[1060]

[1061]

			
CPD0073567	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCC(=O)N5	35	119
			
CPD0073977	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCN(C5)C(=O)CO	39	115
			
CPD0074559	CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCN(CC3)C(=O)C)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	153	27
			
CPD0073563	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CN(C5)C(=O)[C@@H]6CCO6	62	269

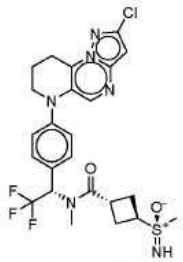
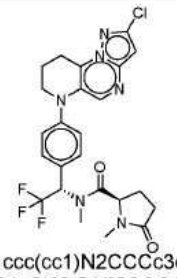
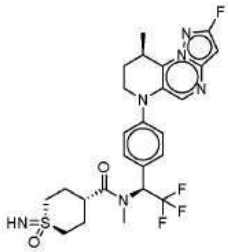
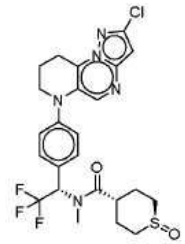
[1062]

CPD0072852	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(F)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@](=N)(=O)CC6	28	65
CPD0077186	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	126	158
CPD0075563	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	102	257
CPD0074562	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	79	68

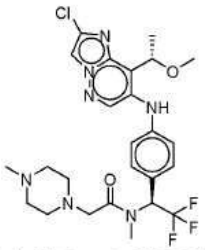
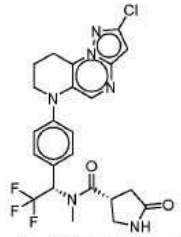
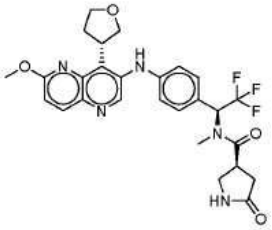
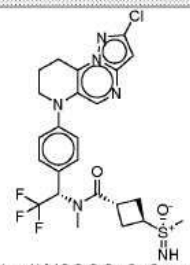
CPD0082467	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	42	.
CPD0082468	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	37	.
CPD0082477	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]4CNC(=O)C4)C(F)(F)F)c([C@@H]5CCOC5)c2n1	41	.
CPD0077187	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@@H](N(C)C(=Oc4ccc(OC	117	209

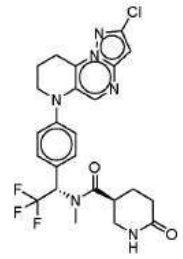
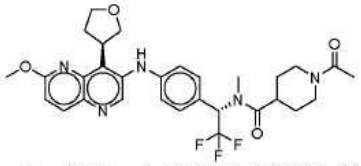
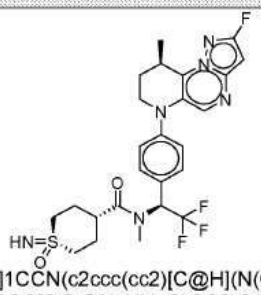
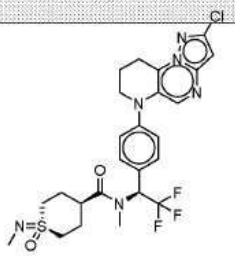
[1063]

[1064]

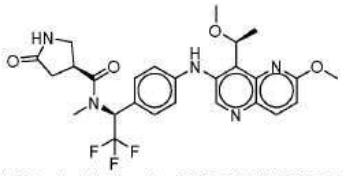
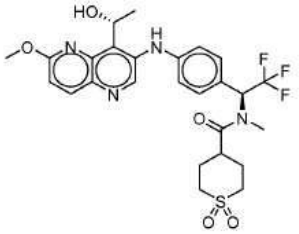
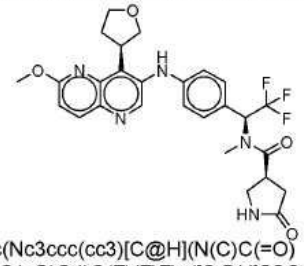
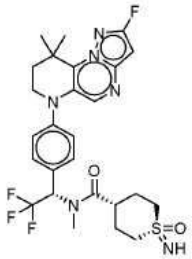
CPD0073226	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@H](C5)[S@@+](=N)(C)[O-]	60	105
CPD0073920	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCC(=O)N5C	60	94
CPD0074556	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(F)nn5c14	62	168
CPD0022137	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=O)CC5	73	127

[1065]

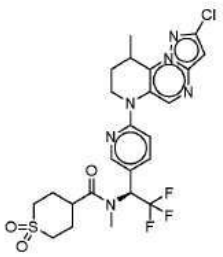
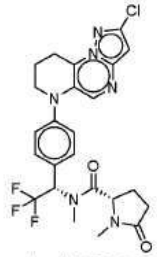
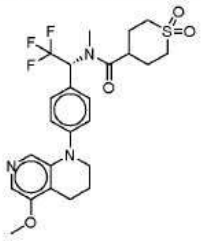
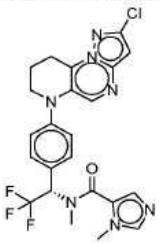
CPD0084933	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)CN3CCN(C)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	137	
CPD0073564	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CNC(=O)C5	53	250
CPD0084142	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)[C@@2n1	41	
CPD0073225	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@H](C5)[S@+](=N)(C)[O-]	53	122

			
CPD0073569	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCC(=O)NC5	47	140
			
CPD0082479	COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCN(CC4)C(=O)C)C(F)(F)F)c([C@H]5CCOC5)c2	111	
			
CPD0074555	C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(F)nn5c14	35	101
			
CPD0072531	CN=[S@@]1(=O)CC[C@H](CC1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	38	141

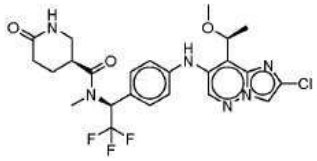
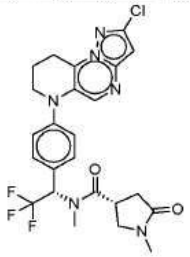
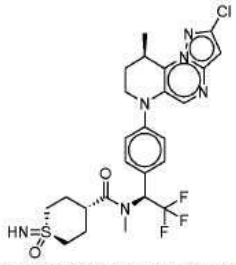
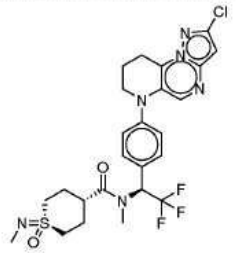
[1066]

CPD0074550	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	81	41
CPD0084256	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CC	38	.
CPD0084144	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]4CNC(=O)C4)C(F)(F)F)c([C@H]5CCOC5)c2n1	76	.
CPD0072782	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(F)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=N)(=O)CC5	53	95

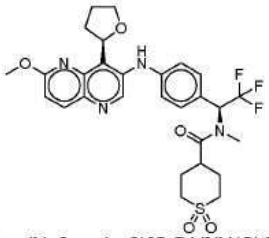
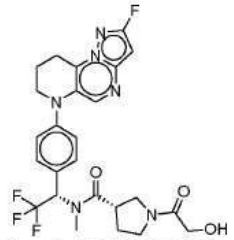
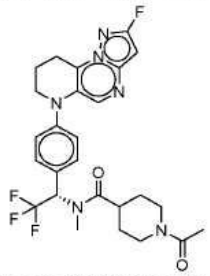
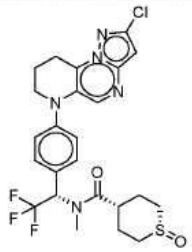
[1067]

			
CPD0021812	CC1CCN(c2ccc(cn2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	108	213
			
CPD0073919	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCC(=O)N5C	61	112
			
CPD0021939	COc1cncc2N(CCCc12)c3ccc(cc3)[C@@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F	271	894
			
CPD0019344	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)c5cncn5C	213	295

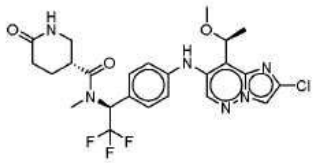
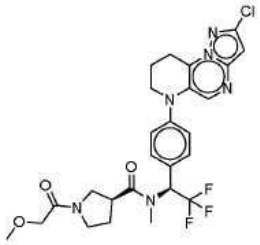
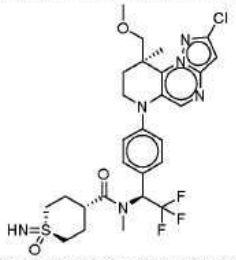
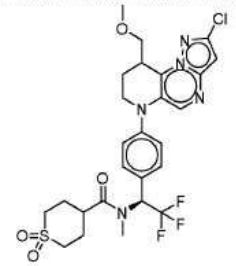
[1068]

CPD0082471	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CCC(=O)NC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	37	.
CPD0073556	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CN(C)C(=O)C5	79	200
CPD0073192	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	25	80
CPD0072530	 CN=[S@@]1(=O)CC[C@@H](CC1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	59	127

[1069]

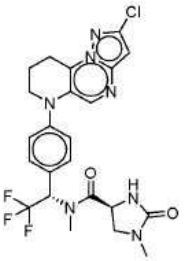
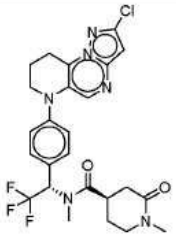
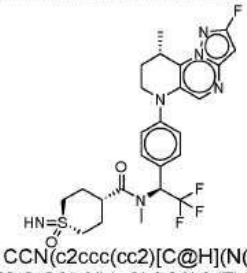
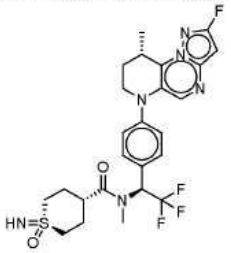
CPD0074043	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c([C@H]5CCCO5)c2n1	107	80
CPD0075878	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(F)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCN(C5)C(=O)CO	111	.
CPD0074050	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(F)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCN(CC5)C(=O)C	85	.
CPD0022136	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3	45	106

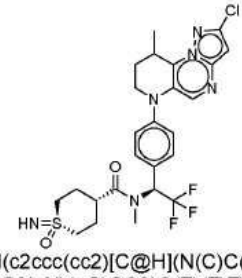
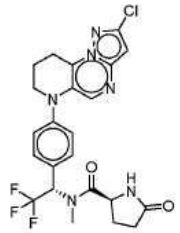
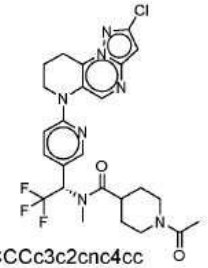
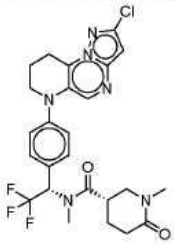
[1070]

CPD0082472	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CCC(=O)NC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	41	
CPD0075874	 COCC(=O)N1CC[C@@H](C1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	95	230
CPD0073131	 COC[C@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	67	97
CPD0072775	 COCC1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	94	143

[1071]

