(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0047379
(43) 공개일자 2025년04월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/16 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01) *C07D 498/20* (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/16 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007659
(22) 출원일자(국제) 2023년08월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/112168
(87) 국제공개번호 WO 2024/032702
국제공개일자 2024년02월15일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/111871 2022년08월11일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

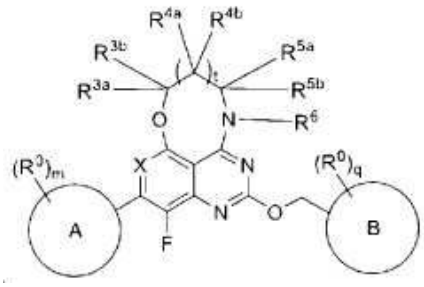
(71) 출원인
베이진 스위찰랜드 게엠베하
스위스, 4051 바젤, 아에센그라벤 27
(72) 발명자
유, 차오
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
첸, 지에
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이처영, 장제환

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 **헤테로시클릭 화합물, 이의 조성물, 및 이를 이용한 치료 방법**

(57) 요 약

하기 구조를 갖는 화합물:



(I)

-식중 치환체는 본원에 정의된 바와 같음-, 유효량의 화합물을 포함하는 조성물, 및 KRAS G12D 및/또는 G12V의 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 498/06 (2013.01)
C07D 498/20 (2013.01)
C07D 498/22 (2013.01)

(72) 발명자
비안, 이차오
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
리, 샤오위
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
슌, 한지
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
류, 후아칭
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
왕, 세
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30
왕, 즈위
중국, 베이징 102206, 창핑, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30

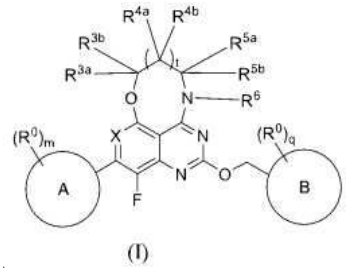
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/121125 2022년09월23일 중국(CN)
PCT/CN2023/079087 2023년03월01일 중국(CN)
PCT/CN2023/093212 2023년05월10일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)을 갖는 화합물:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물로서,

식중

고리 A는 미치환된 또는 치환된 아릴, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

고리 B는 미치환된 또는 치환된 시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴이고;

X는 N 또는 C-R^8이고;

R^0의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알케닐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알키닐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나; R^0 기의 하나 이상의 쌍은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 아릴, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나;

임의로, R^{3a}, 및 R^{3b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{4a}, 및 R^{4b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{5a}, 및 R^{5b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{3a}, 및 R^{4a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{3a}, 및 R^{5a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{4a}, 및 R^{5a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{6}은 H, 미치환된 또는 치환된 C_{1-8}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-8}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-8}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 8-원 헤테로시클릴이거나;

R^{8}은 H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알케닐, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 할로겐화된 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 할로겐화된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 할로겐화된 알콕실, CN, OH, 또는 아미노이고;

t는 0 또는 1이고;

m, 및 q의 각각은, 독립적으로, 각각, 고리 A, 및 B에서 허용된 치환체 기의 최대수와 0 사이 정수인, 화합물.

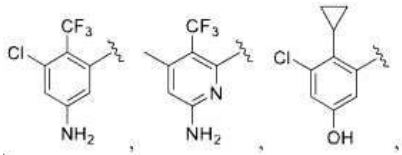
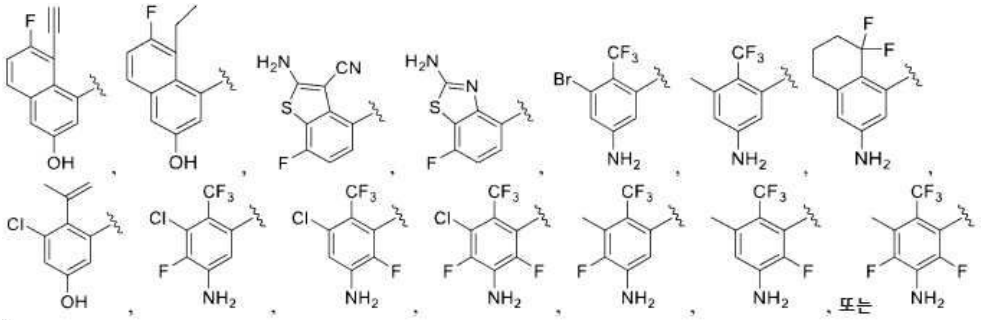
청구항 2

제 1 항에 있어서, X가 N, C-H, C-Cl, 또는 C-CF_3인, 화합물.

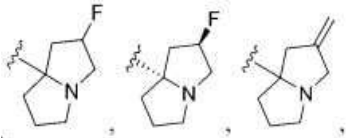
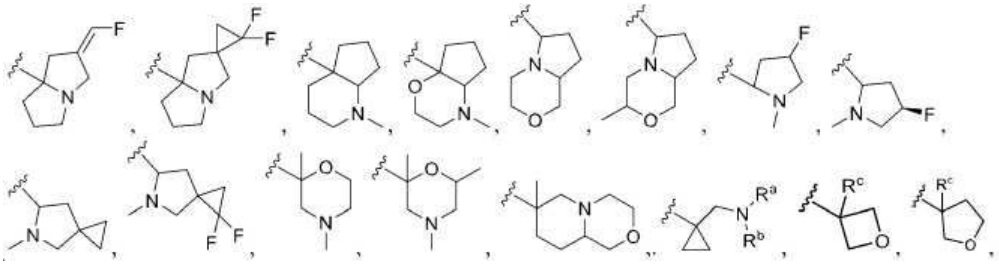
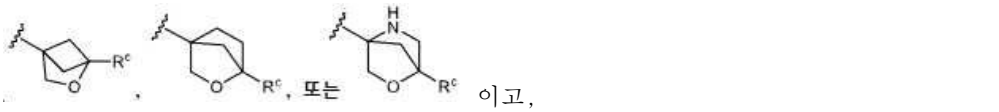
청구항 3

제 2 항에 있어서, 고리 A가 치환된 또는 미치환된 페닐, 치환된 또는 미치환된 피리디닐, 치환된 또는 미치환된 나프틸, 치환된 또는 미치환된 벤조[b]티오페닐, 또는 치환된 또는 미치환된 벤조[d]티아졸릴이고; 고리 B가 치환된 또는 미치환된 헥사히드로-1H-피롤리지닐, 치환된 또는 미치환된 피롤리디닐, 치환된 또는 미치환된 아미노메틸시클로프로필, 치환된 또는 미치환된 옥세타닐, 치환된 또는 미치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 또는 미치환된 옥사비시클로[2.1.1]헥사닐, 치환된 또는 미치환된 옥사비시클로[2.2.1]헵타닐인, 화합물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 고리 A가 

또는 인, 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 고리 B가  ,  ,  , 또는 이고,

식중 R^a 및 R^b의 각각이, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b가 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R^c가 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실인, 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R^6이 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴인, 화합물.

청구항 7

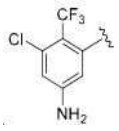
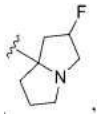
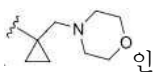
제 6 항에 있어서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각이, 독립적으로, H, OH, CN, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이고;

임의로, R^{3a}, 및 R^{3b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

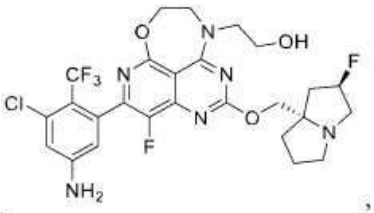
R^{4a}, 및 R^{4b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

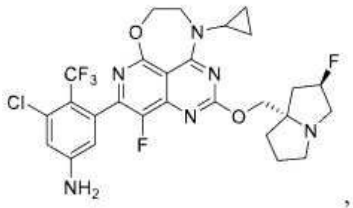
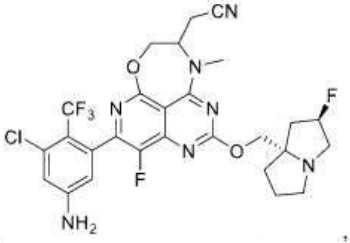
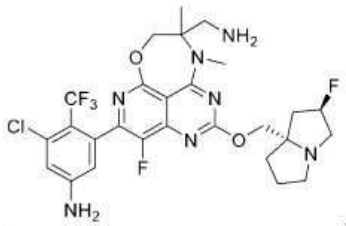
R^{5a}, 및 R^{5b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, t가 0이고; X가 N이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

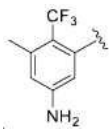
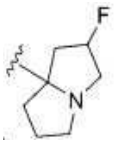
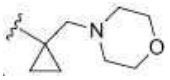
청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 화합물이  ,

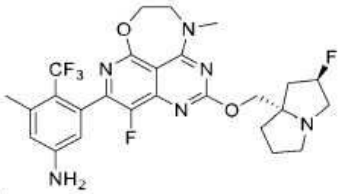
 ,
 ,
 ,
 ,
 , 또는

인, 화합물.

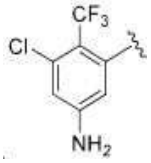
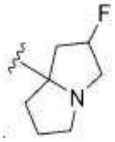
청구항 10

제 7 항에 있어서, t가 0이고; X가 N이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는 
인, 화합물.

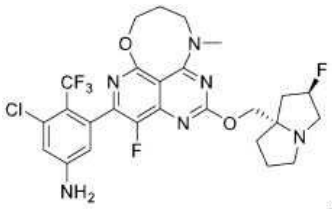
청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 화합물이 
인, 화합물.

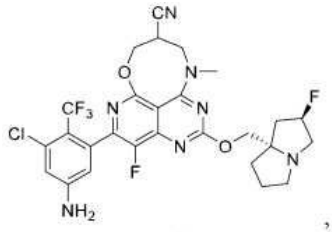
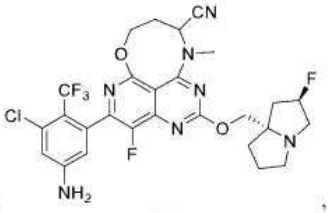
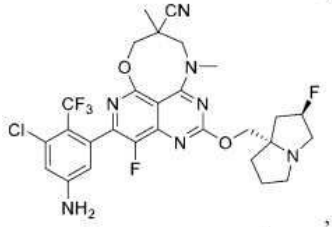
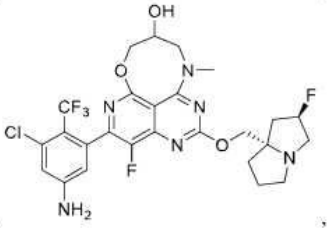
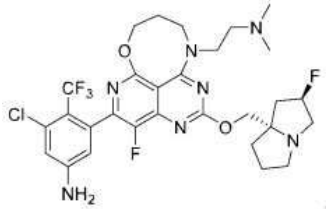
청구항 12

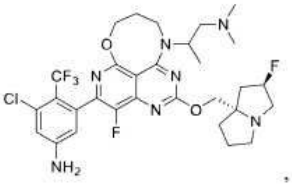
제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  인, 화합물.

청구항 13

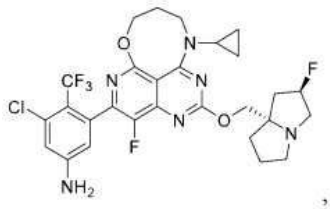
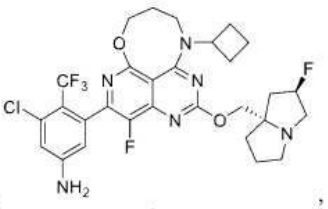


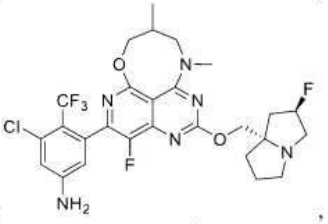
제 12 항에 있어서, 상기 화합물이 ,

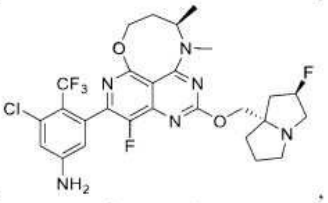
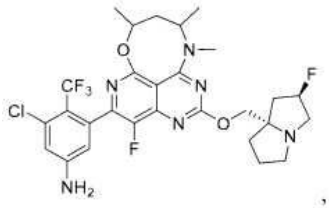
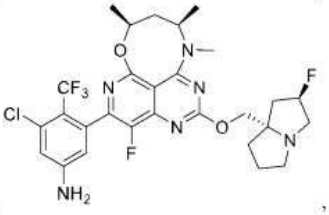
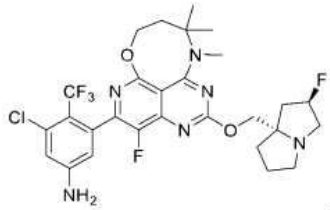
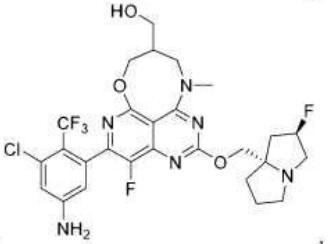
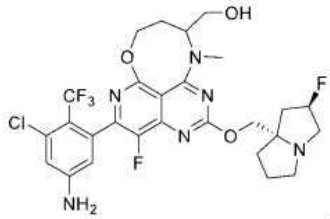
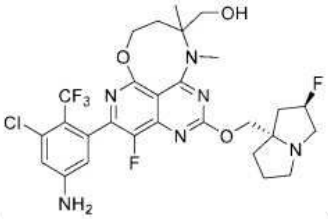
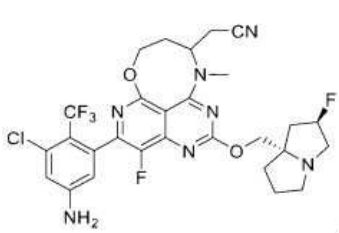
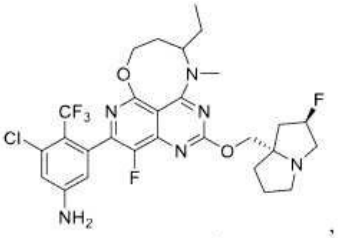
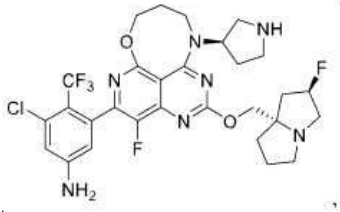

,

,

,

,

,

,

,

.


,

,

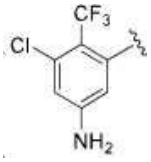
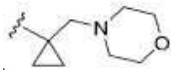
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

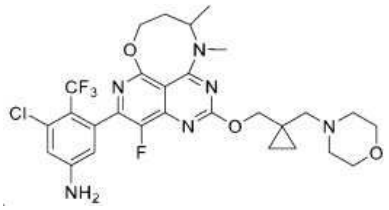
, 또는

인, 화합물.

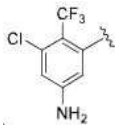
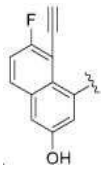
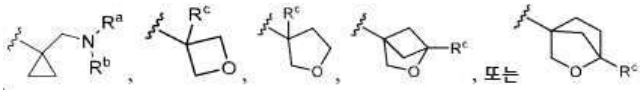
청구항 14

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  인, 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 화합물이  인, 화합물.

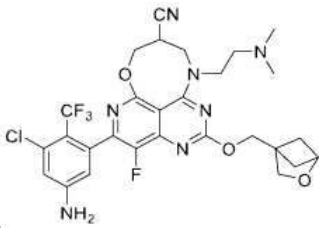
청구항 16

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가  또는  이고; 고리 B가  이고,

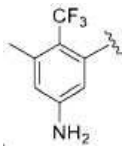
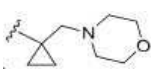
식중 R^a 및 R^b의 각각이, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b가 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R^c가 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실인, 화합물.

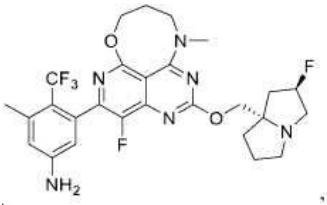
청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 화합물이  인, 화합물.

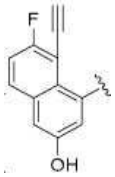
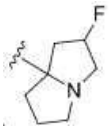
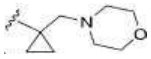
청구항 18

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

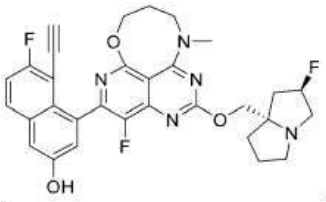
청구항 19

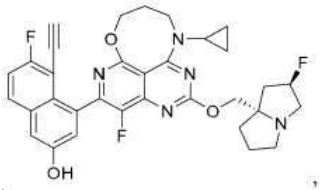
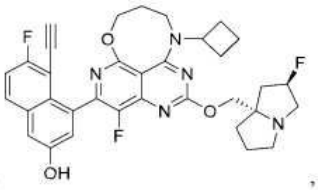
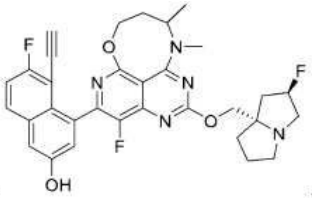
제 18 항에 있어서, 상기 화합물이  또는  인, 화합물.

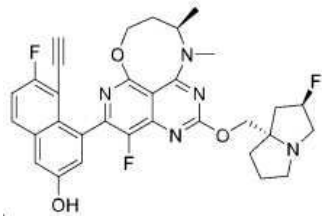
청구항 20

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

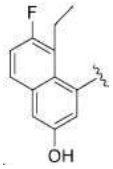
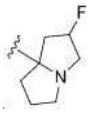
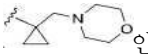
청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 화합물이  ,

 ,  ,  또는

 인, 화합물.

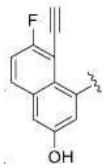
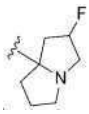
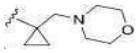
청구항 22

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

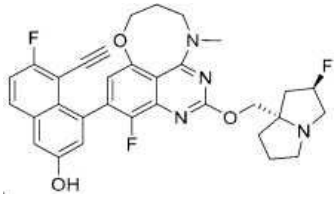
청구항 23

제 22 항에 있어서, 상기 화합물이  인, 화합물.

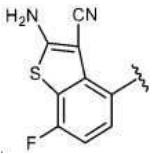
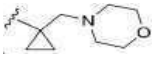
청구항 24

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-H이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

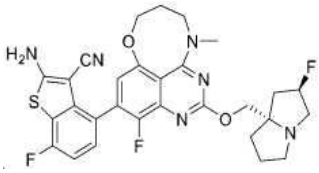
청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 화합물이  인, 화합물.

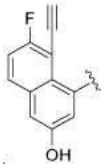
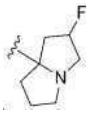
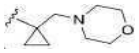
청구항 26

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-H이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

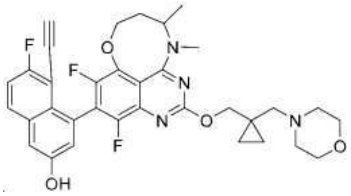
청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 화합물이  인, 화합물.

청구항 28

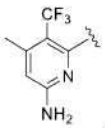
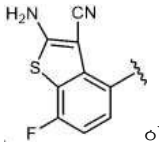
제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-F이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

청구항 29

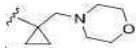


제 28 항에 있어서, 상기 화합물이 인, 화합물.

청구항 30

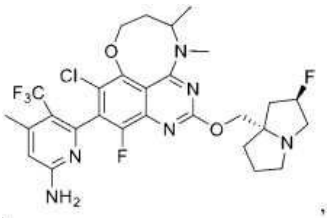




제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가 , 또는 이고; 고리 B가

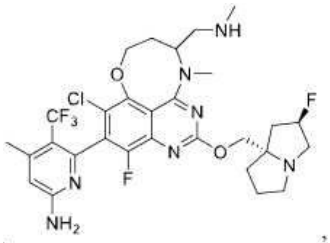


또는 인, 화합물.

청구항 31

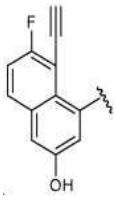
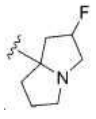


제 30 항에 있어서, 상기 화합물이 ,



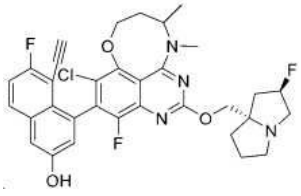

, 또는 인, 화합물.

청구항 32

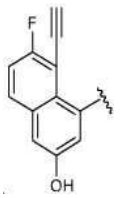
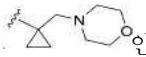
제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가 이고; 고리 B가 인, 화합물.

청구항 33

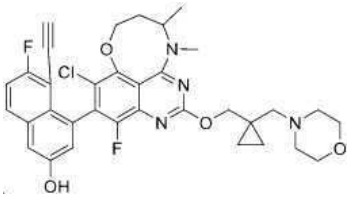


제 32 항에 있어서, 상기 화합물이 인, 화합물.

청구항 34

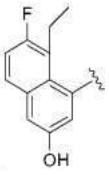
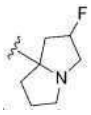
제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  인, 화합물.

청구항 35

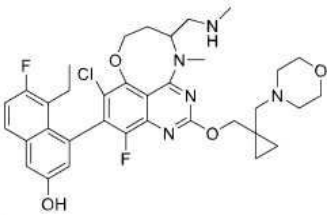


제 34 항에 있어서, 상기 화합물이 인, 화합물.

청구항 36

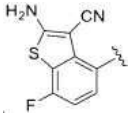
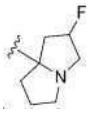
제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는 
인, 화합물.

