



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0155872
(43) 공개일자 2024년10월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 453/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/4433 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7028976
- (22) 출원일자(국제) 2023년02월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년08월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/012307
- (87) 국제공개번호 WO 2023/150291
국제공개일자 2023년08월10일
- (30) 우선권주장
63/306,784 2022년02월04일 미국(US)
63/376,595 2022년09월21일 미국(US)
- (71) 출원인
슈뢰딩거, 인크.
미국 10036 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티
포쓰 플로어
- (72) 발명자
프라이, 리아
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어
그린우드, 제레미 로버트
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 헤테로사이클릭 화합물 및 사용 방법

(57) 요약

본 출원은, 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 본 출원은 또한 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 특정한 단백질-단백질 상호작용을 억제하고, 암을 치료하기 위해 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 기재한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 213/82 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 453/02 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

호우양, 예블린

미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어

쿤스트, 제프

미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어

레플러, 아바 엘리야스

미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어

레빈슨, 아담 마크

미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어

플라ček, 앤드류

미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어

루빈스키, 아나톨리

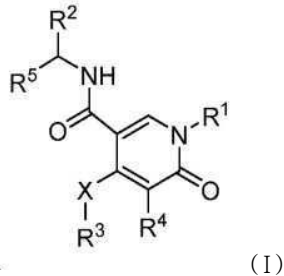
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 24쓰 플로
어

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서:

R^1 은 C_1 - C_6 알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 C_3 - C_{10} 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클릴, 및 사이클로알킬은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환되고;

R^a 는 각각 독립적으로 C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 할로젠, $-C(O)C_1$ - C_3 알킬, 또는 $-C(O)-C_3$ - C_6 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 사이클로알킬은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

R^2 는 C_6 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^b 로 임의로 치환되고;

R^b 는 각각 독립적으로 할로젠, C_1 - C_3 할로알킬, C_1 - C_3 알킬, 또는 C_3 사이클로알킬이고;

R^3 은 $-H$, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬렌- $O-NH-C(NH)(NH_2)$, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 알킬렌-5 내지 10원 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌-4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1 - C_6 알킬렌-(C_3 - C_{10} 사이클로알킬), 또는 C_3 - C_{10} 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환되고;

R^c 는 각각 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬), C_1 - C_6 알킬렌- $O-CH_3$, 할로젠, C_1 - C_6 알킬렌-5 내지 10원 헤테로사이클릴, $-N(CH_3)(CH_3)$, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 알킬은 1개 이상의 중수소, C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN , 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

R^4 는 $-H$, $-CH_3$, $-CN$, $-OMe$, 또는 할로젠이고;

R^5 는 C_1 - C_3 알킬 또는 C_1 - C_3 할로알킬이고; 그리고

X 는 NH 또는 S 인, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, R^4 는 H 인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2 는 1개 이상의 R^b 로 임의로 치환된 C_6 아릴인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^2 는 2개의 R^b 로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 5



제4항에 있어서, R^2 는 , , 및 로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X는 NH인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^5 는 C_1 - C_3 알킬인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^3 은 1개의 R^c 로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^c 는 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$ 인, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^3 은 피페리디닐인, 화합물.

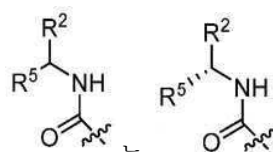
청구항 12

제1항에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 각각의 R^a 는 C_1 - C_3 알킬, 할로젠, C_1 - C_3 할로알킬, 및 $-C(O)C_1$ - C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

청구항 14



제1항에 있어서, 화학식 (I)에서 는 인, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R^1 은 1개의 R^a 로 치환된 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R^3 은 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬렌-O-NH-C(NH)(NH₂), C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-5 내지 10원 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1-C_6 알킬렌-(C_3-C_{10} 사이클로알킬), 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 18

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

(R)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸피페리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸피페리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

4-(((1R,3R)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

(R)-4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

(R)-4-(((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(((테트라하이드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메틸)아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(메틸아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

4-(((1S,3S)-3-하이드록시사이클로헥틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

4-(((1R,3R)-3-하이드록시사이클로헥틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-((1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-5-브로모-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-5-메톡시-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-5-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-5-시아노-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-((2-메틸-2-아자스포로[3.3]헵탄-6-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((3R,4R)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((3S,4S)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(실시예 24의 부분입체이성질체, 절대 입체화학은 임의로 지정됨));

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1s,3S)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸아제티딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-(((3-메톡시-1-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-(((3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 (절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 (절대 입체화학은 임의로 지정됨);

(실시예 31의 부분입체이성질체, 절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸아제판-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 (절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸아제판-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸아제판-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸아제판-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,2R,4S)-7-메틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1S,2S,4R)-7-메틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-(아제티딘-3-일아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피롤리딘-3-일아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-((1,4-디메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-((2-(구아니디노옥시)에틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-((S)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-((R)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3,3-디플루오로-2,3-디하이드로벤조푸란-7-일)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(3-플루오로벤조푸란-7-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-(메틸-d3)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-에틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1R,5S,6s)-3-사이클로프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(절대 입체화학은 임의로 지정됨);

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3R,4S)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-모르폴리노에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-((R)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-((S)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((S)-퀴누클리딘-2-일)메틸)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((R)-퀴누클리딘-2-일)메틸)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-(메틸-d3)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-

3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((R)-2,2-디메틸사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((S)-2,2-디메틸사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((1s,3S)-3-플루오로사이클로부틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((1r,3R)-3-플루오로사이클로부틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(3-메틸바이사이클로[1.1.1]헨탄-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-이소프로필-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로프로필-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헨탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-(디플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]헨탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(3-(트리플루오로메틸)바이사이클로[1.1.1]헨탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(스피로[2.3]헥산-5-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(2-사이클로프로필프로판-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1R,3R)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1S,3S)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-

6-일)아미노)-6-옥소-1-((1S,2S)-2-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((1R,2R)-2-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((1S,2S)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((1R,2R)-2-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-스피로[2.2]헵탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-스피로[2.2]헵탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-스피로[2.3]헥산-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-스피로[2.3]헥산-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로헵타[c]피롤-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로헵타[c]피롤-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(6,6-디플루오로스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(6,6-디플루오로스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(((3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3R,4S)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1s,3S)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로프로필-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로프로필-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로부틸-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((S)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((R)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-4-((R)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-4-((S)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일티오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((S)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로부틸-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-사이클로부틸-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-N-(1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-(1-(4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-(1-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((S)-1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-(1-(3-(디플루오로(옥사졸-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-클로로-3-시아노페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((S)-1-(2-클로로-3-시아노페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-시아노-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-클로로-3-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3-하이드록시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((S)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((R)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-4-플루오

로퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-4-플루오로퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-((3-아미노바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-아미노-1-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)-1-((1R,3R)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)-1-((1S,3S)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1R,3R)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1S,3S)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1R,3R)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1S,3S)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3R,4S)-3-플루

오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(2,2-디플루오로스피로[2.2]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로부틸-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로부틸-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-사이클로부틸-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-메틸-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(3,3-디플루오로-1-메틸사이클로부틸)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로펜틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(3,3-디플루오로-1-메틸사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1S,5R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1s,3S)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-(1,1-디플루오로에틸)사이클로프로필)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(6,6-디플루오로스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-3-(트리플루오로메틸)테트라하이드로푸란-3-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-3-(트리플루오로메틸)테트라하이드로푸란-3-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-3-(트리플루오로메틸)테트라하이드로푸란-3-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-3-(트리플루오로메틸)테트라하이드로푸란-3-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,4R,5S)-2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1S,4S,5S)-2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1S,4S,5R)-2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,4R,5R)-2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(1-사이클로부틸사이클로프로필)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(6,6-디플루오로스피로[2.5]옥탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-

((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(3-사이클로프로필테트라하이드로푸란-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1s,3S)-3-사이클로프로필사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1r,3R)-3-사이클로프로필사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((3-메톡시바이사

이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(1-아세틸-3-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-1-아세틸-3-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-1-아세틸-3-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((S)-1-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드; //

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((R)-1-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-(1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1S,2S)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1R,2R)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1R,2S)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((S)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((R)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1R,5S,8r)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1R,5S,8s)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-((3,3-디플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-(1-메틸사이클로프로필)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((R)-3-사이클로프로필테트라하이드로푸란-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

1-((S)-3-사이클로프로필테트라하이드로푸란-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8r)-3-(메틸-d3)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8s)-3-(메틸-d3)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

(R)-4-(((1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1S,4R)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,4S)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1S,4S)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,4R)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1r,4R)-4-(디메틸아미노)사이클로헥실)메틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

4-(((1s,4S)-4-(디메틸아미노)사이클로헥실)메틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7R,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7S,8aR)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7S,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7R,8aR)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((R)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((S)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((R)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((S)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드;

또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 암은 Ras 경로-연관된 암인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 암과 같은 증식성 장애를 치료하는 데 유용한 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 비정상적 세포 성장 및 증식을 특징으로 한다. Ras 단백질은 세포 증식, 분화, 및 생존 제어를 담당하는 신호전달 네트워크의 중요한 구성요소이다. 예를 들어, Fernandes-Medarde 및 Santos, Genes Cancer, Vol. 2, No. 3, pp. 344-358 (2011)을 참조한다. Ras는 활성 GTP-결합 상태와 비활성 GDP-결합 상태 사이에서 분자 스위치로서 작용하는 GTPase이다. GTP-결합 Ras는 세포 주기 진행, 생존, 및 세포자멸사에 관여하는 여러 다운스트림 신호전달 경로를 활성화할 수 있다.

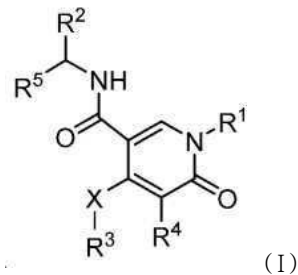
[0003] SOS1과 같은, 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(GEF; Guanine nucleotide exchange factor)는 GDP(비활성 Ras)의 GTP(활성 Ras)로의 교환을 촉진하여 Ras를 활성화하는 데 필요하다. SOS1은 알로스테릭 상호작용을 통해 Ras에 의해 자체적으로 활성화되고, 이는 SOS1의 GEF 기능을 강력하게 활성화하여 SOS1과 Ras 사이에 양성 피드백 고리(positive feedback loop)를 생성한다. 예를 들어, Bandaru 등, Cold Spring Harb. Perspect Med., Vol. 9, No. 2, a031534 (2019)를 참조한다. Ras의 돌연변이는 많은 인간 암에서 발생하지만, 현재 Ras 단백질을 표적으로 하는 약물은 승인되지 않았다. Hillig 등, Proc. Nat. Acad. Sci., Vol. 117, No. 7, pp. 2551-2560 (2019)를 참조한다. 따라서, Ras 신호전달을 방해하는 신규한 치료법에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0004] 이제 특정한 헤테로사이클릭 화합물이 SOS1 활성의 억제제이며, 암과 같은, 다양한 질환 및 장애를 치료하는 데 유용하다는 것이 밝혀졌다.

[0005] 따라서, 화학식 (I)의 화합물:



[0006] (I)

[0007] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되고, 여기서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, 및 X는 본원에 정의된 바와 같다.

[0008] 또한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0009] 또한, 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 포유동물 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0010] 또한, 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0011] 또한, 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 SOS1-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0012] 또한, 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 Ras 경로-연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 Ras 경로-연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0013] 또한, 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 Ras 경로-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0014] 또한, 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 Ras-연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 Ras-연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0015] 또한, 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 Ras-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 Ras-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0016] 또한, 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 SOS1-연관된 암을 갖고 있는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 SOS1-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0017] 또한, 하기를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0018] (a) 암이 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관되어 있음을 결정하는 단계; 그리고
- [0019] (b) 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계.
- [0020] 또한, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0021] 또한, 하기를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0022] (a) 암이 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관되어 있음을 결정하는 단계; 그리고
- [0023] (b) 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계.
- [0024] 또한, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0025] 또한, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0026] 또한, 하기를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0027] (a) 암이 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관되어 있음을 결정하는 단계; 그리고
- [0028] (b) 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계.
- [0029] 또한, 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0030] 또한, 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 Ras 경로 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0031] 또한, 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 SOS1 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0032] 또한, 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 Ras 활성을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0033] 또한, 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 SOS1-Ras 단백질-단백질 상호작용을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0034] 또한, 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 특정 암을 갖고 있는 대상체에서 전이를 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0035] 또한, 암의 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0036] 또한, Ras 경로-연관된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0037] 또한, Ras 경로-연관된 암의 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0038] 또한, 암의 치료 및/또는 특정 암과 연관된 전이를 억제하는 데 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0039] 또한, 포유동물 세포에서 SOS1-Ras 단백질-단백질 상호작용의 억제에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0040] 또한, 포유동물 세포에서 SOS1-Ras 단백질-단백질 상호작용의 억제를 위한 약제의 제조에 있어서 본원에 정의된, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0041] 또한, Ras 경로-연관된 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0042] 또한, Ras 경로-연관된 암의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0043] 또한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 프로세스가 본원에 제공된다.
- [0044] 또한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물을 제조하는 프로세스에 의해 획득되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다.
- [0045] 본 발명의 기타 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 도면, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0046] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에 사용하기 위한 방법 및 물질이 본원에 기재되어 있으며; 기술분야에 공지된 기타 적합한 방법 및 물질 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시적이며 제한하려는 의도는 없다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목, 및 기타 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는, 본 명세서가 우선할 것이다.
- [0047] 정의
- [0048] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 및 동위원소 농축된 변이체를 포함하는 것을 의미한다. 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 명칭 또는 구조에 의해 식별되는 본원의 화합물은 달리 명시되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다.
- [0049] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "호변이성질체"는 그 구조에서 원자 배열은 현저히 상이하지만, 쉽고 신속하게 평형 상태로 존재하는 화합물을 지칭하며, 본원에 제공된 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있고, 화합물이 호변이성질체 형태를 가질 때, 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도되며,

화합물의 명명은 임의의 호변이성질체를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 호변이성질체 형태의 예는 하기 예를 포함한다:



[0050]

[0051]

본원에 제공된 특정한 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으므로 라세미 혼합물과 같은 이성질체의 혼합물 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 제조 및 단리될 수 있음이 인식될 것이다.

[0052]

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

[0053]

용어 " C_1-C_6 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 지칭한다.

[0054]

용어 " C_1-C_6 알킬렌"은 분자의 나머지 부분을 라디칼기에 연결하는 직선형 또는 분지형 2가 탄화수소(알킬) 사슬을 지칭하며, 이는, 각각, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하고, 탄소 및 수소로만 이루어진다. 알킬렌은 1 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이 있다. 알킬렌 사슬은 단일 또는 이중 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 알킬렌 사슬이 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점은 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통해 이루어질 수 있다.

[0055]

용어 " C_1-C_6 할로알킬"은 각각의 경우에 독립적으로 선택되는 적어도 하나의 할로젠 원자, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 및 요오드로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은, C_1-C_6 알킬기를 지칭한다. 할로젠 원자(들)는 알킬기 상의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, C_1-C_6 할로알킬은 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 예를 들어, 1-클로로에틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예를 들어, 1-플루오로메틸 및 2-플루오로에틸, 디플루오로에틸, 예를 들어, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 트리플루오로프로필을 지칭한다.

[0056]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로아릴"은 시스템 내의 적어도 하나의 고리가 방향족이고; 시스템 내의 적어도 하나의 고리 내 1개 이상의 탄소 원자가 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자로 대체된 5 내지 10원 모노- 또는 바이사이클릭기를 지칭한다. 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 푸라닐, 푸라자닐, 티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 프탈라지닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조사졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸, 피라졸릴, 벤조피라졸릴, 이속사졸릴, 벤조이속사졸, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 벤조트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퓨리닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 및 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5]피리디닐을 포함한다.

[0057]

본원에 사용된 바와 같은, 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 모노- 또는 바이사이클릭 탄소기, 예컨대, C_3-C_{10} 사이클로알킬기 및 C_3-C_6 사이클로알킬기를 지칭한다. 바이사이클릭 사이클로알킬기는 융합, 스피로, 및 가교된 고리 시스템을 포함한다. 사이클로알킬기의 비-제한적인 예는 페닐, 2,3-디하이드로-1H-인덴, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 스피로[2.3]헥실, 스피로[3.3]헵타닐, 및 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 및 스피로[2.5]옥틸을 포함한다.

[0058]

용어 "헤테로사이클릴"은 방향족이 아닌, 3 내지 10개의 고리 원자를 갖고 N, O 및 S로부터 선택되는 고리 내에 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 탄화수소 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 바이사이클릭 헤테로사이클릴기는 융합, 스피로, 및 가교된 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릴기는, 예를 들어, 적어도 하나가 헤테로원자인 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 원자를 함유하는 고리 시스템인, "5 내지 10원 헤테로사이클릴기"로 표시될 수 있다. 헤테로사이클릴기는, 예를 들어, 1, 2, 3개, 또는 그 이상의 헤테로원자를 가질 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 독립적으로 선

택되는 헤테로원자를 갖는다. 헤테로사이클은 옥소-시스템 및 티오-시스템, 예컨대, 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카르바메이트를 포함하도록 정의하기 위해 1개 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐 작용기를 추가로 함유할 수 있다. 헤테로사이클링기는 임의의 탄소 원자를 통해 또는 질소와 같은 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클링기는 아제파닐, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔라닐, 말레이미딜, 숙신이미딜, 디옥소피페라지닐, 히단토이닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥시라닐, 피페리디닐 N-옥사이드, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피롤리디오닐, 4-피페리도닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 퀴누클리디닐, 4H-피라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 4-아자스피로[2.5]옥타닐, 6-아자스피로[3.5]노나닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 헥사하이드로-1H-사이클로펜타[c]피롤릴, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노나닐, 및 헥사하이드로-1H-피롤리지닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 고리가 "부분적으로 불포화됨" 것으로 기재되는 경우, 이는 상기 고리가 1개 이상의 추가적인 불포화도(고리 자체에 부여된 불포화도에 더하여; 예를 들어, 구성 고리 원자 사이의 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합)를 갖되, 고리는 방향족이 아님을 의미한다. 이러한 고리의 예는 사이클로펜텐, 사이클로헥센, 사이클로헵텐, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 디하이드로피롤, 디하이드로푸란, 디하이드로티오펜 등을 포함한다.

[0060] 화학식 (I)의 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또한, 화학식 (I)의 화합물은 반드시 약제학적으로 허용가능한 염은 아니지만, 화학식(I)의 화합물을 제조 및/또는 정제하기 위한 중간체로서 유용할 수 있고/있거나 화학식 (I)의 화합물의 거울상이성질체를 분리하기 위한 이러한 화합물의 기타 염을 또한 포함한다.

[0061] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 용매화물의 형태로 단리될 수 있고, 따라서 임의의 이러한 용매화물은 본 발명의 범위 내에 포함된다는 것이 추가로 인식될 것이다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염은 비용매화된 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와 용매화된 형태로도 존재할 수 있다.

[0062] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313의 화합물 및 이들의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 실시예 1-313의 화합물은 유리 염기 형태이다. 일부 구현예에 있어서, 실시예 1-313의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태이다.

[0063] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 화합물의 제형을 지칭한다. 일부 구현예에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 기재된 화합물을 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 산과 반응시켜 수득된다. 일부 구현예에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 기재된 산성 기를 갖는 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄 염, 소듐 또는 포타슘 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 같은 유기 염기의 염, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염과 같은 염을 형성함으로써, 또는 이전에 결정된 기타 방법에 의해 수득된다. 약리학적으로 허용가능한 염은 약제에 사용될 수 있는 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 본원에 기재된 화합물과 염기와의 염의 예는 하기를 포함한다: 소듐, 포타슘, 마그네슘, 칼슘, 및 알루미늄과 같은 무기 염기와의 염; 메틸아민, 에틸아민 및 에탄올아민과 같은 유기 염기와의 염; 리신 및 오르니틴과 같은 염기성 아미노산과의 염; 및 암모늄 염. 염은 산 부가염, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 및 인산과 같은 무기산; 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 및 에탄설폰산과 같은 유기산; 아스파르트산 및 글루탐산과 같은 산성 아미노산과의 부가염일 수 있다.

[0064] 본원에 제공된 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수도 있다. 즉, 원자는 특히 화학식 (I)에 따른 화합물과 관련하여 언급될 때, 자연 발생 또는 합성으로 생성된, 자연적으로 풍부하거나 동위원소가 농축된 형태로 해당 원자의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포

함한다. 예를 들어, 달리 명시적으로 나타내지 않는 한; 수소가 언급되는 경우, 이는 ^1H , ^2H , ^3H 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 탄소가 언급되는 경우, 이는 ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 질소가 언급되는 경우, 이는 ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 산소가 언급되는 경우, 이는 ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되고; 그리고 플루오로가 언급되는 경우, 이는 ^{18}F , ^{19}F 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 듀테로알킬 및 듀테로알콕시기에서는, 1개 이상의 수소 원자가 구체적으로 중수소(^2H)로 대체된다. 전술한 동위 원소 중 일부는 방사성이므로, 본원에 제공된 화합물은 또한 1개 이상의 비-방사성 원자가 그 방사성 동위원소 중 하나로 대체된 방사성 화합물을 포함하여, 하나 이상의 원자의 하나 이상의 동위원소를 갖는 화합물, 및 이의 혼합물을 포함한다. 방사성표지된 화합물은 치료제, 예를 들어, 암 치료제, 연구 시약, 예를 들어, 검정 시약, 및 진단제, 예를 들어, 생체내 영상화제로서 유용하다. 방사성 여부에 관계없이, 본원에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변이는 본 발명의 범위 내에 포괄되도록 의도된다.

[0065] SOS1-Ras(예를 들어, KRas(예를 들어, KRas G12C)) 상호작용의 억제제로서 작용하는 테스트 화합물의 능력은 본원에 기재된 생물학적 검정에 의해 입증될 수 있다. SOS1-Ras 상호작용을 억제하기 위한 IC_{50} 값은 표 A에 나타나 있다. 표면 플라즈몬 공명(SPR; Surface Plasmon Resonance) SOS1 결합 검정에서의 $h\text{SOS1}$ K_D 값은 표 B에 나타나 있다.

[0066] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 뇌 및/또는 중추신경계(CNS; central nervous system) 침투를 나타낸다. 이러한 화합물은 혈액 뇌 장벽을 통과하여 뇌 및/또는 기타 CNS 구조에서 SOS1 활성을 억제할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있다. 예를 들어, 암(예를 들어, Ras 경로-연관된 암(예를 들어, SOS1-연관된 암, Ras-연관된 암(예를 들어, KRas-연관된 암, HRas-연관된 암, 및/또는 NRas-연관된 암), EGFR-연관된 암, ErbB2-연관된 암, ErbB3-연관된 암, ErbB4-연관된 암, NF1-연관된 암, PDGFR-A-연관된 암, PDGFR-B-연관된 암, FGFR1-연관된 암, FGFR2-연관된 암, FGFR3-연관된 암, IGF1 R-연관된 암, INSR-연관된 암, ALK-연관된 암, ROS-연관된 암, TrkA-연관된 암, TrkB-연관된 암, TrkC-연관된 암, RET-연관된 암, c-MET-연관된 암, VEGFR1-연관된 암, VEGFR2-연관된 암, VEGFR3-연관된 암, AXL-연관된 암, SHP2-연관된 암, RAF-연관된 암(예를 들어, BRAF-연관된 암), PI3K-연관된 암, AKT-연관된 암, mTOR-연관된 암, MEK-연관된 암, ERK-연관된 암, 또는 이들의 조합), 예컨대, Ras 경로-연관된 뇌 또는 CNS 암)을 갖는 대상체의 치료는 대상체에 대한 화합물의 투여(예를 들어, 경구 투여)를 포함할 수 있다. 일부 이러한 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, Ras 경로-연관된 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양이 있다.

[0067] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 혈액암, 고형 종양, 신경섬유종증 1형(NF1; Neurofibromatosis type 1), 누난 증후군(NS; Noonan Syndrome), 다발성 흑자 증후군(LEOPARD syndrome), 모세혈관 기형-동정맥 기형 증후군(CM-AVM; Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome), 코스텔로 증후군(CS; Costello Syndrome), 심장-안면-피부 증후군(CFC; Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome), 레지우스 증후군(Legius Syndrome), 및 유전성 치은 섬유종증(Hereditary gingival fibromatosis)을 포함하여, SOS1 억제제로 치료될 수 있는 질환 및 장애, 예컨대, Ras 경로-연관된 질환 또는 장애(예를 들어, SOS1-연관된 질환 또는 장애, Ras-연관된 질환 또는 장애(예를 들어, KRas-연관된 질환 또는 장애, HRas-연관된 질환 또는 장애, 및/또는 NRas-연관된 질환 또는 장애), EGFR-연관된 질환 또는 장애, ErbB2-연관된 질환 또는 장애, ErbB3-연관된 질환 또는 장애, ErbB4-연관된 질환 또는 장애, NF1-연관된 질환 또는 장애, PDGFR-A-연관된 질환 또는 장애, PDGFR-B-연관된 질환 또는 장애, FGFR1-연관된 질환 또는 장애, FGFR2-연관된 질환 또는 장애, FGFR3-연관된 질환 또는 장애, IGF1 R-연관된 질환 또는 장애, INSR-연관된 질환 또는 장애, ALK-연관된 질환 또는 장애, ROS-연관된 질환 또는 장애, TrkA-연관된 질환 또는 장애, TrkB-연관된 질환 또는 장애, TrkC-연관된 질환 또는 장애, RET-연관된 질환 또는 장애, c-MET-연관된 질환 또는 장애, VEGFR1-연관된 질환 또는 장애, VEGFR2-연관된 질환 또는 장애, VEGFR3-연관된 질환 또는 장애, AXL-연관된 질환 또는 장애, SHP2-연관된 질환 또는 장애, RAF-연관된 질환 또는 장애(예를 들어, BRAF-연관된 질환 또는 장애), PI3K-연관된 질환 또는 장애, AKT-연관된 질환 또는 장애, mTOR-연관된 질환 또는 장애, MEK-연관된 질환 또는 장애, ERK-연관된 질환 또는 장애, 또는 이들의 조합)를 치료하는 데 유용하다.

[0068] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 혈액암 및 고형 종양을 포함하여, SOS1 억제제로

치료될 수 있는 질환 및 장애, 예컨대, Ras 경로-연관된 암을 치료하는 데 유용하다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료학적 또는 완화적 조치를 지칭한다. 유익하거나 바람직한 임상 결과는 검출가능한지 여부에 관계 없이, 질환 또는 장애 또는 병태와 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태(예를 들어, 질환의 1개 이상의 증상)의 개선 또는 완화, 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존 기간과 비교하여 생존 기간을 연장하는 것을 의미할 수도 있다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "대상체"는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류, 및 인간과 같은 포유동물을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 치료 및/또는 예방되는 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하였고/하였거나 나타냈다.

[0071] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로 유전자(예를 들어, SOS1, Ras(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF(예를 들어, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, 또는 이들의 조합), Ras 경로 단백질(예를 들어, SOS1, Ras(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF(예를 들어, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, 또는 이들의 조합), 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(Ras 경로-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 대상체는 종양이 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는, 조직학적 검사를 기반으로, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정되는 암(Ras 경로-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다.

[0072] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(Ras-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는, 조직학적 검사를 기반으로, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정되는 암(Ras-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다.

[0073] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(KRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는, 조직학적 검사를 기반으로, KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정되는 암(KRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다.

[0074] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(HRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는, 조직학적 검사를 기반으로, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정되는 암(HRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다.

[0075] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(NRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는, 조직학적 검사를 기반으로, NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정되는 암(NRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다.

[0076] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는

수준의 조절장애를 갖는 암(SOS1-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정되는 바와 같음). 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는, 조직학적 검사를 기반으로, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애와 연관된 것으로 결정되는 암(SOS1-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "소아 대상체"는 진단 또는 치료 당시 21세 미만인 대상체를 지칭한다. 용어 "소아"는 하기를 포함하는 다양한 하위집단으로 추가로 분류될 수 있다: 신생아(출생부터 생후 첫 달까지); 유아(1개월부터 2세까지); 어린이(2세부터 12세까지); 및 청소년(12세부터 21세까지(22세 생일까지, 그러나 22세 생일은 포함하지 않음)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM 등 *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 및 Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. 일부 구현예에 있어서, 소아 대상체는 출생부터 생애 첫 28일까지, 29일부터 2세 미만, 2세부터 12세 미만, 또는 12세부터 21세까지(22세 생일까지, 그러나 22세 생일은 포함하지 않음)이다.

[0078] 특정한 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 정의된 바와 같은 질환 및 장애(예를 들어, 자가면역 질환, 염증성 질환, 및 암)를 예방하는 데 유용하다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "예방하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태, 또는 이들의 증상의 발병, 재발 또는 확산의 전체적 또는 부분적 예방을 의미한다.

[0079] 특정한 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 기재된 바와 같이 본원에 정의된 바와 같은 질환 및 장애(예를 들어, Ras 경로-연관된 질환 또는 장애(예를 들어, 자가면역 질환, 염증성 질환, 및 암)를 예방하는 데 유용하다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "예방하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태, 또는 이들의 증상의 발병, 재발 또는 확산의 전체적 또는 부분적 예방을 의미한다.

[0080] 비정상적 세포 성장 및 증식은 암의 특징이다. 이러한 비정상적 세포 성장이 발생할 수 있는 경로 중 하나는 Ras 계열 단백질 신호전달을 통한 것이다. 인간 Ras 단백질(예를 들어, KRas(V-Ki-Ras2 커스틴 래트 육종 2 바이러스 발암 유전자 동족체), HRas(V-Ha-Ras 하비 래트 육종 바이러스 발암 유전자 동족체), 및/또는 NRas(신경 모세포종 RAS 바이러스(V-Ras) 발암 유전자 동족체); 때로는 또한 KRAS, HRAS, 및 NRAS, 또는 각각, K-Ras H-Ras, 및 N-Ras라고도 함)은 많은 발암 신호전달 캐스케이드에 관련된 막-결합된 구아노신 트리포스페이트(GTP)/구아노신 디포스페이트(GDP)-결합(G) 단백질이다. 이들 단백질의 각각은 크기가 대략 21kD이다. KRas는 KRas4A 및 KRas4B로 공지된 두 가지 통상적인 이소형을 갖는다.

[0081] 성숙한 Ras 단백질은 전형적으로 프레닐화(prenylation)(예를 들어, "CAAX 박스"의 파네실화(farnesylation), 여기서 C는 시스테인을 나타내고, A는 지방족 아미노산을 나타내고, 그리고 X는 메티오닌, 세린, 류신, 또는 글루타민임)와 같은, 번역-후 변형을 통해 세포 막과 회합된다. 비활성 상태에서, Ras 단백질은 GDP에 결합된다. 예를 들어, Adjei, *J. Nat'l. Cancer Inst.* 93.14 (2001): 1062-1074를 참조한다.

[0082] Ras 단백질의 활성화는 수용체 티로신 키나아제(TKI; tyrosine kinase)(예를 들어, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL), T-세포 수용체, B-세포 수용체, 단백질 집락-자극 인자 수용체, G-단백질 커플링된 수용체(GPCR; G-protein coupled receptor), 및 인테그린 계열 단백질을 포함하는 다수의 유형의 세포-표면 수용체를 통해 개시될 수 있다. 이러한 유형의 세포-표면 수용체 중 하나의 활성화는 일반적으로 Ras 단백질이 GDP를 방출하도록 촉진하여

GTP가 결합할 수 있도록 하는 1개 이상의 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(GEF; guanine nucleotide exchange factor)의 활성화를 직간접적으로 유도한다. GEF의 비-제한적인 예는 SOS(선 오브 세븐레스(Son of Sevenless) 동족체) 단백질 및 RASGRF1(Ras 단백질 특이적 구아닌 뉴클레오티드 방출 인자 1; 또한 때로는 Cdc25라고도 함)을 포함한다. 예를 들어, EGFR의 활성화, 이량체화, 및 자가-인산화 시, 수용체는 어댑터 단백질 성장-인자-수용체-결합된 단백질 2(GRB2; growth-factor-receptor-bound protein 2)의 SH2 도메인에 결합할 수 있으며, 이는 이어서 SOS 단백질(예를 들어, SOS1 또는 SOS2, 때로는 또한 각각, SOS-1 및 SOS-2라고도 함)에 결합하여 세포 막에서 Ras 계열 단백질과 SOS 단백질을 공동-편재화할 수 있다. 예를 들어, Xuehua 등, *Proc. Nat. Acad. Sci. Nov.* 2017, 114 (47) E10092-E10101; Vetter 및 Wittinghofer, *Science* 294.5545 (2001): 1299-1304; Downward, *Nat. Rev. Cancer* 3.1 (2003): 11-22; Pierre 및 Coumoul, *Biochem. Pharmacol.* 82.9 (2011): 1049-1056. Kortum 등 *Proc. Nat. Acad. Sci.* 108.30 (2011): 12407-12412; 미국 출원 공개 번호 제 2019/0358230호 및 제2019/0194192호; 및 PCT 공개 번호 WO 2018/172250 및 WO 2019/201848을 참조한다.

[0083] 일단 GTP 결합에 의해 활성화되면, Ras 단백질은 RAF 계열 단백질, 포스파티딜 이노시톨 3-키나아제(PI3K; phosphatidyl inositol 3-kinase), 및 RAL 계열 단백질을 포함하는, 여러 다운스트림 효과기에 결합하여 이를 활성화할 수 있다. 예를 들어, Gurung 및 Bhattacharjee, *Oncology & Hematology Review*, 2015;11(2):147-52 (2015)를 참조한다. 예를 들어, Ras-RAF-MAPK 경로를 통한 신호전달은 췌장암, 갑상선암(예를 들어, 유두상 갑상선암), 결장암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 흑색종, 담도암, 소장암, 자궁내막암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 연조직암, 복막암, 위암, 간암, 요로암, 유방암, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 많은 암에 관련되어 있다. 예를 들어, Kinsey 등 *Nat. Medicine* 25.4 (2019): 620-627; Roberts 및 Der, *Oncogene* 26.22 (2007): 3291-3310; Santarpia 등 *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 16.1 (2012): 103-119를 참조한다. 또 다른 예로서, Ras-PI3K/AKT/포유동물 라파마이신 표적(mTOR; mammalian target of rapamycin) 경로를 통한 신호전달은 흑색종, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 유방암, 전립선암, 뇌암(예를 들어, 교모세포종), 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 췌장암, 방광암, 결장암, 두경부암, 백혈병, 갑상선암, 림프종, 대장암, 위암, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 많은 암에서 역할을 하는 것으로 나타났다. 예를 들어, Chappell 등 *Oncotarget* 2.3 (2011): 135; Vara 등 *Cancer Treatment Reviews* 30.2 (2004): 193-204; Hennessy 등 *Nat. Rev. Drug Disc.* 4.12 (2005): 988-1004; Osaki 등 *Apoptosis* 9.6 (2004): 667-676; Luo 등 *Cancer Cell* 4.4 (2003): 257-262를 참조한다.

[0084] Ras 단백질은 내재적인 GTPase 활성을 가지고 있지만, 이는 전형적으로 생리학적으로 유의미하지 않다. 대신, 결합된 GTP의 가수분해는 신경섬유종증 1형(NF1) 또는 p120^{GAP}와 같은, GTPase-활성화 단백질(GAP)의 결합에 의해 (예를 들어, 약 5자릿수까지) 향상된다. 예를 들어, Adjei, *Journal of the National Cancer Institute* 93.14 (2001): 1062-1074; Downward, *Nature Reviews Cancer* 3.1 (2003): 11-22; Scheffzek 등 *Science* 277.5324 (1997): 333-339를 참조한다.

[0085] Ras 계열 단백질의 (특히, 예를 들어, 잔기 G12, G13, 및/또는 Q61에서의) 활성화 돌연변이는 모든 인간 암의 최대 약 30%로 존재하는 것으로 추정된다. 통상적으로, Ras 계열 단백질의 활성화 돌연변이는 Ras 단백질을 GAP의 활성화에 무감각하게 만든다. 예를 들어, Santarpia 등 *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 16.1 (2012): 103-119를 참조한다. Ras 돌연변이의 예시적이고, 비-제한적인 예는 표 1(KRas 돌연변이), 2(HRas 돌연변이), 및 3(NRas 돌연변이)에 제시되어 있다.

[0086] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Ras 경로-연관된 질환 또는 장애"는 Ras 경로의 유전자, Ras 경로의 단백질, 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 1개 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, Ras 경로의 유전자, Ras 경로의 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절장애)와 연관되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. Ras 경로-연관된 질환 또는 장애의 비-제한적인 예는, 예를 들어, 신경섬유종증 1형(NF1), 누란 증후군(NS), 다발성 흑자 증후군, 모세혈관 기형-동정맥 기형 증후군(CM-AVM), 코스텔로 증후군(CS), 심장-안면-피부 증후군(CFC), 레지우스 증후군, 유전성 치은 섬유종증, 및 암을 포함한다.

[0087] 일부 구현예에 있어서, Ras 경로-연관된 질환 또는 장애는 Ras 경로-연관된 암이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Ras 경로-연관된 암"은 Ras 경로의 유전자, Ras 경로의 단백질, 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 1개 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, Ras 경로의 유전자, Ras 경로의 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절장애)와 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. Ras 경로-연관된 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에 있어

서, Ras 경로-연관된 암은 KRas-연관된 암, HRas-연관된 암, NRas-연관된 암, SOS1-연관된 암, EGFR-연관된 암, ErbB2-연관된 암, ErbB3-연관된 암, ErbB4-연관된 암, NF1-연관된 암, PDGFR-A-연관된 암, PDGFR-B-연관된 암, FGFR1-연관된 암, FGFR2-연관된 암, FGFR3-연관된 암, IGF1 R-연관된 암, INSR-연관된 암, ALK-연관된 암, ROS-연관된 암, TrkA-연관된 암, TrkB-연관된 암, TrkC-연관된 암, RET-연관된 암, c-MET-연관된 암, VEGFR1-연관된 암, VEGFR2-연관된 암, VEGFR3-연관된 암, AXL-연관된 암, SHP2-연관된 암, RAF-연관된 암(예를 들어, BRAF-연관된 암), PI3K-연관된 암, AKT-연관된 암, mTOR-연관된 암, MEK-연관된 암, ERK-연관된 암, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "Ras-연관된 암"은 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 1개 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절장애)와 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. Ras-연관된 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에 있어서, Ras-연관된 암은 KRas-연관된 암, HRas-연관된 암, NRas-연관된 암, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0089] 어구 "Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전적 돌연변이(예를 들어, Ras(예를 들어, KRas, NRas, 또는 HRas) 유전자 전위, 야생형 Ras 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 Ras 단백질의 발현을 초래하는 Ras 유전자의 돌연변이, 야생형 Ras 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 Ras 단백질의 발현을 초래하는 Ras 유전자의 돌연변이, 야생형 Ras 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산이 삽입된 Ras 단백질의 발현을 초래하는 Ras 유전자의 돌연변이, 세포 내 Ras 단백질 수준의 증가를 초래하는 유전자 복제, 또는 세포 내 Ras 단백질의 수준 증가를 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)의 돌연변이, (예를 들어, 야생형 Ras 단백질과 비교하여 Ras 단백질에 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 Ras 단백질을 초래하거나 야생형 Ras 단백질과 비교하여 Ras 단백질에 적어도 하나의 아미노산의 삽입을 갖는 Ras 단백질을 초래하는) Ras mRNA의 대체 스플라이싱된 버전, 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상적 세포 신호전달 및/또는 조절이 장애된 자가분비/측분비(autocrine/paracrine) 신호전달로 인한 포유동물 세포 내 야생형 Ras 단백질의 발현 증가(예를 들어, 수준 증가)를 지칭한다. 또 다른 예로서, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는 구성적으로 활성이거나 돌연변이를 포함하지 않는 Ras 유전자에 의해 암호화된 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖는 Ras 단백질을 암호화하는 Ras 유전자의 돌연변이일 수 있다. 본원에 기재된 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 G12 돌연변이, G13 돌연변이, Q61 돌연변이, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0090] 표 1은 일부 비-제한적인 예시적 KRas 돌연변이를 열거한다. 표 1A는 비-제한적인 예시적 KRas 융합을 열거한다. 본원에 기재된 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 G12 돌연변이(예를 들어, G12I, G12A, G12C, G12D, G12E, G12F, G12L, G12N, G12R, G12S, G12T, G12V, G12W, 또는 G12Y), G13 돌연변이(예를 들어, G13A, G13C, G13D, G13E, G13F, G13I, G13M, G13N, G13P, G13R, G13S, G13V, 또는 G13Y), Q61 돌연변이(예를 들어, Q61D, Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0091] 표 2는 일부 비-제한적인 예시적 HRas 돌연변이를 열거한다. 본원에 기재된 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 G12 돌연변이(예를 들어, G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V), G13 돌연변이(예를 들어, G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V), Q61 돌연변이(예를 들어, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61*), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0092] 표 3은 일부 비-제한적인 예시적 HRas 돌연변이를 열거한다. 본원에 기재된 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 G12 돌연변이(예를 들어, G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G12W, G12N), G13 돌연변이(예를 들어, G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V), Q61 돌연변이(예를 들어, Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61E, Q61N), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

표 1. KRAS 단백질 아미노산 치환/삽입/결실 A

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 RAS-연관된 암
5	K5E ² , K5N ² , K5R ¹	
6	L6F ¹	
7	V7E ¹ , V7M ¹	
8	V8A ¹ , V8V ^{1†}	
9	V9I ¹ , V9V ^{1†}	
10	G10E ¹ , G10G ^{1†} , G10R ¹	
11	A11A ^{1†} , A11P ¹ , A11T ¹ , A11V ²	
12	G12I ¹ , G12A ² , G12C ² , G12D ² , G12E ¹ , G12F ² , G12G ^{*1†} , G12L ² , G12N ² , G12R ² , G12S ² , G12T ¹ , G12V ² , G12W ¹ , G12Y ¹	담관 암종 ¹¹ , 담낭 암종 ¹¹ , 결장직장암 ¹¹ , 조혈 신생물 ¹¹ , 림프성 신생물 ¹¹ , 폐 선암종 ¹¹ , NSCLC ¹¹ , 췌관 암종 ¹¹ , 전립선암 ¹¹ , 흑색종 ¹¹ , 위 선암종 ¹¹
13	G13A ² , G13C ¹ , G13D ² , G13E ¹ , G13F ¹ , G13G ^{1†} , G13I ¹ , G13M ¹ , G13N ² , G13P ¹ , G13R ² , G13S ² , G13V ² , G13Y ¹	결장직장암 ¹¹ , 조혈 신생물 ¹¹ , 림프성 신생물 ¹¹ , 위 선암종 ¹¹
14	V14A ¹ , V14G ¹ , V14I ² , V14L ¹	
15	G15D ² , G15G ^{1†} , G15S ¹ , G15W ⁹	
16	K16R ¹	
17	S17G ² , S17N ¹	
18	A18D ² , A18T ¹ , A18V ¹	
19	L19F ²	
20	T20A ¹	
20	T20A ¹ , T20M ¹ , T20R ² , T20S ¹ , T20T ^{1†}	
21	I21R ¹	
22	Q22 ^{*1} , Q22K ¹ , Q22Q ^{1†} , Q22R ²	
23	L23I ¹ , L23R ²	
24	I24F ¹ , I24N ² , I24V ²	
27	H27H ^{1†} , H27L ² , H27N ²	
28	F28S ¹	
30	D30E ¹	
31	E31K ¹ , E31Q ¹ , E37G ⁵ , E31Q ¹	
33	D33E ¹	

[0093]

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 RAS-연관된 암
34	P34L ¹ , P34S ²	
35	T35A ¹ , T35I ² , T35S ³ , T35T ^{1†}	
36	I36L ¹ , I36M ¹	
37	E37G ⁵ , E37K ¹	
40	Y40C ⁵	
45	V45V ^{1†}	
49	E49* ¹ , E49K ¹	
51	C51C ^{1†}	
52	L52F ¹	
57	D57N ¹	
58	T58I ² , T58T ^{1†}	
59	A59A ^{1†} , A59D ⁴ , A59del ¹ , A59E ² , A59G ² , A59S ¹ , A59T ¹	
60	G60A ¹ , G60D ² , G60E ⁸ , G60G ^{1†} , G60R ¹ , G60V ¹ , G61H ²	
61	Q61D ¹ , Q61E ² , Q61H ² , Q61K ² , Q61L ² , Q61P ² , Q61R ¹	폐 선암종 ¹¹ , NSCLC ¹¹ , 결장직장암 ¹¹
62	E62D ² , E62G ¹ , E62K ¹	
63	E63del ¹ , E62E ^{1†} , E63K ²	
64	Y64D ¹ , Y64H ¹ , Y64N ¹	
65	S65I ¹	
67	M67L ²	
66	A66T ¹⁰ , A66V ¹⁰ ,	
68	R68G ¹ , R68M ¹ , R68S ¹	
69	D69G ¹	
70	Q70P ¹	
71	Y71C ¹	
72	M72I ² , M72T ¹ , M72V ¹	
73	R73M ¹	
74	T74P ² , T74T ^{1†}	
75	G75E ¹⁰	
76	E76G ⁶ , E76K ⁶ , E76Q ⁶	
77	G77A ¹	
80	C80S ¹ , C80Y ¹	
86	N86K ¹	
88	K88* ¹ , K88K ^{1†}	
91	E91K ¹	
92	D92G ¹ , D92Y ¹	
95	H95L ¹	

[0094]

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 RAS-연관된 암
97	R97I ¹	
98	E98* ¹	
102	R102fs*2 ¹	
110	P110S ¹	
117	K117E ¹ , K117N ² , K117R ¹	
118	C118S ¹	
120	L120V ⁷	
121	P121H ¹ , P121S ¹	
127	T127I ¹	
130	A130V ¹	
134	A134T ¹	
134	S136N ¹	
135	R135T ¹	
138	G138E ¹ , G138R ¹	
140	P140S ¹	
145	S145T ⁷	
146	A146A ^{1†} , A146G ¹ , A146P ² , A146T ² , A146V ²	
147	A147T ³ , K147N ¹	
153	D153N ¹ , D153V ¹	
154	D154delD ¹	
156	F156L ²	
161	R161* ¹	
164	R164L ¹ , R164Q ¹ , R164R ^{1†}	
173	D173D ¹	
183	T183_K184delTK ¹	
185	C185R ¹ , C185S ¹	
188	M188L ¹	
삽입 및 결실		
	A11_G12insGA ¹	
	V14_G15insG ²	
	A66_M67insEEYSA ¹	
	D69fs*4 ¹	
	E3fs*3 ¹	
	E62_S65>D ² (c.186_194del9)	
	G10_A11insG ² (c.30 31insGGA)	
	G12_G13insA ² (c.37 37insGCG)	

[0095]

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 RAS-연관된 암
	G12 G13insG ² (c.36 37insGGT)	
	G12fs*3 ¹	
	G12V9F ¹	
	G13 V14>DI ¹	
	G13 V14insG ² (c.39 40insGGC)	
	G60fs*27 ¹	
	K16 S17insW ¹	
	L19 T20>FA ¹	
	M72 R73ins15 ¹	
	S65 A66ins15 ¹	
	T183 K184delTK ¹	
	T58 A59insVA ¹	
	D154delD ¹	
	V9 G10insG ² (c.27 28insGTA)	
	V9 G10insV ¹	

^A 나타낸 KRAS 돌연변이는, 예를 들어, 야생형 KRAS 와 비교하여 돌연변이를 활성화하고/하거나 KRAS 조절제(예를 들어, KRAS 억제제)에 대한 KRAS 의 저항성을 증가시킬 수 있음.
[†]KRAS 단백질 발현에 영향을 미칠 수 있는 동의 돌연변이(synonymous mutation)를 나타냄. 예를 들어, Waters 등. *PLOS One* 2016; 11(9). doi: 10.1371/journal.pone.0163272 참조.

¹ 미국 특허 번호 제 9,810,690 호
² 미국 공개 번호 제 2014/0199405 호
³P.C.T. 공개 번호 WO 2012/016050
⁴ 미국 특허 번호 제 10, 238,650 호
⁵P.C.T. 공개 번호 WO 2009/052467
⁶ 미국 공개 번호 제 2013/0317037 호
⁷P.C.T. 공개 번호 WO 2020/012068
⁸ 미국 공개 번호 제 2017/0130271 호
⁹ 미국 공개 번호 제 2017/0051356 호
¹⁰ Abe 등 *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;522(3): P.360-696.
¹¹ Prior 등 *Cancer Res*. 2012 May 15; 72(10): 2457-2467.

표 1A. 예시적인 KRAS 융합 단백질 및 암

비-제한적인 예시적 KRAS 융합	비-제한적인 예시적 KRAS-연관된 암(들)
UBE2L3-KRAS ¹	전이성 전립선암

¹ Wang 등 *Cancer Discovery*. 2011; 9(1): 35-43. doi: 10.1158-2159-8274.CD-10-0022.

표 2. HRAS 단백질 아미노산 치환/삽입/결실^A

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 HRAS-연관된 암
12	G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V ¹	침샘 선암종, 전립선암, 흑색종, 위 선암종 ¹ , 상피- 근상피 암종 ³
13	G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V ¹	
18	A18V ²	구강 편평 세포 암종 ²
61	Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61E, Q61 ^{*1,3,4}	상피-근상피 암종 ³

^A 나타낸 HRAS 돌연변이는, 예를 들어, 야생형 HRAS 와 비교하여 돌연변이를 활성화하고/하거나 HRAS 조절제(예를 들어, HRAS 억제제)에 대한 HRAS 의 저항성을 증가시킬 수 있음.

¹ Prior 등 *Cancer Res.* 2012 May 15; 72(10): 2457-2467.

² Koumaki, Dimitra 등 *Oncology Reports* 27 (2012): 1555-1560.

³ Urano, Makoto 등 *The American journal of surgical pathology* 43.7 (2019): 984-994.

⁴ 미국 특허 번호 제 10,722,484 호

표 3. NRAS 단백질 아미노산 치환/삽입/결실^A

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 NRAS-연관된 암
12	G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G12W, G12N ^{1,2,4}	골수성 백혈병 ² , 결장직장암 ⁴
13	G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V ^{1,2}	골수성 백혈병 ²
15	G15W ⁶	결장직장암 ⁶
60	G60E ^{2,6}	골수성 백혈병 ²
61	Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R, Q61E, Q61N ^{1,2,4,5}	골수성 백혈병 ² , 결장직장암 ^{4,5}
117	K117N ⁴	결장직장암 ⁴
146	A146T, A146P, A146V ^{3,4}	결장직장암 ⁴

^A 나타낸 NRAS 돌연변이는, 예를 들어, 야생형 NRAS 와 비교하여 돌연변이를 활성화하고/하거나 NRAS 조절제(예를 들어, NRAS 억제제)에 대한 NRAS 의 저항성을 증가시킬 수 있음.

¹ Prior 등 *Cancer Res.* 2012 May 15; 72(10): 2457-2467.

² Tyner, Jeffrey W. 등 *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 113.8 (2009): 1749-1755.

³ 미국 특허 번호 제 10,668,063 호

⁴ Payandeh 등 *American Journal of Cancer Prevention* 3.1 (2015): 19-22.

⁵ Villahermosa 등 *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_suppl, e22159-e22159

⁶ Shen 등 *PloS One* 8.12 (2013): e81628.

그러나, Ras 단백질은 종종 "약물화 불가능(undruggable)"한 것으로 간주되었으며, 미국 식품의약국에 의해 승인된 직접적인 Ras 억제제는 존재하지 않는다. 따라서, Ras 신호전달 경로의 기타 표적은 Ras 계열 단백질의 업스트림 및 다운스트림 표적을 포함하여, 이러한 경로를 통한 비정상적 신호전달을 억제하기 위해 표적화되었다. 예를 들어, Cox 등 *Nat. Rev. Drug Disc.* 13.11 (2014): 828-851; Khan 등 *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1867.2 (2020): 118570; Kessler 등 *Proc. Nat. Acad. Sci.* 116.32 (2019): 15823-15829; Dang 등 *Nat. Rev. Cancer* 17.8 (2017): 502; Baker 및 Der, *Nature* 497.7451 (2013): 577-578을 참조한다.

Ras 계열 단백질에 의해 결합된 GTP에 대한 GDP의 교환을 촉진하는, 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자는 Ras 경로

를 통한 신호전달을 감소시키는 데 적합한 표적일 수 있다. GEF의 억제는 Ras 계열 단백질의 비활성(GDP 결합된) 상태를 촉진하며 따라서 경로를 통한 신호전달을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, Evelyn 등 *Chemistry & Biology* 21.12 (2014): 1618-1628; Hillig 등 *Proc. Nat. Acad. Sci.* 116.7 (2019): 2551-2560; Patgiri 등 *Nat. Chem. Bio.* 7.9 (2011): 585-587; Maurer 등 *Proc. Nat. Acad. Sci.* 109.14 (2012): 5299-5304; Winter 등 *J. Med. Chem.* 58.5 (2015): 2265-2274를 참조한다. 이러한 GEF 중 하나는 SOS1이다.

[0102] SOS1은 약 500개 잔기의 중앙 "촉매적" 코어(SOS^{cat})를 가지며, 이는 Ras-활성화 활성화에 충분하다. SOS1은 Ras 단백질의 뉴클레오티드 결합 부위에 결합하고 이를 변형시켜 결합된 뉴클레오티드(예를 들어, GDP)의 방출을 촉진하여 또 다른 뉴클레오티드(예를 들어, GTP)를 허용할 수 있는 제1(때때로 또한 "촉매적" 부위라고도 함) Ras 결합 부위(예를 들어, Cdc25 상동성 도메인 포함)를 갖는다. SOS1은 3원 복합체에서 2개의 Ras 분자를 결합할 수 있으며, 여기서 Ras·GTP 복합체의 SOS1 상의 제2(때때로 또한 "알로스테릭" 부위라고도 함) 부위로의 결합은 양성 피드백-유형 기전에서 SOS1의 촉매적 활성을 추가로 활성화한다. 예를 들어, Margarit 등 *Cell* 112.5 (2003): 685-695; Freedman 등 *Proc. Nat. Acad. Sci.* 103.45 (2006): 16692-16697을 참조한다. 또한, SOS1의 소분자 결합체는 그 GEF 활성을 조절할 수 있는 것으로 나타났다. 예를 들어, Burns 등 *Proc. Nat. Acad. Sci.* 111.9 (2014): 3401-3406을 참조한다. 일부 경우에 있어서, SOS1의 소분자 결합체는 Ras 단백질과 함께 그 GEF 활성을 음성 조절할 수 있으며; 이러한 분자는 또한 본원에서 "SOS1 억제제"라고도 할 수 있고 "SOS1 활성"을 억제하는 것으로 지칭된다. 일부 SOS1 억제제는, 예를 들어, Tyr884의 측쇄에서 이동을 유발하고 KRas의 Arg73과의 유리한 스테킹 상호작용을 감소시키는 제1 Ras 결합 부위에 근접하게 결합하는 것으로 나타났다. 또한, 일부 이러한 SOS1 억제제의 항증식성 활성이 입증되었다. 예를 들어, Hillig 등, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 116.7 (2019): 2551-2560; U.S. 특허 출원 공개 번호 제2019/0358230호 및 제2019/0194192호; 및 PCT 공개 번호 WO 2018/172250 및 WO 2019/201848을 참조한다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "SOS1-연관된 암"은 SOS1 유전자, SOS1-GEF(또한 본원에서 SOS1 단백질이라고도 함), 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 1개 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절장애)와 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. SOS1-연관된 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0104] 어구 "SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애"는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전적 돌연변이(예를 들어, SOS1 유전자 전위, 야생형 SOS1 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 SOS1 단백질의 발현을 초래하는 SOS1 유전자의 돌연변이, 야생형 SOS1 단백질과 비교하여 1개 이상의 점 돌연변이를 갖는 SOS1 단백질의 발현을 초래하는 SOS1 유전자의 돌연변이, 야생형 SOS1 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산이 삽입된 SOS1 단백질의 발현을 초래하는 SOS1 유전자의 돌연변이, 세포 내 SOS1 단백질 수준의 증가를 초래하는 유전자 복제, 또는 세포 내 SOS1 단백질의 수준 증가를 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)의 돌연변이, (예를 들어, 야생형 SOS1 단백질과 비교하여 SOS1 단백질에 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 SOS1 단백질을 초래하거나 야생형 SOS1 단백질과 비교하여 SOS1 단백질에 적어도 하나의 아미노산의 삽입을 갖는 SOS1 단백질을 초래하는) SOS1 mRNA의 대체 스플라이싱된 버전, 또는 (예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 비정상적 세포 신호전달 및/또는 조절이 장애된 자가분비/측분비 신호전달로 인한 포유동물 세포 내 야생형 SOS1 단백질의 발현 증가(예를 들어, 수준 증가)를 지칭한다. 또 다른 예로서, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애는 구성적으로 활성이거나 돌연변이를 포함하지 않는 SOS1 유전자에 의해 암호화된 단백질과 비교하여 증가된 활성을 갖는 SOS1 단백질을 암호화하는 SOS1 유전자의 돌연변이일 수 있다. SOS1 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비-제한적인 예는 표 4에 기재되어 있다. 표 4A는 비-제한적인 예시적 SOS1 융합을 열거한다.

표 4. SOS1 단백질 아미노산 치환/삽입/결실^A

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 SOS1-연관된 암
65	R65R ^{1†}	결장암 ¹
102	P102R ³	횡문근육종 ³
248	R248H ²	T-ALL ²
233	N233Y ⁴	폐 선암종 ⁴
265	D265N ⁴	폐 선암종 ⁴
316	S316L ¹	결장암 ¹
327	I327T ⁴	폐 선암종 ⁴
340	P340S ¹	결장암 ¹
378	T378A ³	세르톨리 세포 종양 ³
410	Q410Q ^{2†}	폐 선암종 ²
414	G414G ^{1†}	결장암 ¹
477	Q477* ¹	결장암 ¹
478	P478L ⁴	폐 선암종 ⁴
494	F494L ⁵	AML ⁵
535	N535S ⁴	폐 선암종 ⁴
552	R552G ³	피부의 과립 세포 종양 ³
604	G604V ⁴	폐 선암종 ⁴
610	I610T ⁵	AML ⁵
684	P684S ¹	결장암 ¹
688	R688Q ²	췌장암 ²
733	I733V, I733F ⁴	폐 선암종 ⁴
806	G806R ¹	결장암 ¹
861	V861I ¹	결장암 ¹
888	H888Q ²	폐 선암종 ²
938	L938F ⁴	폐 선암종 ⁴
1019	R1019Q ¹	결장암 ¹
1051	R1051G ⁴	폐 선암종 ⁴
1236	P1236P ^{1†}	결장암 ¹

아미노산 위치(들)	비-제한적인 예시적 돌연변이	비-제한적인 예시적 SOS1-연관된 암
삽입, 결실, 및 UTR		
	SOS1-116G>T ¹	결장암 ¹
	IVS8 + 5G > C ¹	결장암 ¹

^A 나타낸 SOS1 돌연변이는, 예를 들어, 야생형 SOS1 과 비교하여 돌연변이를 활성화할 수 있고/있거나 SOS1 조절제(예를 들어, SOS1 억제제)에 대한 SOS1 의 저항성을 증가시킬 수 있음.

[†] SOS1 단백질 발현 또는 SOS1 조절 또는 기능의 다른 측면에 영향을 미칠 수도 있고 그렇지 않을 수도 있는 등의 돌연변이를 나타냄.

¹ 미국 특허 출원 공개 번호 제 2010/0227778 호

² Swanson 등 *Genes, Chromosomes and Cancer* 47.3 (2008): 253-259. doi: 10.1002/gcc.20527

³ Denayer 등 *Genes, Chromosomes and Cancer* 49.3 (2010): 242-252. doi: 10.1002/gcc.20735

⁴ Cai 등 *Mol. Cancer Res*, 17.4 (2019): 1002-1012. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0316

⁵ Tanizaki 등 *International Journal of Hematology* 88.4 (2008): 460-462.

표 4A. 예시적인 SOS1 융합 단백질 및 암

비-제한적인 예시적 SOS1 융합 파트너	비-제한적인 예시적 SOS1-연관된 암(들)
ADCY3 ¹	폐 선암종 ¹

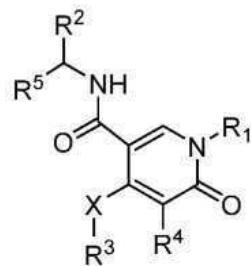
¹ P.C.T. 공개 번호 WO 2013/113942

용어 "야생형"은 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애(예를 들어, SOS1-관련된 질환 또는 장애), 예를 들어, 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 암을 갖지 않는(그리고 임의로 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애가 발생할 위험이 증가하지 않고/않거나 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체에서 발견되거나, 또는 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 질환, 예를 들어, 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 암을 갖지 않는(그리고 임의로 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애가 발생할 위험이 증가하지 않고/않거나 해당 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되지 않는) 대상체의 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산(예를 들어, SOS1 유전자 또는 mRNA) 또는 단백질(예를 들어, SOS1 단백질)을 기재한다.

용어 "규제 기관"은 국가에서 약제학적 제제의 의학적 사용을 승인하는 국가 기관을 지칭한다. 예를 들어, 규제 기관의 비-제한적인 예는 미국 식품의약국(FDA; Food and Drug Administration)이다.

화합물

화학식 (I)의 화합물:



(I)

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되며, 여기서:

R^1 은 C_1 - C_6 알킬, 4 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 C_3 - C_{10} 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로사이클릴, 및 사이클로알킬은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환되고;

R^a 는 각각 독립적으로 C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 할로젠, $-C(O)C_1$ - C_3 알킬, 또는 $-C(O)$ - C_3 - C_6 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 사이클로알킬은 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고;

R^2 는 C_6 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^b 로 임의로 치환되고;

R^b 는 각각 독립적으로 할로젠, C_1 - C_3 할로알킬, C_1 - C_3 알킬, 또는 C_3 사이클로알킬이고;

R^3 은 $-H$, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬렌- O - NH - $C(NH)(NH_2)$, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 알킬렌-5 내지 10원 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌-4 내지 10원 헤테로사이클릴, C_1 - C_6 알킬렌-(C_3 - C_{10} 사이클로알킬), 또는 C_3 - C_{10} 사이클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환되고;

R^c 는 각각 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, $-O$ -(C_1 - C_6 알킬), C_1 - C_6 알킬렌- O - CH_3 , 할로젠, C_1 - C_6 알킬렌-5 내지 10원 헤테로사이클릴, $-N(CH_3)(CH_3)$, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_1 - C_6 할로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클릴, 사이클

로알킬, 및 알킬은 1개 이상의 중수소, C_1-C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, $-CN$, 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0120] R^4 는 $-H$, $-CH_3$, $-CN$, $-OMe$, 또는 할로젠이고;

[0121] R^5 는 C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬이고; 그리고

[0122] X 는 NH 또는 S 이다.

[0123] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 4 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개의 R^a 로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이다.

[0124] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 4 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개의 R^a 로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이다.

[0125] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥솔라닐, 말레이미딜, 숙신이미딜, 디옥소피페라지닐, 히단토이닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥시라닐, 피페리디닐, N-옥사이드, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피롤리디오닐, 4-피페리도닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 퀴누클리디닐, 4H-피란, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥타하이드로사이클로헥사[c]피롤, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 4-아자스피로[2.5]옥타닐, 6-아자스피로[3.5]노나닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 헥사하이드로-1H-사이클로헥사[c]피롤릴, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노나닐, 또는 헥사하이드로-1H-피롤리지닐이다.

[0126] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개의 R^a 로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다.

[0127] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 또는 아제티디닐이다.

[0128] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개의 R^a 로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다.

[0129] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 C_3 또는 C_4 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 C_3 또는 C_4 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개의 R^a 로 치환된 C_3 또는 C_4 사이클로알킬이다.

[0130] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 사이클로프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 사이클로프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개의 R^a 로 치환된 사이클로프로필이다.

[0131] 일부 구현예에 있어서, R^a 는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 메틸이다.

[0132] 일부 구현예에 있어서, R^a 는 할로젠이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 Cl , F , 또는 Br 이다. 일부 구현예에 있어

서, R^a 는 F이다.

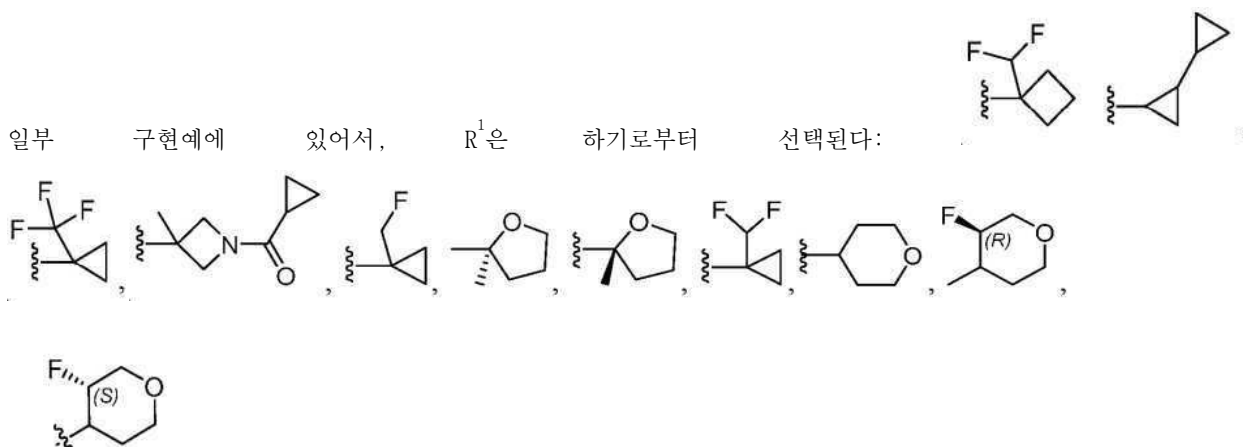
[0133] 일부 구현예에 있어서, R^a 는 C_1 - C_3 할로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 플루오로메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 디플루오로메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 트리플루오로메틸이다.

[0134] 일부 구현예에 있어서, R^a 는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_3 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_4 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_5 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_6 사이클로알킬이다.

[0135] 일부 구현예에 있어서, R^a 는 $-C(O)C_1$ - C_3 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^a 는 $-C(O)CH_3$ 이다.

[0136] 일부 구현예에 있어서, R^a 는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 $-C(O)-C_3$ - C_6 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서 R^a 는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 $-C(O)$ -사이클로프로필이다.

[0137] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 하기로부터 선택된다:

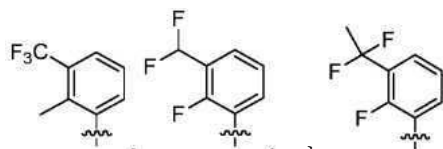


[0138] 및 .

[0139] 일부 구현예에 있어서, R^1 은 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 C_3 - C_6 사이클로알킬로 임의로 치환된 C_3 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 사이클로프로필프로판-2-일이다.

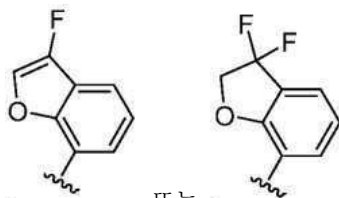
[0140] 일부 구현예에 있어서, R^2 는 1개 이상의 R^b 로 임의로 치환된 C_6 아릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 1개 이상의 R^b 로 임의로 치환된 페닐이다. R^b 기(들)는 페닐 고리 내 5개 이용가능한 위치 중 임의의 것에 있을 수 있다.

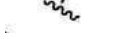
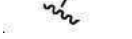
[0141] 일부 구현예에 있어서, R^2 는 1개의 R^b 로 치환된 페닐이다. 1개의 R^b 기는 R^2 를 분자의 나머지 부분에 연결하는 결합에 대해 오르토, 메타, 또는 파라 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 2개의 독립적으로 선택되는 R^b 에 의해 치환된 페닐이다. 2개의 독립적으로 선택되는 R^b 기는 서로에 대해 오르토, 메타, 또는 파라 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 3개의 독립적으로 선택되는 R^b 에 의해 치환된 페닐이다. 3개의 독립적으로 선택되는 R^b 기는 페닐 고리 상의 5개 이용가능한 위치 중 임의의 조합에 위치될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 비치환된 페닐이다.