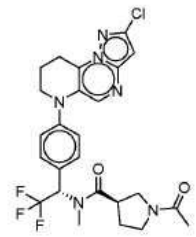
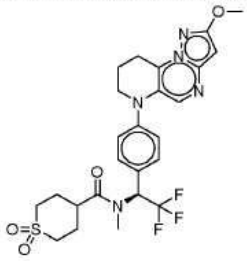
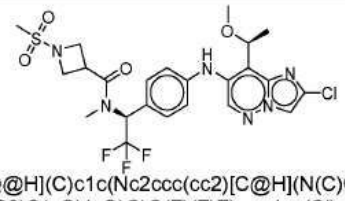
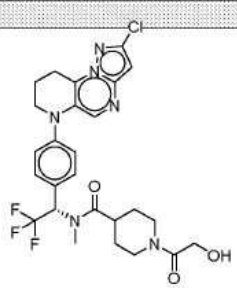
[1072]

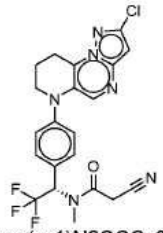
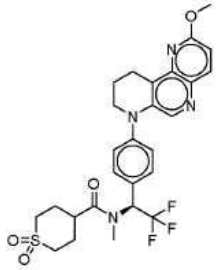
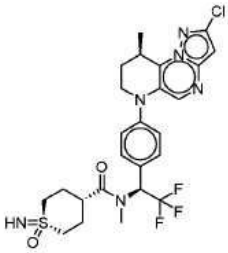
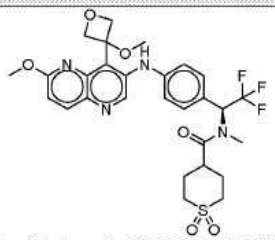
CPD0075574	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CN(C)C(=O)N5	80	
CPD0073142	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCN(C)C(=O)C5	68	122
CPD0074553	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(F)nn5c14	39	162
CPD0074554	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(F)nn5c14	44	170

CPD0072813	 CC1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	27	61
CPD0073566	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCC(=O)N5	76	241
CPD0074051	 CN([C@@H](c1ccc(nc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCN(CC5)C(=O)C	154	
CPD0073196	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCC(=O)N(C)C5	80	122

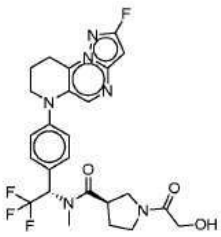
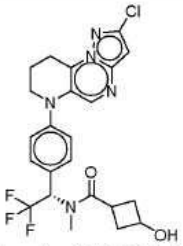
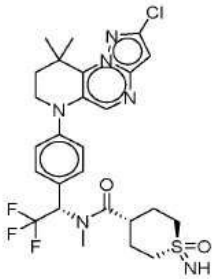
[1073]

[1074]

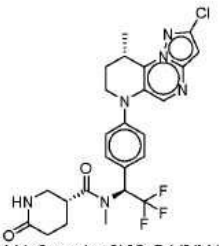
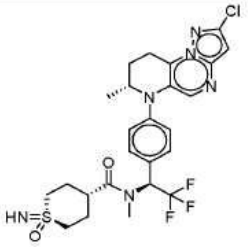
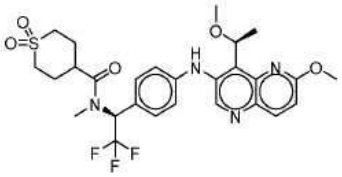
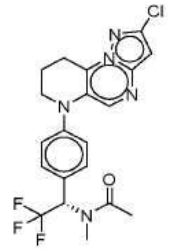
CPD0073188	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4c c(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCN(C5)C(=O)C	113	235
CPD0019576	 COc1cc2ncc3N(CCCc3n2n1)c4ccc(cc4) [C@H](N(C)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5)C(F)(F)F	313	1249
CPD0084936	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O) C3CN(C3)S(=O)(=O)C)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	65	
CPD0073091	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c 2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCN(CC5)C (=O)CO	59	101

CPD0019342	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)CC#N	170	96
CPD0072532	 COc1ccc2ncc3N(CCCc3c2n1)c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5)C(F)(F)F	217	548
CPD0073193	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5c	22	68
CPD0076414	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c(c2n1)C5(COC5)OC	124	267

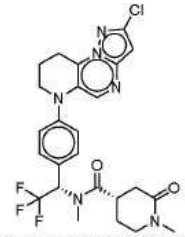
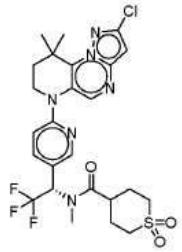
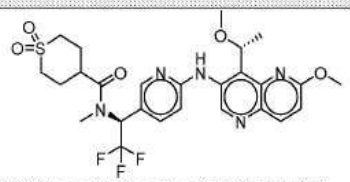
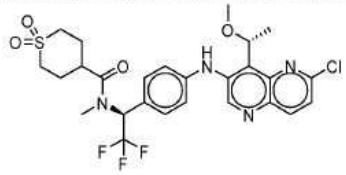
[1075]

CPD0075879	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(F)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCN(C5)C(=O)CO	154	
CPD0073055	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CC(O)C5	46	
CPD0084934	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CC4(C3)CS(=O)(=O)C4)C(F)(F)F)cnn5cc(Cl)nc15	54	
CPD0072784	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=N)(=O)CC5	74	56

[1076]

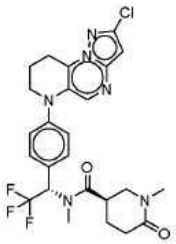
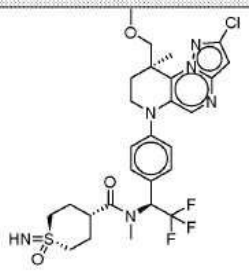
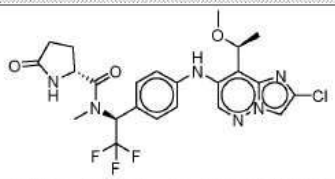
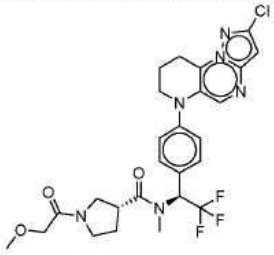
CPD0074567	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CCC(=O)NC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	31	87
CPD0074552	 C[C@@H]1CCc2c(cnc3cc(Cl)nn23)N1c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=N)(=O)CC5)C(F)(F)F	78	
CPD0019170	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	65	20
CPD0019349	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C	230	83

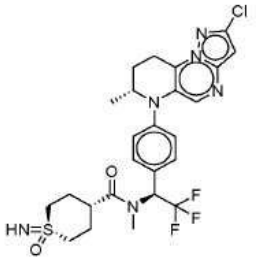
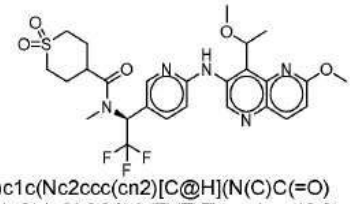
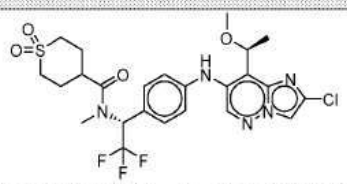
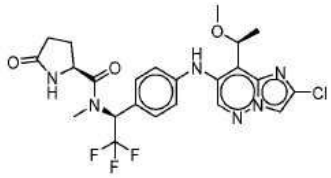
[1077]

CPD0073141	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCN(C)C(=O)C5	67	197
CPD0021562	 CN([C@@H](c1ccc(nc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	80	103
CPD0019006	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cn2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	139	180
CPD0019498	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(Cl)nc14	146	122

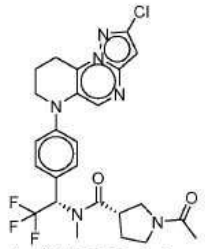
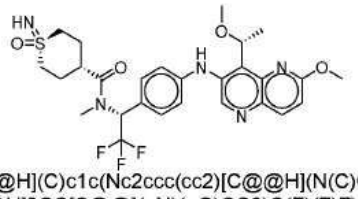
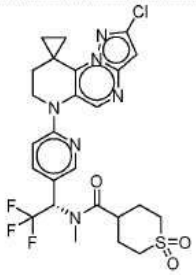
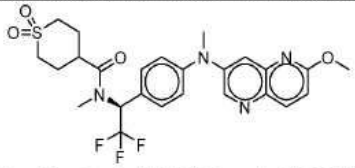
[1078]

[1079]

CPD0073197	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCC(=O)N(C)C5	103	207
CPD0073132	 COC[C@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5c	101	150
CPD0082469	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CCC(=O)N3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	45	
CPD0075875	 COCC(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	85	116

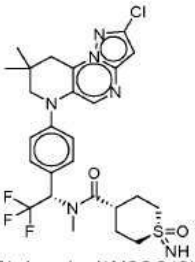
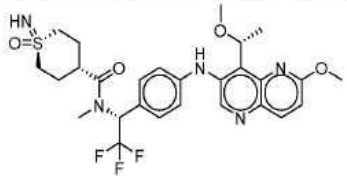
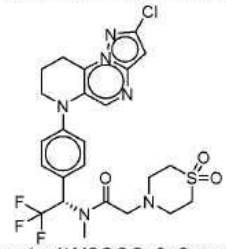
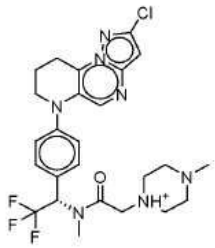
CPD0074551	 C[C@@H]1CCc2c(cnc3cc(Cl)nn23)N1c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=N)(=O)CC5	57	.
CPD0019007	 COC(C)c1c(Nc2ccc(cn2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	242	115
CPD0084508	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	182	.
CPD0082470	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CCC(=O)N3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	45	.

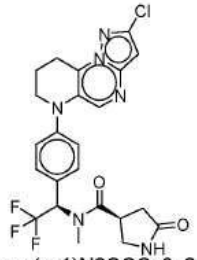
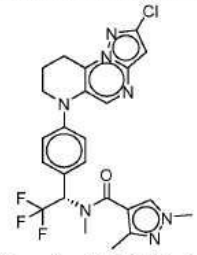
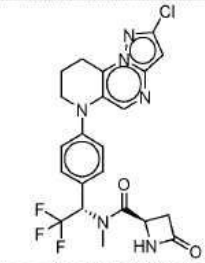
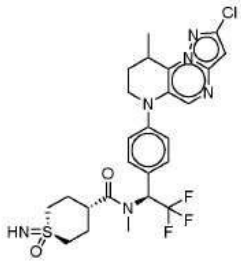
[1080]

CPD0073189	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCN(C5)C(=O)C	76	160
CPD0077189	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	274	
CPD0021660	 CN([C@@H](c1ccc(nc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)C6CCS(=O)(=O)CC6	87	112
CPD0021585	 COc1ccc2ncc(cc2n1)N(C)c3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F	863	1679

[1081]

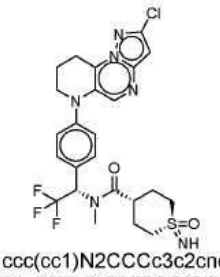
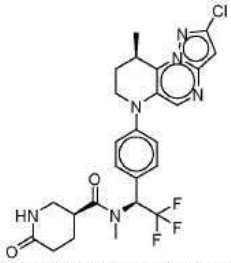
[1082]

CPD0073497	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC(C)(C)Cc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=N)(=O)CC5	52	183
CPD0077188	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	255	
CPD0073572	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)CN5CCS(=O)(=O)CC5	163	253
CPD0021746	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O) C[NH+]5CCN(C)CC5	522	466