청구항 37

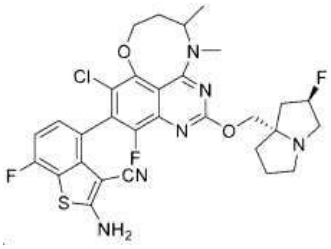


제 36 항에 있어서, 상기 화합물이 인, 화합물.

청구항 38

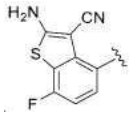
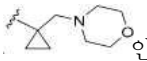
제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는 
인, 화합물.

청구항 39

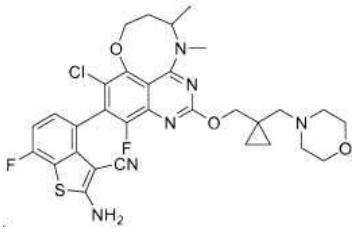


제 38 항에 있어서, 상기 화합물이 인, 화합물.

청구항 40

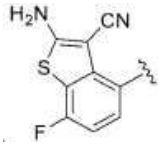
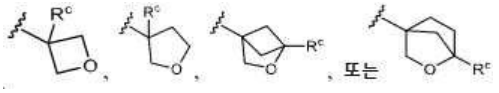
제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  인, 화합물.

청구항 41



제 40 항에 있어서, 상기 화합물이 인, 화합물.

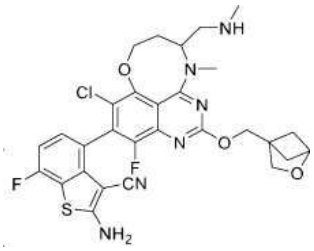
청구항 42

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  이고,

식중 R^a 및 R^b의 각각이, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b가 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

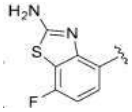
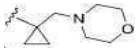
R^c가 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실인, 화합물.

청구항 43

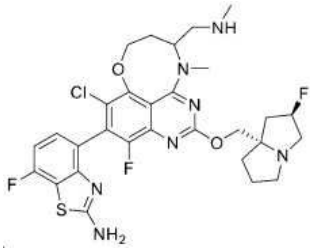


제 42 항에 있어서, 상기 화합물이 인, 화합물.

청구항 44

제 7 항에 있어서, t가 1이고; X가 C-Cl이고; 고리 A가  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 상기 화합물이  인, 화합물.

청구항 46

제 6 항에 있어서,

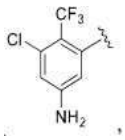
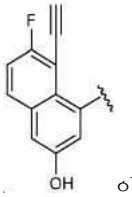
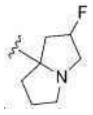
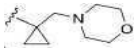
R^{3a}, 및 R^{3b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{4a}, 및 R^{4b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

R^{5a}, 및 R^{5b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각이, 독립적으로, H, OH, 할로겐, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬인, 화합물.

청구항 47

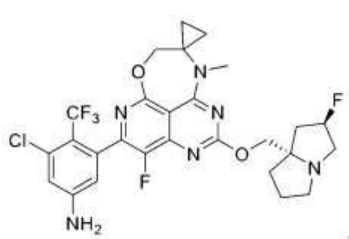
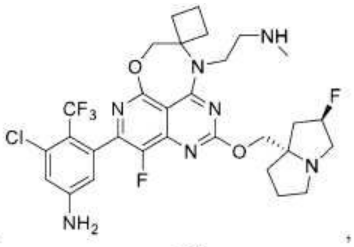
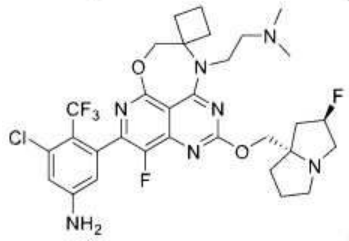
제 46 항에 있어서, t가 0이고; X가 N이고; 고리 A가  또는  이고; 고리 B가  또는  인, 화합물.

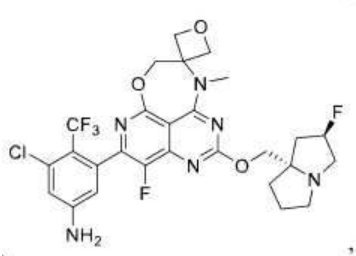
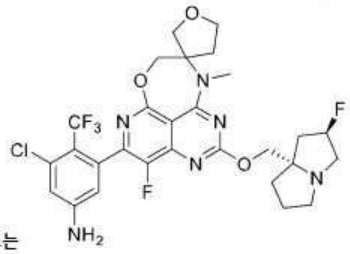
청구항 48

제 47 항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 49

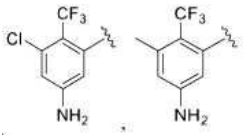
제 48 항에 있어서, 상기 화합물이

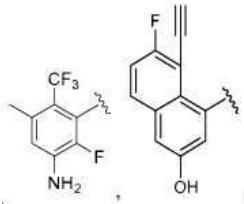




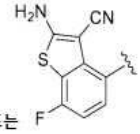
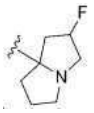
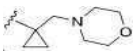


또는

인, 화합물.

청구항 50

제 46 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가 



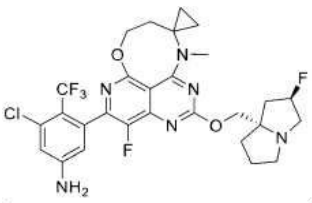
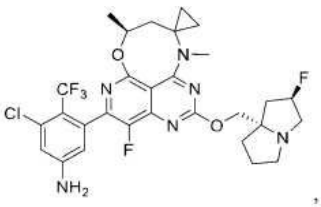
또는 
이고; 고리 B가 
또는 
인, 화합물.

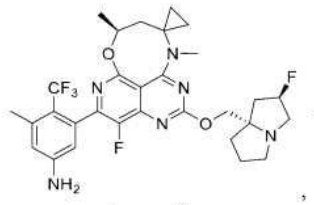
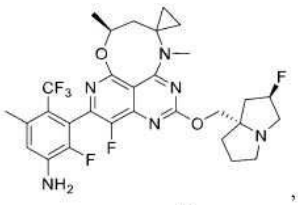
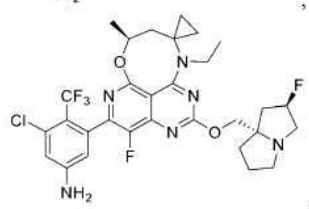
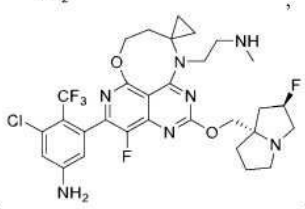
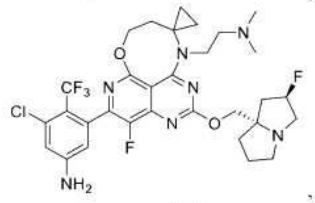
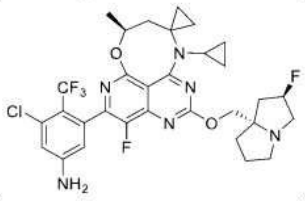
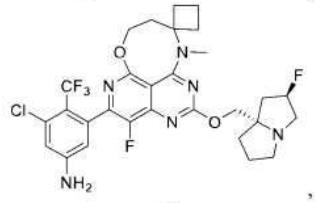
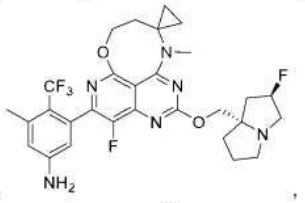
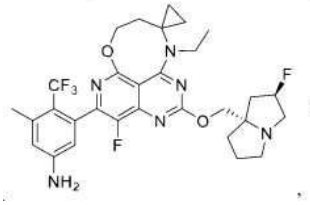
청구항 51

제 50 항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬을 형성하는, 화합물.

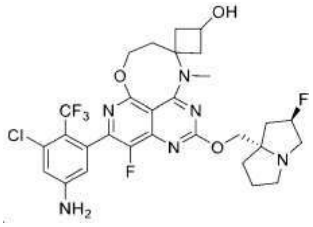
청구항 52

제 51 항에 있어서, 상기 화합물이


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
또는

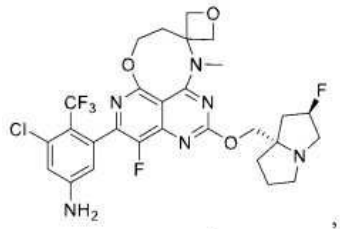

인, 화합물.

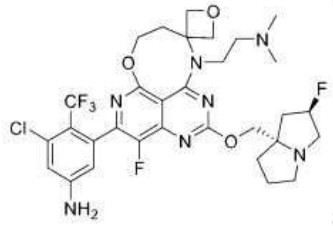
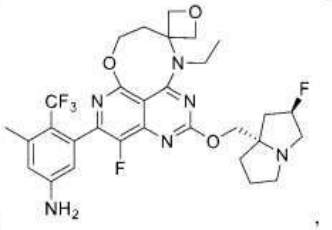
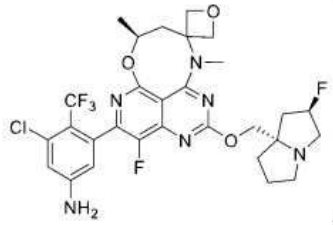
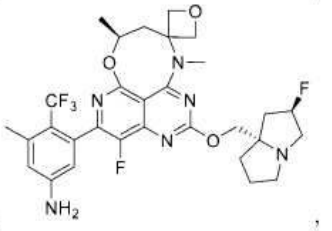
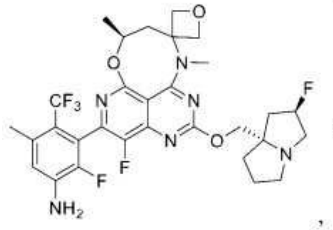
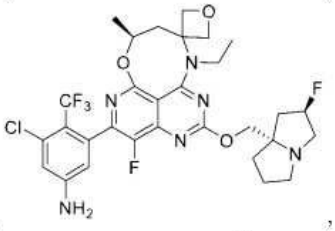
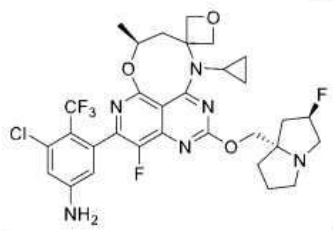
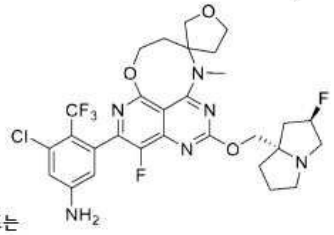
청구항 53

제 50 항에 있어서, R^{5a} 및 R^{5b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 54

제 53 항에 있어서, 상기 화합물이

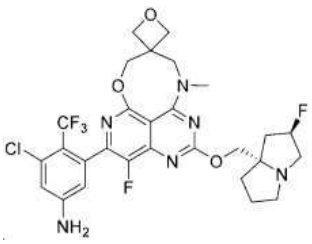

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는

인, 화합물.

청구항 55

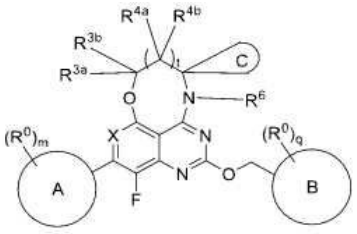
제 50 항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b}가, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 56

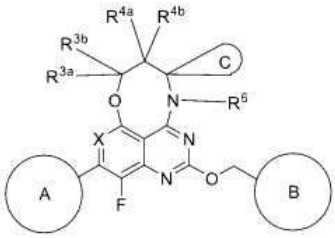
제 55 항에 있어서, 상기 화합물이

인, 화합물.

청구항 57

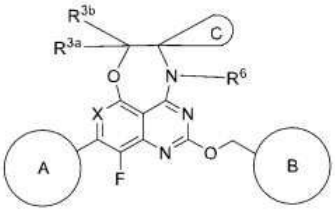
제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식들 중 하나를 갖는, 화합물:



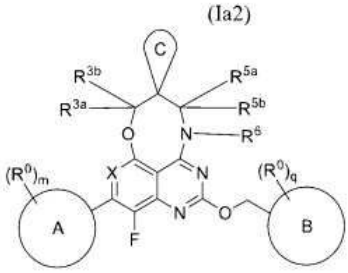
(Ia)



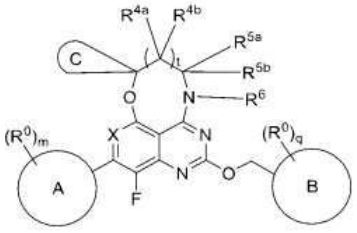
(Ia2)



(Ia3)



(Ib)



(Ic)

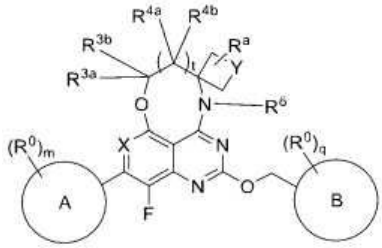
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 또는 전구약물,

식중:

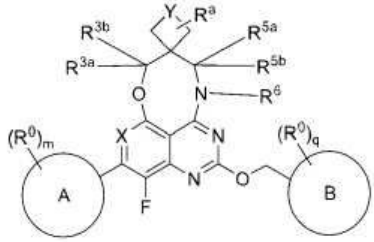
고리 C는 미치환된 또는 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴임.

청구항 58

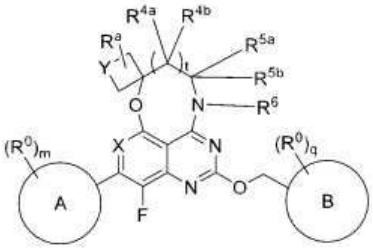
제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식들 중 하나를 갖는, 화합물:



(IIa),



(IIb),



(IIc)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 또는 전구약물,

식중:

Y는 CH_2, O, NH, N-R^9, N-C(=O)-R^{10}, 또는 O=S=O이고;

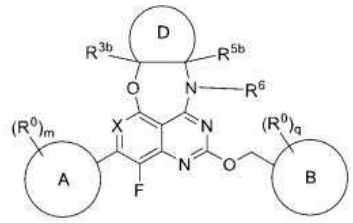
R^9는 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 시클로알킬이고;

R^{10}은 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이고;

R^a는 H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노임.

청구항 59

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는, 화합물:



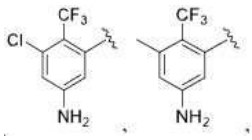
(Id)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 또는 전구약물,

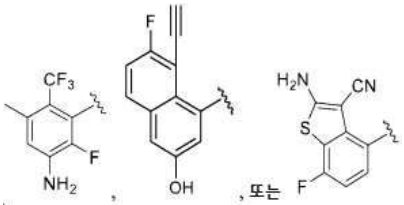
식중:

고리 D는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 7-원 시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 7-원 헤테로시클릴임.

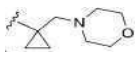
청구항 60

제 59 항에 있어서, t가 1이고; X가 N이고; 고리 A가 

,

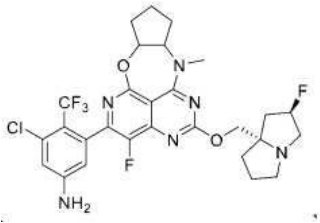


이고; 고리 B가 

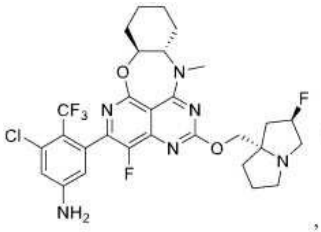
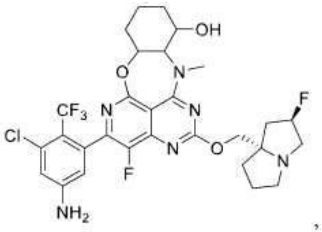
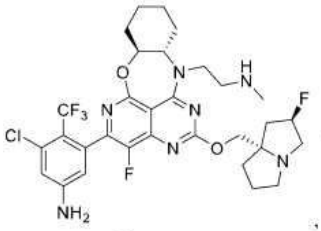
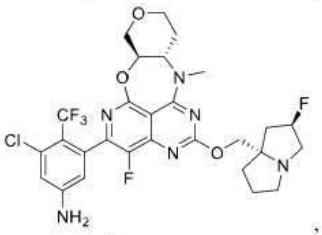
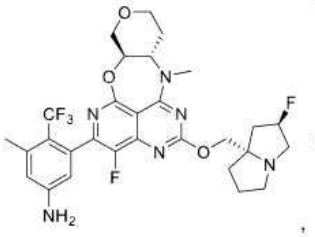
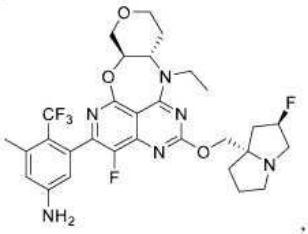
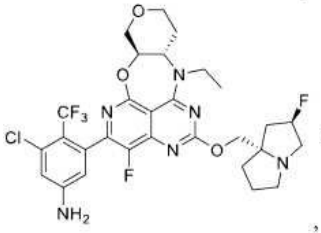
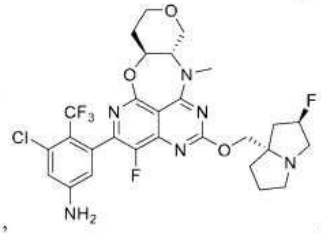
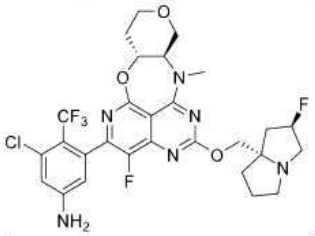
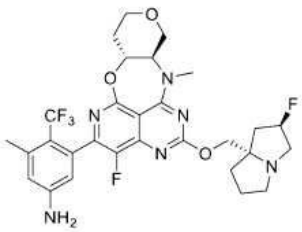
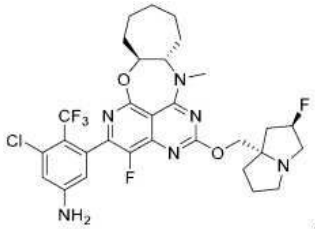
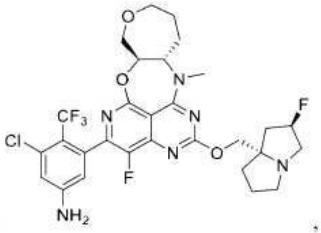
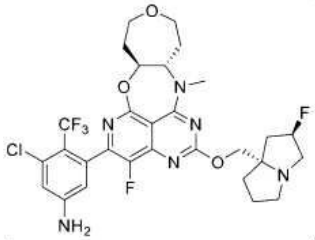
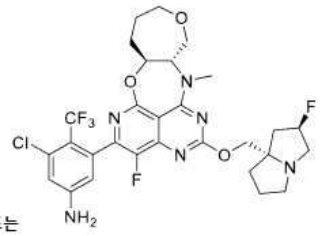
또는 

인, 화합물.

청구항 61

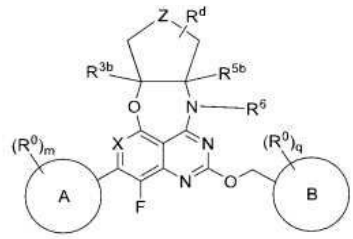


제 60 항에 있어서, 상기 화합물이


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는

인, 화합물.

청구항 62

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는, 화합물:



(IId)

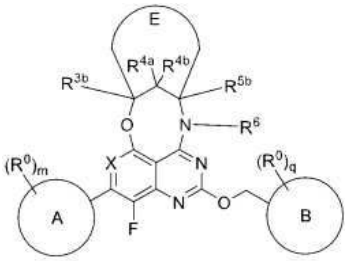
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 또는 전구약물,

식중:

Z는 CH_2, NH, 또는 O이고; R^d는 H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노임.

청구항 63

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는, 화합물:



(Ie)

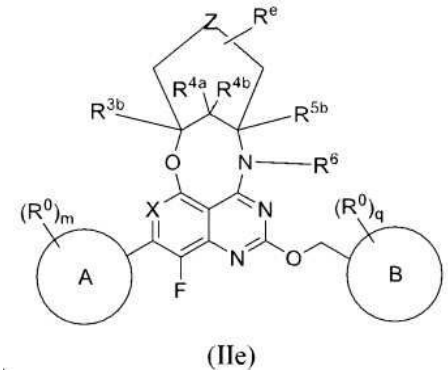
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 또는 전구약물,

식중:

고리 E는 미치환된 또는 치환된 4-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 4-원 내지 6-원 헤테로시클릴임.

청구항 64

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는, 화합물:



(IIe)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원

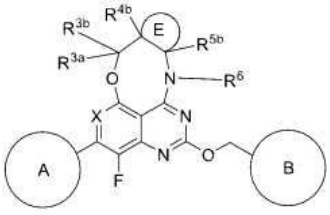
소체, 또는 전구약물,

식중:

Z는 CH_2, NH, 또는 O이고; R^e는 H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노임.

청구항 65

제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는, 화합물:



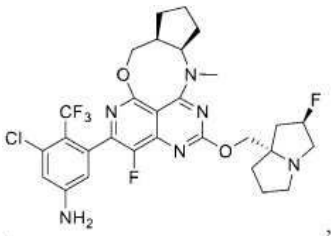
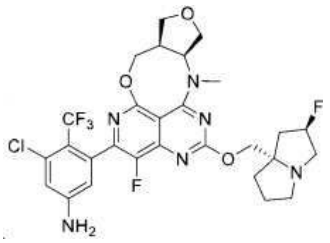
(IIe2)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 또는 전구약물,

식중:

고리 E는 미치환된 또는 치환된 시클로펜틸 고리, 미치환된 또는 치환된 시클로헥실 고리, 미치환된 또는 치환된 시클로헵틸 고리, 미치환된 또는 치환된 테트라히드로푸라닐 고리, 미치환된 또는 치환된 테트라히드로피라닐 고리, 또는 미치환된 또는 치환된 옥세파닐 고리임.