[0142] 일부 구현예에 있어서, R^2 는 , , 및 로부터 선택된다.

[0143] 일부 구현예에 있어서, R^2 는 1개 이상의 R^b 로 임의로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 1개 이상의 R^b 로 임의로 치환된 9원 헤테로아릴이다.



[0144] 일부 구현예에 있어서, R^2 는  또는 이다.

[0145] 일부 구현예에 있어서, R^b 는 할로젠이다. 일부 구현예에 있어서, R^b 는 F, Cl, Br, 또는 I이다. 일부 구현예에 있어서, R^b 는 F이다.

[0146] 일부 구현예에 있어서, R^b 는 C_1 - C_3 할로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^b 는 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 예를 들어, 1-클로로에틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예를 들어, 1-플루오로메틸 및 2-플루오로메틸, 디플루오로에틸, 예를 들어, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 또는 트리플루오로프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^b 는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 또는 1,1-디플루오로메틸이다.

[0147] 일부 구현예에 있어서, R^b 는 C_1 - C_3 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^b 는 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^b 는 메틸이다.

[0148] 일부 구현예에 있어서, R^b 는 C_3 사이클로알킬이다.

[0149] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 -H이다.

[0150] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 4 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개의 R^c 로 치환된 4 내지 10원 헤테로사이클릴이다.

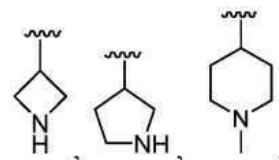
[0151] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 4 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개의 R^c 로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴이다.

[0152] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 아제파닐, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔라닐, 말레이미딜, 숙신이미딜, 디옥소피페라지닐, 히단토이닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 모르폴리닐, 옥시라닐, 피페리디닐 N-옥사이드, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피롤리디오닐, 4-피페리도닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 퀴누클리디닐, 4H-피라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 4-아자스피로[2.5]옥타닐, 6-아자스피로[3.5]노나닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.

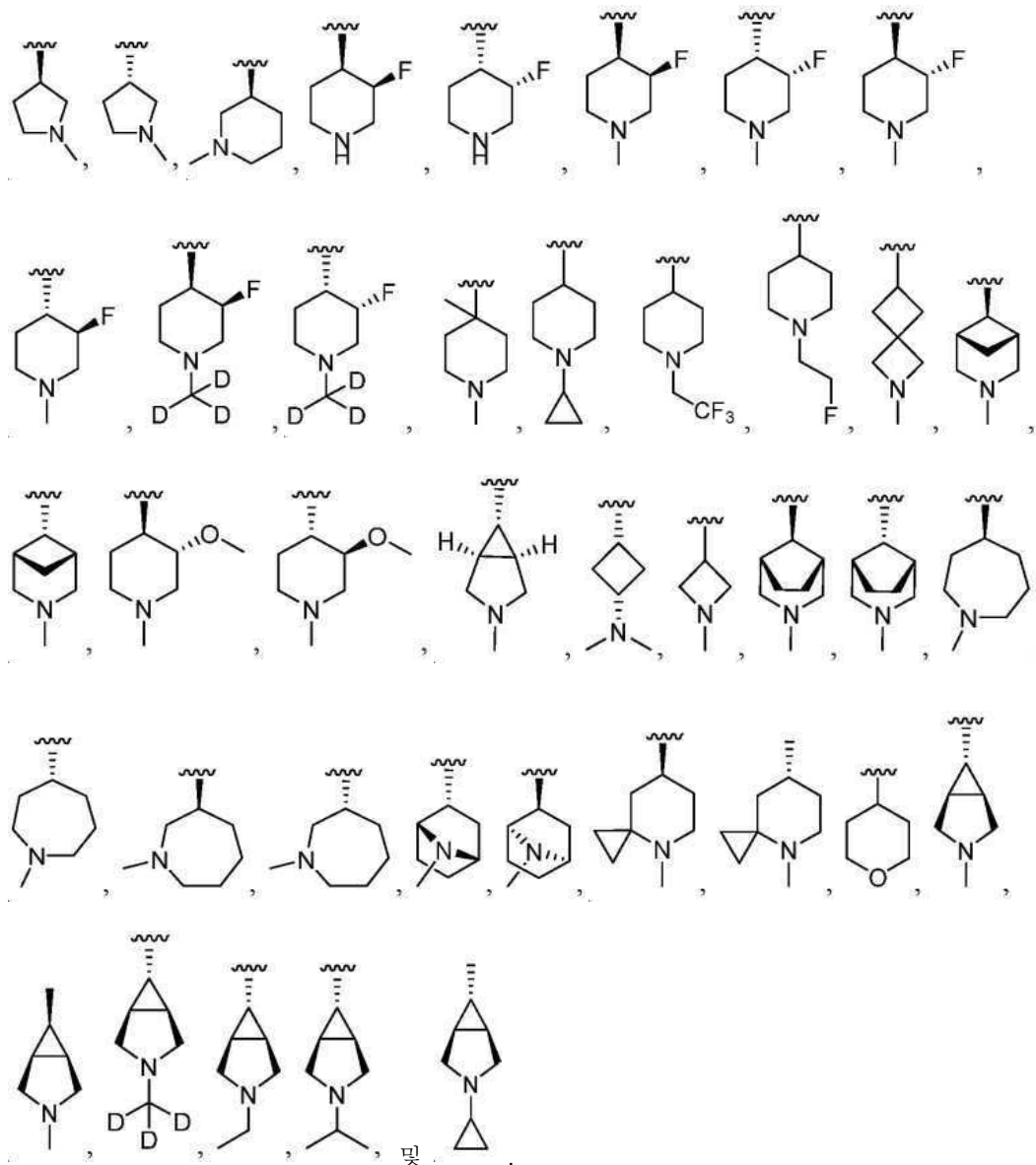
1) 헵타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 헥사하이드로-1H-사이클로펜타[c]피롤릴, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노나닐, 또는 헥사하이드로-1H-피롤리지닐이다.

[0153] 일부 구현예에 있어서, R³은 1개 이상의 R^c로 임의로 치환된 테트라하이드로피라닐, 아제파닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 4-아자스피로[2.5]옥타닐, 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 또는 헥사하이드로-1H-사이클로펜타[c]피롤릴이다.

[0154] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 피페리딘일이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개의 R^c 로 치환된 피페리딘일이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 피페리딘일이다.



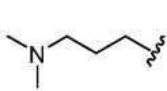
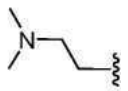
[0155] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 하기로부터 선택된다:



[0156] 일부 구현예에 있어서, R³은 1개 이상의 R^c로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R³은 1개 이

상의 R^c 로 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 n -프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 이소프로필이다.

[0157]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 하기로부터 선택된다:  및 .

[0158]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 C_1 - C_6 알킬렌-O-NH-C(NH)(NH₂)이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 -CH₂-O-NH-C(NH)(NH₂)이다.

[0159]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 C_3 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 C_4 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 C_5 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 C_6 사이클로알킬이다.

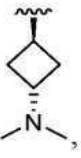
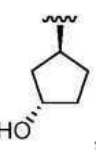
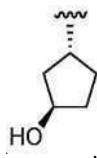
[0160]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 페닐, 2,3-디하이드로-1H-인덴, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 스피로[2.3]헥실, 스피로[3.3]헵탄, 및 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 및 스피로[2.5]옥틸로부터 선택된다.

[0161]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 1개 이상의 R^c 로 임의로 치환된 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이다.

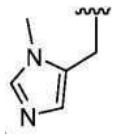
[0162]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 하기로부터 선택된다: , , , 및 .

[0163]

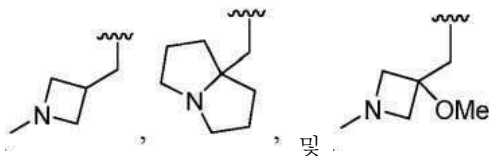
일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬렌-5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 -CH₂-5 내지 10원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 CH₂-5원 헤테로아릴이다.

[0164]

일부 구현예에 있어서, R^3 은  이다.

[0165]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬렌-4 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 -CH₂-5 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 CH₂-6원 헤테로사이클릴이다.



- [0166] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 하기로부터 선택된다:
- [0167] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬렌-(C_3 - C_{10} 사이클로알킬)이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 $-CH_2$ -5 내지 10원 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 적어도 하나의 R^c 로 임의로 치환된 CH_2 -6원 사이클로알킬이다.
- [0168] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 메틸이다.
- [0169] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 $-OH$ 이다.
- [0170] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 $-O$ -(C_1 - C_6 알킬)이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 $-O$ -(C_1 - C_3 알킬)이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 $-O-CH_3$ 이다.
- [0171] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬렌- $O-CH_3$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 C_1 - C_3 알킬렌- $O-CH_3$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 이다.
- [0172] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 할로젠이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 Cl, F, Br, 또는 I이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 F이다.
- [0173] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬렌-5 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 $-CH_2-CH_2$ -5 내지 10원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 $-CH_2-CH_2$ -5원 헤테로사이클릴이다.
- [0174] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 $-N(CH_3)(CH_3)$ 이다.
- [0175] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 C_3 - C_{10} 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 1개 이상의 C_1 - C_6 알킬, $-OH$, 할로젠, CN, 또는 C_1 - C_6 할로알킬로 임의로 치환된 C_3 사이클로알킬이다.
- [0176] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 C_1 - C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 C_1 - C_3 할로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 예를 들어, 1-클로로

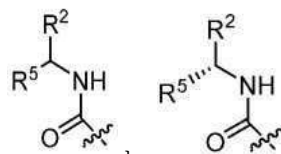
에틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예를 들어, 1-플루오로에틸 및 2-플루오로에틸, 디플루오로에틸, 예를 들어, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 또는 트리플루오로프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R⁶는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 또는 1,1-디플루오로에틸이다.

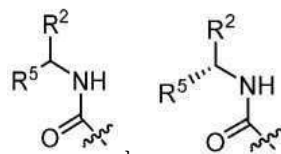
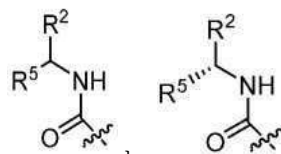
[0177] 일부 구현예에 있어서, R⁴는 -H이다. 일부 구현예에 있어서, R⁴는 -CH₃이다. 일부 구현예에 있어서, R⁴는 CN이다. 일부 구현예에 있어서, R⁴는 -OMe이다. 일부 구현예에 있어서, R⁴는 할로젠이다.

[0178] 일부 구현예에 있어서, R⁵는 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R⁵는 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R⁵는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R⁵는 중수소화된 C₁-C₃ 알킬이다.

[0179] 일부 구현예에 있어서, R⁵는 C₁-C₃ 할로알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R⁵는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예를 들어, 1-플루오로에틸 및 2-플루오로에틸, 디플루오로에틸, 예를 들어, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예를 들어, 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 플루오로프로필, 또는 트리플루오로프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R⁵는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 또는 1,1-디플루오로에틸이다.

[0180] 일부 구현예에 있어서, X는 NH이다. 일부 구현예에 있어서, X는 S이다.



[0181] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)에서 는 이다.

[0182] 일부 구현예에 있어서, 화합물은 실시예 1-313으로부터 선택되는 화합물이다.

[0183] 치료 방법

[0184] 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암(예를 들어, Ras 경로-연관된 암)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 암은 Ras 경로-연관된 암이다. 일부 구현예에 있어서, 암은 Ras-연관된 암이다. 일부 구현예에 있어서, 암은 KRas-연관된 암이다. 일부 구현예에 있어서, 암은 HRas-연관된 암이다. 일부 구현예에 있어서, 암은 NRas-연관된 암이다. 일부 구현예에 있어서, 암은 SOS1-연관된 암이다.

[0185] 예를 들어, a) 대상체로부터의 샘플에서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 Ras 경로-연관된 암(예를 들어, SOS1-연관된 암, Ras-연관된 암(예를 들어, KRas-연관된 암, HRas-연관된 암, 및/또는 NRas-연관된 암), EGFR-연관된 암, ErbB2-연관된 암, ErbB3-연관된 암, ErbB4-연관된 암, NF1-연관된 암, PDGFR-A-연관된 암, PDGFR-B-연관된 암, FGFR1-연관된 암, FGFR2-연관된 암, FGFR3-연관된 암, IGF1 R-연관된 암, INSR-연관된 암, ALK-연관된 암, ROS-연관된 암, TrkA-연관된 암, TrkB-연관된 암, TrkC-연관된 암, RET-연관된 암, c-MET-연관된 암, VEGFR1-연관된 암, VEGFR2-연관된 암, VEGFR3-연관된 암, AXL-연관된 암, SHP2-연관된 암, RAF-연관된 암(예를 들어, BRAF-연관된 암), PI3K-연관된 암, AKT-연관된 암, mTOR-연관된 암, MEK-연관된 암, ERK-연관된 암, 또는 이들의 조합)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0186] 예를 들어, a) 대상체로부터의 샘플에서 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 Ras-연관된 암을 치료하는 방법이 본원

에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0187] 예를 들어, a) 대상체로부터의 샘플에서 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRas-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0188] 예를 들어, a) 대상체로부터의 샘플에서 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 HRas-연관된 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에 있어서, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0189] 예를 들어, a) 대상체로부터의 샘플에서 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 NRas-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0190] 예를 들어, a) 대상체로부터의 샘플에서 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 SOS1-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0191] 또한, (a) 대상체에서 Ras 경로-연관된 암을 검출하는 단계; 그리고 (b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

[0192] 또한, (a) 대상체에서 Ras-연관된 암을 검출하는 단계; 그리고 (b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 Ras-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

[0193] 또한, (a) 대상체에서 KRas-연관된 암을 검출하는 단계; 그리고 (b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 KRas-연관된 암을 갖

는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

[0194] 또한, (a) 대상체에서 HRas-연관된 암을 검출하는 단계; 그리고 (b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역억제제)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 HRas-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

[0195] 또한, (a) 대상체에서 NRas-연관된 암을 검출하는 단계; 그리고 (b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역억제제)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 NRas-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

[0196] 또한, (a) 대상체에서 SOS1-연관된 암을 검출하는 단계; 그리고 (b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역억제제)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 SOS1-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

[0197] 또한, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역억제제)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준 또는 활성의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

[0198] 또한, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖고 있는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역억제제)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 Ras-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.

- [0199] 또한, KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖고 있는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현에는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 KRas-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.
- [0200] 또한, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖고 있는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현에는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 HRas-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.
- [0201] 또한, NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖고 있는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현에는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 NRas-연관된 암을 갖는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.
- [0202] 또한, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애와 연관된 암을 갖고 있는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현에는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위한 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 테스트 또는 검정의 사용을 통해 또는 본원에 기재된 검정의 비-제한적인 예 중 임의의 것을 실행함으로써 SOS1-연관된 암을 갖고 있는 것으로 결정된다. 일부 구현예에 있어서, 테스트 또는 검정은 키트로서 제공된다.
- [0203] 또한 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계, 그리고 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계(예를 들어, 구체적으로 또는 선택적으로 투여)를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현에는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, Ras 경로-연관된 암의 1개 이상의 증상을 나타내는 대상체, 또는 Ras 경

로-연관된 암이 발생할 위험이 높은 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석(break apart FISH analysis)을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다. 이러한 방법에 사용될 수 있는 추가적인 비-제한적 검정이 본원에 기재되어 있다. 추가적인 검정은 또한 기술분야에 공지되어 있다.

[0204] 또한 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계, 그리고 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계(예를 들어, 구체적으로 또는 선택적으로 투여)를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, Ras-연관된 암의 1개 이상의 증상을 나타내는 대상체, 또는 Ras-연관된 암이 발생할 위험이 높은 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다. 이러한 방법에 사용될 수 있는 추가적인 비-제한적 검정이 본원에 기재되어 있다. 추가적인 검정은 또한 기술분야에 공지되어 있다.

[0205] 또한 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계, 그리고 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계(예를 들어, 구체적으로 또는 선택적으로 투여)를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, KRas-연관된 암의 1개 이상의 증상을 나타내는 대상체, 또는 KRas-연관된 암이 발생할 위험이 높은 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다. 이러한 방법에 사용될 수 있는 추가적인 비-제한적 검정이 본원에 기재되어 있다. 추가적인 검정은 또한 기술분야에 공지되어 있다.

[0206] 또한 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계, 그리고 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계(예를 들어, 구체적으로 또는 선택적으로 투여)를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, HRas-연관된 암의 1개 이상의 증상을 나타내는 대상체, 또는 HRas-연관된 암이 발생할 위험이 높은 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다. 이러한 방법에 사용될 수 있는 추가적인 비-제한적 검정이 본원에 기재되어 있다. 추가적인 검정은 또한 기술분야에 공지되어 있다.

[0207] 또한 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계, 그리고 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계(예를 들어, 구체적으로 또는 선택적으로 투여)를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, NRas-연관된 암의 1개 이상의 증상을 나타내는 대상체, 또는 NRas-연관된 암이 발생할 위험이 높은 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다. 이러한 방법에 사용될 수 있는 추가적인 비-제한적 검정이 본원에 기재되어 있다. 추가적인 검정은 또한 기술분야에 공지되어 있다.

[0208]

또한 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계, 그리고 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계(예를 들어, 구체적으로 또는 선택적으로 투여)를 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 이들 방법의 일부 구현예는 또 다른 항암제(예를 들어, 소분자 또는 면역요법)를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암 치료, 예를 들어, 종양의 적어도 부분 절제 또는 방사선 요법으로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1-연관된 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, SOS1-연관된 암의 1개 이상의 증상을 나타내는 대상체, 또는 SOS1-연관된 암이 발생할 위험이 높은 대상체이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다. 이러한 방법에 사용될 수 있는 추가적인 비-제한적 검정이 본원에 기재되어 있다. 추가적인 검정은 또한 기술분야에 공지되어 있다.

[0209]

또한 대상체가 Ras 경로 단백질, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정(예를 들어, 시험관내 검정)을 실행하는 단계를 통해 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 Ras 경로-연관된 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 Ras 경로-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 또한 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계를 통해 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 Ras 경로-연관된 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 Ras 경로-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예는, 검정의 실행을 통해, 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정되어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 투여되어야 함을 대상체의 임상 기록(예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다.

[0210]

또한 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정(예를 들어, 시험관내 검정)을 실행하는 단계를 통해 Ras-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 Ras-연관된 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 Ras-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 또한 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계를 통해 Ras-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 Ras-연관된 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 Ras-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현

예는, 검정의 실행을 통해, 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정되어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 투여되어야 함을 대상체의 임상 기록(예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다.

[0211] 또한 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정(예를 들어, 시험관내 검정)을 실행하는 단계를 통해 KRas-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 KRas-연관된 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 KRas-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 또한 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계를 통해 KRas-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 KRas-연관된 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 KRas-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예는, 검정의 실행을 통해, 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정되어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 투여되어야 함을 대상체의 임상 기록(예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다.

[0212] 또한 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정(예를 들어, 시험관내 검정)을 실행하는 단계를 통해 HRas-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 HRas-연관된 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 HRas-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 또한 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계를 통해 HRas-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 HRas-연관된 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 HRas-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예는, 검정의 실행을 통해, 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정되어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 투여되어야 함을 대상체의 임상 기록(예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다.

[0213] 또한 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정(예를 들어, 시험관내 검정)을 실행하는 단계를 통해 NRas-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 NRas-연관된 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 NRas-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 또한 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계를 통해 NRas-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 NRas-연관된 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준

의 조절장애의 존재는 대상체가 NRas-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현에는, 검정의 실행을 통해, 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정되어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 투여되어야 함을 대상체의 임상 기록(예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다.

[0214]

또한 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정(예를 들어, 시험관내 검정)을 실행하는 단계를 통해 SOS1-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 SOS1-연관된 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 SOS1-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 또한 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 단계를 통해 SOS1-연관된 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단된 대상체에서 SOS1-연관된 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도가 제공되며, 여기서 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재는 대상체가 SOS1-연관된 암을 갖고 있음을 식별한다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현에는, 검정의 실행을 통해, 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정되어 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물이 투여되어야 함을 대상체의 임상 기록(예를 들어, 컴퓨터 판독가능 매체)에 기록하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 차세대 서열분석, 파이로시퀀싱, 면역조직화학, 또는 브레이크 어파트 FISH 분석을 활용한다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 규제 기관-승인된 검정, 예를 들어, FDA-승인된 키트이다. 일부 구현예에 있어서, 검정은 액체 생검이다.

[0215]

본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 그 종양이 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, a) 대상체로부터의 샘플에서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 Ras 경로-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 Ras 경로 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다.

[0216]

본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 그 종양이 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, a) 대상체로부터의 샘플에서 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한

염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 Ras-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 Ras 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다.

[0217] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 그 종양이 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, a) 대상체로부터의 샘플에서 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 KRas-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 KRas 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다. KRas 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비-제한적인 예는 표 1에 기재되어 있다.

[0218] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 그 종양이 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, a) 대상체로부터의 샘플에서 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 HRas-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 HRas 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다. HRas 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비-제한적인 예는 표 2에 기재되어 있다.

[0219] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 그 종양이 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, a) 대상체로부터의 샘플에서 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 NRas-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 NRas 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다. NRas 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비-제한적인 예는 표 3에 기재되어 있다.

[0220] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또

는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 그 종양이 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, a) 대상체로부터의 샘플에서 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 단계; 그리고 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 SOS1-연관된 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 1개 이상의 SOS1 단백질 점 돌연변이/삽입/결실을 포함한다. SOS1 단백질 점 돌연변이/삽입/결실의 비-제한적인 예는 표 4에 기재되어 있다.

- [0221] 일부 구현예에 있어서, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에 있어서, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.
- [0222] 일부 구현예에 있어서, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에 있어서, Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.
- [0223] 일부 구현예에 있어서, KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에 있어서, KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.
- [0224] 일부 구현예에 있어서, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에 있어서, HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.
- [0225] 일부 구현예에 있어서, NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에 있어서, NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.
- [0226] 일부 구현예에 있어서, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 암은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에 있어서, SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된다.
- [0227] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 또한 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0228] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 또한 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제

학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

- [0229] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 또한 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0230] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 또한 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0231] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 또한 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0232] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 또한 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0233] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 방법은 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 취득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 방법은 대상체로부터 취득된 샘플에 대해 실행된 검정을 통해 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 결정하는 것을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0234] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 방법은 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 취득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 방법은 대상체로부터 취득된 샘플에 대해 실행된 검정을 통해 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 결정하는 것을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0235] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 방법은 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 취득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 방법은 대상체로부터 취득된 샘플에 대해 실행된 검정을 통해 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 결정하는 것을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0236] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 방법은 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의

발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 방법은 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 실행된 검정을 통해 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 결정하는 것을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0237] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 방법은 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 방법은 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 실행된 검정을 통해 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 결정하는 것을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0238] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 방법은 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득된 샘플에 대한 검정을 실행하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 방법은 대상체로부터 수득된 샘플에 대해 실행된 검정을 통해 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 수준의 조절장애를 갖고 있음을 결정하는 것을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 방법은 또한 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0239] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 암은 혈액암이다. 혈액암(예를 들어, Ras 경로-연관된 암인 혈액암)의 예는, 예를 들어, 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia), 특정 연소형 골수단구성 백혈병(JMML; juvenile myelomonocytic leukemia), 및 털세포 백혈병(hairy cell leukemia)) 및 림프종(예를 들어, 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 호지킨병 피부 T-세포 림프종(Hodgkin's disease cutaneous T-cell lymphoma), 및 버킷 림프종(Burkitt lymphoma))을 포함한다.

[0240] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 암은 고형 종양이다. 고형 종양(예를 들어, Ras 경로-연관된 암인 고형 종양)의 예는, 예를 들어, 갑상선암(예를 들어, 유두상 갑상선 암종, 갑상선 수질 암종(medullary thyroid carcinoma)), 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암, 소세포 폐 암종, 기관지 선암종, 및 흉막폐 모세포종(pleuropulmonary blastoma)), 췌장암, 췌장관 암종, 담도암, 유방암(예를 들어, 침윤성 유관 암종(invasive ductal carcinoma), 침윤성 소엽 암종(invasive lobular carcinoma), 유관 상피내 암종(ductal carcinoma in situ), 및 소엽 상피내 암종(lobular carcinoma in situ)), 위암, 소장암, 결장암, 결장 직장암, 복막암, 난소암, 자궁암, 간암, 자궁내막암, 전립선암(양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia) 포함), 고환암, 방광암, 요로암, 자궁경부암, 두경부암, 뇌암(예를 들어, 교모세포종(glioblastoma), 뇌간 및 시상하부 신경교종(brain stem and hypophthalmic glioma), 소뇌 및 대뇌 성상세포종(cerebellar and cerebral astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 및 뇌실막종(ependymoma)), 편평 세포 암종, 및 흑색종을 포함한다.

[0241] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 인간이다.

[0242] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 억제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 Ras 경로-연관된 암을 치료하는데 유용하다.

[0243] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, Ras 경로-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 Ras 경로-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 억제학적으로 허용가

능한 염으로부터 선택된다.

- [0244] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, Ras 경로-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 Ras 경로-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.
- [0245] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 Ras-연관된 암을 치료하는 데 유용하다.
- [0246] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, Ras-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 Ras-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.
- [0247] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, Ras-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 Ras-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.
- [0248] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 KRas-연관된 암을 치료하는 데 유용하다.
- [0249] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, KRas-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 KRas-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.
- [0250] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, KRas-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 KRas-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.
- [0251] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 HRas-연관된 암을 치료하는 데 유용하다.
- [0252] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HRas-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 HRas-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.
- [0253] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, HRas-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 HRas-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.
- [0254] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 NRas-연관된 암을 치료하는 데 유용하다.
- [0255] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, NRas-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예

시적인 NRas-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0256] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, NRas-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 NRas-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0257] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 SOS1-연관된 암을 치료하는 데 유용하다.

[0258] 따라서, 또한 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, SOS1-연관된 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 SOS1-연관된 암 중 임의의 것을 갖는 것으로 진단 또는 식별된 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-313, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0259] Ras 경로 단백질, Ras 경로 유전자, 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 1개 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 종양형성에 기여할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 야생형 Ras 경로 단백질과 비교하여 증가된 활성(예를 들어, SOS1의 경우, 보다 유리한 결합을 통한 증가된 Ras 활성화 및/또는 증가된 GEF 활성)을 가질 수 있고, 포유동물 세포에서 야생형 Ras 경로 단백질의 증가된 발현(예를 들어, 증가된 수준)은 비정상적 세포 신호전달 및/또는 조절이 장애된 자가분비/측분비 신호전달(예를 들어, 대조군 비-암성 세포와 비교하여)로 인해 발생할 수 있으며, Ras 경로 mRNA 스플라이스 변이체는 또한 Ras 경로의 조절장애를 야기할 수 있다.

[0260] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 뇌 및/또는 중추신경계(CNS) 침투를 나타낸다. 이러한 화합물은 혈액 뇌 장벽을 통과하고 뇌 및/또는 기타 CNS 구조에서 Ras 경로(예를 들어, SOS1, Ras(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF(예를 들어, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, 또는 이들의 조합)) 활성을 억제할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있다. 예를 들어, 암(예를 들어, Ras 경로-연관된 뇌 또는 CNS 암과 같은 Ras 경로-연관된 암)을 갖는 대상체의 치료는 대상체에 대한 화합물의 투여(예를 들어, 경구 투여)를 포함할 수 있다. 일부 이러한 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 화합물은 교모세포종(glioblastoma)(또한 다형성 교모세포종(glioblastoma multiforme)으로도 공지됨), 성상세포종(astrocytoma), 희돌기아교세포종(oligodendroglioma), 뇌실막종(ependymoma), 및 혼합 신경교종(mixed glioma), 수막종(meningioma), 수모세포종(medulloblastoma), 신경절교종(ganglioglioma), 신경초종(schwannoma)(신경집종(neurilemmoma)), 및 두개인두종(craniopharyngioma)과 같은 1개 이상의 신경교종의 치료에 사용될 수 있다(예를 들어, Louis, D.N. 등 *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)에 열거된 종양 참조). 일부 구현예에 있어서, 뇌 종양은 원발성 뇌 종양이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암제, 예를 들어, 또 다른 Ras 경로 억제제(예를 들어 일반식 (I)의 화합물이 아닌 화합물, 또는 또 다른 Ras 경로 유전자 또는 단백질(예를 들어, Ras(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF(예를 들어, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, 또는 이들의 조합), 또는 이들의 조합)의 억제제)로 치료를 받았다. 일부 구현예에 있어서, 뇌 종양은 전이성 뇌 종양이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 이전에 또 다른 항암제, 예를 들어, 또 다른 Ras 경로 억제제(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 아닌 화합물, 또는 또 다른 Ras 경로 유전자 또는 단백질의 억제제)로 치료를 받았다.

[0261] BBB를 통과하는 본원에 기재된 화합물의 능력은 기술분야에 공지된 검정에 의해 입증될 수 있다. 이러한 검정은 트랜스웰(transwell) 시스템, 중공 섬유(동적 시험관 내 BBB) 모델, 기타 미세유체 BBB 시스템, BBB 회전타원체 플랫폼(spheroid platform), 및 기타 세포 집합체-기반 BBB 모델과 같은 BBB 모델을 포함한다. 예를 들어, Cho 등 *Nat Commun.* 2017; 8: 15623; Bagchi 등 *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 3591-3605; Gastfriend 등 *Curr Opin Biomed Eng.* 2018 Mar; 5: 6-12; 및 Wang 등 *Biotechnol Bioeng.* 2017 Jan; 114(1): 184-194를

참조한다. 일부 구현예에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 형광 표지되고, 형광 표지는 현미경(예를 들어, 공초점 현미경)을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 이러한 구현예에 있어서, 모델의 표면 장벽을 침투하는 화합물의 능력은 표면 아래 주어진 깊이에서의 형광 강도로 표현될 수 있다. 칼세인-AM-기반 검정(calcein-AM-based assay)과 같은, 일부 검정에서, 형광 표지는 생존 세포에 침투하고 세포내 에스테라제에 의해 가수분해되어 세포에 유지되고 분광광도계로 정량화될 수 있는 형광 화합물을 생성할 때까지 비-형광이다. 본원에 기재된 검정에 사용될 수 있는 형광 표지의 비-제한적인 예는 Cy5, 로다민, 적외선 IRDye® CW-800(LICOR #929-71012), 근적외(far-red) IRDye® 650(LICOR #929-70020), 소듐 플루오레세인(Na-F), 루시페 옐로우(LY; lucifer yellow), 5'카복시플루오레세인, 및 칼세인-아세톡시메틸에스테르(칼세인-AM)를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, BBB 모델(예를 들어, 조직 또는 세포 집합체)은 단면화될 수 있고, 본원에 기재된 화합물은 질량 분석법(예를 들어, MALDI-MSI 분석)을 사용하여 1개 이상의 단면에서 검출될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 수용체-매개된 수송(RMT; receptor-mediated transport), 담체-매개된 수송(CMT; carrier-mediated transport), 또는 활성 유출 수송(AET; active efflux transport)과 같은, 세포간 수송 시스템을 통해 BBB를 통과하는 본원에 기재된 화합물의 능력은 기술분야에 공지된 검정에 의해 입증될 수 있다. 예를 들어, Wang 등 Drug Deliv. 2019; 26(1): 551-565를 참조한다. 일부 구현예에 있어서, 화합물이 P-당단백질(Pgp; P-glycoprotein)에 의해 유출될 수 있는지를 결정하기 위한 검정은 Pgp를 통한 화합물의 이동이 모델 Pgp 기질인, 디곡신(digoxin)의 이동을 측정함으로써 정량화되는 단층 유출 검정을 포함한다(예를 들어, Doan 등 2002. J Pharmacol Exp Ther. 303(3):1029-1037 참조). 혈액-뇌 장벽을 통과하는 화합물을 식별하기 위한 대체 생체내 검정은 파지-기반 시스템을 포함한다(예를 들어, Peng 등 2019. ChemRxiv. Preprint doi.org/10.26434/chemrxiv.8242871.v1 참조). 일부 구현예에 있어서, 뇌 조직에 대한 본원에 기재된 화합물의 결합이 정량화된다. 예를 들어, 뇌 조직 결합 검정은 평형 투석(equilibrium dialysis)을 사용하여 실행될 수 있으며, 뇌 조직에 결합되지 않은 본원에 기재된 화합물의 분획은 LC-MS/MS(Cyprotex: 뇌 조직 결합 검정 www.cyprotex.com/admepk/protein_binding/brain-tissue-binding/)를 사용하여 검출될 수 있다.

[0262] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(Ras 경로-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 대상체는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄).

[0263] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(Ras-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 대상체는 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras-연관된 암을 갖는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 Ras 유전자, Ras 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄).

[0264] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는

수준의 조절장애를 갖는 암(KRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 예를 들어, 대상체는 표 1에 기재된 바와 같은 돌연변이에 대해 양성인 종양을 갖는다. 대상체는 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 KRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 KRas 유전자, KRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄).

[0265] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(HRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 예를 들어, 대상체는 표 2에 기재된 바와 같은 돌연변이에 대해 양성인 종양을 갖는다. 대상체는 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 HRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 HRas 유전자, HRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄).

[0266] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(NRas-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 예를 들어, 대상체는 표 3에 기재된 바와 같은 돌연변이에 대해 양성인 종양을 갖는다. 대상체는 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 NRas-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 NRas 유전자, NRas 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄).

[0267] 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 암(SOS1-연관된 암)을 갖는 것으로 식별 또는 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양을 갖는다(예를 들어, 규제 기관-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 예를 들어, 대상체는 표 4에 기재된 바와 같은 돌연변이에 대해 양성인 종양을 갖는다. 대상체는 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애에 대해 양성인 종양(들)을 갖는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 그 종양이 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성화, 또는 수준의 조절장애를 갖는 대상체일 수 있다(예

를 들어, 종양이 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인된 키트 또는 검정을 사용하여 이와 같이 식별되는 경우). 일부 구현예에 있어서, 대상체는 SOS1-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 대상체가 SOS1 유전자, SOS1 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성, 또는 수준의 조절장애를 갖는 종양을 갖고 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타냄).

[0268] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 구현예에 있어서, 대상체로부터의 샘플을 사용하여, 대상체가 Ras 경로 유전자, 또는 Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 사용되는 검정은, 예를 들어, 차세대 서열분석, 면역조직화학, 형광 현미경 검사, 브레이크 어파트 FISH 분석, 서던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, FACS 분석, 노던 블롯팅, 및 PCR-기반 증폭(예를 들어, RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)을 포함할 수 있다. 기술분야에 공지된 바와 같이, 검정은 전형적으로, 예를 들어, 적어도 하나의 표지된 핵산 프로브 또는 적어도 하나의 표지된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하여 실행된다. 검정은 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하기 위해 기술분야에 공지된 기타 검출 방법을 활용할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 샘플은 대상체로부터의 생물학적 샘플 또는 생검 샘플(예를 들어, 파라핀-포매된 생검 샘플)이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 Ras 경로-연관된 암을 갖고 있는 것으로 의심되는 대상체, Ras 경로-연관된 암의 1개 이상의 증상을 갖는 대상체, 및/또는 Ras 경로-연관된 암이 발생할 위험이 증가된 대상체이다.

[0269] 일부 구현예에 있어서, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 액체 생검(유체 생검 또는 유체상 생검으로 다양하게 지칭됨)을 사용하여 식별될 수 있다. 예를 들어, Karachialiou 등, "Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment", *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016을 참조한다. 액체 생검 방법은 종 종양 부담 및/또는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 액체 생검은 대상체로부터 비교적 쉽게(예를 들어, 간단한 채혈을 통해) 수득된 생물학적 샘플에 대해 실행될 수 있으며 일반적으로 종양 부담 및/또는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하는 데 사용되는 전통적인 방법보다 덜 침습적이다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 존재를 전통적인 방법보다 초기 단계에서 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검에 사용되는 생물학적 샘플은 혈액, 혈장, 소변, 뇌척수액, 타액, 가래, 기관지-폐포 세척액, 담즙, 림프액, 낭종액, 대변, 복수, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 순환 종양 세포(CTC; circulating tumor cell)를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 무세포(cell-free) DNA를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검을 사용하여 검출되는 무세포 DNA는 종양 세포로부터 유래된 순환 종양 DNA(ctDNA; circulating tumor DNA)이다. ctDNA의 분석(예를 들어, 제한 없이, 차세대 서열분석(NGS; next-generation sequencing), 전통적인 PCR, 디지털 PCR, 또는 마이크로어레이 분석과 같은 민감한 검출 기술 사용)이 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위해 사용될 수 있다.

[0270] 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 순환 종양 세포(CTC)를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 무세포 DNA를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검을 사용하여 검출되는 무세포 DNA는 종양 세포로부터 유래된 순환 종양 DNA(ctDNA)이다. ctDNA의 분석(예를 들어, 제한 없이, 차세대 서열분석(NGS), 전통적인 PCR, 디지털 PCR, 또는 마이크로어레이 분석과 같은 민감한 검출 기술 사용)이 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 식별하기 위해 사용될 수 있다.

[0271] 일부 구현예에 있어서, 단일 유전자로부터 유래된 ctDNA는 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 다수의 유전자(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100개 또는 그 이상, 또는 이 수들 사이의 임의의 수의 유전자)로부터 유래된 ctDNA는 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 다수의 유전자로부터 유래된 ctDNA는 다양한 상업적으로 이용가능한 테스트 패널(예를 들어, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하도록 설계된 상업적으로 이용가능한 테스트 패널) 중 임의의 것을 사용하여 검출될 수 있다. 액체 생검은, 제한 없이, 점 돌연변이 또는 단일 뉴클레오티드 변이체(SNV; single nucleotide variant), 복제수 변이체(CNV; copy number variant), 유전적 융합(예를 들어, 전좌 또는 재배열), 삽입, 결실, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하여, Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중

임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 생식계열 돌연변이를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 체세포 돌연변이를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검은 1차 유전적 돌연변이(예를 들어, 질환, 예를 들어, 암의 초기 발생과 연관된 1차 돌연변이 또는 1차 융합)를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검을 사용하여 식별되는 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애는 또한 대상체 내에(예를 들어, 종양 내에) 존재하는 암 세포에도 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 본원에 기재된 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절장애는 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 액체 생검을 통해 식별된 유전적 돌연변이는 대상체를 특정 치료의 후보로 식별하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 대상체에서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애의 검출은 대상체가 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하는 치료에 반응할 것임을 나타낼 수 있다.

[0272] 이들 방법의 일부 구현예는 제1 시점과 제2 시점 사이에 적어도 1회 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 Ras 경로 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도(AF; allele frequency)와 비교하여 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 Ras 경로 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도(AF)의 감소(예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 10% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 또는 약 75% 내지 약 95% 감소)는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 대상체에게 효과적이었다는 것을 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, AF는 수준이 기기의 검출 한계 미만인 되도록 감소한다. 대안적으로, 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 Ras 경로 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도(AF)와 비교하여 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서의 Ras 경로 유전자의 조절장애의 대립유전자 빈도(AF)의 증가는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 대상체에게 효과적이지 않았다는 것을 나타낸다. 이들 방법의 일부 구현예는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 효과적인 것으로 결정된 대상체에게 추가적인 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이들 방법의 일부 구현예는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 효과적이지 않은 것으로 결정된 대상체에게 상이한 치료(예를 들어, 단일요법으로서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하지 않는 치료)를 시행하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0273] 이들 방법의 일부 예에 있어서, 제1 시점과 제2 시점 사이의 시간차는 약 1일 내지 약 1년, 약 1일 내지 약 1개월, 약 1일 내지 약 5일, 약 1개월 내지 약 3개월, 약 3개월 내지 약 6개월, 또는 약 7개월 내지 약 9개월일 수 있다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 조절이 장애된 Ras 경로 유전자(예를 들어, 본원에 기재된 조절이 장애된 Ras 경로 유전자의 임의의 예)를 갖는 암을 갖는 것으로 이전에 식별되었을 수 있다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 본원에 기재된 임의의 유형의 암을 갖는 것으로 이전에 진단되었을 수 있다. 이들 방법의 일부 구현예에 있어서, 대상체는 1개 이상의 전이(예를 들어, 1개 이상의 뇌 전이)를 가질 수 있다.

[0274] 상기 구현예 중 일부에 있어서, cfDNA는 Ras 경로-연관된((예를 들어, SOS1, Ras(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF(예를 들어, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, 또는 이들의 조합)-연관된) ctDNA와 같은 ctDNA를 포함한다. 예를 들어, cfDNA는 Ras 경로-연관된 ctDNA와 같은 ctDNA이다. 일부 구현예에 있어서, cfDNA의 적어도 일부 부분은 Ras 경로-연관된 ctDNA인 것으로 결정되며, 예를 들어, 총 cfDNA의 서열화 및/또는 정량화된 양은 Ras 경로 융합 및/또는 Ras 경로의 과발현을 갖는 것으로 결정된다.

[0275] 조합

[0276] 의료 종양학 분야에서는 암을 갖는 각각의 대상체를 치료하기 위해 상이한 형태의 치료를 조합하여 사용하는 것이 일반적인 관행이다. 의료 종양학에서 본원에 제공된 조성물 이외에 이러한 공동 치료 또는 요법의 기타 구성요소(들)는, 예를 들어, 수술, 방사선요법, 및 화학요법제, 예컨대, 기타 Ras 경로 억제제, 키나아제 억제제, 신호 전달 억제제, 및/또는 또는 단일클론 항체일 수 있다. 예를 들어, 수술은 개복 수술 또는 최소 침습 수술일 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 암 치료에 대한 애주변트로서 유용할 수 있으며, 즉, 이들은 1개 이상의 추가적인 요법 또는 치료제, 예를 들어, 동일하거나 상이한

작용 기전으로 작용하는 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 추가적인 치료제 또는 추가적인 요법의 투여 이전에 사용될 수 있다. 예를 들어, 필요로 하는 대상체는 일정 기간 동안 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여된 후 종양의 적어도 부분 절제를 겪을 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료는 종양의 적어도 부분 절제 이전에 종양의 크기(예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다. 일부 구현예에 있어서, 필요로 하는 대상체는 일정 기간 동안 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되고 1회 이상의 방사선 요법을 받을 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료는 1회 이상의 방사선 요법 이전에 종양의 크기(예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다.

[0277] 본원에 사용된 바와 같은 "Ras 경로 표적화된 치료제"는 Ras 경로의 임의의 단백질의 불활성화 활성(예를 들어, 활성 부위(예를 들어, 경쟁) 억제, 알로스테릭 억제, 이량체화의 억제, 발현의 억제, 단백질-단백질 상호작용의 억제, 및 분해의 유도)을 나타내는 임의의 화합물을 포함한다. Ras 경로의 단백질의 비-제한적인 예는 Ras-RAF-MAPK 경로 또는 PI3K/AKT 경로, 예컨대, Ras(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas), EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, NF1, PDGFR-A, PDGFR-B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL, SHP2, RAF(예를 들어, BRAF), PI3K, AKT, mTOR, MEK, ERK, 또는 이들의 조합의 단백질 중 임의의 하나를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, Ras 경로 표적화된 치료제는 Ras 경로의 단백질에 대해 선택적일 수 있다. 예를 들어, Ras 경로 표적화된 치료제는 Ras 단백질(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas, 또는 이들 중 임의의 것의 돌연변이 형태)에 대해 선택적일 수 있으며; 이러한 제제는 또한 "Ras 조절제"라고도 한다. 일부 구현예에 있어서, Ras 조절제는 공유 억제제이다. 일부 구현예에 있어서, Ras 경로 표적화된 치료제는 특정 Ras 단백질(예를 들어, KRas, HRas, 또는 NRas), 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, G12 돌연변이체, G13 돌연변이체, 또는 Q61 돌연변이체)에 대해 선택적일 수 있다. KRas-표적화된 치료제(예를 들어, KRas 억제제(예컨대, KRas G12C 억제제))의 비-제한적 예는 AMG 510, ARS-3248, ARS1620, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, MRTX-849, MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, ARS853, AZD4785, 및 JNJ-74699157을 포함한다.

[0278] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1개 이상의 추가적인 요법 또는 치료제, 예를 들어, 동일하거나 상이한 작용 기전에 의해 작용하는 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 추가적인 치료제 또는 추가적인 요법의 투여 이전에 사용될 수 있다. 예를 들어, 필요로 하는 대상체는 일정 기간 동안 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여된 후 종양의 적어도 부분 절제를 겪을 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료는 종양의 적어도 부분 절제 이전에 종양의 크기(예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다. 일부 구현예에 있어서, 필요로 하는 대상체는 일정 기간 동안 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 투여되고 1회 이상의 방사선 요법을 받을 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료는 1회 이상의 방사선 요법 이전에 종양의 크기(예를 들어, 종양 부담)를 감소시킨다.

[0279] 일부 구현예에 있어서, 1개 이상의 추가적인 요법 또는 치료제는 EGFR 억제제(예를 들어, 아파티닙(afatinib), 에를로티닙(erlotinib), 게피티닙(gefitinib), 라파티닙(lapatinib), 세특시맙(cetuximab), 파니투무맙(panitumumab), 오시머티닙(osimertinib), 및 올무티닙(olmutinib)), ErbB2/Her2 억제제(예를 들어, 아파티닙, 라파티닙, 트라스투주맙(trastuzumab), 및 페르투주맙(pertuzumab)), ALK 억제제(예를 들어, 크리조티닙(crizotinib), 알렉티닙(alectinib), 엔트렉티닙(entrectinib), 브리가티닙(brigatinib)), ROS1 억제제(예를 들어, 크리조티닙, 엔트렉티닙, 로라티닙(lorlatinib), 세리티닙(ceritinib), 및 메레스티닙(merestinib)), MEK 억제제(예를 들어, 트라메티닙(trametinib), 코비메티닙(cobimetinib), 비니메티닙(binimetinib), 셀루메티닙(selumetinib), 레파메티닙(refametinib)), RAS(KRas, HRas, 및/또는 NRas) 억제제(예를 들어, MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, 및 AZD4785), Bcr-Abl 억제제(예를 들어, 이마티닙(imatinib), 다사티닙(dasatinib), 닐로티닙(nilotinib)), FGFR1, 2, 또는 3 억제제(예를 들어, 닌테다닙(nintedanib)), MET 억제제(예를 들어, 카프마티닙(capmatinib)), AXL 억제제(예를 들어, 시트라바티닙(sitravatinib)), RET 억제제(예를 들어, 수니티닙(sunitinib) 및 셀파카티닙(selpercatinib)), ERK 억제제(예를 들어, 울리서티닙(ulixertinib)), Shp2 억제제(예를 들어, RLY-1971, RMC-4630, TNO155, 및 JAB-3068), Bcl-2 억제제(예를 들어, ABT-263, 오바토클락스(obatoclax), ABT-737, 및 나비토클락스(navitoclax)), mTOR 억제제(예를 들어,

에베로리무스(everolimus) 및 타크로리무스(tacrolimus)), Trk 억제제(예를 들어, 라로트렉티닙(larotrectinib) 및 엔트렉티닙), 체크포인트 억제제(예를 들어, 이필리무맙(ipilimumab), 니볼루맙(nivolumab), 펄브롤리주맙(pembrolizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두발루맙(durvalumab), 및 피딜리주맙(pidilizumab)) 또는 기타 면역요법(예를 들어, 단일클론 항체), PARP 억제제(예를 들어, 올라파립(olaparib)), PI3K 억제제(예를 들어, 부팔리십(buparlisib)), BET 억제제(예를 들어, GSK1210151A), Raf 억제제(예를 들어, 엔코라페닙(encorafenib)), MCL-1 억제제(예를 들어, AZD5991), AKT 억제제(예를 들어, 밀테포신(miltefosine)), PDK1 억제제(예를 들어, GSK 2334470), 및 기타 화학요법제, 예컨대, 타산(예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)), 백금-기반 제제(예를 들어, 시스플라틴(cisplatin) 및 카르보플라틴(carboplatin)), 세포독성제(예를 들어, 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 카페시타빈(capecitabine), 플록스우리딘(floxuridine), 시타라빈(cytarabine), 및 겐시타빈(gemcitabine)), 파네실트랜스퍼라제 억제제, 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 토포테칸(topotecan) 및 이리노테칸(irinotecan)), DNA 합성 억제제(예를 들어, 카페시타빈(Xeloda®) 및 겐시타빈 하이드로클로라이드(gemcitabine hydrochloride)(Gemzar®)), 알킬화제(예를 들어, 테모졸로미드(temozolomide)(Temodar® 및 Temodal®)), 닥티노마이신(dactinomycin)(또한 악티노마이신-D로도 공지됨, Cosmegen®), 카르무스틴(carmustine)(BiCNU®), 벤다무스틴(bendamustine)(Treanda®), 및 로무스틴(lomustine)(CeeNU®)), 및 세포독성제(예를 들어, 빈크리스틴(vincristine), 시타라빈, 및 페메트렉시드(pemetrexed))로부터 독립적으로 선택된다.

[0280] 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 예컨대, 오시머티닙(AZD9291, 메렉티닙(merelectinib), TAGRISSO®), 에를로티닙(TARCEVA®), 게피티닙(IRESSA®), 세룩시맙(ERBITUX®), 네시투무맙(necitumumab)(PORTRAZZA®, IMC-11F8), 네라티닙(neratinib)(HKI-272, NERLYNX®), 라파티닙(TYKERB®), 파니투무맙(ABX-EGF, VECTIBIX®), 반데타닙(vandetanib)(CAPRELSA®), 로실레티닙(rociletinib)(CO-1686), 올무티닙(OLITA®, HM61713, BI-1482694), 나퀴티닙(naquotinib)(ASP8273), 나자르티닙(nazartinib)(EGF816, NVS-816), PF-06747775, 이코티닙(icotinib)(BPI-2009H), 아파티닙(BIBW 2992, GILOTRIF®), 다코미티닙(dacomitinib)(PF-00299804, PF-804, PF-299, PF-299804), 아비티닙(avitinib)(AC0010), AC0010MA EAI045, 마투주맙(matuzumab)(EMD7200), 니모투주맙(nimotuzumab)(h-R3, BIOMAb EGFR®), 잘루투맙(zalutumab), MDX447, 데파톡시주맙(depatuxizumab)(인간화 mAb 806, ABT-806), 데파톡시주맙 마포도틴(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414), ABT-806, mAb 806, 카네르티닙(canertinib)(CI-1033), 시코닌, 시코닌 유도체(예를 들어, 데옥시시코닌, 이소부티릴시코닌, 아세틸시코닌, β, β -디메틸아크릴시코닌 및 아세틸알칸닌), 포지오티닙(poziotinib)(NOV120101, HM781-36B), AV-412, 이브루티닙(ibrutinib), WZ4002, 브리가티닙(AP26113, ALUNBRIG®), 펠리티닙(pelitinib)(EKB-569), 타르록소티닙(tarloxotinib)(TH-4000, PR610), BPI-15086, Hemay022, ZN-e4, 테세바티닙(tesevatinib)(KD019, XL647), YH25448, 에피티닙(epitinib)(HMPL-813), CK-101, MM-151, AZD3759, ZD6474, PF-06459988, 발린티닙(varlintonib)(ASLAN001, ARRY-334543), AP32788, HLX07, D-0316, AEE788, HS-10296, 아비티닙, GW572016, 피로티닙(pyrotinib)(SHR1258), SCT200, CPGJ602, Sym004, MAB-425, 모도톡시맙(Modotuximab)(TAB-H49), 푸톡시맙(futuximab)(992 DS), 잘루투무맙(zalutumumab), KL-140, R05083945, IMGN289, JNJ-61186372, LY3164530, Sym013, AMG 595, BDTX-189, 아바티닙(avatatinib), 디스립틴(Disruptin), CL-387785, EGFRBi-무장(Armed) 자가 T 세포, 및 EGFR CAR-T 요법. 일부 구현예에 있어서, EGFR-표적화된 치료제는 오시머티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 라파티닙, 네라티닙, AZD-9291, CL-387785, CO-1686, 또는 WZ4002로부터 선택된다.

[0281] 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2 수용체)(또한 Neu, ErbB-2, CD340, 또는 p185라고도 공지됨) 억제제, 예컨대, 트라스투주맙(예를 들어, TRAZIMERATM HERCEPTIN®), 페르투주맙(pertuzumab)(예를 들어, PERJETA®), 트라스투주맙 엠탄신(trastuzumab emtansine)(T-DM1 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine), 예를 들어, KADCYLA®), 라파티닙, KU004, 네라티닙(예를 들어, NERLYNX®), 다코미티닙(예를 들어, VIZIMPRO®), 아파티닙(GILOTRIF®), 투카티닙(tucatinib)(예를 들어, TUKYSATM), 에를로티닙(예를 들어, TARCEVA®), 피로티닙, 포지오티닙, CP-724714, CUDC-101, 사피티닙(sapitinib)(AZD8931), 타네스피마이신(tanespimycin)(17-AAG), IPI-504, PF299, 펠리티닙, S-22261 1, 및 AEE-788.

[0282] 일부 구현예에 있어서, FGFR 억제제는 인피그라티닙(infigratinib), AZD4547, 에르다피티닙(erdafitinib)(JNJ-42756493), 닌테다닙(nintedanib) 도비티닙(dovitinib), 포나티닙(ponatinib), 및 TAS120으로부터 선택된다.

[0283] 일부 구현예에 있어서, ALK 억제제는 알렉티닙, 크리조티닙(XALKORI®), 세리티닙, AP26113, ASP3026, TSR-011, PF-06463922, X-396, 및 CEP-37440으로부터 선택된다.

- [0284] 일부 구현예에 있어서, ROS1 억제제는 크리조티닙(XALKORI®), 세리티닙, 로라티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙(cabozantinib), 및 레포트렉티닙(repotrectinib)으로부터 선택된다.
- [0285] 일부 구현예에 있어서, mTOR 억제제는 에베로리무스, 타크로리무스 라파마이신, 페리포신(perifosine), 및 템시롤리무스(temsirolimus)로부터 선택된다.
- [0286] 일부 구현예에 있어서, Trk 억제제는 라로트렉티닙, 레스타우르티닙(lestaurtinib), 및 엔트렉티닙으로부터 선택된다.
- [0287] 일부 구현예에 있어서, RET 억제제는 수니티닙(Sutent®), 셀퍼카티닙(RETEVMO®), 반데타닙(Caprelsa®), 모테사닙(motesanib)(AMG706), 소라페닙(sorafenib), 레고라페닙(regorafenib), 및 다누서티닙(danuseritib)으로부터 선택된다.
- [0288] 일부 구현예에 있어서, MET 억제제는 카프마티닙, 테포티닙(tepotinib), 사볼리티닙(savolitinib), 크리조티닙, 카보잔티닙, 티반티닙(tivantinib), 보지티닙(bozitinib), 메레스티닙, 글레사티닙(glesatinib), 시트라바티닙, 오나르투주맙(onartuzumab), 및 에미베투주맙(emibetuzumab)으로부터 선택된다.
- [0289] 일부 구현예에 있어서, AXL 억제제는 시트라바티닙, 벤센티닙(bemcentinib), 두베르마티닙(dubermatinib), DS-1205, SLC-391, INCB081776, ONO-7475, 및 BA3011로부터 선택된다.
- [0290] 일부 구현예에 있어서, Shp2 억제제는 TN0155, BBP-398, JAB-3068, RMC-4360, 및 RLY-1971로부터 선택된다.
- [0291] 일부 구현예에 있어서, RAF 억제제는 BRAF 억제제, 예컨대, 베무라페닙(vemurafenib)(ZELBORAF®), 다브라페닙(dabrafenib)(TAFINLAR®), 엔코라페닙(BRAFTOVI®), BMS-908662, 소라페닙, LGX818, PLX3603, RAF265, R05185426, GSK2118436, ARQ 736, GDC-0879, PLX-4720, AZ304, PLX-8394, HM95573, R05126766, 및 LXH254이다.
- [0292] 일부 구현예에 있어서, PI3K 억제제는 부팔리십(BKM120), 알펠리십(alpelisib)(BYL719), WX-037, 코판리십(copanlisib)(ALIQOPA®, BAY80-6946), 닥톨리십(dactolisib)(NVP-BEZ235, BEZ-235), 타셀리십(taselisib)(GDC-0032, RG7604), 소노리십(PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, 픽틸리십(pictilisib)(GDC-0941), 필라라리십(pilaralisib)(XL147, SAR245408), 게다톨리십(gedatolisib)(PF-05212384, PKI-587), 세라벨리십(Serabelisib)(TAK-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226(NVP-BGT226), PF-04691502, 아피톨리십(apitolisib)(GDC-0980), 옴이팔리십(omipalisib)(GSK2126458, GSK458), 복스탈리십(voxtalisib)(XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084(RG7666), VS-5584(SB2343), PKI-402, 워트만닌(wortmannin), LY294002, PI-103, 리고서티닙(rigosertib), XL-765, LY2023414, SAR260301, KIN-193(AZD-6428), GS-9820, AMG319, 및 GSK2636771로부터 선택된다.
- [0293] 일부 구현예에 있어서, AKT 억제제는 밀테포신(IMPADIVO®), 워트만닌, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, AZD5363, 이파타서티닙(ipatasertib)(GDC-0068, RG7440), A-674563, A-443654, AT7867, AT13148, 업로서티닙(uprosertib), 아퓨레서티닙(afuresertib), DC120, MK-2206, 에델포신(edelfosine), 밀테포신, 페리포신, 에루실포포콜린(erucylphosphocholine), 에루포신(erufosine), SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427, PIT-1, DM-PIT-1, 트리시리빈(triciribine), API-1, ARQ092, BAY 1125976, 3-옥소-티루칼산, 락토퀴노마이신, GSK2141795, ONC201, 트리시르빈(tricirbine), A674563, 및 AT7867로부터 선택된다.
- [0294] 일부 구현예에 있어서, MEK 억제제는 트라메티닙(MEKINIST®), 코비메티닙(COTELLIC®), 비니메티닙(MEKT0VI®), 셀루메티닙(AZD6244), PD0325901, MSC1936369B, SHR7390, TAK-733, R05126766, CS3006, WX-554, PD98059, CI1040(PD184352), 및 하이포테마이신으로부터 선택된다.
- [0295] 일부 구현예에 있어서, ERK 억제제는 FRI-20(ON-01060), VTX-11e, 25-OH-D3-3-BE(B3CD, 브로모아세톡시칼시디올), FR-180204, AEZ-131(AEZO-131), AEZO-136, AZ-13767370, BL-EI-001, LY-3214996, LTT-462, KO-947, MK-8353(SCH900353), SCH772984, 올리서티닙(BVD-523), CC-90003, GDC-0994(RG-7482), ASN007, FRI48083, 5-7-옥소제아네놀(5-7-Oxozeanol), 5-요오도투베르시딘(5-iodotubercidin), GDC0994, 및 ONC201로부터 선택된다.
- [0296] 일부 구현예에 있어서, PARP 억제제는 올라파립(LYNPARZA®), 탈라조파립(talazoparib), 루카파립(rucaparib), 니라파립(niraparib), 벨리파립(veliparib), BGB-290(파미파립(pamiparib)), CEP 9722, E7016, 이니파립(iniparib), IMP4297, NOV1401, 2X-121, ABT-767, RBN-2397, BMN 673, KU-0059436(AZD2281), BSI-201, PF-01367338, INO-1001, 및 JPI-289를 포함한다.

- [0297] 일부 구현예에 있어서, RAS 억제제는 MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, 및 MRTX-849이다.
- [0298] 일부 구현예에 있어서, PDK-1 억제제는 GSK 2334470, JX06, SNS-510, 및 AR-12로부터 선택된다.
- [0299] 일부 구현예에 있어서, BET 억제제는 GSK1210151A, GSK525762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, 올리논(olinone), RVX-208, ABBV-744, LY294002, AZD5153, MT-1, 및 MS645로부터 선택된다.
- [0300] 일부 구현예에 있어서, MCL-1 억제제는 AZD5991이다.
- [0301] 일부 구현예에 있어서, Bcl-2 단백질 계열 억제제는 ABT-263, 테트로카르신 A(Tetrocarcin A), 안티마이신(Antimycin), 고시폴(Gossypol)((-)BL-193), 오바토클락스(obatoclast), HA14-1, 오블리머센(oblimersen)(Genasense®); (-)-고시폴 아세트산(AT-101); ABT-737, 및 나비토클락스로부터 선택된다.
- [0302] 일부 구현예에 있어서, Bcr/Abl 키나아제 억제제는 이마티닙(Gleevec®), 이닐로티닙(inilotinib), 닐로티닙(Tasigna®), 다사티닙(BMS-345825), 보수티닙(bosutinib)(SKI-606), 포나티닙(AP24534), 바페티닙(bafetinib)(INNO406), 다누서팁(PHA-739358), AT9283, 사라카티닙(saracatinib)(AZD0530), 및 PF-03814735로부터 선택된다.
- [0303] 일부 구현예에 있어서, 체크포인트 억제제는 이필리무맙(YERVOY®), 켈브롤리주맙(KEYTRUDA®), 니볼루맙(OPDIVO®), 세미플리맙(cemiplimab)(LIBTAYO®), 아테졸리주맙(TECENTRIQ®), 아블루맙(BAVENCIO®), 더발루맙(IMFINZI®), IMP701(LAG525), CPI-444, MBG453, 에노블리투주맙(enoblituzumab), JNJ-61610588, 및 인독시모드(indoximod)로부터 선택된다. 예를 들어, Marin-Acevedo 등, *J Hematol Oncol.* 11: 39 (2018)를 참조한다.
- [0304] 일부 구현예에 있어서, 기타 면역요법은 항체 요법(예를 들어, 단일클론 항체)이다. 일부 구현예에 있어서, 항체 요법은 베바시주맙(bevacizumab)(MvastiTM, Avastin®), 트라스투주맙(Herceptin®), 리툭시맙(rituximab)(MabTheraTM, Rituxan®), 에드레콜로맙(edrecolomab)(Panorex), 다라투무맙(daratumab)(Darzalex®), 올라라투맙(olaratumab)(LartruvoTM), 오파투무맙(ofatumumab)(Arzerra®), 알렘투주맙(alemtuzumab)(Campath®), 세톡시맙(Erbix®), 오레고보맙(oregovomab), 디누텍시맙(dinutiximab)(Unituxin®), 오비누투주맙(obinutuzumab)(Gazyva®), 트레멜리무맙(tremelimumab)(CP-675,206), 라무시루맙(ramucirumab)(Cyramza®), 우블리톡시맙(ublrituximab)(TG-1101), 파니투무맙(Vectibix®), 엘로투주맙(elotuzumab)(EmplicitiTM), 네시투무맙(PortrazzaTM), 시름투주맙(cirmtuzumab)(UC-961), 이브리투모맙(ibritumomab)(Zevalin®), 이사톡시맙(isatuximab)(SAR650984), 니모투주맙, 프레솔리무맙(fresolimumab)(GC1008), 리릴루맙(lirilumab)(INN), 모가물리주맙(mogamulizumab)(Poteligeo®), 피클라투주맙(ficlatuzumab)(AV-299), 데노수맙(denosumab)(Xgeva®), 가니투맙(ganitumab), 우레루맙(urelumab), 피딜리주맙, 및 아마톡시맙(amatuximab)으로부터 선택된다.
- [0305] 일부 구현예에 있어서, 기타 화학요법제는 안트라사이클린, 알킬화제, 타산, 백금-기반 제제, 에리불린(eribulin)(HALAVENTM), 파네실 트랜스페라제 억제제, 토포이소머라제 억제제, DNA 합성 억제제, 및 세포독성제로부터 선택된다.
- [0306] 일부 구현예에 있어서, 타산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀(cabazitaxel), 아브락산(abraxane), 및 탁소테레(taxotere)로부터 선택된다.
- [0307] 일부 구현예에 있어서, 안트라사이클린은 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0308] 일부 구현예에 있어서, 백금-기반 제제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네드플라틴(nedplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 피코플라틴(picoplatin), 및 사트라플라틴(satraplatin)으로부터 선택된다.
- [0309] 일부 구현예에 있어서, 파네실 트랜스페라제 억제제는 로나파르닙(lonafarnib), 티피파르닙(tipifarnib), BMS-214662, L778123, L744832, 및 FTI-277로부터 선택된다.
- [0310] 일부 구현예에 있어서, 토포이소머라제 억제제는 토포이소머라제 I 억제제(예를 들어, 이리노테칸(Camptosar®), 토포테칸(Hycamtin®), 및 7-에틸-10-하이드록시캄포테신(SN38)) 또는 토포이소머라제 II 억제제(예를 들어,

어, 에토포시드(etoposide)(Toposar®, VePesid®, 및 Etophophos®), 테니포시드(teniposide)(VM-26, Vumon®), 및 타플루포시드(tafluposide)이다.

- [0311] 일부 구현예에 있어서, DNA 합성 억제제는 카페시타빈(Xeloda®), 겐시타빈 하이드로클로라이드(Gemzar®), 넬라라빈(nelarabine)(Arranon® 및 Atriance®), 및 사파시타빈(sapacitabine)으로부터 선택된다.
- [0312] 일부 구현예에 있어서, 알킬화제는 테모줄로미드(Temodar® 및 Temodal®), 닥티노마이신(또한 악티노마이신-D(actinomycin-D)로도 공지됨, Cosmegen®), 멜팔란(melphalan)(Alkeran®), 알트레타민(altretamine)(Hexalen®), 카르무스틴(BiCNU®), 벤다무스틴(Treanda®), 부설판(busulfan)(Busulfex® 및 Myleran®), 로무스틴(CeeNU®), 클로람부실(chlorambucil)(Leukeran®), 사이클로포스파미드(Cytosan® 및 Neosar®), 다카르바진(dacarbazine)(DTIC-Dome®), 알트레타민(Hexalen®), 이포스파미드(ifosfamide)(Ifex®), 프레드누무스틴(prednimustine), 프로카르바진(procarbazine)(Matulane®), 메클로레타민(mechlorethamine)(Mustargen®), 스트렙토조신(streptozocin)(Zanosar®), 및 티오테파(thiotepa)(Thioplex®)로부터 선택된다.
- [0313] 일부 구현예에 있어서, 세포독성제는 블레오마이신(bleomycin), 시타라빈, 다카르바진, 메토트렉세이트(methotrexate), 미토마이신 C(mitomycin C), 페메트렉세드, 및 빈크리스틴으로부터 선택된다.
- [0314] 또한 (i) (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, (b) 적어도 하나의 추가적인 치료제(예를 들어, 본원에 기재되거나 기술분야에 공지된 예시적인 추가적인 치료제 중 임의의 것), 및 (c) 임의로 암의 치료를 위한 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제학적 조합으로서, 여기서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 추가적인 치료제의 양은 함께 암을 치료하는 데 효과적임; (ii) 이러한 조합을 포함하는 약제학적 조성물; (iii) 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 이러한 조합의 용도; 그리고 (iv) 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합된 조제물과 같은 이러한 조합을 포함하는 상업용 패키지 또는 제품; 그리고 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 암은 Ras 경로-연관된 암이다.
- [0315] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적 조합"은 하나 초과와 활성 성분을 혼합하거나 조합함으로써 발생하는 약제학적 요법을 지칭하며 활성 성분의 고정 및 비-고정 조합을 모두 포함한다. 용어 "고정 조합"은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 추가적인 치료제(예를 들어, 화학요법제)가 모두 단일 조성물 또는 투여량의 형태로 동시에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합"은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 추가적인 치료제(예를 들어, 화학요법제)가 별도의 조성물 또는 투여량으로 제형화되어 동시에(simultaneously), 공동으로(concurrently) 또는 가변적인 개입 시간 제한을 두고 순차적으로 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있음을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 대상체의 체내에 유효 수준의 둘 이상의 화합물을 제공한다. 이는 또한 셋 이상의 활성 성분을 투여하는 콕테일 요법에도 적용된다.
- [0316] 따라서, (a) 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 추가적인 치료제를 포함하는 암을 치료하기 위한 약제학적 조합을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 여기서 화학식 (I)의 화합물 및 추가적인 치료제는 동시에, 개별적으로, 또는 순차적으로 투여되고, 여기서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 추가적인 치료제의 양은 함께 암을 치료하는 데 효과적이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 추가적인 치료제는 별도의 투여량으로 동시에 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 추가적인 치료제는 별도의 투여량으로 임의의 순서로 순차적으로, 공동 유효량으로, 예를 들어, 매일 또는 간헐적 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 추가적인 치료제는 조합된 투여량으로 동시에 투여된다. 일부 구현예에 있어서, 암은 Ras 경로-연관된 암이다.
- [0317] 따라서, 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상체에서 암의 전이 증상을 억제하거나, 예방하거나, 예방을 보조하거나, 또는 감소시키는 방법이 본원에 또한 제공된다. 이러한 방법은 본원에 기재된 암 중 하나 이상의 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 번호 제2013/0029925호; 국제 공개 번호 WO 2014/083567; 및 미국 특허 번호 제8,568,998호를 참조한다. 또한, 예를 들어, Hezam K 등, *Rev Neurosci* 2018 Jan 26;29:93-98; Gao L 등, *Pancreas* 2015 Jan;44:134-143; Ding K 등, *J Biol Chem* 2014 Jun 6; 289:16057-71; 및 Amit M 등, *Oncogene* 2017 Jun 8; 36:3232-3239를 참조한다. 일부 구현예에 있어서, 암은 Ras 경로-연관된 암이다. 일

부 구현예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 추가적인 요법 또는 또 다른 치료제, 예컨대, 본원에 기재된 것들과 조합하여 사용된다.