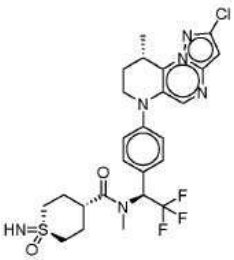
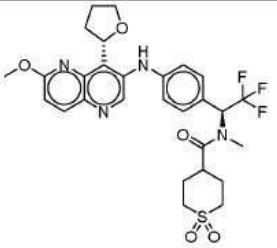
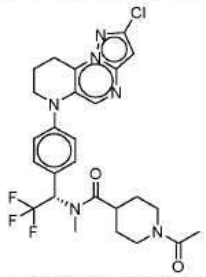
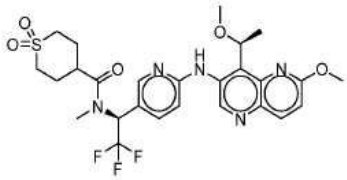
CPD0077245	 CN([C@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CNC(=O)C5	355	.
CPD0019347	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)c5cn(C)nc5C	244	132
CPD0075869	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CC(=O)N5	75	.
CPD0072812	 CC1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c1	31	79

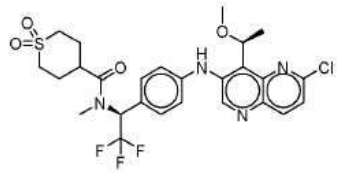
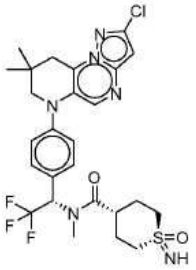
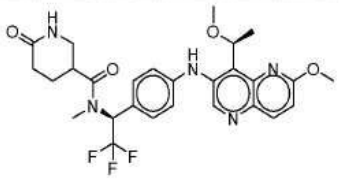
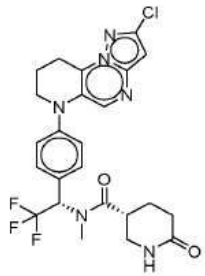
[1083]

[1084]

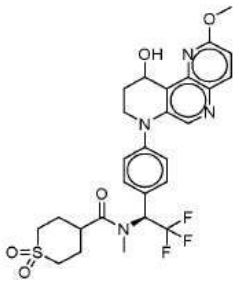
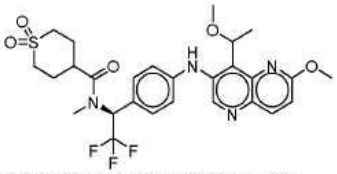
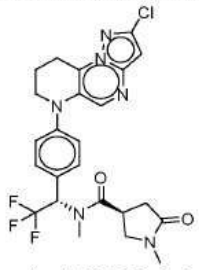
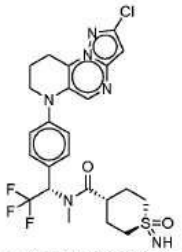
CPD0072528	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=N)(=O)CC5	32	108
CPD0074549	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CCC(=O)NC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	37	142
CPD0073761	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC3(CC3)Cc4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)C6CCS(=N)(=O)CC6	78	317
CPD0084509	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	253	

[1085]

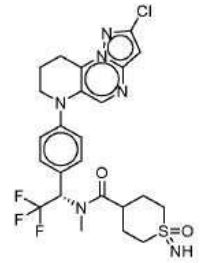
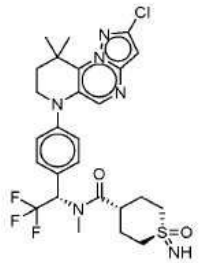
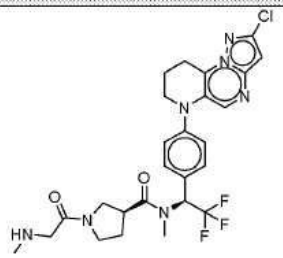
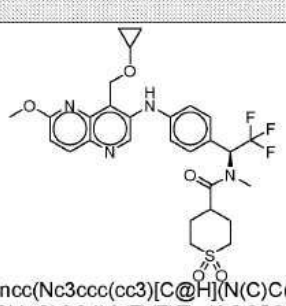
CPD0073194	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H nn5c14	20	51
CPD0074044	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O) C4CC S(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c([C@@H]5CCCO5)c2n1	218	.
CPD0073089	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc (Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCN(CC5)C(=O)C	46	79
CPD0018621	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cn2)[C@H](N(C)C(=O) C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	567	571

CPD0019497	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(Cl)nc14	57	23
CPD0073498	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC(C)(C)Cc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=N)(=O)	53	163
CPD0084918	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCC(=O)NC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	.	.
CPD0073568	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCC(=O)NC5	38	131

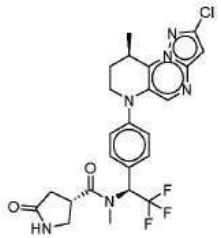
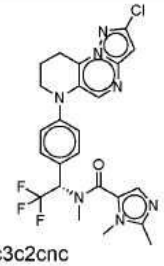
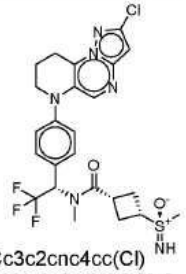
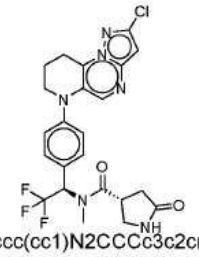
[1086]

CPD0072449	 COc1ccc2ncc3N(CCC(O)c3c2n1)c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5)C(F)(F)F	432	940
CPD0019079	 COC(C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	147	102
CPD0073557	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CN(C)C(=O)C5	121	282
CPD0072529	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=N)(=O)CC5	26	94

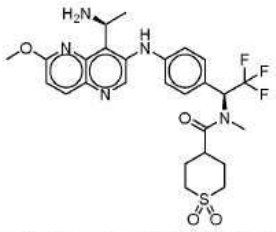
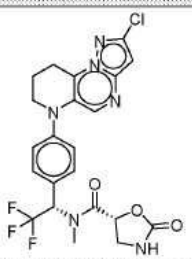
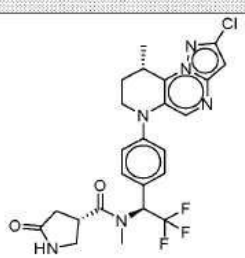
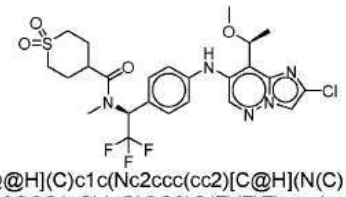
[1087]

			
CPD0021810	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=N)(=O)CC5	63	194
			
CPD0072785	CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(C(=O) CC5	76	51
			
CPD0075880	CNCC(=O)N1CC[C@@H](C1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	99	363
			
CPD0074048	COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c(COC5CC5)c2n1	163	

[1088]

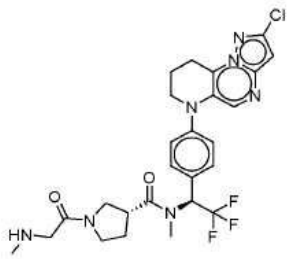
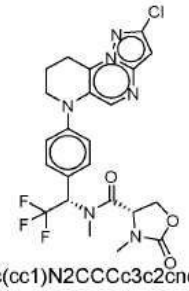
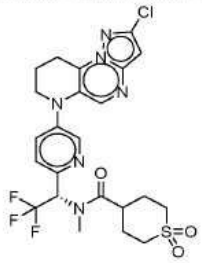
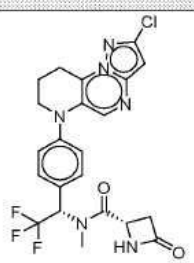
CPD0074548	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	46	
CPD0019346	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)c5cnc(C)n5C	535	720
CPD0073224	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@@H](C5)[S@@+](=N)(C)[O-]	56	181
CPD0077244	 CN([C@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CNC(=O)C5	581	

[1089]

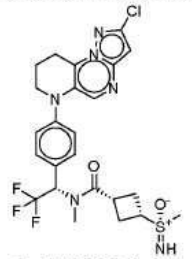
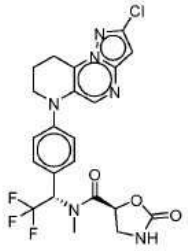
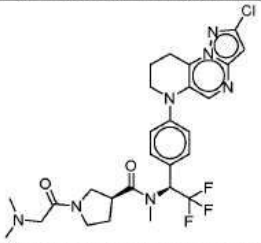
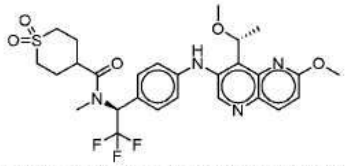
CPD0084307	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c([C@H](C)N)c2n1	124	.
CPD0075576	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CNC(=O)O5	46	57
CPD0074569	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	30	.
CPD0072849	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	37	55

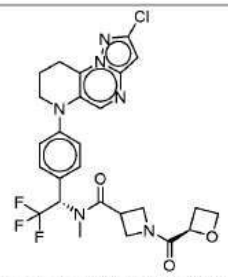
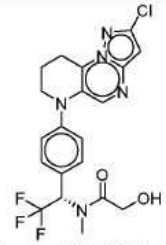
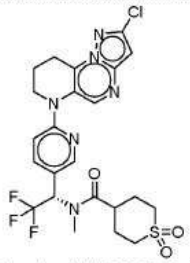
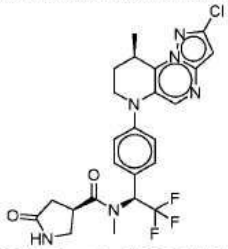
[1090]

[1091]

CPD0075881	 CNCC(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	68	210
CPD0073571	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5COC(=O)N5C	52	153
CPD0073056	 CN([C@@H](c1ccc(cn1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	197	780
CPD0075870	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC(=O)N5	63	120

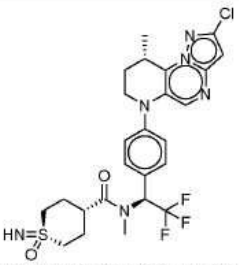
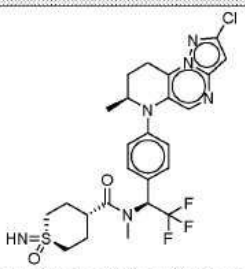
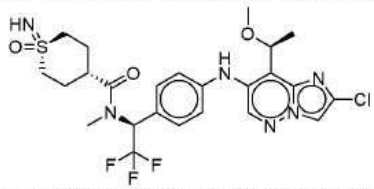
[1092]

CPD0073223	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@@H](C5)[S@+](=N)(C)[O-]	57	172
CPD0075573	 CN([C@@H] (c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CNC(=O)O5	197	.
CPD0075876	 CN(C)CC(=O)N1CC[C@@H](C1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	138	207
CPD0019171	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(OC)nc14	196	110

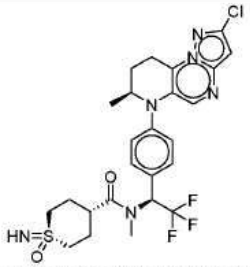
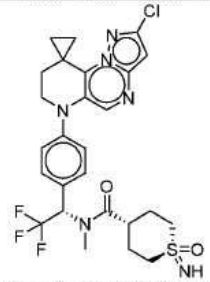
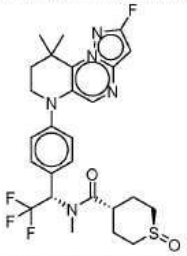
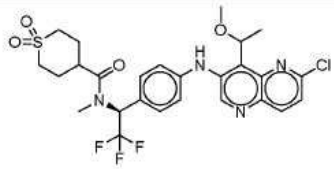
CPD0073562	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C5CN(C5)C(=O)[C@H]6CCO6	80	352
CPD0019341	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)CO	200	104
CPD0019212	 CN([C@@H](c1ccc(nc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	313	452
CPD0074560	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@ H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	43	.