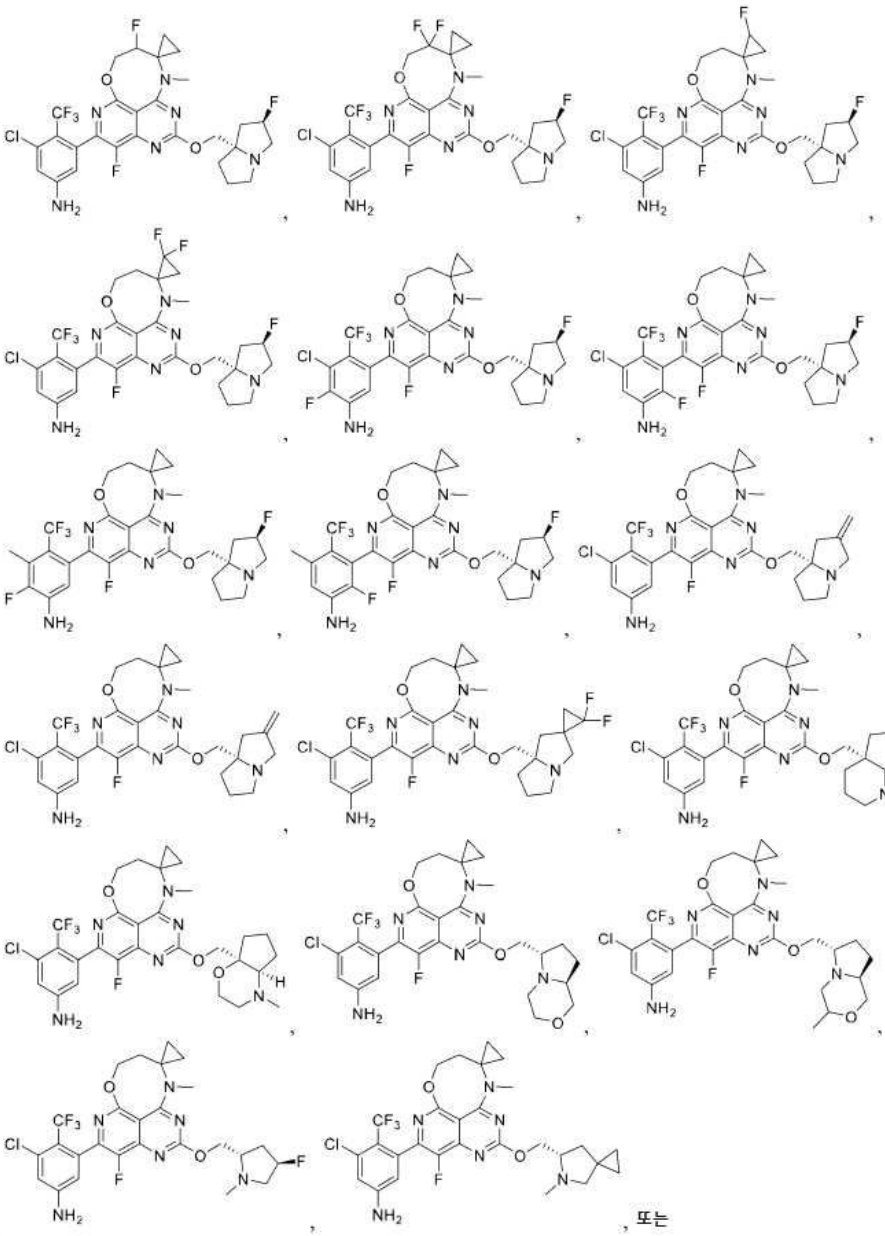
청구항 66

제 65 항에 있어서, 상기 화합물이  , 또는  인, 화합물.

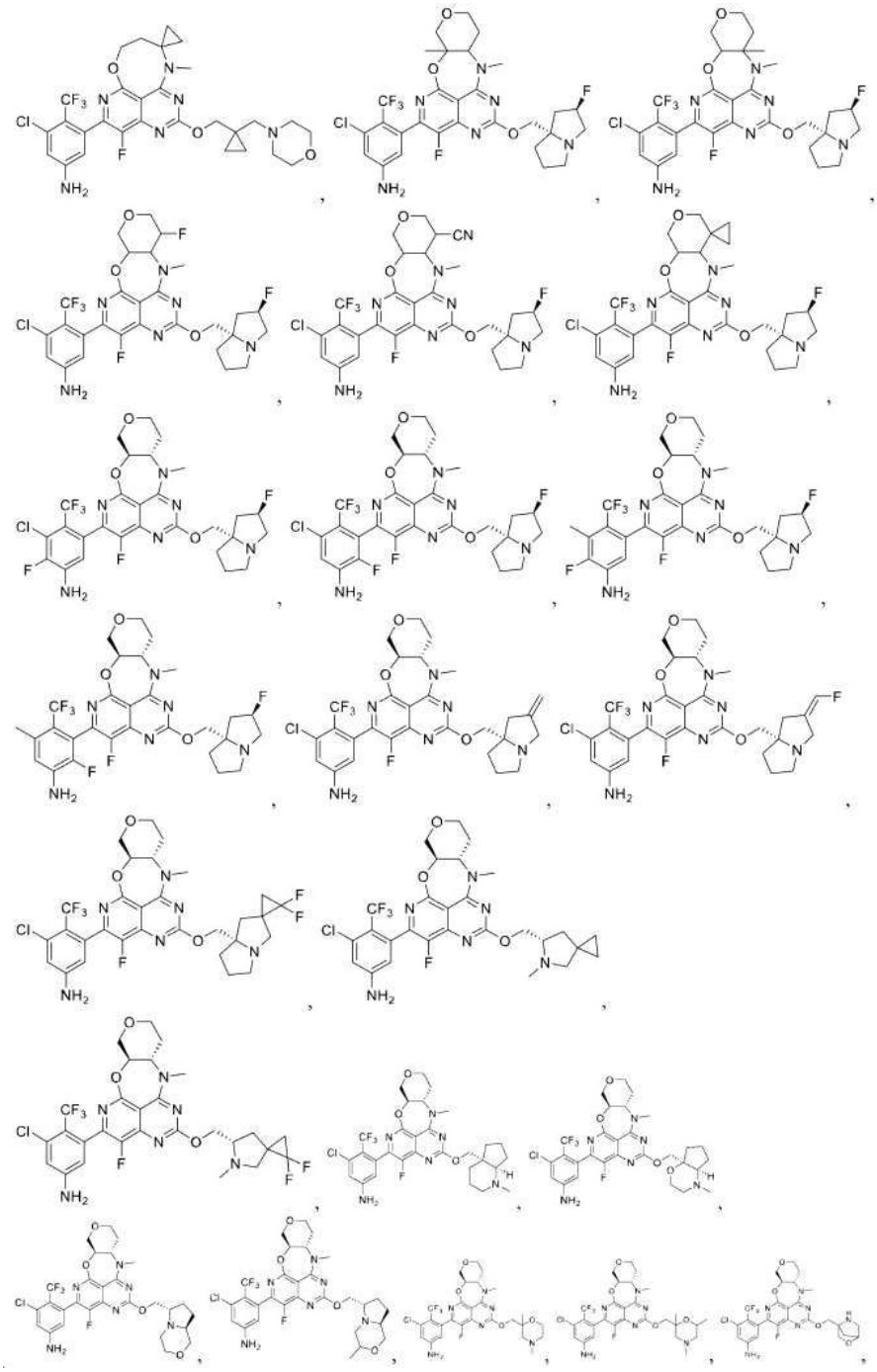
청구항 67

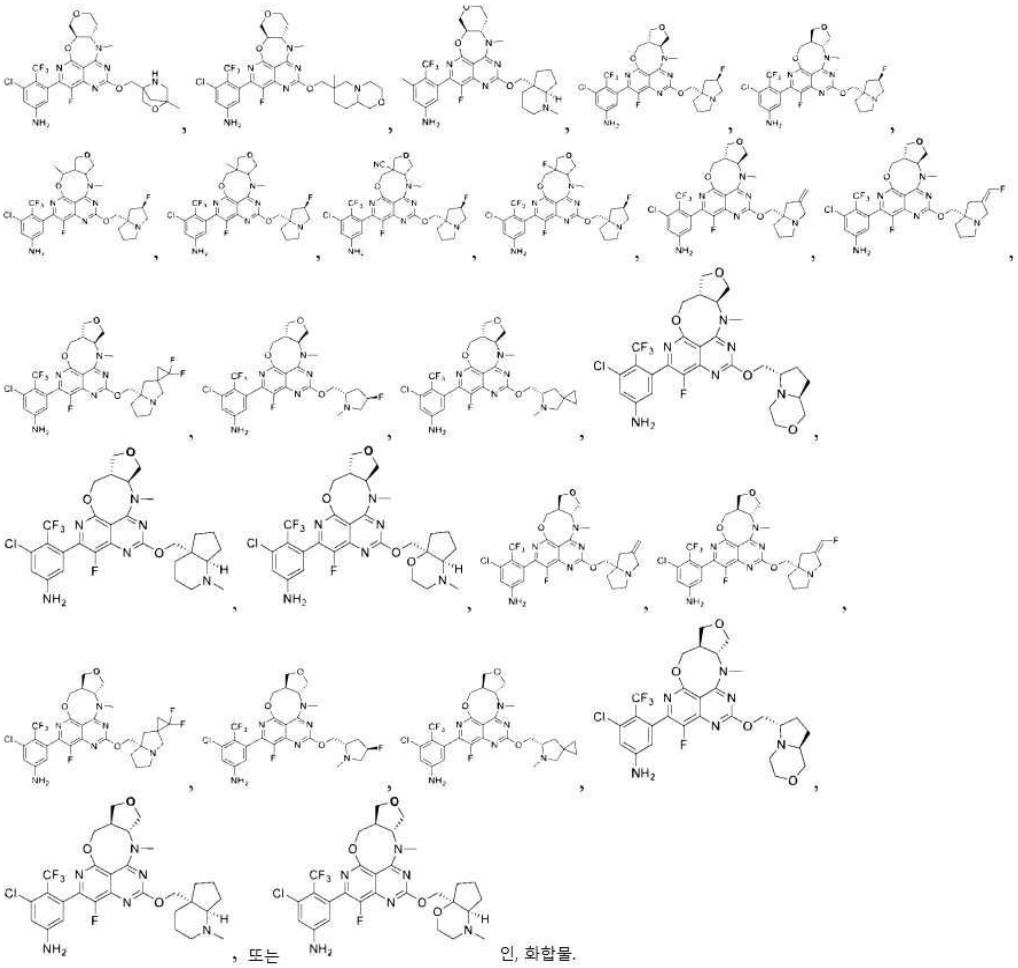


제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 ,



, 또는





, 또는 인, 화합물.

청구항 68

제 1 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 표 1-표 5 또는 본원에 제공된 화합물로부터 선택되는, 화합물.

청구항 69

유효량의 제 1 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 70

세포에서 KRAS 돌연변이체 단백질의 활성 또는 KRAS 증폭을 억제시키는 방법으로서, 상기 세포를 유효량의 제 1 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하고, 임의로 상기 KRAS 돌연변이체 단백질이 KRAS G12D 및/또는 G12V 돌연변이체 단백질인, 방법.

청구항 71

암의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제 1 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하고, 임의로 상기 암이 KRAS 돌연변이; 바람직하게는 KRAS G12D 및/또는 G12V 돌연변이에 의해 매개되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **분야**

[0002] 암 치료에 유용한 헤테로시클릭 화합물, 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및, 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, KRAS 활성의 억제에 의해 치료가능하거나 예방가능한 병태 또는 암을 치료하기 위하여 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0003] **배경**

[0004] Ras는 C-말단 막 표적화 영역을 통해 세포 막과 연관되어 있으며 세포내 신호전달 네트워크에서 분자 스위치로서 잘 알려져 있는 단백질 패밀리이다 (Cox AD, Der CJ. Ras history: The saga continues. *Small GTPases*. 2010;1(1):2-27). Ras 단백질은 GTP 또는 GDP와 결합하고 "온(on)" 및 "오프(off)" 상태 사이에서 스위칭한다. Ras 단백질이 GDP와 결합하면 오프 (또는 비활성) 상태이다. 그리고 Ras가 성장 인자와 같은 특정 성장 촉진 자극인자에 의해 스위치 온 되면, Ras 단백질은 결합된 GDP를 GTP로 교환하고 온 (또는 활성) 상태로 전환되도록 유도될 것이다 (Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(6):459-465). 활성 상태로 스위칭함으로써, Ras 단백질은 상이한 다운스트림 단백질과 상호작용할 수 있고 관련 신호전달 경로를 활성화시킬 수 있다 (Berndt N, Hamilton AD, Sebti SM. Targeting protein prenylation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):775-791). Ras 수퍼패밀리는 Ras, Ral, Rap, Rheb, Rad, Rit 및 Miro를 포함하는 상이한 서브패밀리를 함유한다 (Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras superfamily at a glance. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 5):843-846). HRas, NRas 및 KRas가 Ras 패밀리에서 가장 잘 연구된 단백질인 것은 이들 단백질이 인간 암에서 가장 흔한 종양유전자이기 때문이다 (O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors. *Pharmacol Res*. 2019;139:503-511).

[0005] KRas는 인간 암에서 가장 빈번하게 돌연변이된 유전자들 중 하나이다. 체세포 돌연변이의 카탈로그 (COSMIC) 데이터베이스로부터 데이터에 기반하여, KRas 돌연변이는 췌장암, 결장직장암, 폐암, 피부암 등을 포함하여, 인간 암의 약 20%에서 발견될 수 있다 (O'Bryan JP. RAS의 약리학적 표적화: 직접 억제제의 최근 성공. *Pharmacol Res*. 2019;139:503-511). 가장 흔한 KRas 돌연변이는 KRas의 GTPase 활성화 단백질 (GAP) 자극된 GTP 가수분해 활성을 차단함으로써 위치 G12 및 G13에서 발견된다 (Wang W, Fang G, Rudolph J. Ras inhibition via direct Ras binding--is there a path forward?. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(18):5766-5776). 그것은 KRas 단백질의 과도한 활성화를 초래하고 궁극적으로 미제어된 세포 증식 및 암으로 이어진다.

[0006] 상이한 암들 중에서, 췌장암은 가장 KRas-중독된 암 유형으로서 간주된다. KRas 돌연변이는 췌장관 선암종 (PDAC)의 94.1%에서 발견된다. KRas의 G12D (41%) 및 G12V (34%) 돌연변이는 전체 KRas 돌연변이된 PDAC에서 2개의 가장 우세한 돌연변이이다 (Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a031435). 마우스 모델에 의해 생성된 *생체내* 데이터는 췌장암의 진행 및 유지가 KRas 다운스트림 신호전달의 구성적 활성화에 크게 의존함을 증명한다 (Siveke JT, Schmid RM. Chromosomal instability in mouse metastatic pancreatic cancer--it's Kras and Tp53 after all. *Cancer Cell*. 2005;7(5):405-407). 이는 돌연변이된 KRas 단백질이 췌장암 및 또한 KRas 돌연변이가 있는 다른 암에 대한 매우 매력적인 약물 표적임을 나타낸다. WT KRas 단백질은 또한 정상 조직의 기능에서도 중요한 역할을 하므로 WT KRas 기능은 성인 조혈에 필수적인 것으로 입증되었다 (Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(6):459-465). 잠재적인 약물 분자가 암 세포에서 돌연변이된 Kras 단백질을 선택적으로 억제하고 정상 세포에서 이의 WT 동반물을 보존할 수 있다는 것은 매우 당연한 일이다.

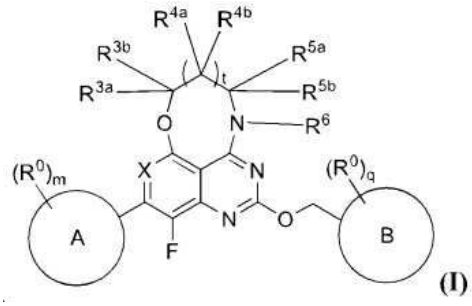
[0007] 따라서, KRas G12D 및 G12V 돌연변이는 암 및 이 돌연변이가 있는 다른 암에 대한 매우 매력적인 표적이다. 이와 같이, Kras G12D 또는 G12V와 선택적으로 결합하여 그 기능을 억제할 수 있는 소-분자 치료제가 매우 유용할 것이다.

[0008] 본 출원의 이 섹션에서 임의의 참조문헌의 인용 또는 식별은 참조문헌이 본 출원에 대한 선행 기술이라는 인정으로 해석되지 않는다.

발명의 내용

[0009] **요약**

[0010] 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:

[0011] 

(I)

[0012] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물이 본원에 제공되고, 식중 치환체는 본원에 정의된 바와 같다.

[0013] 일 구현예에서, 화합물은 표 1-표 5로부터 선택된다.

[0014] 일 구현예에서, 세포에서 KRAS 돌연변이체 단백질의 활성 또는 KRAS 증폭을 억제시키는 방법으로서, 상기 세포를 본원에 제공된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하고, 임의로 KRAS 돌연변이체 단백질이 KRAS G12D 및/또는 G12V 돌연변이체 단백질인, 방법이 본원에 제공된다.

[0015] 일 구현예에서, 암의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 제공된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하고, 임의로 암이 KRAS 돌연변이; 바람직하게는 KRAS G12D 및/또는 G12V 돌연변이에 의해 매개되는, 방법이 본원에 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] **상세한 설명**

[0017] 정의

[0018] 본원에 사용된 경우에, "KRAS 유전자"는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 유전자를 지칭한다: DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; RRAS2, 및 이들의 돌연변이체.

[0019] 본원에 사용된 경우에, "KRAS 단백질"은 KRAS 유전자에 의해 발현된 단백질 또는 이의 아이소폼을 지칭한다 (Scolnick EM, Papageoege AG, Shih TY (1979), "Guanine nucleotide-binding activity for src protein of rat-derived murine sarcoma viruses," Proc Natl Acad Sci USA. 76 (5): 5355-5559; Kranenburg O (November 2005) "The KRAS oncogene: past, present, and future," Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1756 (2): 81-2).

[0020] 본원에 사용된 경우에, "G12D 돌연변이"는 글리신부터 아스파르트산까지 KRAS 단백질의 G 도메인에서 자리잡은 12번째 아미노산 잔기의 돌연변이를 지칭한다.

[0021] 본원에 사용된 경우에, "KRAS G12D " 또는 "G12D"는 G12D 돌연변이가 있는 KRAS 단백질을 지칭한다.

[0022] 본원에 사용된 경우에, "G12V 돌연변이"는 글리신부터 발린까지 KRAS 단백질의 G 도메인에서 자리잡은 12번째 아미노산 잔기의 돌연변이를 지칭한다.

[0023] 본원에 사용된 경우에, "KRAS G12V " 또는 "G12V"는 G12V 돌연변이가 있는 KRAS 단백질을 지칭한다.

[0024] 본원에 사용된 경우에, "KRAS 증폭" 또는 "KRAS 유전자 증폭"은 일부 암 세포에서 KRAS 유전자의 카피의 수를 증가시키는 유전적 변경을 지칭한다. 이것은, 세포 성장 및 생존에 연루되는, KRAS 단백질의 더 높은 발현 및

활성을 초래할 수 있다. KRAS 증폭은 일부 유형의 암, 예컨대 폐, 유방, 식도, 난소 및 고환 암에서 발견된다.

[0025] 본원에 사용된 경우에, 그리고 본 명세서 및 수반하는 청구항에서, 부정관사 "a" 및 "an" 및 정관사 "the"는, 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 복수형 뿐만 아니라 단일 지시물을 포함한다.

[0026] 본원에 사용된 경우에, 및 달리 특정되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은, 조성물 또는 투약 형태의 구성성분의 용량, 양, 또는 중량 퍼센트와 관련하여 사용되는 경우, 특정된 용량, 양, 또는 중량 퍼센트로부터 수득된 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하기 위해 당업자에 의해 인식되는 용량, 양, 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 특정 구현예에서, 용어 "약" 및 "대략"은, 이 맥락에서 사용되는 경우, 특정된 용량, 양, 또는 중량 퍼센트의 30% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 또는 5% 이내의 용량, 양, 또는 중량 퍼센트를 고려한다.

[0027] 본원에 사용된 경우에, 및 달리 특정되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은, 특정한 고체 형태를 특성규명하기 위해 제공되는 수치 값 또는 값들의 범위, 예를 들어, 예컨대, 예를 들어, 용융, 탈수, 탈용매화, 또는 유리 전이 온도를 설명하는 특정 온도 또는 온도 범위; 질량 변화, 예컨대, 예를 들어, 온도 또는 습도의 함수로서의 질량 변화; 예를 들어, 질량 또는 백분율로 환산하여 용매 또는 수분 함량; 또는 예를 들어, IR 또는 라만 분광법 또는 XRPD에 의한 분석에서, 예컨대, 예를 들어, 피크 위치와 관련하여 사용되는 경우; 값 또는 값들의 범위가 고체 형태를 여전히 기재하면서 당업자에게 합리적이라고 여겨진 정도로 벗어날 수 있음을 나타낸다. 결정 형태 및 비정질 고체를 특성규명하는 기법은, 비제한적으로, 열 중량 분석 (TGA), 시차 주사 열량계 (DSC), X-선 분말 회절법 (XRPD), 단일-결정 X-선 회절법, 진동 분광법, 예를 들어, 적외선 (IR) 및 라만 분광법, 고체-상태 및 용액 핵 자기 공명 (NMR) 분광법, 광학 현미경검사, 고온 스테이지 광학 현미경검사, 주사 전자 현미경검사 (SEM), 전자 결정학 및 정량적 분석, 입자 크기 분석 (PSA), 표면적 분석, 용해도 연구, 및 용해 연구를 포함한다. 특정 구현예에서, 용어 "약" 및 "대략"은, 이 맥락에서 사용되는 경우, 수치 값 또는 값들의 범위가 언급된 값 또는 값들의 범위의 30%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5%, 또는 0.25% 이내에서 달라질 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, XRPD 피크 위치의 값은 특정한 XRPD 피크를 여전히 기재하면서 최대 ±0.2° 2Θ (또는 ±0.2 도 2Θ) 만큼 달라질 수 있다.