[0318] 용어 "전이"는 기술분야에 공지된 용어이며 대상체의 원발성 종양으로부터 멀리 떨어진 부위에서의 추가적인 종양(예를 들어, 고형 종양)의 형성을 의미하고, 여기서 추가적인 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함한다.

[0319] 또한, Ras 경로-연관된 암을 갖는 대상체를 선택, 식별, 또는 진단하고, Ras 경로-연관된 암을 갖는 것으로 선택, 식별, 또는 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는것을 포함하는, Ras 경로-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한, Ras 경로-연관된 암을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 Ras 경로-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. Ras 경로-연관된 암을 갖는 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험의 감소는 치료 이전 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험과 비교되거나, 또는 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사하거나 동일한 Ras 경로-연관된 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 추가적인 치료제는 MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, 및 MRTX-849로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 약제학적 조성물의 투여 이전 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여받았다.

[0320] 또한, Ras-연관된 암을 갖는 대상체를 선택, 식별, 또는 진단하고, Ras-연관된 암을 갖는 것으로 선택, 식별, 또는 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는것을 포함하는, Ras-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한, Ras-연관된 암을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 Ras-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. Ras-연관된 암을 갖는 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험의 감소는 치료 이전 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험과 비교되거나, 또는 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사하거나 동일한 Ras-연관된 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 추가적인 치료제는 MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, 및 MRTX-849로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 약제학적 조성물의 투여 이전 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여받았다.

[0321] 또한, KRas-연관된 암을 갖는 대상체를 선택, 식별, 또는 진단하고, KRas-연관된 암을 갖는 것으로 선택, 식별, 또는 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는것을 포함하는, KRas-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한, KRas-연관된 암을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 KRas-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. KRas-연관된 암을 갖는 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험의 감소는 치료 이전 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험과 비교되거나, 또는 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사하거나 동일한 KRas-연관된 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 추가적인 치료제는 MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, 및 MRTX-849로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 약제학적 조성물의 투여 이전 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여받았다.

[0322] 또한, HRas-연관된 암을 갖는 대상체를 선택, 식별, 또는 진단하고, HRas-연관된 암을 갖는 것으로 선택, 식별, 또는 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는것을 포함하는, HRas-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한, HRas-연관된 암을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 HRas-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. HRas-연관된 암을 갖는 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험의 감소는 치료 이전 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험과 비교되거나, 또는 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사하거나 동일한 HRas-연관된 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될

수 있다. 일부 구현예에 있어서, 추가적인 치료제는 MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, 및 MRTX-849로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 억제학적 조성물의 투여 이전 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 투여받았다.

[0323] 또한, NRas-연관된 암을 갖는 대상체를 선택, 식별, 또는 진단하고, NRas-연관된 암을 갖는 것으로 선택, 식별, 또는 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 투여하는것을 포함하는, NRas-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한, NRas-연관된 암을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 NRas-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. NRas-연관된 암을 갖는 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험의 감소는 치료 이전 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험과 비교되거나, 또는 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사하거나 동일한 NRas-연관된 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 추가적인 치료제는 MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, 및 MRTX-849로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 억제학적 조성물의 투여 이전 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 투여받았다.

[0324] 또한, SOS1-연관된 암을 갖는 대상체를 선택, 식별, 또는 진단하고, SOS1-연관된 암을 갖는 것으로 선택, 식별, 또는 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 투여하는것을 포함하는, SOS1-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한, SOS1-연관된 암을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 SOS1-연관된 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 제공된다. SOS1-연관된 암을 갖는 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험의 감소는 치료 이전 대상체에서의 전이 또는 추가적인 전이가 발생할 위험과 비교되거나, 또는 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사하거나 동일한 SOS1-연관된 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 추가적인 치료제는 MRTX849, LY3499446, JNJ-74699157, AMG 510, ARS3248, ARS853, ARS1620, AZD4785, JNJ-74699157, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12, 및 MRTX-849로부터 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 억제학적 조성물의 투여 이전 1회 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염을 투여받았다.

[0325] 어구 "전이 발생할 위험"은 원발성 종양을 갖는 대상체에서 일정 기간에 걸쳐 대상체의 원발성 종양으로부터 멀리 떨어진 부위에 추가적인 종양(예를 들어, 고형 종양)이 발생할 위험을 의미하며, 여기서 추가적인 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함한다. 암을 갖는 대상체에서 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0326] 어구 "추가적인 전이가 발생할 위험"은 원발성 종양 및 원발성 종양으로부터 멀리 떨어진 부위에 1개 이상의 추가적인 종양을 갖는(여기서 1개 이상의 추가적인 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함함) 대상체에서 원발성 종양으로부터 멀리 떨어진 곳에 1개 이상의 추가 종양이 발생할 위험을 의미하며, 여기서 추가 종양은 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암 세포를 포함한다. 추가적인 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0327] 다중-키나아제 억제제(MKI) 또는 표적-특이적 키나아제 억제제(예를 들어, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, RET 억제제, 또는 RAS 억제제)를 이용한 암을 갖는 대상체의 치료는 암에서 Ras 경로 유전자, Ras 경로 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절장애를 초래할 수 있다. 예를 들어, Bhinge 등, *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017; Chang 등, *Yonsei Med. J.* 58:9-18, 2017; 및 Lopez-Delisle 등, doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018을 참조한다.

[0328] 다중-키나아제 억제제 또는 표적-특이적 키나아제 억제제(예를 들어, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, RET 억제제, 또는 RAS 억제제)와 조합된 SOS1 억제제를 이용한 암을 갖는 대상체의 치료는 SOS1 억제제를 단독요법으로서, 또는 다중-키나아제 억제제 또는 표적-특이적 키나아제 억제제를 단독요법으로서 이용한 동일한 대상체 또는 유사한 대상체의 치료와 비교하여 증가된 치료학적 효능을 가질 수 있다. 예를 들어, Tang 등, doi: 10.1038/modpathol.2017.109, *Mod.*

Pathol. 2017; Andreucci 등, *Oncotarget* 7:80543-80553, 2017; Nelson-Taylor 등, *Mol. Cancer Ther.* 16:1623-1633, 2017; 및 Kato 등, *Clin. Cancer Res.* 23:1988-1997, 2017을 참조한다.

- [0329] (i) 유효 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 단독요법으로서, 또는 (ii) 유효 용량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 그리고 유효 용량의 이전에 투여된 MKI 또는 이전에 투여된 표적-특이적 키나아제 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암(예를 들어, 본원에 기재된 암 중 임의의 것)을 갖고 이전에 다중-키나아제 억제제(MKI) 또는 표적-특이적 키나아제 억제제(예를 들어, Ras 억제제, BRAF 억제제, EGFR 억제제, MEK 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, MET 억제제, 아로마타제 억제제, RAF 억제제, RET 억제제, 또는 RAS 억제제)(예를 들어, 단독요법으로서)를 투여받은 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0330] 또한 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 SOS1 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어지며, 여기서 방법은 SOS1 활성을 갖는 포유동물 세포를 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 Ras 경로-연관된 암 세포이다.
- [0331] 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 Ras 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어지며, 여기서 방법은 Ras 활성을 갖는 포유동물 세포를 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 Ras 경로-연관된 암 세포이다.
- [0332] 또한 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 SOS1-Ras(예를 들어, KRas, HRas, 및/또는 NRas) 단백질-단백질 상호작용을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어지며, 여기서 방법은 SOS1-Ras(예를 들어, KRas, HRA, 및/또는 NRas) 단백질-단백질 상호작용을 갖는 포유동물 세포를 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 Ras 경로-연관된 암 세포이다.
- [0333] 또한 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포에서 Ras 경로 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어진다. 일부 구현예에 있어서, 접촉은 생체내에서 이루어지며, 여기서 방법은 Ras 경로 활성을 갖는 포유동물 세포를 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 구현예에 있어서, 포유동물 암 세포는 Ras 경로-연관된 암 세포이다.
- [0334] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "접촉시키는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 나타난 모이어티를 함께 모으는 것을 지칭한다. 예를 들어, SOS1 단백질을 본원에 제공된 화합물과 "접촉시키는" 것은 SOS1 단백질을 갖는 대상체, 예컨대, 인간에 대한 본원에 제공된 화합물의 투여뿐만 아니라, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물을 SOS1 단백질을 함유하는 포유동물 세포 또는 정제된 조제물을 함유하는 샘플에 도입하는 것을 포함한다.
- [0335] 또한 포유동물 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 포유동물 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0336] 어구 "유효량"은, 치료를 필요로 하는 대상에게 투여될 때, (i) Ras 경로-연관된 질환 또는 장애(예컨대, Ras 경로-연관된 암)를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 병태, 또는 장애의 1개 이상의 증상을 약화, 개선, 또는 제거

하거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 병태, 또는 장애의 1개 이상의 증상의 발병을 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양에 상응하는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 특정 화합물, 질환 병태 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체의 정체성(예를 들어, 체중)과 같은 요인에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 통상의 기술자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[0337] 약제학적 조성물

[0338] 약제로서 이용되는 경우, 그 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제학 분야에 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지 여부 및 치료되는 부위에 따라 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 상피, 안구 및 비강내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막 포함), 폐(예를 들어, 분무기를 포함하는, 분말 또는 에어로졸의 흡입법(inhalation) 또는 통기법(insufflation), 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 경구 투여는 1일 1회 또는 1일 2회(BID) 투여용으로 제형화된 투여 형태를 포함할 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들어, 척수강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용량의 형태일 수 있거나, 또는, 예를 들어, 연속 관류 펌프에 의한 것일 수 있다. 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다.

[0339] 또한, 활성 성분으로서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 1개 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하여 제조되는 약제학적 조성물. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본원에 제공된 조성물을 제조하는데 있어서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나 또는, 예를 들어, 캡슐, 사세(sachet), 종이, 또는 기타 용기 형태의 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제 역할을 하는 경우, 이는 활성 성분에 대해 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카세(cachet), 엘릭시르, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, 에어로졸(고체 또는 액체 매질로서), 연고, 예를 들어, 최대 10 중량%의 활성 화합물 함유, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사액, 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 고체 경구 제형이다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 정제 또는 캡슐로서 제형화된다.

[0340] 추가로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함유하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로서 함유하는 약제학적 조성물은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적 담체와 긴밀하게 혼합함으로써 제조될 수 있다. 담체는 바람직한 투여 경로(예를 들어, 경구, 비경구)에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 고체 경구 조성물이다.

[0341] 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 기술분야에 공지되어 있다. 이들 약제학적으로 허용가능한 담체 중 일부에 대한 설명은 미국 약사회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약사회(Pharmaceutical Society of Great Britain)에서 발행된, *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*에서 찾아볼 수 있다.

[0342] 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 Lieberman 등에 의해 편집된, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*; Avis 등에 의해 편집된, *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*; 및 Lieberman 등에 의해 편집된, *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2*; Marcel Dekker, Inc.에 의해 발행됨,와 같은 수많은 간행물에 기재되어 있다.

[0343] 경구 투여 형태의 조성물을 제조하는데 있어서, 일반적인 약제학적 매질 중 임의의 것이 이용될 수 있다. 따라서, 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 액체 경구 조제물의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 안정제, 착색제 등을 포함하고; 분말, 캡슐 및 정제와 같은 고체 경구 조제물 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 적합한 결합제는, 제한 없이, 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 감, 예컨대, 아카시아, 트래거캔스 또는 소듐 올레이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 붕해제는, 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등을 포함한다. 고체 경구 조제물은 또한 당과 같은 물질로 코팅되거나 주요 흡수 부위를

조절하기 위해 장용-코팅될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 일반적으로 멸균수로 이루어질 것이며 용해도 또는 보존성을 증가시키기 위해 기타 성분이 첨가될 수 있다. 주사가능한 현탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 활용하여 제조될 수도 있다. 본원의 약제학적 조성물은, 투여량 단위 당, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 주사, 티스폰 등 본원에 기재된 바와 같은 유효 용량을 전달하는 데 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다.

- [0344] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 단위 투여량 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 투여량은 약 5 내지 약 1,000 mg(1 g), 보다 일반적으로 약 100 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여량 형태"는 인간 대상체 및 기타 대상체를 위한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 함께 회합되어 바람직한 치료학적 효과를 생성하도록 계산된 사전결정된 양의 활성 물질(즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)을 함유한다.
- [0345] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 조성물은 약 5 mg 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유한다.
- [0346] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 조성물은 약 50 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 조성물은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 80 mg, 또는 약 160 mg의 활성 성분을 함유한다.
- [0347] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 조성물은 약 500 mg 내지 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유한다.
- [0348] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 1일 투여량은 성인 1인당 하루에 1.0 내지 10,000 mg, 또는 그 이상, 또는 그 중 임의의 범위로 광범위하게 다양할 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 바람직하게는 치료되는 대상체에 대한 투여량의 증상 조절을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 160, 200, 250 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 일반적으로 하루에 체중 기준 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 또는 그 중 임의의 범위의 투여량 수준으로 공급된다. 바람직하게는, 범위는 하루에 체중의 약 0.5 내지 약 500 mg/kg, 또는 그 중 임의의 범위이다. 일 예에 있어서, 범위는 하루에 체중의 약 0.1 내지 약 50.0 mg/kg, 또는 그 중 임의의 양 또는 범위일 수 있다. 또 다른 예에 있어서, 범위는 하루에 체중의 약 0.1 내지 약 15.0 mg/kg, 또는 그 중 임의의 범위일 수 있다. 또 다른 예에 있어서, 범위는 하루에 체중의 약 0.5 내지 약 7.5 mg/kg, 또는 그 범위에 대한 임의의 양일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물은 하루에 1 내지 4회의 레지멘으로 또는 1일 단일 용량으로 투여될 수 있다.
- [0349] 활성 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있으며 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 투여되는 최적의 투여량은 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 따라서, 실제로 투여되는 화합물의 양은 일반적으로 의사에 의해 결정될 것이며, 투여 방식, 투여되는 실제 화합물, 조제물의 강도, 치료되는 병태, 및 질환 병태의 진행을 포함하는, 관련 상황에 따라 달라질 것임이 이해될 것이다. 또한, 대상체 반응, 연령, 체중, 식이, 투여 시간 및 대상체 증상의 중증도를 포함하여, 치료되는 특정 대상체와 연관된 요인에 따라 투여량을 조정할 필요가 있을 것이다.
- [0350] 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본원에 제공된 화합물은 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg 내지 약 70 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 투여는 1일 1회 또는 1일 2회(BID) 투여될 수 있다.
- [0351] 통상의 기술자는 적합하고, 공지되어 있으며 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델을 사용하는 생체내 및 시험관내 시험 모두 주어진 장애를 치료하거나 예방하는 테스트 화합물의 능력을 예측한다는 것을 인지할 것이다.
- [0352] 통상의 기술자는 건강한 대상체 및/또는 주어진 장애를 앓고 있는 대상체에서의 최초 인간 대상(first-in-human), 용량 범위설정 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상 시험이 임상 및 의학 분야에 공지된 방법에 따라 완료될 수 있다는 것을 추가로 인지할 것이다.
- [0353] 예를 들어, Ras 경로-연관된 질환 또는 장애, 예컨대, 암의 치료에 유용한 약제학적 키트가 본원에 제공되며, 이는 유효량의 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는, 바람직한 경우, 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 예를 들어, 1개 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체가 포함된 용기, 추가적인 용기 등과 같은 1개 이상의 다양한 통상적인 약제학적 키트 구

성요소를 추가로 포함할 수 있다. 투여되는 구성성분의 양을 나타내는, 삽입물 또는 라벨로서의 지침, 투여를 위한 가이드라인, 및/또는 구성요소 혼합을 위한 가이드라인 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0354]

실시예

약어

°C = 섭씨

¹H NMR = 양성자 핵 자기 공명 스펙트럼

ACN 또는 MeCN = 아세토니트릴

AcOH = 아세트산

Boc = tert-부톡시카르보닐

con. = 농축된

d = 이중선

DAST = 디에틸아미노황 트리플루오라이드

DCM = 디클로로메탄

DIPEA 또는 DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민

DMF = N,N-디메틸포름아미드

DMF-DMA = 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈

DMSO = 디메틸설폭사이드

DPPA = 디페닐포스포릴 아지드

EDCI = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

Et = 에틸

EtOAc 또는 EA = 에틸 아세테이트

EtOH = 에탄올

ESI = 전기분무 이온화

g = 그램(들)

HATU = (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄

hr = 시간(들)

HOBt = 1-하이드록시벤조트리아졸

[0355]

HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
 IPA = 2-프로판올
 LCMS = 액체 크로마토그래프-질량 스펙트럼
 M = 질량
 MTBA = 메틸 tert-부틸 에테르
 m/z = 질량 대 전하 비율
 Me = 메틸
 MeCN = 아세토니트릴
 MeOH = 메탄올
 MeONa = 소듐 메톡사이드
 mg = 밀리그램(들)
 mL = 밀리리터
 mmol = 밀리몰(들)
 mol = 몰(들)
 MS = 질량 스펙트럼
 NBS = N-브로모숙신이미드
 obsd. = 관찰된
 Pd(OAc)₂ = 팔라듐(II) 아세테이트
 Pd(dppf)Cl₂ = (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드
 PE = 석유 에테르
 ppm = 백만분율
 rt = 실온
 s = 단일선
 SPhos-Pd-G3 = (2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐) [2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
 Tf = 트리플루오로메탄설포닐
 T3P = 프로필포스폰산 무수물
 t = 삼중선

[0356]

TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드
 TEA = 트리에틸아민
 TFA = 트리플루오로아세트산
 THF = 테트라하이드로푸란
 TLC = 박층 크로마토그래피
 UPCC = 초고성능 융합 크로마토그래피

[0357]

[0358]

물질 및 방법

[0359]

그 염을 포함하는, 본원에 제공된 화합물은 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고 다양한 가능한 합성 경로 중 임의의 것에 따라 합성될 수 있다.

[0360]

본원에 제공된 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어, 용매의 동결 온도 내지 용매의 비등 온도 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성일

수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

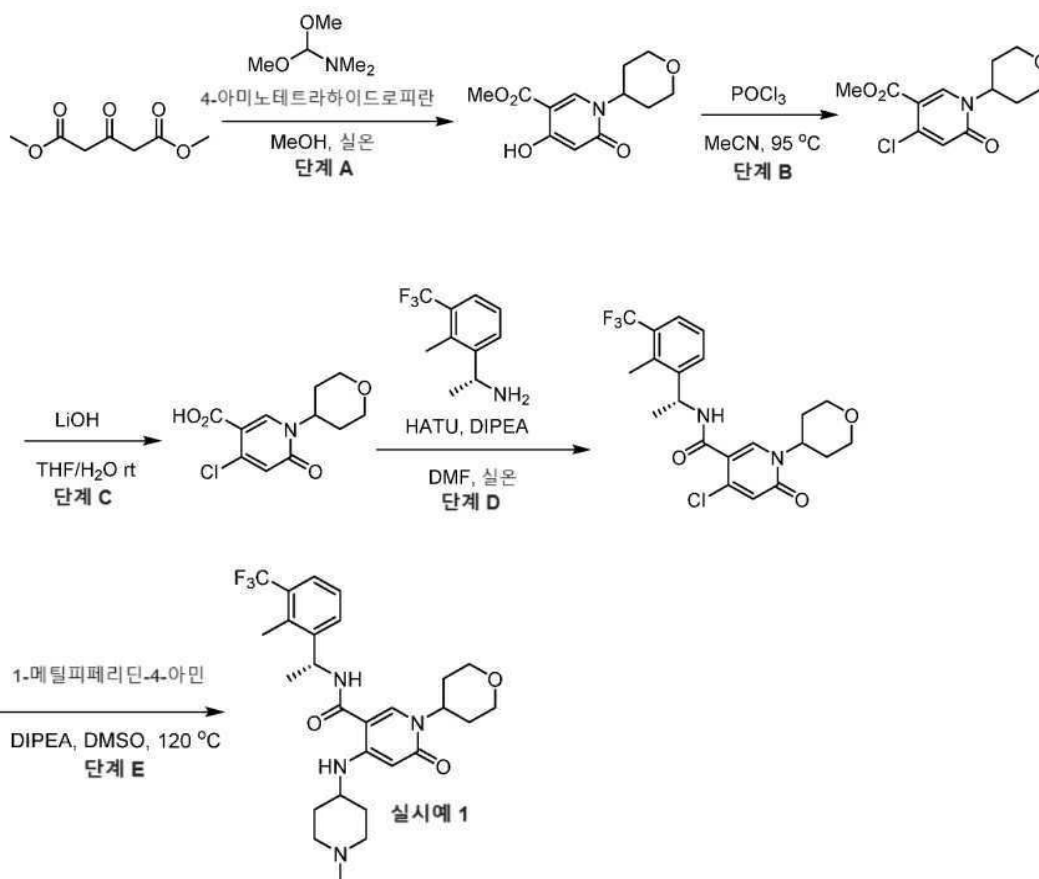
[0361] 본원에 제공된 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들어, *Protecting Group Chemistry*, 1st Ed., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001; 및 Petrusson, S. 등, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997)에서 찾아볼 수 있다.

[0362] 반응은 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 질량 분석법과 같은 분광학 수단, 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LCMS), 또는 박층 크로마토그래피(TLC)와 같은 크로마토그래피 방법으로 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom 등, *J. Combi. Chem.* 6(6), 874 (2004), 순상 실리카 크로마토그래피, 및 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)를 포함하는, 다양한 방법에 의해 통상의 기술자에 의해 정제될 수 있다.

[0363] 반응은 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 질량 분석법과 같은 분광학 수단, 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LCMS), 또는 박층 크로마토그래피(TLC)와 같은 크로마토그래피 방법으로 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" K.F. Blom 등, *J. Combi. Chem.* 6(6), 874 (2004), 순상 실리카 크로마토그래피, 및 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)를 포함하는, 다양한 방법에 의해 통상의 기술자에 의해 정제될 수 있다.

[0364] 모든 용매 및 시약은 상업적인 공급원으로부터 수득하였으며 달리 나타내지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. 무수 용매는 구입하여 공급된 대로 사용하였다. 반응은 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링하고, UV 램프(254 nm) 및 KMnO₄ 염색으로 시각화하였다. NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 작동하는 Bruker Neo 400M 분광계 상에서 수득하였다. 화학적 이동은 나타난 용매의 테트라메틸실란 공명으로부터 백만분율(δ) 단위로 기록된다. LC-질량 스펙트럼은 Welch Biomate 컬럼(C18, 2.7 μ m, 4.6*50 mm) 또는 waters H-Class SQD2 시스템을 사용하여 Agilent 1260-6125B 단일 사중극자 질량 분광계로 취하였다. 검출은 DAD(254 nm 및 210 nm 및 280 nm)로 수행하였다. 카이랄 HPLC는 Daicel chiralpak AD-H(5 μ m, 4.6*250 mm), Daicel chiralpak OD-H(5 μ m, 4.6*250 mm), Daicel chiralpak IG-3(3 μ m, 4.6*150 mm), Chiral Technologies Europe AD-3(3 μ m, 3.0*150 mm) 및 Trefoil TM Technology Trefoil TM AMY1(2.5 μ m, 3.0*150 mm) 또는 기타 명시된 컬럼 상의 염기-함유 하에서 Waters acquity UPC2 시스템 상에서 실행하였다. 검출은 DAD(254 nm)로 수행하였다. 분취용 HPLC는 Welch XB-C18 컬럼(5 μ m, 21.2*150 mm)을 사용하여 GILSON Trilution LC 시스템 상에서 실행하였다. 플래시 크로마토그래피는 Welch WelFlash 플래시 컬럼(40-63 μ m)을 사용하여 Biotage Isolera Prime 시스템 상에서 수행하였다. 합성된 화합물은 달리 명시되지 않는 한 모두 순도 $\geq$ 95%이다.

[0365] **실시예 1:** (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



단계 A: 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리딘-3-카르복실레이트

MeOH(30 mL) 중 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(7.83 g, 44.9 mmol, 6.6 mL)의 용액에 *N,N*-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(6.43 g, 53.9 mmol, 7.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 4-아미노테트라하이드로피란(5.00 g, 49.4 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EtOAc =1:1)로 정제하여 표제 화합물(3.6 g, 31% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 254.1[M+H]⁺.

단계 B: 메틸 4-클로로-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리딘-3-카르복실레이트

아세트니트릴(15 mL) 중 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리딘-3-카르복실레이트(2.0 g, 7.9 mmol)의 용액에 포스포러스 옥시클로라이드(32.7 g, 213 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 95 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 수성 Na₂CO₃로 처리하고 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(960 mg, 45% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) ³⁵Cl/³⁷Cl 272.1/274.1 [M+H]⁺.

단계 C: 4-클로로-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

THF(15.0 mL) 및 H₂O(5.0 mL) 중 메틸 4-클로로-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리딘-3-카르복실레이트(2.0 g, 7.36 mmol) 및 LiOH(264 mg, 11.0 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O(100 mL)에 용해시키고 pH를 ~3으로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시켰다. 여액을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물(1.82 g, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용한다. MS obsd. (ESI+) 258.1 [M+H]⁺.

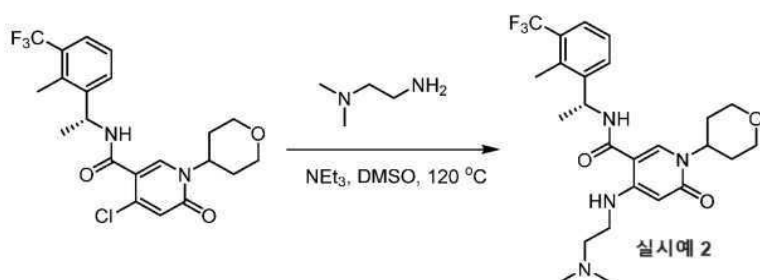
단계 D: (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[0375] DMF(50 mL) 중 4-클로로-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디히드로피리딘-3-카르복실산(1.80 g, 미정제, 7.0 mmol로 추정됨)의 용액에 HATU(4.0 g, 10.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(2.10 g, 10.5 mmol) 및 DIPEA(2.70 g, 20.9 mmol)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O로 킨칭하고 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-6% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(3.0 g)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) ³⁵Cl/³⁷Cl 443.5/445.2 [M+H]⁺.

[0376] 단계 E: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 1):

[0377] DMSO(4.2 mL) 중 (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(206 mg, 0.47 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-아민(80 mg, 0.70 mmol)의 용액에 트리에틸아민(142 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 반응기의 밀봉된 바이알에서 120°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(4 x 30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 20-30% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 61% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 521.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 8.75 (1H), 8.12 (2H), 7.71 (1H), 7.59 (1H), 7.43 (1H), 5.34 (1H), 5.26 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.22 (1H), 2.56 (2H), 2.46 (3H), 2.13 (3H), 2.05 (4H), 1.83 (2H), 1.66 (2H), 1.45 (3H), 1.41 - 1.27 (2H).

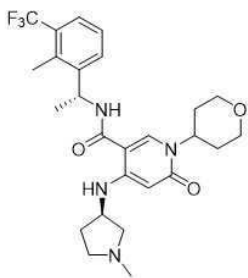
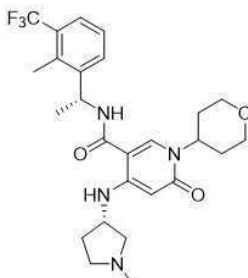
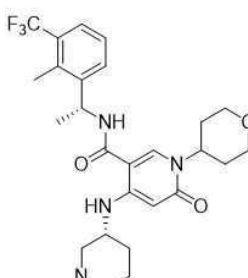
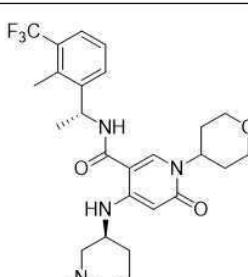
[0378] 실시예 2: (R)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



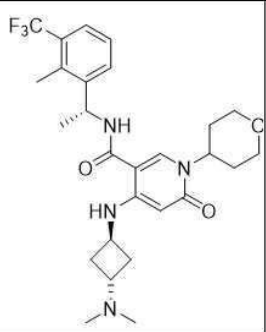
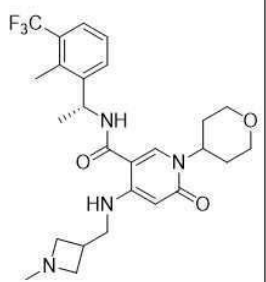
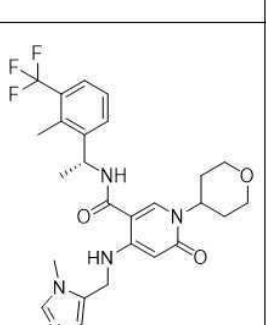
[0379]

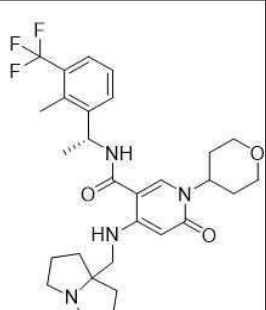
[0380] DMSO(1.5 mL) 중 (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(67 mg, 0.15 mmol) 및 N',N'-디메틸에탄-1,2-디아민(20 mg, 0.23 mmol)의 용액에 트리에틸아민(46 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 반응기의 밀봉된 튜브에서 120°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H₂O로 희석하고 EtOAc(4x30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 5-10% MeOH로 용리)에 이어 분취용 HPLC(MeCN/0.1% 수성 NH₄HCO₃)로 정제하여 (R)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(19.7 mg, 26% 수율)를 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 495.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 8.71 (1H), 8.07 (2H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.32 (1H), 5.21 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.04 (2H), 2.46 (3H), 2.38 (2H), 2.11 (6H), 2.05 (2H), 1.65 (2H), 1.45 (3H).

[0381] 하기 실시예는 (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드로 출발하고 사용된 아민 시약을 변화시켜 실시예 2와 유사한 방식으로 합성할 수 있다.

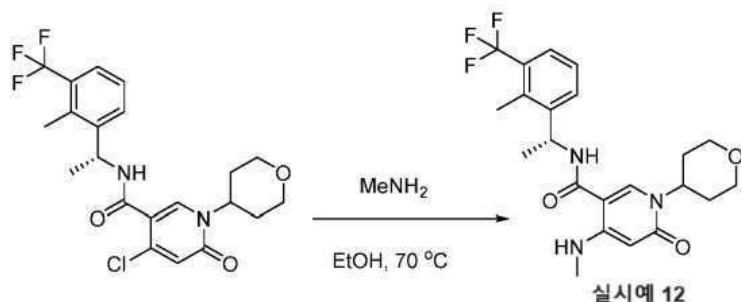
실시예 번호	화합물 구조	명칭	사용된 아민 시약	MS obsd (ESI+) [M+H] ⁺
3		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드		507.2
4		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸피롤리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드		507.2
5		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸피페리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드		521.2
6		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸피페리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드		521.2

[0382]

7		4-(((1R,3R)-3-((디메틸아미노)사이클로부틸) 아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H- 피란-4-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드		521.2
8		(R)-N-(1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 4-(((1-메틸아제티딘-3- 일)메틸)아미노)-6-옥소-1- (테트라하이드로-2H-피란-4- 일)-1,6-디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드		507.5
9		(R)-4-(3- (디메틸아미노)프로필)아미노)- N-(1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H- 피란-4-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드		509.6
10		(R)-4-(((1-메틸-1H-이미다졸-5- 일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸- 3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H- 피란-4-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드		518.2

11		(R)-N-(1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 6-옥소-4-(((테트라하이드로- 1H-피롤리진-7a(5H)- 일)메틸)아미노)-1- (테트라하이드로-2H-피란-4- 일)-1,6-디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드		547.3
----	---	---	--	-------

실시예 12: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(메틸아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



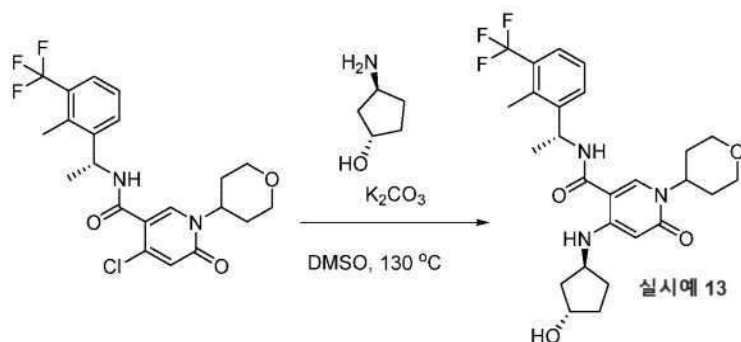
[0386]

[0387]

둥근 바닥 플라스크에, (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(35 mg, 0.079 mmol) 및 메틸아민(EtOH 중 33%, 1 mL)을 첨가하고 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH_4CO_3)로 정제하여 표제 화합물(20.3 mg, 58% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 438.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0388]

실시예 13: 4-(((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



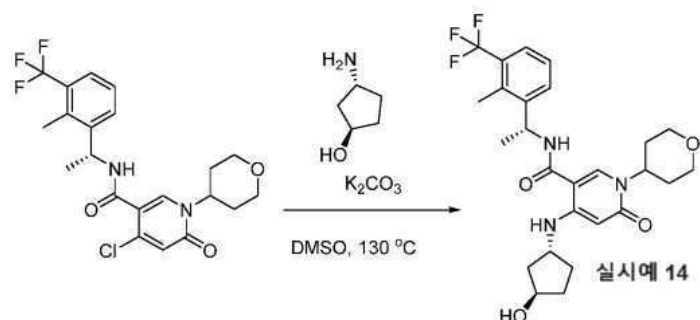
[0389]

[0390]

DMSO(2 mL) 중 (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(50 mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 (1S,3S)-3-아미노사이클로펜탄올(11.4 mg, 0.11 mmol), 및 포타슘 카르보네이트(46.8 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 가열 하의 130°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(6 mL)로 희석하였다. 유기 혼합물을 H_2O (4 mLx3) 및 염수(4 mLx3)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(아세트니트릴: 물 중 0.1% NH_4HCO_3 =10% 내지 95%)로 정제하여 표제 화합물(15.8 mg, 28% 수율)을 제공하였다. MS obsd. (ESI+) 508.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (1H), 8.12 (2H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.31 (1H), 5.19 (1H), 4.87 (1H), 4.56 (1H), 4.16 (1H), 4.02 (2H), 3.78 (1H), 3.48 (2H), 2.45 (3H), 2.17-1.98 (3H), 1.93 (1H), 1.87-1.74 (1H), 1.66 (2H), 1.50 (1H), 1.44 (3H), 1.33-1.25 (1H).

[0391]

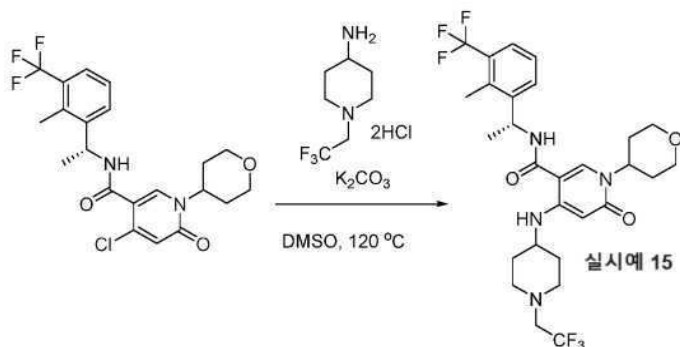
실시예 14: 4-(((1R,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0392]

[0393] (1S,3S)-3-아미노사이클로펜탄올 대신에 (1R,3R)-3-아미노사이클로펜탄올을 사용하여 실시예 13과 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 508.4 [M+H]⁺.

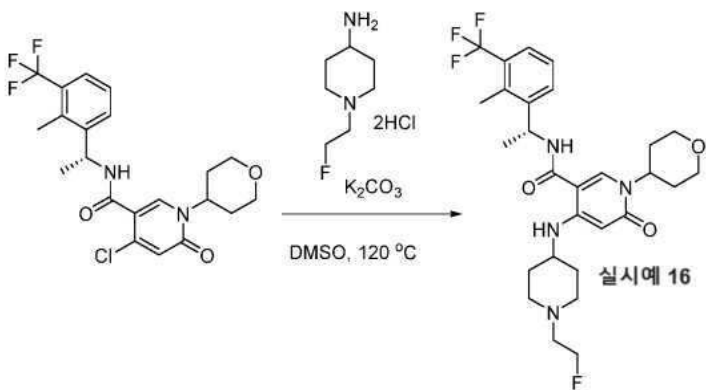
[0394] **실시예 15:** (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0395]

[0396] 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-아민; 디하이드로클로라이드 (57.60 mg, 0.23 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (62.4 mg, 0.45 mmol)를 DMSO (5 mL)에 실온에서 용해시키고, 혼합물을 이 온도에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 (50 mg, 0.11 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 120 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고 EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 0%-10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물 (6.30 mg, 4% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 589.6 [M+H]⁺.

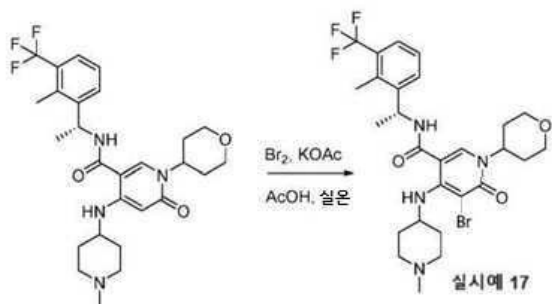
[0397] **실시예 16:** (R)-4-((1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0398]

[0399] 1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-아민 디하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 15와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 553.7 [M+H]⁺.

[0400] **실시예 17:** (R)-5-브로모-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



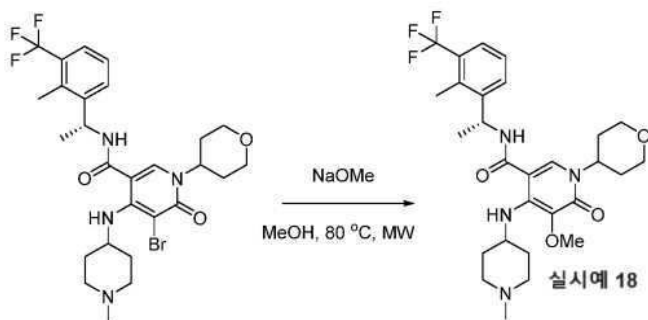
[0401]

[0402]

AcOH(5 mL) 중 (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(200 mg, 0.38 mmol)의 용액에 분자 브롬(92 mg, 0.57 mmol) 및 포타슘 아세테이트(57 mg, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(10:1 DCM:MeOH로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 53% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ 599.2/601.2 [M+H]⁺.

[0403]

실시예 18: (R)-5-메톡시-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



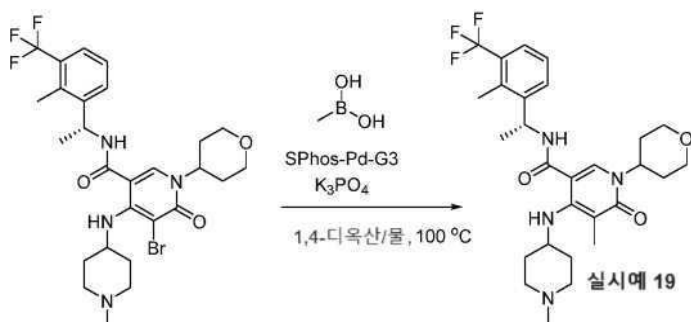
[0404]

[0405]

MeOH(3.0 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(40 mg, 0.066 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드(72 mg, 1.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 반응기의 밀봉된 튜브에서 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl로 킨칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 2% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(7.0 mg, 18% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 551.3 [M+H]⁺.

[0406]

실시예 19: (R)-5-메틸-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0407]

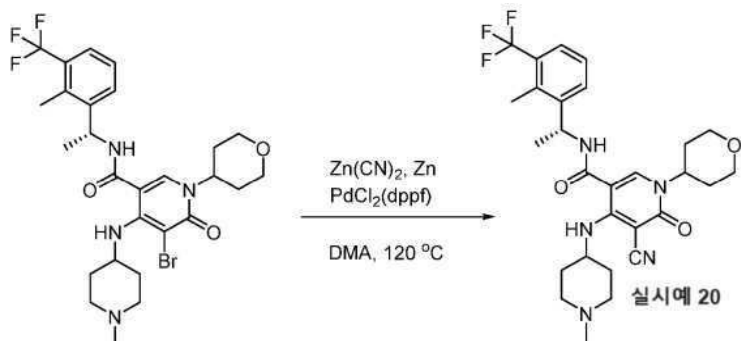
[0408]

물(0.2 mL) 및 1,4-디옥산(0.8 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(40 mg, 0.066 mmol)의 용액에 SPhos-Pd-G3(10.4 mg, 0.013 mmol) 및 메틸보론산(12 mg, 0.2 mmol)을 실온에서 첨

가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 분취용 TLC(DCM 중 10% MeOH)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(2.25 mg, 6% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 535.6 [M+H]⁺.

[0409]

실시예 20: (R)-5-시아노-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



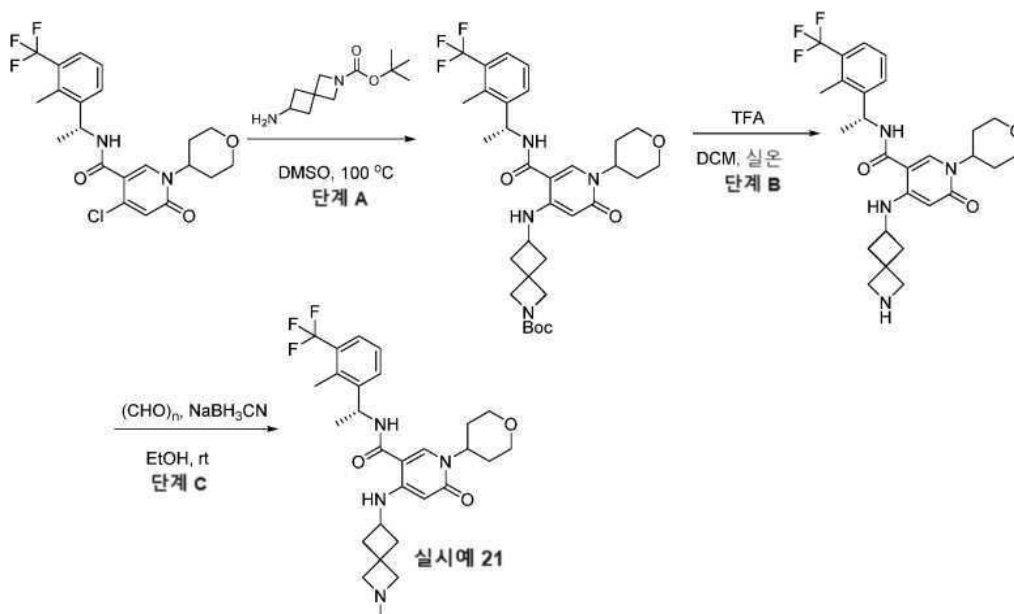
[0410]

[0411]

N,N-디메틸아세트아미드(0.99 mL) 중 (R)-5-브로모-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(50 mg, 0.08 mmol)의 용액에 아연 시아나이드(29.3 mg, 0.25 mmol), 아연 분말(0.5 mg, 0.08 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(18 mg, 0.025 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하의 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH=10/1)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.1%NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(4 mg, 9% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 546.2 [M+H]⁺.

[0412]

실시예 21: (R)-4-((2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0413]

[0414]

단계 A: tert-부틸 (R)-6-((5-((1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트

[0415]

DMSO(1 mL) 중 (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(50 mg, 0.11 mmol) 및 tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(71 mg, 0.34 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 튜브에 밀봉하고 100℃로 16시간 동안 가

열하였다. 혼합물을 물(80 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 진공에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0 - 20% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(65 mg, 93% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 619.7 (M+H)⁺.

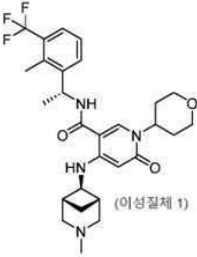
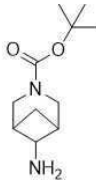
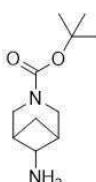
[0416] 단계 B: (R)-4-((2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드

[0417] TFA(5.0 mL) 및 DCM(5.0 mL) 중 tert-부틸 (R)-6-((5-((1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(65 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물(50 mL)로 희석하고 생성된 혼합물을 수성 소듐 바이카르보네이트를 이용하여 pH-10으로 조정하였다. 수성 상을 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물(48 mg, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 519.6 (M+H)⁺.

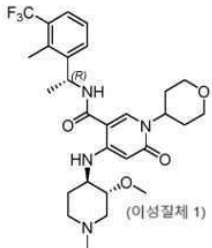
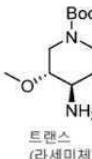
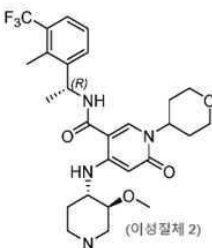
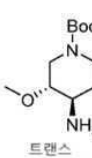
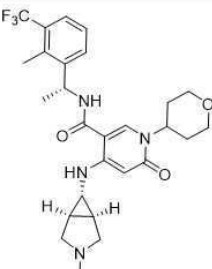
[0418] 단계 C: (R)-4-((2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드

[0419] EtOH(5 mL) 중 (R)-4-((2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(48 mg, 미정제, 0.09 mmol로 추정됨), 파라포름알데히드(27 mg) 및 소듐 시아노보로하이드라이드(29 mg, 0.46 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(24 mg, 50% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 533.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.80 (1H), 8.21 (1H), 8.15 (1H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.36 - 5.24 (1H), 5.13 (1H), 4.85 (1H), 4.02 (4H), 3.86 (2H), 3.76 - 3.66 (1H), 3.47 (2H), 2.74 - 2.57 (5H), 2.46 (3H), 2.03 (4H), 1.65 (2H), 1.45 (3H).

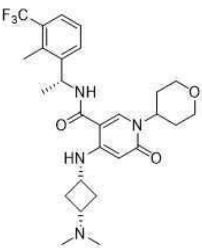
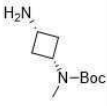
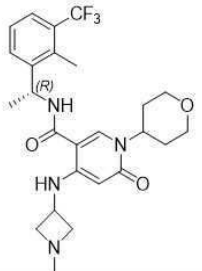
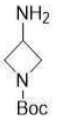
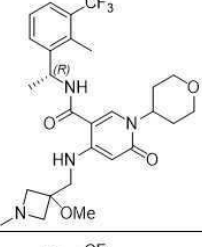
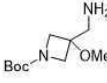
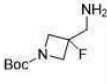
[0420] 하기 실시예는 (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드로 출발하고 단계 A에서 사용된 아민 시약을 변형시켜 실시예 21 (단계 A-C)과 유사한 방식으로 합성할 수 있다.

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭(부분입체이성질체가 수득되고 분리되는 경우의 분석용 카이랄 UPCC 체류 시간)	사용된 아민 시약	MS obsd (ESI+) [M+H] ⁺
22		N-((R)-1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6- 일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로- 2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘- 3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 1) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: OD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH3), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.7 분.		533.2
23		N-((R)-1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6R)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6- 일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로- 2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘- 3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 2) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: OD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH3), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.4 분.		533.2

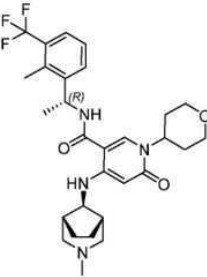
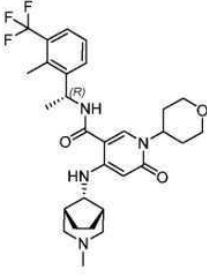
[0421]

24	 (이성질체 1)	4-(((3R,4R)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(임의로 지정된 이성질체 1) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: OD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.3 분.	 트랜스 (라세미체)	551.2
25	 (이성질체 2)	4-(((3S,4S)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(임의로 지정된 이성질체 2) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: OD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.9 분.	 트랜스 (라세미체)	551.2
26		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-		519.6

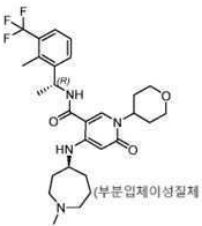
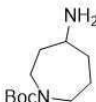
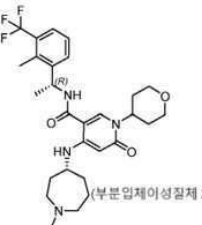
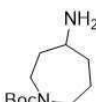
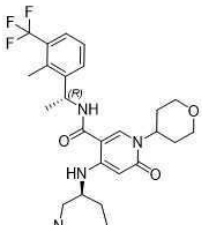
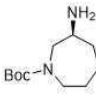
[0422]

		디하이드로피리딘-3- 카르복사미드		
27		4-(((1s,3S)-3- (디메틸아미노)사이클로부틸) 아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6- 옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란- 4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3- 카르복사미드		521.2
28		(R)-N-(1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4- ((1-메틸아제티딘-3-일)아미노)-6- 옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4- 일)-1,6-디하이드로피리딘-3- 카르복사미드		493.5
29		(R)-4-(((3-메톡시-1-메틸아제티딘-3- 일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6- 옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4- 일)-1,6-디하이드로피리딘-3- 카르복사미드		537.7
30		(R)-4-(((3-플루오로-1-메틸아제티딘- 3-일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6- 옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4- 일)-1,6-디하이드로피리딘-3- 카르복사미드		525.7

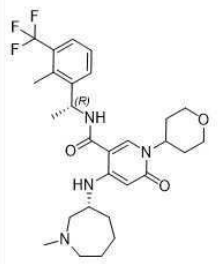
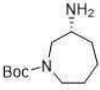
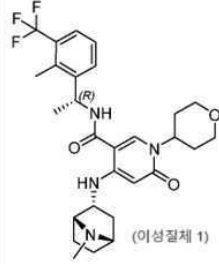
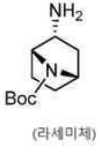
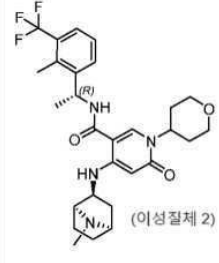
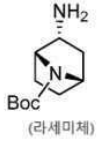
[0423]

31	 (이성질체 1)	N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 1) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.1 분.		547.5
32	 (이성질체 2)	N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 2) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분.		547.5

[0424]

33	 (부분입체이성질체 1)	N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸아제판-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 1) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.8 분.		535.5
34	 (부분입체이성질체 2)	N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸아제판-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 2) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(Me OH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 3.2 분.		535.6
35		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-1-메틸아제판-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드		535.7

[0425]

36		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-1-메틸아제판-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드		535.7
37		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,2R,4S)-7-메틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 1) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH3), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.6 분.		533.6
38		N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1S,2S,4R)-7-메틸-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 2)		533.6

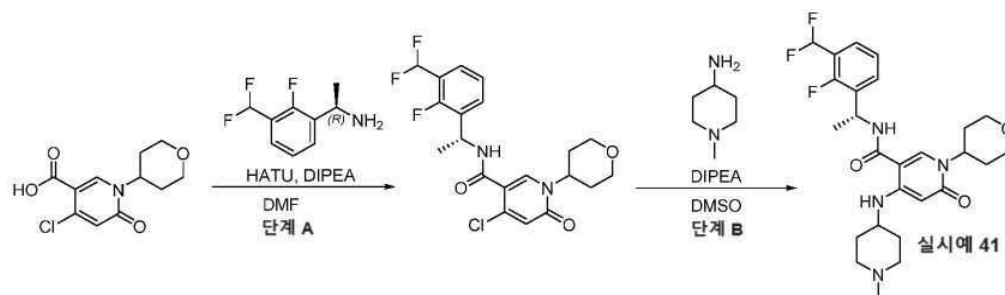
[0426]

		분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH (MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.9 분.		
39	(이성질체 1)	N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((S)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 1) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: (R,R)Whelk-O1, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.8 분.		547.5
40	(이성질체 2)	N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((R)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(임의로 지정된 부분입체이성질체 2) 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: (R,R)Whelk-O1, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2 % 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.1 분		547.5

[0427]

[0428]

실시예 41: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0429]

[0430]

단계

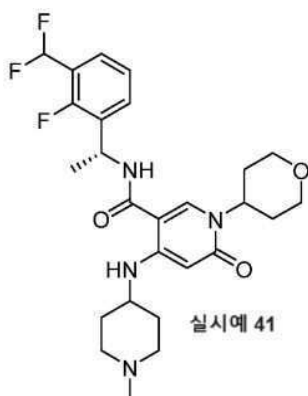
A:

(R)-4-클로로-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드

[0431] DMF(10.0 mL) 중 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(531 mg, 2.81 mmol)의 용액에 HATU(1.1 g, 2.81 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 4-클로로-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(482 mg, 1.87 mmol) 및 DIPEA(725 mg, 5.61 mmol)를 혼합물에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 동일한 조건 하에서 0.097 mmol 규모로 실행되는 별도의 반응으로부터의 혼합물과 조합하였다. 조합한 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물(840 mg, 미정제)을 생성하였고 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0432] MS obsd. (ESI+) $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ 429.5/431.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

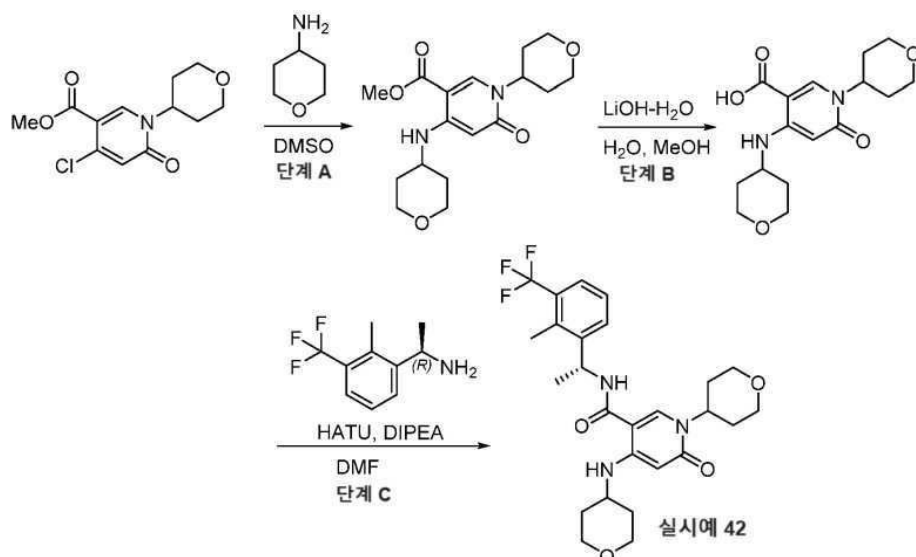
[0433] 단계 B: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0434]

[0435] DMSO(4.0 mL) 중 1-메틸피페리딘-4-아민(107 mg, 0.93 mmol)의 용액에 DIPEA(121 mg, 0.93 mmol) 및 (R)-4-클로로-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(100 mg, 미정제, 0.23 mmol로 추정됨)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동일한 조건 하에서 0.058 mmol 규모로 실행되는 별도의 반응으로부터의 미정제 물질과 조합하였다. 조합한 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 10% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(31 mg, 20% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 507.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.77 (1H), 8.14 - 8.10 (2H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.37 - 7.10 (2H), 5.35 - 5.27 (2H), 4.87 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.23 (1H), 2.59 (2H), 2.16 (3H), 2.10 - 1.99 (4H), 1.84 (2H), 1.66 (2H), 1.49 (3H), 1.40 - 1.30 (2H).

[0436] 실시예 42: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0437]

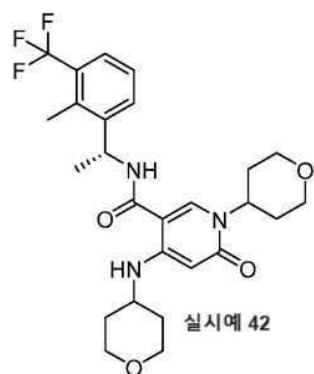
[0438] 단계 A: 메틸 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0439] DMSO(2 mL) 중 메틸 4-클로로-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(100 mg, 0.37 mmol)의 용액에 테트라하이드로피란-4-아민(186 mg, 1.84 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 105℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3*30 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 진공에서 여과 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH=15/1)로 정제하여 메틸 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(120 mg, 96% 수율)를 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 337.3 [M+H]⁺.

[0440] 단계 B: 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

[0441] MeOH(4 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(126 mg, 0.37 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(30.6 mg, 0.74 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 HCl로 산성화하고 DCM(3*30 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고 진공에서 농축시켜 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(115 mg, 미정제)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI⁺) 323.3 [M+H]⁺.

[0442] 단계 C: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 42):

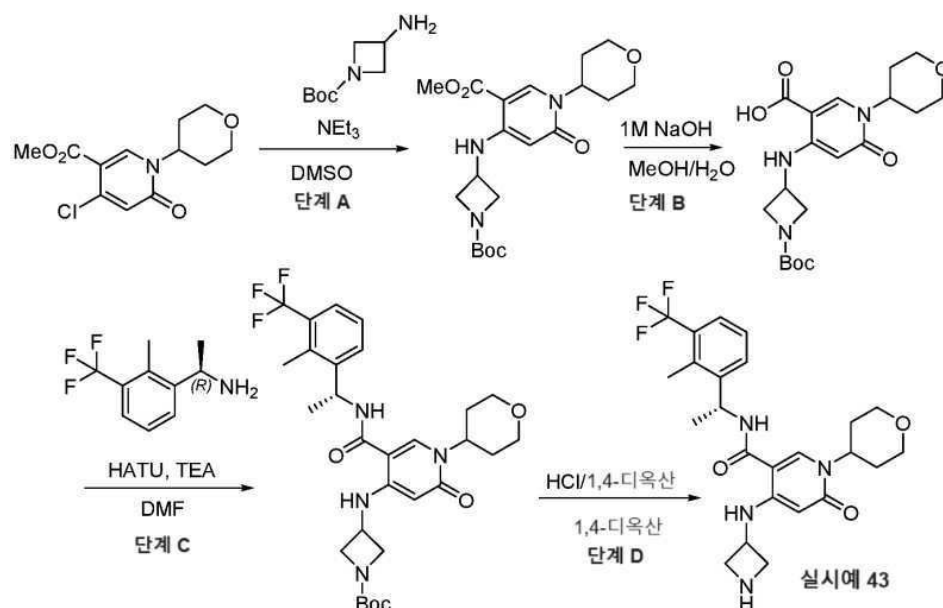


[0443]

[0444] DMF(5 mL) 중 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로

로피리딘-3-카르복실산(115 mg, 미정제, 0.35 mmol로 추정됨) 및 HATU(176 mg, 0.46 mmol)의 용액에 DIPEA(138 mg, 1.07 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 (R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(94 mg, 0.46 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0%-15% MeOH로 용리)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드(79.4 mg)를 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 508.5 [(M+H)⁺].

실시예 43: (R)-4-(아제티딘-3-일아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드



단계 A: 메틸 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

DMSO(3 mL) 중 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(475 mg, 2.76 mmol), 메틸 4-클로로-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리딘-3-카르복실레이트(250 mg, 0.92 mmol) 및 트리ethyl아민(279 mg, 2.76 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 튜브에 밀봉하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc(80 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 30 - 100% EA로 용리)로 정제하여 표제 화합물(260 mg, 69% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 408.5 [(M+H)⁺].

단계 B: 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

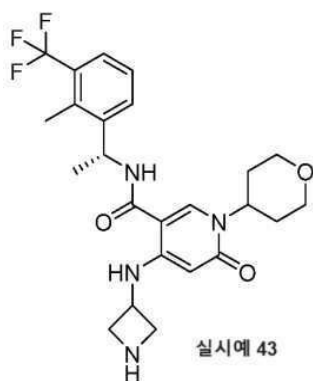
MeOH(5 mL) 및 THF(5 mL) 중 메틸 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(260 mg, 0.64 mmol)의 혼합물에 1M NaOH(1.0 M, 6.38 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 1M 수성 HCl을 이용하여 pH~3으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(80 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물(220 mg, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 394.5 [(M+H)⁺].

단계 C: tert-부틸 (R)-3-((5-((1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실레이트

DMF(8.0 mL) 중 (R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(112 mg, 0.55 mmol), 4-((1-(tert-부톡

시카르보닐)아제티딘-3-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(180 mg, 미정제, 0.45 mmol로 추정됨) 및 트리에틸아민(93 mg, 0.91 mmol)의 혼합물에 HATU(261 mg, 0.69 mmol)를 부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수에 이어 물로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 37% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 579.7 [(M+H)⁺].

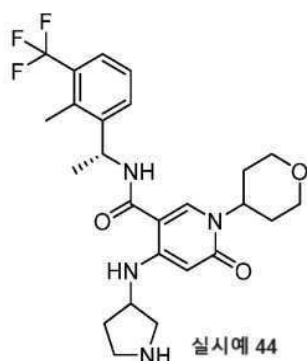
[0453] 단계 D: (R)-4-(아제티딘-3-일아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 43)



[0454]

[0455] 1,4-디옥산(0.5 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-((5-((1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)아제티딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.17 mmol)의 혼합물에 HCl/1,4-디옥산(4 M, 0.43 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 7M 암모니아/메탄올 용액으로 중화시켰다. 혼합물을 다시 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(13.1 mg, 15% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 479.5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (1H), 8.40 (1H), 8.15 (1H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.36 - 5.29 (1H), 5.00 (1H), 4.86 (1H), 4.10 (1H), 4.02 (2H), 3.67 (2H), 3.47 (2H), 3.28 - 3.19 (2H), 2.47 (3H), 2.09 - 1.99 (2H), 1.66 (2H), 1.46 (3H).

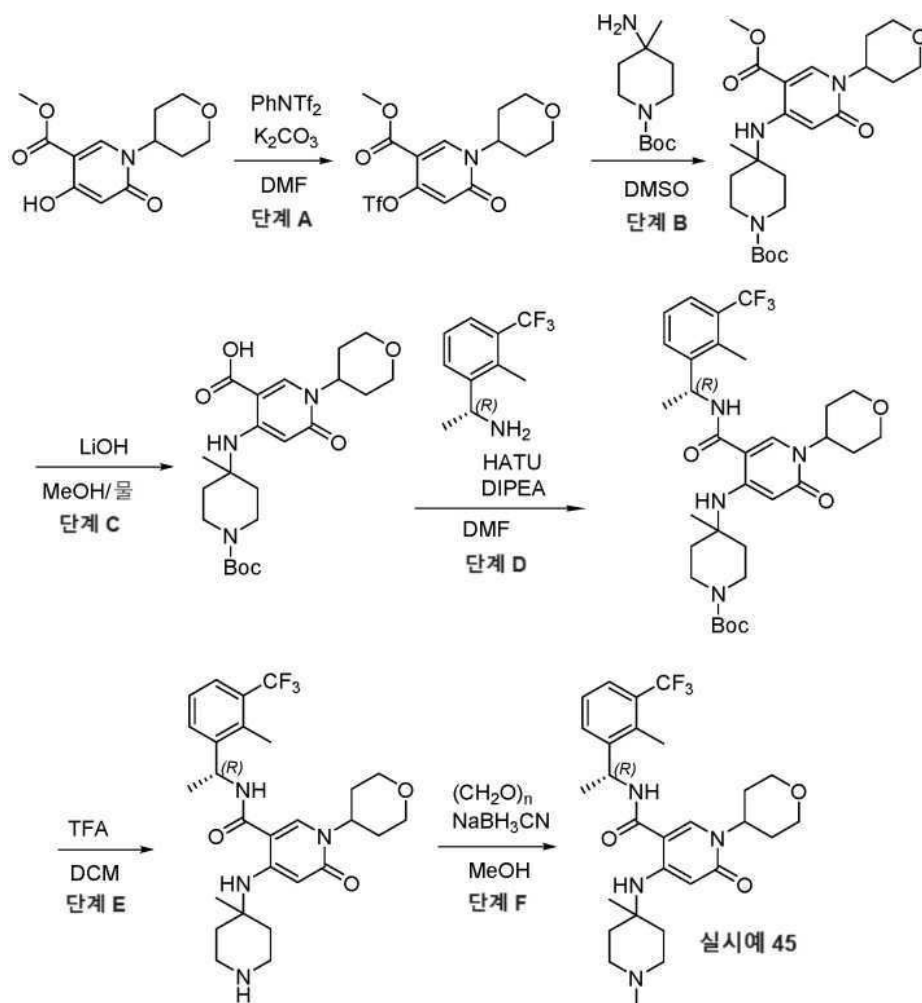
[0456] 실시예 44: N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피롤리딘-3-일아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0457]

[0458] 단계 A에서 tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 43과 유사한 방식으로 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 493.5 [(M+H)⁺].

[0459] 실시예 45: (R)-4-((1,4-디메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0460]

[0461]

단계 A: 메틸 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0462]

건조 DMF(50 mL) 중 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(850 mg, 3.36 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸설포닐)메탄설포나미드(1.80 g, 5.04 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(1.39 g, 10.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 혼합물을 세 부분의 100 mL의 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(4x100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상의 플래시 크로마토그래피(PE 중 0 - 40% EA로 용리)로 정제하여 표제 화합물(1.01 g, ~71% 순도)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI⁺) 386.5 [(M+H)⁺].

[0463]

단계 B: 메틸 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0464]

DMSO(1 mL) 중 메틸 6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(200 mg, 대략 71 순도, 0.36 mmol로 추정됨)의 용액에 tert-부틸 4-아미노-4-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트(334 mg, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 120℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(3x80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0 - 10% MeOH로 용리됨)로 정제하여 불순한 표제 화합물(125 mg, 대략 46% 순도)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI⁺) 450.5 [(M+H)⁺].

[0465]

단계 C: 리튬 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0466] MeOH(5 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(125 mg, 대략 46% 순도, 0.27 mmol로 추정됨)의 용액에 리튬 하이드록사이드(10 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 표제 화합물(120 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 436.5 [(M+H)⁺].

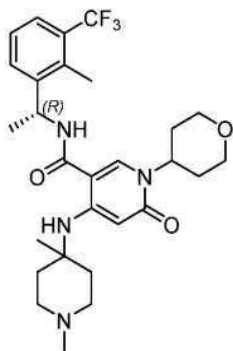
[0467] 단계 D: tert-부틸 (R)-4-메틸-4-((5-((1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[0468] DMF(5 mL) 중 리튬 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(120 mg, 미정제)의 용액에 HATU(157 mg, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, ((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(84 mg, 0.41 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(107 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(3*80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3*50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0 - 10% MeOH로 용리됨)로 정제하여 불순한 표제 화합물(155 mg, 대략 67% 순도)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 621.7[(M+H)⁺].