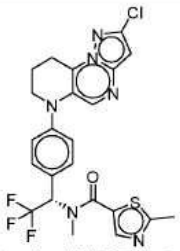
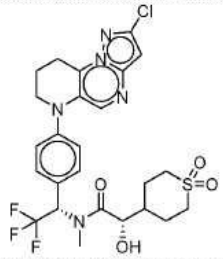
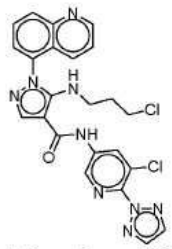
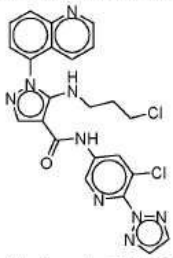
[1093]

[1094]

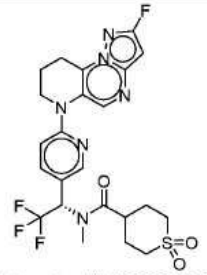
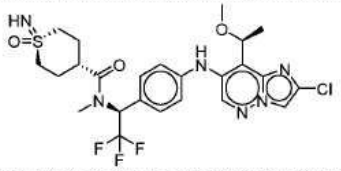
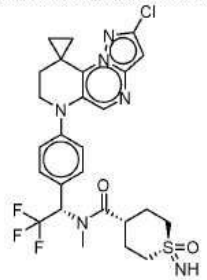
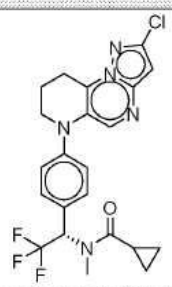
CPD0073195	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	22	51
CPD0074565	 C[C@H]1CCc2c(cnc3cc(Cl)nn23)N1c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=N)(=O)CC5)C(F)(F)F	377	.
CPD0082473	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	52	.

[1095]

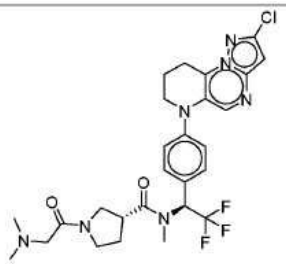
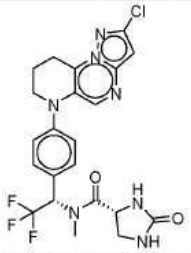
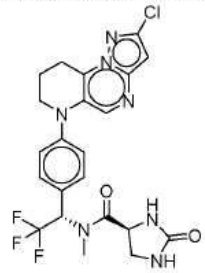
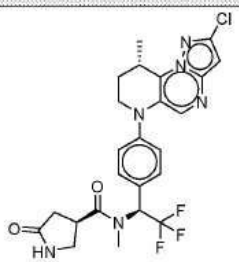
CPD0074564	 C[C@H]1CCc2c(cnc3cc(Cl)nn23)N1c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=N)(=O)CC5)C(F)(F)F	248	.
CPD0072773	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@@](=N)(=O)CC6	52	54
CPD0072781	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(F)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=O)CC5	60	75
CPD0019496	 COC(C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(Cl)nc14	112	22

CPD0019348	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)c5cnc(C)s5	193	157
CPD0073973	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H](O)C5CCS(=O)(=O)CC5	57	149
CPD0019183	 ClCCCNc1c(cnn1c2cccc3ncccc23)C(=O)Nc4cnc(c(Cl)c4)n5nccn5	464	10000
CPD0019501	 CO[C@H](C)c1c(Nc2ccc(cn2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnc4ccc(Cl)nc14	348	380

[1096]

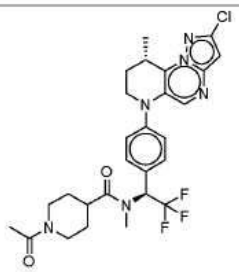
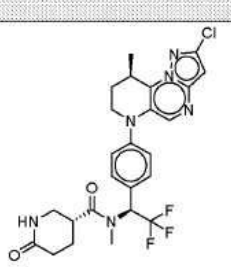
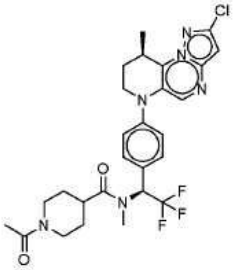
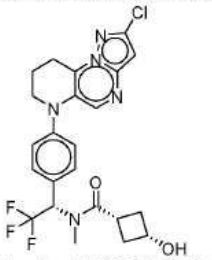
CPD0021665	 CN([C@@H](c1ccc(nc1)N2CCCc3c2cnc4cc(F)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	638	2100
CPD0082474	 CO[C@@H](C)c1c(Nc2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=N)(=O)CC3)C(F)(F)F)cnn4cc(Cl)nc14	50	
CPD0072772	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@](=N)(=O)CC6	27	27
CPD0019354	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CC5	164	83

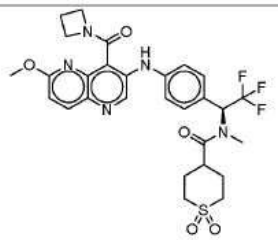
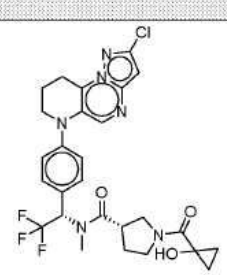
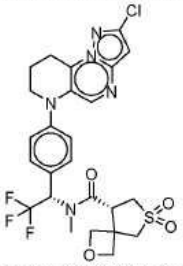
[1097]

CPD0075877	 CN(C)CC(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	115	172
CPD0075579	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CNC(=O)N5	44	.
CPD0075578	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CNC(=O)N5	51	.
CPD0074568	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@H]3CNC(=O)C3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	33	.

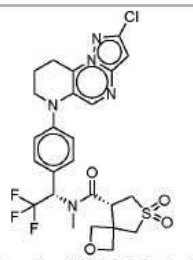
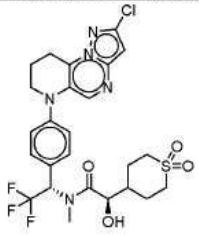
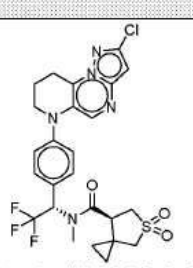
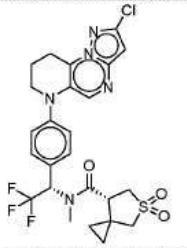
[1098]

[1099]

CPD0074566	 C[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCN(CC3)C(=O)C)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	54	58
CPD0074561	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CCC(=O)NC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	29	92
CPD0074558	 C[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCN(CC3)C(=O)C)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	74	67
CPD0074538	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@H](O)C5	57	.

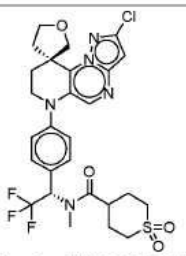
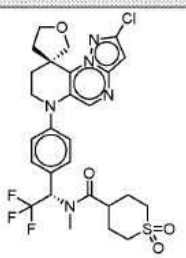
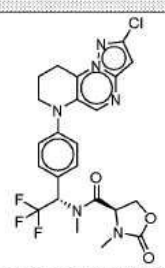
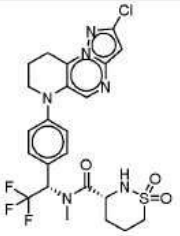
CPD0074046	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c(C(=O)N5CCC5)c2n1	494	
CPD0073979	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCN(C5)C(=O)C6(O)CC6	75	
CPD0073978	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCN(C5)C(=O)C6(O)CC6	54	
CPD0073975	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CS(=O)(=O)CC56COC6	112	341

[1100]

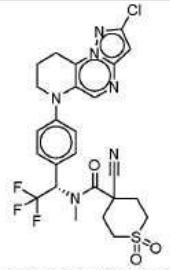
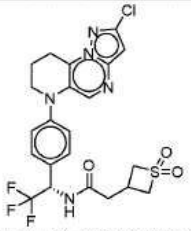
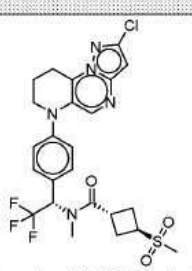
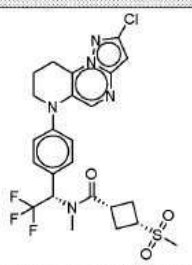
CPD0073974	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CS(=O)(=O)CC56COC6	155	340
CPD0073972	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H](O)C5CCS(=O)(=O)CC5	109	
CPD0073969	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CS(=O)(=O)CC56CC6	101	252
CPD0073968	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CS(=O)(=O)CC56CC6	100	199

[1101]

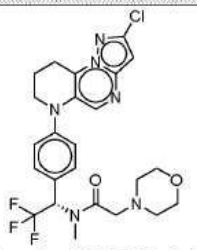
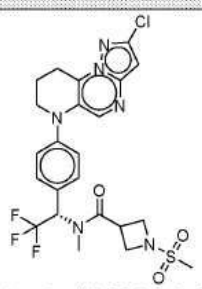
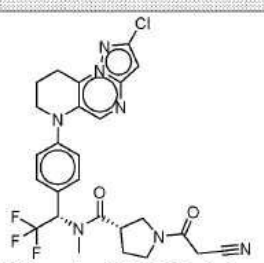
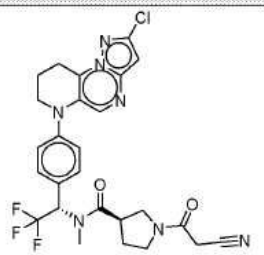
[1102]

CPD0073763	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC[C@]3(CCOC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)C6CCS(=O)(=O)CC6	57	109
CPD0073762	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC[C@@]3(CCOC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)C6CCS(=O)(=O)CC6	53	104
CPD0073570	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5COC(=O)N5C	62	216
CPD0073560	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCCS(=O)(=O)N5	92	157

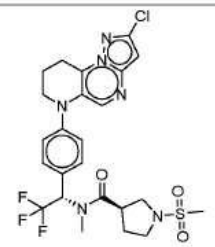
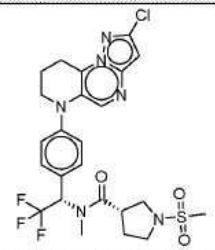
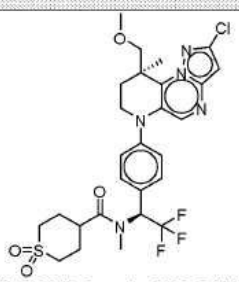
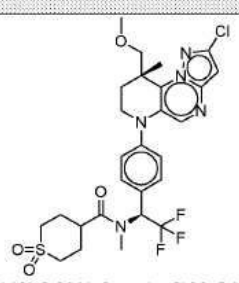
[1103]