[0028] "알킬" 기는 1 내지 10개 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 8개 탄소 또는, 일부 구현예에서, 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 2 내지 6개 또는 탄소 원자를 갖는 포화된, 부분적으로 포화된, 또는 불포화된 직쇄 또는 분지된 비-시클릭 탄화수소이다. 대표적 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하고; 한편 포화된 분지된 알킬은 -이소프로필, -*sec*-부틸, -이소부틸, -*tert*-부틸, -이소펜틸, -네오펜틸, *tert*-펜틸, -2-메틸펜틸, -3-메틸펜틸, -4-메틸펜틸, -2,3-디메틸부틸 및 기타 등등을 포함한다. 불포화된 알킬 기의 예는, 비제한적으로, 비닐, 알릴, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 및 $-CH_2C\equiv C(CH_7CH_3)$을, 그 중에서도 포함한다. 알킬 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 본원에 기재된 알킬 기가 "치환된" 것으로 언급되는 경우, 이들은 본원에 개시된 예시적 화합물 및 구현예에서 발견된 것들, 뿐만 아니라 할로겐 (클로로, 요오도, 브로모, 또는 플루오로); 알킬; 히드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포나토; 포스핀; 티오카르보닐; 술포닐; 술폰; 술폰아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 히드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥시드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; $B(OH)_2$, 또는 O(알킬)아미노카르보닐처럼 임의의 치환체 또는 치환체들로 치환될 수 있다.

[0029] "알케닐" 기는 2 내지 10개 탄소 원자, 전형적으로 2 내지 8개 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 비-시클릭 탄화수소이고, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 대표적 직쇄 및 분지된 (C_2C_8)알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, 2펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, 2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, 3옥테닐 및 기타 등등을 포함한다. 알케닐 기의 이중 결합은 미공액될 수 있거나 또 다른 불포화된 기와 공액될 수 있다. 알케닐 기는 미치환될 수 있거나 치환될 수 있다.

[0030] "알키닐" 기는 적어도 2개 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 1가 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알키닐은 임의로 치환되고 선형, 분지된, 또는 시클릭일 수 있다. 알키닐은, 비제한적으로, 2-20개 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{2-20} 알키닐; 2-12개 탄소 원자, 즉, C_{2-12} 알키닐; 2-8개 탄소 원자, 즉, C_{2-8} 알키닐; 2-6개 탄소 원자, 즉, C_{2-6} 알키닐; 및 2-4개 탄소 원자, 즉, C_{2-4} 알키닐을 포함한다. 알키닐 모이

어티의 예는, 비제한적으로 에티닐, 프로피닐, 및 부티닐을 포함한다.

[0031] "시클로알킬" 기는 1 내지 3개 알킬 기로 임의로 치환될 수 있는 단일 시클릭 고리 또는 다중 축합된 또는 브릿징된 고리를 갖는 3 내지 10개 탄소 원자의 포화된, 부분적으로 포화된, 또는 불포화된 시클릭 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개 고리 구성원을 갖고, 반면에 다른 구현예에서 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 5, 3 내지 6, 또는 3 내지 7개 범위이다. 1개 초과 고리를 포함하는 시클로알킬은 융합형, 스피로, 또는 브릿징형, 또는 이들의 조합일 수 있다. 이러한 시클로알킬 기는, 예로써, 단일 고리 구조 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 1-메틸시클로프로필, 2-메틸시클로펜틸, 2-메틸시클로옥틸, 및 기타 등등, 또는 다중 또는 브릿징된 고리 구조 예컨대 1-비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸 및 기타 등등을 포함한다. 불포화된 시클로알킬 기의 예는 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐을, 그 중에서도 포함한다. 시클로알킬 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 이러한 치환된 시클로알킬 기는, 예로써, 시클로헥사놀 및 기타 등등을 포함한다.

[0032] "브릿징된" 비시클릭 고리 시스템은 3, 4, 또는 5개 인접한 고리 원자를 공유하는 2개 고리를 포함한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "브릿지"는 한 분자의 2개 상이한 부분을 연결하는 원자 또는 원자들의 쇄를 지칭한다. 브릿지 (보통 2개 3차 탄소 원자이지만 항상은 아님)를 통해 연결된 2개 원자는 "브릿지헤드"로 불린다. 브릿지 이외에도, 2개 브릿지헤드는 적어도 2개 개별 원자 또는 원자성 쇄에 의해 연결된다. 브릿징된 비시클릭 고리 시스템의 예는 아다만틸, 노르보르나닐, 비시클로 [3.2.1] 옥틸, 비시클로 [2.2.2] 옥틸, 비시클로 [3.3.1] 노닐, 비시클로 [3.2. .3] 노닐, 2-옥사-비시클로 [2.2.2] 옥틸, 1-아자-비시클로 [2.2.2] 옥틸, 3-아자-비시클로 [3.2.1] 옥틸, 및 2를 포함한다, 예는, 비제한적으로, 6-디옥사-트리시클로 [3.3.1.03,7] 노닐을 포함한다. 일 구현예에서, 브릿지는, n이 1, 2, 3, 4, 또는 5인, 미치환된 또는 치환된 $-(CH_2)_n-$이다. 일 구현예에서, 브릿지는 $-CH_2-$이다. 일 구현예에서, 브릿지는 $-(CH_2)_2-$이다. 일 구현예에서, 브릿지는 $-(CH_2)_3-$이다. 일 구현예에서, 브릿지는 $-CH_2-O-CH_2-$이다. "스피로" 비시클릭 고리 시스템은 2개 고리 사이 단일 고리 원자 (보통 4차 탄소 원자)를 공유한다.

[0033] "아릴" 기는 단일 고리 (*예를 들어*, 페닐) 또는 다중 축합된 고리 (*예를 들어*, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 6 내지 14개 탄소 원자의 방향족 카르보시클릭 기이다. 일부 구현예에서, 아릴 기는 6-14개 탄소를 함유하고, 다른 구현예에서 6 내지 12개 또는 심지어 6 내지 10개 탄소 원자를 기의 고리 부문에서 함유한다. 특정한 아릴은 페닐, 비페닐, 나프틸 및 기타 등등을 포함한다. 아릴 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 문구 "아릴 기"는 융합된 고리를 함유하는 기, 예컨대 융합된 방향족-지방족 고리 시스템 (예를 들어, 인다닐, 테트라히드로나프틸, 및 기타 등등)을 또한 포함한다.

[0034] "헤테로시클릴"은 고리 탄소 원자의 1 내지 4개가 O, S 및 N으로 이루어지는 군으로부터 헤테로원자로 독립적으로 대체되는 방향족 (또한 헤테로아릴로서 지칭됨) 또는 비-방향족 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 10개 고리 구성원을 포함하고, 반면에 다른 이러한 기는 3 내지 5, 3 내지 6, 또는 3 내지 8개 고리 구성원을 갖는다. 헤테로시클릴은 임의의 고리 원자에서 (즉, 헤테로시클릭 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에서) 다른 기에 또한 결합될 수 있다. 헤테로시클릴 기는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있다. 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 비시클릭, 트리시클릭, 및 콰드로시클릭 고리, 뿐만 아니라 브릿징된 또는 스피로시클릭 고리 시스템을 포함하는 다중 축합된 고리를 포함할 수 있다. 헤테로시클릴 기는 불포화된, 부분적으로 포화된 및 포화된 고리 시스템, 예컨대, 예를 들어, 이미다졸릴, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐 (예를 들어, 이미다졸리딘-4-온 또는 이미다졸리딘-2,4-디오닐) 기를 포괄한다. 문구 헤테로시클릴은 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는, 융합된 고리 종, 예컨대, 예를 들어, 1-및 2-아미노테트랄린, 벤조트리아졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴), 벤즈이미다졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥시닐, 및 벤조[1,3]디옥솔릴을 포함한다. 문구는 헤테로원자를 함유하는 브릿징된 폴리시클릭 고리 시스템 예컨대, 비제한적으로, 퀴누클리딜을 또한 포함한다. 헤테로시클릴 기의 대표적 예는, 비제한적으로, 아지리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 옥세타닐, 피롤리딜, 이미다졸리디닐 (예를 들어, 이미다졸리딘-4-오닐 또는 이미다졸리딘-2,4-디오닐), 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔릴, 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴 (예를 들어, 벤조[d]이속사졸릴), 티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 피페리딜, 피페라지닐 (예를 들어, 피페라진-2-오닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐 (예를 들어, 테트라히드로-2H-피라닐), 테트라히드로티오피라

닐, 옥사티아닐, 디옥실, 디티아닐, 피라닐, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 디히드로피리딜, 디히드로디티이닐, 디히드로디티오닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸, 1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸, 3-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸, 3-옥소-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸, 2-옥소-1-옥사-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜, 인돌릴 (예를 들어, 인돌릴-2-오닐 또는 이소인돌린-1-오닐), 인돌리닐, 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 아자인돌릴 (피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조트리아졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴), 벤즈이미다졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴 또는 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐), 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤조디티이닐, 벤즈옥사티이닐, 벤조티아지닐, 벤즈옥사졸릴 (즉, 벤조[d]옥사졸릴), 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 피라졸로피리딜 (예를 들어, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딜, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딜), 이미다조피리딜 (예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 트리아졸로피리딜, 이속사졸로피리딜, 퓨리닐, 잔티닐, 아데닌닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 (예를 들어, 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐), 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 티아나프탈레닐, 디히드로벤조티아지닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로인돌릴, 디히드로벤조디옥시닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로인다졸릴, 테트라히드로벤즈이미다졸릴, 테트라히드로벤조트리아졸릴, 테트라히드로피롤로피리딜, 테트라히드로피라졸로피리딜, 테트라히드로이미다조피리딜, 테트라히드로트리아졸로피리딜, 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 및 테트라히드로퀴놀리닐 기를 포함한다. 대표적 비-방향족 헤테로시클릴 기는 융합된 방향족 기를 포함하는 융합된 고리 종을 포함하지 않는다. 비-방향족 헤테로시클릴 기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 피롤리딜, 이미다졸리디닐 (예를 들어, 이미다졸리딘-4-오닐 또는 이미다졸리딘-2,4-디오닐), 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리딜, 피페라지닐 (예를 들어, 피페라진-2-오닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 테트라히드로피라닐 (예를 들어, 테트라히드로-2H-피라닐), 테트라히드로티오피라닐, 옥사티아닐, 디티아닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜, 또는 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온을 포함한다. 대표적 치환된 헤테로시클릴 기는, 1-치환될 수 있거나 1회 이상 치환될 수 있고, 예컨대, 비제한적으로, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-치환되거나, 다양한 치환체 예컨대 아래 나열된 것들로 이중치환되는, 피리딜 또는 모르폴리닐 기일 수 있다.

[0035] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리 시스템에서 고리 원자로서 1 내지 4개 헤테로원자를 갖고, 원자들의 나머지가 탄소 원자인 아릴 고리 시스템이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 기는 3 내지 6개 고리 원자를 함유하고, 다른 구현예에서 6 내지 9개 또는 심지어 6 내지 10개 원자를 기의 고리 부문에서 함유한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴 고리 시스템은 모노시클릭 또는 비시클릭이다. 비-제한 예는 비제한적으로, 기 예컨대 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴 (예를 들어, 벤조[d]이속사졸릴), 티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 인돌릴 (예를 들어, 인돌릴-2-오닐 또는 이소인돌린-1-오닐), 아자인돌릴 (피롤로피리딜 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리딜), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리딜 (예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딜), 피라졸로피리딜, 트리아졸로피리딜, 벤조트리아졸릴 (예를 들어, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴), 벤조옥사졸릴 (예를 들어, 벤조[d]옥사졸릴), 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이속사졸로피리딜, 티아나프탈레닐, 퓨리닐, 잔티닐, 아데닌닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 (예를 들어, 3,4 디히드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐), 테트라히드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 및 퀴나졸리닐 기를 포함한다.

[0036] 본원에 사용된 경우에, "스피로시클릭 고리"는 인접한 고리가 단일 원자를 통해서 부착되는 2개 이상의 고리를 지칭한다. 스피로시클릭 고리 내에서 개별 고리는 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 스피로시클릭 고리에서 개별 고리는 치환될 수 있거나 미치환될 수 있고 스피로시클릭 고리의 한 세트 내에서 다른 개별 고리와 상이한 치환체를 가질 수 있다.

[0037] "시클로알킬알킬" 기는 알킬 및 시클로알킬이 위에 정의된 바와 같은, 식: -알킬-시클로알킬의 라디칼이다. 치환된 시클로알킬알킬 기는 기의 알킬, 시클로알킬, 또는 알킬 및 시클로알킬 둘 모두의 부문에서 치환될 수 있다. 대표적 시클로알킬알킬 기는 비제한적으로 메틸시클로프로필, 메틸시클로부틸, 메틸시클로펜틸, 메틸시클로헥실, 에틸시클로프로필, 에틸시클로부틸, 에틸시클로펜틸, 에틸시클로헥실, 프로필시클로펜틸, 프로필시클로헥실 및 기타 등등을 포함한다.

[0038] "아르알킬" 기는 알킬 및 아릴이 위에 정의되는 식: -알킬-아릴의 라디칼이다. 치환된 아르알킬 기는 기의 알킬, 아릴, 또는 알킬 및 아릴 둘 모두의 부문에서 치환될 수 있다. 대표적 아르알킬 기는 비제한적으로 벤질

및 페네틸 기 및 융합된 (시클로알킬아릴)알킬 기 예컨대 4-에틸-인다닐을 포함한다.

[0039] "헤테로시클릴알킬" 기는 알킬 및 헤테로시클릴이 위에 정의되는 식: -알킬-헤테로시클릴의 라디칼이다. 치환된 헤테로시클릴알킬 기는 기의 알킬, 헤테로시클릴, 또는 알킬 및 헤테로시클릴 둘 모두의 부문에서 치환될 수 있다. 대표적 헤테로실릴알킬 기는 비제한적으로 4-에틸-모르폴리닐, 4-프로필모르폴리닐, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라히드로푸란-2-일 에틸, 및 인돌-2-일 프로필을 포함한다.

[0040] "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0041] "히드록시알킬" 기는 하나 이상의 히드록시 기로 치환된 위에 기재된 대로 알킬 기이다.

[0042] "알콕시" 또는 "알콕실" 기는 알킬이 위에 정의되는 -O-(알킬)이다.

[0043] "알콕시알킬" 기는 알킬이 위에 정의되는 -(알킬)-O-(알킬)이다.

[0044] "아미노" 기는 화학식: $-NH_2$의 라디칼이다.

[0045] "알킬아미노" 기는 각 알킬이 독립적으로 위에 정의된 대로 화학식: -NH-알킬 또는 $-N(\text{알킬})_2$의 라디칼이다.

[0046] "카르복시" 기는 화학식: -C(O)OH의 라디칼이다.

[0047] "아미노카르보닐" 기는 각 $R^{\#}$이 독립적으로 본원에 정의된 대로 치환된 또는 미치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴 기인 화학식: $-C(O)N(R^{\#})_2$, $-C(O)NH(R^{\#})$ 또는 $-C(O)NH_2$의 라디칼이다.

[0048] "아실아미노" 기는 각 알킬 및 $R^{\#}$이 독립적으로 위에 정의된 대로 화학식: $-NHC(O)(R^{\#})$ 또는 $-N(\text{알킬})C(O)(R^{\#})$의 라디칼이다.

[0049] "술포닐아미노" 기는 각 알킬 및 $R^{\#}$이 위에 정의되는 화학식: $-NHSO_2(R^{\#})$ 또는 $-N(\text{알킬})SO_2(R^{\#})$의 라디칼이다.

[0050] "우레아" 기는 각 알킬 및 $R^{\#}$이 독립적으로 위에 정의된 대로 화학식: $-N(\text{알킬})C(O)N(R^{\#})_2$, $-N(\text{알킬})C(O)NH(R^{\#})$, $-N(\text{알킬})C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(O)NH(R^{\#})$, 또는 $-NH(CO)NHR^{\#}$의 라디칼이다.

[0051] 알킬 기를 제외한, 본원에 기재된 기가 "치환된" 것으로 언급되는 경우, 이들은 임의의 적절한 치환체 또는 치환체들로 치환될 수 있다. 치환체의 실례적 예는 본원에 개시된 예시적 화합물 및 구현예에서 발견되는 것들, 뿐만 아니라 할로겐 (클로로, 요오도, 브로모, 또는 플루오로); 알킬; 히드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카르복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에테르; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카르보닐; 아실아미노; 포스포나토; 포스핀; 티오카르보닐; 술포닐; 술폰; 술폰아미드; 케톤; 알데히드; 에스테르; 우레아; 우레탄; 옥심; 히드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥시드; 히드라진; 히드라지드; 히드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소 (=O); $B(OH)_2$, O(알킬)아미노카르보닐; 모노시클릭 또는 융합된 또는 비-융합된 폴리시클릭일 수 있는 시클로알킬 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실), 또는 모노시클릭 또는 융합된 또는 비-융합된 폴리시클릭일 수 있는 헤테로시클릴 (예를 들어, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티아지닐); 모노시클릭 또는 융합된 또는 비-융합된 폴리시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오페닐, 또는 벤조푸라닐) 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로시클릴옥시; 및 헤테로시클릴 알콕시이다.

[0052] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약학적으로 허용가능한 염(들)"은 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 포함하는 약학적으로 허용가능한 비-독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 화학식 (I)의 화합물의 적합한 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은, 비제한적으로 당업계에서 잘-알려진 것들을 포함하고, 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 또는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)을 참조한다.

[0053] 본원에 사용된 경우에 그리고 달리 지시되지 않는 한, 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"

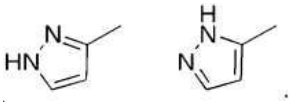
은 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 화합물의 1개 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 1개 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 1개 입체이성질체의 약 80중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체의 약 20중량% 미만, 화합물의 1개 입체이성질체의 약 90중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체의 약 10중량% 미만, 화합물의 1개 입체이성질체의 약 95중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체의 약 5중량% 미만, 또는 화합물의 1개 입체이성질체의 약 97중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체의 약 3중량% 미만을 포함한다. 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있고 라세미체, 개별 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 및 이들의 혼합물로서 발생할 수 있다. 전체 이러한 이성질체성 형태는 이들의 혼합물을 포함하여, 본원에 개시된 구현예 내에서 포함된다.

[0054] 이러한 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 용도, 뿐만 아니라 그들 형태의 혼합물의 용도는 본원에 개시된 구현예에 의해 포괄된다. 예를 들어, 특정한 화합물의 거울상이성질체의 똑같거나 똑같지 않은 양을 포함하는 혼합물은 본원에 개시된 방법 및 조성물에서 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 비대칭적으로 합성될 수 있거나 표준 기법 예컨대 키랄 컬럼 또는 키랄 분해 제제를 사용하여 분해될 수 있다. *예를 들어*, Jacques, J., *et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al., Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)를 참조한다.

[0055] 화합물이 E 및 Z 이성질체, 또는 이들의 혼합물, 그리고 시스 및 트란스 이성질체 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있음이 또한 유의되어야 한다. 특정 구현예에서, 화합물은 E 또는 Z 이성질체로서 단리된다. 다른 구현예에서, 화합물은 E 및 Z 이성질체의 혼합물이다.

[0056] 본원에 사용된 경우에 그리고 달리 지시되지 않는 한, "회전장애이성질체"는 회전 장벽이 개별 회전 이성질체의 단리를 허용하도록 충분히 높은 단일 결합 축에 대한 방해된 회전에서 비롯하는 입체이성질체를 지칭한다

[0057] "호변이성질체"는 서로 평형상태에 있는 화합물의 이성질체성 형태를 지칭한다. 이성질체성 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 의존할 것이고, 예를 들어, 화합물이 고체인지 유기 또는 수성 용액인지에 따라 상이할 수 있다. 예를 들어, 수성 용액에서, 피라졸은, 서로의 호변이성질체로서 지칭되는, 하기 이성질체성 형태를 나타낼 수 있다:

[0058] 

[0059] 당업자에 의해 용이하게 이해된 바와 같이, 매우 다양한 관능기 및 다른 구조는 호변이성을 나타낼 수 있고 화학식 (I)의 화합물의 전체 호변이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0060] 화합물이 원자들 중 하나 이상에서 원자성 동위원소의 비자연적 분율을 함유할 수 있음이 또한 유의되어야 한다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 예를 들어 삼중수소 (^{3}H), 요오드-125 (^{125}I), 황-35 (^{35}S), 또는 탄소-14 (^{14}C)로 방사성표지될 수 있거나, 예컨대 중수소 (^{2}H), 탄소-13 (^{13}C), 또는 질소-15 (^{15}N)로 동위원소적으로 풍부화될 수 있다. 본원에 사용된 경우에, "동위원소체"는 동위원소적으로 풍부화된 화합물이다. 용어 "동위원소적으로 풍부화된"은 그 원자의 천연 동위원소적 조성 이외에 동위원소적 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소적으로 풍부화된"은 그 원자의 천연 동위원소적 조성 이외에 동위원소적 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 갖는 화합물을 또한 지칭할 수 있다. 용어 "동위원소적 조성"은 주어진 원자에 대하여 존재하는 각 동위원소의 양을 지칭한다. 방사성표지된 및 동위원소적으로 풍부화된 화합물은 치료제, 예를 들어, 암 및 염증 치료제, 조사 시약, 예를 들어, 결합 검정 시약, 및 진단적 제제, 예를 들어, 생체내 이미징 제제로서 유용하다. 본원에 기재된 대로 화합물의 전체 동위원소적 변동은, 방사성이든 아니든, 본원에 제공된 구현예의 범위 내에서 포괄되도록 의도된다. 일부 구현예에서, 화합물의 동위원소체가 제공되고, 예를 들어, 동위원소체는 중수소, 탄소-13, 또는 질소-15 풍부화된 화합물이다.