[0469] 단계 E: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((4-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세테이트 염

[0470] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-메틸-4-((5-((1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(155 mg, ~67% 순도)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 표제 화합물(130 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 521.6 [(M+H)⁺].

[0471] 단계 F: (R)-4-((1,4-디메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 (실시예 45)



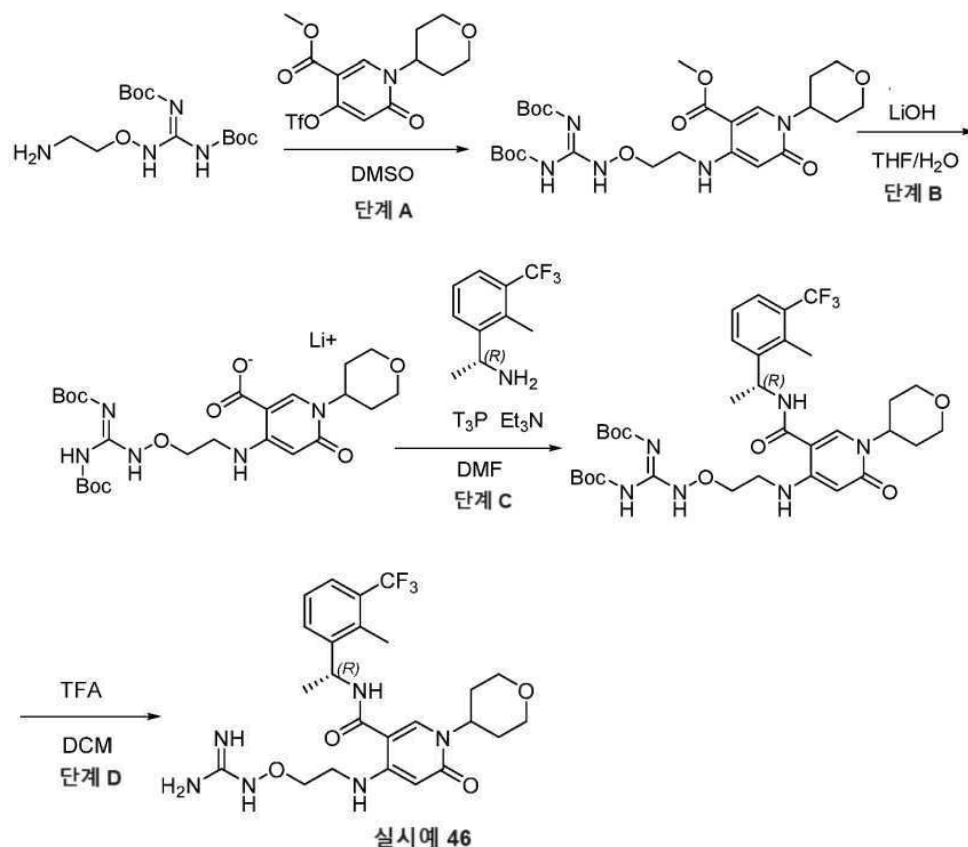
실시예 45

[0472]

[0473] MeOH(10 mL) 중 미정제 (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((4-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세테이트 염(130 mg, 미정제)의 용액에 파라포름알데히드(75 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 소듐 시아노보로하이드라이드(94 mg, 1.50 mmol)를 첨가하고 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-20% MeOH로 용리됨)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.05%NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(53 mg)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 535.6 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.75 (1H), 8.18 (1H), 8.00 (1H), 7.72 (1H), 7.59 (1H), 7.44 (1H), 5.34 (1H), 5.31 (1H), 4.81 (1H), 4.01 (2H), 3.47 (2H), 2.46 (3H), 2.38 (2H), 2.05-1.87 (9H), 1.66 (2H),

1.59 - 1.50 (2H), 1.47 (3H), 1.27 (3H).

[0474] **실시예 46:** (R)-4-((2-(구아니디노옥시)에틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0476]

[0477] 단계 A: 메틸 4-((5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-9,9-디메틸-7-옥소-3,8-디옥사-4,6-디아자데스-5-엔-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0478] DMSO(2 mL) 중 메틸 6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리딘-3-카르복실레이트(60 mg, 0.16 mmol)의 용액에 [N,N'-디-(tert-부톡시카르보닐)]-2-아미노에톡시구아니딘(100 mg, 0.31 mmol, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1843-1856에 기재된 절차에 따라 제조됨)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하고 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 0.2 mmol 규모로 실행된 반응으로부터의 미정제 물질과 조합하고 조합한 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0% - 10% MeOH로 용리)를 통해 정제하여 표제 화합물(206 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 554.5 [(M+H)⁺].

[0479] 단계 B: 리튬 4-((5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-9,9-디메틸-7-옥소-3,8-디옥사-4,6-디아자데스-5-엔-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0480] THF/H₂O(4 :1, 2.5 mL) 중 메틸 4-((5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-9,9-디메틸-7-옥소-3,8-디옥사-4,6-디아자데스-5-엔-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(200 mg, 0.36 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(29.6 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축시켜 미정제 표제 화합물(190 mg)을 생성하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS obsd. (ESI⁺) 540.5 [(M+H)⁺].

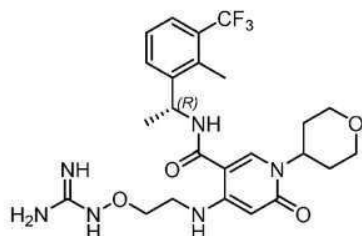
[0481] 단계 C: tert-부틸 N-[(tert-부톡시카르보닐아미노)-[2-[[5-[[[(1R)-1-[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카르바모일]-2-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-4-피리딜]아미노]에톡시아미노]메틸렌]카르바메이트

[0482] DMF(3 mL) 중 리튬 4-((5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-9,9-디메틸-7-옥소-3,8-디옥사-4,6-디아자데스-5-엔-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(190 mg,

미정제)의 용액에 트리에틸아민(143 mg, 1.41 mmol), (R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(85 mg, 0.42 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드(에틸 아세테이트 중 50 중량%, 443 mg, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 물(30 mL)을 첨가하고 혼합물을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0% - 10% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(136 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 725.5 [(M+H)⁺]

[0483]

단계 D: (R)-4-((2-(구아니디노옥시)에틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 46)



실시예 46

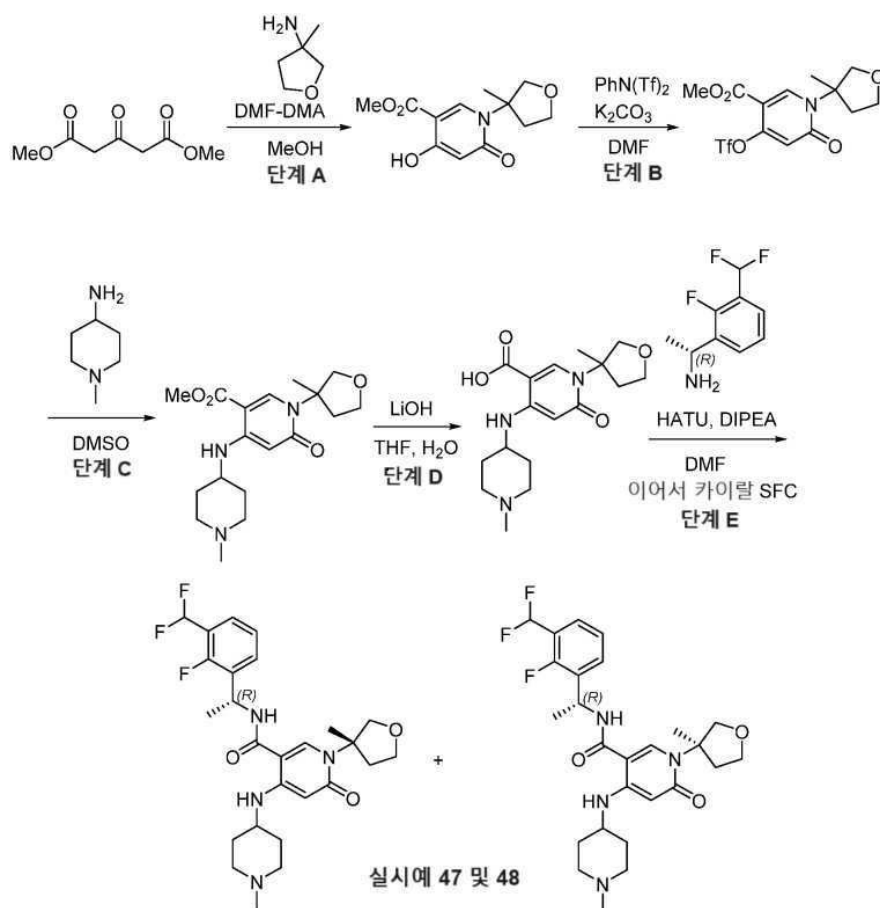
[0484]

[0485]

DCM(4.5 mL) 중 tert-부틸 N-[(tert-부톡시카르보닐아미노)-[2-[[5-[[[(1R)-1-[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]카르바모일]-2-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-4-피리딘]아미노]에톡시아미노]메틸렌]카르바메이트(126 mg, 0.17 mmol, 1.0 당량)의 용액에 TFA(1.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 분취용 HPLC(ACN/물/0.1%NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(46 mg, 50% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 525.6 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75 (1H), 8.25 (1H), 8.07 (1H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.32 (1H), 5.24 (1H), 4.98 (2H), 4.86 (1H), 4.34 (2H), 4.02 (2H), 3.72 (2H), 3.47 (2H), 3.15 (2H), 2.46 (3H), 2.12 - 1.96 (2H), 1.66 (2H), 1.45 (3H).

[0486]

실시예 47 및 48: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-((S)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-((R)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



단계 A: 메틸 4-하이드록시-1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

MeOH(10.0 mL) 중 디메틸 3-옥소펜타디오에이트(500 mg, 2.87 mmol)의 용액에 DMF-DMA(411 mg, 3.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-메틸테트라하이드로푸란-3-아민(334 mg, 3.30 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물에 물을 첨가하고, 현탁액을 pH=11로 조정하였다. 용액을 EtOAc로 세척하였다. 수성 상을 수집하고 포화 시트르산을 이용하여 pH = 4로 산성화하였다. 이어서, 이를 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(238 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 물질을 하기 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI⁺) 254.4 [M+H]⁺.

단계 B: 메틸 1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

건조 DMF(7.5 mL) 중 메틸 4-하이드록시-1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(188 mg, 미정제, 0.74 mmol로 추정됨) 및 PhN(Tf)₂(398 mg, 1.11 mmol)의 용액에 K₂CO₃(308 mg, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 5 mL의 수성 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하여 반응 혼합물을 쉐킷하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3x5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 미정제 물질을 동일한 조건 하에서 0.099 mmol 규모로 실행되는 별도의 반응 으로부터의 미정제 물질과 조합하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 0-20% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물(271 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 386.5 [M+H]⁺.

단계 C: 메틸 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트:

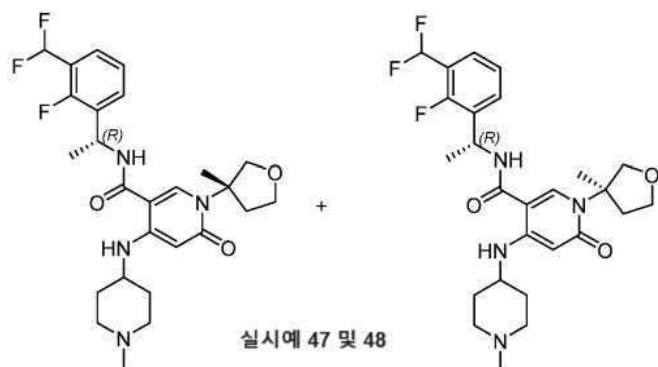
DMSO(5.0 mL) 중 메틸 1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(221 mg, 0.57 mmol)의 용액에 1-메틸피페리딘-4-아민(262 mg, 2.29 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 물질을 동일한 조건 하에서 0.065 mmol 규모로

실행되는 별도의 반응으로부터의 미정제 물질과 조합하였다. 조합한 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(264 mg, 미정제)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 350.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0494] 단계 D: 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

[0495] H_2O (1.0 mL) 및 THF(3.0 mL) 중 메틸 1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(239 mg, 미정제, 0.68 mmol로 추정됨)의 용액에 LiOH(25 mg, 1.03 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 직접 농축시켰다. 미정제 잔류물을 동일한 조건 하에서 0.071 mmol 규모로 실행되는 별도의 반응으로부터의 미정제 물질과 조합하였다. 잔류물을 H_2O 에 용해시키고, 용액을 수성 HCl을 이용하여 pH~3으로 조정하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 수성 상을 진공에서 농축시켜 표제 화합물(250 mg, 미정제)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0496] 단계 E: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-((S)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-((R)-3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 47 및 48, 부분입체이성질체는 지정되지 않음)



[0497]

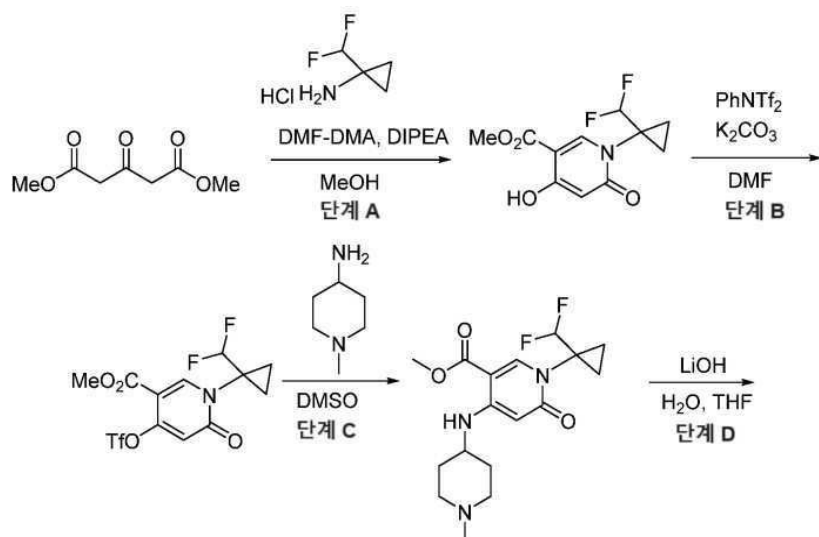
[0498] DMF(5.0 mL) 중 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(190 mg, 1.01 mmol)의 용액에 HATU(383 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-(3-메틸테트라하이드로푸란-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(225 mg, 미정제, 0.67 mmol로 추정됨) 및 DIPEA(347 mg, 2.68 mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가적인 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-10% MeOH로 용리)를 통해 정제하여 표제 화합물(47 mg, 0.09 mmol)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 507.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0499] 개별 부분입체이성질체를 카이랄 SFC를 통해 정제하였다: (컬럼:Daicel IG(25*250mm,10um), 이동상: CO_2/EtOH [0.5% NH_3 (MeOH 중 7M)]=75/25, 절대 구조는 결정되지 않았다.

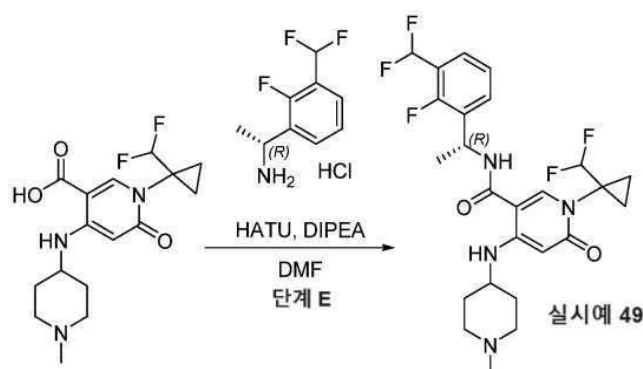
[0500] 실시예 47: MS obsd. (ESI+) 507.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH(MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.5분.

[0501] 실시예 48: MS obsd. (ESI+) 507.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH(MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40℃) 체류 시간 = 2.1분.

[0502] 실시예 49: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0503]



[0504]

[0505] 단계 A: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0506] MeOH(89 mL) 중 디메틸 3-옥소펜타디오에이트(6 g, 34.45 mmol, 5.06 mL)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(4.93 g, 41.34 mmol, 5.54 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 별도의 플라스크에서, 3 mL MeOH 중 1-(디플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드(4.95 g, 34.45 mmol) 및 DIPEA(9.80 g, 75.80 mmol, 13.20 mL)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이때, 유리염기화된(freebased) 아민 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 조합한 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물에 물을 첨가하고, 현탁액을 K₂CO₃(수성)를 이용하여 pH~11로 조정하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고 유기 층을 폐기하였다. 수 층을 수집하고, 포화 시트르산을 이용하여 pH~4로 산성화하였다. 이어서, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(6.6 g, 미정제)을 생성하였다. 물질을 추가 정제 없이 사용한다. MS obsd. (ESI⁺) 260.0 [(M+H)⁺].

[0507] 단계 B: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0508] 건조 DMF(25 mL) 중 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설폰닐)메탄설폰아미드(2.07 g, 미정제, 5.79 mmol로 추정됨)의 용액에 포타슘 카르보네이트(1.60 g, 11.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 암모늄 클로라이드로 키텅하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 0-30% EtOAc로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(1.4 g, 62% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 392.0 [(M+H)⁺].

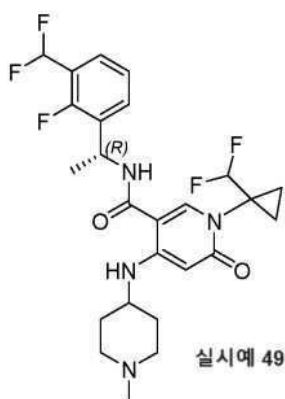
[0509] 단계 C: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0510] DMSO(0.5 mL) 중 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(350 mg, 0.90 mmol)의 용액에 1-메틸-피페리딘-4-아민(408 mg, 3.58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 표제 화합물(260 mg, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 356.6 [M+H]⁺.

[0511] 단계 D: 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

[0512] H₂O(0.75 mL) 중 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(130 mg, 미정제, 0.36 mmol로 추정됨)의 현탁액에 LiOH(17 mg, 0.73 mmol) 및 THF(0.75 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4 M HCl 수용액을 이용하여 pH = 1로 산성화하였다. 용매를 제거하여 미정제 표제 화합물(120 mg, 미정제)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 342.4 [M+H]⁺.

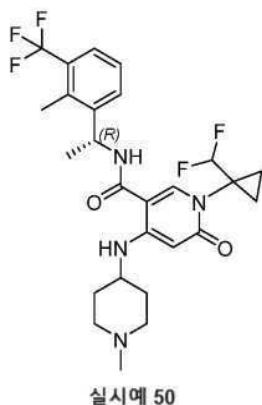
[0513] 단계 E: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 49)



[0514]

[0515] DMF(5.0 mL) 중 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(100 mg, 미정제, 0.29 mmol로 추정됨) 및 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(79 mg, 0.35 mmol)의 용액에 HATU(167 mg, 0.44 mmol) 및 DIPEA(151 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-20% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(실시예 49, 47 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 513.6 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.02 (1H), 7.57 - 7.49 (2H), 7.29 (1H), 7.14 - 6.86 (1H), 6.29 - 6.00 (1H), 5.44 (1H), 5.37 (1H), 3.40 (1H), 2.83 - 2.72 (2H), 2.42 - 2.32 (2H), 2.33 (3H), 2.03 (2H), 1.61 - 1.49 (5H), 1.45 (2H), 1.31 (2H).

[0516] 실시예 50: (R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



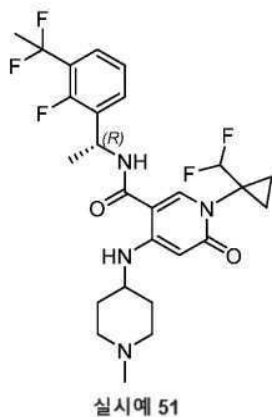
[0517]

[0518]

DMF(5.0 mL) 중 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(96 mg, 미정제, 0.28 mmol로 추정됨) 및 (R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(68 mg, 0.34 mmol)의 용액에 HATU(160 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA(145 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 역상 HPLC(MeCN/H₂O/NH₃H₂O)로 정제하여 표제 화합물(58 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 527.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.80 (1H), 8.02 (2H), 7.69 (1H), 7.58 (1H), 7.42 (1H), 6.37 - 6.08 (1H), 5.32 (1H), 5.21 (1H), 3.22 (1H), 2.56 (2H), 2.44 (3H), 2.12 (3H), 2.05 (2H), 1.85 - 1.77 (2H), 1.44 (3H), 1.34 - 1.26 (6H).

[0519]

실시예 51: (R)-N-(1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0520]

[0521]

DMF(4.95 mL) 중 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 HATU(222.7 mg, 0.56 mmol) 및 DIPEA(76 mg, 0.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15-20분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(71.4 mg, 0.35 mmol, WO/2019/122129에 기재된 절차에 따라 제조됨)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 유기 혼합물을 물(100 mL x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(MeOH/DCM, 0-25%)에 이어 분취용 HPLC(MeCN/0.1% HCOOH - 물 = 20-40%)로 정제하여 표제 화합물(63.9 mg, 41% 수율, 0.6 당량 포름산)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 527.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.81 (1H), 8.18 (1H), 8.02 (2H), 7.57 (1H), 7.47 (1H), 7.30 (1H), 6.23 (1H), 5.36 - 5.26 (1H), 5.24 (1H), 3.42 (1H), 3.26 (2H), 2.60 (2H), 2.17 (3H), 2.15 (2H), 2.02 (3H), 1.84 (2H), 1.48 (3H), 1.44 - 1.32 (4H).

[0522]

실시예 52: (R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0523]

[0524]

DMF (4 mL) 중 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로 피리딘-3-카르복실산(49.0 mg, 0.14 mmol)의 혼합물에 HATU(81.9 mg, 0.22 mmol), DIPEA(55.7 mg, 0.43 mmol) 및 (R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(35 mg, 0.14 mmol, WO/2019/122129에 기재된 절차에 따라 제조됨)를 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고, 유기 혼합물을 H₂O(8 mL x 3) 및 염수(8 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM:MeOH=10:1)에 이어 분취용 HPLC(아세토니트릴: 물 중 0.1% FA=10% 내지 95%)로 정제하여 표제 화합물(33.9 mg, 44% 수율, 0.54 당량 포름산)을 제공하였다. MS obsd. (ESI+) 531.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (1H), 8.18 (1H), 8.05 (1H), 7.99 (1H), 7.76 (1H), 7.68 (1H), 7.42 (1H), 6.24 (1H), 5.31 (1H), 5.23 (1H), 3.28-3.21 (1H), 2.57 (2H), 2.16 (3H), 2.13 (1H), 1.83 (2H), 1.50 (3H), 1.36 (6H).

[0525]

실시예 53: (R)-N-(1-(3,3-디플루오로-2,3-디하이드로벤조푸란-7-일)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르보스아미드



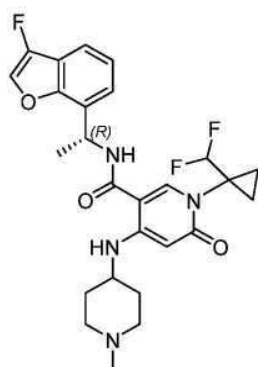
[0526]

[0527]

(R)-1-(3,3-디플루오로-2,3-디하이드로벤조푸란-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(WO/2019/122129에 기재된 절차에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 52와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 523.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.76 (1H), 8.01 (2H), 7.53 – 7.48 (2H), 7.14 (1H), 6.37 (1H), 5.22 (1H), 5.22 (1H), 4.89 – 4.80 (2H), 3.29 – 3.19 (3H), 2.60 – 2.50 (2H), 2.14 – 2.08 (5H), 1.82 (2H), 1.47 (3H), 1.47 – 1.24 (4H).

[0528]

실시예 54: (R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(3-플루오로벤조푸란-7-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카복사미드



실시예 54

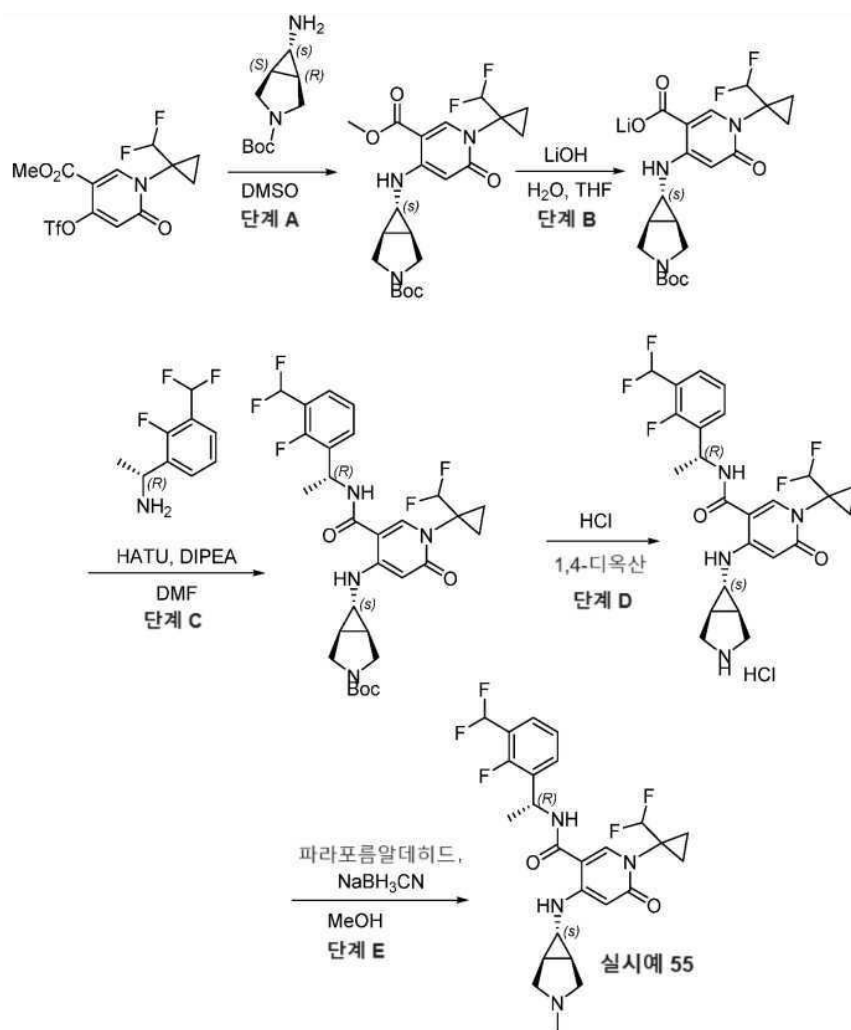
[0529]

[0530]

(R)-1-(3-플루오로벤조푸란-7-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(WO/2019/122129에 기재된 절차에 따라 제조됨)를 사용하여 실시예 52와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 503.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.89 (1H), 8.30 (1H), 8.03 (2H), 7.59 (1H), 7.38 - 7.32 (2H), 6.37 (1H), 5.55 - 5.48 (1H), 5.22 (1H), 3.25 - 3.18 (1H), 2.59 - 2.53 (2H), 2.12 (3H), 2.11 - 2.02 (2H), 1.85 (2H), 1.57 (3H), 1.40 - 1.24 (6H).

[0531]

실시예 55: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0532]

[0533]

단계 A: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디

하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[0534] DMSO(8 mL) 중 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(1.5 g, 3.83 mmol)의 용액에 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(1.52 g, 7.67 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과시켜 표제 화합물(1.3 g, 77% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 440.3 [M+H]⁺.

[0535] 단계 B: 리튬 4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0536] 물(3 mL) 및 MeOH(12 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(200 mg, 0.46 mmol)의 용액에 LiOH(22 mg, 0.92 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켜 표제 화합물(200 mg, 미정제)을 백색 고체로 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 유리산의 경우 MS obsd. 426.2 (ESI+) [M+H]⁺.

[0537] 단계 C: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[0538] DMF(2.55 mL) 중 리튬 4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(1.3 g, 미정제)의 용액에 HATU(1.38 g, 3.62 mmol), DIPEA(1.17 g, 9.04 mmol), 및 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(684 mg, 3.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM 중 0-4% MeOH로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.50 g)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 597.4 [M+H]⁺.

[0539] 단계 D: 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드

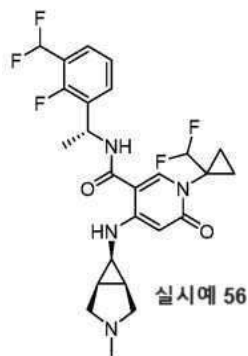
[0540] 1,4-디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(1.50 g, 2.51 mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4 M, 30 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 표제 화합물(1.50 g, 미정제)로 농축시켰고, 이를 추가 정제 없이 사용한다. MS obsd. (ESI+) 497.2 [M+H]⁺.

[0541] 단계 E: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[0542] MeOH(5 mL) 중 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드(120 mg, 미정제, 0.23 mmol로 추정됨)의 용액에 파라포름알데히드(102.2 mg)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(71 mg, 1.13 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(MeOH:DCM=1:10)에 이어 분취용 HPLC로 정제하여 (14.7 mg, 13% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 511.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (1H), 8.06 (1H), 7.98 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.35 (1H), 5.27 (1H), 3.00 (2H), 2.48 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 1.54 - 1.49 (2H), 1.47 (3H), 1.29 - 1.23 (4H).

[0543] 실시예 56: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아

미드



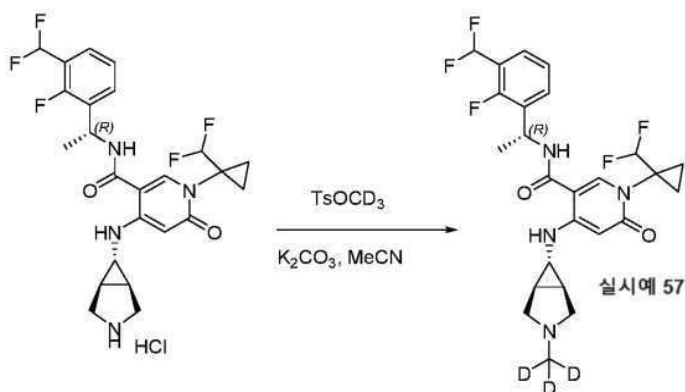
[0544]

[0545]

실시예 56을 단계 A의 tert-부틸 (1R,5S,6r)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트를 사용하여 실시예 55에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI+) 511.2 [M+H]⁺.

[0546]

실시예 57: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-(메틸-d3)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



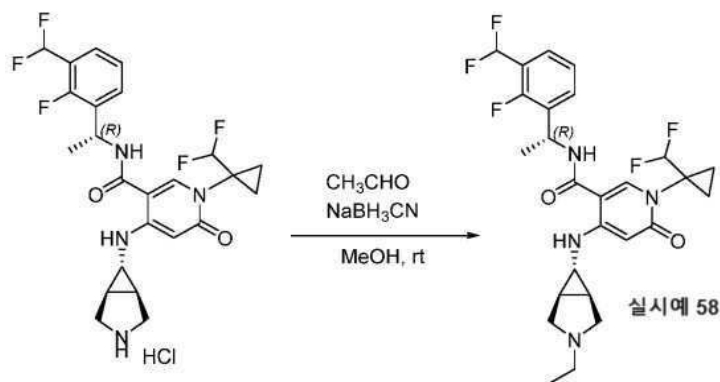
[0547]

[0548]

아세트니트릴(10 mL) 중 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(50 mg, 미정제, 0.09 mmol로 추정됨)의 용액에 포타슘 카르보네이트(38.9 mg, 0.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 트리듀테리오메틸 4-메틸벤젠설포네이트(19.53 mg, 0.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(5 mL)에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 동일한 규모로 실행된 반응으로부터의 미정제 생성물과 조합하고, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-50% MeOH)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH₄HCO₃)로 표제 화합물(16.6 mg)을 백색 고체로 정제하였다. MS obsd. (ESI+) 514.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.30 - 5.23 (1H), 3.00 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 1.49 (5H), 1.39 - 1.19 (4H).

[0549]

실시예 58: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-에틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



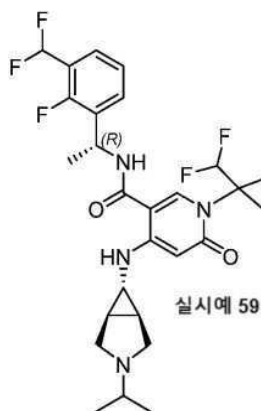
[0550]

[0551]

MeOH(5 mL) 중 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(50 mg, 미정제, 0.09 mmol로 추정됨)의 용액에 아세트알데히드(83 mg, 1.88 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(59 mg, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(5 mL)에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이 미정제 생성물을 동일한 조건 하에서 실행되는 반응으로부터의 미정제 물질과 조합하고 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(34.2 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 525.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (1H), 8.06 (1H), 7.99 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.26 (1H), 3.06 (2H), 2.45 (1H), 2.38 (2H), 2.26 (2H), 1.52 (2H), 1.47 (3H), 1.35 - 1.30 (4H), 0.97 (3H).

[0552]

실시예 59: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-이소프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0553]

[0554]

실시예 59를 아세트알데히드 대신에 아세톤을 사용하여, 실시예 58에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI⁺) 539.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (1H), 8.06 (1H), 7.99 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.34 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.26 (1H), 3.05 (2H), 2.42 (1H), 2.39 - 2.32 (3H), 1.51 (2H), 1.47 (3H), 1.35 - 1.30 (4H), 0.96 (6H).

[0555]

실시예 60: 4-(((1R,5S,6s)-3-사이클로프로필-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



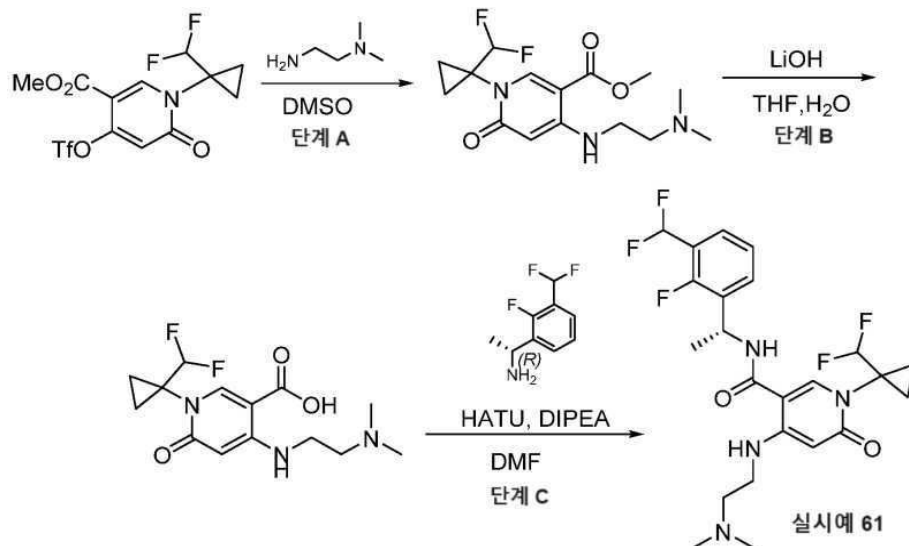
[0556]

[0557]

MeOH(5 mL) 중 4-(((1R,5S,6S)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(50 mg, 미정제, 0.09 mmol로 추정됨)의 용액에 HOAc(23 mg, 0.38 mmol), (1-에톡시사이클로프로폭시)트리메틸실란(98 mg, 0.56 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드(29.5 mg, 0.47 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(5 mL)에 붓고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 이 미정제 생성물을 동일한 조건 하에서 실행된 반응으로부터의 미정제 물질과 조합하고 분취용 HPLC(ACN/물/0.1%NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(40.6 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 537.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (1H), 8.05 (1H), 7.97 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.34 (1H), 7.20 (1H), 6.23 (1H), 5.33 (1H), 5.26 (1H), 3.02 (2H), 2.56 (2H), 2.34 (1H), 1.61 (1H), 1.51 (2H), 1.47 (3H), 1.35 - 1.30 (4H), 0.34 (2H), 0.24 (2H).

[0558]

실시예 61: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0559]

[0560]

단계 A: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0561]

DMSO(8.0 mL) 중 *N,N'*-디메틸에탄-1,2-디아민(379 mg, 4.29 mmol)의 용액에 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(525 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(244 mg, 69% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 330.2

$[M+H]^+$.

[0562] 단계 B: 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

[0563] THF(3.0 mL) 및 H_2O (1.0 mL) 중 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(244 mg, 0.74 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(36 mg, 1.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공 하에서 직접 농축시켰다. 잔류물을 H_2O 에 용해시키고, 수성 1M HCl을 이용하여 pH ~ 1로 조정하고, 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물(340 mg, 미정제)을 생성하였다. 이 미정제 물질을 추가 정제 없이 하기 단계에 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 316.1 $[M+H]^+$.

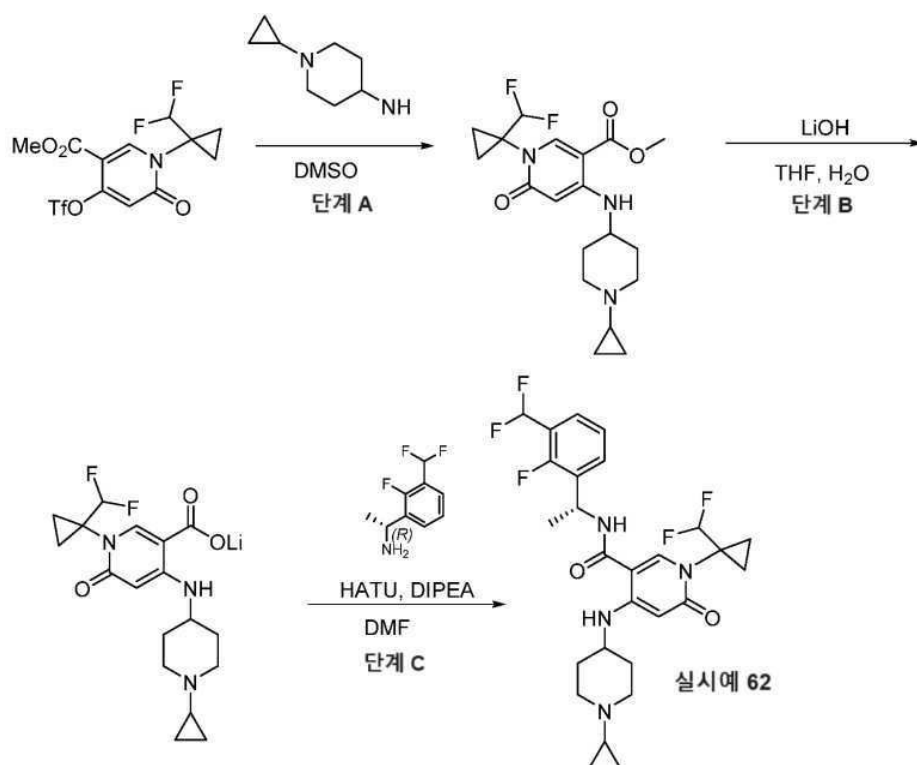
[0564] 단계 C: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0565]

[0566] DMF(5.0 mL) 중 ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(164 mg, 0.87 mmol), 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(330 mg, 이전 단계의 미정제물), HATU(412 mg, 1.08 mmol) 및 DIPEA(280 mg, 2.17 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 10% MeOH로 용리됨)에 이어 분취용 HPLC(MeCN/ H_2O /10% NH_4CO_3)로 정제하여 표제 화합물(39 mg)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 487.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.86 (1H), 8.14 (1H), 8.06 (1H), 7.63 (1H), 7.54 (1H), 7.36 - 7.08 (2H), 6.36 (1H), 5.39 (1H), 5.29 (1H), 3.42 (2H), 3.13 (2H), 2.74 (6H), 1.49 (3H), 1.37 - 1.14 (4H).

[0567] 실시예 62: (R)-4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0568]

[0569]

단계 A: 메틸 4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0570]

DMSO(2 mL) 중 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸) 설폰)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(80 mg, 0.20 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필피페리딘-4-아민(86 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM(5 mL)으로 희석하고 물(5 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH로 용리)를 통해 정제하여 표제 화합물(46 mg, 59% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 382.7 [M+H]⁺.

[0571]

단계 B: 리튬 4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0572]

메탄올(5 mL) 중 메틸 4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸) 사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(46 mg, 0.12 mmol)의 용액에 물(1 mL)에 용해된 LiOH(6 mg, 0.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 미정제 표제 화합물(45 mg, 미정제)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다. 유리산의 경우 MS obsd. (ESI+) 368.4 [M+H]⁺.

[0573]

단계 C: (R)-4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 62)



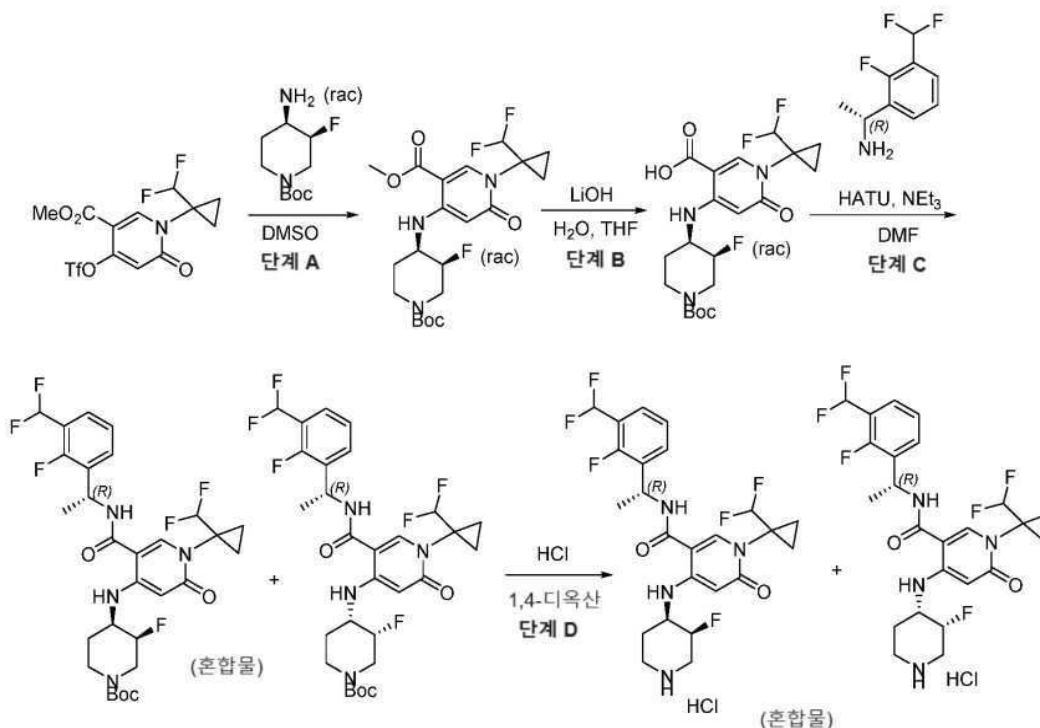
[0574]

[0575]

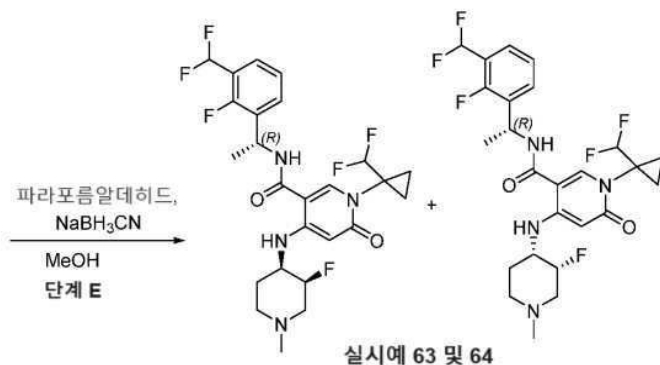
DMF (2 mL) 중 리튬 4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)- 사이클로프로필)-6-옥소- 1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(45 mg, 이전 단계로부터 미정제)의 용액에 트리에틸아민(36 mg, 0.36 mmol), HATU(91 mg, 0.24 mmol) 및 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(25 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM(6 mL)으로 희석하고 물 (4 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(27 mg, 42% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 539.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (1H), 8.04 (2H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.30 (1H), 5.22 (1H), 3.29-3.17 (1H), 2.73 (2H), 2.34 (2H), 1.80 (2H), 1.56 (1H), 1.48 (3H), 1.38-1.20 (6H), 0.42-0.35 (2H), 0.30-0.22 (2H).

[0576]

실시예 63 및 64: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



[0577]



[0578]

[0579]

단계 A: 메틸 4-(((*cis*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0580]

DMSO(3 mL) 중 메틸 1-[1-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-6-옥소-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)피리딘-3-카르복실레이트(150 mg, 0.38 mmol)의 혼합물에 시스-*tert*-부틸 4-아미노-3-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(251 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 물(10 mL x 3) 및 염수(10 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼(DCM:MeOH=30:1)으로 정제하여 불순한 표제 화합물(150 mg, 대략 88% 순도)을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI⁺) 460.4 [M+H]⁺.

[0581]

단계 B: 4-(((*cis*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

[0582]

MeOH(2 mL) 중 메틸 4-(((*cis*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(130 mg, 대략 88% 순도, 대략 0.25 mmol)의 혼합물에 0°C에서 첨가하고 물(0.4 mL) 중 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(23 mg, 0.56 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1 N HCl로 pH=5로 조정하고, EtOAc(3 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기층을 물(4 mL x 3) 및 염수(4 mL x 3)로 세척한 후, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 표제 화합물(126 mg, 미정제)을 제공하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용한다. MS obsd. (ESI⁺) 446.4 [M+H]⁺.

[0583]

단계 C: *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-4-((5-(((*R*)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((5-(((*R*)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[0584]

DMF(5 mL) 중 4-(((*cis*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(126 mg, 미정제)의 혼합물에 HATU(161 mg, 0.42 mmol), 트리에틸아민(86 mg, 0.85 mmol) 및 (*R*)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(76 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, H₂O(12 mL*3) 및 염수(12 mL*3)로 세척하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 7% MeOH)로 정제하여 표제 화합물의 부분임 체이성질체 혼합물(151 mg, 86% 수율)을 제공하였다. MS obsd. (ESI⁺) 617.6 [M+H]⁺.

[0585]

단계 D: *N*-(((*R*)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드 및 *N*-(((*R*)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드

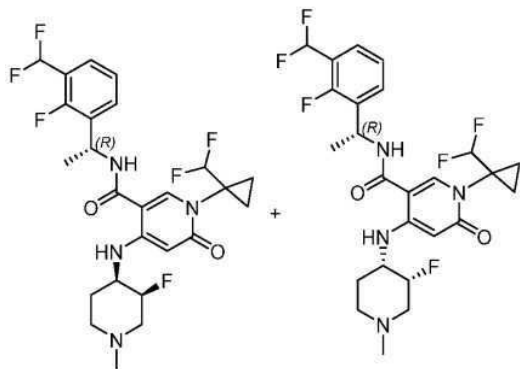
[0586]

1,4-디옥산(2 mL) 중 *tert*-부틸 (3*S*,4*R*)-4-((5-(((*R*)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-

1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3R,4S)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(131 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 표제 화합물의 부분입체이성질체 혼합물(117 mg, 미정제)을 제공하였다. MS obsd. (ESI+) 517.5 [M+H]⁺.

[0587]

단계 E: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 63 및 64

[0588]

[0589]

MeOH(4 mL) 중 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(117 mg, 미정제, 0.21 mmol로 추정됨)의 부분입체이성질체 혼합물에 파라포름알데히드(32 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(66.5 mg, 1.06 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O(10 mL)로 켄칭하고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 H₂O(15 mL x 3) 및 염수(15 mL x 3)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM:MeOH=10:1)로 정제하여 표제 화합물의 부분입체이성질체 혼합물(105 mg, 93% 수율)을 제공하였다. 개별 부분입체이성질체를 카이랄 SFC를 통해 분리하였다.

[0590]

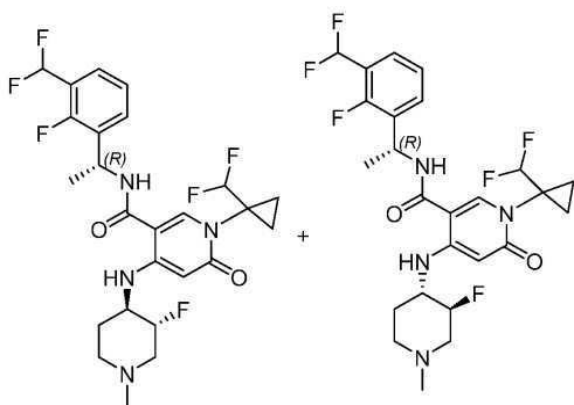
실시예 63: MS obsd. (ESI+) 531.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.9분.

[0591]

실시예 64: MS obsd. (ESI+) 531.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 2.4분

[0592]

실시예 65 및 66: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4S)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 65 및 66

[0593]

[0594]

실시예 65 및 66을 단계 A의 트랜스-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 63 및 64에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다.

[0595]

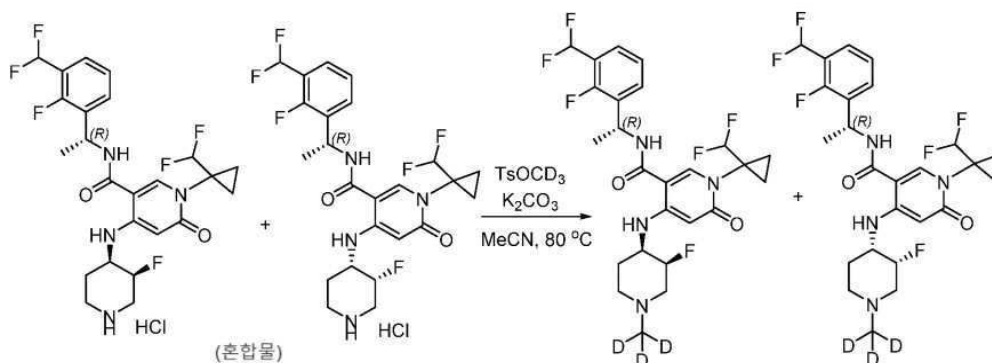
실시예 65: MS obsd. (ESI+) 531.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40°C) 체류 시간 = 1.3분.

[0596]

실시예 66: MS obsd. (ESI+) 531.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40°C) 체류 시간 = 2.4분.

[0597]

실시예 67 및 68: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로-1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸-d3)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(지정되지 않은 부분 입체이성질체)



실시예 67 및 68

[0598]

[0599]

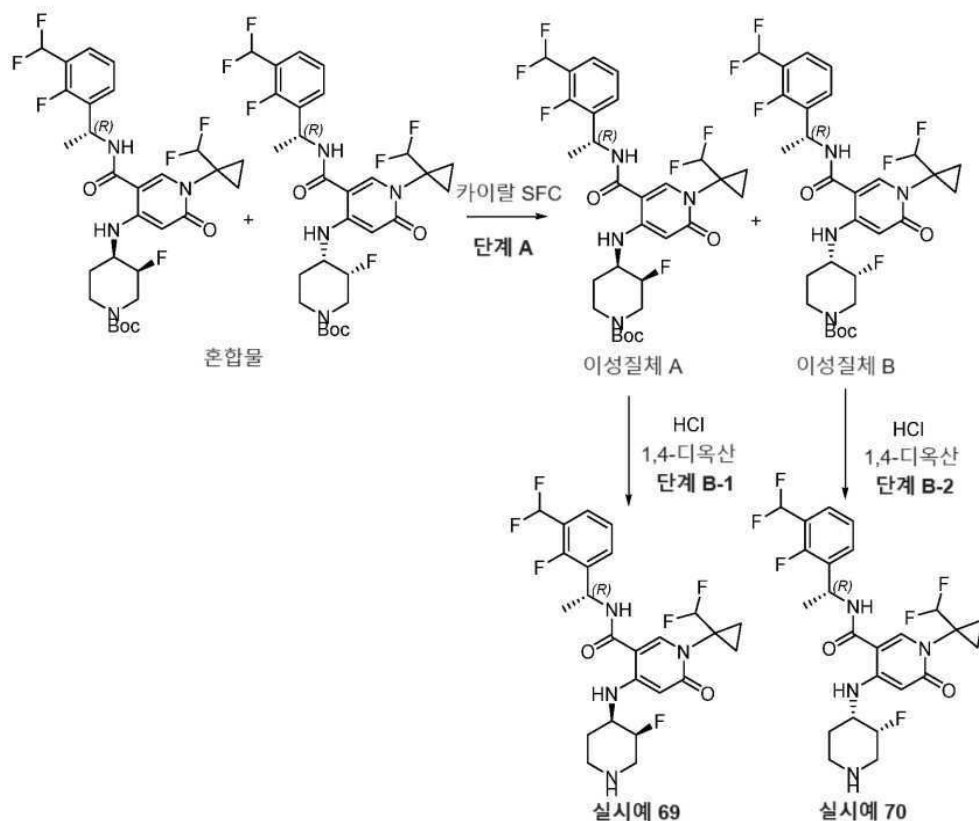
CH₃CN(10 mL) 중 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(370 mg, 미정제, 0.67 mmol로 추정됨)의 혼합물에 포타슘 카르보네이트(277 mg, 2.01 mmol) 및 트리듀테리오메틸 4-메틸벤젠설포네이트(126.6 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하의 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH=10:1)로 정제하여 표제 화합물의 부분입체이성질체 혼합물(101 mg, 28% 수율)을 제공하였다. 개별 부분입체이성질체를 카이랄 SFC를 통해 추가로 분리하였고, 임의로 지정한다.

[0600]

실시예 67: MS obsd. (ESI+) 534.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40°C) 체류 시간 = 1.3분.

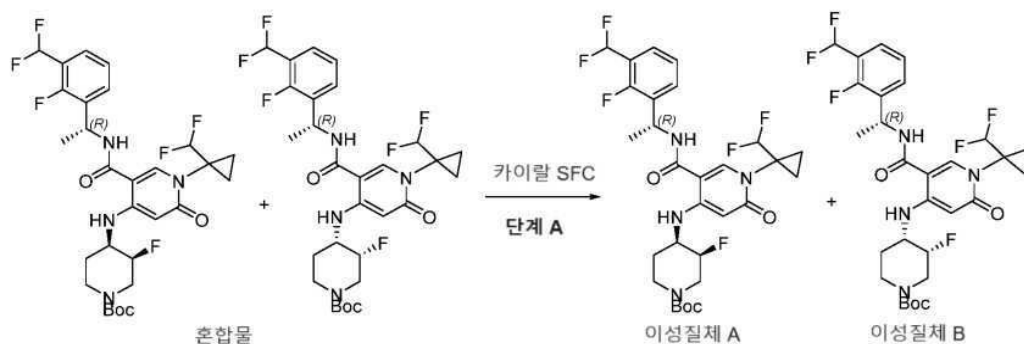
[0601] 실시예 68: MS obsd. (ESI+) 534.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40℃) 체류 시간 = 1.5분.

[0602] 실시예 69 및 70: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 69, 피페리딘 고리 상의 절대 입체화학은 임의로 정의됨) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 70, 피페리딘 고리 상의 절대 입체화학은 임의로 정의됨):



[0603]

[0604] 단계 A: tert-부틸 (3S,4R)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 [이성질체 A, 임의로 정의됨] 및 tert-부틸 (3R,4S)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 [이성질체 B, 임의로 정의됨]



[0605]

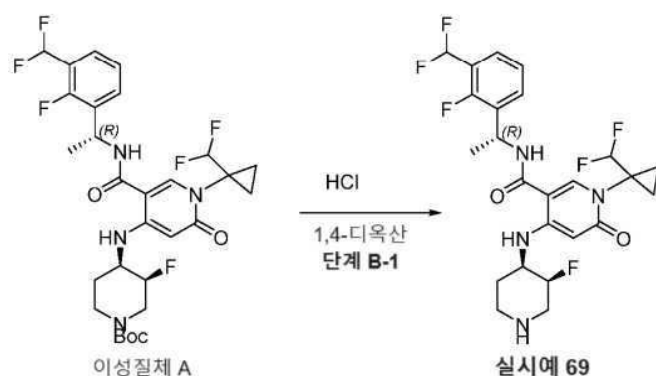
[0606] tert-부틸 (3S,4R)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (3R,4S)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트의 부분입체이성

질체 혼합물(80 mg, 0.13 mmol)을 카이랄 분리(Daicel IG-3(4.6*100mm 3um), CO₂/EtOH[1%NH₃(MeOH 중 7M)]=75/25)로 분리하여 표제 화합물을 제공하였다. 피페리딘 고리 상의 입체화학은 시스이고, 부분입체이성질체는 임의로 지정된다.

[0607] tert-부틸 (3S,4R)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(이성질체 A, 임의로 지정됨): (36 mg, 45% 수율). MS obsd. (ESI+) 617.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40℃) 체류 시간 = 1.3분.

[0608] tert-부틸 (3R,4S)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(이성질체 B, 임의로 지정됨)(31 mg, 39% 수율). MS obsd. (ESI+) 617.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40℃) 체류 시간 = 1.8분.

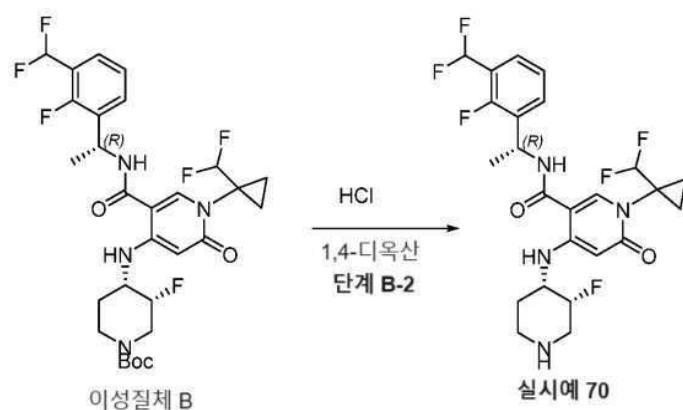
[0609] 단계 B-1: N-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 69, 피페리딘 고리 상의 절대 입체화학은 임의로 정의됨):



[0610]

[0611] 1,4-디옥산(2 mL) 중 tert-부틸 (3S,4R)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트[이성질체 A](36 mg, 0.06 mmol)의 혼합물에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 2 mL MeOH 중 7 M NH₃에 용해시켜 염기성화하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(ACN/물/0.1NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(15.9 mg, 53% 수율)을 제공하였다. MS obsd. (ESI+) 517.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40℃) 체류 시간 = 2.0분.

[0612] 단계 B-2: N-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 70, 피페리딘 고리 상의 절대 입체화학은 임의로 정의됨):



[0613]

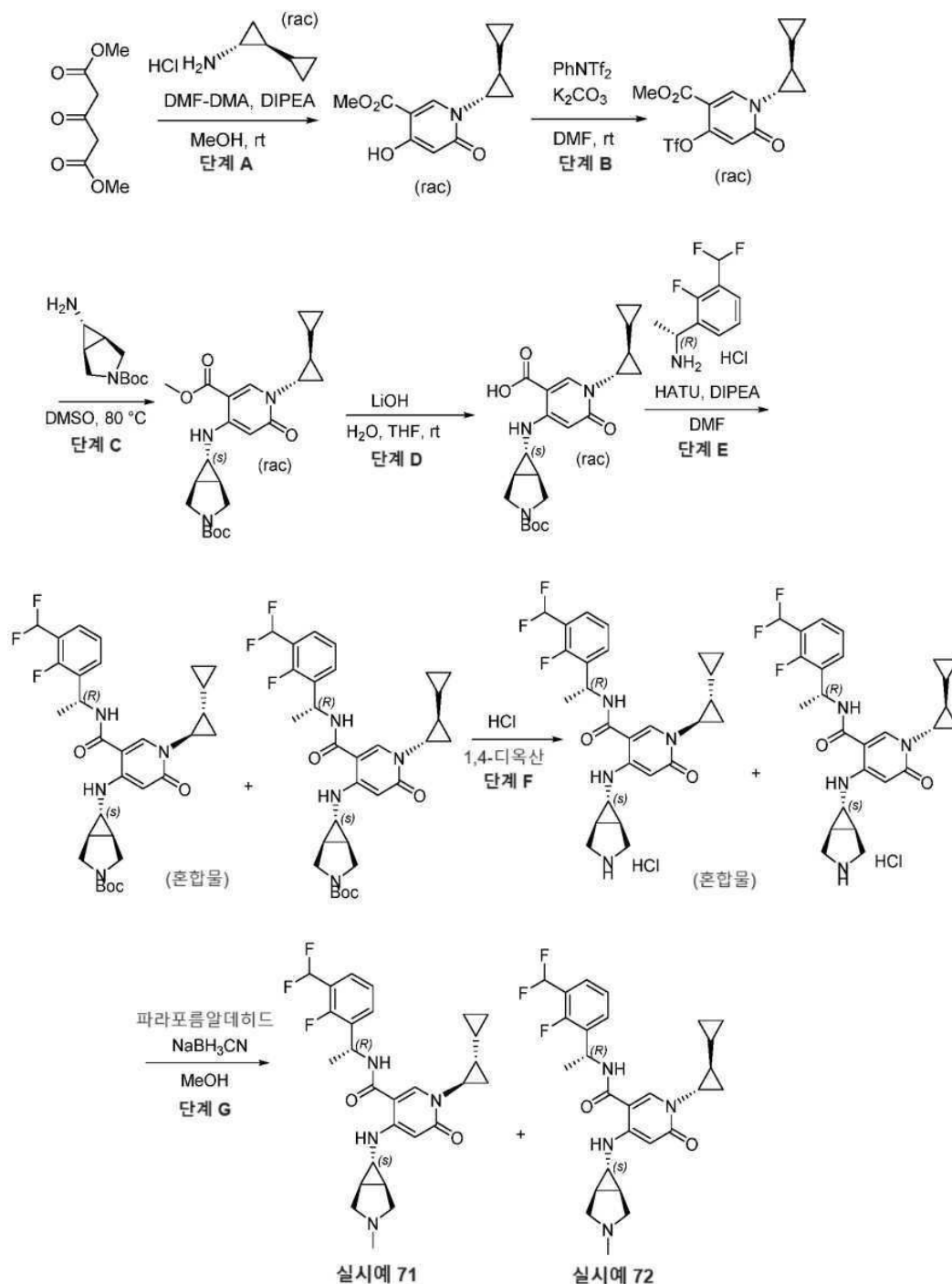
[0614]

1,4-디옥산(2 mL) 중 tert-부틸 (3R,4S)-4-((5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트[이성질체 B](31 mg, 0.05 mmol)의 혼합물에 HCl(디옥산 중 4M, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 MeOH 중 2 mL 7 M NH₃에 용해시키고 다시 농축시켜 염기성화하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(17 mg, 65% 수율)을 제공하였다 MS obsd. (ESI+) 517.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: IG-3, 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃, 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5분.

[0615]

실시예 71 및 72: 1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 71**) 및 1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 72**)(지정되지 않은 부분입체이성질체)

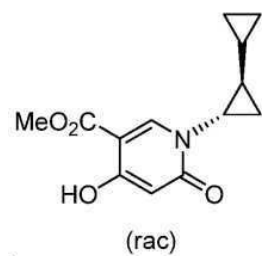
[0616]



[0617]

[0618]

단계 A: 메틸 1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트



[0619]

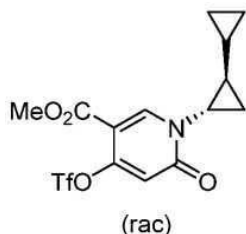
[0620]

메탄올(7 mL) 중 디메틸 3-옥소펜타디오에이트(500 mg, 2.87 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(410 mg, 3.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 ((트랜스)-[1,1'-

바이(사이클로프로판)]-2-아민 하이드로클로라이드(403 mg, 3.01 mmol) 및 DIPEA(742 mg, 5.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물에 물(20 mL) 및 DCM(30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 포화 시트르산을 이용하여 pH~4로 산성화하였다. 이어서, 이를 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 50%-60% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(317 mg, 44% 수율)을 생성하였다. (ESI+) 250.2 [M+H]⁺.

[0621]

단계 B: 메틸 1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트



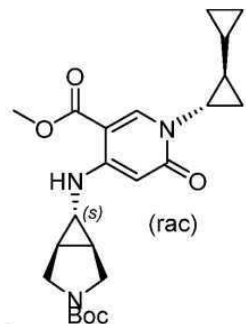
[0622]

[0623]

DMF(5 mL) 중 메틸 1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(317 mg, 1.27 mmol)의 용액에 N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)아닐린(681.50 mg, 1.91 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(527.31 mg, 3.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 후 5 mL의 수성 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM(5 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 20%-30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(360 mg, 74% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 382.0 [M+H]⁺.

[0624]

단계 C: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트



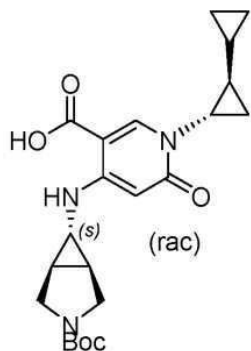
[0625]

[0626]

DMSO(20 mL) 중 메틸 1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(5.5 g, 14.42 mmol)의 용액에 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(5.72 g, 28.85 mmol)를 첨가하고 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(150 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 50% 내지 60% EA로 용리)로 정제하여 표제 화합물(5.0 g, 80% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 430.2 [M+H]⁺.

[0627]

단계 D: 1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산



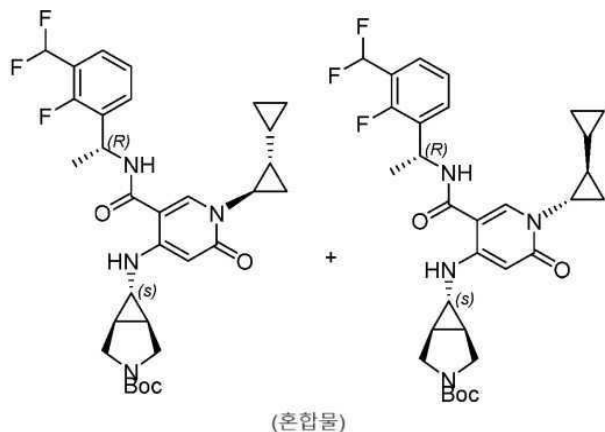
[0628]

[0629]

THF(20 mL) 및 물(5 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(5.0 g, 11.64 mmol)의 용액에 LiOH(557 mg, 23.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물에 물(10 mL) 및 DCM(10 mL)을 첨가하고, 수성 상을 1N HCl을 이용하여 pH-4로 산성화하였다. 혼합물을 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 표제 화합물(5.0 g, 미정제)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 416.3 [M+H]⁺.

[0630]

단계 E: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 및 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트



[0631]

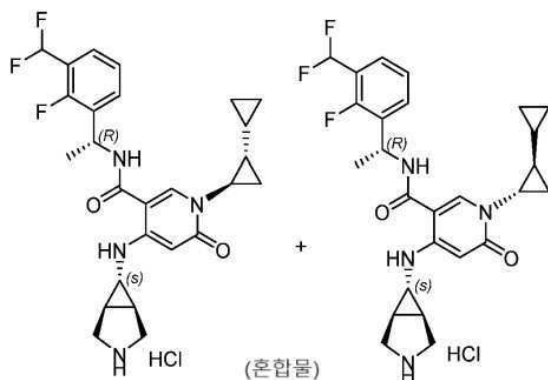
[0632]

DMF(50 mL) 중 1-((트랜스)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(5.0 g, 미정제)의 용액에 HATU(5.95 g, 15.64 mmol) 및 DIPEA(4.67 g, 36.10 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(3.53 g, 15.64 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 mL)에 붓고 DCM(200 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 5% 내지 10% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물의 부분입체이성질체 혼합물(6.50 g, 2단계에 걸쳐 95% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 587.4 [M+H]⁺.