CPD0073553	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5(CCS(=O)(=O)CC5)C#N	50	77
CPD0073535	 FC(F)(F)[C@@H](NC(=O)CC1CS(=O)(=O)C1)c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45	403	2073
CPD0073502	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@H](C5)S(=O)(=O)C	61	104
CPD0073501	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@@H](C5)S(=O)(=O)C	66	140

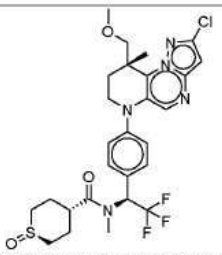
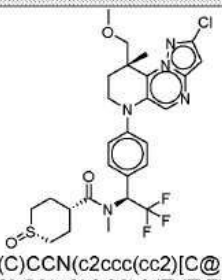
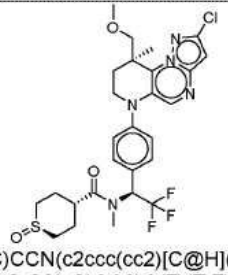
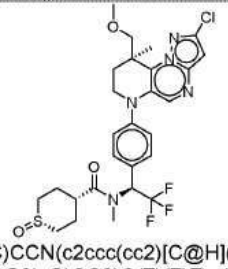
[1104]

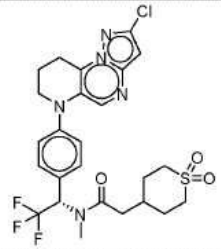
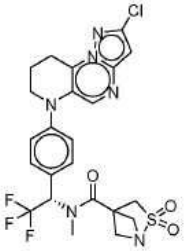
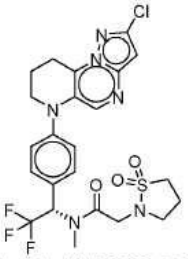
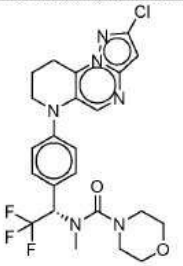
CPD0073243	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)CN5CCOCC5	273	315
CPD0073238	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C5CN(C5)S(=O)(=O)C	87	174
CPD0073191	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCN(C5)C(=O)CC#N	96	148
CPD0073190	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCN(C5)C(=O)CC#N	114	239

[1105]

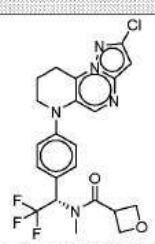
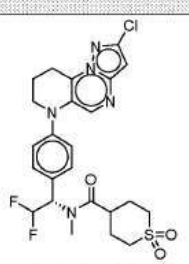
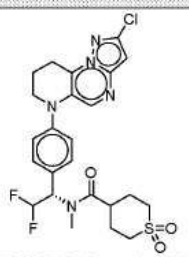
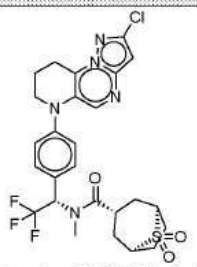
CPD0073144	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCN(C5)S(=O)(=O)C	66	116
CPD0073143	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCN(C5)S(=O)(=O)C	68	107
CPD0073140	 COC[C@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	92	192
CPD0073139	 COC[C@@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	112	65

[1106]

CPD0073138	 COC[C@@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	79	55
CPD0073137	 COC[C@@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	90	45
CPD0073136	 COC[C@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@@](=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	138	63
CPD0073135	 COC[C@]1(C)CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)[C@@H]3CC[S@](=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	106	130

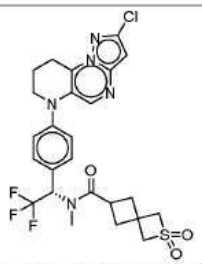
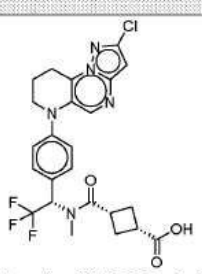
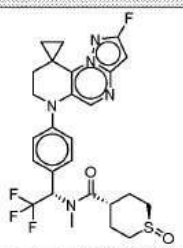
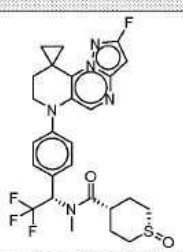
CPD0073088	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)CC5CCS(=O)(=O)CC5	91	142
CPD0073087	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C56CN(C5)S(=O)(=O)C6	78	103
CPD0073085	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)CN5CCCS5(=O)=O	154	286
CPD0073084	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)N5CCOCC5	168	255

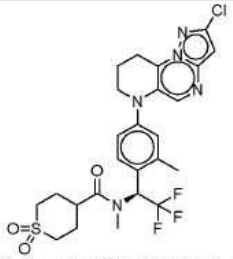
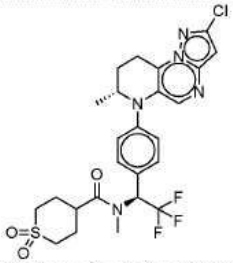
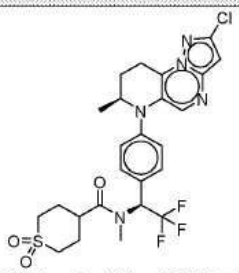
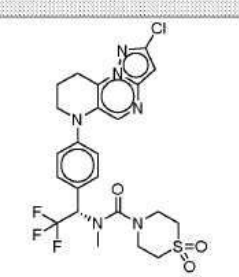
[1107]

CPD0073083	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5COC5	90	146
CPD0073041	 CN([C@H](C(F)F)c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	432	5784
CPD0073040	 COc1cc(ccc1N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)[C@H](N(C)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5)C(F)(F)F	368	642
CPD0072938	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@H]6CC[C@@H](C5)S6(=O)=O	90	92

[1108]

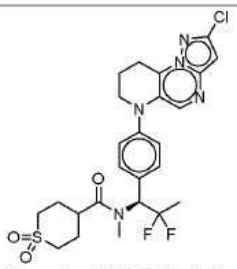
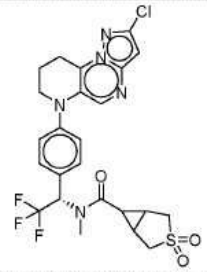
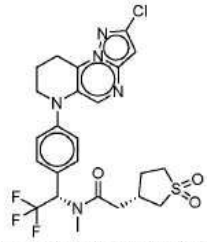
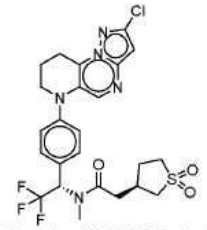
[1109]

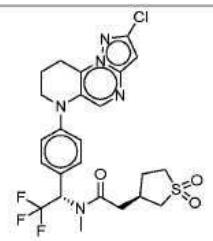
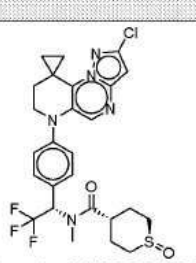
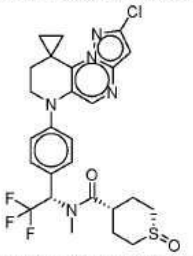
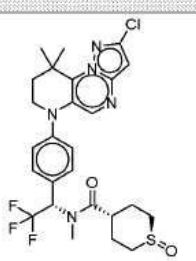
CPD0072937	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CC6(C5)CS(=O)(=O)C6	75	93
CPD0072934	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@@H](C5)C(=O)O	72	422
CPD0072933	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(F)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@@](=O)CC6	33	58
CPD0072932	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(F)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@](=O)CC6	49	56

CPD0072808	 CN([C@@H](c1ccc(cc1C)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	127	237
CPD0072806	 C[C@@H]1CCc2c(cnc3cc(Cl)nn23)N1c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5)C(F)(F)F	69	206
CPD0072805	 C[C@H]1CCc2c(cnc3cc(Cl)nn23)N1c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5)C(F)(F)F	172	1023
CPD0072804	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)N5CCS(=O)(=O)CC5	159	307

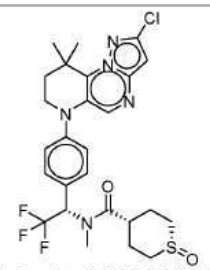
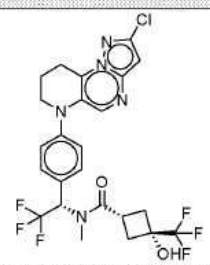
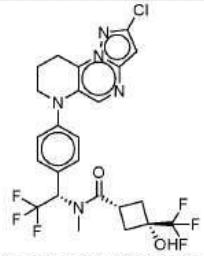
[1110]

[1111]

CPD0072803	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(C)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	322	1889
CPD0072801	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C5C6CS(=O)(=O)CC56	95	147
CPD0072800	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C[C@@H]5CCS(=O)(=O)C5	92	187
CPD0072799	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C[C@H]5CCS(=O)(=O)C5	88	178

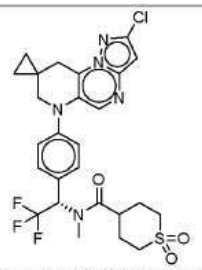
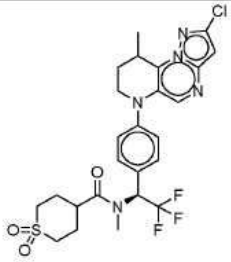
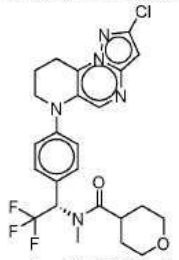
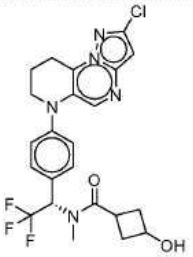
CPD0072798	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)CC5CS(=O)(=O)C5	142	200
CPD0072779	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@@](=O)CC6	57	33
CPD0072778	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]6CC[S@](=O)CC6	58	42
CPD0072777	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@@](=O)CC5	62	36

[1112]

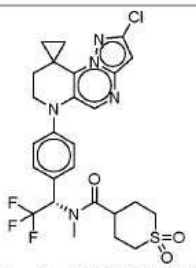
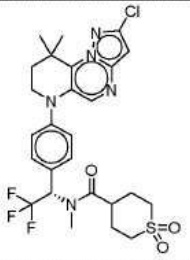
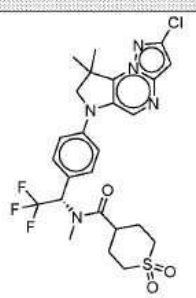
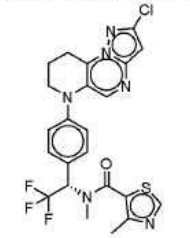
CPD0072776	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=O)CC5	73	35
CPD0072441	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@](O)(C5)C(F)(F)F	113	222
CPD0072439	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@H](C5)C(=O)O	35	557
CPD0072437	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5C[C@](C)(O)C5	123	178

[1113]

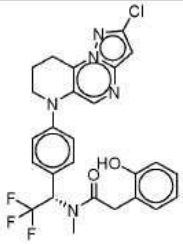
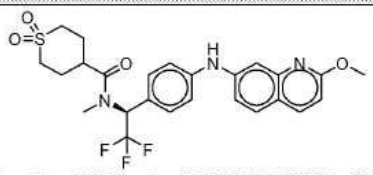
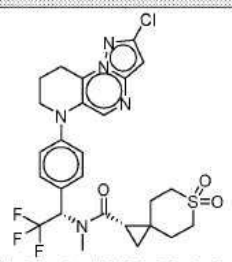
[1114]