[0061] "치료하기"는 본원에 사용된 경우에, 장애, 질환 또는 병태의, 또는 장애, 질환, 또는 병태와 연관된 증상들 중 하나 이상의, 전체적으로 또는 부분적으로, 경감, 또는 그들 증상의 추가 진행 또는 악화의 둔화하기 또는 중단하기, 또는 장애, 질환, 또는 병태 자체의 원인(들) 경감하기 또는 근절하기를 의미한다. 일부 구현예에서, "치

료하기"는 장애, 질환 또는 병태의, 전체적으로 또는 부분적으로, 경감, 또는 그들 증상의 추가 진행 또는 악화의 둔화하기 또는 중단하기를 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료하기"는 장애, 질환 또는 병태, 또는 병태와 연관된 증상의, 전체적으로 또는 부분적으로, 및 경감을 의미하고, 여기서 병태는 KRAS; 바람직하게는 G12D 및/또는 G12V의 억제에 의해 치료가능하거나 예방가능하다.

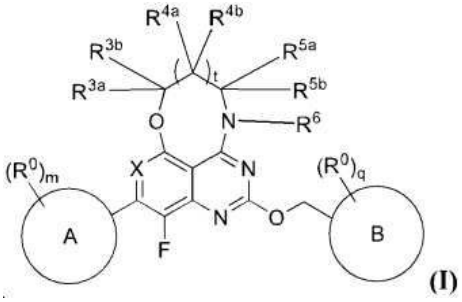
[0062] "예방하기"는 본원에 사용된 경우에, 장애, 질환 또는 병태의, 전체적으로 또는 부분적으로, 발병, 재발 또는 확산을 지연 및/또는 배제하는 방법; 대상체가 장애, 질환, 또는 병태를 획득하는 것을 막는 방법; 또는 장애, 질환, 또는 병태를 획득할 대상체의 위험을 감소시키는 방법을 의미한다. 일 구현예에서, 병태는 KRAS; 바람직하게는 G12D 및/또는 G12V의 억제에 의해 치료가능하거나 예방가능한 병태이다.

[0063] 용어 "유효량"은 화합물과 관련하여 본원에 개시된 장애, 질환 또는 병태, 또는 이의 증상을 치료 또는 예방할 수 있는 양을 의미한다.

[0064] 용어 "대상체"는, 비제한적으로, 동물 예컨대 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 랫트, 토끼 또는 기니 피그를 포함하는 동물, 일 구현예에서 포유동물, 또 다른 구현예에서 인간을 포함한다.

[0065] 화합물

[0066] **양태 1**: 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:

[0067] 

(I)

[0068] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물이 본원에 제공되고,

[0069] 식중:

[0070] 고리 A는 미치환된 또는 치환된 아릴, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0071] 고리 B는 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴이고;

[0072] X는 N, 또는 C-R^8이고;

[0073] R^0의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알케닐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알키닐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나; R^0 기의 하나 이상의 쌍은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 아릴, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0074] 임의로, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나;

[0075] R^{3a}, 및 R^{3b} 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0076] R^{4a}, 및 R^{4b} 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0077] R^{5a}, 및 R^{5b} 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0078] R^{3a}, 및 R^{4a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0079] R^{3a}, 및 R^{5a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0080] R^{4a}, 및 R^{5a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

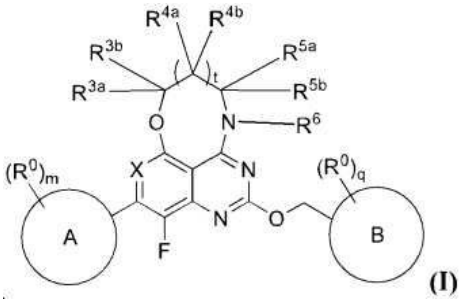
[0081] R^{6}은 H, 미치환된 또는 치환된 C_{1-8}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-8}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-8}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 8-원 헤테로시클릴이고;

[0082] R^{8}은 H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알케닐, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 할로겐화된 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 할로겐화된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 할로겐화된 알콕실, CN, OH, 또는 아미노이고;

[0083] t는 0, 또는 1이고;

[0084] m, 및 q의 각각은, 독립적으로, 각각, 고리 A, 및 B에서 허용된 치환체 기의 최대수와 0 사이 정수이다.

[0085] **양태 2A**: 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물:

[0086] 

(I)

[0087] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물이 본원에 제공되고,

[0088] 식중:

[0089] 고리 A는 미치환된 또는 치환된 아릴, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0090] 고리 B는 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴이고;

[0091] X는 N, 또는 C-R^{8}이고;

[0092] R^{0}의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알케닐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알키닐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나; R^{0} 기의 하나 이상의 쌍은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 아릴, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로아릴을 형성하고;

[0093] R^{3a}, 및 R^{4a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하고; R^{3b}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나; R^{5a}, 및 R^{5b} 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0094] R^{3a}, 및 R^{5a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하고; R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나; R^{4a}, 및 R^{4b} 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하거나;

[0095] R^{4a}, 및 R^{5a} 기는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하고; R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노, 카르복시, 니트로, 티올, 또는 티오에테르이거나; R^{3a}, 및 R^{3b} 기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성하고;

[0096] R^{6}은 H, 미치환된 또는 치환된 C_{1-8}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-8}알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-8}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 8-원 헤테로시클릴이고;

[0097] R^{8}은 H, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알케닐, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알콕실, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 할로겐화된 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 할로겐화된 시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 할로겐화된 알콕실, CN, OH, 또는 아미노이고;

[0098] t는 0, 또는 1이고;

[0099] m, 및 q의 각각은, 독립적으로, 각각, 고리 A, 및 B에서 허용된 치환체 기의 최대수와 0 사이 정수이다.

[0100] 일부 구현예에서, m은 0과 5 사이 정수이다. 일부 구현예에서, m은 1과 4 사이 정수이다. 일부 구현예에서, m은 2와 3 사이 정수이다. 일부 구현예에서, m은 2 또는 3의 정수이다. 일부 구현예에서, q는 0과 5 사이 정수이다. 일부 구현예에서, q는 1과 4 사이 정수이다. 일부 구현예에서, q는 1과 3 사이 정수이다. 일부 구현예에서, q는 1 또는 2의 정수이다.

[0101] 일 구현예에서, X는 N이다. 일 구현예에서, X는 C-R^{8}이다. 일 구현예에서, X는 C-H, C-F, C-Cl, 또는 C-CF_3이다. 일 구현예에서, X는 C-Cl이다. 일 구현예에서, X는 C-CF_3이다.

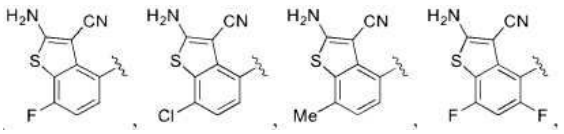
[0102] 일 구현예에서, R^{6}은 미치환된 또는 치환된 C_{1-8}알킬, 미치환된 또는 치환된 헤테로알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-8}시클로알킬, 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 8-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

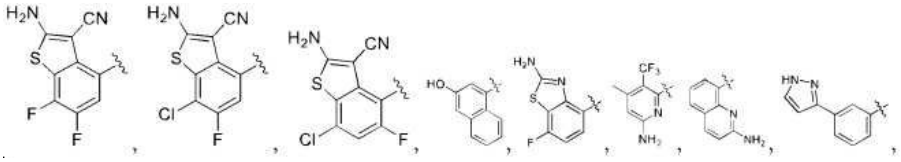
[0103] **양태 3**:

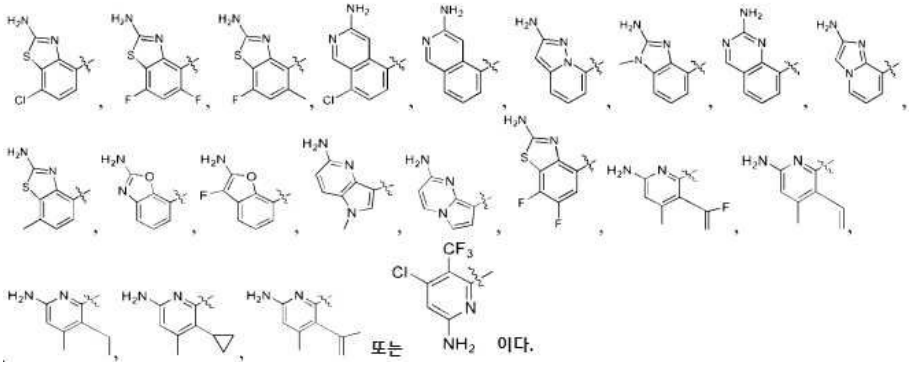
[0104] 일 구현예에서, 고리 A는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 아릴 기 (*예를 들어*, 페닐 또는 나프틸)이다. 일 구현예에서, 치환체는 F, Cl, Br, 아미노, -CN, OH, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 비닐 (-CH=CH), -프로필레닐 (*예를 들어*, $-C(CH_3)=CH$),-CF=CH, 아릴, 헤테로아릴, 에티닐, 프로피닐, 부티닐,

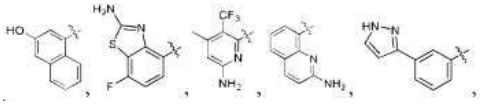
펜티닐, 헥시닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 비닐, 프로필레닐, 알릴, 부테닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 헥사디에닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 또는 헥속시이다. 일 구현예에서, 치환체는 F, Cl, Br, 아미노, -CN, OH, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 비닐(-CH=CH), -프로필레닐(예컨대 $-C(CH_3)=CH$), -CF=CH, 아릴, 헤테로아릴, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 시클로프로필, 메틸시클로프로필, 플루오로시클로프로필, 디플루오로시클로프로필, 플루오로메틸시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 비닐, 프로필레닐, 알릴, 부테닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 헥사디에닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 또는 헥속시이다.

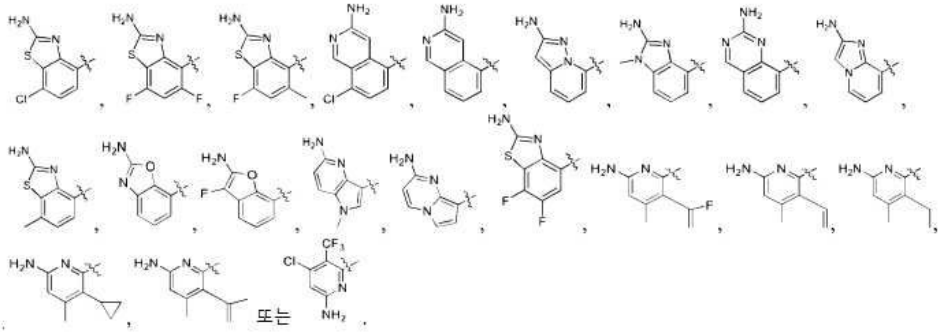
[0105] 일 구현예에서, 고리 A는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 8- 내지 12-원 비시클릭 헤테로아릴 기이다. 일부 바람직한 구현예에서, 고리 A는 피리딜, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피라졸로피리디닐, 벤조이미다졸릴, 퀴나졸리닐, 또는 퀴나졸리닐이다. 일 구현예에서, 치환체는 F, Cl, Br, $C(CH_3)=CH$ 또는 -CH=CH, -CF=CH, -CN, OH, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 아릴, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 비닐, 프로필레닐, 알릴, 부테닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 헥사디에닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 또는 헥속시이다. 일 구현예에서, 치환체는 F, Cl, Br, $C(CH_3)=CH$ 또는 -CH=CH, -CF=CH, -CN, OH, NH_2, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 아릴, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 시클로프로필, 메틸시클로프로필, 플루오로시클로프로필, 디플루오로시클로프로필, 플루오로메틸시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 비닐, 프로필레닐, 알릴, 부테닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 헥사디에닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 또는 헥속시이다. 일부 바람직한 구현예에서, 고리 A는 피리딜, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피라졸로피리디닐, 벤조이미다졸릴, 퀴나졸리닐, 또는 퀴나졸리닐이다.

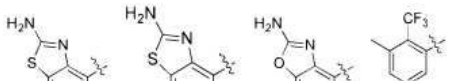
[0106] 일 구현예에서, 고리 A는 

[0107] 

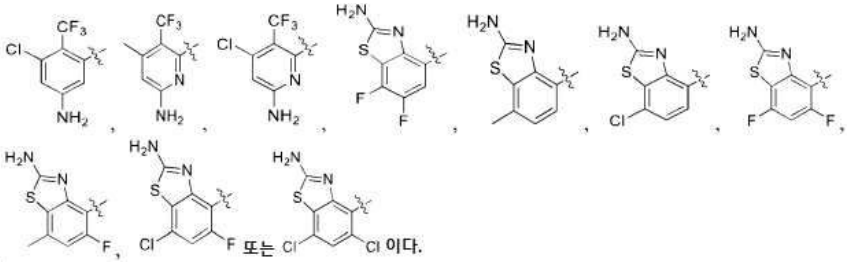
[0108]  또는 이다.

[0109] 일 구현예에서, 고리 A는 

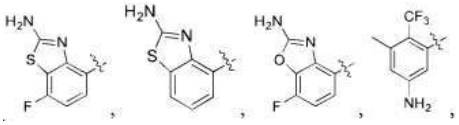


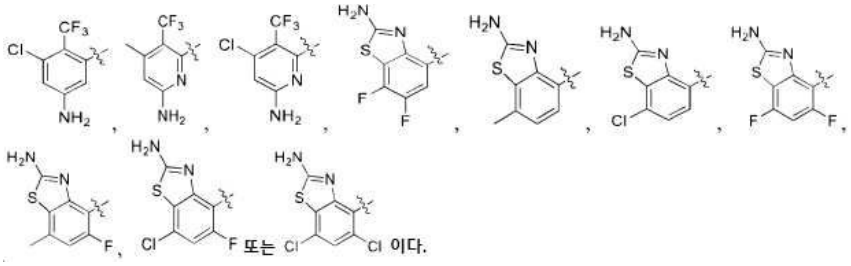
[0110] 또는 

[0111] 일 구현예에서, 고리 A는



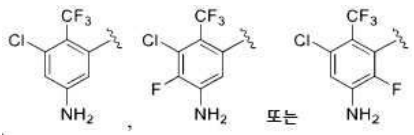
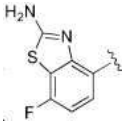
[0112] 또는 이다.

[0113] 일 구현예에서, 고리 A는 



[0114] 또는 이다.

[0115] 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는

 이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A

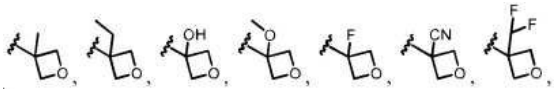
는  이다.

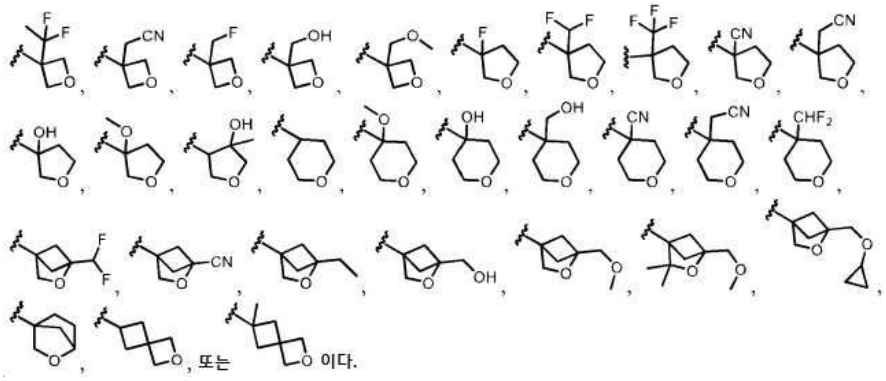
[0116] **양태 4**:

[0117] 일 구현예에서, 고리 B는 미치환된 또는 치환된 시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 고리 구성원으로서 적어도 하나의 산소를 포함한다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 고리 구성원으로서 적어도 하나의 질소를 포함한다.

[0118] 일 구현예에서, 고리 B는 고리 구성원으로서 1개 또는 2개 또는 3개 질소 원자를 포함하는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 3- 내지 9-원 헤테로실릭 고리이다. 일 구현예에서, 고리 B는 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐, 테트라히드로피리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 옥타히드로인돌리지닐, 옥타히드로퀴놀리지닐, 헥사히드로-1H-피롤리지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 테트라히드로피리딜이고; 고리 B는 임의로 치환된다. 일 구현예에서, 고리 B는 옥세타닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로-2H-피라닐, 디히드로-2H-피라닐, 옥사비시클로[2.1.1]헥실, 옥사비시클로[2.2.1]헵틸, 옥사스피로[3.3]헵틸, 옥사비시클로[3.2.1]옥틸, 옥사비시클로[2.2.2]옥틸, 옥사스피로[3.5]노닐, 또는 옥사스피로[3.4]옥틸이고; 고리 B는 임의로 치환된다. 일 구현예에서, 고리 B는 할로겐, 시아노, 히드록시, 알콕시, 헤테로시클릴, 시클로알킬 또는 시클로알킬옥시로 임의로 치환된 할로겐, 시아노, 히드록시, 알콕시, 또는 알킬로 임의로 치환된다.

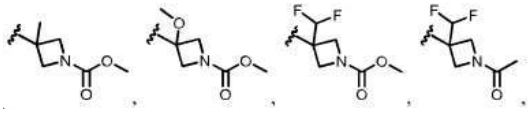
[0119] 일 구현예에서, 고리 B는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 고리 구성원으로서 1개 또는 2개 또는 3개 질소 원자를 포함하는 3- 내지 9-원 헤테로실릭 고리, 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 페닐 또는 테트라히드로피리디닐이다. 일 구현예에서, 치환체는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, $-C_{2-8}$알케닐, $-C_{2-8}$알키닐, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-, 옥틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 또는 옥소이거나; 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 2개 치환체는 3- 내지 8-원 불포화된 또는 포화된 고리를 형성하고, 상기 고리는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0, 1, 2, 또는 3개 헤테로원자를 포함한다.

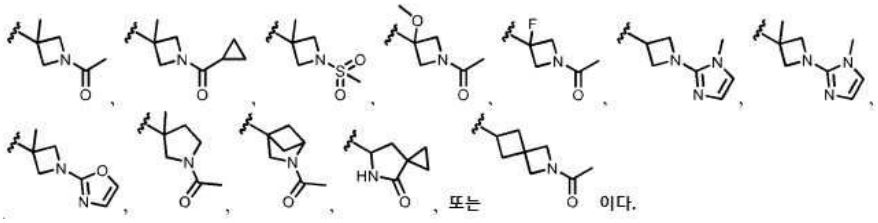
[0120] 일 구현예에서, 고리 B는 

[0121] 

[0122] 일 구현예에서, 고리 B는 아제티딜, 피리딜, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 디히드로-2H-피라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 피롤리디노닐, 아자스피로[3.3]헵틸, 아자비시클로[2.1.1]헥실, 피롤리딜, 1H-피라졸릴이고; 고리 B는 임의로 치환된다.

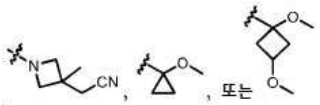
[0123] 일 구현예에서, 고리 B는 할로겐, 시아노, 히드록시, 또는 알콕시로 임의로 치환된 할로겐, 시아노, 히드록시, 알콕시, 또는 알킬로 임의로 치환된다.

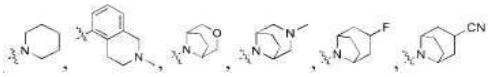
[0124] 일 구현예에서, 고리 B는 

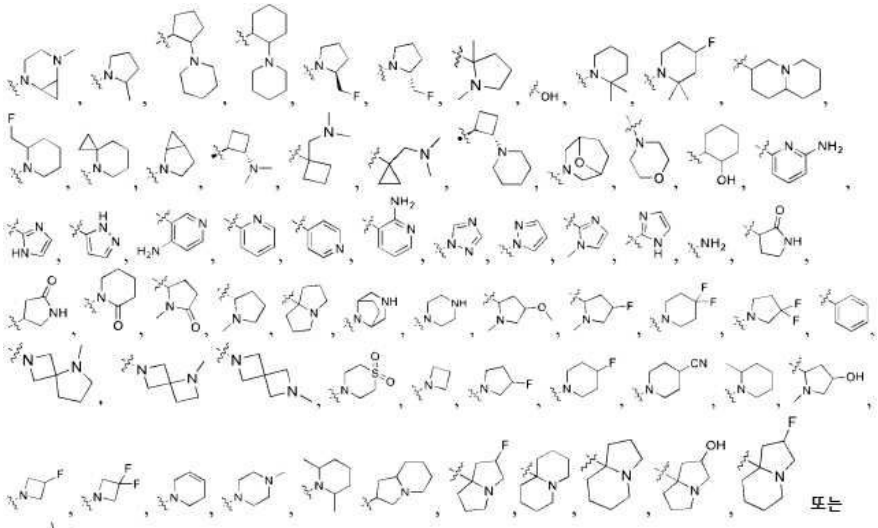
[0125] 
또는 이다.