[0633]

단계 F: 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드 및 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-

3-카르복스아미드 하이드로클로라이드



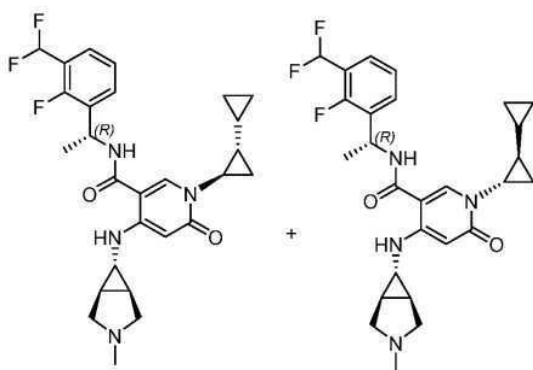
[0634]

[0635]

HCl(1,4-디옥산 중 4M, 30 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-5-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 및 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-5-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(6.5 g, 11.08 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물(6 g, 미정제)로 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 487.2 [M+H]⁺

[0636]

단계 G: 1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 71 및 72, 지정되지 않은 부분 입체이성질체)



[0637]

[0638]

MeOH(5 mL) 중 4-((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드 및 4-((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드(220 mg, 0.42 mmol)의 용액에 파라포름알데히드(63.2 mg)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(132 mg, 2.10 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(MeOH:DCM = 1:10)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.08%NH₄HCO₃)로 정제하여 80 mg의 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로 수득하였다.

[0639]

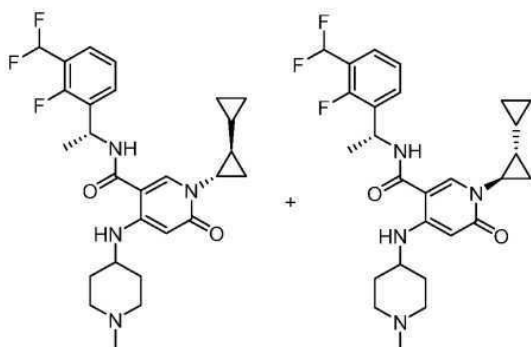
부분입체이성질체를 카이랄 SFC(Daicel AD(25*250mm,10um), CO₂/MeOH[0.2%NH₃(MeOH 중 7M)]=75/25)로 추가로

분리하여 표제 화합물을 생성하였다.

[0640] 실시예 71: MS obsd. (ESI+) 501.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AD-3, 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.0분.

[0641] 실시예 72: MS obsd. (ESI+) 501.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AD-3, 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 2.0분.

[0642] **실시예 73 및 74:** 1-((1R,2S)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 1-((1S,2R)-[1,1'-바이(사이클로프로판)]-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 [지정되지 않은 부분입체이성질체]



실시예 73 및 74

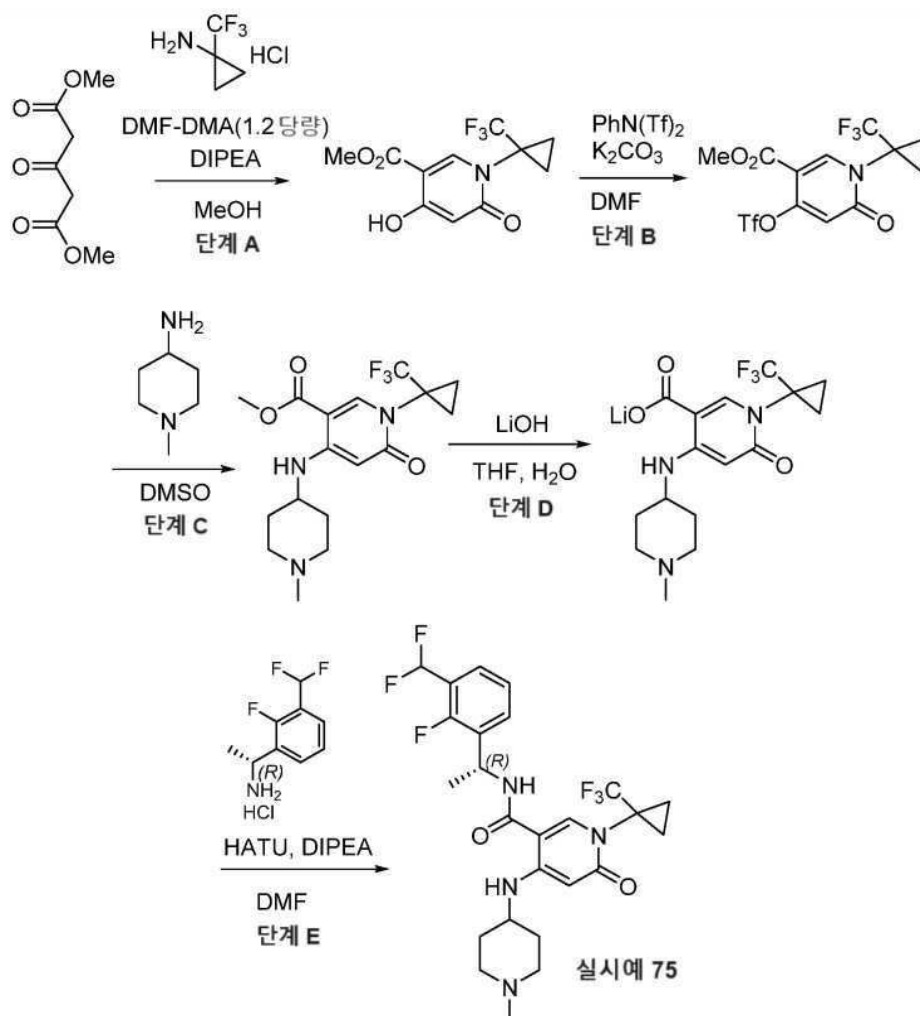
[0643]

[0644] 실시예 73 및 74를 단계 C의 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 대신에 1-메틸피페리딘-4-아민으로 대체하여, 실시예 71 및 72 단계 A-E에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다.

[0645] 실시예 73: MS obsd. (ESI+) 503.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AD-3, 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 0.8분.

[0646] 실시예 74: MS obsd. (ESI+) 503.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: AD-3, 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.1분.

[0647] **실시예 75:** (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



단계 A: 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

MeOH(20.0 mL) 중 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(804 mg, 6.75 mmol)의 용액에 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(979 mg, 5.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판아민 하이드로클로라이드(1.0 g, 6.20 mmol) 및 DIPEA(1.25 g, 12.40 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물에 물(25 mL)을 첨가하고, 현탁액을 pH~11로 조정하였다. 용액을 EtOAc로 추출하였다. 수성 상을 수집하고, 포화 시트르산을 이용하여 pH~4로 산성화하였다. 이어서, 수성 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 표제 화합물(1.1 g, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI⁺) 278.0 [M+H]⁺.

단계 B: 메틸 6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

건조 DMF(14.8 mL) 중 메틸 4-하이드록시-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(1.1 g, 미정제, 3.97 mmol로 추정됨) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설폰닐)메탄설폰아미드(2.13 g, 5.95 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(1.65 g, 11.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 수성 포화 암모늄 클로라이드로 침전시키고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE 중 0-40% EtOAc로 용리)으로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 37% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 410.0 [M+H]⁺.

단계 C: 메틸 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드

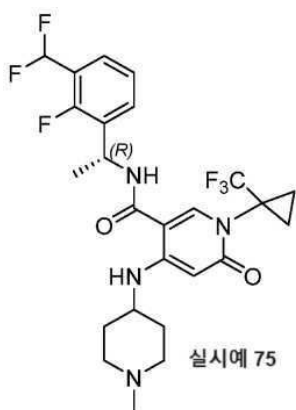
로피리딘-3-카르복실레이트

[0654] DMSO(5.0 mL) 중 메틸 6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(300 mg, 0.73 mmol)의 용액에 1-메틸피페리딘-4-아민(334 mg, 2.93 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(170 mg, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 374.1 [M+H]⁺.

[0655] 단계 D: 리튬 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0656] H₂O(0.75 mL) 중 메틸 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(200 mg, 미정제, 0.53 mmol로 추정됨)의 현탁액에 LiOH(26 mg, 1.07 mmol) 및 THF(1.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물(200 mg, 미정제)을 생성하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 360.1 [M+H]⁺.

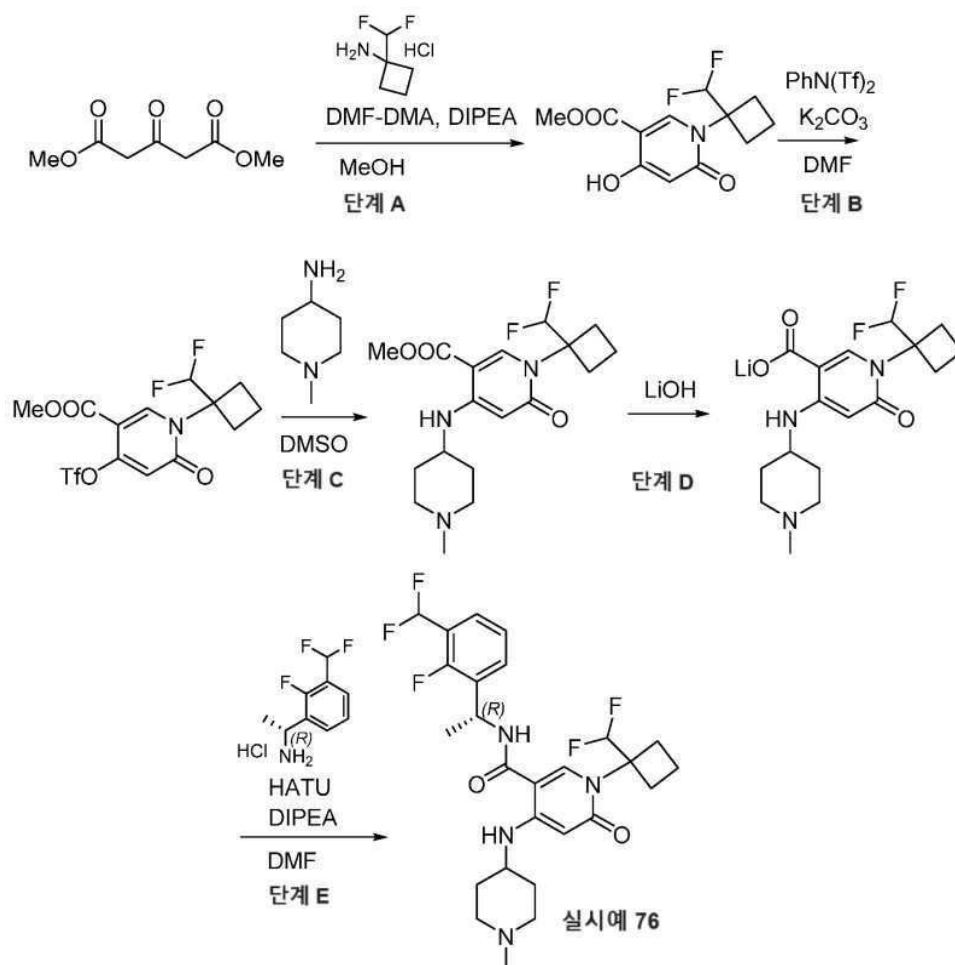
[0657] 단계 E: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 75)



[0658]

[0659] DMF(5.0 mL) 중 리튬 4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(105 mg, 미정제, 0.29 mmol로 추정됨) 및 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(79 mg, 0.35 mmol)의 용액에 HATU(167 mg, 0.44 mmol) 및 DIPEA(151 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(MeOH/H₂O/0.1%NH₃H₂O)로 정제하여 표제 화합물(63.6 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 531.2 [M+H]⁺.

[0660] **실시예 76:** (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0661]

[0662] 단계 A: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0663] 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 대신에 1-(디플루오로메틸)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여, 실시예 75, 단계 A와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 274.3 [M+H]⁺.

[0664] 단계 B: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0665] 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트로 출발하여, 실시예 75, 단계 B와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 406.4 [M+H]⁺.

[0666] 단계 C: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0667] DMSO(2 mL) 중 메틸 3-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-옥소-6-(((트리플루오로메틸) 설폰일)옥시)사이클로헥사-1,5-디엔-1-카르복실레이트(151 mg, 0.37 mmol)의 용액에 1-메틸피페리딘-4-아민(128 mg, 1.12 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 유기 상을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 (DCM 중 0% 내지 20% MeOH로 용리) 상의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(123 mg, 89% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 370.5[M+H]⁺.

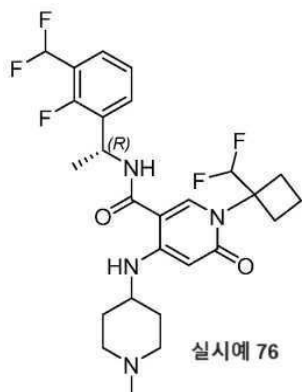
[0668] 단계 D: 리튬 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0669] 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트로 출발하여, 실시예 75, 단계 D와 유사한 절차에 따라 제조하였다. 물질을 다음 단계에서 미정제

물로서 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 356.4 [M+H]⁺.

[0670]

단계 E: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 76)



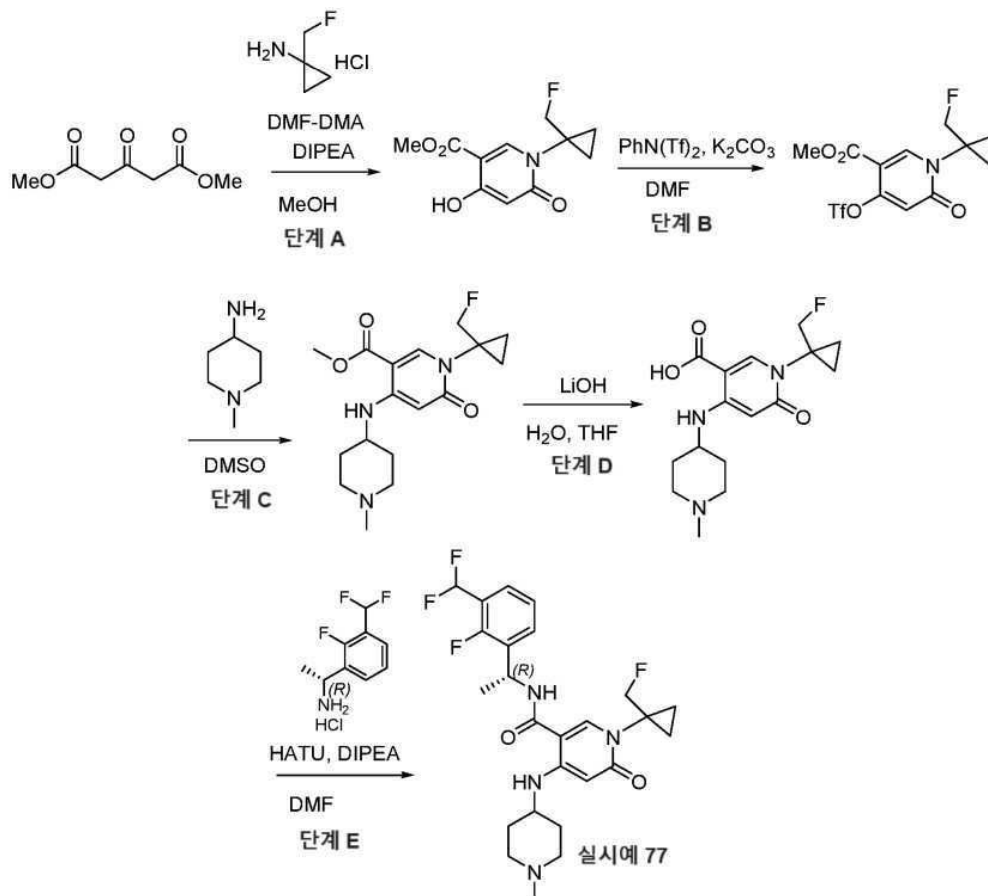
[0671]

[0672]

(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드를 미정제 리튬 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트로 출발하여, 실시예 75, 단계 E와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 527.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (1H), 7.90 (1H), 7.74 (1H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.36 (1H), 5.30 (1H), 5.20 (1H), 3.23 (1H), 2.64 (4H), 2.54 (2H), 2.12 (3H), 2.07 (2H), 1.97 - 1.75 (4H), 1.48 (3H), 1.42 - 1.26 (2H).

[0673]

실시예 77: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0674]

- [0675] 단계 A: 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트
- [0676] 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트를 1-(트리플루오로메틸)사이클로프로판아민 하이드로클로라이드 대신에 1-(플루오로메틸)사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드로 출발하여, 실시예 75, 단계 A와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 242.3 [M+H]⁺.
- [0677] 단계 B: 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트
- [0678] 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트를 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트로 출발하여, 실시예 75, 단계 B와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 374.3 [M+H]⁺.
- [0679] 단계 C: 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트
- [0680] 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트를 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트로 출발하여, 실시예 75, 단계 C와 유사한 절차에 따라 제조하였다. MS obsd. (ESI+) 338.4 [M+H]⁺.
- [0681] 단계 D: 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산
- [0682] H₂O(0.5 mL) 및 THF(1.5 mL) 중 메틸 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(95 mg, 0.28 mmol)의 현탁액에 LiOH(10 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl(3M)을 이용하여 pH = 4로 조정한 후, 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제 표제 화합물(91 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 324.3 [M+H]⁺.
- [0683] 단계 E: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 77)

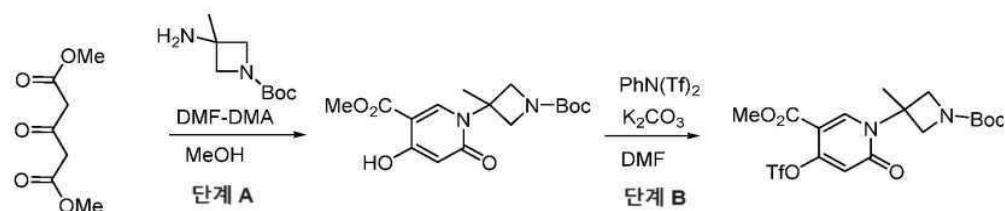


- [0684]
- [0685] DMF(5.0 mL) 중 1-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(91 mg, 미정제) 및 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(76 mg, 0.33 mmol)의 용액에 HATU(161 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA(146 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-10% MeOH로 용리됨)에 이어 역상 컬럼(C18, MeCN/물)으로 정제하여 표적 화합물(21 mg)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 495.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.05 (1H), 7.57 - 7.49 (2H),

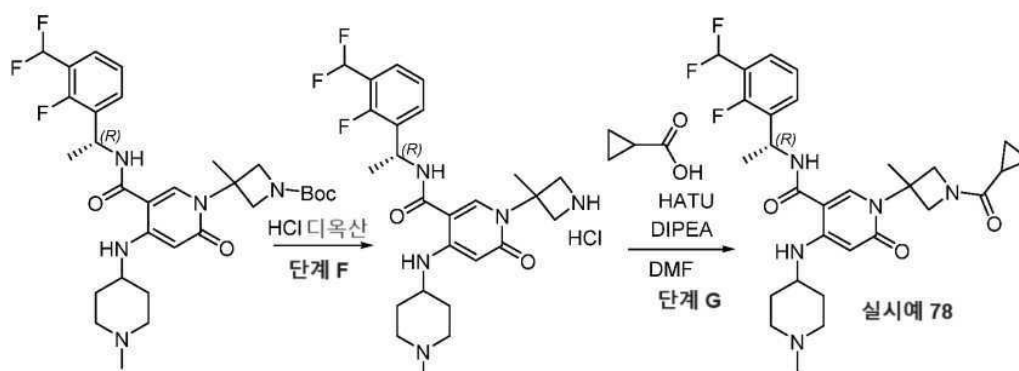
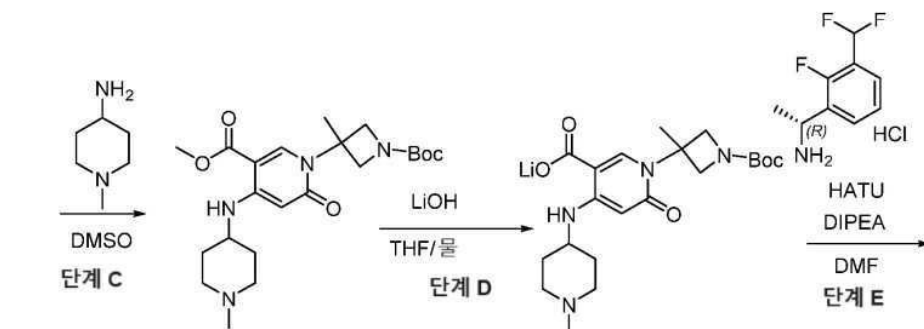
7.30 (1H), 7.14 (1H), 5.45 (1H), 5.41 (1H), 4.58 (2H), 5.38 (1H), 2.81 - 2.70 (2H), 2.39 - 2.31 (5H), 2.00 (2H), 1.60 - 1.52 (5H), 1.32 - 1.23 (4H).

[0686]

실시예 78: (R)-1-(1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0687]



[0688]

[0689]

단계 A: 메틸 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0690]

MeOH(10 mL) 중 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(100 mg, 0.57 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민 (82 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 3-아미노-3-메틸-아제티딘-1-카르복실레이트(118 mg, 0.63 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 0% 내지 30% EtOAc로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(92 mg, 47% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 339.4 [M+H]⁺.

[0691]

단계 B: 메틸 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0692]

건조 DMF(5 mL) 중 메틸 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(92 mg, 0.27 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설폰닐)메탄설폰아미드(146 mg, 0.41 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(113 mg, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 채우고 포화 수성 시트르산을 이용하여 pH를 ~4로 조정하였다. 반응 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3 x 50 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 0% 내지 50% EtOAc로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(113 mg, 88% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺) 471.3 [M+H]⁺.

[0693] 단계 C: 메틸 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0694] DMSO(1 mL) 중 메틸 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-6-옥소-4-((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(113 mg, 0.24 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-아민(82 mg, 0.72 mmol)의 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 0% 내지 20% EtOAc로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(37 mg, 35% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 435.3 [M+H]⁺.

[0695] 단계 D: 리튬 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0696] THF(4 mL) 및 물(1 mL) 중 메틸 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(37 mg, 0.09 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(4 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 표제 화합물(36 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 직접 다음 단계에서 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 421.4 [M+H]⁺.

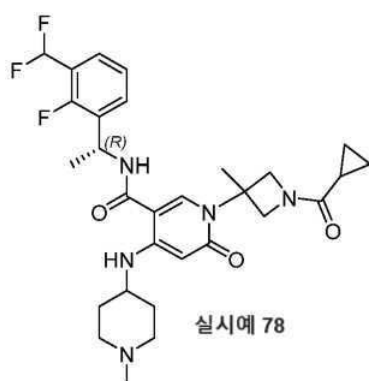
[0697] 단계 E: tert-부틸 (R)-3-(5-((1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트

[0698] DMF(5 mL) 중 리튬 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(36 mg, 미정제)의 용액에 HATU(47 mg, 0.12 mmol) 및 N,N-이소프로필에틸아민(32 mg, 0.24 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(28 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0% 내지 10% MeOH로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(43 mg, 87% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 592.5 [M+H]⁺.

[0699] 단계 F: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-메틸아제티딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드

[0700] HCl(1,4-디옥산 중 4M, 5 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-(5-((1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트(43 mg, 0.07 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 표제 화합물(38 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 492.6 [M+H]⁺.

[0701] 단계 G: (R)-1-(1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 78)



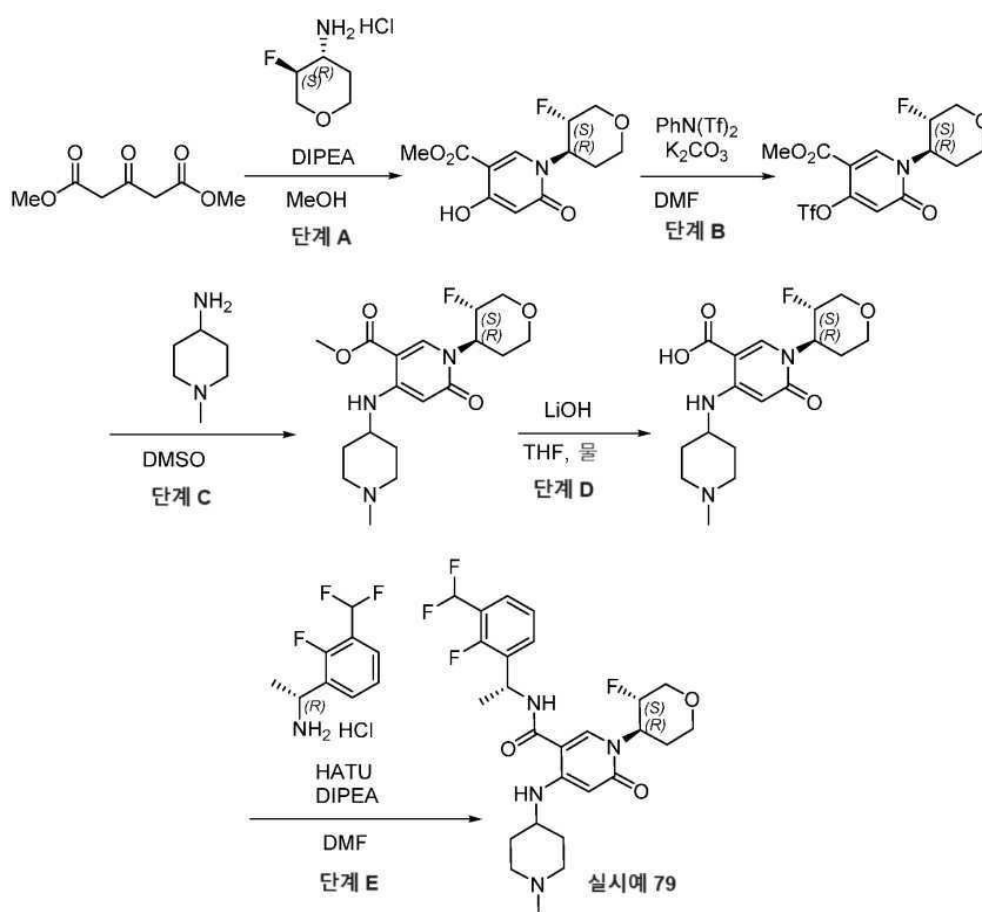
[0702]

[0703]

DMF(5 mL) 중 사이클로프로판카르복실산(4 mg, 0.05 mmol)의 용액에 HATU(27 mg, 0.07 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(19 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-메틸아제티딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(38 mg, 미정제)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0% 내지 20% MeOH로 용리됨)에 이어 분취용 HPLC(MeCN/물/0.1% NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(9.26 mg)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 560.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.72 (1H), 7.87 - 7.83 (2H), 7.64 (1H), 7.53 (1H), 7.36 - 7.09 (2H), 5.28 (1H), 5.22 (1H), 4.58 (1H), 4.40 (1H), 4.32 (1H), 3.91 (1H), 3.22 (1H), 2.60 - 2.48 (2H), 2.13 (3H), 2.07 (2H), 1.84 - 1.79 (2H), 1.70 (3H), 1.59 (1H), 1.48 (3H), 1.41 - 1.28 (2H), 0.74 - 0.67 (4H).

[0704]

실시예 79: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0705]

[0706]

단계 A: 메틸 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0707]

메탄올(2 mL) 중 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(259 mg, 1.48 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(193 mg, 1.62 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 (3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로피란-4-아민;하이드로클로라이드(210 mg, 1.35 mmol) 및 DIPEA(349 mg, 2.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물에 물(20 mL) 및 DCM(30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 포화 시트르산을 이용하여 pH~4로 산성화하였다. 이어서, 이를 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 50% 내지 60% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물(184 mg, 50% 수율)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 272.1 [M+H]⁺.

[0708] 단계 B: 메틸 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0709] 건조 DMF(5 mL) 중 메틸 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(184 mg, 0.68 mmol)의 용액에 N,N-비스(트리플루오로메틸설폰닐)아닐린(364 mg, 1.02 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(281 mg, 2.04 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉수(20 mL)에 붓고 포화 시트르산을 이용하여 pH~4로 산성화하였다. 이어서, 이를 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 20% 내지 30% EA로 용리)로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 91% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 404.2 [M+H]⁺.

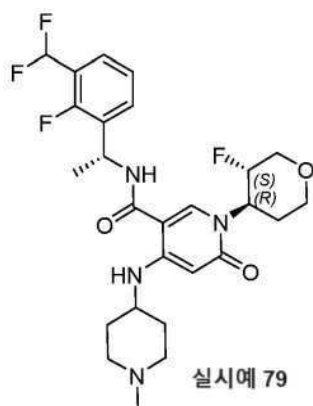
[0710] 단계 C: 메틸 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0711] DMSO(2 mL) 중 메틸 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(250 mg, 0.62 mmol)의 용액에 1-메틸피페리딘-4-아민(212 mg, 1.86 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(30 mL)에 붓고 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 10-20% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(180 mg, 79% 수율, 대략 85% 순도)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 368.2 [M+H]⁺.

[0712] 단계 D: 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산

[0713] THF(2 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 메틸 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(80 mg, 대략 85% 순도, 0.18 mmol)의 용액에 LiOH(11 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 직접 농축 건조시켰다. 잔류물에 물(20 mL) 및 DCM(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1 N HCl을 이용하여 pH~4로 산성화하고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(80 mg, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd. (ESI+) 354.2 [M+H]⁺.

[0714] 단계 E: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 79)



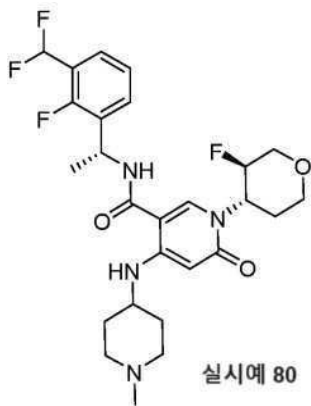
[0715]

[0716] DMF(3 mL) 중 1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(80 mg, 미정제, 0.22 mmol로 추정됨)의 용액에 HATU(112 mg, 0.29 mmol) 및 DIPEA(88 mg, 0.68 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(66 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼

합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(30 mL)에 붓고 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 30% 내지 40% MeOH로 용리)에 이어 분취용 HPLC(MeCN/물/0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 표제 화합물(13 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI+) 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.73 (1H), 8.24 (1H), 8.12 (1H), 7.65 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 5.32 (1H), 5.27 (1H), 5.25 - 4.99 (2H), 4.22 (1H), 3.96 (1H), 3.51 (1H), 3.38 (1H), 3.23 (1H), 2.56 (2H), 2.22 - 2.11 (4H), 2.07 (2H), 1.84 (3H), 1.50 (3H), 1.43 - 1.27 (2H).

[0717]

실시예 80: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3R,4S)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0718]

[0719]

실시예 80을 (3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로피란-4-아민 하이드로클로라이드 대신에 단계 A의 (3R,4S)-3-플루오로테트라하이드로피란-4-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 79, 단계 A-E에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI+) 525.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 ppm (1H), 8.25 (1H), 8.13 (1H), 7.66 (1H), 7.53 (1H), 7.39 - 7.08 (2H), 5.32 (1H), 5.27 (1H), 5.25 - 4.96 (2H), 4.22 (1H), 3.95 (1H), 3.51 (1H), 3.38 (1H), 3.22 (1H), 2.55 (2H), 2.27 - 2.04 (6H), 1.89 - 1.77 (3H), 1.49 (3H), 1.34 (2H).

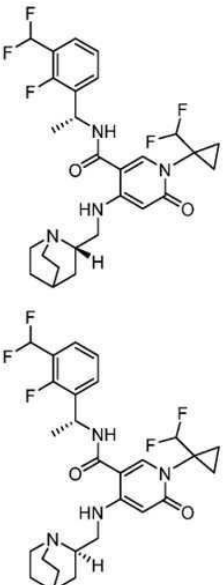
[0720] 하기 실시예를 실시예 62와 유사한 절차를 통해 합성할 수 있다:

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	특성화
81		(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((2-모르폴리노에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 529.5 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.77 (1H), 8.01 (1H), 7.94 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.39 – 7.03 (2H), 6.23 (1H), 5.29 (1H), 5.17 (1H), 3.56 – 3.40 (4H), 3.08 (2H), 2.45 (2H), 2.33 (4H), 1.48 (3H), 1.38 – 1.27 (4H).
82		(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-(2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 545.5 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (1H), 8.04 (2H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.22 (1H), 6.24 (1H), 5.37 – 5.26 (1H), 5.23 (1H), 4.55 (1H), 4.43 (1H), 3.25 (1H), 2.68 (2H), 2.63 – 2.52 (2H), 2.22 (2H), 1.84 (2H), 1.48 (3H), 1.42 – 1.12 (6H).

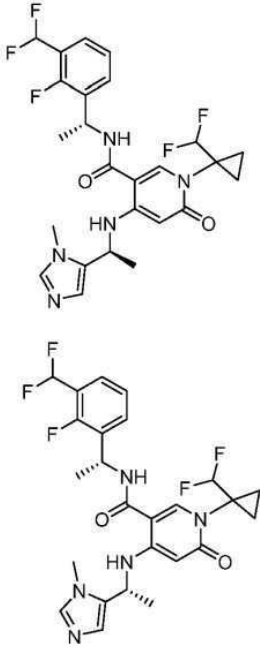
[0721]

83		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-((R)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 525.4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (1H), 8.36 (1H), 8.06 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.24 (1H), 5.32 (1H), 5.13 (1H), 3.39 (1H), 3.19 (1H), 2.65 (4H), 2.34 – 2.22 (1H), 1.84 (1H), 1.62 – 1.53 (2H), 1.49 (4H), 1.40-1.23 (5H).
84		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-((S)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 525.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.88 (1H), 8.41 (1H), 8.09 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.23 (1H), 6.24 (1H), 5.33 (1H), 5.16 (1H), 3.50 (1H), 3.32 (1H), 2.77 (4H), 2.44 (1H), 1.88 (1H), 1.63 (2H), 1.57 – 1.42 (5H), 1.35 (4H).

[0722]

85 및 86	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((S)-퀴누클리딘-2-일)메틸)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((R)-퀴누클리딘-2-일)메틸)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드	<u>실시예 85:</u> MS obsd (ESI+) 539.5 [M+H]⁺ 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: (R,R)-Whelk-O1, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH (MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.8 분. <u>실시예 86:</u> MS obsd (ESI+) 539.5 [M+H]⁺ 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: (R,R)-Whelk-O1, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH (MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.4 분.
--------------------	--	--	---

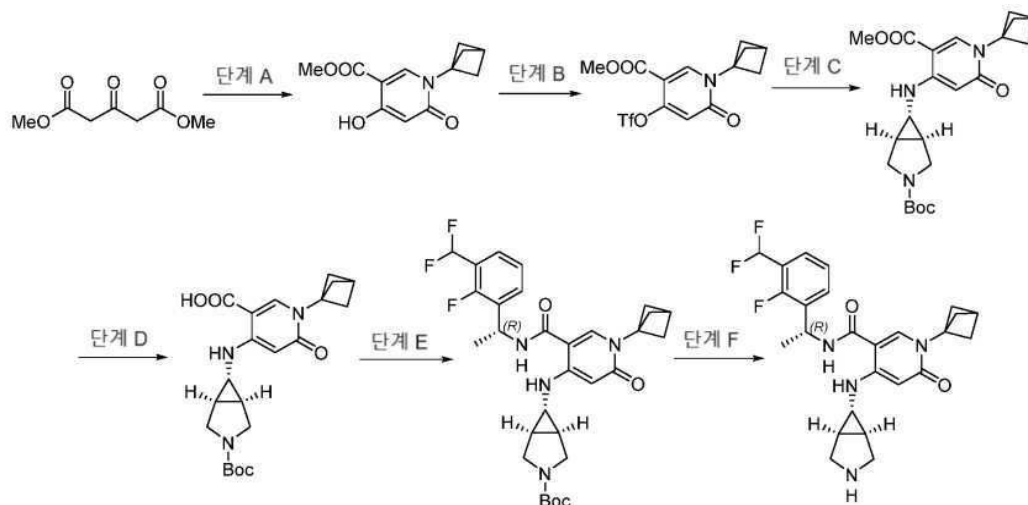
[0723]

87 및 88	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-1-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드	실시예 87: MS obsd (ESI+) 524.4 [M+H]⁺ 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: OD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH (MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.2 분. 실시예 88: MS obsd (ESI+) 524.4 [M+H]⁺ 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: OD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH (MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분.
----------------	--	--	---

[0724]

[0725]

실시예 89: 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0726]

[0727]

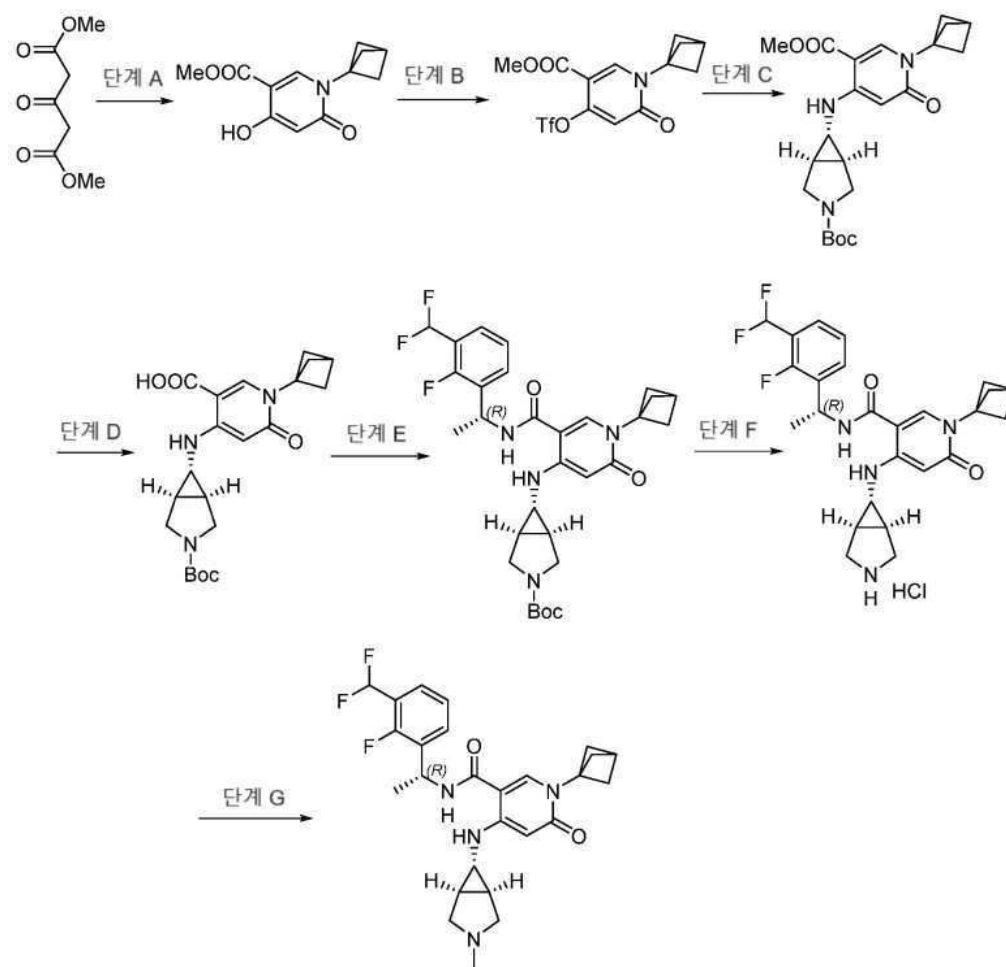
단계 A: 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

- [0728] 메탄올(5 mL) 중 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(320 mg, 1.84 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(263 mg, 2.20 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물에 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아미늄 클로라이드(200 mg, 1.67 mmol) 및 DIPEA(648 mg, 5.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE, 0-50%)로 정제하여 표제 화합물(225 mg, 57% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 236.2 ([M+H]⁺)
- [0729] 단계 B: 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트
- [0730] DMF(2 mL) 중 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(225 mg, 0.96 mmol)의 용액에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설폰닐)메탄설폰아미드(513 mg, 1.43 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(397 mg, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM(100 mL)에 희석하였다. 혼합물을 얼음물(100 mL x 3)로 세척하고 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE, 0-40%)로 정제하여 표제 화합물(262 mg, 74% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 368.3 ([M+H]⁺).
- [0731] 단계 C: Tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트:
- [0732] DMSO(3 mL) 중 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(344 mg, 0.94 mmol)의 용액에 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(371 mg, 1.87 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DCM(100 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 물(100 mL x 3)로 세척하고 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/DCM, 10%-40%)로 정제하여 표제 화합물(364 mg, 93% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 416.4 ([M+H]⁺).
- [0733] 단계 D: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산
- [0734] 메탄올(5 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(364 mg, 0.88 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드(62.94 mg, 2.63 mmol) 및 물(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였고, 이때 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)에 용해시킨 후, 수성 HCl(1 M)을 이용하여 pH를 2로 0°C에서 조정하였다. 혼합물을 DCM(40 mL x 3)으로 추출하고, 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(340 mg, 미정제)을 생성하였고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd (ESI+) 402.4 ([M+H]⁺).
- [0735] 단계 E: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트
- [0736] DMF(2.5 mL) 중 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(340 mg, 미정제, 0.85 mmol로 추정됨)의 용액에 HATU(483.04 mg, 1.27 mmol) 및 트리에틸아민(257 mg, 2.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(192 mg, 1.02 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(80 mL)으로 희석하고 물(80 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/DCM, 0-50%)로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 72% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 573.5 ([M+H]⁺).
- [0737] 단계 F: 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 89)
- [0738] 4M HCl/1,4-디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(((R)-1-(3-(디

플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(110 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 7M NH₃/MeOH(5 mL)를 첨가하였다. 잔류물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(ACN/물/10mM NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(12.8 mg, 14% 수율)을 백색 고체로 생성하였다. MS obsd (ESI+) 473.5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (1H), 7.74 (1H), 7.68 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.30 (1H), 5.25 (1H), 2.97 (2H), 2.69 (1H), 2.62 (1H), 2.29 (6H), 2.17 (1H), 1.46 (5H).

[0739]

실시예 90: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0740]

[0741]

단계 A: 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0742]

디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(1.11 당량)를 AcOH(0.2 당량)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(1.11 당량)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 추가적인 1시간 동안 교반하고, 이 시점에 MeOH(2V)를 첨가한 후, 바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아미늄 클로라이드(1 당량), *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.50 당량)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서, 혼합물을 냉각된 HCl(1.1 M 수성, 2.0 당량)에 부었다. 고체를 여과시키고, 물로 행구고 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(94% 수율)을 생성하였다 MS obsd (ESI+) 236.2 ([M+H]⁺) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (1H), 7.97 (1H), 5.61 (1H), 3.81 (3H), 2.64 (1H), 2.29 (6H).

[0743]

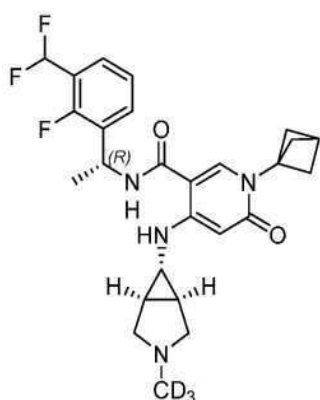
단계 B: 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

- [0744] 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(1.0 당량)를 *N,N*-디메틸아세트아미드(7.5 vol)에 용해시킨 후 K_3PO_4 (1.20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 1,1,1-트리플루오로-*N*-페닐-*N*-((트리플루오로메틸)설폰닐)메탄설폰아미드(1.05 당량)를 첨가하고 반응물을 45℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 얼음-물(20 vol)을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반한 후, 여과시켰다. 생성된 고체를 물로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(95% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 368.0 ($[M+H]^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.20 (1H), 6.56 (1H), 3.83 (3H), 2.70 (1H), 2.35 (6H).
- [0745] 단계 C: Tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트:
- [0746] *N,N*-디메틸아세트아미드(5 vol) 중 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-4-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(1.00 당량)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.20 당량)을 첨가한 후 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(1.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 완료 시, 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 얼음-물(25 vol)에 30분에 걸쳐 부었다. 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반한 후, 여과시켰다. 고체를 물로 행구고, 일정한 중량이 될 때까지 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(95% 수율)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd (ESI+) 416.3 ($[M+H]^+$).
- [0747] 단계 D: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산
- [0748] THF(2 vol) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(메톡시카르보닐)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(1.00 당량)의 현탁액에 소듐 하이드록사이드(2.0 당량, 8 vol 물에 용해됨)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고 HPLC로 판단하여 반응이 완료될 때까지 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용액을 서서히 얼음-물(25 vol)에 부었다. pH ~ 4에 도달할 때까지 2M 수성 시트르산을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 고체를 여과시키고 물로 행구었다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(96% 수율)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd (ESI+) 402.2 ($[M+H]^+$).
- [0749] 단계 E: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트
- [0750] *N,N*-디메틸아세트아미드(5 vol) 중 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(1.00 당량)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.0 당량), HOBt(0.3 당량), EDCI(1.2 당량) 및 (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민(1.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고 HPLC로 판단하여 반응이 완료될 때까지 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 서서히 얼음물(30 vol)에 부어 침전물을 생성하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 고체를 여과시키고 물로 행구었다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd (ESI+) 573.4 ($[M+H]^+$).
- [0751] 단계 F: 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-*N*-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드
- [0752] Tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(1.00 당량)를 HCl(EtOAc 중 2M, 10 vol)에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC로 판단하여 반응 완료 시, MTBE(10 vol)를 혼합물에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과시키고, MTBE로 행구고 진공 하에서 건조시켜 미정제 표제 화합물을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd (ESI+) 473.4 ($[M+H]^+$).

[0753] 단계 G: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 90)

[0754] EtOH(7 vol) 중 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드(1.00 당량)의 용액에 30분에 걸쳐 반응 온도를 0-5℃로 유지하면서 NaBH(OAc)₃를 부분으로 첨가하였다. 이어서, 혼합물에 포르말린(물 중 37%, 2 당량)을 0-5℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 이 온도에서 추가로 30분 동안 교반하고 물(5 vol)로 켄칭하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이때, 추가적인 물(45 vol)을 첨가하고 혼합물을 2N NaOH(수성)를 이용하여 pH 9-10으로 염기성화하였다. 이 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 여과시켰다. 미정제 고체를 물(40 vol) 및 HCl(2M 수성, 2.5 당량)에 재현탁시켰다. 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, pH=9-10이 될 때까지 NaOH(물 중 2M)를 첨가하고 30분 동안 교반하였고, 이 때 침전된 고체를 원심분리 여과를 통해 수집한 후 물로 행구었다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(3단계에 걸쳐 87%)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 487.3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.83 (1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.27 (2H), 2.99 (2H), 2.62 (1H), 2.46 (1H), 2.39 - 2.22 (8H), 2.19 (3H), 1.53 - 1.42 (5H).

[0755] 실시예 91: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-(메틸-d₃)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

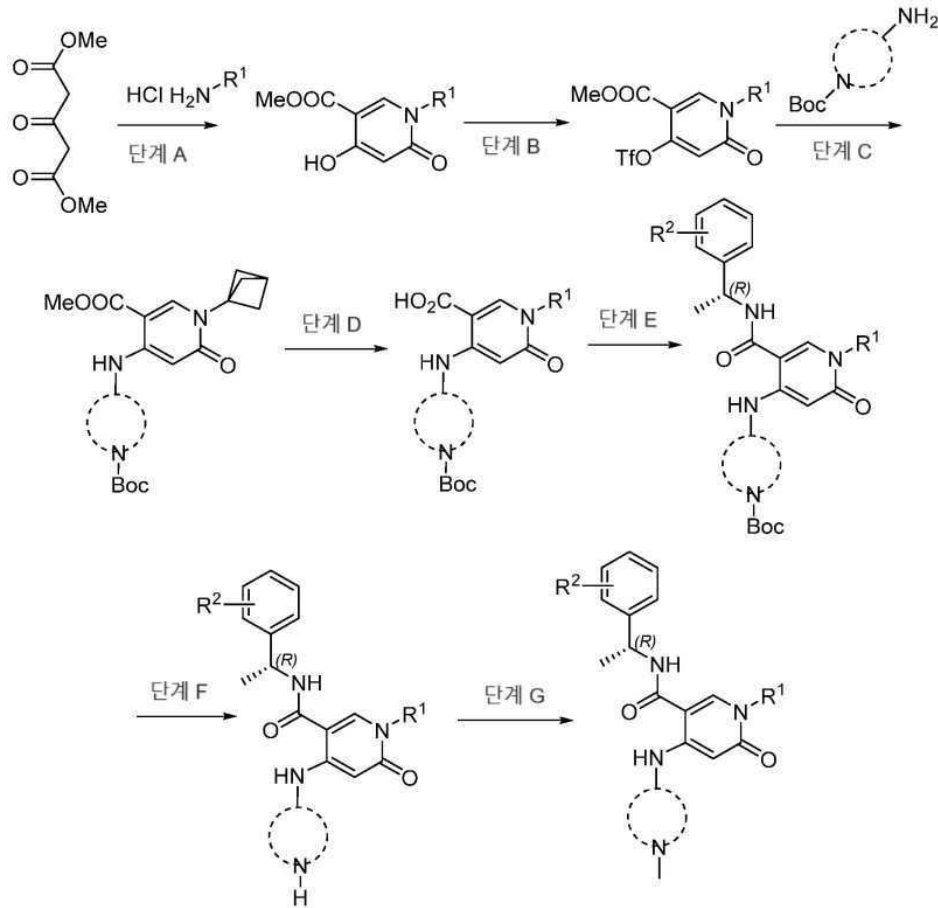


실시예 91

[0756]

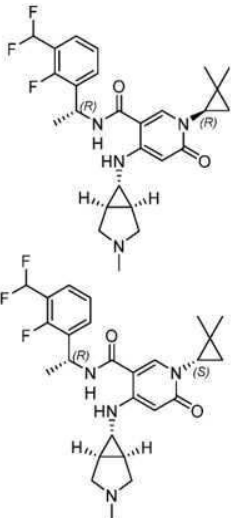
[0757] 아세트니트릴(2 mL) 중 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(111 mg, 0.23 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(97 mg, 0.7 mmol) 및 트리데케리오테틸 4-메틸벤젠설포네이트(22 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(ACN/물/10mM NH₄HCO₃)로 정제하여 표제 화합물(11.69 mg, 10% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 490.3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.83 (1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.30 - 5.21 (2H), 2.99 (2H), 2.62 (1H), 2.46 (1H), 2.29 - 2.26 (8H), 1.53 - 1.42 (5H).

[0758] 표적 화합물 합성을 위한 일반적인 스킴:

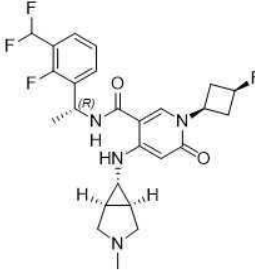
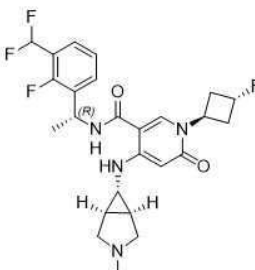


[0759]

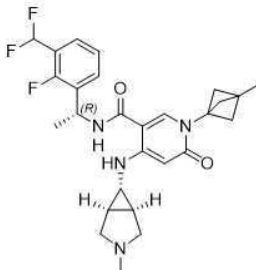
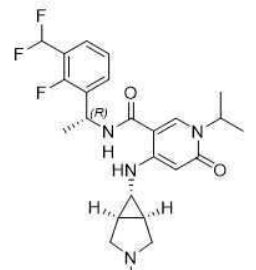
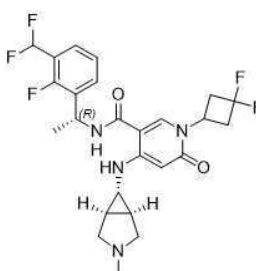
[0760] 하기 실시예를 기재된 일반적인 스킴의 단계 A, C 및 E의 적절한 시약 대체를 사용하여 실시예 71 및 72, 90, 45 및 55에 대해 기재된 유사한 방법에 따라 상기 일반 스킴에 따라 합성할 수 있다:

94 및 95	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-((R)- 2,2-디메틸사이클로프로필)- 4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-((S)- 2,2-디메틸사이클로프로필)- 4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	실시예 94: MS obsd (ESI+) 489.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.6 분 실시예 95: MS obsd (ESI+) 489.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.6 분
--------------------	---	---	---

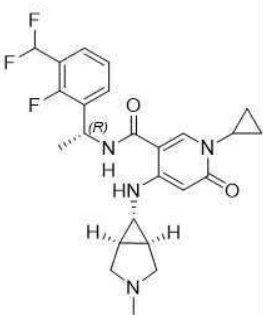
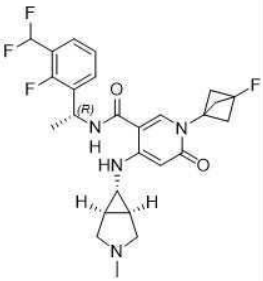
[0762]

96		N-((R)-1-(3-((디플루오로페닐)-2- 플루오로페닐)에틸)-1- ((1s,3S)-3- 플루오로사이클로부틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 493.4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.88 (1H), 8.02 (1H), 7.84 (1H), 7.63 (1H), 7.52 (1H), 7.40 – 7.33 (1H), 7.23 (1H), 5.38 (1H), 5.31 – 5.24 (1H), 5.0 (1H), 4.4 (1H), 3.03 (2H), 2.91 – 2.78 (2H), 2.69 – 2.55 (2H), 2.46 (1H), 2.39–2.17 (5H), 1.58 – 1.51 (2H), 1.48 (3H).
97		N-((R)-1-(3-((디플루오로페닐)-2- 플루오로페닐)에틸)-1- ((1r,3R)-3- 플루오로사이클로부틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 493.4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.76 (1H), 8.03 (1H), 7.81 (1H), 7.63 (1H), 7.52 (1H), 7.39 – 7.33 (1H), 7.21 (1H), 5.46 – 5.14 (4H), 3.00 (2H), 2.94–2.78 (2H), 2.67 – 2.53 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 2.19 (3H), 1.49 (2H), 1.47 (3H).

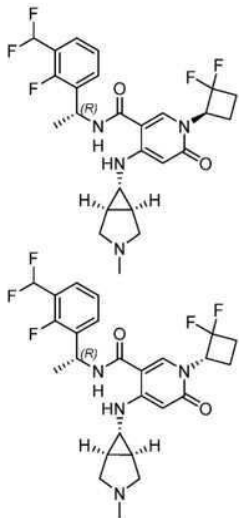
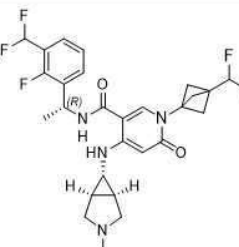
[0763]

98		N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-1-(3- 메틸바이사이클로[1.1.1]펜탄 -1-일)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 501.4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.82 (1H), 7.72 (1H), 7.67 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.32 – 5.21 (2H), 2.99 (2H), 2.46 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 2.15 (6H), 1.55 – 1.48 (2H), 1.45 (3H), 1.30 (3H).
99		N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1- 이소프로필-4-(((1R,5S,6s)-3- 메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 463.2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.78 (1H), 8.10 (1H), 8.01 (1H), 7.62 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.42 (1H), 5.28 (1H), 4.95 (1H), 3.63 (2H), 3.22 (2H), 2.86 – 2.60 (3H), 2.54 (1H), 1.92 (2H), 1.48 (3H), 1.34 (6H).
100		1-(3,3- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6-	MS obsd (ESI+) 511.2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.80 (1H), 8.01 (1H), 7.90 (1H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.42 (1H), 5.27 (1H), 4.72 (1H), 3.69 (1H), 3.32 (3H), 3.27 (2H), 3.03 (2H), 2.62 (3H).

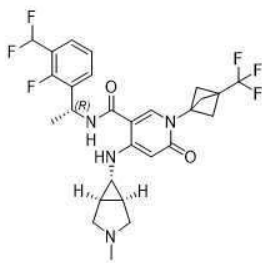
[0764]

		디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	2.54 (1H), 1.86 (2H), 1.48 (3H).
101		1-사이클로프로필-N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	MS obsd (ESI+) 461.4 ([M+H] ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H), 7.97 (1H), 7.84 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.15 (1H), 5.36 (1H), 5.25 (1H), 3.21 (1H), 3.00 (2H), 2.46 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 1.49 (2H), 1.45 (3H), 0.97 (2H), 0.89 (2H).
102		N-((R)-1-(3- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)-1-(3- 플루오로바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6S)-3- 메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	MS obsd (ESI+) 505.4 ([M+H] ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.82 (1H), 7.75 (2H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.32 (1H), 5.26 (1H), 3.00 (1H), 2.98 (1H), 2.65 (6H), 2.48 (1H), 2.26 (2H), 2.19 (3H), 1.51 (2H), 1.46 (3H).

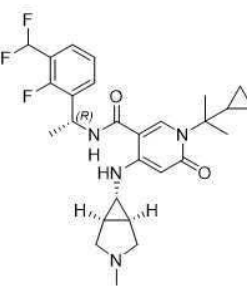
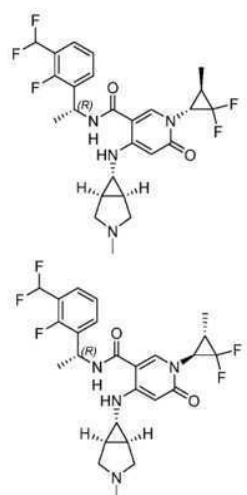
[0765]

103 및 104	지정되지 않은 부분입체이성질체 	1-((R)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 1-((S)- 2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	<u>실시예 103</u> MS obsd (ESI+) 511.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.33 분 <u>실시예 104</u> MS obsd (ESI+) 511.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 3.5 분
105		N-((R)-1-(3- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(3- (디플루오로메틸)바이사이클 로[1.1.1]펜탄-1-일)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3-	MS obsd (ESI+) 537.3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.78 (1H), 7.57 – 7.45 (2H), 7.28 (1H), 6.99 (1H), 6.04 (1H), 5.62 (1H), 5.34 (1H), 3.18

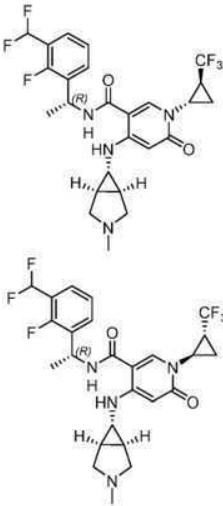
[0766]

		아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사아미드	(2H), 2.62 (2H), 2.57 (1H), 2.46 (6H), 2.37 (3H), 1.66 (2H), 1.54 (3H).
106		N-((R)-1-(3- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1-(3- (트리플루오로메틸)바이사이 클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사아미드	MS obsd (ESI+) 555.2 ([M+H] ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.86 (1H), 7.83 (1H), 7.79 (1H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.32 (1H), 5.26 (1H), 3.10 (2H), 2.58 (6H), 2.53 (2H), 2.32 (4H), 1.80 – 1.55 (2H), 1.47 (3H).
107		N-((R)-1-(3- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1- (스피로[2.3]헥산-5-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사아미드	MS obsd (ESI+) 501.5 ([M+H] ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.87 (1H), 8.12 (1H), 7.77 (1H), 7.63 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.38 (1H), 5.28(1H), 5.16 (1H), 3.00 (2H), 2.69 (2H), 2.47 (1H), 2.33 – 2.24 (4H), 2.20 (3H), 1.53-1.45 (5H), 0.61 – 0.47 (4H).

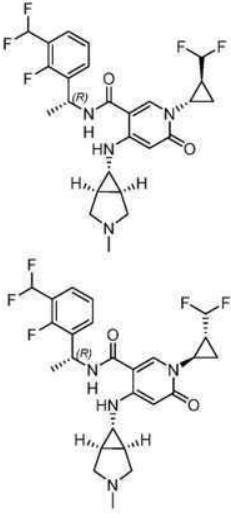
[0767]

108		1-(2-사이클로프로필프로판-2-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드	MS obsd (ESI+) 503.2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.72 (1H), 8.29 (1H), 7.58 (1H), 7.52 (1H), 7.37–7.07 (3H), 5.34 (1H), 5.27 (1H), 3.00 (2H), 2.47 (1H), 2.28 (2H), 2.20 (3H), 1.74 (1H), 1.52 (4H), 1.47 (3H), 1.43 (4H), 0.64–0.47 (4H).
109 및 110	지정되지 않은 부분입체이성질체 	1-((1R,3R)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 1-((1S,3S)-2,2-디플루오로-3-메틸사이클로프로필)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드	<u>실시예 109:</u> MS obsd (ESI+) 511.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALCEL OZ-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분 <u>실시예 110:</u> MS obsd (ESI+) 511.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALCEL OZ-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.9 분

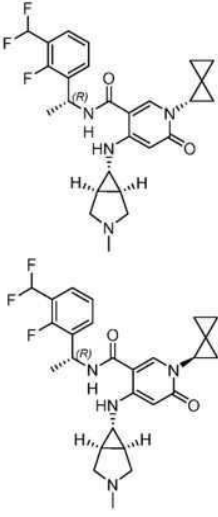
[0768]

111 및 112	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1- ((1S,2S)-2- (트리플루오로메틸)사이클로 프로필)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1- ((1R,2R)-2- (트리플루오로메틸)사이클로 프로필)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	실시에 111: MS obsd (ESI+) 529.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스- SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분 실시에 112: MS obsd (ESI+) 529.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스- SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.0 분
----------------------	---	---	---

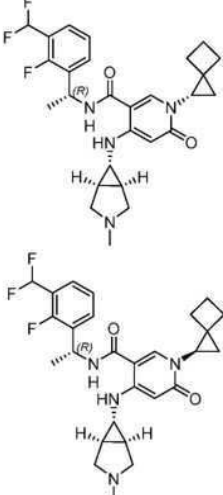
[0769]

113 및 114	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1- ((1S,2S)-2- (디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1- ((1R,2R)-2- (디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	<u>실시예 113:</u> MS obsd (ESI+) 511.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분 <u>실시예 114:</u> MS obsd (ESI+) 511.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.75 분
----------------------	---	---	--

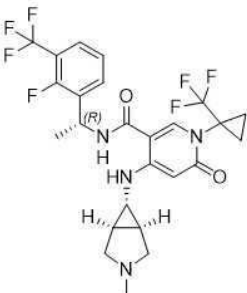
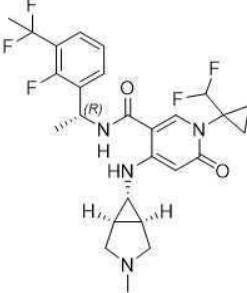
[0770]

115 및 116	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)- 스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)- 스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	<u>실시예 115:</u> MS obsd (ESI+) 487.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.84 분 <u>실시예 116:</u> MS obsd (ESI+) 487.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.86 분
----------------------	---	---	---

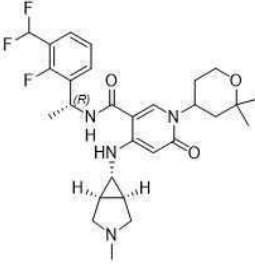
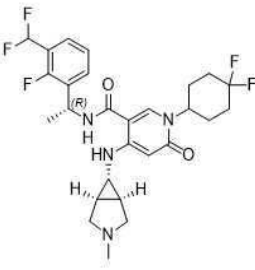
[0771]

117 및 118	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로페닐)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)- 스피로[2.3]헥산-1-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)- 스피로[2.3]헥산-1-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	<u>실시예 117:</u> MS obsd (ESI+) 501.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 3.4 분 <u>실시예 118:</u> MS obsd (ESI+) 501.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분
----------------------	---	---	---

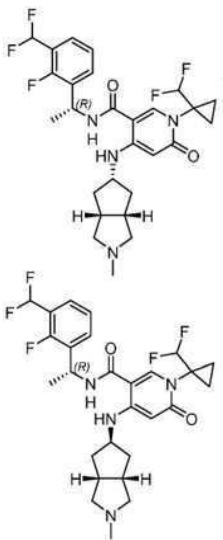
[0772]

119		N-((R)-1-(3-(2-(2,4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드	MS obsd (ESI+) 529.3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.82 (1H), 8.12 (1H), 7.97 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.34 (1H), 5.25 (1H), 3.00 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 2.19 (3H), 1.76 – 1.36 (9H)
120		N-((R)-1-(2-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드	MS obsd (ESI+) 529.3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (1H), 7.66 (1H), 7.59 (1H), 7.32 (1H), 5.65 (1H), 5.37 (1H), 3.16 (2H), 2.59 (1H), 2.57 – 2.49 (2H), 2.34 (3H), 1.81 – 1.62 (3H), 1.62 – 1.48 (6H).
121		N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(2,4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드	MS obsd (ESI+) 525.2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 포름산 염) δ: 8.48 (1H), 8.01 (1H), 7.47 (2H), 7.23 (1H), 6.14 (1H), 5.66 (1H), 5.36 (1H), 3.33 (2H), 2.90 (2H), 2.57 (1H), 2.53 (3H), 1.98 (3H), 1.79 (2H), 1.54 (3H), 1.46 (2H), 1.33 (2H).

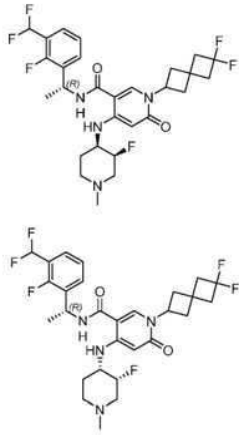
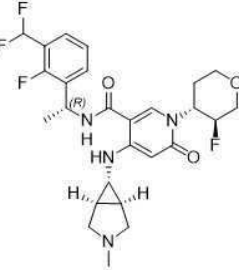
[0773]

122		N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(2,2- 디메틸테트라하이드로-2H- 피란-4-일)-4-(((1R,5S,6S)-3- 메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 533.3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.75 (1H), 8.08 (1H), 8.02 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.40 (1H), 5.32 – 5.21 (1H), 5.09 (1H), 3.81 (1H), 3.74 (1H), 3.00 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 2.19 (3H), 1.99 (1H), 1.76 – 1.68 (1H), 1.68 – 1.59 (2H), 1.49 (3H), 1.48 (2H), 1.26 (3H), 1.24 (3H).
123		1-(4,4- 디플루오로사이클로헥실)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 539.5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.81 (1H), 7.97 (1H), 7.91 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.41 (1H), 5.27 (1H), 4.75 (1H), 3.00 (2H), 2.46 (1H), 2.30 – 2.24 (2H), 2.19 (3H), 2.14 (3H), 2.08 – 1.96 (3H), 1.89 – 1.78 (2H), 1.54 – 1.43 (5H).