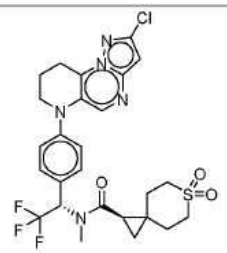
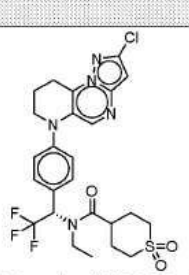
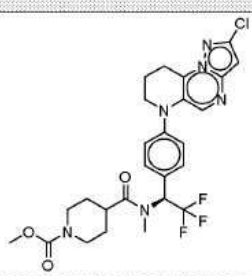
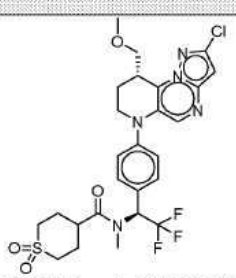
CPD0022148	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC3(CC3)Cc4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)C6CCS(=O)(=O)CC6	121	116
CPD0021811	 CC1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	68	82
CPD0021574	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCOCC5	123	121
CPD0021565	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CC(O)C5	84	86

[1115]

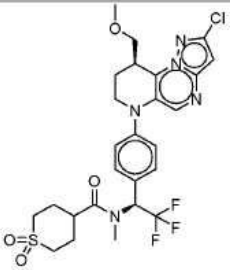
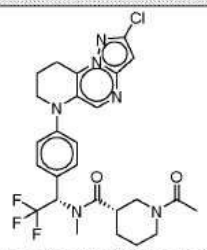
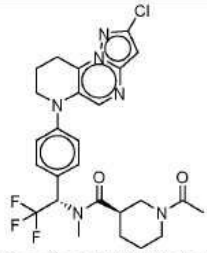
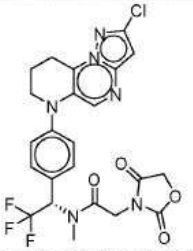
CPD0019590	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC3(CC3)c4c2cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F)C(=O)C6CCS(=O)(=O)CC6	64	37
CPD0019589	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	38	32
CPD0019494	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC(C)(C)c3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	25	59
CPD0019351	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)c5scnc5C	278	152

[1116]

CPD0019350	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)Cc5ccccc5O	70	103
CPD0019184	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	59	68
CPD0019078	 COc1ccc2ccc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CC S(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)cc2n1	182	108
CPD0073922	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CC56CCS(=O)(=O)CC6	173	994

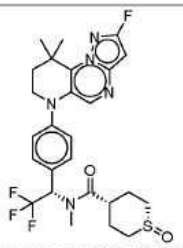
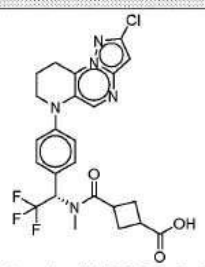
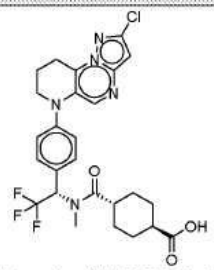
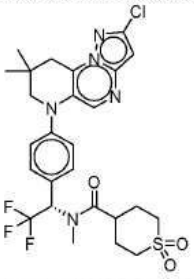
CPD0073921	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC56CCS(=O)(=O)CC6	109	186
CPD0073918	 CCN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	106	145
CPD0073691	 COC(=O)N1CCC(CC1)C(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	101	149
CPD0073504	 COC[C@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	88	88

[1117]

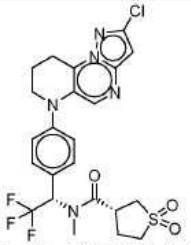
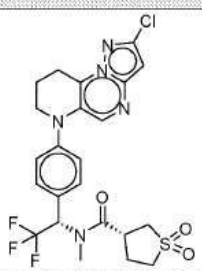
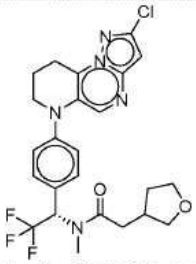
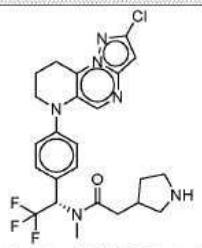
CPD0073503	 COC[C@@H]1CCN(c2ccc(cc2)[C@H](N(C)C(=O)C3CCS(=O)(=O)CC3)C(F)(F)F)c4cnc5cc(Cl)nn5c14	115	209
CPD0073500	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCCN(C5)C(=O)C	167	267
CPD0073499	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCCN(C5)C(=O)C	127	175
CPD0073237	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)CN5C(=O)COC5=O	174	513

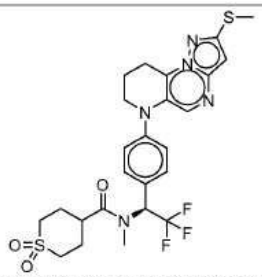
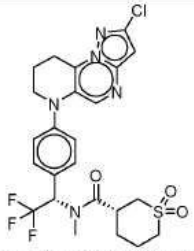
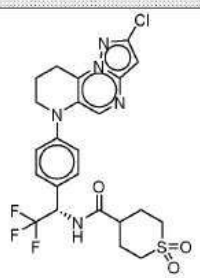
[1118]

[1119]

CPD0072780	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCC(C)(C)c3c2cnc4cc(F)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[S@](=O)CC5	75	107
CPD0072461	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CC(C5)C(=O)O	63	732
CPD0072442	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CC[C@H](CC5)C(=O)O	43	300
CPD0022149	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CC(C)(C)Cc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	71	93

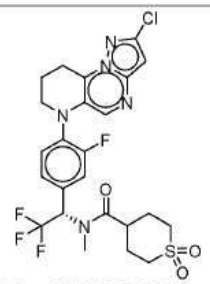
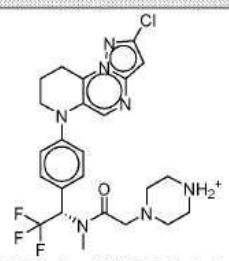
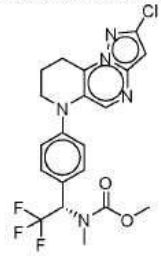
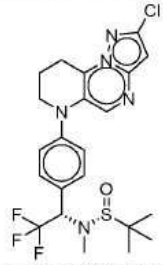
[1120]

CPD0022134	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCS(=O)(=O)C5	134	175
CPD0021934	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)CC5CCCS5(=O)=O	369	588
CPD0021874	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)CC5CCOC5	256	209
CPD0021849	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)CC5CCNC5	203	558

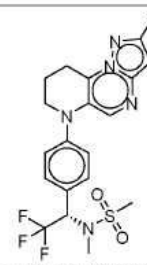
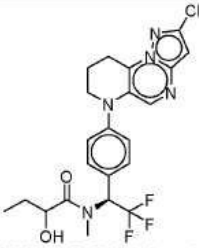
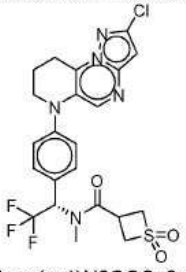
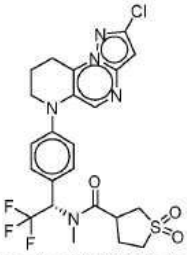
CPD0021815	 CSc1cc2ncc3N(CCCc3n2n1)c4ccc(cc4)[C@H](N(C)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5)C(F)(F)F	332	228
CPD0021809	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@H]5CCCS(=O)(=O)C5	154	143
CPD0021755	 FC(F)(F)[C@@H](NC(=O)C1CCS(=O)(=O)CC1)c2ccc(cc2)N3CCCc4c3cnc5cc(Cl)nn45	433	845
CPD0021751	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4c(Cl)cnn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	2115	3275

[1121]

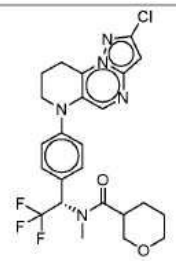
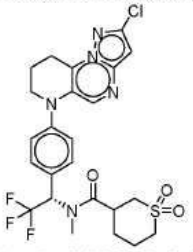
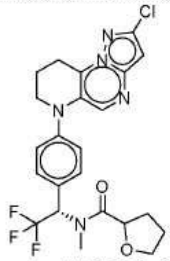
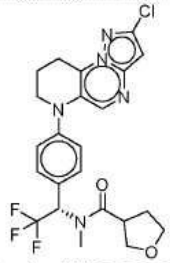
[1122]

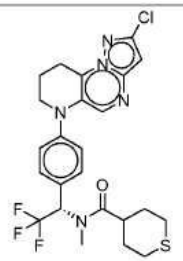
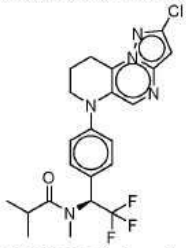
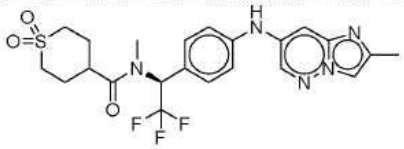
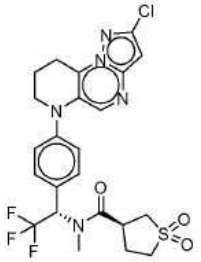
CPD0021750	 CN([C@@H](c1ccc(N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)c(F)c1)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	76	111
CPD0021745	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)CN5CC[NH2+]CC5	368	748
CPD0021733	 COC(=O)N(C)[C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F	339	412
CPD0021661	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)[S@](=O)C(C)(C)C	302	1469

[1123]

CPD0021581	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)S(=O)(=O)C	370	538
CPD0021576	 CCC(O)C(=O)N(C)[C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F	146	333
CPD0021575	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CS(=O)(=O)C5	123	128
CPD0021573	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)C5	131	85

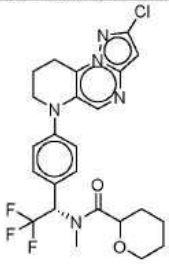
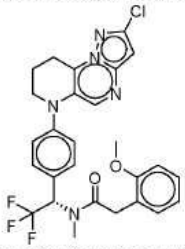
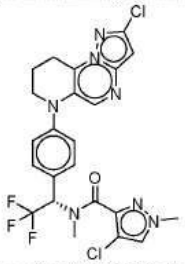
[1124]

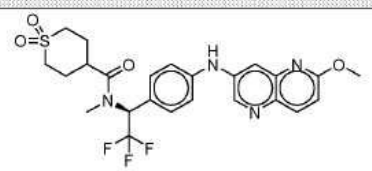
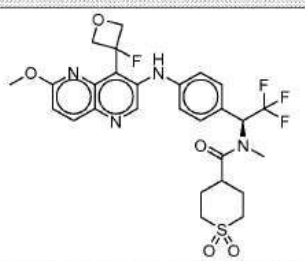
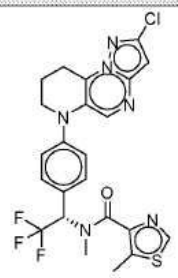
CPD0021572	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCCOC5	166	193
CPD0021571	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCCS(=O)(=O)C5	247	332
CPD0021570	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCCO5	147	142
CPD0021568	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCOC5	169	143

CPD0019482	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)C5CCSCC5	91	146
CPD0019340	 CC(C)C(=O)N(C)[C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F	130	139
CPD0018617	 CN([C@@H](c1ccc(Nc2cnn3cc(C)nc3c2)cc1)C(F)(F)F)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4	598	386
CPD0022135	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)[C@@H]5CCS(=O)(=O)C5	84	95

[1125]

[1126]

CPD0021664	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(F)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C5CCS(=O)(=O)CC5	83	195
CPD0021569	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)C5CCCCO5	211	325
CPD0021561	 COc1ccccc1CC(=O)N(C)[C@@H](c2ccc(cc2)N3C CCc4c3cnc5cc(Cl)nn45)C(F)(F)F	63	900
CPD0019352	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn3 4)C(F)(F)F)C(=O)c5nn(C)cc5Cl	196	417

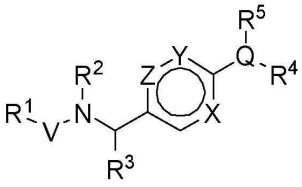
CPD0018619	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)cc2n1	361	190
CPD0076413	 COc1ccc2ncc(Nc3ccc(cc3)[C@H](N(C)C(=O)C4CCS(=O)(=O)CC4)C(F)(F)F)c(c2n1)C5(F)COC5	109	
CPD0019353	 CN([C@@H](c1ccc(cc1)N2CCCc3c2cnc4cc(Cl)nn34)C(F)(F)F)C(=O)c5ncsc5C	582	271

[1127]

[1128] **표 1**: 개시내용의 대표적인 화합물에 대한 IC50 생화학적 데이터.