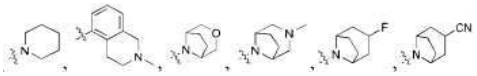
[0126] 일 구현예에서, 고리 B는 아제티딜, 피리딜, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 디히드로-2H-피라닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 피롤리디노닐, 아자스피로[3.3]헵틸, 아자비시클로[2.1.1]헥실, 피롤리딜, 1H-피라졸릴이고; 고리 B는 임의로 치환된다.

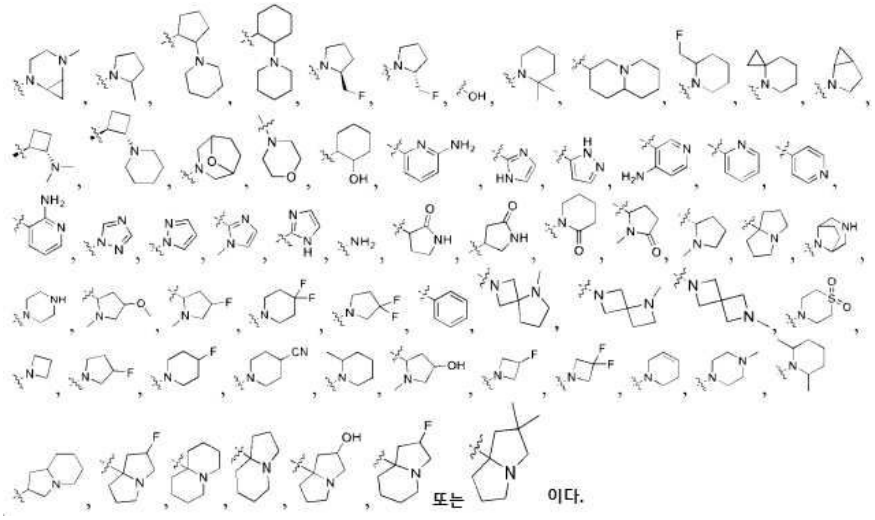
[0127] 일 구현예에서, 고리 B는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 또는 아제티딜이고; 고리 B는 임의로 치환된다.

[0128] 일 구현예에서, 고리 B는 
또는 이다.

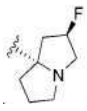
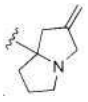
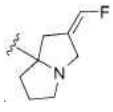
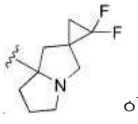
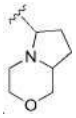
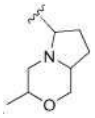
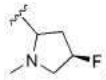
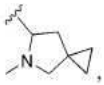
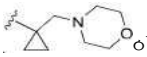
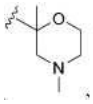
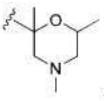
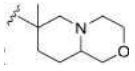
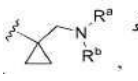
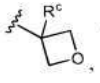
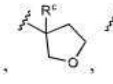
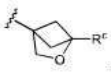
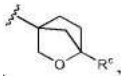
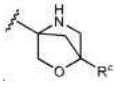
[0129] 일 구현예에서, 고리 B는 

[0130] 
또는 
이다.

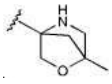
[0131] 일 구현예에서, 고리 B는 

[0132] 

또는 이다.

[0133] 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  ,  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  ,  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  ,  ,  ,  ,  또는  이고

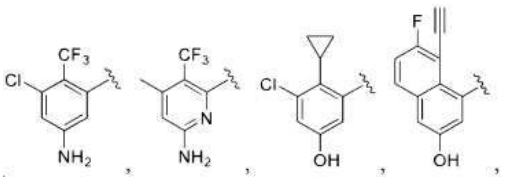
[0134] 식중 R^a 및 R^b의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

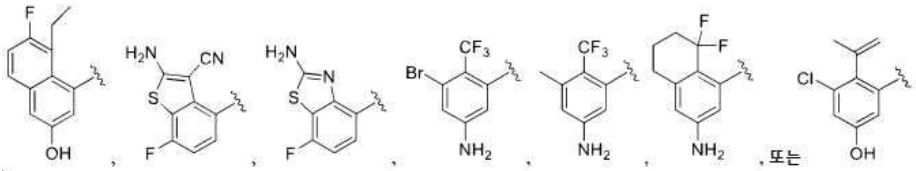
[0135] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다.

[0136] **양태 5**:

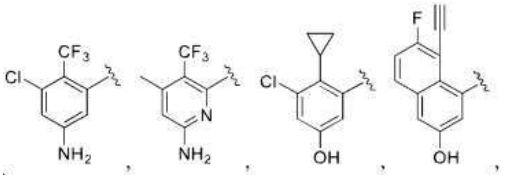
[0137] 일 구현예에서, 고리 A는 치환된 또는 미치환된 페닐, 치환된 또는 미치환된 나프틸, 치환된 또는 미치환된 벤

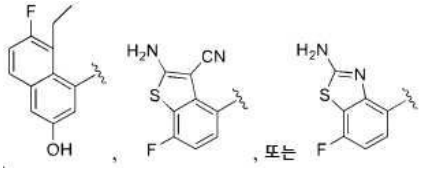
조[b]티오페닐, 또는 치환된 또는 미치환된 벤조[d]티아졸릴이다.

[0138] 일 구현예에서, 고리 A는 

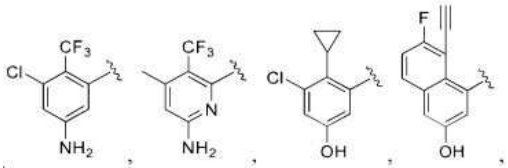
[0139] 

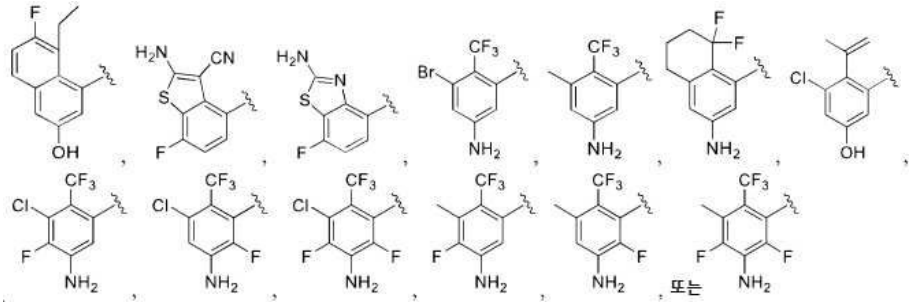
이다.

[0140] 일 구현예에서, 고리 A는 

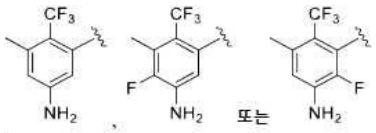
[0141] 

이다.

[0142] 일 구현예에서, 고리 A는 

[0143] 

이다.

[0144] 일 구현예에서, 고리 A는 

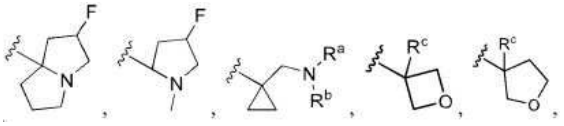
이다. 일 구현예에서, 고리 A는 

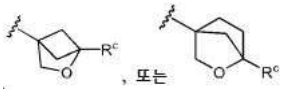
이다.

[0145] **양태 6:**

[0146] 일 구현예에서, 고리 B는 치환된 또는 미치환된 헥사히드로-1H-피롤리지닐, 치환된 또는 미치환된 피롤리디닐, 치환된 또는 미치환된 아미노메틸시클로프로필, 치환된 또는 미치환된 옥세타닐, 치환된 또는 미치환된 테트라히드로푸라닐, 치환된 또는 미치환된 옥사비시클로[2.1.1]헥사닐, 치환된 또는 미치환된 옥사비시클로[2.2.1]헵

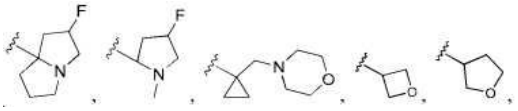
타닐이다.

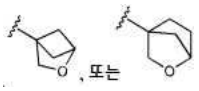
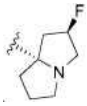
[0147] 일 구현예에서, 고리 B는 

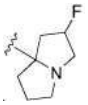
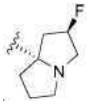
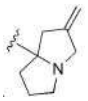
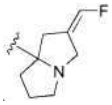
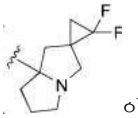
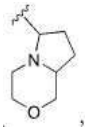
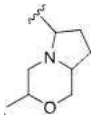
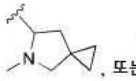
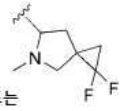
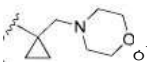
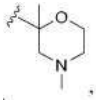
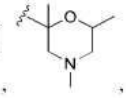
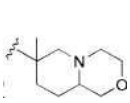
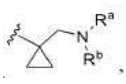
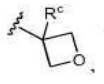
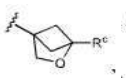
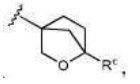
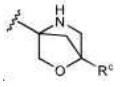
[0148]  이고,

[0149] 식중 R^a 및 R^b의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

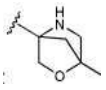
[0150] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다.

[0151] 일 구현예에서, 고리 B는 

[0152]  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

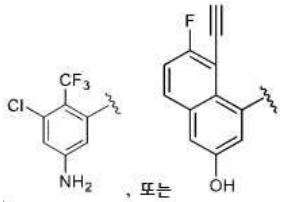
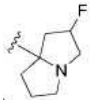
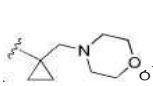
[0153] 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는   또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는   또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는      또는  이고

[0154] 식중 R^a 및 R^b의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

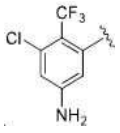
[0155] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다. 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

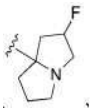
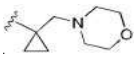
[0156] **양태 7**: 일 구현예에서, t는 0이다.

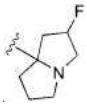
[0157] 그룹 2.1: 일 구현예에서, X는 N이다.

[0158] 일 구현예에서, 고리 A는  이고; 고리 B는  또는  이다.

[0159] 일 구현예에서, R^1은 메틸, 또는 Cl이다. 일 구현예에서, R^2는 $-CF_3$이다. 일 구현예에서, R^7은 $-NH_2$이다.

[0160] 그룹 2.1.1: 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

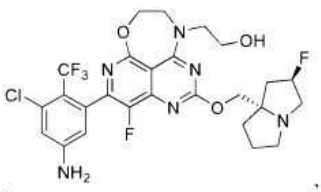
[0161] 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

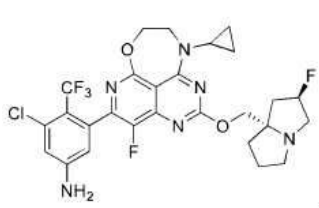
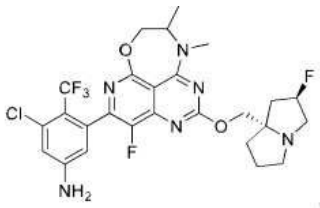
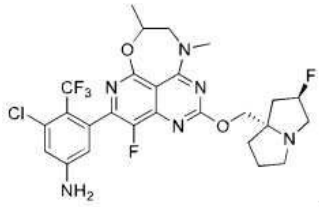
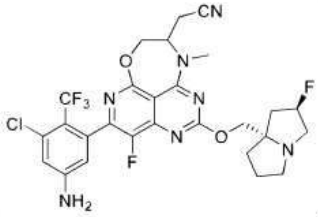
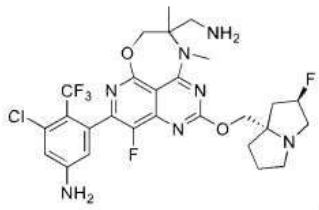
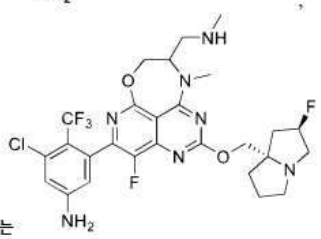
[0162] 그룹 2.1.1.1: 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

[0163] 일 구현예에서, R^6은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다.

[0164] 일 구현예에서, R^6은 CN 또는 OH에 의해 임의로 치환된 메틸, 에틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다. 일 구현예에서, R^6은 2-히드록실에틸이다. 일 구현예에서, R^6은 시클로프로필이다.

[0165] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 미치환된 또는 치환된 메틸, 또는 미치환된 또는 치환된 에틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, OH, CN, 아미노, 또는 메틸아미노에 의해 임의로 치환된 H, 메틸, 또는 에틸이다.

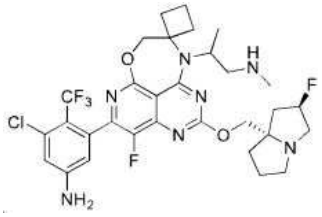
[0166] 일 구현예에서, 화합물은  .

[0167]  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다.

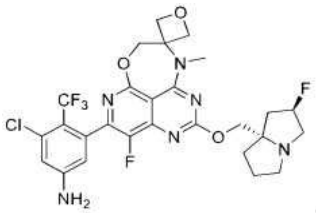
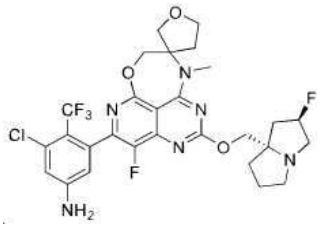
[0168] 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.

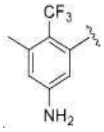
[0169] 일 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬을 형성한다.

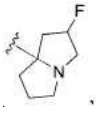
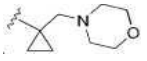
일 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 시클로프로필, 또는 미치환된 또는 치환된 시클로부틸을 형성한다.

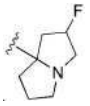
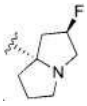
[0170] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

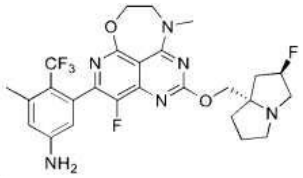
[0171] 일 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 디옥사닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐, 또는 테트라히드로푸라닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 테트라히드로푸라닐이다.

[0172] 일 구현예에서, 화합물은  , 또는  이다.

[0173] 그룹 2.1.2: 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

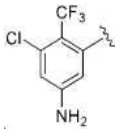
[0174] 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다.

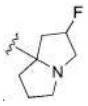
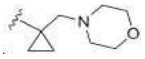
[0175] 그룹 2.1.2.1: 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

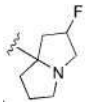
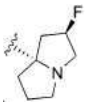
[0176] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0177] **양태 8**: 일 구현예에서, t는 1이다.

[0178] 그룹 3.1: 일 구현예에서, X는 N이다.

[0179] 그룹 3.1.1: 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

[0180] 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

[0181] 그룹 3.1.1.1: 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

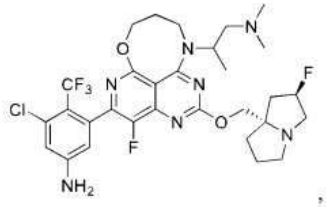
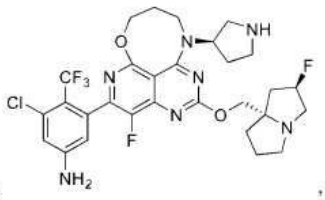
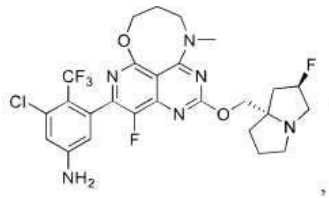
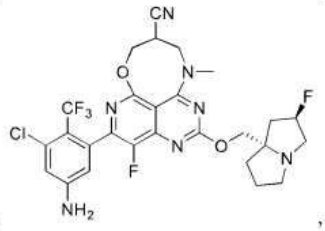
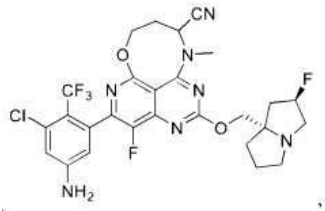
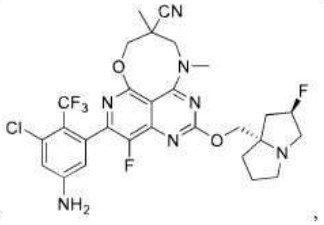
[0182] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다.

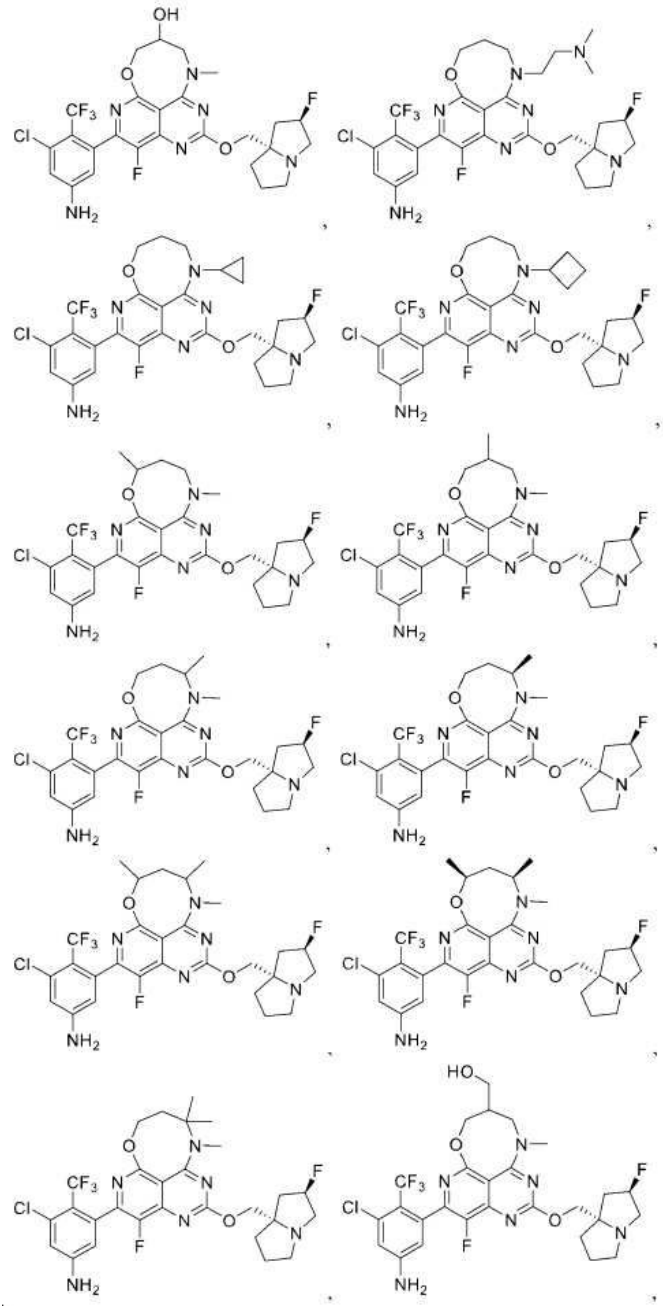
[0183] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 메틸, 또는 미치환된 또는 치환된 에틸이다.

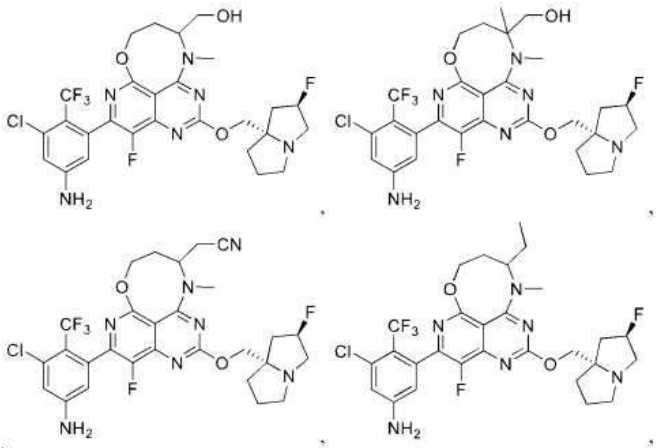
[0184] 일 구현예에서, R^{6}은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다.

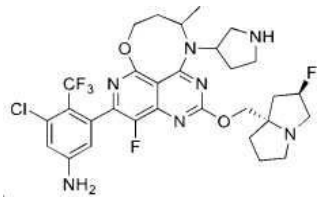
[0185] 일 구현예에서, R^{6}은 CN 또는 OH에 의해 임의로 치환된 메틸, 에틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 시클로프로필이다. 일 구현예에서, R^{6}은 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 1-(메틸아미노)프로판-2-일이다.

[0186] 일 구현예에서, 화합물은  ,

[0187]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

[0188] 

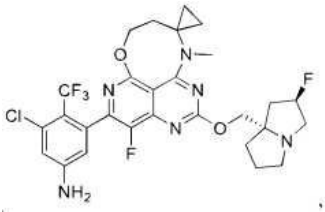
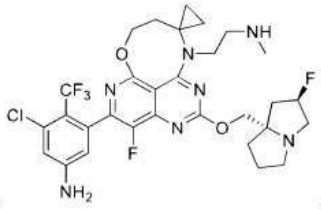
[0189]  또는

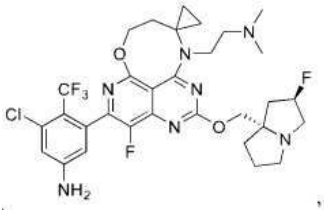
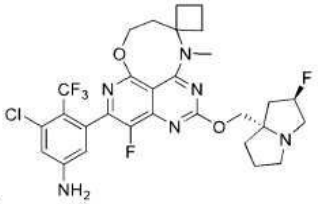
[0190]  이다.