[0774]

124 및 125	지정되지 않은 부분입체이상질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(1- (디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3aR,5r,6aS)-2- 메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)아미노)-6- 옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)- 1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(1-((디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3aR,5s,6aS)-2- 메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)아미노)-6- 옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드	<u>실시예 124:</u> MS obsd (ESI+) 539.4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.80 (1H), 8.06 – 7.97 (2H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.35 – 5.21 (1H), 5.18 (1H), 3.80 (1H), 2.55 (1H), 2.37 – 2.23 (5H), 2.18 (3H), 1.78 – 1.66 (2H), 1.64 – 1.51 (2H), 1.48 (3H), 1.36 – 1.21 (4H). <u>실시예 125:</u> MS obsd (ESI+) 539.4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.79 (1H), 8.15 (1H), 7.97 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.33 – 5.24 (1H), 5.23 (1H), 3.62 – 3.48 (1H), 2.43 (4H), 2.25 – 2.16 (2H), 2.15 – 2.00 (5H), 1.47 (3H), 1.37 – 1.23 (4H), 1.22 – 1.05 (2H).
----------------------	---	--	--

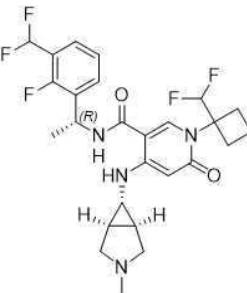
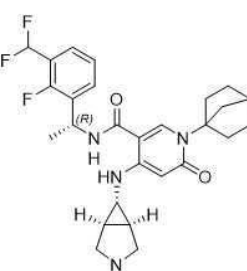
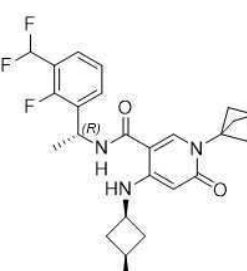
[0775]

126 및 127	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(6,6- 디플루오로스피로[3.3]헵탄- 2-일)-4-(((3S,4R)-3-플루오로- 1-메틸피페리딘-4- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(6,6- 디플루오로스피로[3.3]헵탄- 2-일)-4-(((3R,4S)-3-플루오로- 1-메틸피페리딘-4- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	<u>실시예 126:</u> MS obsd (ESI+) 571.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:iPrOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.2 분 <u>실시예 127:</u> MS obsd (ESI+) 571.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:iPrOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 4.3 분
128		N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1- ((3S,4R)-3- 플루오로테트라하이드로-2H- 피란-4-일)-4-(((1R,5S,6S)-3- 메틸-3-	MS obsd (ESI+) 523.3 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.11 (1H), 7.57 (1H), 7.50 (1H), 7.28 (1H), 6.99 (1H), 5.73 (1H), 5.37 (1H), 5.20 – 4.95 (2H), 4.24 (1H), 4.00

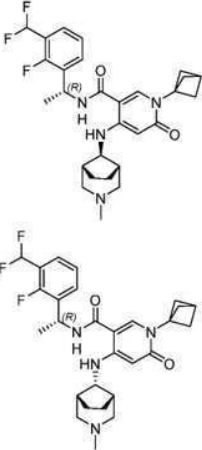
[0776]

		아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아מיד	(1H), 3.54 (1H), 3.39 (1H), 3.20 (2H), 2.64 (2H), 2.59 (1H), 2.39 (3H), 2.28 – 2.18 (1H), 1.95 (1H), 1.68 (2H), 1.56 (3H).
129		N-((R)-1-(3- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1- (((3R,4S)-3- 플루오로테트라하이드로-2H- 피란-4-일)-4-(((1R,5S,6S)-3- 메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아מיד	MS obsd (ESI+) 523.3 ([M+H] ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (1H), 8.25 (1H), 8.06 (1H), 7.64 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.41 (1H), 5.27 (1H), 5.23 – 4.95 (2H), 4.22 (1H), 3.96 (1H), 3.52 (1H), 3.38 (1H), 3.01 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (4H), 1.84 (1H), 1.53 – 1.44 (5H).
130		1-(1- (디플루오로메틸)사이클로프 로필)-N-((R)-1-(2-플루오로-3- (트리플루오로메틸)페닐)에 틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아מיד	MS obsd (ESI+) 529.3 ([M+H] ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (1H), 8.06 (1H), 7.95 (1H), 7.74 (1H), 7.67 (1H), 7.42 (1H), 6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.28 (1H), 3.00 (2H), 2.48 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 1.56–1.44 (5H), 1.41– 1.21 (4H).

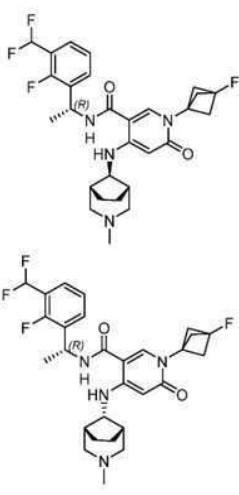
[0777]

131		N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-((디플루오로메틸)사이클로부 틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 525.2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.87 (1H), 8.16 (1H), 7.86 (1H), 7.75 (1H), 7.55 (2H), 7.28 (2H), 6.36 (1H), 5.34 (1H), 5.26 (1H), 3.00 (2H), 2.65 (4H), 2.29 (2H), 2.20 (3H), 1.97–1.79 (2H), 1.52 (2H), 1.47 (3H).
132		1-(바이사이클로[2.2.1]헵탄- 1-일)-N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 515.2 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.96 (1H), 7.55 – 7.48 (2H), 7.28 (1H), 6.99 (1H), 5.66 (1H), 5.33 (1H), 3.17 (2H), 2.61 – 2.51 (5H), 2.36 (3H), 2.31 (1H), 2.07 (2H), 1.93 – 1.82 (2H), 1.74 – 1.60 (4H), 1.58 – 1.47 (5H).
133		1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄- 1-일)-N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1S,3S)-3- (디메틸아미노)사이클로부틸)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd (ESI+) 489.4 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.83 (1H), 7.78 (1H), 7.74 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.22 (1H), 5.28 (1H), 5.00 (1H), 3.46 (1H), 2.61 (1H), 2.52 (1H), 2.47 (1H), 2.38 (1H), 2.28 (6H), 1.99 (6H), 1.48 (5H).

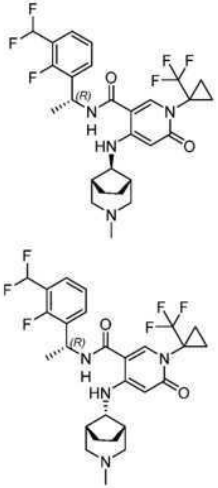
[0778]

134 및 135	지정되지 않은 부분입체이성질체 	1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드	<u>실시예 134</u> MS obsd (ESI+) 515.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.2 분 <u>실시예 135</u> MS obsd (ESI+) 515.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.6 분
------------------	---	--	---

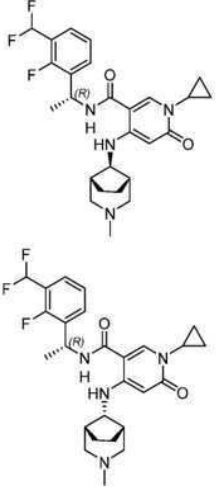
[0779]

136 및 137	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(3- 플루오로바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,8s)-3- 메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-1-(3- 플루오로바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,8r)-3- 메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	<u>실시예 136</u> MS obsd (ESI+) 533.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분 <u>실시예 137:</u> MS obsd (ESI+) 533.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.0 분
----------------------	---	--	---

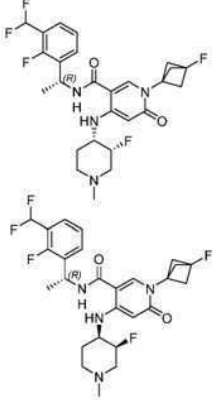
[0780]

138 및 139	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,8s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)아미노)-6-옥소-1-(1- (트리플루오로메틸)사이클로 프로필)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,8r)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 -8-일)아미노)-6-옥소-1-(1- (트리플루오로메틸)사이클로 프로필)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	<u>실시예 138:</u> MS obsd (ESI+) 557.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스- SC, 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분 <u>실시예 139:</u> MS obsd (ESI+) 557.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스- SC, 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분
----------------------	---	---	---

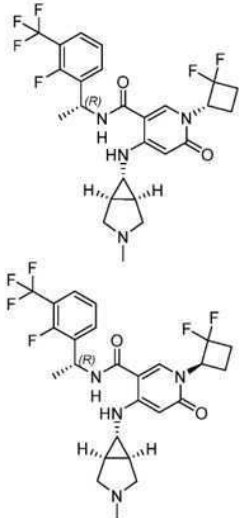
[0781]

140 및 141	지정되지 않은 부분입체이성질체 	1-사이클로프로필-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 1-사이클로프로필-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드	<u>실시예 140:</u> MS obsd (ESI+) 489.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.4 분 <u>실시예 141:</u> MS obsd (ESI+) 489.4 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.8 분
----------------------	---	--	---

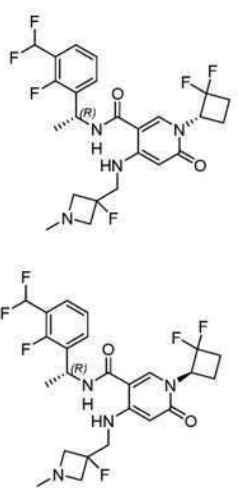
[0782]

142 및 143	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((3R,4S)-3-플루오로-1- 메틸피페리딘-4-일)아미노)- 1-(3- 플루오로바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((3S,4R)-3-플루오로-1- 메틸피페리딘-4-일)아미노)- 1-(3- 플루오로바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	<u>실시예 142:</u> MS obsd (ESI+) 525.5 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH/iPrOH (1:1)(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분 <u>실시예 143:</u> MS obsd (ESI+) 525.5 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH/iPrOH (1:1)(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.8 분
----------------------	---	---	---

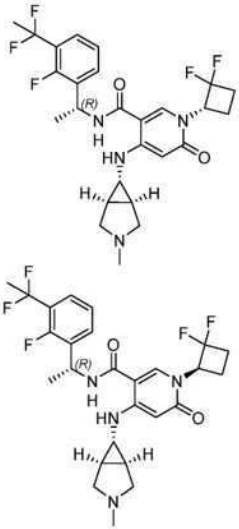
[0783]

144 및 145	지정되지 않은 부분입체이성질체 	1-((S)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- (R)-1-(2-플루오로-3- (트리플루오로메틸)페닐)에 틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 1-((R)- 2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- (R)-1-(2-플루오로-3- (트리플루오로메틸)페닐)에 틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	<u>실시예 144:</u> MS obsd (ESI+) 528.8 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.1 분 <u>실시예 145:</u> MS obsd (ESI+) 528.7 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.9 분
----------------------	---	---	--

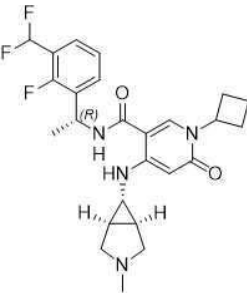
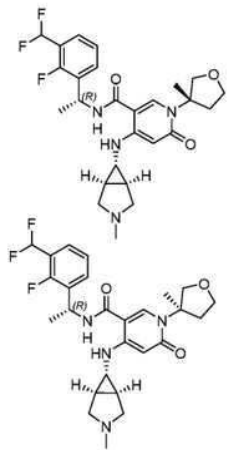
[0784]

146 및 147	지정되지 않은 부분입체이상질체 	1-((S)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4-(((3- 플루오로-1-메틸아제티딘-3- 일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드 및 1-((R)- 2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4-(((3- 플루오로-1-메틸아제티딘-3- 일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사미드	실시예 146: MS obsd (ESI+) 517.8 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.7 분 실시예 147: MS obsd (ESI+) 517.8 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분
----------------------	---	---	--

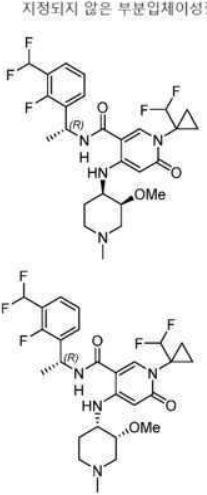
[0785]

148 및 149	지정되지 않은 부분입체 이성질체 	1-((S)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(1,1- 디플루오로에틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 1-((R)- 2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(1,1- 디플루오로에틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	<u>실시예 148:</u> MS obsd (ESI+) 525.0 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)- Whelk-O1, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.0 분 <u>실시예 149:</u> MS obsd (ESI+) 525.0 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)- Whelk-O1, 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분
----------------------	--	---	--

[0786]

150		1-사이클로부틸-N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사아미드	MS obsd (ESI+) 475.6 ([M+H]⁺), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.82 (1H), 8.08 (1H), 7.84 (1H), 7.63 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.35 (1H), 5.28 (1H), 4.95 (1H), 3.00 (2H), 2.46 (1H), 2.38 (2H), 2.32 – 2.24 (4H), 2.20 (3H), 1.82 – 1.72 (2H), 1.50 (5H).
151 및 152	지정되지 않은 부분입체이성질체 	N-((R)-1-(3-((디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-1-((S)-3- 메틸테트라하이드로푸란-3- 일)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사아미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산 -6-일)아미노)-1-((R)-3- 메틸테트라하이드로푸란-3- 일)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복사아미드	<u>실시예 151:</u> MS obsd (ESI+) 505.5 ([M+H]⁺), 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.3 분 <u>실시예 152:</u> MS obsd (ESI+) 505.5 ([M+H]⁺), 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃),

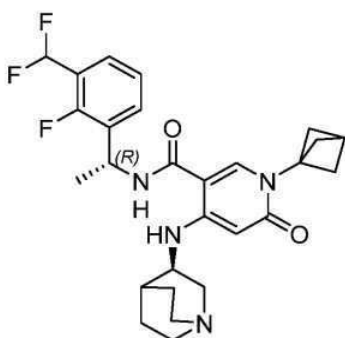
[0787]

			온도 40°C) 체류 시간 = 2.1 분
153 및 154	지정되지 않은 부분입체어상질체 	N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3S,4R)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3R,4S)-3-메톡시-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	<u>실시예 153:</u> MS obsd (ESI+) 543.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.1 분 <u>실시예 154:</u> MS obsd (ESI+) 543.3 ([M+H]⁺). 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.7 분

[0788]

[0789]

실시예 155: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-4-(((R)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0790]

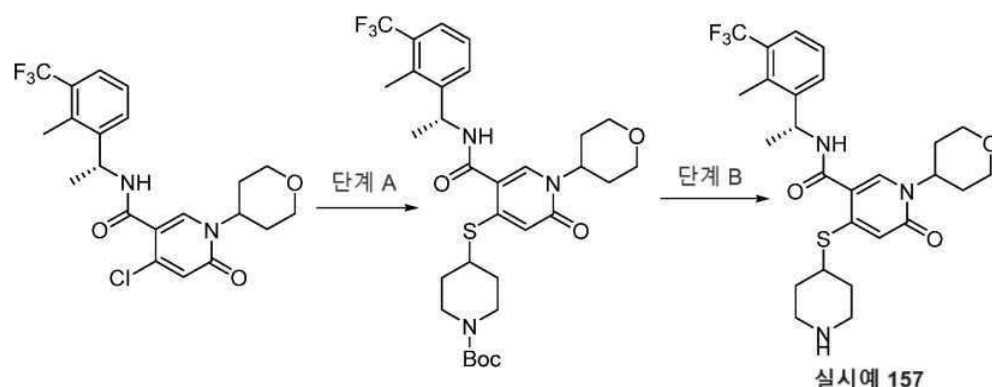
[0791]

실시예 155를 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 대신에 단계 C의 (R)-퀴누클리딘-3-아민을 사용하여, 실시예 89 단계 A-E에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI+) 501.5 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.84 (1H), 8.08 (1H), 7.75 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 5.36 - 5.24 (1H), 5.06 (1H), 3.40 (1H), 3.20 (1H), 2.67 (4H), 2.61 (1H), 2.33 (1H), 2.29 (6H), 2.24 (1H), 1.83 (1H), 1.63 - 1.53 (2H), 1.47 (3H), 1.35 (1H).

[0792]

실시예 156: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-4-(((S)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

실시예 157: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일티오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



단계 A: tert-부틸 (R)-4-((5-((1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)티오)피페리딘-1-카르복실레이트

DMSO(2 mL) 중 (R)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(300 mg, 0.68 mmol) 및 tert-부틸 4-설파닐피페리딘-1-카르복실레이트(442 mg, 2.03 mmol)의 용액에 DIPEA(263 mg, 2.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0% 내지 10% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(377 mg, 89% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 624.3 ([M+H]⁺).

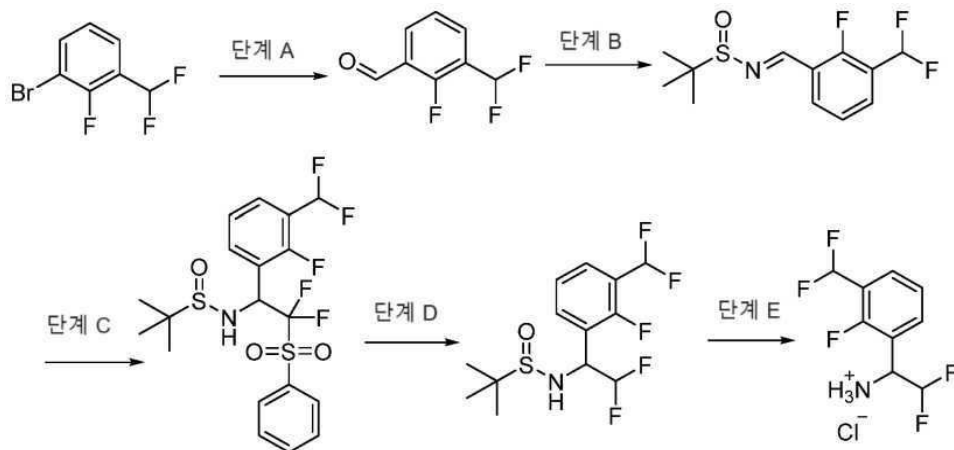
단계 B: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일티오)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

- 174 -

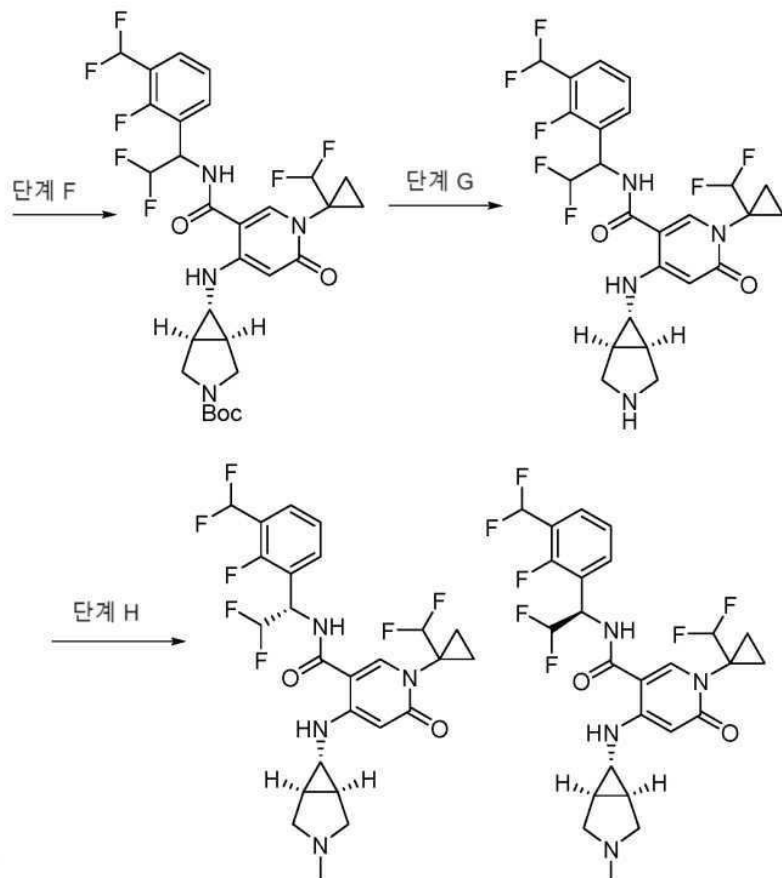
1.85 (2H), 1.71 (2H), 1.42 (3H), 1.33 (m, 2H).

[0801]

실시예 158 및 **159:**
 N-((S)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 158**) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 159**)(지정되지 않은 부분입체이성질체)



[0802]



실시예 158 및 159
 (지정되지 않은 부분입체이성질체)

[0803]

[0804]

단계 A: 3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤즈알데히드

[0805]

THF(15 mL) 중 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠(1.0 g, 4.44 mmol)의 용액에 *n*-BuLi(헥산 중 2.5 M, 1.9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, DMF(944 mg, 12.92 mmol, 1 mL)를 첨

가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(PE 중 0-2% EA로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(248 mg, 32% 수율)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.26 (1H), 8.05 (1H), 7.97 (1H), 7.54 (1H), 7.32 (1H).

[0806] 단계 B: N-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설피아미드

[0807] DCM(13 mL) 중 3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤즈알데히드(228 mg, 1.31 mmol)의 용액에 2-메틸프로판-2-설피아미드(190 mg, 1.57 mmol) 및 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (140 μL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(PE 중 0-10% EA로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(320 mg, 88% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 278.2 [(M+H)⁺]

[0808] 단계 C: N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-2-(페닐설폰닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드

[0809] THF(4 mL) 중 N-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설피아미드(300 mg, 1.08 mmol)의 용액에 디플루오로메틸설폰닐벤젠(208 mg, 1.08 mmol, 157 μL) 및 LiHMDS(THF 중 1.0 M, 1.4 mL)를 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (2 mL)로 켄칭하고 반응 혼합물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과시키고 농축시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(PE 중 15% EA로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(430 mg, 84% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 470.2 [(M+H)⁺]

[0810] 단계 D: N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드

[0811] DMF(4 mL) 및 물(1 mL) 중 N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-2-(페닐설폰닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드(430 mg, 0.92 mmol)의 용액에 HOAc(1.1 g, 18.32 mmol), NaOAc(1.5 g, 18.32 mmol), 및 Mg(445 mg, 18.32 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (2 mL)로 켄칭하고 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(PE 중 0-10% EA로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(340 mg, 83% 순도)을 무색 오일로 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용한다. MS obsd (ESI+) 330.1 [(M+H)⁺]

[0812] 단계 E: 1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에탄-1-아미늄 클로라이드

[0813] 1,4-디옥산(2 mL) 중 N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드(320 mg, 단계 D로부터 83% 순도)의 용액에 HCl/디옥산(4M, 2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물(243 mg, 미정제)을 생성하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 사용한다. 유리 염기의 경우 MS obsd(ESI+) 226.0 [(M+H)⁺]

[0814] 단계 F: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((5-((1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[0815] DMF(3 mL) 중 미정제 1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에탄-1-아미늄 클로라이드(195 mg)의 용액에 HATU(283 mg, 0.74 mmol), 4-(((1R,5S)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(211 mg, 0.5 mmol), 및 DIPEA(192 mg, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0-5% MeOH로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(207 mg)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 633.7 [(M+H)⁺]

[0816] 단계 G: 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미

트

[0817] DCM(6 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((5-((1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(207 mg, 0.32 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 NH₃/MeOH(7M, 2 mL)로 중화시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 표제 화합물(224 mg, 미정제)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용한다. MS obsd (ESI+) 533.8 [(M+H)⁺]

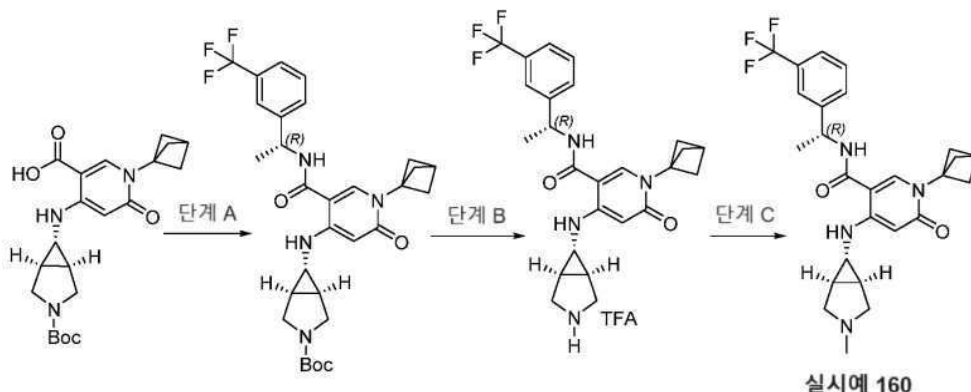
[0818] 단계 H: N-((S)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 158 및 159, 지정되지 않은 부분입체이성질체)

[0819] MeOH(6 mL) 중 미정제 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2-디플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(178 mg)의 용액에 파라포름알데히드(100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(84 mg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 9% MeOH로 용리)에 이어 C18 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(H₂O 중 20% MeCN)로 정제하여 라세미 표제 화합물(88.9 mg)을 생성하였다. 이 물질을 카이랄 SFC(컬럼:Daicel AS(25*250 mm, 10 μm), 이동상: CO₂/EtOH[0.5% NH₃(MeOH 중 7M)]=90/10)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 생성하였다.

[0820] 실시예 158: MS obsd (ESI+) 547.5 [(M+H)⁺]. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 0.7분.

[0821] 실시예 159: MS obsd (ESI+) 547.5 [(M+H)⁺]. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3, 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매:EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.2분.

[0822] 실시예 160: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0823]

[0824] 단계 A: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-5-(((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[0825] DMF(3 mL) 중 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 DIPEA(97 mg, 0.75 mmol) 및 HATU(123 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, (1R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민(61 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고 물(30 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키

고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 5% 내지 10% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(120 mg, 84% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 573.5 [(M+H)⁺].

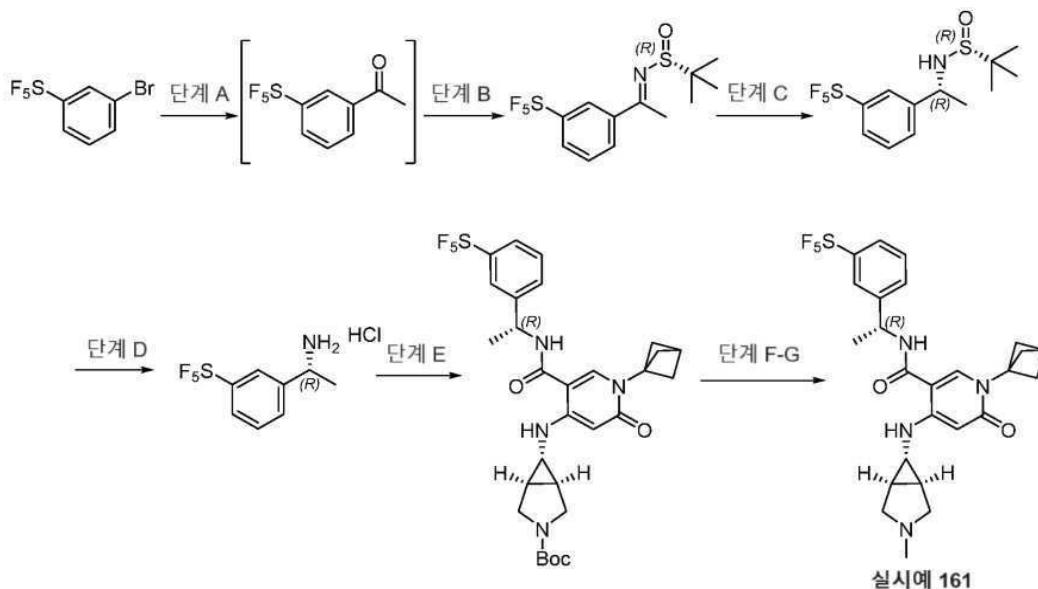
[0826] 단계 B: (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-5-(((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-이음 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[0827] DCM(4 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-5-(((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트(120 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜 표제 화합물(120 mg, 미정제)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 473.5 [(M+H)⁺].

[0828] 단계 C: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 160)

[0829] MeOH(10 mL) 중 (1R,5S,6s)-6-((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-5-(((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-이음 2,2,2-트리플루오로아세테이트(120 mg, 미정제)의 용액에 파라포름알데히드(92 mg)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드(64 mg, 1.02 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 mL)로 켄칭하고 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 우선 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 15% 내지 20% MeOH로 용리)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% FA)로 정제하여 표제 화합물(58 mg)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 487.3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7.76 (1H), 7.66 - 7.59 (2H), 7.54 (2H), 5.63 (1H), 5.16 (1H), 3.20 (2H), 2.64 (3H), 2.57 (1H), 2.39 (3H), 2.38 (6H), 1.67 (2H), 1.54 (3H).

[0830] 실시예 161: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[0831] 단계 A-B: (R)-2-메틸-N-(1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸리덴)프로판-2-설파나미드

[0833] 디옥산(13 mL) 중 (3-브로모페닐)펜타플루오로-16-설파닐(10 g, 35.32 mmol)의 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄탄(16 g, 42.40 mmol), 트리에틸아민(11 g, 106 mmol), 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(2.48 g, 3.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물에 포타슘 플루오라이드(포화 수성)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하고, 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시

키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물에 1,4-디옥산(20 mL) 및 HCl(40 mL, 디옥산 중 4M)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 미정제 잔류물을 생성하였고 이를 추가 정제 또는 분석 없이 사용하였다.

[0834] 전술한 잔류물을 THF(30 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 테트라에틸 티타네이트(22 g, 97.48 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(6 g, 48.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하였다. 현탁액을 여과시키고 고체를 DCM(20% MeOH)으로 세척하였다. 여액을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 10-20% EtOAc로 용리)로 농축 정제하여 표제 화합물(9.8 g, 전체 86% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 350.1 [(M+H)⁺].

[0835] 단계 C: (R)-2-메틸-N-((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에틸)프로판-2-설펜아미드

[0836] THF(25 mL) 및 물(0.5 mL) 중 (R)-2-메틸-N-(1-(3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에틸리덴)프로판-2-설펜아미드(9.8 g, 28.05 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드(3.18 g, 84.15 mmol)를 -20°C에서 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 -20°C에서 5시간 동안 교반하였고, 이때 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 30-40% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물(2.0 g, 20% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 352.2 [(M+H)⁺].

[0837] 단계 D: (R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[0838] (R)-2-메틸-N-((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에틸)프로판-2-설펜아미드(1.7 g, 4.84 mmol)를 HCl(디옥산 중 2 M, 5 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 용액을 농축시켰다. 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르에 현탁시키고 고체를 여과시키고 수집하여 표제 화합물(1.3 g, 94% 수율)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.79 (3H), 8.16 (1H), 7.91 (2H), 7.69 (1H), 4.57 (1H), 1.55 (3H).

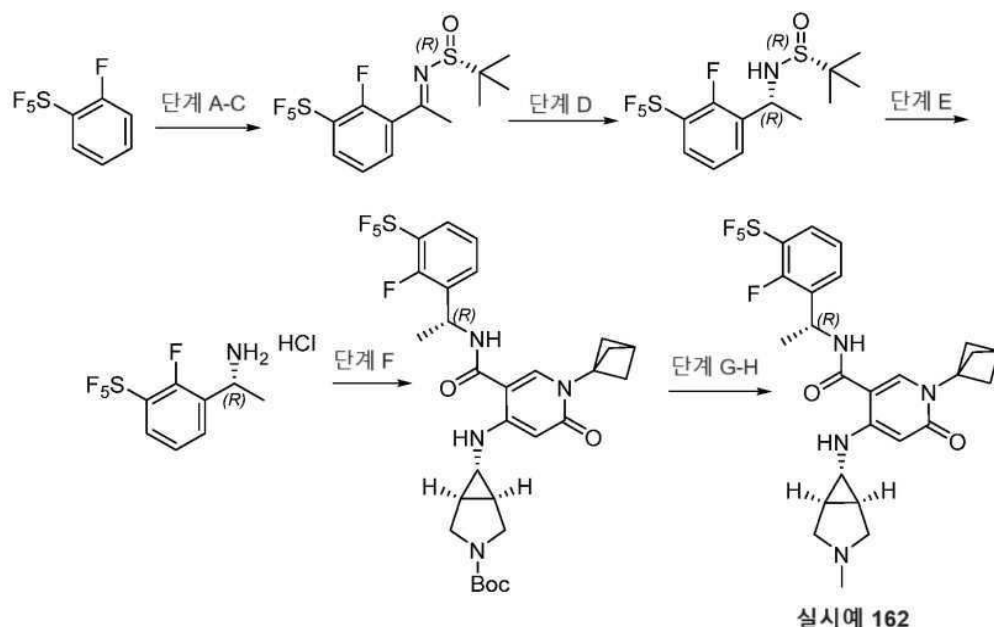
[0839] 단계 E: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-5-(((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에틸)카르바모일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[0840] DMF(3 mL) 중 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(163 mg, 0.4 mmol)의 용액에 DIPEA(157 mg, 1.22 mmol) 및 HATU(201 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, (R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(150 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였고, 이때 DCM(60 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 물(60 mL x 3)로 세척하고, 유기 층을 소듐 설펜이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 5% 내지 10% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(223 mg, 87% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 631.4 [(M+H)⁺].

[0841] 단계 F-G: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 161)

[0842] 단계 F-G를 실시예 160 단계 B-C에 대해 기재된 유사한 절차에 따라 실행하여 표제 화합물을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 545.3 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.17 (1H), 7.89 (1H), 7.83 (1H), 7.77 (1H), 7.69 (2H), 7.58 (1H), 5.29 (1H), 5.12 (1H), 3.32 (2H), 3.02 (1H), 2.61 (1H), 2.53 (2H), 2.30 (6H), 2.25 (3H), 1.50 (5H).

[0843] 실시예 162: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설펜일)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



단계 A-C: (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설파나미드

THF(10 mL) 중 펜타플루오로-(2-플루오로페닐)-설파(500 mg, 2.25 mmol)의 용액에 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥사이드 리튬 염화물 복합체(THF 중 1 M, 4.50 mmol, 4.50 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10 mL) 중 분자 요오드(1.14 g, 4.50 mmol)를 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 가온하였다. 1시간 후, 포화 소듐 티오설파이트 수용액을 반응물에 첨가하고 혼합물을 EtOAc(30 mL*3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 펜타플루오로-(2-플루오로-3-요오도페닐)-16-설파(500 mg, 미정제)를 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 미정제 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.22 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.27 (m, 1H).

1,4-디옥산(10 mL) 중 전술한 잔류물의 용액에 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(623 mg, 1.72 mmol), 트리에틸아민(436 mg, 4.31 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 염화물(202 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 5 mL KF(포화 수성)를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 혼합물을 5 mL HCl(디옥산 중 2M)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃(수성)로 중화시키고 DCM(3*30 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 잔류물을 농축시켜 미정제 1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에탄-1-올을 생성하였고, 이를 추가 정제 또는 분석 없이 사용하였다.

전술한 미정제 잔류물을 THF(10 mL)에 용해시키고, 이에 (R)-2-메틸프로판-2-설파나미드(206 mg, 1.70 mmol) 및 티타늄 에톡사이드(777 mg, 3.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수(10 mL)에 붓고, 여과시키고 EtOAc(30 mL*2)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 20-30% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물(160 mg)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 368.2 [(M+H)⁺].

단계 D: (R)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설파나미드

THF(5 mL) 중 (R)-N-(1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-설파나미드(160 mg, 0.44 mmol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드(25 mg, 1.5 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 냉수를 혼합물에 붓고 이를 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 50-60% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물(60 mg, 37% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 370.2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.90

(2H), 7.45 (1H), 5.93 (1H), 4.72 (1H), 1.43 (3H), 1.10 (9H).

[0851] 단계 E: (R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[0852] 디옥산(2 mL) 중 (R)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (60 mg, 162.43 μ mol, 1.0 당량)의 용액에 HCl(디옥산 중 4 M, 4 mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물(45 mg, 미정제)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 266.1 [(M+H)⁺].

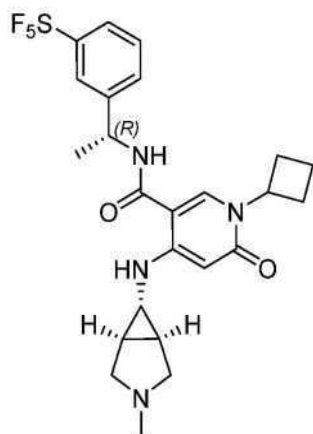
[0853] 단계 F: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(((R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[0854] DMF(3 mL) 중 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실산(66 mg, 0.16 mmol)의 용액에 DIPEA(58 mg, 0.45 mmol) 및 HATU(74 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, (R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(45 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고 물(30 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE 중 60-70% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물(70 mg, 73% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 649.2 [(M+H)⁺].

[0855] 단계 G-H: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 162):

[0856] 단계 G-H를 실시예 160 단계 B-C에 대해 기재된 유사한 절차에 따라 실행하여 표제 화합물을 생성하였다. MS obsd (ESI+) 563.2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.87 (1H), 7.89 (1H), 7.77 - 7.72 (2H), 7.67 (1H), 7.44 (1H), 5.29 (1H), 5.25 (1H), 3.00 (2H), 2.62 (1H), 2.46 (1H), 2.32 (2H), 2.29 (6H), 2.21 (3H), 1.54 - 1.45 (5H).

[0857] 실시예 163: 1-사이클로부틸-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



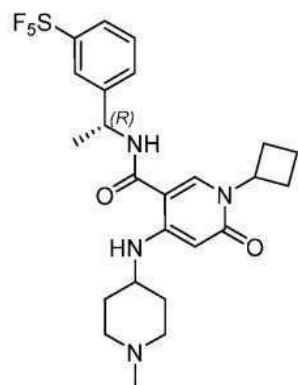
실시예 163

[0858]

[0859] 실시예 163을 실시예 161에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI+) 533.2 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.82 (1H), 8.03 (1H), 7.88 - 7.84 (1H), 7.81 - 7.73 (2H), 7.67 (1H), 7.69 (1H), 5.36 (1H), 5.14 (1H), 5.04 - 4.92 (1H), 3.01 (dd, *J* = 9.0, 3.6 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 5H).

[0860] 실시예 164: (R)-1-사이클로부틸-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-N-((1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페

닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



실시예 164

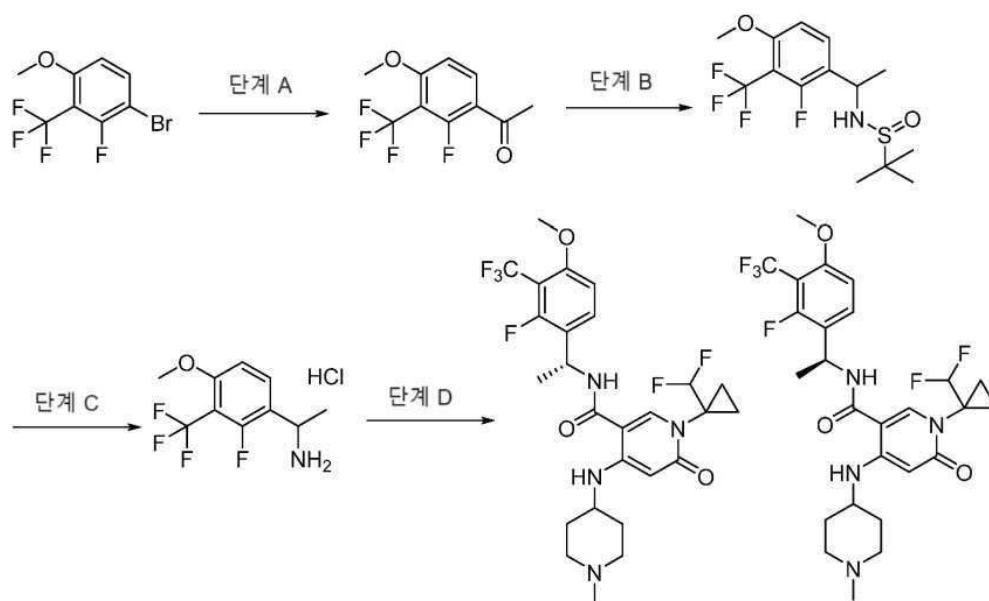
[0861]

[0862]

실시예 164를 실시예 161에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI+) 535.4 $[(M+H)^+]$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (1H), 8.03 (1H), 7.88 (1H), 7.80 (2H), 7.69 (1H), 7.60 (1H), 5.25 - 5.13 (2H), 4.95 (1H), 3.23 (1H), 2.52 (2H), 2.37 - 2.21 (4H), 2.11 (5H), 1.90 - 1.67 (4H), 1.51 (3H), 1.44 - 1.23 (2H).

[0863]

실시예 165 및 166: (R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 165**) 및 (S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 166**)(지정되지 않은 입체이성질체)



실시예 165 및 166

[0864]

[0865]

단계 A: 1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온

[0866]

1-브로모-2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤젠(2 g, 7.33 mmol, US20140275179A1에 기재된 프로토콜에 따라 제조됨) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(3.97 g, 10.99 mmol)을 디옥산(20 mL)에 용해시켰다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (660.02 mg, 732.54 μmol , 0.1 당량) 및 NEt_3 (741.26 mg, 7.33 mmol)를 혼합물에 첨가하고 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석한 후, HCl (1M)을 이용하여 pH ~5로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1:9 EA/PE로 용

리)로 정제하여 표제 화합물(1.2 g, 4.47 mmol, 61% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+): 237.0 [M+H]⁺

[0867] 단계 B: N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드

[0868] 1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(200 mg, 0.85 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설피아미드(154.6 mg, 1.28 mmol)를 THF(5 mL)에 용해시켰다. Ti(OEt)₄(819.4 mg, 3.59 mmol, 4.0 당량)를 혼합물에 첨가하고 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후, LiBH₄(48.22 mg, 1.28 mmol) 및 MeOH(0.5 mL)를 혼합물에 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(30 mL)로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켜 표제 화합물(150 mg, 49% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+): 342.0 [M+H] +

[0869] 단계 C: 1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드

[0870] N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설피아미드(1.2 g, 3.52 mmol)를 DCM(20 mL)에 용해시켰다. HCl(2 mL, 8 mmol, 디옥산 중 4M)을 혼합물에 첨가하고 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 고체를 EtOAc로 세척하여 표제 화합물(588.2 mg, 60% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+): 237.95 [M+H] +.

[0871] 단계 D: (R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 (S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 165 및 166, 지정되지 않은 입체이성질체)

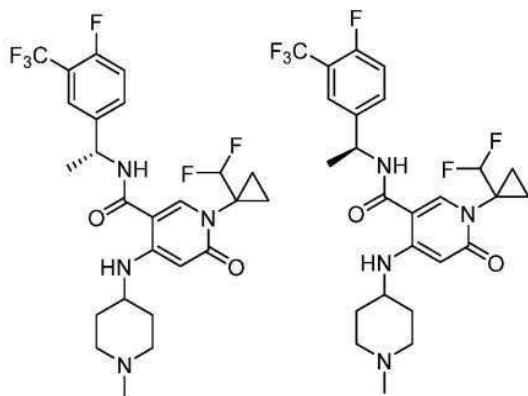
[0872] 1-[1-(디플루오로메틸)사이클로프로필]-4-[(1-메틸-4-피페리딘)아미노]-6-옥소-피리딘-3-카르복실산(276 mg) 및 HATU(234 mg, 0.61 mmol)를 DMF(10 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, DIPEA(106 mg, 0.82 mmol) 및 1-(2-플루오로-4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(123 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0-25% MeOH로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물(138 mg, 60% 수율)을 생성하여 수득하였다. MS obsd (ESI+): 561.3 [M+H] +.

[0873] 입체이성질체 혼합물을 SFC(DaiceI AD(25*250 mm, 10 μm), CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH 중 7M)]=85/15)로 정제하였다.

[0874] 실시예 165: MS obsd (ESI+): 561.2 [M+H] +. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 0.9분

[0875] 실시예 166: MS obsd (ESI+): 561.2 [M+H] +. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.3분

[0876] 실시예 167 및 168: (R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 167) 및 (S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 168)(지정되지 않은 입체이성질체)



실시예 167 및 168

[0877]

[0878]

실시예 167 및 168을 상업적으로 이용가능한 1-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 165 및 166, 단계 D에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다.

[0879]

실시예 167: MS obsd (ESI⁺): 531.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: (R,R)WheIk-01 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.0분

[0880]

실시예 168: MS obsd (ESI⁺): 531.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: (R,R)WheIk-01 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.8분

[0881]

실시예 169: N-(1-(4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



실시예 169

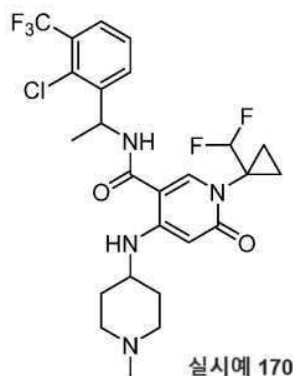
[0882]

[0883]

실시예 169를 1-(4-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온(W02016031833에 기재된 바와 같이 제조됨)으로 출발하여, 실시예 165 및 166 단계 B-D에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 553.5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (1H), 8.80 (1H), 8.05 (2H), 7.60 (1H), 7.51 (1H), 7.14 (1H), 6.20 (1H), 5.37 (1H), 5.18 - 5.01 (1H), 3.41 (2H), 3.03 (2H), 2.79 (3H), 2.20 - 2.01 (3H), 1.90 (1H), 1.60 - 1.39 (5H), 1.38 - 1.21 (4H), 1.01 (2H), 0.75 (2H).

[0884]

실시예 170: N-(1-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



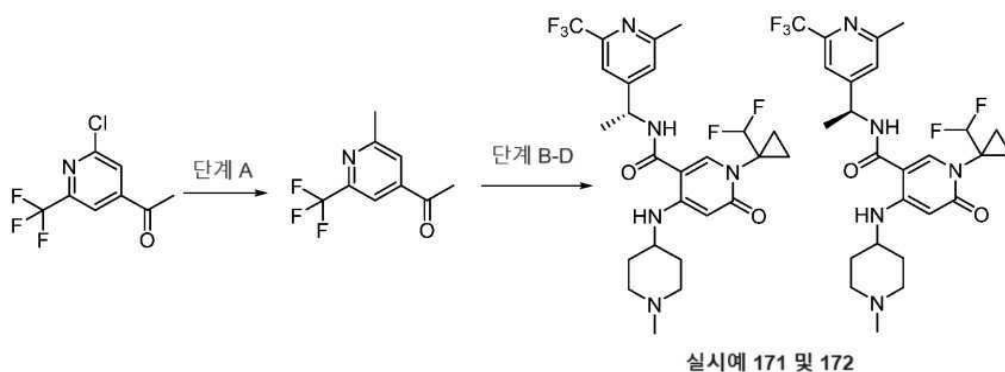
[0885]

[0886]

실시예 170을 상업적으로 이용가능한 1-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-온을 사용하여 실시예 165 및 166, 단계 B-D에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI^+): 547.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.88 (1H), 8.11 (1H), 7.97 (1H), 7.78 (2H), 7.58 (1H), 6.25 (1H), 5.41 (1H), 5.22 (1H), 3.21 (1H), 2.63 - 2.53 (2H), 2.12 (3H), 2.10 - 1.98 (2H), 1.89 - 1.72 (2H), 1.47 (3H), 1.40 - 1.23 (6H).

[0887]

실시예 171 및 **172:**
(R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 171**) 및 (S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 172**)(입체화학은 지정되지 않음)



[0888]

[0889]

단계 A: 1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에탄-1-온

[0890]

디옥산(50 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 1-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에탄-1-온(2.5 g, 11.18 mmol), 메틸보론산(2.01 g, 33.55 mmol) 및 K_2CO_3 (4.64 g, 33.55 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.29 g, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 이어서 물(100 mL)로 켄칭하고 포화 NH_4Cl 을 이용하여 pH 6~7로 조정하였다. 혼합물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기상을 조합하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(0~30% EA/PE)로 정제하여 1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에탄-1-온(1.5 g, 66% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI^+): 203.90 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

[0891]

단계 B-D: (R)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 (S)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 171 및 172**)

[0892]

단계 B-D를 실시예 165 및 166에 기재된 유사한 절차를 통해 실행하였다.

[0893]

실시예 171: MS obsd (ESI^+): 528.3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. 분석용 카이랄 UPC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 μm , 유

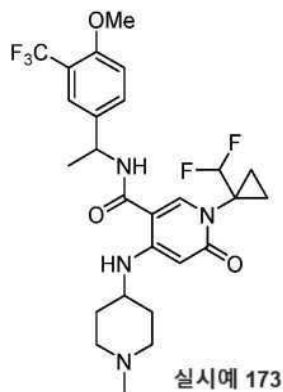
속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 0.8분

[0894]

실시예 172: MS obsd (ESI⁺): 528.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.0분

[0895]

실시예 173: 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-N-(1-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



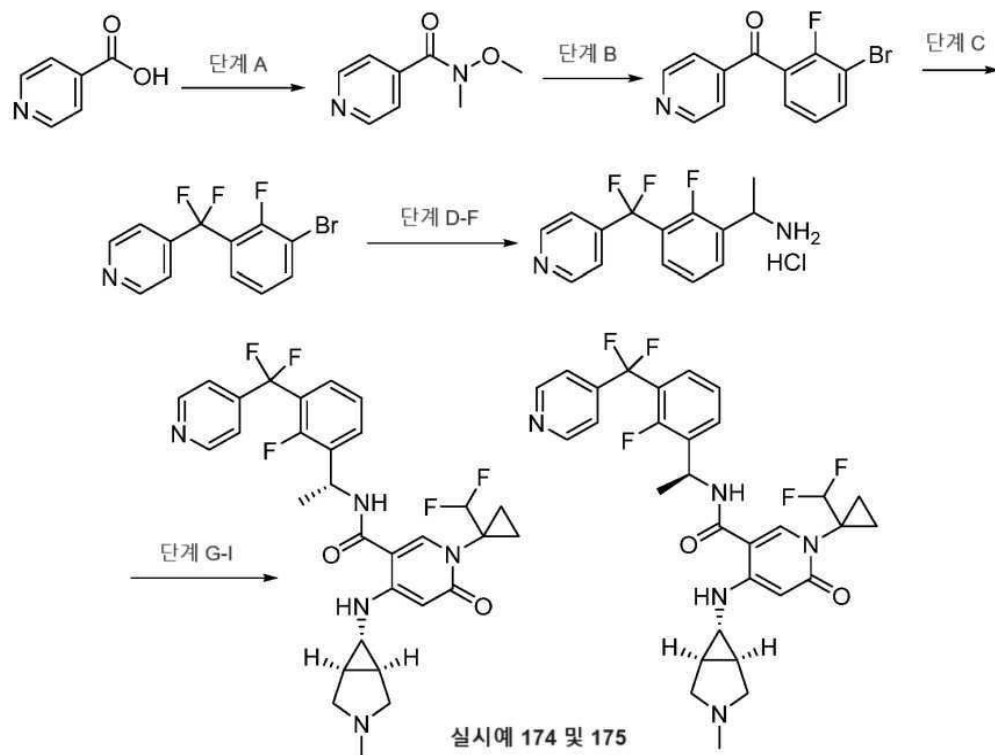
[0896]

[0897]

실시예 173을 실시예 165 및 166, 단계 B-D에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 543.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 (1H), 8.05 (1H), 7.96 (1H), 7.60 (2H), 7.25 (1H), 6.21 (1H), 5.22 (1H), 5.09 (1H), 3.87 (3H), 3.24 (1H), 2.53 (2H), 2.13 (3H), 2.08 (2H), 1.80 (2H), 1.46 (3H), 1.41 - 1.24 (6H).

[0898]

실시예 174 및 175: N-((R)-1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 174**) 및 N-((S)-1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 175**)(입체이성질체는 지정되지 않음)

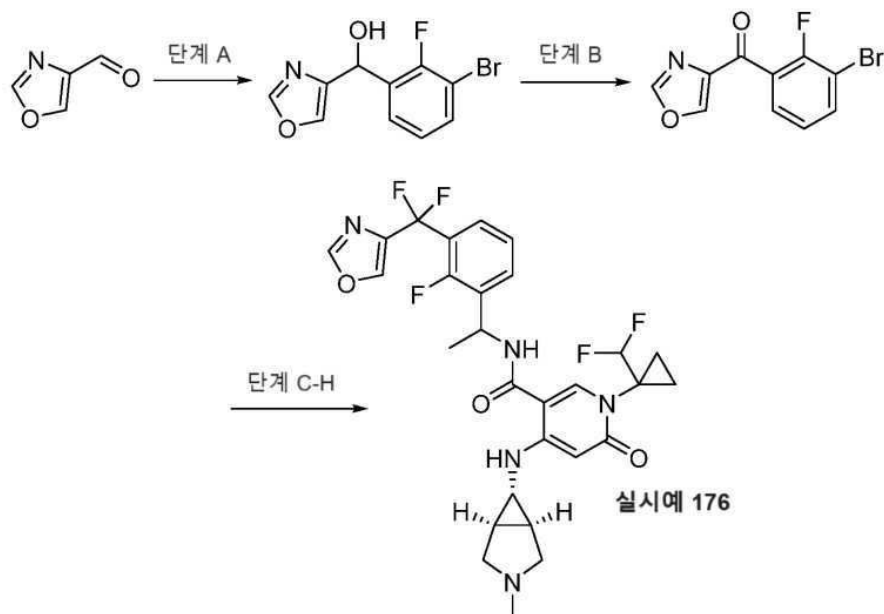


[0899]

[0900]

단계 A: N-메톡시-N-메틸이소코틴아미드

- [0901] DCM(500 mL) 중 이소니코틴산(30 g, 243.69 mmol) 및 N,0-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(26.15 g, 268.05 mmol)의 교반된 용액에 HATU(101.92 g, 268.05 mmol) 및 DIPEA(94.48 g, 731.06 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물(500 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 CHCl₃/i-PrOH(3/1, 3 x 500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-100% EA/PE)로 정제하여 표제 화합물(30 g, 74% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 167.10 [M+H]⁺.
- [0902] 단계 B: (3-브로모-2-플루오로페닐)(피리딘-4-일)메탄온
- [0903] THF(1000 mL) 중 1,3-디브로모-2-플루오로-벤젠(38.20 g, 150.44 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 n-부틸리튬(60.2 mL, 150.44 mmol, THF 중 2.5 M)을 N₂ 분위기 하의 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 15분 동안 교반한 후, THF 중 N-메톡시-N-메틸이소니코틴아미드(25 g, 150.44 mmol)를 N₂ 분위기 하의 -78℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물(500 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 1000 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-30% EA/PE)로 정제하여 표제 화합물(25 g, 59% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 279.85, 281.85 [M+H]⁺.
- [0904] 단계 C: 4-((3-브로모-2-플루오로페닐)디플루오로메틸)피리딘
- [0905] DCM(100 mL) 중 (3-브로모-2-플루오로-페닐)-(4-피리딜)메탄온(25 g, 89.26 mmol)의 용액에 DAST(122.00 g, 756.87 mmol)를 N₂ 분위기 하의 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 얼음물(500 mL)에 서서히 부었다. NaHCO₃를 이용하여 용액의 pH를 6~7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 1000 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-30% EA/PE)로 정제하여 표제 화합물(16 g, 59% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 301.85, 303.85 [M+H]⁺.
- [0906] 단계 D-F: 1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드
- [0907] 단계 D-F를 4-((3-브로모-2-플루오로페닐)디플루오로메틸)피리딘으로 출발하여 실시예 165 및 166 단계 A-C에 기재된 바와 유사한 절차를 통해 실행하였다. MS obsd. (ESI⁺): 267.15 [M+H]⁺.
- [0908] 단계 G-I: N-((R)-1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((S)-1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 174 및 175, 거울상이성질체는 지정되지 않음)
- [0909] 단계 G-I를 1-(3-(디플루오로(피리딘-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에탄-1-아민 하이드로클로라이드로 출발하여, 실시예 160 단계 A-C에 기재된 바와 유사한 절차를 통해 실행하였다. 라세미 혼합물을 SFC Regis (R,R)Whelk-01(25*250mm,10um), CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH 중 7M)] = 70/30으로 정제하여 표제 화합물을 생성하였다.
- [0910] 실시예 174: MS obsd (ESI⁺): 588.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)Whelk-01 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.6분
- [0911] 실시예 175: MS obsd (ESI⁺): 588.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)Whelk-01 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.9분
- [0912] **실시예 176:** N-(1-(3-(디플루오로(옥사졸-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0913]

[0914]

단계 A: (3-브로모-2-플루오로페닐)(옥사졸-4-일)메탄올

[0915]

1,3-디브로모-2-플루오로-벤젠(23.80 g, 93.74 mmol)을 THF(1.5 mL)에 용해시켰다. 이어서, n-부틸리튬(37.5 ml, 93.74 mmol, THF 중 2.5 M)을 혼합물에 -78℃에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 옥사졸-4-카르브알데히드(7 g, 72.11 mmol)를 혼합물에 -78℃에서 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O로 킨칭한 후 혼합물을 EtOAc(2*150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(1:3 EA/PE로 용리)로 정제하여 표제 화합물(5.5 g, 26% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+): 271.85, 273.85 [M+H]⁺.

[0916]

단계 B: (3-브로모-2-플루오로페닐)(옥사졸-4-일)메탄올

[0917]

(3-브로모-2-플루오로-페닐)-옥사졸-4-일-메탄올(300 mg, 1.10 mmol)을 DCM(50 ml)에 용해시켰다. 이어서, 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(1.17 g, 2.76 mmol)을 혼합물에 첨가하고 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(50 mL)로 킨칭한 후 혼합물을 EtOAc(2 x 150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE:EA= 11%)으로 정제하여 표제 화합물(250 mg, 71% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI+): 269.80, 271.80 [M+H]⁺.

[0918]

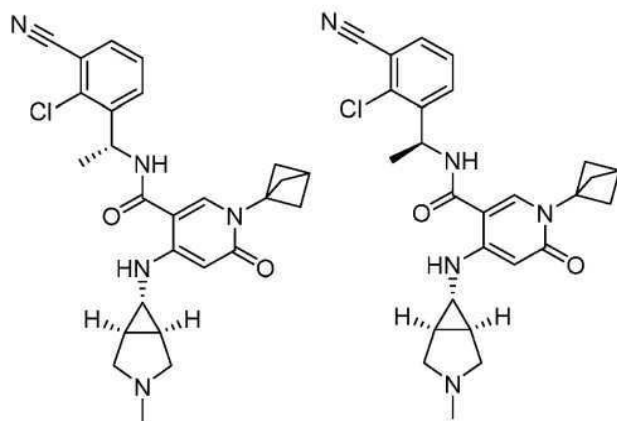
단계 C-H: N-(1-(3-(디플루오로(옥사졸-4-일)메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 176)

[0919]

실시예 176을 (3-브로모-2-플루오로페닐)(옥사졸-4-일)메탄올으로 출발하여 실시예 174 및 175 단계 C-I에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI+): 578.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (1H), 8.58 (1H), 8.55 (1H), 8.02 (1H), 7.95 (1H), 7.62 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 6.23 (1H), 5.35 (1H), 5.24 (1H), 3.00 (2H), 2.48 (1H), 2.26 (2H), 2.19 (3H), 1.50 (2H), 1.44 (3H), 1.37 - 1.21 (4H).

[0920]

실시예 177 및 178: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-클로로-3-시아노페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 177) 및 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((S)-1-(2-클로로-3-시아노페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 178)(입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 177 및 178

[0921]

[0922]

실시예 177 및 178을 3-브로모-2-클로로-벤조니트릴로 출발하고 라세미 tert-부틸설피나미드를 사용하여 실시예 161에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. 라세미 생성물을 SFC(Regis (R,R)Whelk-01(25 x 250mm, 10 μ m), CO₂/MeOH[0.2%NH₃(MeOH 중 7M)]=60/40으로 정제하여 표제 화합물을 생성하였다.

[0923]

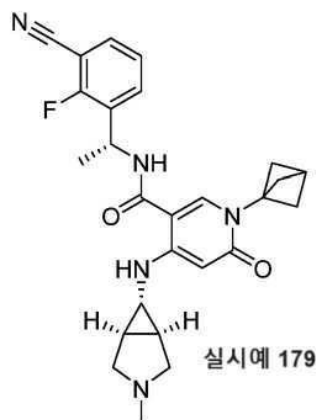
실시예 177: MS obsd (ESI⁺): 478.0 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)Whelk-01 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 2.3분

[0924]

실시예 178: MS obsd (ESI⁺): 478.0 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)Whelk-01 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.4분

[0925]

실시예 179: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-시아노-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



실시예 179

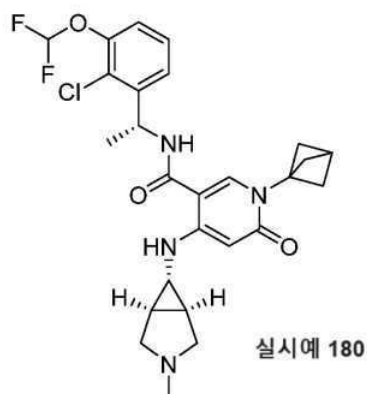
[0926]

[0927]

실시예 179를 3-브로모-2-플루오로-벤조니트릴로 출발하여 실시예 161에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 462.5 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (1H), 7.91 - 7.80 (3H), 7.76 (1H), 7.48 (1H), 5.35 (1H), 5.28 (1H), 3.11 (2H), 2.68 (1H), 2.55 (2H), 2.45 (2H), 2.36 (6H), 2.32 (2H), 1.61 (2H), 1.53 (3H).

[0928]

실시예 180: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-클로로-3-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



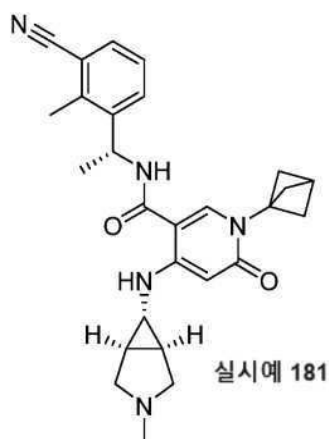
[0929]

[0930]

실시예 180을 1-브로모-2-클로로-3-(디플루오로메톡시)벤젠으로 출발하여 실시예 161에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI+): 519.7, 521.7 $[(M+H)^+]$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (1H), 7.78 (1H), 7.70 (1H), 7.50 - 7.11 (4H), 5.32 (2H), 3.00 (2H), 2.63 (1H), 2.46 (1H), 2.31 (6H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 1.50 (2H), 1.43 (3H).

[0931]

실시예 181: 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-시아노-2-메틸페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



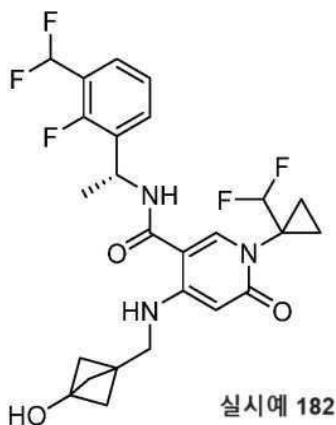
[0932]

[0933]

실시예 181을 (R)-3-(1-아미노에틸)-2-메틸벤조니트릴로 출발하여 실시예 160에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI+): 458.3 $[(M+H)^+]$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (1H), 7.77 (1H), 7.73 (1H), 7.67 (2H), 7.41 (1H), 5.29 (1H), 5.18 (1H), 3.20 (2H), 2.70 (1H), 2.62 (1H), 2.54 (5H), 2.42 (2H), 2.29 (6H), 1.67 (2H), 1.41 (3H).

[0934]

실시예 182: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3-하이드록시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



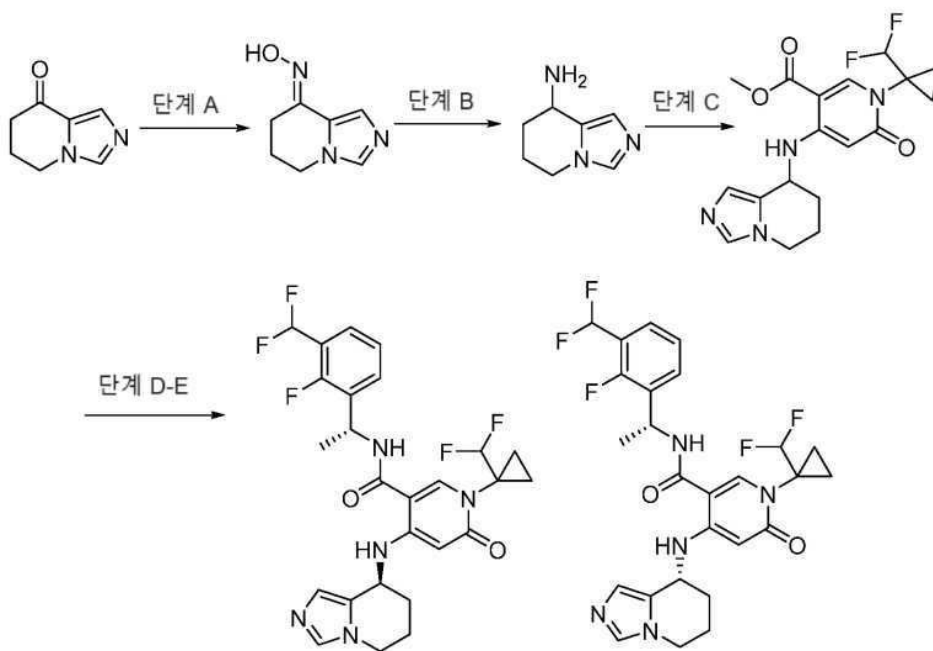
[0935]

[0936]

DMSO(3 mL) 중 (R)-5-((1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(300 mg, 0.55 mmol), 3-(아미노메틸)바이사이클로[1.1.1]헥탄-1-올; 하이드로클로라이드(122.7 mg, 0.82 mmol) 및 DIPEA(141 mg, 1.09 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 튜브에 밀봉하고 90℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(100% EA)로 정제하여 표제 화합물(18.74 mg, 7% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 512.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.81 (1H), 8.00 (1H), 7.92 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.40 - 6.07 (2H), 5.31 (1H), 5.16 (1H), 3.18 (2H), 1.66 (6H), 1.49 (3H), 1.32 (4H).

[0937]

실시예 183 및 **184**:
N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((S)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 183**) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((R)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 184**)(부분입체이성질체는 지정되지 않음).



실시예 183 및 184

[0938]

[0939]

단계 A: 6,7-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8(5H)-온 옥실

[0940] 에탄올(2 mL) 중 6,7-디하이드로-5H-이미다조[1,5-a]피리딘-8-온(110 mg, 0.8 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(62 mg, 0.88 mmol) 및 피리딘(192 mg, 2.42 mmol)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-15% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 65% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI^+): 152.2 [(M+H)+].

[0941] 단계 B: 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-아민

[0942] EtOH(15 mL) 중 6,7-디하이드로-5H-이미다조[1,5-a]피리딘-8-온 옥심(80 mg, 0.53 mmol)의 혼합물에 라니-Ni(Raney-Ni)(500 mg 습윤, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 분위기 하의 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 여액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물(100 mg, 미정제)을 생성하였다. MS obsd. (ESI^+): 138.2 [M+H]⁺

[0943] 단계 C: 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-((5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0944] DMSO(3 mL) 중 메틸 1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(160 mg, 0.41 mmol), 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-아민(84 mg, 0.61 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(158 mg, 1.23 mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고 물(80 mL x 3)로 세척하였다. 유기 상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EA/PE=1:1)로 정제하여 표제 화합물(55 mg, 35% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI^+): 379.4 [M+H]⁺

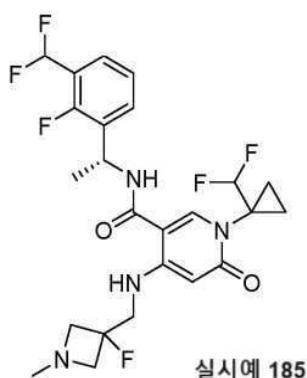
[0945] 단계 D-E: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((S)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(((R)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음).

[0946] 실시예 49 단계 D-E와 유사한 방식으로 합성하였다. 부분입체이성질체를 SFC(Regis (R,R)Whelk-01 (25*250mm,10um), CO_2/MeOH [0.2% NH_3 (MeOH 중 7M)]=60/40)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 생성하였다.

[0947] 실시예 183: MS obsd (ESI^+): 536.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)Whelk-01 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH_3), 온도 40℃) 체류 시간 = 2.7분

[0948] 실시예 184: MS obsd (ESI^+): 536.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)Whelk-01 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH_3), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.5분

[0949] 실시예 185: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((3-플루오로-1-메틸아제티딘-3-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드

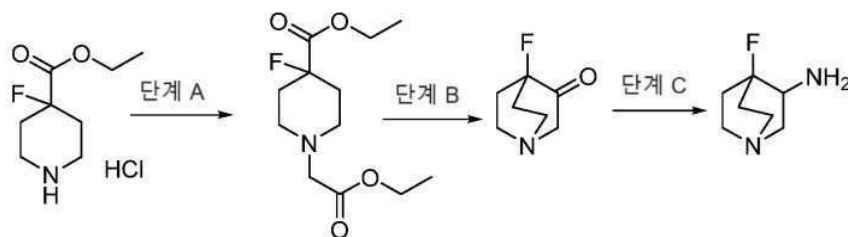


[0950]

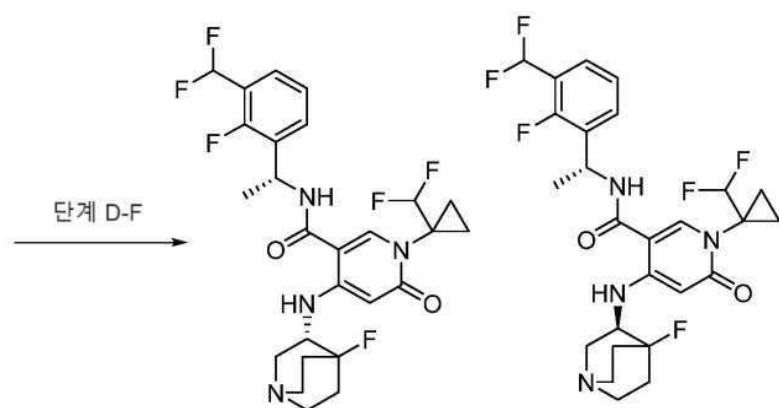
[0951] 실시예 185를 실시예 55에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI^+): 517.2 [(M+H)+]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.84 (1H), 8.24 (1H), 8.06 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H),

6.24 (1H), 5.36 (1H), 5.30 (1H), 3.51 (1H), 3.45 (1H), 3.36 (2H), 3.08 (1H), 3.02 (1H), 2.27 (3H), 1.48 (3H), 1.35 (4H).