[1129] 본 발명의 개념의 대안적인 표현은 다음의 넘버링된 조항 각각에 제시되어 있다:

[1130] 1. 하기 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환을 치료 또는 예방하는 방법:



(I)

[1131]

[1132] 여기서

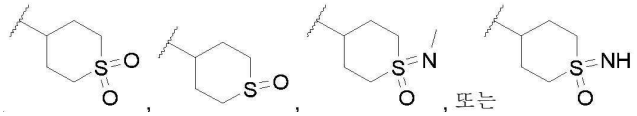
[1133] Q는 N 또는 CR^a이되, 여기서 R^a는 수소, OH, 알킬, 알콕시로부터 선택되고;

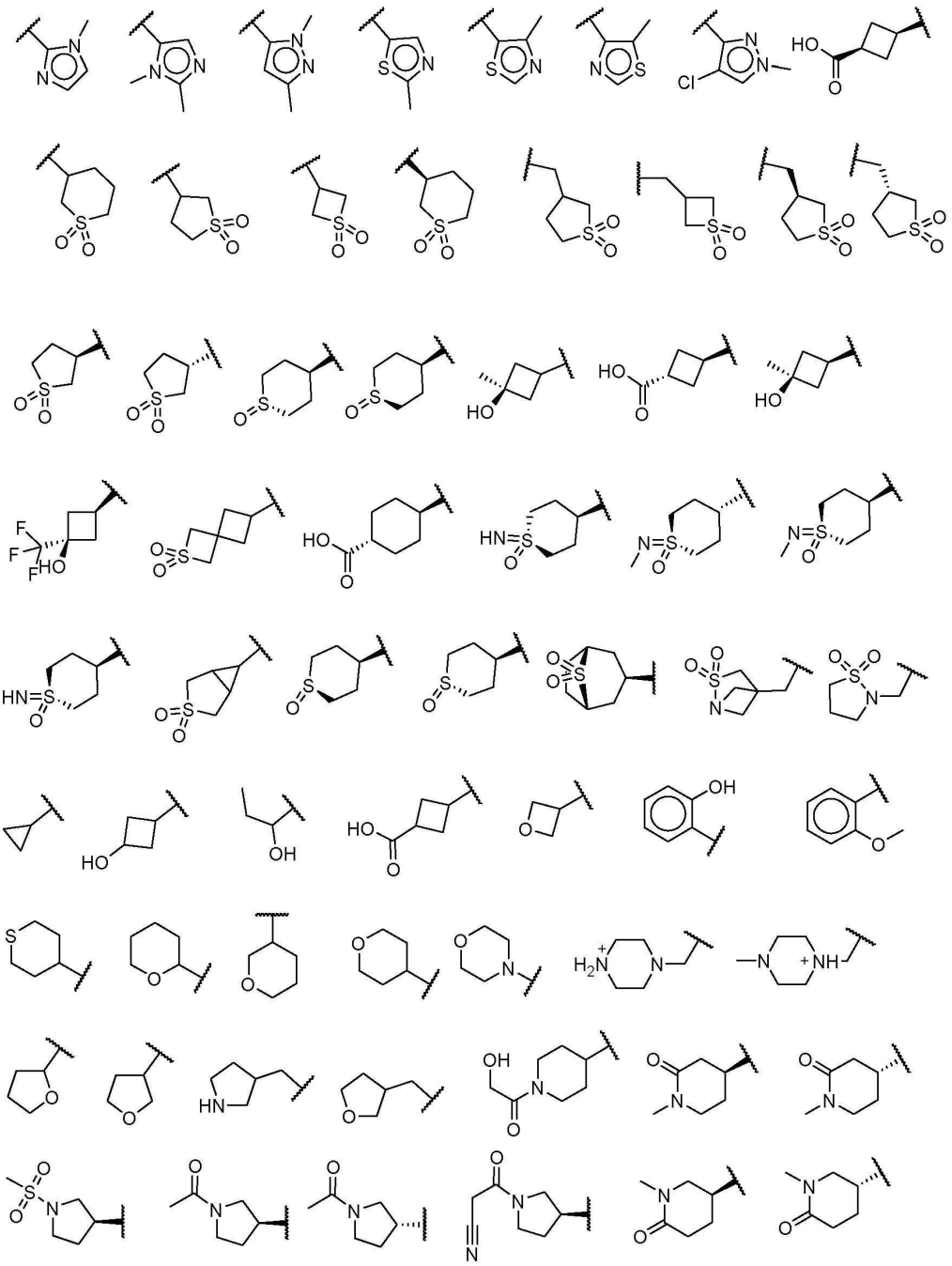
[1134] X, Y 및 Z는 N 또는 CR^b로부터 독립적으로 각각 선택되되, 여기서 R^b는 수소, 알콕시, 알킬, 할로 알킬, 할로겐으로부터 선택되고;

[1135] V는 CO, SO 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

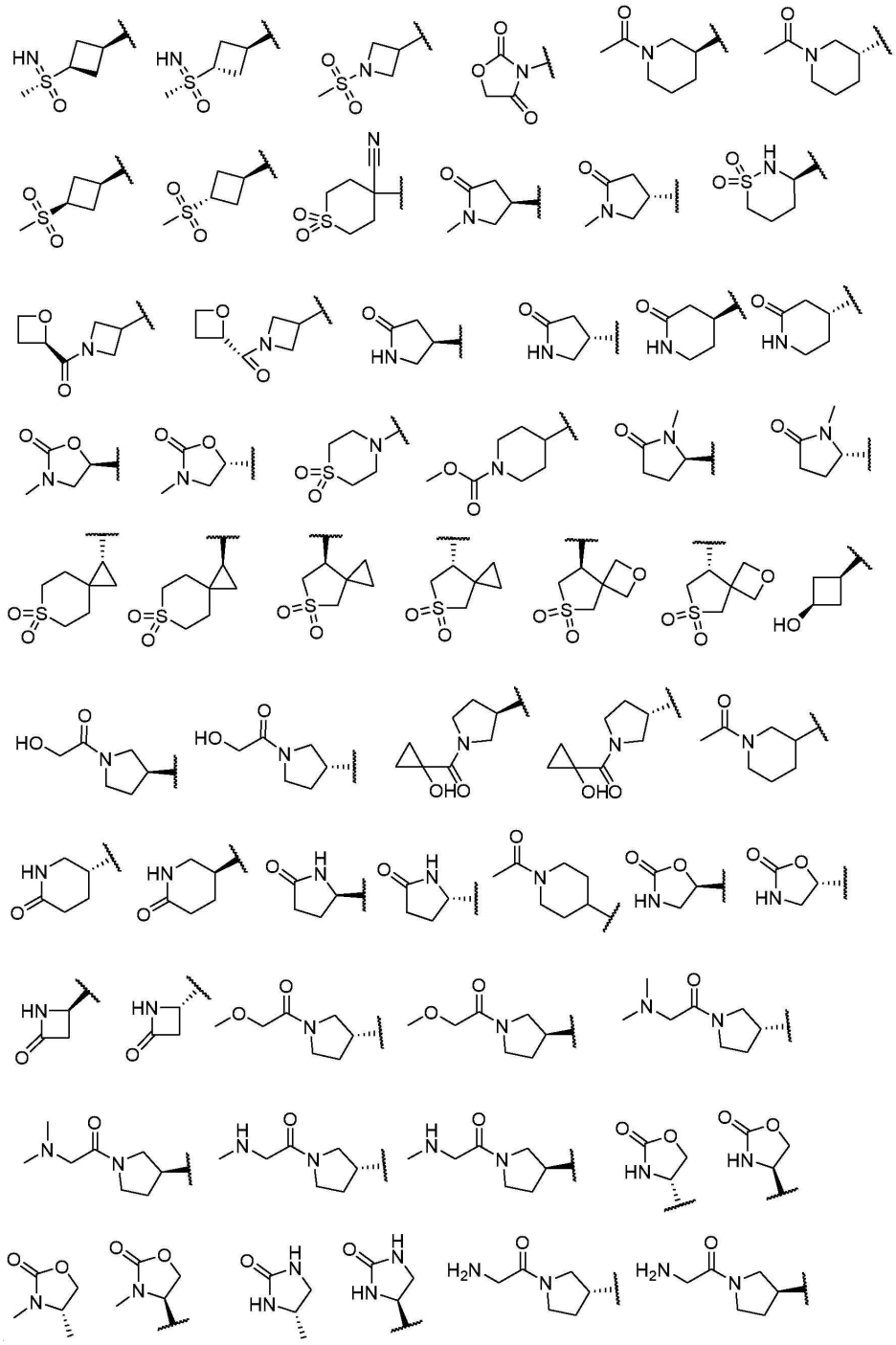
[1136] R^1은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고: 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시알킬, 알콕시, 사이클로알킬; 하이드록실, 니트릴, 옥소, 아미노, 아미노알킬 및/또는 디옥소, 설포닐, 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설

파모일 또는 다음의 구조 중 하나로 임의로 치환된, N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 4-7 원 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리:

[1137]  , , , 또는 , 또는 다음의 구조 중 어느 하나: 구조:



[1138]



[1139]

[1140]

[1141] 여기서 전술한 탄화수소 기 각각은 할로겐, 하이드록실, 니트릴 또는 C1-4-알콕시 기로부터 독립적으로 선택된

하나 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있고;

[1142] R^2는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

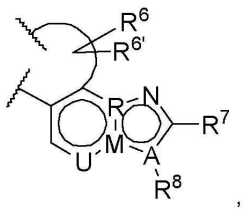
[1143] R^1 및 R^2는 함께 4-7 원 고리; 특히 옥소, 아미노, 아미노알킬, 설폭사이드, 설폭사이드 이민, 설포닐, 알킬 설폭사이드, 설폭시민, 알킬 설포닐, 사이클로알킬 설폭사이드, 사이클로알킬 설포닐, 설파모일, 알킬 설파모일, 사이클로알킬 설파모일로 임의로 치환된, N 또는 O로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 갖는 5-6 원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