[0191] 일 구현예에서, R^6은 메틸, 2-(메틸아미노)-에틸, 또는 2-(디메틸아미노)-에틸이다.

[0192] 일 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬을 형성한다. 일 구현예에서, C_{3-5}시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 또는 시클로펜틸이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 시클로프로필이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 시클로부틸이다.

[0193] 일 구현예에서, 화합물은

[0194]  ,  ,

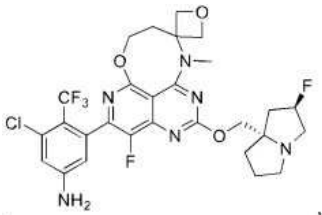
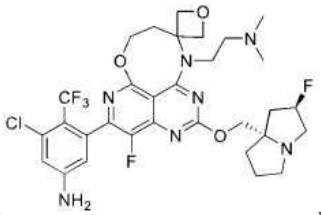
[0195]  ,  또는

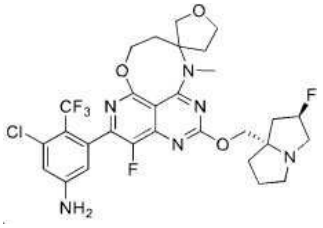
[0196]  이다.

[0197] 일 구현예에서, R^{5a} 및 R^{5b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 디옥사닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐, 또는 테트라히드로푸라닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 테트라히드로푸라닐이다.

[0198] 일 구현예에서, R^6은 메틸, 2-(메틸아미노)-에틸, 또는 2-(디메틸아미노)-에틸이다.

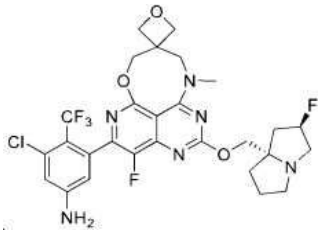
[0199] 일 구현예에서, 화합물은

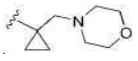
[0200]  ,  , 또는

[0201]  이다.

[0202] 일 구현예에서, R^{4a} 및 R^{4b}는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 미치환된 또는 치환된 헤테로시클릴을 형성한다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 디옥사닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐, 또는 테트라히드로푸라닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 테트라히드로푸라닐이다. 일 구현예에서, 헤테로시클릴은 옥세타닐이다.

[0203] 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

[0204] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

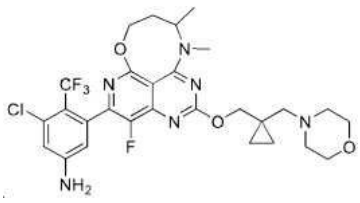
[0205] <u>그룹 3.1.1.3:</u> 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

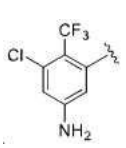
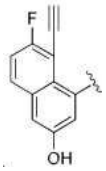
[0206] 일 구현예에서, R^{6}은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다.

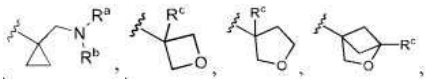
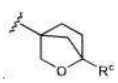
[0207] 일 구현예에서, R^{6}은 CN 또는 OH에 의해 임의로 치환된 메틸, 에틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

[0208] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다.

[0209] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 메틸, 또는 미치환된 또는 치환된 에틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 메틸이다,

[0210] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0211] 일 구현예에서, 고리 A는  또는  이고; 고리 B는

[0212]  , 또는  이고,

[0213] 식중 R^a 및 R^b의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[0214] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다.

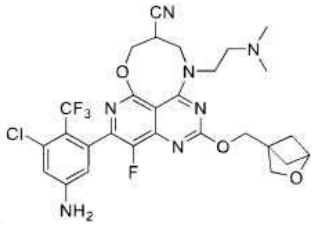
[0215] 그룹 3.1.1.6: 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

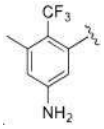
[0216] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다.

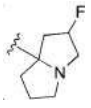
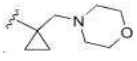
[0217] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 메틸, 또는 미치환된 또는 치환된 에틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 CN이다,

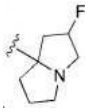
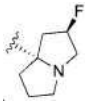
[0218] 일 구현예에서, R^6은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다.

[0219] 일 구현예에서, R^6은 CN 또는 OH에 의해 임의로 치환된 메틸, 에틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^6은 2-(디메틸아미노)에틸, 또는 1-(메틸아미노)프로판-2-일이다.

[0220] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0221] 그룹 3.1.2: 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

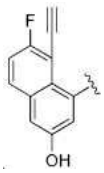
[0222] 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

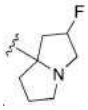
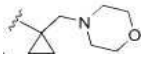
[0223] 그룹 3.1.2.1: 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

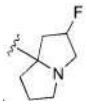
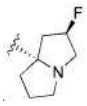
[0224] 일 구현예에서, R^6은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다.

[0225] 일 구현예에서, R^6은 메틸, 또는 피롤리디닐이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다. 일 구현예에서, R^6은 피롤리디닐이다.

[0226] 일 구현예에서, 화합물은  , 또는  이다.

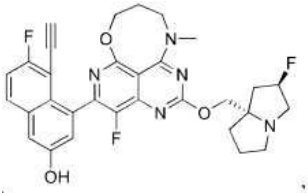
[0227] 그룹 3.1.4: 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

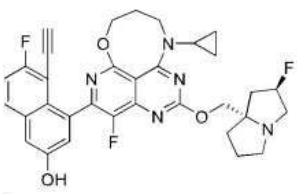
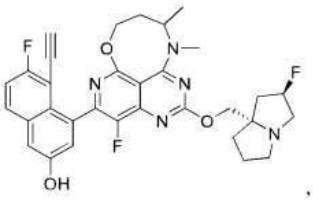
[0228] 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

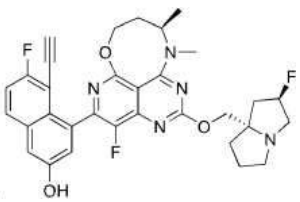
[0229] 그룹 3.1.4.1: 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

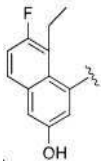
[0230] 일 구현예에서, R^6은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다. 일 구현예에서, R^6은 시클로프로필이다. 일 구현예에서, R^6은 시클로부틸이다.

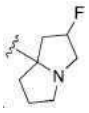
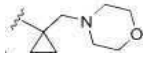
[0231] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 메틸이다.

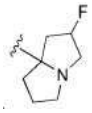
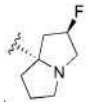
[0232] 일 구현예에서, 화합물은  .

[0233]  ,  ,  , 또는

[0234]  이다.

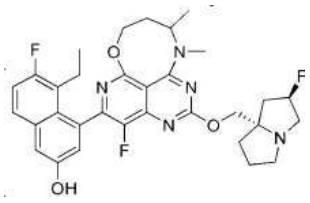
[0235] 그룹 3.1.5: 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

[0236] 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

[0237] 그룹 3.1.5.1: 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

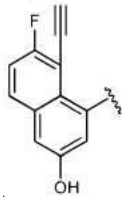
[0238] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 메틸이다.

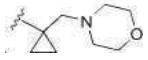
[0239] 일 구현예에서, R^{6}은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

[0240] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

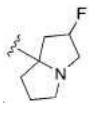
[0241] 그룹 3.2: 일 구현예에서, X는 C-H, C-F, C-Cl, 또는 C-CF_3이다.

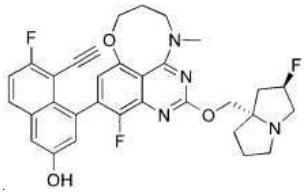
[0242] 그룹 3.2.4: 일 구현예에서, X는 C-H이다.

[0243] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

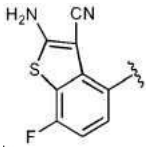
[0244] 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

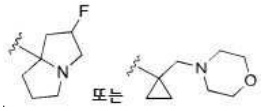
[0245] 그룹 3.2.4.1: 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

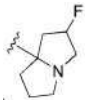
[0246] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

[0247] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0248] 그룹 3.2.6.1: 일 구현예에서, X는 C-H이다.

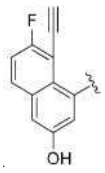
[0249] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

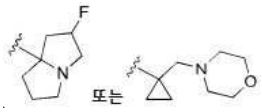
[0250] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

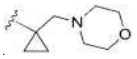
[0251] 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.

[0252] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

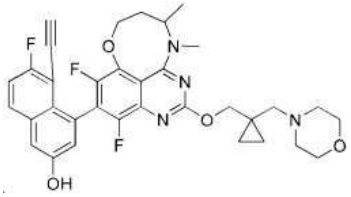
[0253] 그룹 3.3.4: 일 구현예에서, X는 C-F이다.

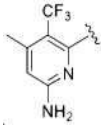
[0254] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

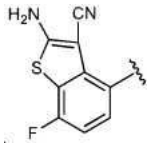
[0255] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

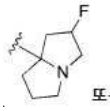
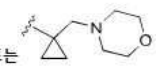
[0256] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

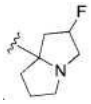
[0257] 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.

[0258] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0259] 그룹 3.4.2.1: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A

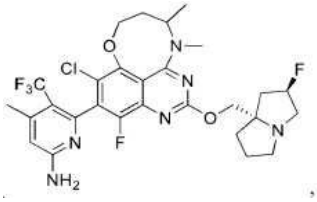
는  이다.

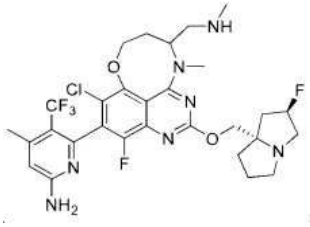
[0260] 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다.

[0261] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

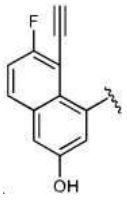
[0262] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 메틸이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸아미노메틸이다.

[0263] 일 구현예에서, R^{6}은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

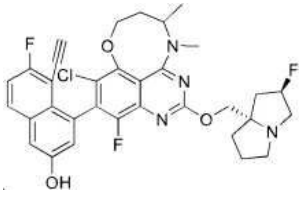
[0264] 일 구현예에서, 화합물은  ,

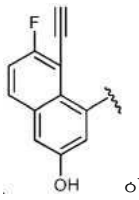
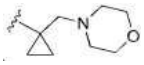
[0265]  , 또는  이다.

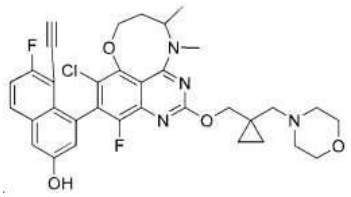
[0266] 그룹 3.4.4.1: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다.

[0267] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

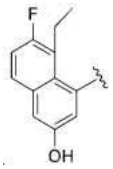
[0268] 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

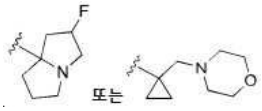
[0269] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

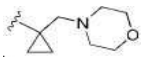
[0270] 그룹 3.4.4.3: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

[0271] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0272] 그룹 3.4.5.3: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다.

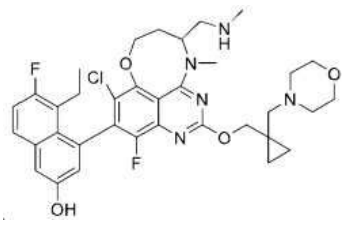
[0273] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

[0274] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

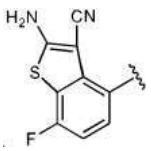
[0275] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

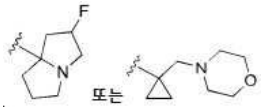
[0276] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 또는 치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸아미노메틸이다.

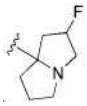
[0277] 일 구현예에서, R^{6}은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

[0278] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0279] 그룹 3.4.6.1: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다.

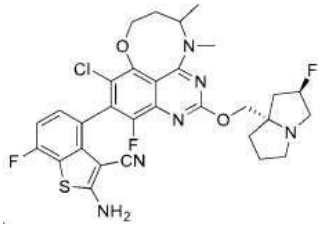
[0280] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

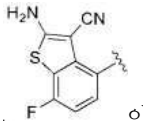
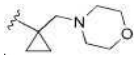
[0281] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

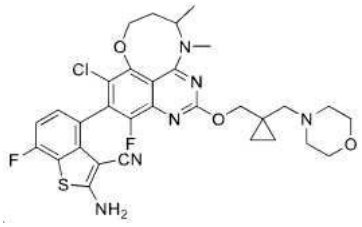
[0282] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

[0283] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 메틸이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸이다.

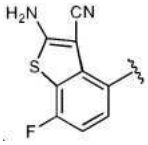
[0284] 일 구현예에서, R^{6}은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

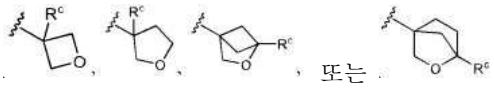
[0285] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0286] 그룹 3.4.6.3: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

[0287] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0288] 그룹 3.4.6.6: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다.

[0289] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

[0290] 일 구현예에서, 고리 B는  이고,

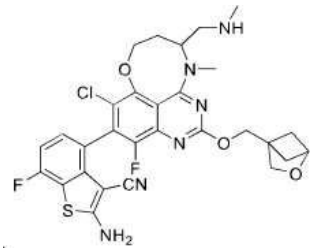
[0291] 식중 R^{a} 및 R^{b}의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^{a} 및 R^{b}는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[0292] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다.

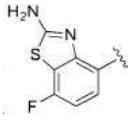
[0293] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

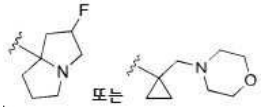
[0294] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 또는 치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸아미노메틸이다.

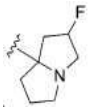
[0295] 일 구현예에서, R^6은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.

[0296] 일 구현예에서, 화합물은  이다.

[0297] 그룹 3.4.7.1: 일 구현예에서, X는 C-Cl이다.

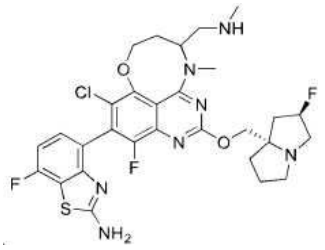
[0298] 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

[0299] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

[0300] 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

[0301] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 또는 치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{5a}는 메틸아미노메틸이다.

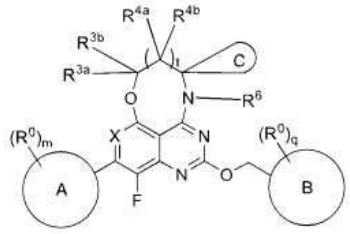
[0302] 일 구현예에서, R^6은 미치환된 또는 치환된 C_{1-5}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5}시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸, 시클로프로필, 또는 시클로부틸이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.



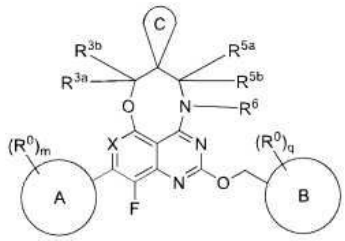
[0303] 일 구현예에서, 화합물은 이다.

[0304] **양태 9**: 일 구현예에서, 화합물은 표 4 및 표 5로부터 선택된다.

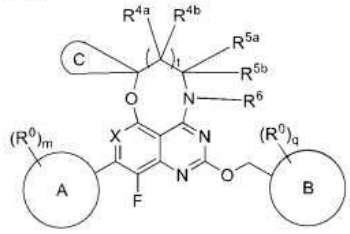
[0305] **양태 10**: 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식들 중 하나:



(Ia),



(Ib),



(Ic)

[0306]

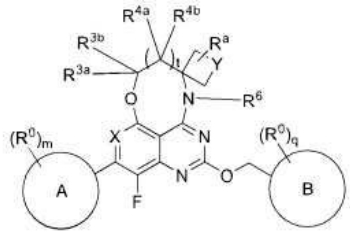
[0307] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0308] 식중:

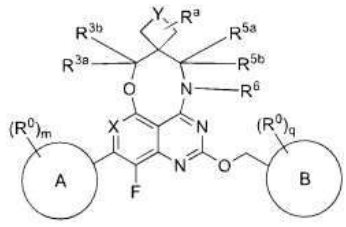
[0309] 고리 C는 미치환된 또는 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이다.

[0310] 일 구현예에서, 고리 C는 헤테로원자로서 1개 산소를 갖는다.

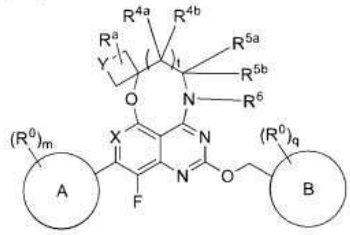
[0311] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식들 중 하나:



(IIa),



(IIb),



(IIc)

[0312]

[0313] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0314] 식중:

[0315] Y는 CH_2, O, NH, N-R^9, N-C(=O)-R^{10}, 또는 O=S=O이고;

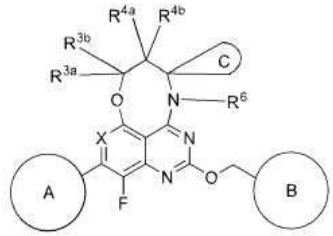
[0316] R^9는 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 시클로알킬이고;

[0317] R^{10}은 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4} 알콕시, 미치환된 또는 치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 5-원 헤테로시클릴이고;

[0318] R^a는 H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노이다.

[0319] 일 구현예에서, Y는 CH_2이다. 일 구현예에서, Y는 O이다. 일 구현예에서, Y는 NH이다.

[0320] **양태 11**: 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식:



[0321] (Ia2),

[0322] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0323] 식중:

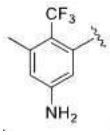
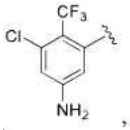
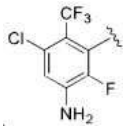
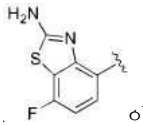
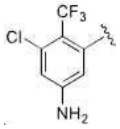
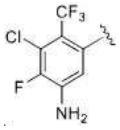
[0324] 고리 C는 미치환된 또는 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 4-원 헤테로시클릴이다.

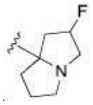
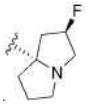
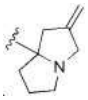
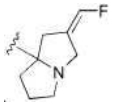
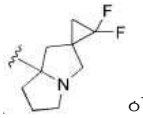
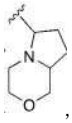
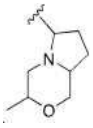
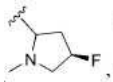
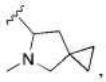
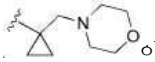
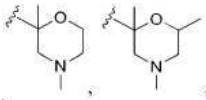
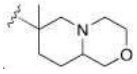
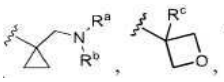
[0325] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, 및 R^{4b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, 및 R^{4b}의 각각은, 독립적으로, H, F, 또는 미치환된 또는 치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, 및 R^{4b}의 각각은, 독립적으로, H, F, 또는 미치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, 및 R^{4b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 F이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, 및 R^{4b}의 각각은, 독립적으로, H이다.

[0326] 일 구현예에서, 고리 C는 OH, CN, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬로 임의로 치환된 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 옥세탄 고리이다. 일 구현예에서, 고리 C는 OH로 임의로 치환된 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 옥세탄 고리이다. 일 구현예에서, 고리 C는 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 옥세탄 고리이고, 이들의 각각은 하나 이상의 F로 임의로 치환된다. 일 구현예에서, 고리 C는 1개 또는 2개 F로 임의로 치환된 시클로프로필 고리이다. 일 구현예에서, 고리 C는 미치환된 시클로프로필 고리이다. 일 구현예에서, 고리 C는 미치환된 시클로부틸 고리이다.

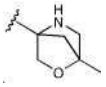
[0327] 일 구현예에서, R^6은 H, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 4-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸, 에틸, 2-디메틸아미노-에틸, 또는 시클로프로필이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.

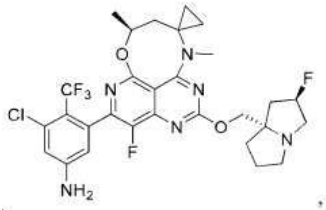
[0328] 일 구현예에서, X는 N이다. 일 구현예에서, X는 C-Cl이다.

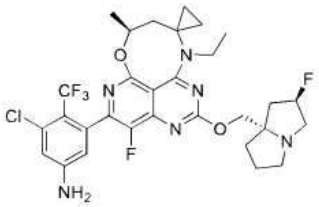
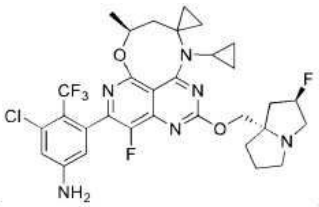
[0329] 일 구현예에서, 고리 A는  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

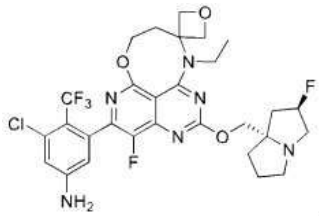
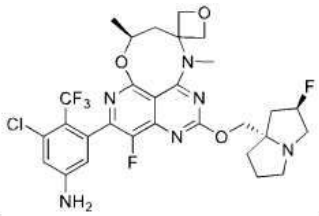
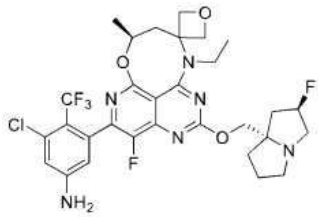
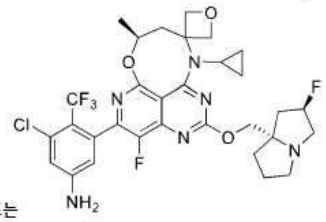
[0330] 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  ,  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이고

[0331] 식중 R^a 및 R^b의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

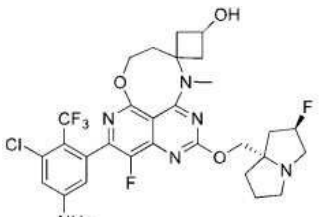
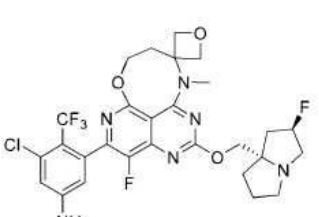
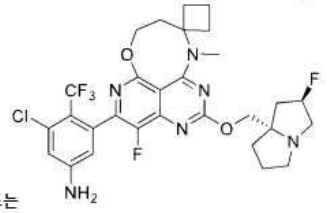
[0332] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다.