[0952] 실시예 186 및 187:
N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-4-플루오로퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 186) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-4-플루오로퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 187)



[0953]



실시예 186 및 187

[0954]

[0955] 단계 A: 에틸 1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-4-플루오로피페리딘-4-카르복실레이트

[0956]

에틸 4-플루오로피페리딘-1-이움-4-카르복실레이트;클로라이드(2 g, 9.45 mmol) 및 세슘 카르보네이트(9.2 g, 28.35 mmol)를 THF(30 mL)에 실온에서 용해시켰다. 에틸 2-브로모아세테이트(2.4 g, 14.17 mmol, 1.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켰다. 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 컬럼(PE 중 EA(10-20%)로 용리됨)으로 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 97% 수율)을 수득하였다. MS obsd. (ESI⁺): 262.2 [(M+H)⁺].

[0957]

단계 B: 4-플루오로퀴누클리딘-3-온

[0958]

에틸 1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-4-플루오로피페리딘-4-카르복실레이트(2.4 g, 9.19 mmol)를 톨루엔(50 mL)에 용해시키고 포타슘 t-부톡사이드(2.6 g, 22.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 농축된 HCl(50 mL)로 추출하였다. 수성 추출물을 110℃로 16시간 동안 가열하여 탈카르복실화를 수행하였다. 수득된 용액을 실온으로 냉각시키고 pH = 13으로 염기성화하고, CH₂Cl₂(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(600 mg, 45% 수율)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.38 (2H), 3.08 (4H), 2.17 - 2.00 (4H).

[0959]

단계 C: 4-플루오로퀴누클리딘-3-아민

[0960]

4-플루오로퀴누클리딘-3-온(500 mg, 3.49 mmol)을 암모니아(MeOH 중 7 M, 15 mL)에 용해시키고, 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 Pd/C(424 mg, 3.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 H₂ 분위기 하의 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과시켰다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화

합물(300 mg, 미정제)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 - 3.28 (1H), 3.16 (1H), 3.10 - 2.96 (4H), 2.51 (1H), 2.20 (1H), 1.87 (1H), 1.69 - 1.53 (4H).

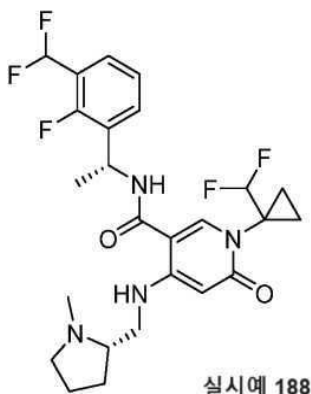
[0961] 단계 D-F: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-4-플루오로퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-4-플루오로퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[0962] 단계 D-F를 실시예 49 단계 C-E에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. 부분입체이성질체 혼합물을 카이랄 SFC: Daicel AD(25*250mm, 10 μm), CO_2/EtOH [0.5% NH_3 (MeOH 중 7M)]=80/20으로 정제하여 지정되지 않은 표제 화합물을 생성하였다.

[0963] 실시예 186: MS obsd (ESI $^+$): 543.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 μm , 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH (MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40 $^\circ\text{C}$) 체류 시간 = 1.2분

[0964] 실시예 187: MS obsd (ESI $^+$): 543.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 μm , 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH (MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40 $^\circ\text{C}$) 체류 시간 = 1.7분

[0965] 실시예 188: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0966]

[0967] 실시예 188을 실시예 55에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI $^+$): 513.4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (1H), 8.15 (1H), 7.98 (2H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.15 (1H), 6.23 (1H), 5.30 (1H), 5.20 (1H), 3.09 (1H), 2.99 (2H), 2.42 (1H), 2.22 (3H), 2.15 (1H), 1.85 (1H), 1.69- 1.57 (2H), 1.48 (4H), 1.34 (4H).

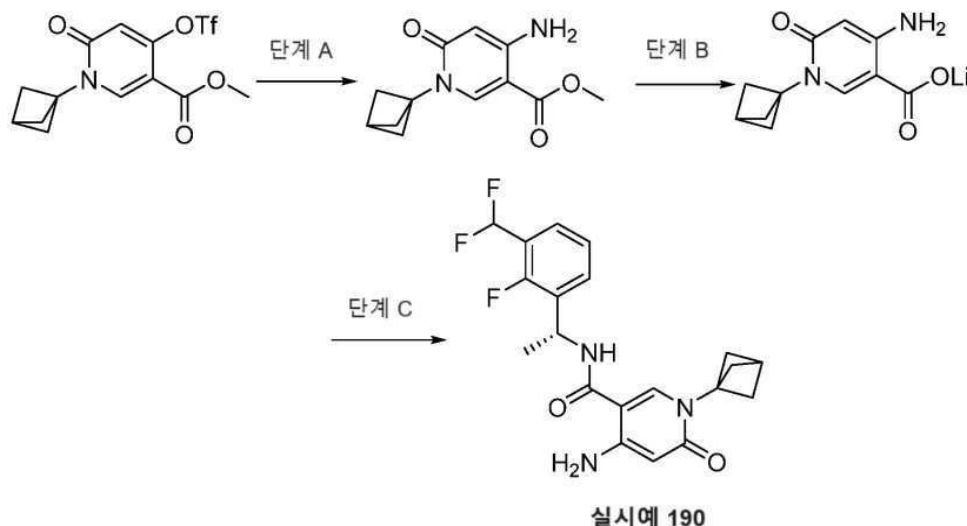
[0968] 실시예 189: (R)-4-((3-아미노바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)아미노)-1-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0969]

[0970] 실시예 189를 실시예 89에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 473.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.21 (1H), 8.24 (1H), 7.90 (1H), 7.70 (1H), 7.52 (1H), 7.36 (1H), 7.21 (1H), 5.34 - 5.23 (2H), 2.96 (2H), 2.61 (1H), 2.31 (6H), 1.97 (6H), 1.48 (3H).

[0971] **실시예 190:** (R)-4-아미노-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0972] 단계 A: 메틸 4-아미노-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[0974] (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-5-일)니코틴아미드(200 mg, 0.54 mmol) 및 암모니아(디옥산 중 0.4 M, 14 mL)의 혼합물을 90°C에서 30시간 동안 반응시켰다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(PE 중 0-80% EtOAc로 용리)로 정제하여 표제 화합물을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 235.3

[0975] 단계 B: 리튬 4-아미노-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

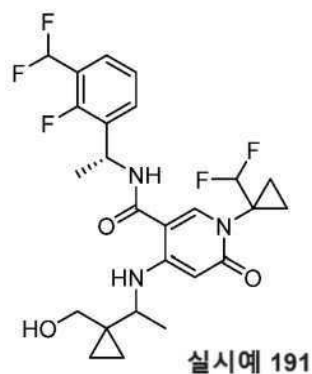
[0976] 메틸 4-아미노-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(110 mg, 469.58 μmol) 및 리튬 하이드록사이드(34 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 THF(5 mL) 및 H₂O(5 mL)의 혼합물에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 미정제 표제 화합물(150 mg, 미정제)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용한다. MS obsd. (ESI⁺): 221.3

[0977] 단계 C: (R)-4-아미노-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[0978] DMF(5 mL) 중 리튬 4-아미노-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(130 mg, 미정제), (1R)-1-[3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄아민;하이드로클로라이드(169 mg, 0.74 mmol) 및 DIPEA(223 mg, 1.72 mmol)의 용액에 HATU(262 mg, 0.69 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 수성 층을 분리하고 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0-10% MeOH로 용리)에 이어 분취용 HPLC(이동상: ACN-H₂O(10 mm NH₄HCO₃); 구배: 40-55%)로 정제하여 표제 화합물(184 mg)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 392.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.78 (1H), 7.71 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.71 (2H), 5.29 (1H), 5.22 (1H), 2.61 (1H), 2.29 (6H), 1.47 (3H).

[0979] **실시예 191:** N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-

((1-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)에틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[0980]

[0981]

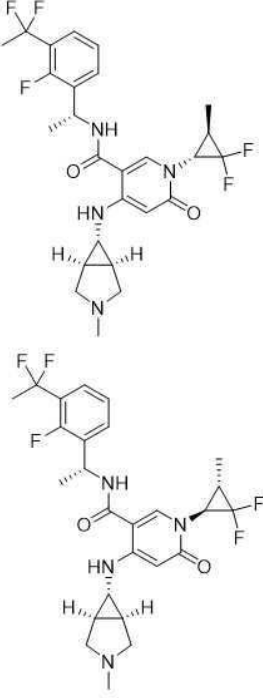
실시예 191을 실시예 49에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 514.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (1H), 8.08 (1H), 7.99 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.24 (1H), 5.30 (1H), 5.23 (1H), 4.70 (1H), 3.48 - 3.35 (2H), 3.17 (1H), 1.48 (3H), 1.34 (4H), 1.07 (3H), 0.38 - 0.24 (4H).

[0982]

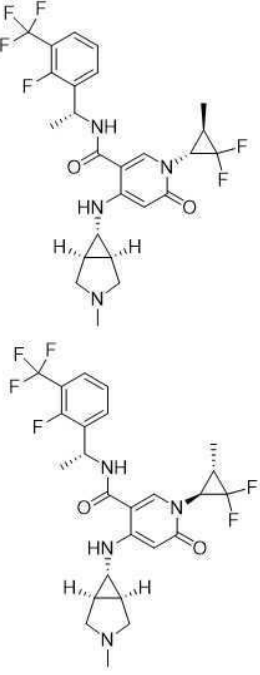
하기 실시예는 공지된 또는 상업적 시약으로 적절한 시약 대체를 사용하여 실시예 49 또는 실시예 92-154에 대해 기재된 유사한 방법에 따라 합성할 수 있다:

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	특성화
192		1-(2- 옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4- 일)-N-((R)-1-(3- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	MS obsd. (ESI ⁺): 503.3 [(M+H) ⁺]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.77 (1H), 7.80 (1H), 7.73 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.33 (1H), 5.26 (1H), 4.57 (1H), 3.76 (2H), 3.00 (2H), 2.48 (1H), 2.27 (2H), 2.23 (2H), 2.20 (3H), 2.13 (2H), 1.52 (2H), 1.46 (3H).
193 및 194		N-((R)-1-(3-시아노-2- 메틸페닐)에틸)-1-((1R,3R)-2,2- 디플루오로-3- 메틸사이클로프로필)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 N-((R)-1- (3-시아노-2-메틸페닐)에틸)-1- ((1S,3S)-2,2-디플루오로-3- 메틸사이클로프로필)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3-	실시예 193: MS obsd (ESI ⁺): 482.3 [M+H] ⁺ . 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH ₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분 실시예 194: MS obsd (ESI ⁺): 482.3 [M+H] ⁺ . 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC

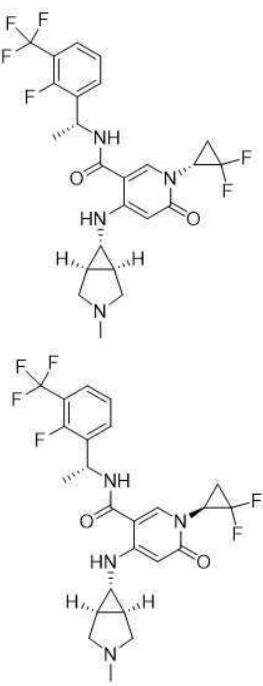
[0983]

		카르복스아미드(부분입체이성 질체는 지정되지 않음)	4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH3), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.0 분
195 및 196		1-((1R,3R)-2,2-디플루오로-3- 메틸사이클로프로필)-N-((R)-1- (3-(1,1-디플루오로에틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 1-((1S,3S)- 2,2-디플루오로-3- 메틸사이클로프로필)-N-((R)-1- (3-(1,1-디플루오로에틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드(부분입체이성 질체는 지정되지 않음)	<u>실시예 195:</u> MS obsd (ESI+): 525.8 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH3), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.6 분 <u>실시예 196:</u> MS obsd (ESI+): 525.8 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH3), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분

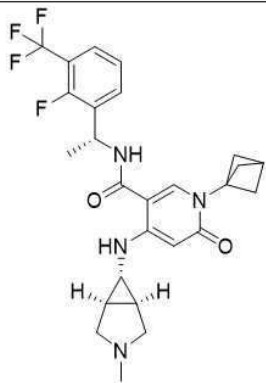
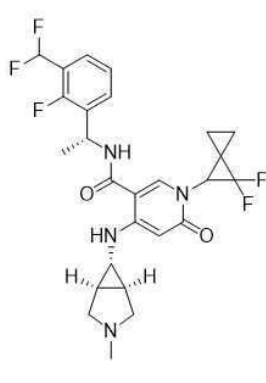
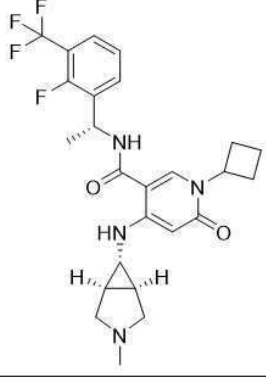
[0984]

197 및 198		1-((1R,3R)-2,2-디플루오로-3- 메틸사이클로프로필)-N-((R)-1- (2-플루오로-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 1-((1S,3S)- 2,2-디플루오로-3- 메틸사이클로프로필)-N-((R)-1- (2-플루오로-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드(부분입체이성 질체는 지정되지 않음)	실시예 197: MS obsd (ESI+): 529.0 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분 실시예 198: MS obsd (ESI+): 529.0 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.6 분
----------------------	--	---	--

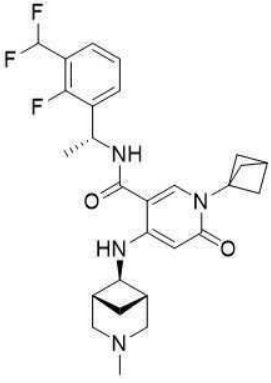
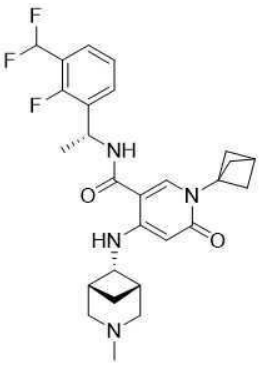
[0985]

199 및 200		1-((R)-2,2- 디플루오로사이클로프로필)-N- ((R)-1-(2-플루오로-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 1-((S)-2,2- 디플루오로사이클로프로필)-N- ((R)-1-(2-플루오로-3- (트리플루오로메틸)페닐)에틸)- 4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드(부분입체이성 질체는 지정되지 않음)	실시예 199: MS obsd (ESI+): 515.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.7 분 실시예 200: MS obsd (ESI+): 515.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.3 분
------------------	---	--	--

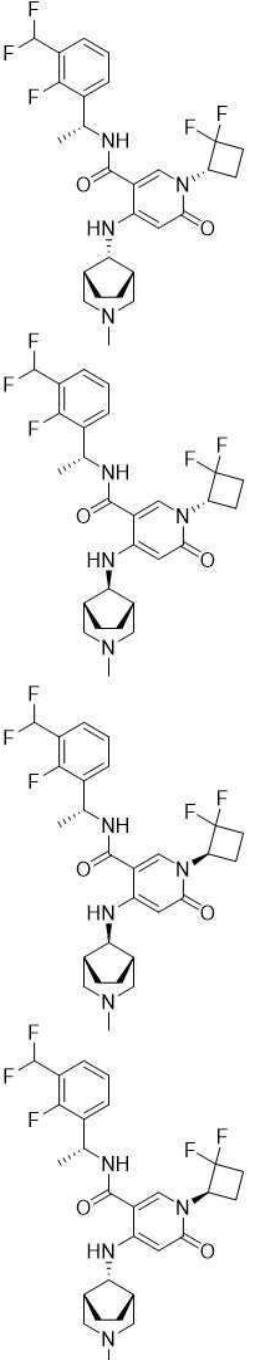
[0986]

205		1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd. (ESI ⁺): 505.7 [(M+H) ⁺]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (1H), 7.82 (2H), 7.74 (2H), 7.48 (1H), 5.33 (2H), 3.09 (2H), 2.69 (1H), 2.54 (1H), 2.38 (1H), 2.36 (6H), 2.30 (3H), 1.58 (2H), 1.54 (3H).
206		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(2,2-디플루오로스피로[2.2]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd. (ESI ⁺): 523.3 [(M+H) ⁺]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (1H), 8.26 (1H), 7.94 (1H), 7.69 (1H), 7.51 (1H), 7.35 (1H), 7.20 (1H), 5.38 (1H), 5.28 (1H), 4.22 (1H), 3.32 (1H), 3.01 (2H), 2.53 (2H), 2.22 (3H), 1.74 (1H), 1.62 - 1.44 (6H), 1.31 (2H).
207		1-사이클로부틸-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd. (ESI ⁺): 493.3 [(M+H) ⁺]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.27 (1H), 8.31 (1H), 7.90 (2H), 7.66 (1H), 7.41 (1H), 5.35 (1H), 5.30 (1H), 5.00 (1H), 3.01 (2H), 2.53 (1H), 2.45 (3H), 2.22 (6H), 1.82 - 1.68 (2H), 1.51 (5H).

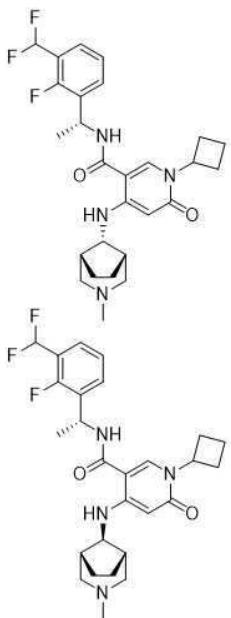
[0989]

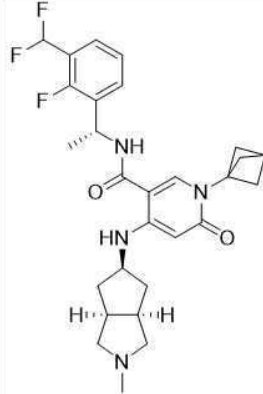
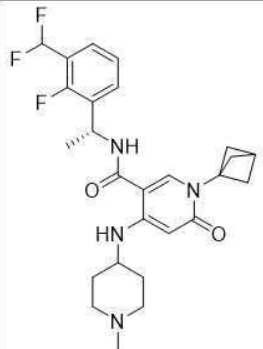
208		1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd. (ESI⁺): 501.4 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (1H), 8.12 (1H), 7.78 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 5.30 (1H), 4.80 (1H), 3.17 (1H), 2.99 (2H), 2.82 – 2.67 (2H), 2.62 (1H), 2.29 (9H), 2.26 (2H), 2.08 (1H), 1.68 (1H), 1.48 (3H).
209		1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd. (ESI⁺): 501.8 [(M+H)⁺]. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (1H), 7.57 (1H), 7.51 (1H), 7.29 (1H), 7.00 (1H), 5.42 (1H), 5.36 (1H), 3.84 (1H), 3.56 (2H), 3.00 (2H), 2.75 (2H), 2.64 (4H), 2.39 (6H), 2.09 (1H), 1.80 (1H), 1.58 (3H).

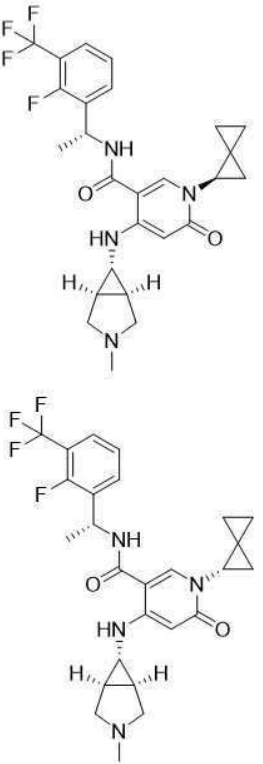
[0990]

210, 211, 212, 213		1-((S)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸-4- (((1R,5S,8r)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드, 1-((S)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸-4- (((1R,5S,8s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드, 1-((R)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸-4- (((1R,5S,8s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드, 및 1-((R)-2,2- 디플루오로사이클로부틸)-N- (R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸-4-	실시예 210: MS obsd (ESI+): 539.8 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.8 분 실시예 211: MS obsd (ESI+): 539.8 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: 실시예 210 과 동일한 조건 체류 시간 = 1.0 분 실시예 212: MS obsd (ESI+): 539.8 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: 실시예 210 과 동일한 조건 체류 시간 = 1.6 분 실시예 213: MS obsd (ESI+): 539.8 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: 실시예 210 과
-------------------------------	--	--	---

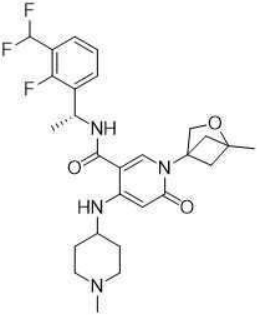
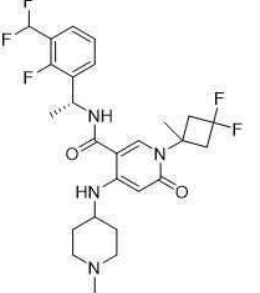
[0991]

		(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	동일한 조건 체류 시간 = 3.4 분
214 및 215		1-사이클로부틸-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 1-사이클로부틸-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	실시예 214: MS obsd (ESI+): 503.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (1H), 7.53 (2H), 7.28 (1H), 7.00 (1H), 5.47 (1H), 5.37 (1H), 4.99 (1H), 3.34 (1H), 2.83 (2H), 2.50 – 2.13 (11H), 1.88 (2H), 1.73 (4H), 1.57 (3H). 실시예 215: MS obsd (ESI+): 503.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (1H), 7.59 (1H), 7.51 (1H), 7.29 (1H), 7.01 (1H), 5.46 (1H), 5.42 (1H), 4.98 (1H), 3.45 (1H), 2.55 (2H), 2.47 – 2.27 (6H), 2.27 – 2.10 (5H), 1.94 – 1.74 (6H), 1.59 (3H).

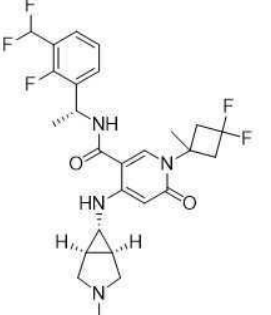
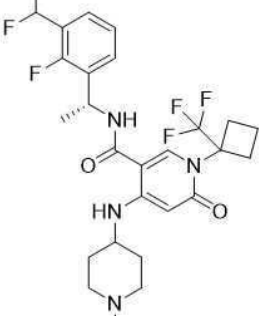
216		1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-메틸옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 515.5 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.85 (1H), 7.88 (1H), 7.71 (1H), 7.62 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.28 (1H), 5.17 (1H), 3.57 (1H), 2.65 – 2.51 (6H), 2.35 – 2.15 (12H), 1.46 (3H), 1.28 – 1.10 (2H).
217		(R)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 489.4 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (1H), 7.73 (2H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.28 (1H), 5.14 (1H), 3.21 (2H), 2.61 (1H), 2.54 (1H), 2.28 (6H), 2.13 (3H), 2.06 (2H), 1.82 (2H), 1.47 (3H), 1.35 (2H).

218 및 219		N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	실시예 218: MS obsd (ESI+): 505.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.7 분 실시예 219: MS obsd (ESI+): 505.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.4 분
----------------------	--	---	---

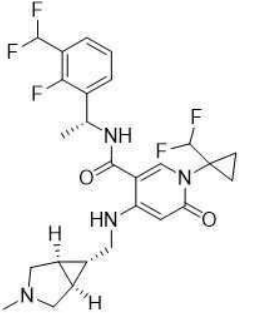
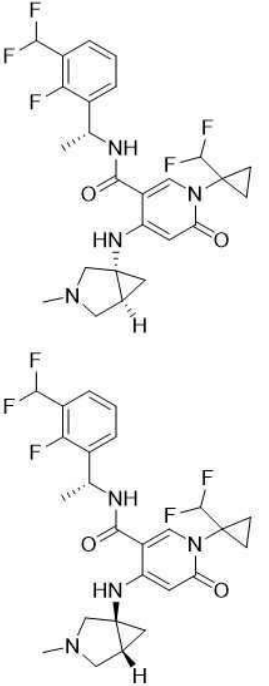
[0994]

220		(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-메틸-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI⁺): 519.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 9.28 – 9.19 (2H), 8.61 (1H), 7.72 – 7.68 (1H), 7.58 – 7.54 (1H), 7.38 – 7.10 (2H), 6.70 (1H), 5.35 (1H), 5.26 (1H), 5.12 (2H), 3.61 (1H), 2.92 (2H), 2.59 (2H), 2.36 (2H), 2.21 – 2.06 (5H), 1.84 (2H), 1.56 (3H), 1.45 (5H).
221		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI⁺): 513.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.77 (1H), 7.92 (1H), 7.85 (1H), 7.62 – 7.48 (2H), 7.36 – 7.06 (2H), 6.23 (1H), 5.28 (1H), 5.17 (s, 1H), 3.07 – 2.93 (2H), 2.88 (1H), 2.33 (1H), 2.21 (3H), 2.07 (1H), 1.76 (1H), 1.55 – 1.21 (10H).
222		(R)-1-(3,3-디플루오로-1-메틸사이클로부틸)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI⁺): 527.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.75 (1H), 7.82 (1H), 7.74 (1H), 7.64 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.28 (1H), 5.22 (1H), 3.27 – 3.12 (3H), 2.93 (2H), 2.78 – 2.60 (2H), 2.30 – 2.06 (5H), 1.79 (2H), 1.59 (3H), 1.48 (3H), 1.45 – 1.30 (2H).

[0995]

223		(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로펜틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 559.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.88 (1H), 7.83 (1H), 7.64 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.29 (1H), 5.18 (1H), 3.23 (2H), 3.17 (1H), 2.81 (2H), 2.13 (3H), 2.08 (2H), 2.04 (1H), 1.81 (3H), 1.75 (4H), 1.48 (3H), 1.41 – 1.30 (2H).
224		1-(3,3-디플루오로-1-메틸사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 525.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.73 (1H), 7.81 (1H), 7.69 (1H), 7.62 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.35 (1H), 5.25 (1H), 3.30 – 3.15 (2H), 3.05 – 2.87 (4H), 2.47 (1H), 2.40 – 2.24 (2H), 2.21 (3H), 1.60 (3H), 1.53 – 1.44 (5H).
225		(R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 545.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.85 (1H), 7.79 (1H), 7.66 (1H), 7.59 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.33-5.26 (1H), 5.17 (1H), 3.23 (1H), 2.90 (2H), 2.80– 2.69 (2H), 2.54 (2H), 2.13 (3H), 2.10-1.82 (6H), 1.48 (3H), 1.39-1.32 (2H).

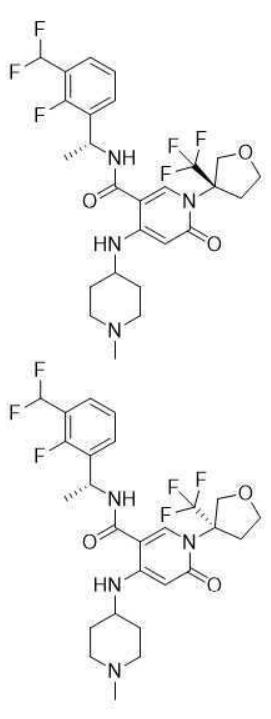
[0996]

226		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 525.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.81 (1H), 8.01 (1H), 7.97 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.24 (1H), 5.31 (1H), 5.14 (1H), 2.94 – 2.74 (4H), 2.16 (5H), 1.49 (3H), 1.41 – 1.20 (m, 7H).
227 및 228		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((((1R,5S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((((1S,5R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(지정되지 않은 부분입체이성질체)	실시예 227: MS obsd (ESI+): 511.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.6 분 실시예 228: MS obsd (ESI+): 511.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도

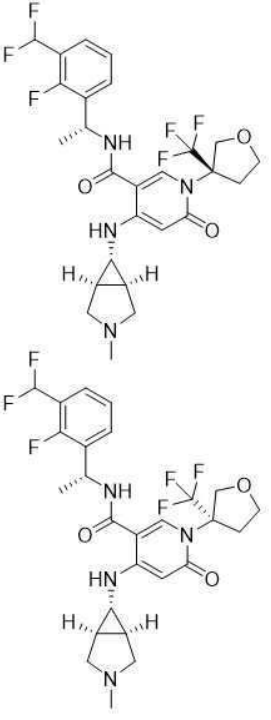
[0997]

			40°C) 체류 시간 = 2.3 분
229		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탈)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1S,3S)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 513.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 8.02 (1H), 7.53 (2H), 7.28 (1H), 7.00 (1H), 6.14 (1H), 5.38 (1H), 5.31 (1H), 3.60 (1H), 2.68 (3H), 2.19 (6H), 1.72 (2H), 1.56 (3H), 1.44 (2H), 1.32 (2H).
230		(R)-1-(1-(1,1-디플루오로에탈)사이클로프로필)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탈)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 527.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (1H), 8.04 (1H), 7.94 (1H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.38 – 5.24 (1H), 5.20 (1H), 3.23 (1H), 2.57 (2H), 2.13 (3H), 2.05 (2H), 1.80 (2H), 1.60 (3H), 1.48 (3H), 1.42 – 1.27 (6H).
231		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에탈)-1-(6,6-디플루오로스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-	MS obsd (ESI+): 551.5 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.76 (1H), 7.92 (1H), 7.74 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.34 (1H), 7.20 (1H), 5.36 (1H), 5.27 (1H), 4.80 (1H), 2.99 (2H), 2.78 (2H), 2.65 (2H), 2.55 (3H).

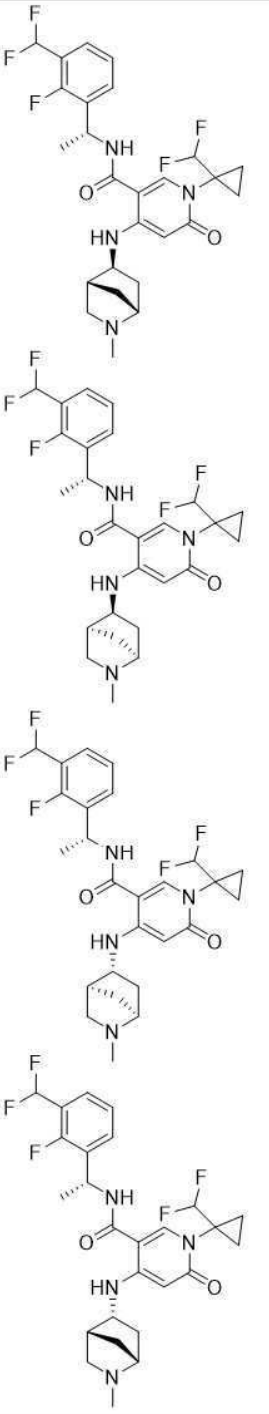
[0998]

		디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드	2.46 (2H), 2.27 (2H), 2.19 (3H), 1.48 (5H).
232 및 233		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)- 2-플루오로페닐)에틸)-4-((1- 메틸피페리딘-4-일)아미노)-6- 옥소-1-((S)-3- (트리플루오로메틸)테트라하이드로 피루란-3-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 N-((R)-1- (3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4-((1- 메틸피페리딘-4-일)아미노)-6- 옥소-1-((R)-3- (트리플루오로메틸)테트라하이드로 피루란-3-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드(지정되지 않은 부분입체이성질체)	<u>실시예 232:</u> MS obsd (ESI+): 561.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: YMC 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.9 분 <u>실시예 233:</u> MS obsd (ESI+): 561.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: YMC 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: IPA(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.4 분

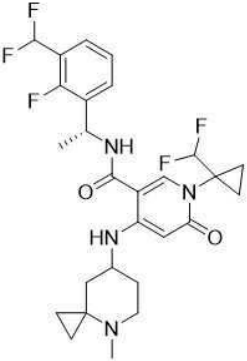
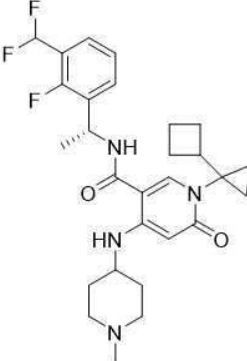
[0999]

234 및 235		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((S)-3-(트리플루오로메틸)테트라하이드로푸란-3-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1-((R)-3-(트리플루오로메틸)테트라하이드로푸란-3-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	실시예 234: MS obsd (ESI+): 559.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.5 분 실시예 235: MS obsd (ESI+): 559.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.1 분
----------------------	--	---	--

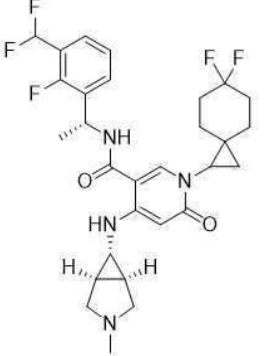
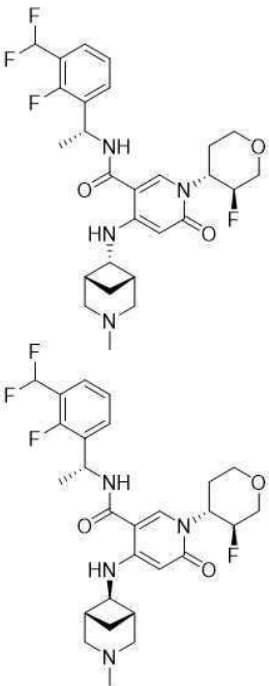
[1000]

236, 237, 238, 239		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,4R,5S)-2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드, N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1S,4S,5S)-2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드, N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1S,4S,5R)-2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드, 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,4R,5R)-2-메틸-2-	실시예 236: MS obsd (ESI+): 525.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK IG-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.6 분 실시예 237: MS obsd (ESI+): 525.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: 실시예 236 과 동일한 조건 체류 시간 = 1.8 분 실시예 238: MS obsd (ESI+): 525.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: 실시예 236 과 동일한 조건 체류 시간 = 2.4 분 실시예 239: MS obsd (ESI+): 525.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: 실시예 236 과
-------------------------------	--	---	---

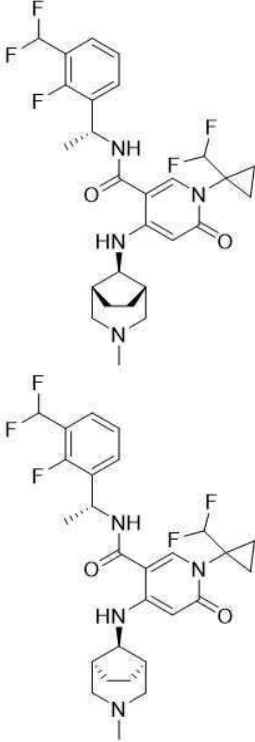
[1001]

		아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	동일한 조건 체류 시간 = 3.1 분
240		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 539.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.80 (1H), 8.08 (1H), 8.03 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.37 – 7.07 (2H), 6.23 (1H), 5.30 (1H), 5.18 (1H), 3.42 (1H), 2.86 – 2.68 (2H), 2.24 (3H), 1.68 – 1.59 (2H), 1.55 – 1.42 (4H), 1.38 – 1.15 (5H), 0.46 (2H), 0.32 (2H).
241		(R)-1-(1-사이클로부틸사이클로프로필)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 517.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.71 (1H), 8.04 (1H), 7.89 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.29 (1H), 5.16 (1H), 3.17 (1H), 2.85 (1H), 2.54 (2H), 2.12 (3H), 2.06 (2H), 1.87 – 1.56 (8H), 1.48 (3H), 1.39 – 1.26 (2H), 0.98 (4H)

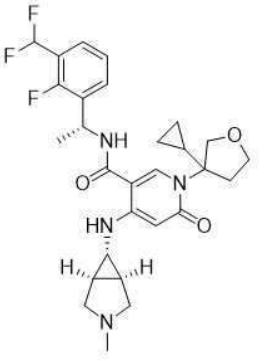
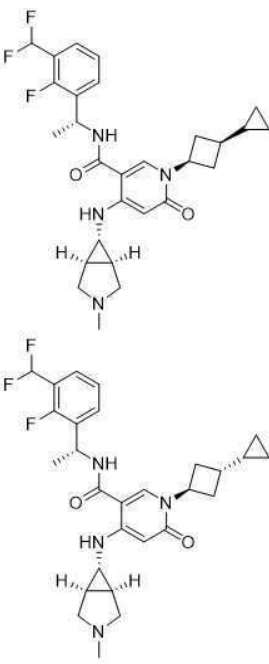
[1002]

242		N-((R)-1-(3-(difluoromethyl)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(6,6-디플루오로스피로[2.5]옥탄-1-일)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 565.4 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.77 (1H), 7.92 (1H), 7.87 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.20 (1H), 5.42 (1H), 5.25 (1H), 3.17 (1H), 3.01 (2H), 2.48 (2H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 1.98-1.31 (12H), 1.19 (1H), 1.01 (1H).
243 및 244		N-((R)-1-(3-(difluoromethyl)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6R)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(difluoromethyl)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((3S,4R)-3-플루오로테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	실시예 243: MS obsd (ESI+): 537.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.7 분 실시예 244: MS obsd (ESI+): 537.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃),

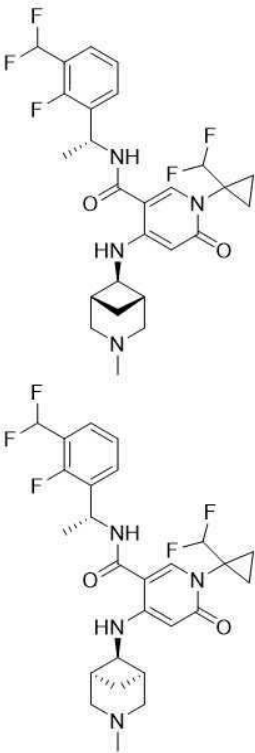
[1003]

			온도 40°C) 체류 시간 = 1.2 분
245 및 246		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	<u>실시예 245:</u> MS obsd (ESI+): 539.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.84 (1H), 8.46 (1H), 8.03 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.34 (1H), 5.24 (1H), 3.35 (1H), 2.37 (2H), 2.14 – 2.05 (4H), 2.03 (3H), 1.67 (4H), 1.50 (3H), 1.34 (4H). <u>실시예 246:</u> MS obsd (ESI+): 539.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.81 (1H), 8.05 (1H), 7.99 (1H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.34 (1H), 7.22 (1H), 6.24 (1H), 5.29 (1H), 5.21 (1H), 3.20 (1H), 2.66 – 2.54 (2H), 2.21 – 2.03 (7H), 1.61 (2H), 1.49 (5H), 1.34 (4H).

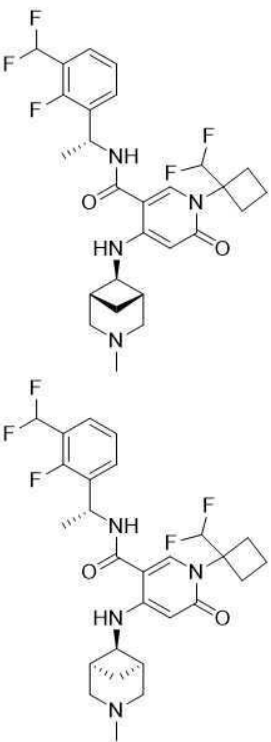
[1004]

247		1-(3-사이클로프로필테트라하이드로푸란-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드	MS obsd (ESI+): 531.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.75 (1H), 7.80 (1H), 7.67 (1H), 7.59 (1H), 7.52 (1H), 7.38 – 7.07 (2H), 5.34 (1H), 5.27 (1H), 4.27 (1H), 3.90 – 3.74 (3H), 2.99 (2H), 2.47 (1H), 2.39 (2H), 2.27 (2H), 2.19 (3H), 1.61 – 1.43 (6H), 0.62–0.37 (4H).
248 및 249		1-((1s,3S)-3-사이클로프로필사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 1-((1r,3R)-3-사이클로프로필사이클로부틸)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	실시예 248: MS obsd (ESI+): 515.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 9.07 (1H), 8.22 (1H), 7.87 (1H), 7.71 (1H), 7.51 (1H), 7.34 (1H), 7.15 (1H), 5.35 (1H), 5.29 (1H), 5.12 (1H), 2.99 (2H), 2.57 (2H), 2.46 (1H), 2.26 (2H), 2.19 (3H), 2.07 (2H), 1.93 (1H), 1.57 – 1.42 (5H), 1.06 (1H), 0.49 (2H), 0.20 – 0.09 (2H). 실시예 249: MS obsd (ESI+): 515.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.85 (1H), 7.91 (1H), 7.69 (1H), 7.63 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.15 (1H), 5.35 (1H), 5.28 (1H), 4.65 (1H), 2.99 (2H),

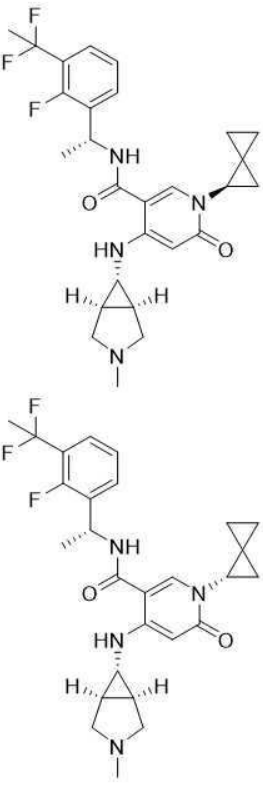
[1005]

			2.46 (1H), 2.37 (2H), 2.27 (2H), 2.19 (3H), 2.05 – 1.91 (2H), 1.74 (1H), 1.48 (5H), 0.87 (1H), 0.41 (2H), 0.17 – 0.13 (2H).
250 및 251		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	실시예 250: MS obsd (ESI+): 525.5 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.83 (1H), 8.39 (1H), 8.09 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.37 (1H), 7.21 (1H), 6.23 (1H), 5.33 (1H), 4.87 (1H), 3.17 (1H), 2.97 (2H), 2.72 (2H), 2.35 – 2.20 (5H), 2.07 (1H), 1.67 (1H), 1.49 (3H), 1.41 – 1.22 (4H). 실시예 251: MS obsd (ESI+): 525.5 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.80 (1H), 8.30 (1H), 7.98 (1H), 7.62 (1H), 7.52 (1H), 7.36 (1H), 7.21 (1H), 6.23 (1H), 5.38-5.27 (1H), 5.22 (1H), 3.61 (1H), 2.83 (2H), 2.40 (2H), 2.07 (3H), 1.70 – 1.58 (2H), 1.50 (3H), 1.33 (4H).

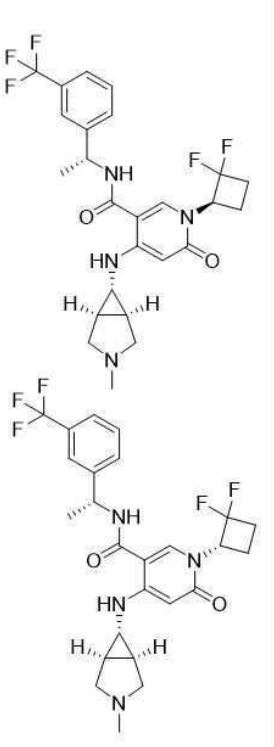
[1006]

252 및 253		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로부틸)-4-(((1R,5S,6r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	<u>실시예 252:</u> MS obsd (ESI+): 539.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.92 (1H), 8.28 (1H), 7.80 (1H), 7.62 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.22 (1H), 6.36 (1H), 5.33 (1H), 4.85 (1H), 3.17 (1H), 2.99 (1H), 2.96 (1H), 2.71 (2H), 2.65 (4H), 2.31 (3H), 2.27 (2H), 2.07 (1H), 1.95 – 1.79 (2H), 1.68 (1H), 1.49 (3H). <u>실시예 253:</u> MS obsd (ESI+): 539.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8.89 (1H), 8.20 (1H), 7.70 (1H), 7.62 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.35 (1H), 5.32 (1H), 5.21 (1H), 3.62 (1H), 2.91 – 2.78 (2H), 2.74 – 2.58 (4H), 2.45 (1H), 2.36 (1H), 2.08 (3H), 1.87 (2H), 1.64 (2H), 1.49 (3H).
----------------------	--	---	--

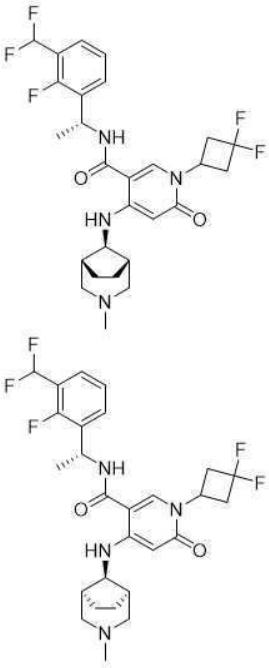
[1007]

254 및 255		N-((R)-1-(3-(1,1- 디플루오로에틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1-((R)- 스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 N-((R)-1- (3-(1,1-디플루오로에틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,6s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6- 일)아미노)-6-옥소-1-((S)- 스피로[2.2]펜탄-1-일)-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드(부분입체이성 질체는 지정되지 않음)	<u>실시예 254:</u> MS obsd (ESI+): 501.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.7 분 <u>실시예 255:</u> MS obsd (ESI+): 501.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AD-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.6 분
----------------------	--	--	--

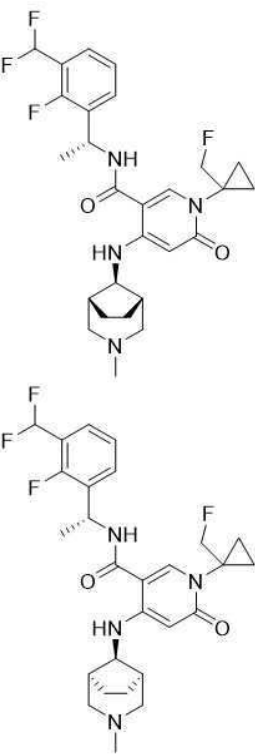
[1008]

256 및 257		1-((R)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 1-((S)-2,2-디플루오로사이클로부틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-N-((R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	<u>실시예 256:</u> MS obsd (ESI⁺): 511.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.1 분 <u>실시예 257:</u> MS obsd (ESI⁺): 511.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OD-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.8 분
-----------	--	---	---

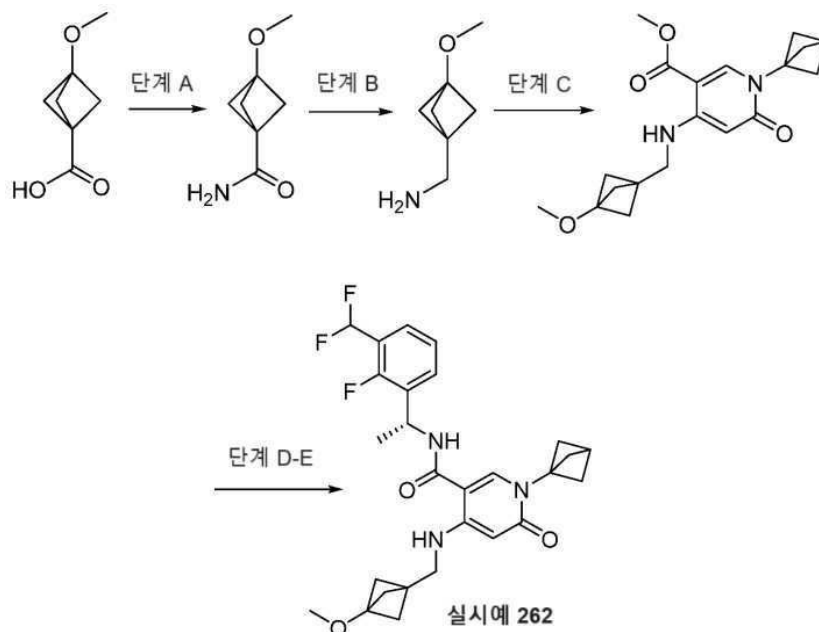
[1009]

258 및 259		1-(3,3- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,8r)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드 및 1-(3,3- 디플루오로사이클로부틸)-N- ((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐)에틸)-4- (((1R,5S,8s)-3-메틸-3- 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8- 일)아미노)-6-옥소-1,6- 디하이드로피리딘-3- 카르복스아미드(부분입체이성 질체는 지정되지 않음)	<u>실시예 258:</u> MS obsd (ESI⁺): 539.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.8 분 <u>실시예 259:</u> MS obsd (ESI⁺): 539.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.3 분
----------------------	---	--	--

[1010]

260 및 261		N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(3-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8r)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(3-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(부분입체이성질체는 지정되지 않음)	실시예 260: MS obsd (ESI+): 521.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.0 분 실시예 261 MS obsd (ESI+): 521.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.4 분
------------------	--	---	--

실시예 262: (R)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



단계 A: 3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복스아미드

SOCl₂(5 mL) 중 3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(500 mg, 3.52 mmol)의 혼합물을 50°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물에 암모늄 하이드록사이드(5

mL)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 표적 화합물(391 mg, 미정제)을 생성하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS obsd (ESI⁺): 142.3 [M+H]⁺.

[1016] 단계 B: (3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메탄아민

[1017] 1M BH₃-THF(5 mL) 중 3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복사미드(391 mg, 미정제)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 얼음물(10 mL)을 혼합물에 적가하고 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 미정제 표적 화합물(236 mg)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 128.3 [M+H]⁺.

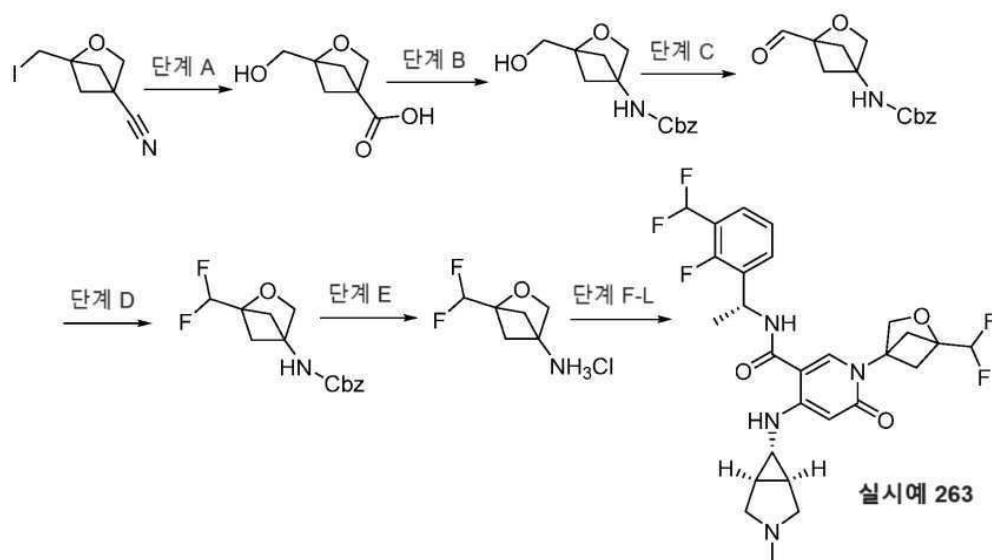
[1018] 단계 C: 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[1019] DMSO(2 mL) 중 (3-메톡시-1-바이사이클로[1.1.1]펜타닐)메탄아민(203 mg, 미정제) 및 메틸 1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-옥소-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트(451 mg, 1.23 mmol)의 혼합물에 triethylamine(373 mg, 3.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM(3 x 80 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 물(3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0~5% MeOH로 용리됨)로 정제하여 표적 화합물(127 mg, 30% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 345.3 [M+H]⁺.

[1020] 단계 D-E: (R)-1-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((3-메톡시바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)메틸)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 263)

[1021] 단계 D-E를 실시예 62에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 502.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (1H), 7.71 (1H), 7.67 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.29 (1H), 5.12 (1H), 3.24 (2H), 3.15 (3H), 2.61 (1H), 2.29 (6H), 1.70 (6H), 1.47 (3H).

[1022] 실시예 263: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[1023]

[1024] 단계 A: 1-(하이드록시메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-카르복실산

[1025] DMSO(30 mL) 중 Angew. Chem. 2020, 59, 7161-7167의 방법에 따라 제조된, 1-(요오도메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-카르보닐트릴(3 g, 12.05 mmol)의 용액에 KOAc(1.77 g, 18.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고 MTBE(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 그 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 THF(30 mL)에 용해시키고 혼합물에 H₂O(5 mL) 중 LiOH(899 mg, 37.5 mmol)를 부분으로 주변 온도

에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 잔류물을 물(50 mL)로 희석한 후, HCl(1M)을 이용하여 pH 5~6으로 조정하였다. 생성된 용액을 EA(3x40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0~100% EA/PE로 용리됨)로 정제하여 표제 화합물을 생성하였다. GCMS (ES, m/z): 158.1 [M].

[1026] 단계 B: 벤질 (1-(하이드록시메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)카르바메이트

[1027] 무수 BnOH(16 mL) 중 1-(하이드록시메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-카르복실산(1.58 g, 9.99 mmol)의 용액에 (PhO)₂PON₃(4.12 g, 14.99 mmol) 및 Et₃N(2.02 g, 19.98 mmol)을 N₂ 분위기 하에서 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(20 mL)을 첨가한 후 소듐 바이카르보네이트를 이용하여 pH 6~7로 조정하였다. 용액을 EA(3x40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 하기 조건으로 역상 플래시로 정제하였다: C18, 120 g, 20~45 μm, 100 Å; 이동상, CH₃CN:H₂O(0.05% TFA) = 40분 내에 20%에서 70%로 증가. 동결건조시켜 표제 화합물(600 mg, 22% 수율)을 백색 고체로 생성하였다. GCMS (ES, m/z): 263.3 [M].

[1028] 단계 C: 벤질 (1-포르밀-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)카르바메이트

[1029] DCM(40 mL) 중 벤질 (1-(하이드록시메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)카르바메이트(3 g, 11.39 mmol)의 교반된 혼합물에 테스-마틴 페리옥시디난(9.67 g, 22.79 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM(2x100 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(3.6 g, 13.78 mmol, 미정제). MS obsd (ESI⁺): 262.1 [M+H]⁺.

[1030] 단계 D: 벤질 (1-(디플루오로메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)카르바메이트

[1031] DCM(50 mL) 중 벤질 (1-포르밀-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)카르바메이트(3.6 g, 미정제)의 교반된 혼합물에 DAST(6.66 g, 41.34 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM(2x 200 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 하기 조건으로 역상 플래시로 정제하였다: C18, 330 g, 20~45 μm, 100 Å; 이동상, CH₃CN:H₂O(0.05% NH₄HCO₃) = 35분 내에 10%에서 60%로 증가. 동결건조시켜 표제 화합물(500 mg)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 284.1 [M+H]⁺.

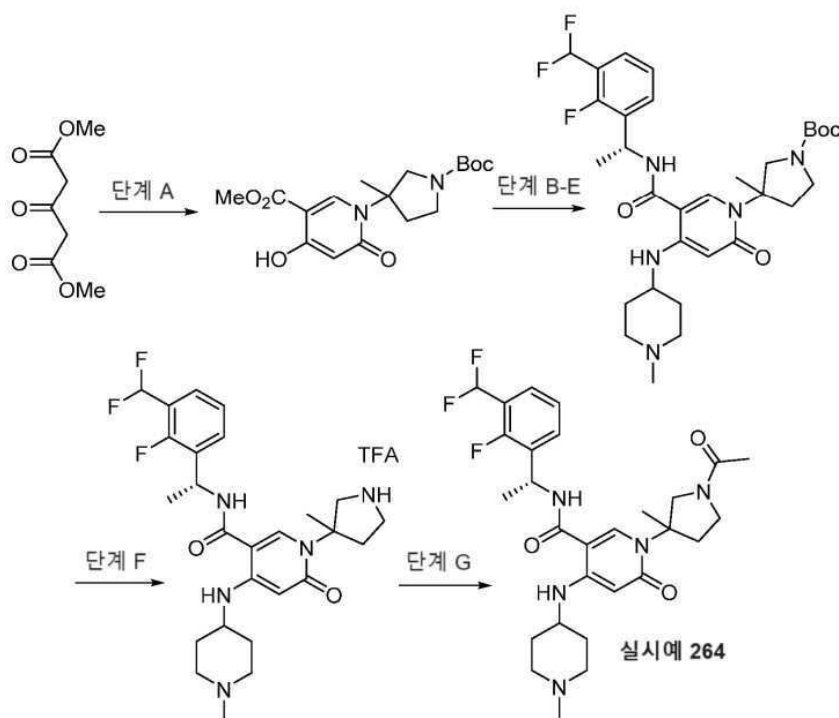
[1032] 단계 E: 1-(디플루오로메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-아민 하이드로클로라이드

[1033] EA(7 mL) 및 MeOH(7 mL) 중 벤질 (1-(디플루오로메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)카르바메이트(500 mg, 1.77 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 430 mg)를 압력 탱크에서 첨가하였다. 혼합물을 30 psi의 수소 압력 하의 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 MTBE(5 mL)에 용해시키고 HCl(0.5 mL, 2.0 mmol, 디옥산 중 4M)을 첨가하여 침전시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 MTBE(5 mL)로 세척하여 표제 화합물(236.3 mg, 72% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 150.2 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128.55.

[1034] 단계 F-L: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[1035] 단계 F-L을 실시예 92-154에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 553.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.83 (1H), 7.58 - 7.47 (2H), 7.28 (1H), 6.99 (1H), 6.12 (1H), 5.64 (1H), 5.35 (1H), 4.02 (2H), 3.22 (2H), 2.70 (2H), 2.57 (1H), 2.48 (2H), 2.46 - 2.38 (3H), 2.36 (2H), 1.70 (2H), 1.54 (3H).

[1036] **실시예 264:** 1-(1-아세틸-3-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피롤리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



단계 A: 메틸 1-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

메탄올(10 mL) 중 디메틸 3-옥소헵타디오에이트(220 mg, 1.26 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(181 mg, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 3-아미노-3-메틸-피롤리딘-1-카르복실레이트(253 mg, 1.26 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 소듐 메톡사이드(136 mg, 2.52 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O(10 mL)로 킨칭하고 시트르산(수성)을 사용하여 혼합물을 pH=3으로 조정하였다. 혼합물을 DCM(3x15 mL)으로 추출하고 조합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(0%-60%로 용리)로 정제하여 표제 화합물(320 mg, 72% 수율)을 생성하였다. MS obsd. (ESI⁺): 297.3 [(M-tBu+H)⁺].

단계 B-E: tert-부틸 3-(5-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트

실시예 49 단계 B-E와 유사한 방식으로 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 606.7 [M+H]⁺.

단계 F: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트레이트 염

DCM(3 mL) 중 tert-부틸 3-(5-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)카르바모일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트(125 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물(128 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS obsd (ESI⁺): 506.6 [M+H]⁺.

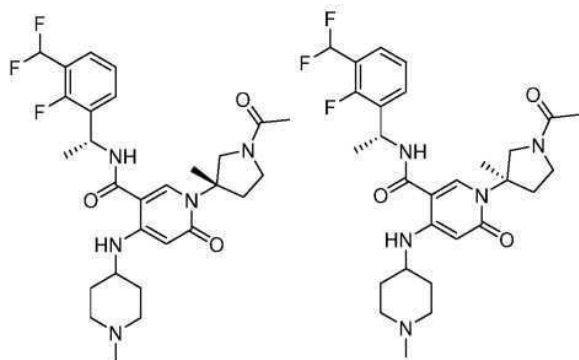
단계 G: 1-(1-아세틸-3-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드

DMF(5 mL) 중 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-1-(3-메틸피롤리딘-3-일)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트레이트 염(113 mg, 0.18 mmol)의 용액에 HATU(83 mg, 0.22 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 아세트산(13 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA(70 mg, 0.55 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 3시간 동안

교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0-50% MeOH로 용리)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 표제 화합물(33 mg, 33% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 548.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 - 8.72 (1H), 87.84 (1H), 7.72 - 7.57 (2H), 7.53 (1H), 7.38 - 7.07 (2H), 5.34 - 5.24 (1H), 5.22 (1H), 4.39 - 4.21 (1H), 3.66 - 3.52 (2H), 3.45 - 3.24 (3H), 2.59 (2H), 2.38 (1H), 2.15 (5H), 1.95 (3H), 1.82 (2H), 1.55 - 1.44 (6H), 1.42 - 1.28 (2H).

[1046]

실시예 265 및 266: 1-((S)-1-아세틸-3-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 265**) 및 1-((R)-1-아세틸-3-메틸피롤리딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 266**)(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 265 및 266

[1047]

[1048]

실시예 264를 카이랄 SFC를 통해 개별 부분입체이성질체로 분리하였다: (컬럼: Daicel AS(25*250 mm, 10 μm), 이동상: $\text{CO}_2/\text{EtOH}[0.5\%\text{NH}_3(\text{MeOH}$ 중 7M)]=85/15).

[1049]

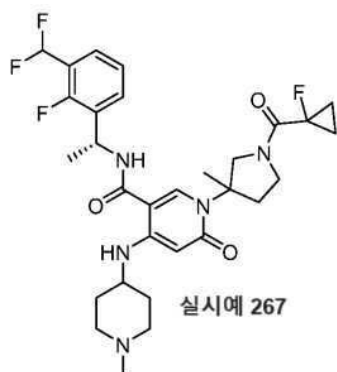
실시예 265: MS obsd (ESI⁺): 548.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μm , 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40°C) 체류 시간 = 0.9분

[1050]

실시예 266: MS obsd (ESI⁺): 548.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μm , 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40°C) 체류 시간 = 2.0분

[1051]

실시예 267: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



실시예 267

[1052]

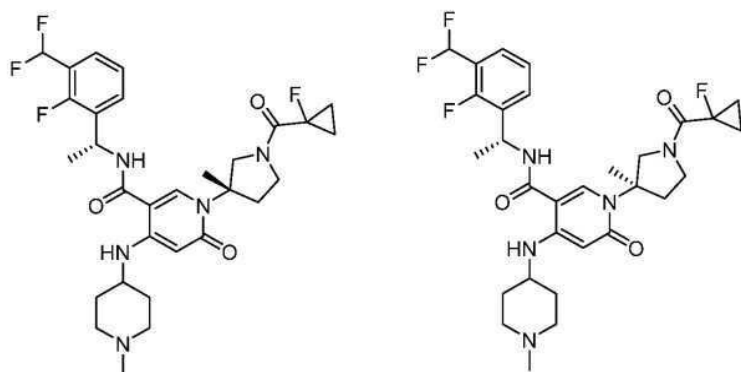
[1053]

실시예 267을 실시예 264에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 592.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 일부 양성자는 용매 피크에 의해 가려짐) δ ppm 8.80 (1H), 7.87 (1H), 7.67 - 7.60 (3H), 7.36 - 7.10 (2H), 5.34 - 5.18 (2H), 4.77 - 4.32 (1H), 3.92 - 3.46 (3H), 3.23 (1H), 2.13 - 2.07 (5H), 1.82 (2H), 1.62 - 1.42 (6H), 1.42 - 1.03 (6H).

[1054]

실시예 268 및 269: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((S)-1-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사

아미드(실시예 268) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((R)-1-(1-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)-3-메틸피롤리딘-3-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 269)(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 268 및 269

[1055]

[1056]

실시예 267을 카이랄-SFC(YMC 셀룰로오스-SC(4.6*100mm,3um) CO₂/MeOH[0.2%NH₃(MeOH 중 7M)] = 65/35)를 통해 분리하여 개별 부분입체이성질체를 생성하였다.

[1057]

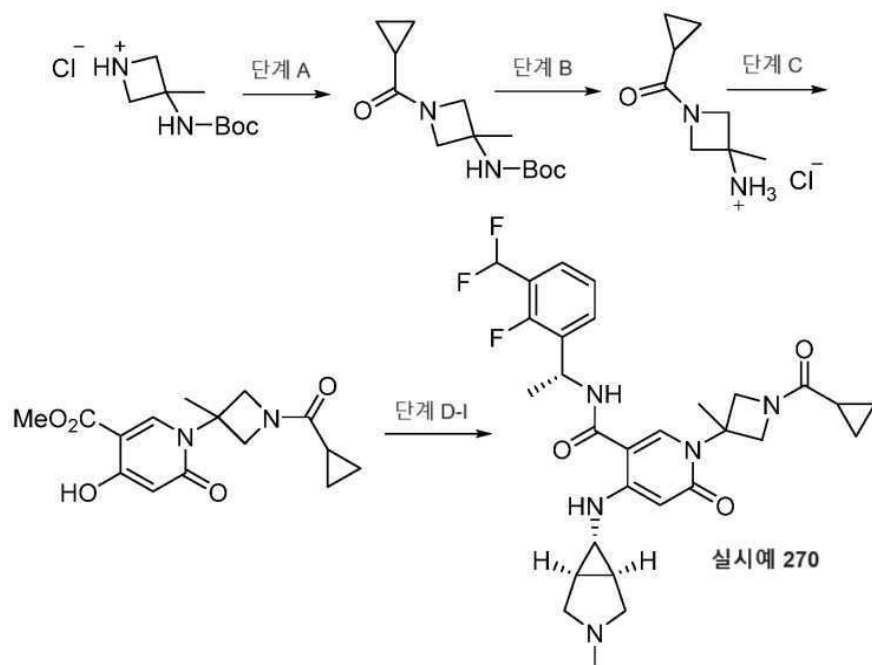
실시예 268: MS obsd (ESI⁺): 592.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 2.0분

[1058]

실시예 269: MS obsd (ESI⁺): 592.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 4.3분

[1059]

실시예 270: 1-(1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[1060]

[1061]

단계 A: Tert-부틸 (1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트

[1062]

DCM(8 mL) 중 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸아제티딘-1-이움 클로라이드(267 mg, 1.20 mmol)의 용액에 TEA(485 mg, 4.79 mmol) 및 사이클로프로판카르보닐 클로라이드(125 mg, 1.20 mmol)를 0℃에서 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃(30 mL)에 0℃에서 부은 후, DCM(30 mL x 3)으

로 추출하고, 조합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 0-6%)로 정제하여 표제 화합물(288 mg, 94% 수율)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.86 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (m, 1H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.71 (m, 2H).

[1063] 단계 B: 1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-아미늄 클로라이드

[1064] Tert-부틸 1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트(288 mg, 1.13 mmol)를 디옥산 중 HCl(5 mL, 4 M)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 그 후 혼합물을 증발시켜 미정제 표제 화합물(210 mg, 97% 수율)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.83 (s, 3H), 4.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 4H), 0.77 - 0.67 (m, 4H).