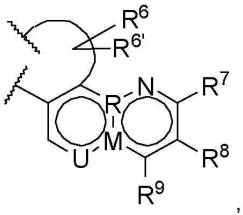
[1144] R^3는 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실 또는 C1-3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[1145] R^4 및 R^5는 다음으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되되: 수소, C1-3 알킬, 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐, 임의로 여기서 피리디닐, 페닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, 시아노, 아민, 디플루오로메틸 또는 할로겐으로 임의로 치환될 수 있는, 피롤릴, 페닐, 피리미디닐, 피라지디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐과 융합되거나;

[1146] R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 하나 이상의 헤테로원자, 특히 질소, 및 임의로 추가적인 헤테로원자, 예컨대, 질소 또는 산소를 함유하는 비-방향족 헤테로사이클릭 4-8 원 고리를 형성하고; 여기서 고리는 할로겐, 니트릴, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 아미닐 또는 트리플루오로메틸, 피라지디닐 또는 피리미디닐로 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지디닐, 피리미디닐과 융합되되, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 기로 임의로 치환된, 추가의 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원과 임의로 융합되거나: C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 니트로, 시아노, 하이드록실 또는 할로겐;

[1147] R^4 및 R^5는 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 구조 중 하나를 형성하고:

[1148] 

, 또는 

,

[1149] M, R 및 A는 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 M 및 R은 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, A는 C이고;

[1150] U는 N 또는 CR^c로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 R^c는 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택되고;

[1151] R^6 및 $R^{6'}$은 수소, 할로겐 C1-3 알킬, C1-3 알콕시, C1-3 알킬 알콕시, 하이드록실, 알킬 하이드록실, 아미노 알킬, C1-3 알킬 아미노 알킬, 3차 아미닐, 사이클릭 아미닐, 스피로사이클릭 아미닐, C1-2 알킬-4-6 포화 헤테로사이클릭 아미닐, CO-2 알킬 옥세탄, CO-2 알킬 옥솔란, CO-2 알킬 아제티디닐 또는 CO-2 알킬 피롤리디닐, C1-3 카복실, C1-3 할로알킬, 메틸아세틸 (OAc) 또는 에타노에이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1152] 대안적으로, $R^{6'}$ 및 R^6은 함께 산소를 함유하는 C3-5 원 포화 고리 또는 C4-5 원 포화 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[1153] R^7은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 니트로, 시아노, SMe, SOMe, SO_2Me, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1154] R^8 및 R^9은 수소, C1-3 알킬, C1-3 알콕실, 하이드록실, C1-3 하이드록시알킬 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택됨.

[1155] 2. 조항 1에 있어서,

[1156] (i) X, Y 및 Z 중 하나가 CF이고, 나머지가 CH이거나;

[1157] (ii) X가 CF이거나;

[1158] (iii) X, Y 및 Z 중 하나가 N이거나;

[1159] (iv) X 또는 Y 중 하나가 N이고, 나머지가 CH이거나;

[1160] (v) X, Y 및 Z가 CH인, 방법.

[1161] 3. 조항 1 또는 조항 2에 있어서,

[1162] (i) V가 CO이고/이거나;

[1163] (ii) R^2가 메틸이고/이거나;

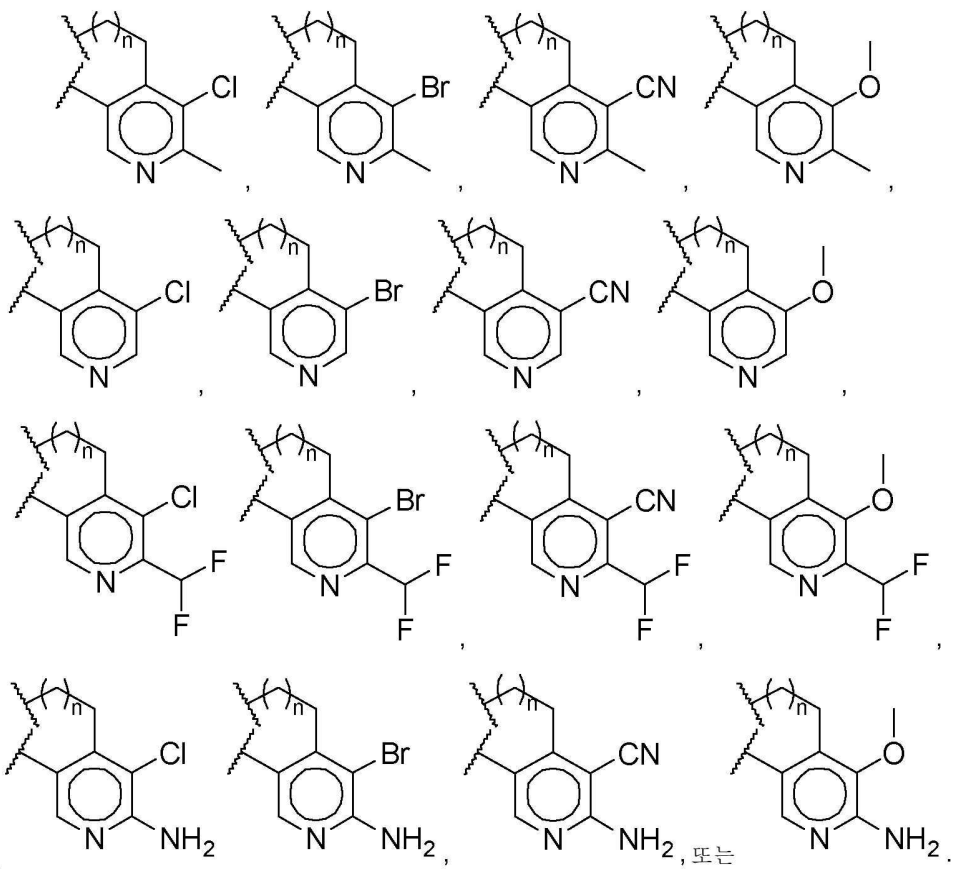
[1164] (iii) M 및 R이 N 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, A가 N, S 또는 C로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

[1165] 4. 조항 1 내지 3 중 임의의 것에 있어서,

[1166] R^4 및 R^5가 이들이 부착되는 Q와 함께 하나 이상의 질소 및 임의로 추가적인 헤테로원자, 예컨대, 질소 또는 산소를 함유하는 비-방향족 헤테로사이클릭 4-8 원 고리를 형성하고; 여기서 고리는 할로겐 (예컨대, 불소, 브롬 또는 염소), 니트릴, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 아미닐 또는 트리플루오로메틸, 피라지디닐 또는 피리미디닐로 임의로 치환될 수 있는, 페닐, 피리디닐, 피라지디닐, 피리미디닐과 융합되되, 여기서 페닐, 피리디닐, 피라지디닐 또는 피리미디닐은 C1-3 알킬, C1-3 알콕실, C1-3 할로알킬, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 니트로, 시아노, 히드록실 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 기로 임의로 치환된, 추가의 헤테로사이클릭 5- 또는 6-원 고리 (예컨대, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐)와 임의로 융합되는, 방법.

[1167] 5. 조항 1 내지 4 중 임의의 것에 있어서,

[1168] R^4 및 R^5가 이들이 부착되는 Q와 함께 다음의 구조 중 하나를 형성하되, 여기서 n = 1-3인, 방법:



[1169] 또는.

[1170] 6. 조항 1 내지 5 중 임의의 것에 있어서,

[1171] R^6 및/또는 $R^{6'}$이 수소, 불소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 하이드록실, CH_2OH, CH_2NHMe 및 $CH_2N(Me)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, 바람직하게는 R^6 및/또는 $R^{6'}$이 함께 젬 디메틸 또는 사이클로프로필, 옥세탄 또는 퓨란이고 보다 바람직하게는 벤질 위치에 설치되는, 방법.

[1172] 7. 조항 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서,

[1173] (i) R^6 및/또는 $R^{6'}$이 함께 C3-5 포화 고리 (예컨대, 사이클로프로필) 또는 O를 함유하는 C4-5 포화 헤테로사이클 고리 (예컨대, 옥세탄 또는 퓨란)를 형성하거나;

[1174] (ii) R^6 및 $R^{6'}$ 중 하나 이상이 메틸 또는 메톡시이거나;

[1175] (iii) R^6 및 $R^{6'}$ 중 하나 이상이 수소이거나;

[1176] (iv) R^6 및 $R^{6'}$ 둘 모두가 메틸이거나, R^6 및 $R^{6'}$ 둘 모두가 수소인, 방법.

[1177] 8. 조항 1 내지 7 중 임의의 것에 있어서,

[1178] U가 N 또는 CR^c로부터 선택되고, 바람직하게는 U가 N인, 방법.

[1179] 9. 조항 1 내지 8 중 임의의 것에 있어서,

[1180] R 및 M이 N 또는 C로부터 각각 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 R 및 M 중 하나가 N이고, 다른 하나가 C인, 방법.

[1181] 10. 조항 1 내지 9 중 임의의 것에 있어서,

[1182] A가 S 또는 C로부터 선택되고, 바람직하게는 여기서 A가 S이고, M 및 R이 C인, 방법.

[1183] 11. 조항 1 내지 10 중 임의의 것에 있어서,

[1184] R^7이 염소, 불소, 메틸 또는 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[1185] 12. 조항 1 내지 11 중 임의의 것에 있어서,

[1186] R^7이 메틸, 불소 또는 염소이고; 바람직하게는 여기서 R^7이 불소 또는 염소인, 방법.

[1187] 13. 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[1188] 유효량의 표 1에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사물질, 또는 이들의 조합을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1189] 14. 조항 1 내지 13 중 임의의 것에 있어서,

[1190] 장애 또는 질환이 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군 및 전신성 홍반성 루푸스 또는 혈관염 병태, 만성 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종 및 기타 B 세포 림프종을 포함한 조혈 기원 암 또는 고형 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[1191] 15. 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[1192] 다음에 따른 화합물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법:

[1193] 실시예 1 내지 295 중 임의의 것;

[1194] 표 1에 개시된 임의의 화합물;

[1195] 본 개시내용에 정의된 임의의 화합물.

[1196] 16. 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 자가

면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[1197] 첨부된 청구범위 중 임의의 것에 정의된 바와 같은; 특히 본원에 첨부된 조항 1 내지 28 중 임의의 것에 정의된 바와 같은 화합물의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1198] 17. 표 1의 조항 1 내지 16 중 임의의 것에 정의된 바와 같은, 또는 본 개시내용에 따라 달리 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학 조성물.

[1199] 18. 표 1의 조항 1 내지 16 중 임의의 것에 정의된 바와 같은, 또는 본 개시내용에 따라 달리 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물.

[1200] 19. 조항 18에 있어서,

[1201] 본원에 개시된 바와 같은 자가면역 장애, 염증성 질환, 암 및/또는 종양학적 질환의 치료에서의 용도를 위한, 화합물 또는 약학 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 활성인 대사물질, 또는 이들의 조합.

[1202] 당업자는 첨부된 청구범위 및/또는 위의 조항에 정의된 바와 같은 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 본원에 개시된 위의 실시예, 양태 및 실시양태에 대해 많은 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.