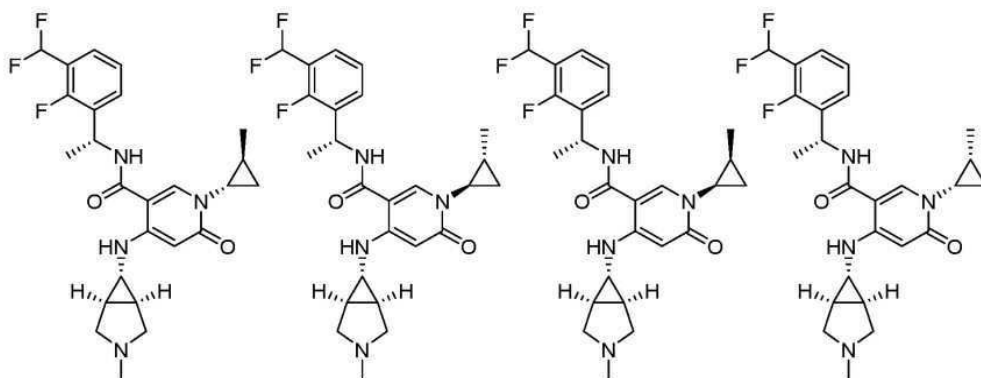
[1065] 단계 C: 메틸 1-(1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-4-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[1066] 메탄올(5 mL) 중 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트(250 mg, 1.44 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸-메탄아민(257 mg, 2.15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-아미늄 클로라이드(210 mg, 1.10 mmol) 및 TEA(265 mg, 2.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM, 0-20%)로 정제하여 표제 화합물(123 mg, 30% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 307.3 [M+H]⁺.

[1067] 단계 D-I: 1-(1-(사이클로프로판카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[1068] 단계 D-I를 실시예 92-154에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 558.6 [M+H]⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.74 (1H), 7.87 (1H), 7.81 (1H), 7.63 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 5.36 (1H), 5.26 (1H), 4.58 (1H), 4.40 (1H), 4.34 (1H), 3.92 (1H), 3.00 (2H), 2.48 (1H), 2.28 (2H), 2.20 (3H), 1.71 (3H), 1.59 (1H), 1.50 (2H), 1.47 (3H), 0.79 - 0.70 (3H), 0.66 (1H).

[1069] 실시예 271-274: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1S,2S)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 271), N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1R,2R)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 272), N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1S,2R)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 273), N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-1-((1R,2S)-2-메틸사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(실시예 274)(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 271, 272, 273, 274

[1070]

[1071]

실시예 271-274를 실시예 92-154에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. 부분입체이성질체를 우선 카이랄 SFC(YMC 셀룰로오스-SC(4.6*100mm,3um) CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH 중 7M)] = 75/25)를 통해 분리하여 2개의 혼합 분획을 생성하였다. 제1 용리 분획을 카이랄 SFC(Regis (R,R)-Whelk-O1(25*250mm,10um) CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH 중 7M)] = 70/30)로 추가로 분리하여 2개의 이성질체를 생성하였다.

[1072]

실시예 271: MS obsd (ESI⁺): 475.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)-Whelk-O1 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.7분

[1073]

실시예 272: MS obsd (ESI⁺): 475.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: Regis (R,R)-Whelk-O1 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 2.2분

[1074]

초기 정제로부터의 제2 용리 분획을 카이랄 SFC(DaiceI OZ-3(25*250mm,10um) CO₂/MeOH[0.2%NH₃(MeOH 중 7M)] = 75/25)로 추가로 분리하여 2개의 이성질체를 생성하였다.

[1075]

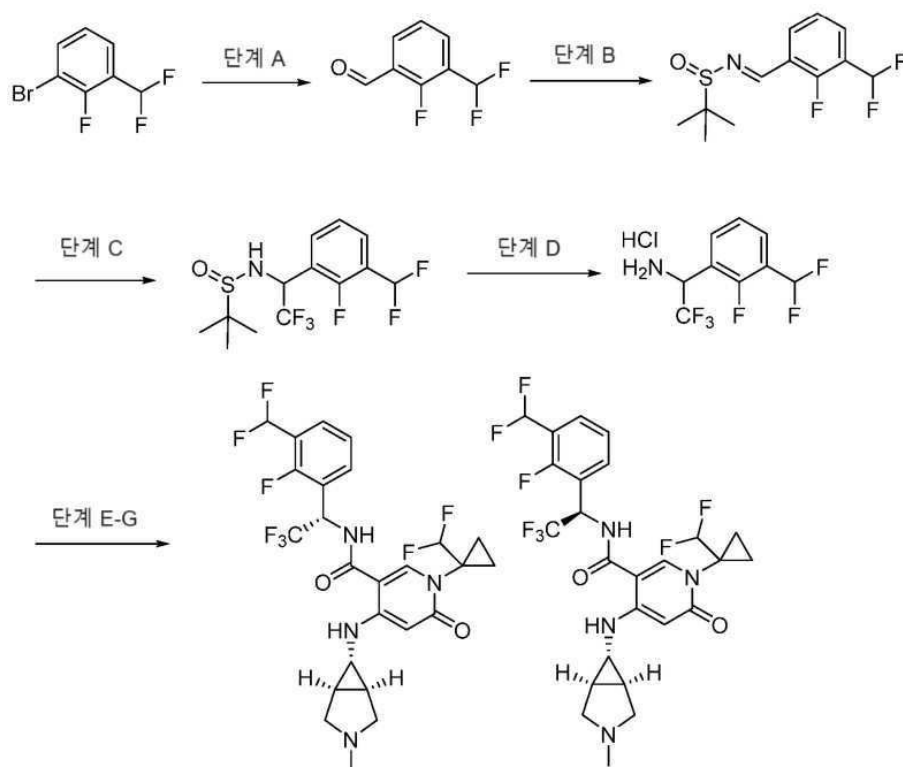
실시예 273: MS obsd (ESI⁺): 475.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.0분

[1076]

실시예 274: MS obsd (ESI⁺): 475.3 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 um, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.6분

[1077]

실시예 275 및 276: N-((S)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 275**) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 276**)(지정되지 않은 입체이성질체)



실시예 275 및 276

단계 A: 3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤즈알데히드

1-브로모-3-(디플루오로메틸)-2-플루오로-벤젠(2.0 g, 8.89 mmol)을 무수 THF(20 mL)에 용해시키고 -78°C 로 냉각시켰다. n-부틸리튬(2.5 M, 3.73 mL)을 첨가하고 반응물을 1시간 동안 교반하였다. DMF(1.7 g, 23.73 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하고 실온으로 1시간 동안 가온되도록 하였다. 반응물을 포화 소듐 바이카르보네이트로 토크하고 디에틸 에테르(50 mL x 4)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(PE 중 0-5% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(1.2 g, 77% 수율)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.26 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H).

단계 B: N-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드

THF(20 mL) 중 3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤즈알데히드(1.2 g, 6.89 mmol)의 용액에 2-메틸프로판-2-설펜아미드(1.0 g, 8.27 mmol)에 이어 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3.2 g, 13.78 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 플래시 크로마토그래피(PE 중 0-10% EA)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 41% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI $^{+}$): 278.3 [M+H] $^{+}$.

단계 C: N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸프로판-2-설펜아미드

무수 THF(10 mL) 중 N-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로벤질리덴)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(800 mg, 2.88 mmol) 및 테트라메틸암모늄 플루오라이드(1.1 g, 11.54 mmol)의 용액에 THF(1 mL) 중 TMSCF_3 (6.5 g, 12.12 mmol)의 용액을 -35°C 에서 적가하였다. 혼합물을 해당 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (60 mL)로 토크하고 에틸 아세테이트(3 x 60 mL)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 표제 화합물(584 mg, 58% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI $^{+}$): 348.1 [M+H] $^{+}$.

단계 D: 1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-아민 하이드로클로라이드

HCl(5 mL, 1,4-디옥산 중 4M) 중 N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-메틸

프로판-2-설펜아미드(584 mg, 1.68 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물에 20 mL 에테르를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과시켜 표제 화합물(470 mg, 미정제)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 244.0 [M+H]⁺.

[1087] 단계 E-G: N-((S)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(지정되지 않은 입체이성질체)

[1088] 단계 E-G를 실시예 92-154 단계 E-G에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. 거울상이성질체를 카이랄 SFC: (컬럼:Daicel AS(25*250 mm, 10 μ m)); 이동상: CO₂/EtOH[0.5% NH₃(MeOH 중 7M)]=90/10)를 통해 분리하였다.

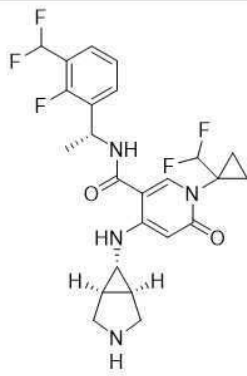
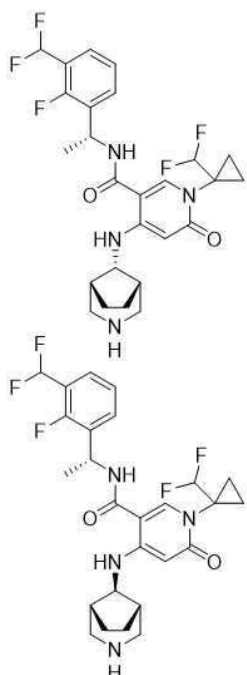
[1089] 실시예 275: 제1 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 565.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (1H), 8.04 (1H), 7.94 (1H), 7.75 (1H), 7.64 (1H), 7.53 (1H), 7.28 (1H), 6.39 - 6.07 (2H), 5.39 (1H), 3.01 (2H), 2.51 (1H), 2.28 (2H), 2.20 (3H), 1.55 (2H), 1.41 - 1.22 (4H).

[1090] 실시예 276: 제2 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 565.4 [M+H]⁺.

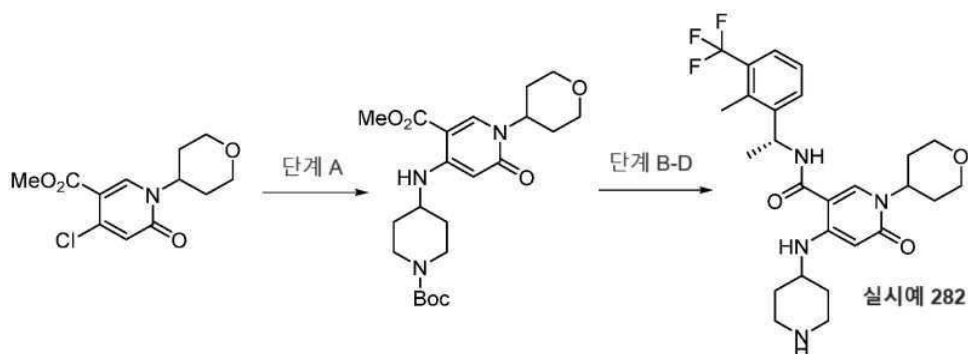
[1091] 하기 화합물은 실시예 92-154 단계 A-F에 기재된 방법에 따라 합성할 수 있다.

실시예 번호	화합물 구조	화합물 명칭	특성화
277 및 278		4-(((S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드 및 4-(((R)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(부분입체 이성질체는 지정되지 않음)	실시예 277: MS obsd (ESI⁺): 525.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: YMC 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.4 분 실시예 278: MS obsd (ESI⁺): 525.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: YMC 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 μm, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH₃), 온도 40°C) 체류 시간 = 1.7 분

[1092]

279		4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드	MS obsd (ESI+): 497.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (1H), 8.05 (1H), 7.95 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.37 (1H), 5.27 (1H), 2.96 (2H), 2.65 (2H), 2.18 (1H), 1.47 (5H), 1.39 – 1.22 (4H).
280 및 281		4-(((1R,5S,8r)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드 및 4-(((1R,5S,8s)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드(부분입체 이성질체는 지정되지 않음)	실시예 280: MS obsd (ESI+): 525.5 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (1H), 8.73 (1H), 8.10 (1H), 7.64 (1H), 7.54 (1H), 7.40 – 7.08 (2H), 6.25 (1H), 5.35 (1H), 5.21 (1H), 3.43 (1H), 2.73 (2H), 2.51 (1H), 2.38 – 2.27 (2H), 1.97 (2H), 1.77 – 1.63 (4H), 1.50 (3H), 1.35 (4H). 실시예 281: MS obsd (ESI+): 525.5 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (1H), 8.04 (1H), 7.94 (1H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.38 – 7.08 (2H), 6.24 (1H), 5.30 (1H), 5.23 (1H), 3.29 (1H), 2.68 (2H), 2.58 (2H), 2.51 (1H), 2.04 – 1.95 (2H), 1.60 – 1.44 (7H), 1.34 (4H).

실시예 282: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드



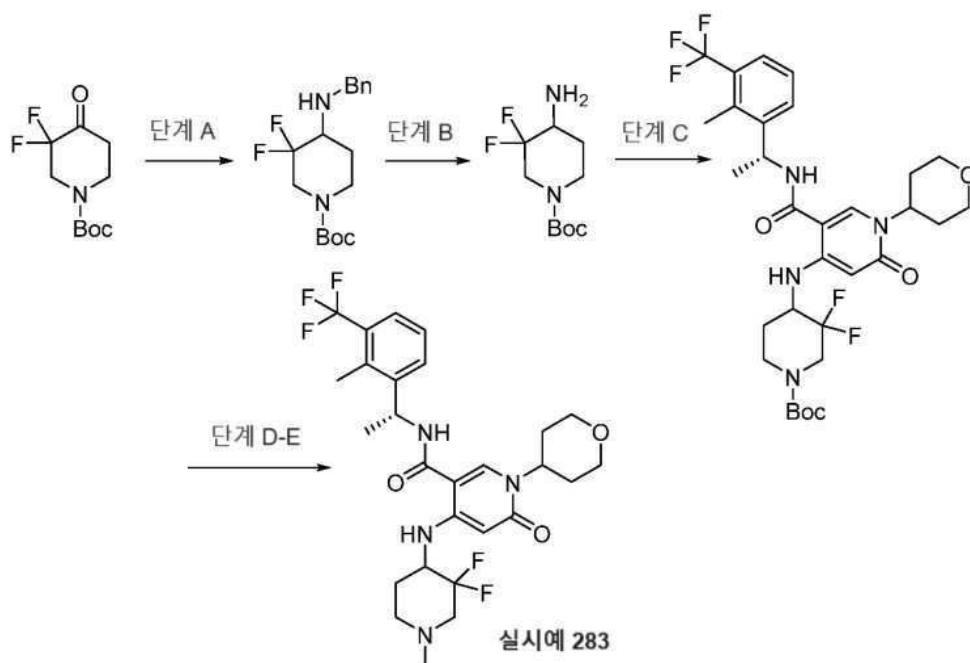
단계 A: 메틸 4-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트

[1097] 디옥산(5 mL) 중 메틸 4-클로로-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리딘-3-카르복실레이트(600 mg, 2.21 mmol), *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(531 mg, 2.65 mmol), XantPhos Pd G3(209 mg, 0.22 mmol), 및 Cs₂CO₃(2.33 g, 6.63 mmol)의 혼합물에 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과시켰다. 여액을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 5% MeOH로 용리)로 정제하여 표제 화합물(349 mg, 35% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 436.3 [M+H]⁺.

[1098] 단계 B-D: (R)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드

[1099] 단계 B-D를 실시예 43 단계 B-D에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 507.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (1H), 8.12 (2H), 7.72 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.32 (1H), 5.27 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.26 (1H), 2.83 (2H), 2.54 (1H), 2.46 (3H), 2.14 - 1.93 (3H), 1.78 (2H), 1.66 (2H), 1.45 (3H), 1.18 (2H).

[1100] 실시예 283: 4-((3,3-디플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[1101]

[1102] 단계 A: *tert*-부틸 4-(벤질아미노)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[1103] *Tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 3.40 mmol) 및 벤질아민(729 mg, 6.80 mmol)을 DCM(30 mL)에 용해시키고 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(3.60 g, 17.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 컬럼(PE 중 10% 내지 30% EA로 용리)으로 정제하여 표제 화합물(700 mg, 63% 수율)을 수득하였다. MS obsd (ESI⁺): 327.4 [M+H]⁺.

[1104] 단계 B: *tert*-부틸 4-아미노-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[1105] *Tert*-부틸 4-(벤질아미노)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 2.14 mmol) 및 10% Pd/C(260 mg)를 MeOH(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 H₂로 퍼징하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(500 mg, 98% 수율)을 수득하였다. MS obsd (ESI⁺): 181.1, [M-*t*-Bu]⁺.

[1106] 단계 C: *tert*-부틸 3,3-디플루오로-4-((5-(((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)카르바모일)-2-옥소-

1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,2-디하이드로피리딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트

[1107]

(*R*)-4-클로로-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드(100 mg, 0.22 mmol), *tert*-부틸 4-아미노-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(80 mg, 0.34 mmol), XantPhos-Pd-G3(64 mg, 0.07 mmol) 및 세슘 카르보네이트(147 mg, 0.45 mmol)를 디옥산(1 mL)에 현탁시켰다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 EtOAc로 세척하였다. 용액을 감압 하에서 농축시키고 미정제 잔류물을 분취용 TLC(MeOH/DCM = 1/30)로 정제하여 표제 화합물(30 mg, 20% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 643.8 [M+H]⁺.

[1108]

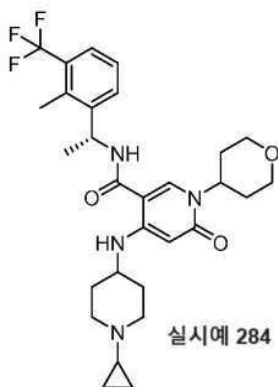
단계 D-E: 4-((3,3-디플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-N-((*R*)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드

[1109]

단계 D-E를 실시예 21, 단계 B-C에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 557.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.79 (1H), 8.43 (1H), 8.15 (1H), 7.72 (1H), 7.59 (1H), 7.43 (1H), 5.54 (1H), 5.33 (1H), 4.86 (1H), 4.03 (2H), 3.93 (1H), 3.47 (2H), 2.99 (1H), 2.67 (1H), 2.46 (3H), 2.22 (3H), 2.10 - 1.87 (4H), 1.68 (2H), 1.46 (5H).

[1110]

실시예 284: (*R*)-4-((1-사이클로프로필피페리딘-4-일)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드



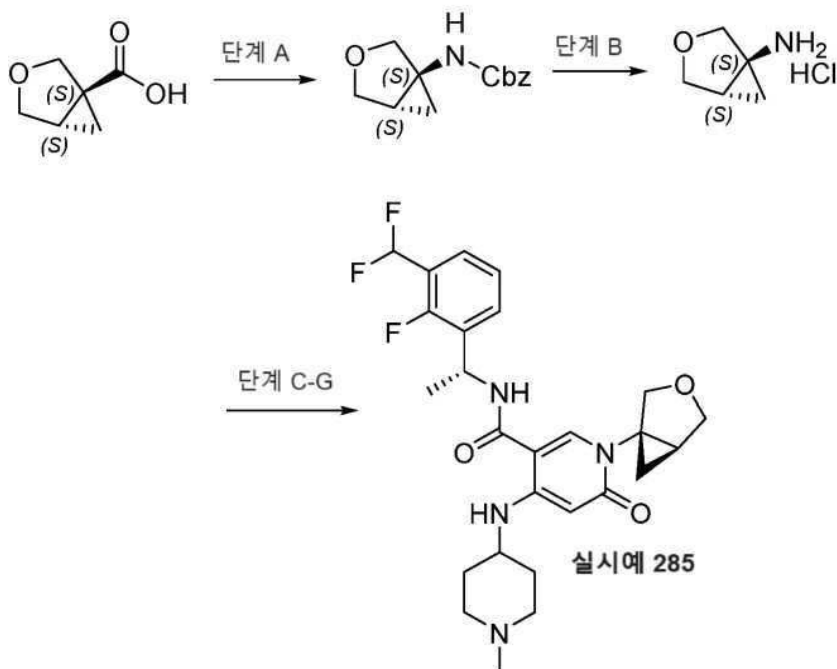
[1111]

[1112]

실시예 284를 실시예 42에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 547.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (1H), 8.12 (2H), 7.71 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.32 (1H), 5.26 (1H), 4.93 - 4.77 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.23 (1H), 2.74 (2H), 2.46 (3H), 2.33 (2H), 2.11 - 1.97 (2H), 1.81 (2H), 1.65 (2H), 1.55 (1H), 1.45 (3H), 1.34 - 1.18 (2H), 0.39 (2H), 0.30 - 0.20 (2H).

[1113]

실시예 285: 1-((1*S*,5*S*)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((*R*)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사아미드



단계 A: 벤질 ((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)카르바메이트

CCl₄(30 mL) 중 (1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-카르복실산(2.6 g, 20.29 mmol)의 용액에 NEt₃(4.11 g, 40.59 mmol)를 첨가하였다. 용액을 가열 환류시키고 DPPA(7.40 g, 30.44 mmol)를 적가하였다. 용액을 2시간 동안 환류 가열하였다. 가열을 중단한 후, BnOH(4.55 g, 101.46 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 하기 조건으로 역상 플래시로 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 50% 수율)을 생성하였다: C18, 120 g, 20~45 μm, 100 Å, 이동상, CH₃CN:H₂O(0.05% TFA) = 40분 내에 20%에서 70%로 증가. LCMS (ES, m/z): 234.10 [M+H]⁺.

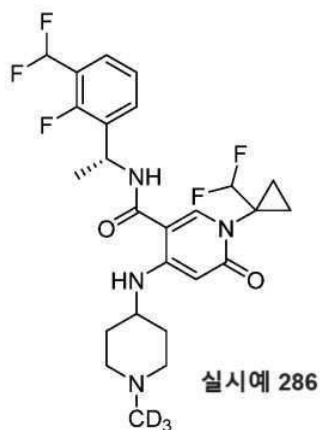
단계 B: (1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-아민 하이드로클로라이드

EtOAc(50 mL) 및 MeOH(10 mL) 중 벤질 ((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)카르바메이트(2.6 g, 11.15 mmol, 1.0 당량)의 용액에 Pd/C(676 mg, 10%w/w)를 첨가하였다. 플라스크를 비우고 질소로 3회 플라싱한 후, 수소로 플라싱하였다. 혼합물을 H₂ 분위기(10 atm) 하의 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 HCl(20 mL, 디옥산 중 4M)에 용해시키고 다시 농축시켜 표제 화합물(1.40 g, 91% 수율)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H). LCMS (ES, m/z): 100.15 [M+H]⁺.

단계 C-G: 1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

단계 C-G를 (1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-아민 하이드로클로라이드로 출발하여, 실시예 49 단계 A-E에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 505.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.72 (1H), 8.10 (1H), 7.90 (1H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.37 - 7.08 (2H), 5.29 (1H), 5.20 (1H), 4.03 (1H), 3.87 (1H), 3.74 (2H), 3.23 (1H), 2.57 (2H), 2.12 - 2.00 (6H), 1.82 (2H), 1.48 (3H), 1.40 - 1.25 (3H), 1.03 (1H).

실시예 286: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-(메틸-d₃)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



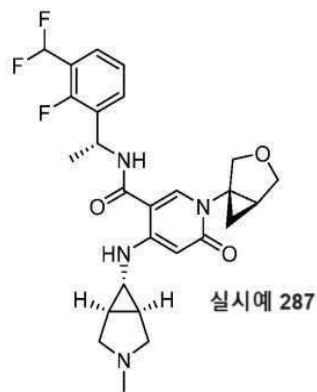
[1122]

[1123]

아세트니트릴(10.0 mL) 중 (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-6-옥소-4-(피페리딘-4-일아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (78 mg, 0.57 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 트리뷰테리옴에틸 4-메틸벤젠설포네이트(39 mg, 0.21 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(10 mL)에 붓고 DCM(20 mL*3)으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 우선 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 50% MeOH로 용리)에 이어 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH_4HCO_3)로 정제하여 표제 화합물(12.6 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. MS obsd (ESI⁺): 516.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (1H), 8.04 (1H), 8.02 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.23 (1H), 5.28 (1H), 5.22 (1H), 3.23 (1H), 2.57 (2H), 2.07 (2H), 1.82 (2H), 1.48 (3H), 1.42 - 1.23 (6H).

[1124]

실시예 287: 1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



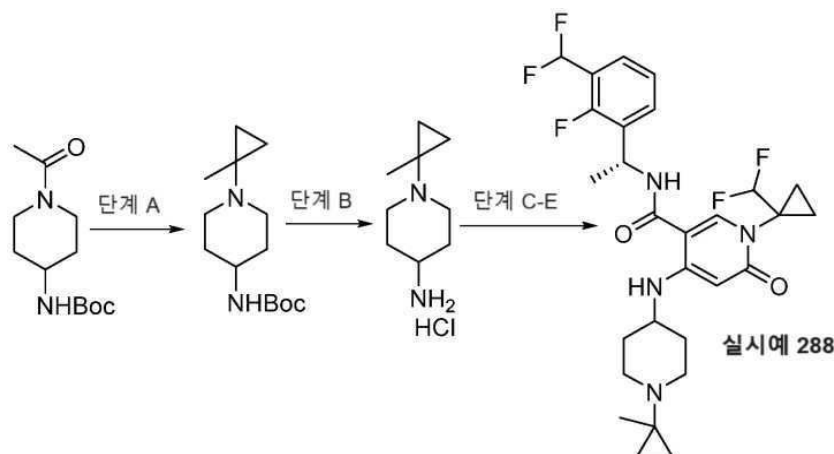
[1125]

[1126]

실시예 287을 실시예 92-154에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 503.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (1H), 8.11 (1H), 7.85 (1H), 7.61 (1H), 7.52 (1H), 7.34 (1H), 7.21 (1H), 5.34 (1H), 5.31 - 5.20 (1H), 4.03 (1H), 3.87 (1H), 3.75 (2H), 3.00 (2H), 2.47 (1H), 2.27 (2H), 2.20 (3H), 2.12 - 2.04 (1H), 1.49 (2H), 1.47 (3H), 1.35 (1H), 1.04 (1H).

[1127]

실시예 288: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-(1-메틸사이클로프로필)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[1128]

[1129] 단계 A: tert-부틸 (1-(1-메틸사이클로프로필)피페리딘-4-일)카르바메이트

[1130] THF(38 mL) 중 tert-부틸 N-(1-아세틸-4-피페리딘)카르바메이트(900 mg, 3.71 mmol)의 용액에 $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ (5.28 g, 18.57 mmol)를 첨가하고 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 에틸마그네슘 브로마이드(THF 중 1 M, 37.1 mL)를 적가하고 혼합물을 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (포화 수성)에 부은 후, EA(100 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(200 mg, 21% 수율)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 중 회전이성질체 혼합물) δ 6.91-6.70 (1H), 3.24 - 3.06 (1H), 2.69 (2H), 2.39 - 2.21 (2H), 1.71 - 1.59 (2H), 1.43 - 1.31 (7H), 1.30 - 1.17 (4H), 0.98 (3H), 0.42 - 0.35 (2H), 0.31 - 0.23 (2H).

[1131] 단계 B: 1-(1-메틸사이클로프로필)피페리딘-4-아민 하이드로클로라이드

[1132] 1,4-디옥산(1 mL) 중 tert-부틸 (1-(1-메틸사이클로프로필)피페리딘-4-일)카르바메이트(200 mg, 0.78 mmol)의 용액에 $\text{HCl}/1,4$ -디옥산(4 M, 1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물(210 mg, 미정제)을 생성하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 또는 분석 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1133] 단계 C-E: (R)-N-(1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-((1-(1-메틸사이클로프로필)피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[1134] 단계 C-E를 실시예 49 단계 C-E에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 553.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (1H), 8.02 (2H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.29 (1H), 5.21 (1H), 3.22 (1H), 2.70 - 2.58 (2H), 2.45 (2H), 1.80 (2H), 1.48 (3H), 1.37 - 1.17 (6H), 0.96 (3H), 0.44 - 0.37 (2H), 0.31 - 0.24 (2H).

[1135] 실시예 289: 1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[1136]

[1137] 실시예 289를 실시예 92-154에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 517.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (1H), 8.14 (1H), 7.93 (1H), 7.58 (1H), 7.46 (1H), 7.30 (1H), 5.37 (1H), 5.27 (1H), 4.03 (1H), 3.88 (1H), 3.75 (2H), 2.97 (2H), 2.10 (1H), 2.02 (3H), 1.79 (2H), 1.47 (3H), 1.35 (1H), 1.05 (1H).

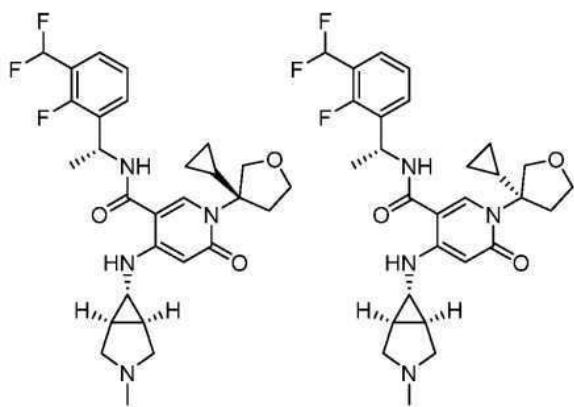
[1138] **실시예 290:** 1-((1S,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)-N-((R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[1139]

[1140] 실시예 290을 실시예 92-154에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 521.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (1H), 7.76 (1H), 7.60 (1H), 7.53 - 7.41 (2H), 7.22 (1H), 5.57 (1H), 5.37 - 5.29 (1H), 4.15 (1H), 3.93 (1H), 3.83 (2H), 3.77 - 3.66 (2H), 3.14 (2H), 2.84 (1H), 2.75 (3H), 2.06 (1H), 1.89 (2H), 1.59 (3H), 1.23 (2H).

[1141] **실시예 291 및 292:** 1-((R)-3-사이클로프로필테트라하이드로푸란-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 291**) 및 1-((S)-3-사이클로프로필테트라하이드로푸란-3-일)-N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 292**)(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 291 및 292

[1142]

[1143]

실시예 247을 카이랄 SFC SFC(DaiceI OZ(25*250 mm, 10 μ m), CO₂/MeOH[0.2%NH₃(MeOH 중 7M)]=70/30)에 의해 개별 부분입체이성질체로 분리하여 표제 화합물을 생성하였다.

[1144]

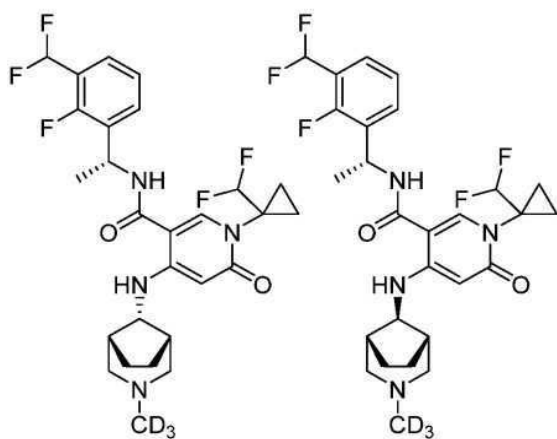
실시예 291: MS obsd (ESI⁺): 531.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.1분

[1145]

실시예 292: MS obsd (ESI⁺): 531.2 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK OZ-3 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.6분

[1146]

실시예 293 및 **294:**
N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8r)-3-(메틸-d₃)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 293**) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((1R,5S,8s)-3-(메틸-d₃)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 294**)(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 293 및 294

[1147]

[1148]

실시예 293 및 294를 실시예 286에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. 개별 부분입체이성질체를 카이랄 SFC(컬럼: YMC 셀룰로오스-SC(20*250mm,5 μ m), 이동상: CO₂/MeOH[0.2% NH₃(MeOH 중 7M)]=75/25)로 분리하였다

[1149]

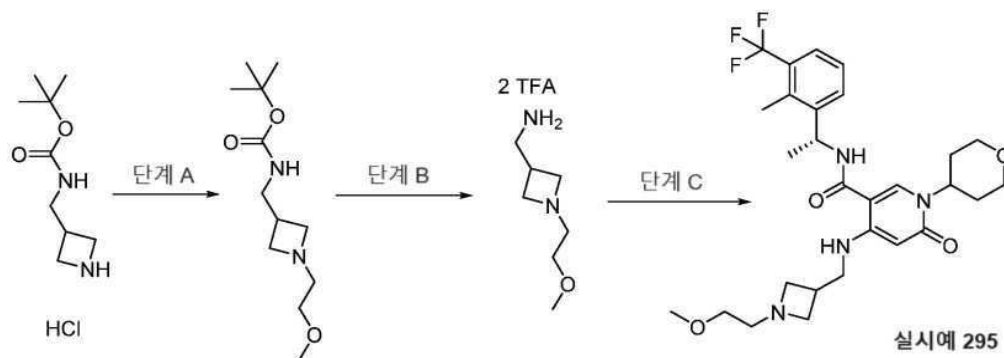
실시예 293: 제1 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (1H), 8.05 (1H), 7.99 (1H), 7.60 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.33 - 5.26 (1H), 5.21 (1H), 3.20 (1H), 2.66 - 2.55 (2H), 2.13 - 2.05 (4H), 1.68 - 1.56 (2H), 1.52 (2H), 1.48 (3H), 1.38 - 1.23 (4H).

[1150]

실시예 294: 제2 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 542.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (1H),

8.46 (1H), 8.03 (1H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.36 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.34 (1H), 5.24 (1H), 3.35 (1H), 2.42 - 2.30 (2H), 2.12 - 2.05 (4H), 1.73 - 1.62 (4H), 1.50 (3H), 1.39 - 1.20 (4H).

[1151] **실시예 295:** (R)-4-(((1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[1152]

[1153] 단계 A: tert-부틸 ((1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)메틸)카르바메이트

[1154] DMF(20 mL) 중 tert-부틸 N-(아제티딘-1-이움-3-일메틸)카르바메이트; 클로라이드(2.0 g, 8.98 mmol), 1-브로모-2-메톡시-에탄(1.5 g, 10.78 mmol), 및 DIPEA(2.9 g, 22.45 mmol)의 용액을 N₂ 하의 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(150 mL)로 희석하고 EA(70 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(523 mg, 23% 수율)을 무색 오일로 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98 - 6.84 (m, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 4H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

[1155] 단계 B: (1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)메탄아민 트리플루오로아세테이트 염

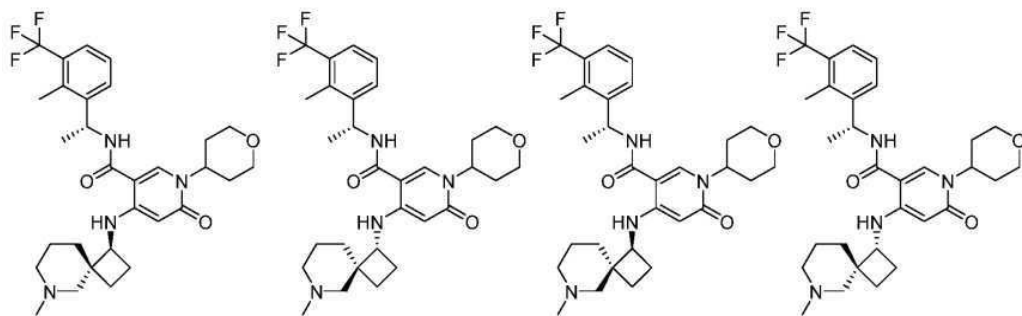
[1156] TFA(5 mL) 및 DCM(5 mL) 중 tert-부틸 ((1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)메틸)카르바메이트(485 mg, 1.99 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물(995 mg, 미정제, 2 당량. TFA 염)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 - 10.20 (brs, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.82 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 2.90 (m, 2H).

[1157] 단계 C: (R)-4-(((1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)메틸)아미노)-N-(1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드

[1158] DMSO(1 mL) 중 4-클로로-N-[(1R)-1-[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-6-옥소-1-테트라하이드로피란-4-일-피리딘-3-카르복스아미드(150 mg, 0.34 mmol)의 용액에 (1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)메탄아민 트리플루오로아세테이트 염(252 mg, 미정제)에 이어 K₂CO₃(468 mg, 3.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)에 부은 후 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0-25% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(54.47 mg, 29% 수율)을 생성하였다. MS obsd (ESI⁺): 551.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 - 8.72 (1H), 8.13 (1H), 8.09 (1H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.42 (1H), 5.37 - 5.27 (1H), 5.25 (1H), 4.92 - 4.79 (1H), 4.02 (2H), 3.47 (2H), 3.36 (2H), 3.26 (2H), 3.21 - 3.15 (5H), 3.01 - 2.89 (2H), 2.70 - 2.54 (3H), 2.46 (3H), 2.11 - 1.97 (2H), 1.65 (2H), 1.45 (3H).

[1159] **실시예 296-299:** N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1S,4R)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 296**), N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,4S)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 297**), N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1S,4S)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 298**) 및 N-((R)-1-(2-메틸-3-

(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-(((1R,4R)-6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(실시예 299)(부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 296, 297, 298, 299

[1160]

[1161]

N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-4-((6-메틸-6-아자스피로[3.5]노난-1-일)아미노)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드의 부분입체이성질체 혼합물을 실시예 21에 기재된 바와 유사한 절차에 따라 합성하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0 ~ 20% MeOH로 용리됨)로 정제하여 2개의 분획을 생성하였다. 제1 용리 분획을 분취용 HPLC(ACN/물/0.1% NH_4HCO_3)에 이어서 카이랄 SFC(컬럼: Regis (R,R)Whelk-01, 공용매: CO_2/MeOH [0.2% NH_3 (MeOH 중 7M)] = 65/35)로 추가로 정제하여 실시예 296 및 297을 생성하였다.

[1162]

실시예 296: 카이랄 분리로부터의 제1 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 561.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 일부 양성자는 용매 피크에 의해 가려짐) δ : 8.73 (1H), 8.70 (1H), 7.96 (1H), 7.69 (1H), 7.56 (1H), 7.42 (1H), 5.28 (1H), 5.01 (s, 1H), 4.84 (1H), 4.01 (2H), 3.50 - 3.44 (3H), 2.27 (1H), 2.06 - 1.97 (4H), 1.89 (3H), 1.64 (2H), 1.61 - 1.48 (3H), 1.49 - 1.42 (6H), 1.35 - 1.23 (1H).

[1163]

실시예 297: 카이랄 분리로부터의 제2 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 561.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 일부 양성자는 용매 피크에 의해 가려짐) δ : 8.67 (1H), 8.63 (1H), 7.91 (1H), 7.70 (1H), 7.57 (1H), 7.42 (1H), 5.29 (1H), 5.02 (1H), 4.83 (1H), 4.01 (2H), 3.46 (3H), 2.29 (1H), 2.05 (2H), 1.98 (5H), 1.70 - 1.59 (3H), 1.57 - 1.50 (2H), 1.45 - 1.40 (4H), 1.37 - 1.22 (3H).

[1164]

실리카 겔 크로마토그래피로부터의 제2 용리 분획을 카이랄 SFC(컬럼: Regis (R,R)Whelk-01, 공용매: CO_2/MeOH [0.2% NH_3 (MeOH 중 7M)] = 65/35)로 추가로 정제하여 실시예 298 및 299를 생성하였다.

[1165]

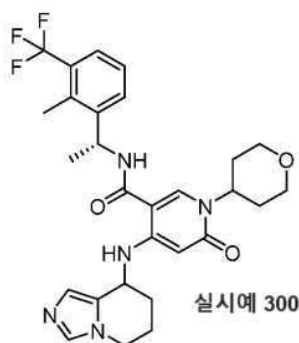
실시예 298: 카이랄 분리로부터의 제1 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 561.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 일부 양성자는 용매 피크에 의해 가려짐) δ : 8.75 (1H), 8.38 (1H), 8.11 (1H), 7.71 (1H), 7.59 (1H), 7.43 (1H), 5.34 (1H), 5.21 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.56 (1H), 3.47 (2H), 2.29 - 2.18 (1H), 2.10 (3H), 2.07 - 1.96 (3H), 1.78 (1H), 1.71 - 1.45 (10H), 1.11 (1H).

[1166]

실시예 299: 카이랄 분리로부터의 제2 용리 이성질체. MS obsd (ESI⁺): 561.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 일부 양성자는 용매 피크에 의해 가려짐) δ : 8.73 (1H), 8.24 (1H), 8.07 (1H), 7.72 (1H), 7.59 (1H), 7.44 (1H), 5.34 (1H), 5.20 (1H), 4.90 - 4.78 (1H), 4.08 - 3.95 (2H), 3.55 (1H), 3.47 (2H), 2.30 - 2.21 (1H), 2.08 (3H), 2.05 - 1.95 (3H), 1.78 - 1.41 (12H), 1.05 (1H).

[1167]

실시예 300: N-((R)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



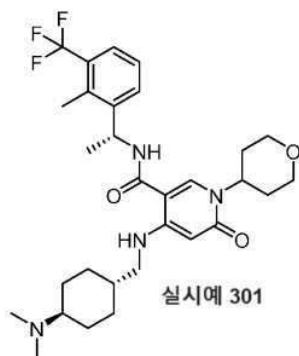
[1168]

[1169]

실시예 300을 실시예 2에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 544.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 부분입체이성질체 혼합물) δ 8.83 - 8.73 (1H), 8.36 (1H), 8.14 (1H), 7.73 - 7.66 (1H), 7.60 - 7.52 (2H), 7.47 - 7.36 (1H), 6.69 (1H), 5.51 (1H), 5.34 - 5.21 (1H), 4.96 - 4.81 (1H), 4.77 - 4.66 (1H), 4.08 - 3.86 (4H), 3.49 (2H), 2.42 (3H), 2.16 - 1.99 (3H), 1.97 - 1.83 (2H), 1.68 (2H), 1.64 - 1.51 (1H), 1.44 (3H).

[1170]

실시예 301: 4-(((1*r*,4*R*)-4-(디메틸아미노)사이클로헥실)메틸)아미노)-N-((*R*)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



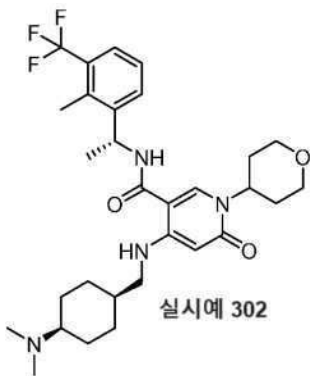
[1171]

[1172]

실시예 301을 tert-부틸 ((1*r*,4*r*)-4-(아미노메틸)사이클로헥실)카르바메이트로 출발하여 실시예 21에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI⁺): 563.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (1H), 8.10 (2H), 7.70 (1H), 7.58 (1H), 7.43 (1H), 5.37 - 5.28 (1H), 5.20 (1H), 4.85 (1H), 4.07 - 3.97 (2H), 3.51 - 3.47 (2H), 2.85 (2H), 2.46 (3H), 2.20 (7H), 2.11 - 1.96 (2H), 1.84 - 1.69 (4H), 1.69 - 1.61 (2H), 1.45 (4H), 1.23 - 1.08 (2H), 0.98 - 0.84 (2H).

[1173]

실시예 302: 4-(((1*s*,4*S*)-4-(디메틸아미노)사이클로헥실)메틸)아미노)-N-((*R*)-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-6-옥소-1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드



[1174]

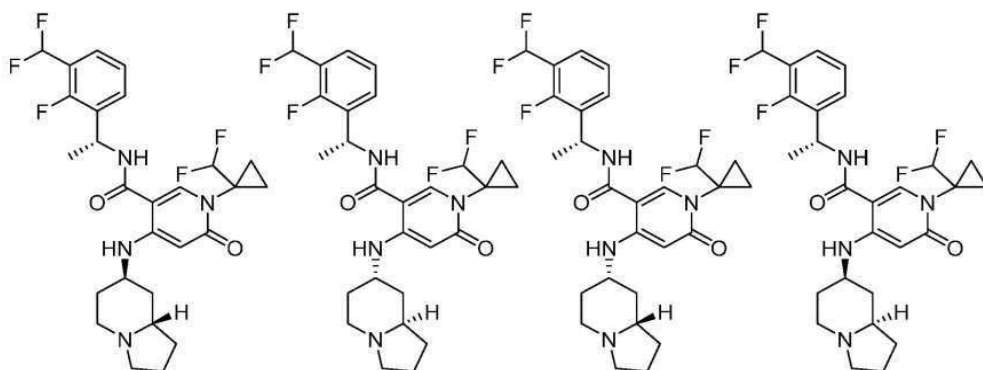
[1175]

실시예 302를 tert-부틸 ((1*s*,4*s*)-4-(아미노메틸)사이클로헥실)카르바메이트로 출발하여 실시예 21에 기재된 유

사한 절차에 따라 합성하였다. MS obsd (ESI+): 563.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.74 (1H), 8.09 (2H), 7.71 (1H), 7.59 (1H), 7.45 (1H), 5.36 - 5.29 (1H), 5.21 (1H), 4.86 (1H), 4.02 (2H), 3.50 (2H), 2.92 (2H), 2.46 (3H), 2.13 (6H), 2.08 - 2.02 (3H), 1.67 (5H), 1.46 (3H), 1.38 (6H).

[1176]

실시예 303-306: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7R,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 303**), N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7S,8aR)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 304**), N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7S,8aS)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 305**), 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((7R,8aR)-옥타하이드로인돌리진-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 306**) (부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 303, 304, 305, 306

[1177]

[1178]

실시예 303-306을 실시예 49에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. 4개의 부분입체이성질체의 수득된 혼합물을 하기와 같이 분리: 카이랄 SFC Daicel AS(25*250mm,10um), CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH 중 7M)] = 85/15)로 초기 정제하여 2개의 분획을 생성하였다. 이어서, 제1 용리 분획을 카이랄 SFC(YMC 셀룰로오스-SC(20*250mm,5um), CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH 중 7M)] = 80/20)로 추가로 분리하여 실시예 303 및 304를 수득하였다.

[1179]

실시예 303: 제2 카이랄 정제로부터의 제1 용리 분획. MS obsd (ESI+): 539.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.81 (1H), 8.05 (1H), 8.00 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.29 (1H), 5.25 (1H), 3.24 (1H), 2.98 (1H), 2.90 (1H), 2.09 - 1.94 (3H), 1.94 - 1.83 (2H), 1.75 (1H), 1.70 - 1.55 (2H), 1.48 (3H), 1.39 - 1.18 (6H), 0.95 (1H).

[1180]

실시예 304: 제2 카이랄 정제로부터의 제2 용리 분획. MS obsd (ESI+): 539.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.81 (1H), 8.05 (1H), 8.00 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.29 (1H), 5.25 (1H), 3.24 (1H), 2.96 (1H), 2.89 (1H), 2.10 - 1.82 (5H), 1.77 (1H), 1.71 - 1.54 (2H), 1.48 (3H), 1.38 - 1.20 (6H), 0.97 (1H).

[1181]

이어서, 초기 카이랄 SFC 정제로부터의 제2 용리 분획을 카이랄 SFC(YMC 셀룰로오스-SC(20*250mm,5um), CO₂/EtOH[0.5%NH₃(MeOH 중 7M)] = 80/20)로 추가로 분리하여 실시예 305 및 306을 수득하였다.

[1182]

실시예 305: 제2 카이랄 정제로부터의 제1 용리 분획. MS obsd (ESI+): 539.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.80 (1H), 8.25 (1H), 8.02 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.31 (1H), 5.19 (1H), 3.68 (1H), 2.93 - 2.85 (1H), 2.85 - 2.78 (1H), 1.98 - 1.87 (2H), 1.85 - 1.77 (1H), 1.77 - 1.52 (6H), 1.49 (3H), 1.38 - 1.13 (6H).

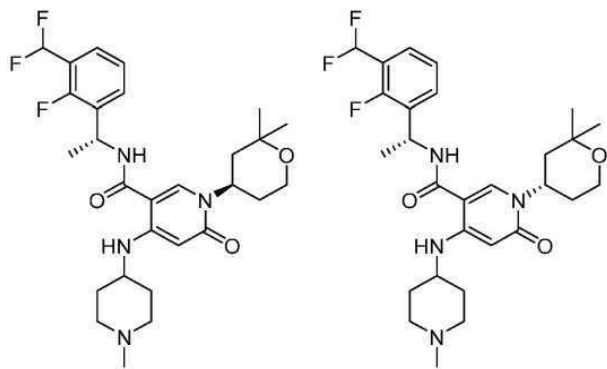
[1183]

실시예 306: 제2 카이랄 정제로부터의 제2 용리 분획. MS obsd (ESI+): 539.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.81 (1H), 8.28 (1H), 8.04 (1H), 7.61 (1H), 7.53 (1H), 7.35 (1H), 7.21 (1H), 6.24 (1H), 5.32

(1H), 5.19 (1H), 3.69 (1H), 3.01 - 2.70 (2H), 2.03 - 1.52 (9H), 1.49 (3H), 1.41 - 1.11 (6H).

[1184]

실시예 307 및 308: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((R)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 307**) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((S)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 308**) (부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 307 및 308

[1185]

[1186]

실시예 307 및 308을 실시예 49에 기재된 유사한 절차에 따라 합성하였다. 부분입체이성질체 혼합물을 카이랄 SFC(Daicel AS(25*250 mm, 10 μ m), CO_2/EtOH [0.5% NH_3 (MeOH 중 7M)]=85/15)를 통해 분리하였다.

[1187]

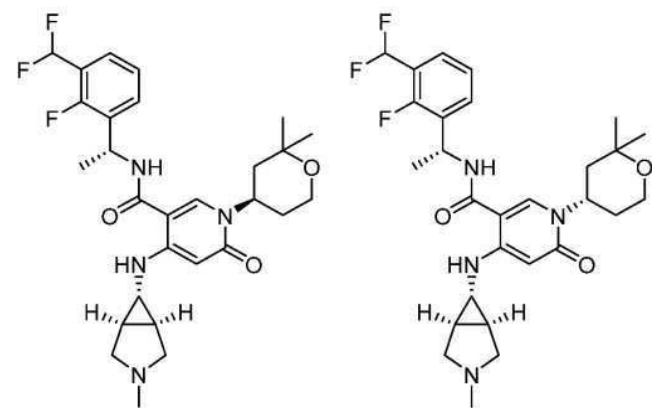
실시예 307: MS obsd (ESI⁺): 535.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6* 100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40 $^\circ\text{C}$) 체류 시간 = 1.4분

[1188]

실시예 308: MS obsd (ESI⁺): 535.5 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: EtOH(MeOH 중 1% 7M NH_3), 온도 40 $^\circ\text{C}$) 체류 시간 = 3.4분

[1189]

실시예 309 및 310: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((R)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 309**) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-((S)-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드(**실시예 310**) (부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 309 및 310

[1190]

[1191]

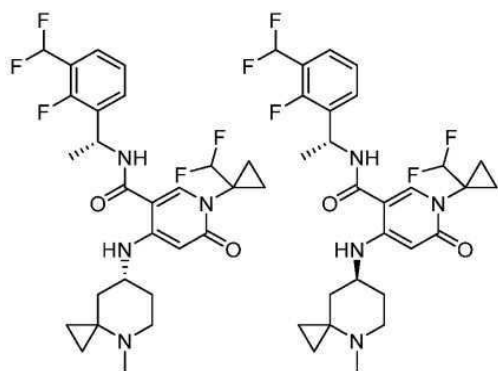
실시예 122를 카이랄 SFC: Daicel AS-3(4.6*100mm 3 μ m)), $\text{CO}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ [0.2% NH_3 (CH_3OH 중 7M)]=85/15)를 통해 개별 부분입체이성질체로 분리하였다.

[1192]

실시예 309: MS obsd (ESI⁺): 533.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH_3), 온도 40 $^\circ\text{C}$) 체류 시간 = 1.0분

[1193] 실시예 310: MS obsd (ESI⁺): 533.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: CHIRALPAK AS-3 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.7분

[1194] **실시예 311** 및 **312:**
N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((S)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 311**) 및 N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(1-(디플루오로메틸)사이클로프로필)-4-(((R)-4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드(**실시예 312**) (부분입체이성질체는 지정되지 않음)



실시예 311 및 312

[1195]

[1196] 실시예 240을 카이랄 SFC(컬럼: YMC 셀룰로오스-SC(20*250mm, 5 μ m), 이동상: CO₂/MeOH[0.2% NH₃(MeOH 중 7M)]) = 90/10)를 통해 개별 부분입체이성질체로 분리하였다.

[1197]

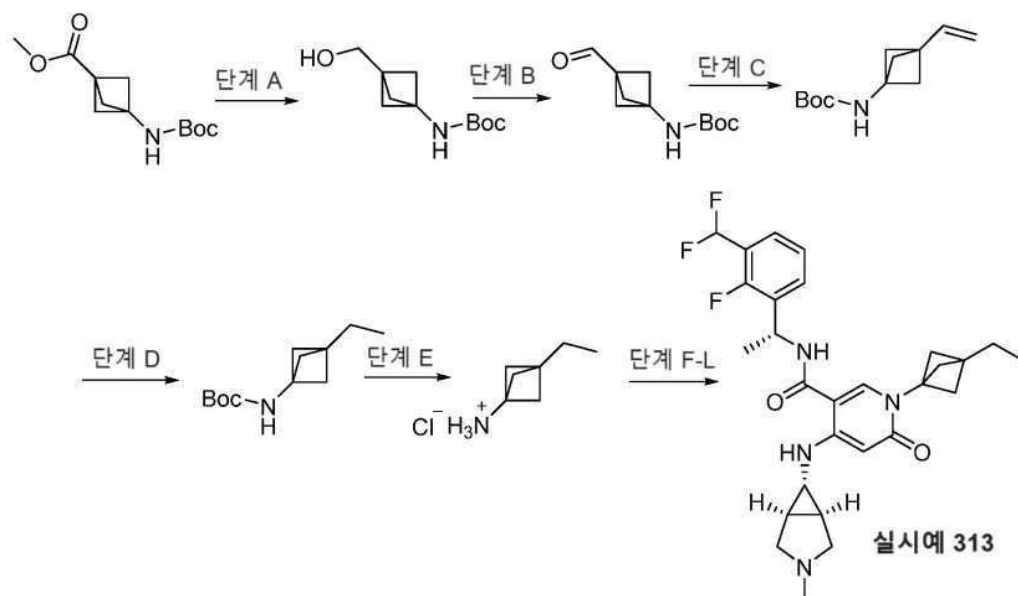
실시예 311: MS obsd (ESI⁺): 539.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.1분

[1198]

실시예 312: MS obsd (ESI⁺): 539.4 [M+H]⁺. 분석용 카이랄 UPCC: (컬럼: 셀룰로오스-SC 4.6*100mm 3 μ m, 유속: 3.0 mL/분, 공용매: MeOH(MeOH 중 0.2% 7M NH₃), 온도 40℃) 체류 시간 = 1.2분

[1199]

실시예 313: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6s)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복사미드



[1200]

- [1201] 단계 A: *tert*-부틸 (3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트
- [1202] 메틸 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(4.8 g, 19.89 mmol)를 THF(20 mL)에 용해시키고, 리튬 브로하이드라이드(THF 중 2 M, 29.84 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 냉수를 혼합물에 붓고 혼합물을 EA로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(4.0 g, 94% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.38 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).
- [1203] 단계 B: *Tert*-부틸 (3-포르밀바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트
- [1204] *Tert*-부틸 (3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(3.5 g, 16.41 mmol)를 CH₃CN(30 mL)에 용해시키고 2-요오독시벤조산(9.2 g, 32.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 여액을 농축시켰다. 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 컬럼(EA/PE=10-20%로 용리됨)으로 정제하여 표제 화합물(2.8 g, 81% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.59 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.38 (s, 9H).
- [1205] 단계 C: *Tert*-부틸 (3-비닐바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트
- [1206] 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(11.84 g, 33.14 mmol)를 THF(40 mL)에 용해시키고, 포타슘 *tert*-부톡사이드(3.72 g, 33.14 mmol)를 용액에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, *tert*-부틸 (3-포르밀바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(2.8 g, 13.25 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 냉수를 반응 혼합물에 붓고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 층을 염수(bring)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고 미정제물을 플래시 크로마토그래피 컬럼(PE 중 EA(10-20%)로 용리됨)으로 정제하여 표제 화합물(2.4 g, 86% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.59 - 7.15 (m, 1H), 6.01 - 5.89 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.99 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 1.90 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).
- [1207] 단계 D: *Tert*-부틸 (3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트
- [1208] *Tert*-부틸 (3-비닐바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(200 mg, 0.96 mmol) 및 탄소상 팔라듐(305 mg, 10% 순도)을 CH₃OH(5 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 H₂로 피징하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고 용매를 제거하여 표제 화합물(190 mg, 94% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.37 (s, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.46 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
- [1209] 단계 E: 3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아미늄 클로라이드
- [1210] *Tert*-부틸 (3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)카르바메이트(190 mg, 0.90 mmol)를 HCl(디옥산 중 4M, 4 mL)에 용해시키고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔류물을 석유 에테르로 분쇄하여 3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아미늄 클로라이드(120 mg, 미정제)를 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.88 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 1.52 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
- [1211] 단계 F-L: N-((R)-1-(3-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)-1-(3-에틸바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-(((1R,5S,6S)-3-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복스아미드
- [1212] 단계 F-L를 실시예 92-154에 기재된 유사한 절차에 따라 실행하였다. MS obsd (ESI⁺): 515.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.80 (1H), 7.74 (1H), 7.68 (1H), 7.60 (1H), 7.52 (1H), 7.33 (1H), 7.14 (1H), 5.30 (1H), 5.24 (1H), 3.00 (1H), 2.98 (1H), 2.46 (1H), 2.26 (2H), 2.20 (3H), 2.12 (6H), 1.60 (2H), 1.58 - 1.46 (3H), 1.44(4H), 0.88 (3H).
- [1213] 생물학적 검증

- [1214] *SOS1-KRas(G12C) FRET* 검정
- [1215] SOS1:KRAS 상호작용의 억제제는 정제된 GST-태그된 KRAS(res. 1-169, G12C, Hillig 등, Proc Natl Acad Sci USA (2019); 116(7):2551-2560을 기반으로 정제됨) 및 재조합 His10-SOS1(res. 564-1049; Hillig 등을 기반으로 정제됨)을 사용하여 측정하였다. 최종 검정은 백색 384 정사각형 웰 OptiPlate(PerkinElmer, Cat. 6007290)에서 PBS, 0.1% BSA, 5 mM MgCl₂, 0.0025% Igepal, 100 mM KF, 5 mM DTT의 완충액 중 0.5 nM SOS1 단백질 및 2.5 nM KRAS 단백질이 포함된 20 µL에서 실행하였다. 2x KRAS 작업 용액을 5 nM GST-KRAS G12C 및 2 nM 항-GST-Eu(K)(Cisbio, Cat. 61GSTKLA)를 함유하는 검정 완충액에서 제조하고 25°C에서 15분 동안 사전-인큐베이션하였다. 화합물을 2 mM(양성 대조군, 화합물 I-13, PCT 공개 번호 WO2018/115380) 또는 20 mM의 100% DMSO에 연속 희석한 후 검정 완충액에 1:20으로 희석한 후 항-6His-XL665 FRET 공여체(Cisbio, Cat. 61HISXL)와 1:5로 혼합한 SOS1 단백질의 용액으로 25°C에서 15분 동안 인큐베이션한 후 2x KRAS 작업 용액을 첨가하였다. 최종 DMSO 농도는 0.5%이다. 플레이트를 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 후 방출 665 nm 및 615 nm에서 Envision을 사용하여 FRET 신호를 측정하였다. FRET 신호는 하기 방정식을 사용하여 단백질-단백질 상호작용의 백분율로 전환하였다.
- [1216] **%억제 = 100% - (C-N)/(P-N) * 100%**
- [1217] C: 화합물 처리 시 신호
- [1218] P: 양성 대조군(DMSO)에 대한 신호
- [1219] N: 음성 대조군(SOS1이 첨가되지 않음)에 대한 신호
- [1220] IC₅₀ 및 Hill 계수는 비-선형 회귀 분석과 함께 Graph Pad Prism(Graph Pad 소프트웨어, Inc, USA)을 사용하여 획득하였다.

표 A

실시예 번호	<i>SOS1-KRas(G12C)</i> <i>FRET IC₅₀</i> [uM]
1	0.0274
2	0.0596
3	0.0412
4	0.0459
5	0.0355
6	0.0567
7	0.0534
8	0.0486
9	0.039
10	0.073
11	0.0376
12	0.705
13	0.155
14	0.225
15	0.847
16	0.0294
17	0.717
18	0.0778
19	0.347
20	0.0227
21	0.0537
22	0.0259
23	0.0471
24	0.04
25	0.0713
26	0.0271
27	0.0218
28	0.0592
29	0.0191
30	0.0363
31	0.0276
32	0.0582
33	0.018
34	0.0229
35	0.044
36	0.0308
37	0.0329
38	0.0458
39	0.0437
40	0.0118

[1221]

41	0.0078
42	0.553
43	0.0757
44	0.0346
45	0.0379
46	0.0182
47	0.0045
48	0.0256
49	0.0135
50	0.0203
51	0.0185
52	0.0136
53	0.0156
54	0.0266
55	0.0236
56	0.0342
57	0.0282
58	0.0308
59	0.0315
60	0.0412
61	0.065
62	0.0201
63	0.0113
64	0.015
65	0.0504
66	0.0486
67	0.0106
68	0.0143
69	0.0174
70	0.0127
71	0.0219
72	0.0097
73	0.013
74	0.0046
75	0.0155
76	0.0125
77	0.0137
78	0.0009
79	0.0037
80	0.0167
81	0.174
82	0.0263
83	0.0257
84	0.0102

[1222]

85	0.0261
86	0.0731
87	0.0617
88	0.0873
89	0.0229
90	0.0134
91	0.0139
92	0.0161
93	0.0232
94	0.0134
95	0.0216
96	0.0157
97	0.0167
98	0.0134
99	0.0648
100	0.0182
101	0.024
102	0.0121
103	0.0057
104	0.0454
105	0.013
106	0.0168
107	0.0084
108	0.147
109	0.0036
110	0.0238
111	0.0262
112	0.0136
113	0.0105
114	0.0211
115	0.0141
116	0.0267
117	0.0085
118	0.0166
119	0.0366
120	0.0357
121	0.0289
122	0.0174
123	0.0231
124	0.0314
125	0.0277
126	0.0044
127	0.0030
128	0.0082

[1223]

129	0.025
130	0.0267
131	0.0221
132	0.0103
133	0.0232
134	0.0090
135	0.0521
136	0.006
137	0.0353
138	0.0197
139	0.0497
140	0.0152
141	0.0628
142	0.0049
143	0.0038
144	0.0040
145	0.0352
146	0.0054
147	0.045
148	0.0074
149	0.0616
150	0.0123
151	0.0473
152	0.0074
153	0.0584
154	0.0376
155	0.0212
156	0.0124
157	0.218
158	0.082
159	1.06
160	0.0214
161	0.024
162	0.0278
163	0.0293
164	0.0135
165	7.94
166	0.193
167	>10
168	0.561
169	5.9
170	0.0409
171	1.25
172	>10

[1224]

173	1.18
174	1.18
175	0.013
176	0.109
177	0.0556
178	>10
179	0.0707
180	0.113
181	0.0798
182	0.0338
183	0.0061
184	0.0558
185	0.0307
186	0.0275
187	0.0223
188	0.0413
189	0.0163
190	0.315
191	0.14
192	0.0129
193	0.151
194	0.0193
195	0.00544
196	0.0432
197	0.0317
198	0.00341
199	0.0101
200	0.0167
201	0.014
202	0.0195
203	0.0046
204	0.00361
205	0.0266
206	0.137
207	0.0093
208	0.013
209	0.0634
210	0.0043
211	0.0294
212	0.0382
213	0.149
214	0.0106
215	0.0682
216	0.0191

[1225]

217	0.0074
218	0.0158
219	0.0269
220	0.0268
221	0.0382
222	0.0276
223	0.0141
224	0.0468
225	0.0139
226	0.0353
227	0.0619
228	0.0643
229	0.0227
230	0.0219
231	0.0102
232	0.0919
233	0.0048
234	0.0092
235	0.142
236	0.0453
237	0.0194
238	0.0293
239	0.0215
240	0.0135
241	0.029
242	0.0116
243	0.0063
244	0.0181
245	0.0442
246	0.0161
247	0.0137
248	0.0241
249	0.0165
250	0.0217
251	0.0341
252	0.017
253	0.0431
254	0.013
255	0.027
256	0.0139
257	0.0858
258	0.0763
259	0.0104
260	0.0124

[1226]

261	0.0414
262	0.116
263	0.0149
264	0.0022
265	0.0278
266	0.0014
267	0.00244
268	0.0328
269	0.00121
270	0.00174
271	0.0369
272	0.0291
273	0.0157
274	0.0106
275	0.361
276	>10
277	0.00946
278	0.0241
279	0.0373
280	0.0158
281	0.0184
282	0.0344
283	0.137
284	0.023
285	0.0047
286	0.0155
287	0.0099
288	0.0236
289	0.0133
290	0.0092
291	0.0755
292	0.0079
293	0.0192
294	0.0534
295	0.0536
296	0.252
297	0.0334
298	0.0881
299	0.0513
300	0.0208
301	0.0453
302	0.0315
303	0.0182
304	0.0257

305	0.0233
306	0.0417
307	0.0049
308	0.0179
309	0.0117
310	0.0372
311	0.0097
312	0.0356
313	0.0105

표면 플라즈몬 공명(SPR; Surface Plasmon Resonance) SOS1 결합 검정

SOS1에 대한 결합은 정제된 재조합 인간 SOS1 기질(N-말단 Avi 태그가 포함된 res. 564-1049; Hillig 등, Proc Natl Acad Sci USA (2019); 116(7):2551-2560을 기반으로 정제 및 비오틀닐화됨)을 이용한 SPR 검정을 사용하여 측정하였다. SPR 측정은 Biacore 8K SPR 기기(GE Healthcare, 스웨덴) 상에서 실행하였다. 검정은 스트랩타 비단으로 사전-코팅된 Series S SA 센서 칩(GE Healthcare, Cat. BR100531)을 사용하여 25℃에서 실행하였다. 샘플 완충액(20 mM Tris HCl, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.05% TWEEN 20, 1 mM MgCl₂, pH 8.0)에 희석된 비오틀

닐화된 SOS1을 5% DMSO가 보충된 샘플 완충액을 실행 완충액(running buffer)으로서 사용하여 칩의 한 플로우 셀(flow cell)에 약 3,000 공명 단위(RU; resonance unit)로 포집하였다. 100, 50 또는 0.5 μ M의 실행 완충액 중 검정된 화합물의 연속 희석액을 30 μ L/분의 유속으로 60초 동안 주입하고 회합 단계를 기록하였다. 샘플의 해리를 600초 동안 모니터링하였다. 데이터 처리는 Biacore Insight Software(Biacore, GE Healthcare)를 사용하여 실행하였다. 포획된 단백질이 없는 SA 플로우 셀 상에서 기록된 센서그램을 SOS1 표면 상에 기록된 센서그램에서 차감하였다. 이중 참조를 위해 실행 완충액의 맹검 주입(blank injection)을 사용하였으며 완충액 불일치(buffer mismatch)를 보정하기 위해 모든 샘플 센서그램에 용매 보정을 적용하였다. K_D 는 SOS1과 화합물 사이의 1:1 결합으로 가역적 평형을 기재하는 동역학적 또는 정상 상태, 해당되는 경우, 피팅 모델을 사용하여 추산하였다.

표 B:

실시예 번호	<i>hSOS1</i> K_D (nM)
1	6
2	27
3	16
4	16
5	20
6	30
7	20
8	12
9	17
10	74
12	245
13	91
14	103
16	23
20	10.4
21	17
24	27
25	45
26	11
29	11
42	186
45	21
47	2
48	7
49	3
50	8
51	8

[1231]

52	6
55	12
61	34
63	7
64	9
65	48
66	34
69	13
70	4
72	3
74	2
79	2
80	8
81	96
82	17
83	20
84	9
85	12
86	29
87	84
88	96
89	12
90	9
91	12
92	9
93	13
94	7
95	12
96	9
97	7
98	6
99	30

[1232]

100	10
101	11
102	8
103	3
104	24
105	9
106	19
107	3
108	343
109	2
110	12
111	17
112	6
113	6
114	13
115	6
116	11
117	6
118	11
119	23
120	24
121	21
122	9
123	15
124	13
125	13
126	2
127	3
128	3
129	8
130	23
131	17

[1233]

132	8
133	11
134	5
135	31
136	3
137	27
138	12
139	25
140	7
141	33
142	4
143	3
144	3
145	37
146	9
147	73
148	6
149	56
151	12
152	4
153	25
154	23
155	11
156	3

[1234]