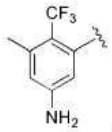
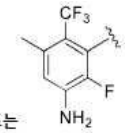
[0333] 일 구현예에서, 화합물은  ,

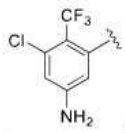
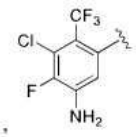
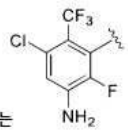
[0334]  ,  ,

[0335]  ,  ,  ,  , 또는 이다.

[0336] 일 구현예에서, 화합물은  ,

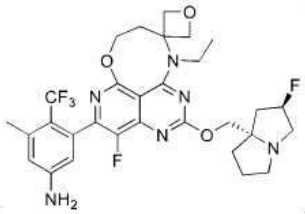
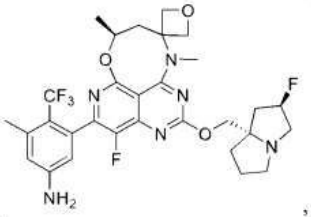
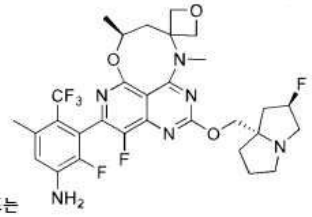
[0337]  ,  ,  ,  , 또는 이다.

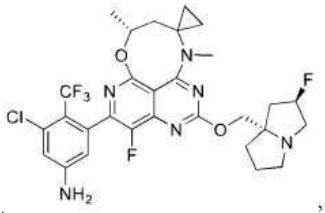
[0338] 일 구현예에서, 고리 A는  ,  또는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는

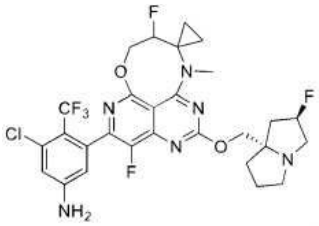
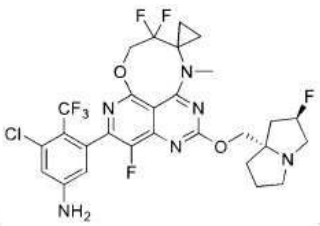
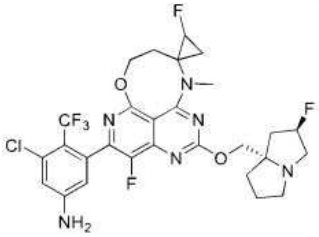


또는

이다.

[0339] 일 구현예에서, 화합물은 

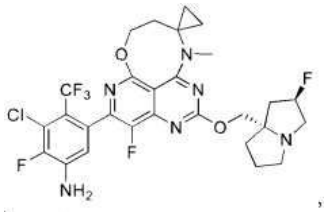


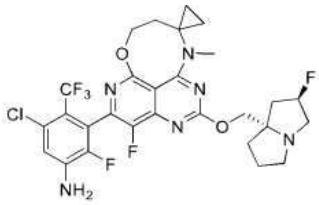
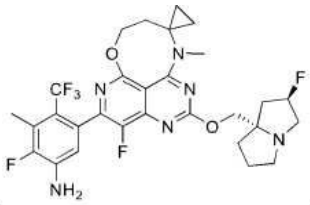



, 또는 이다.

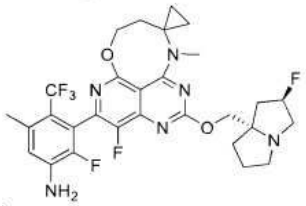
[0341] 일 구현예에서, 화합물은 
,

[0342] 


, 또는

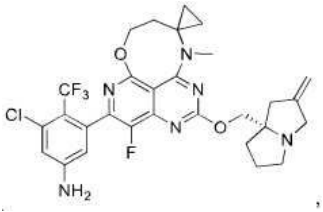
이다.

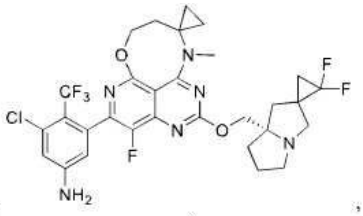
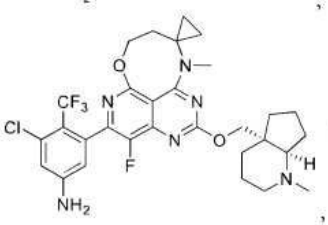
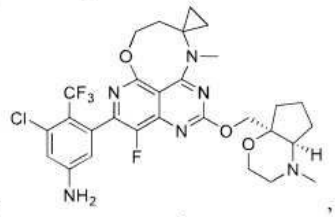
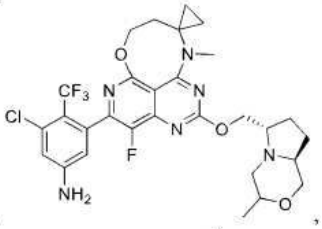
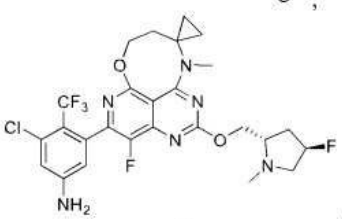
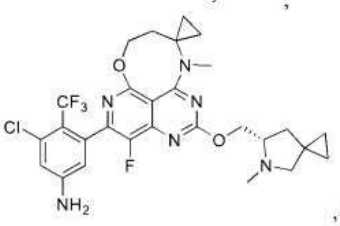
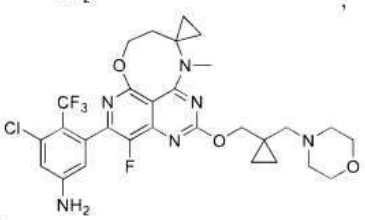
[0343] 일 구현예에서, 화합물은  ,

 ,  , 또는



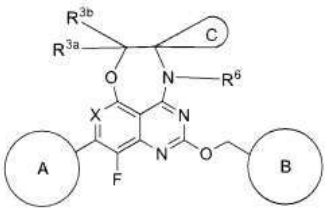
[0344] 이다.

[0345] 일 구현예에서, 화합물은  ,

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 , 또는

이다.

[0346]

[0347] **양태 12**: 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식:



(Ia3),

[0348]

[0349] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0350] 식중:

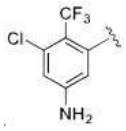
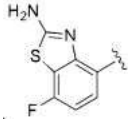
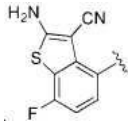
[0351] 고리 C는 미치환된 또는 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 4-원 헤테로시클릴이다.

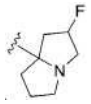
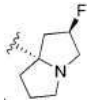
[0352] 일 구현예에서, R^{3a}, 및 R^{3b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, 및 R^{3b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 또는 치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, 및 R^{3b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, 및 R^{3b}의 각각은, 독립적으로, H이다.

[0353] 일 구현예에서, 고리 C는 OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬로 임의로 치환된 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 옥세탄 고리이다. 일 구현예에서, 고리 C는 OH로 임의로 치환된 시클로프로필 고리, 시클로부틸 고리, 옥세탄 고리이다.

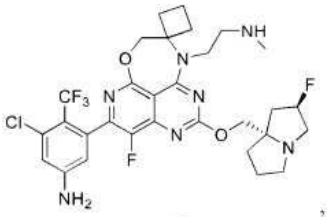
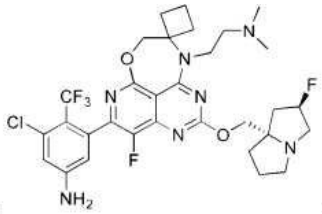
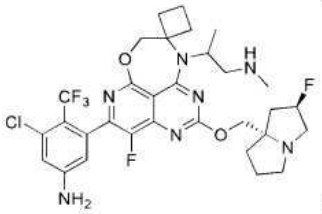
[0354] 일 구현예에서, R^{6}은 H, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 4-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸, 에틸, 2-(디메틸아미노)-에틸, 2-(메틸아미노)-에틸, 1-(메틸아미노)프로판-2-일, 또는 시클로프로필이다.

[0355] 일 구현예에서, X는 N이다. 일 구현예에서, X는 C-Cl이다.

[0356] 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

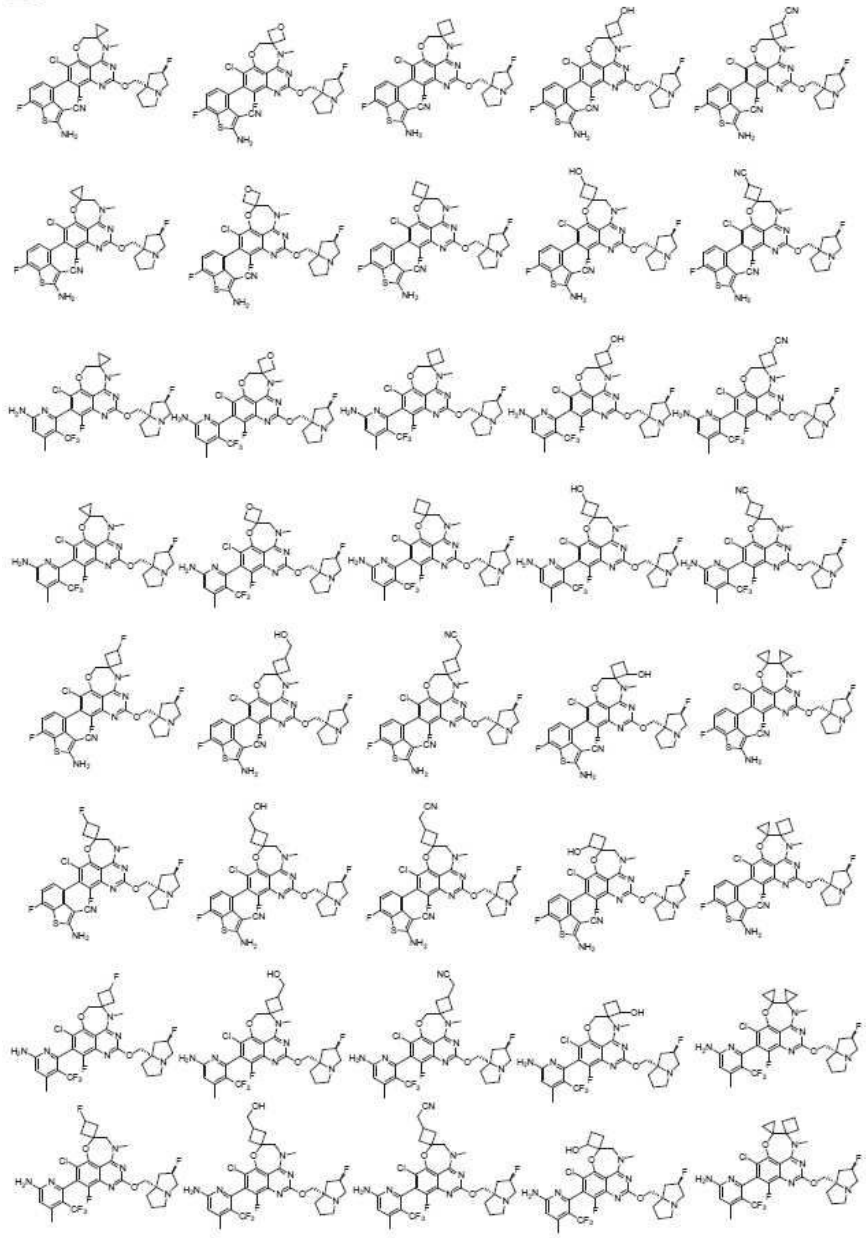
[0357] 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다.

[0358] 일 구현예에서, 화합물은  .

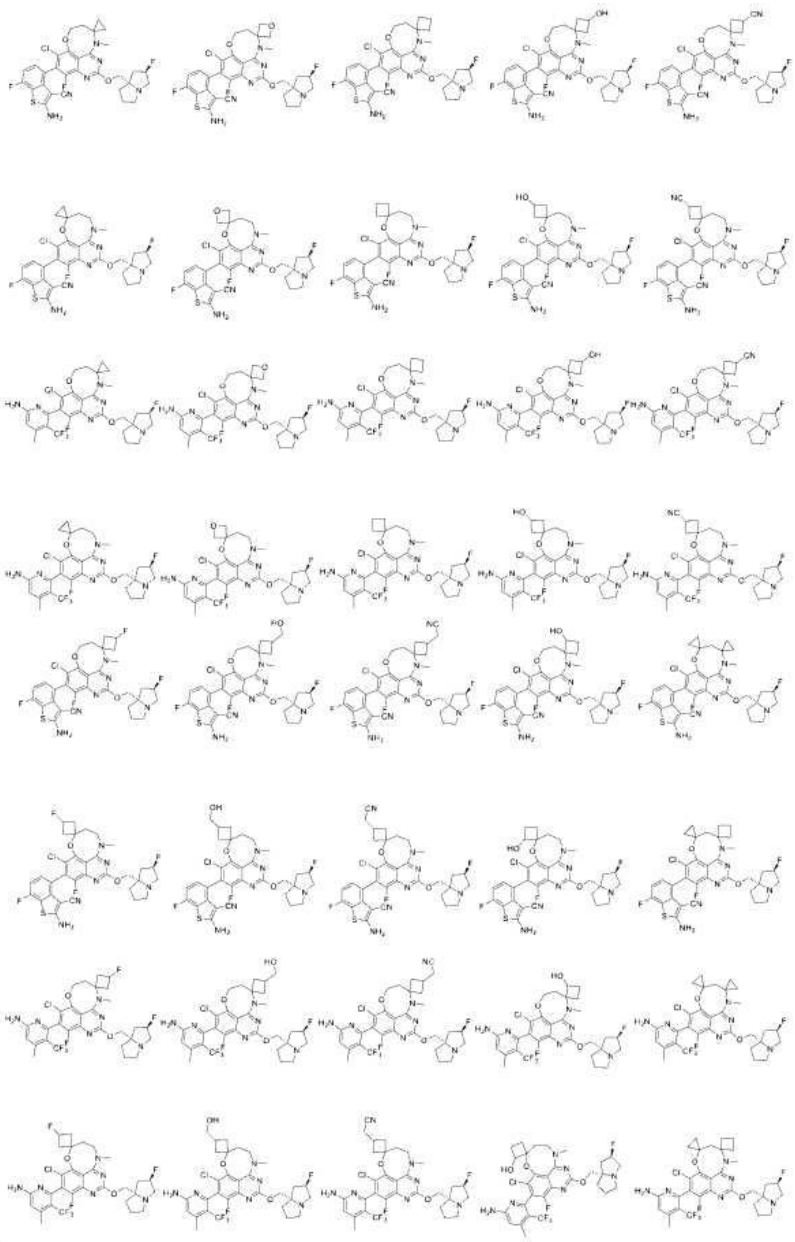
[0359]  ,  , 또는  이다.

[0360] **양태 13**: 하기 표로부터 선택된 화합물이 본원에 제공된다:

표 1

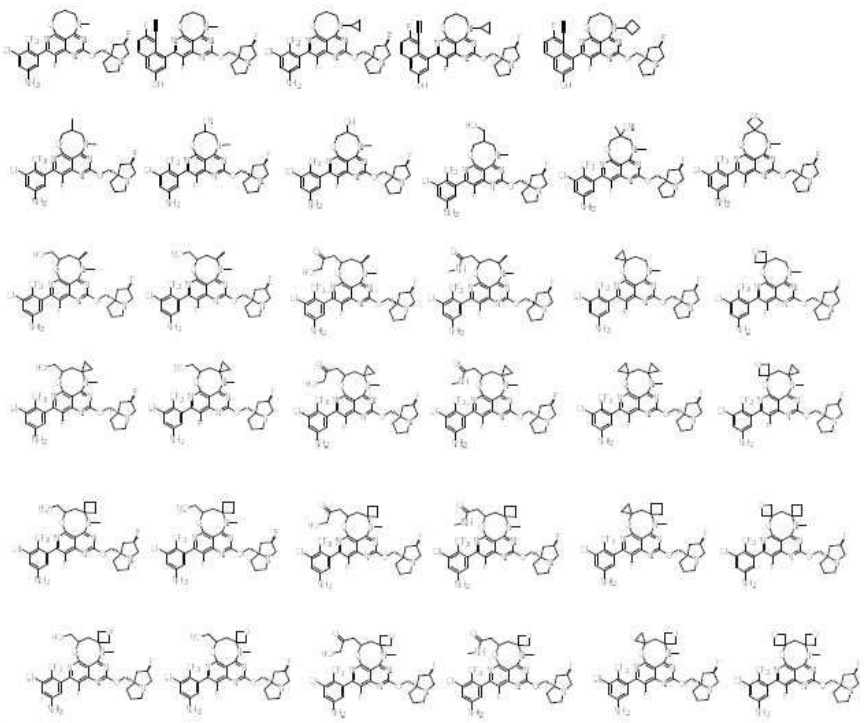


[0361]



[0362]

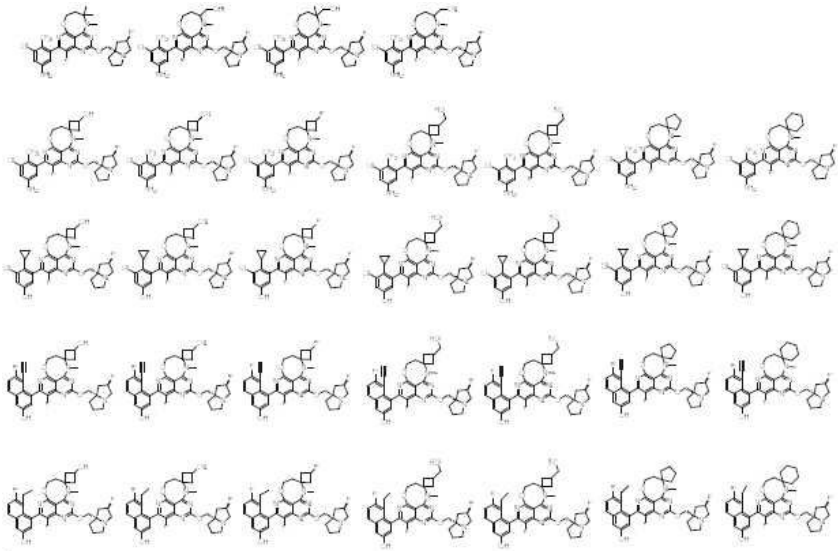
[0363] 

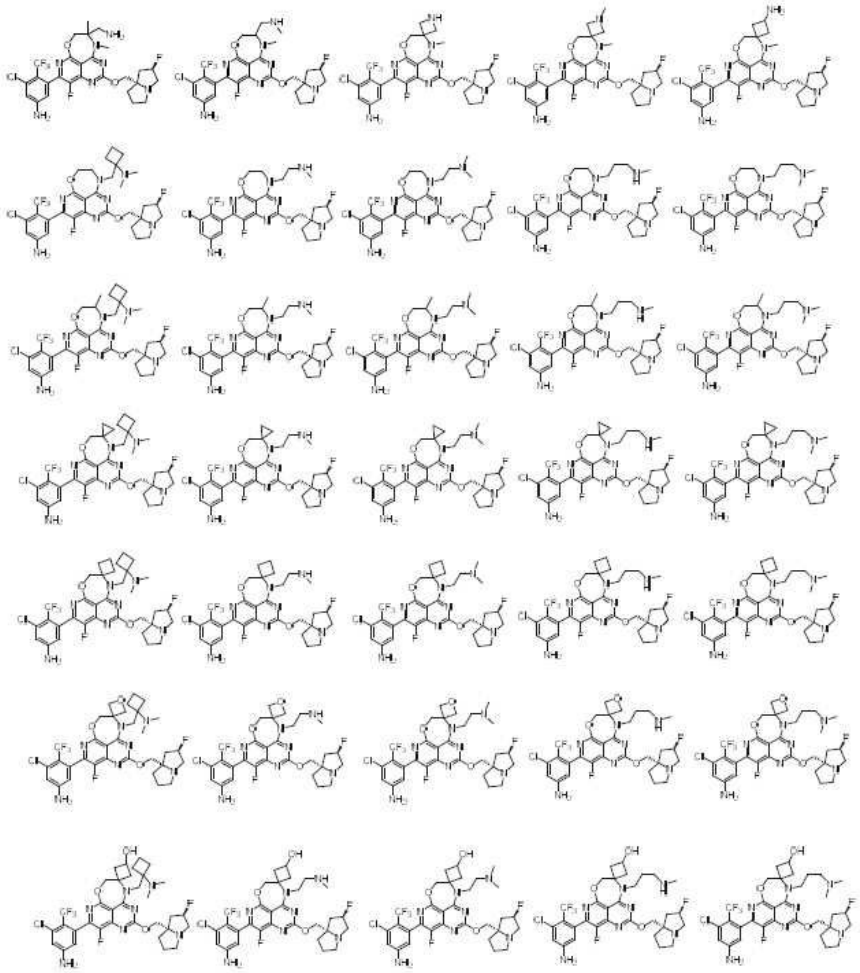
[0364] 

[0365]

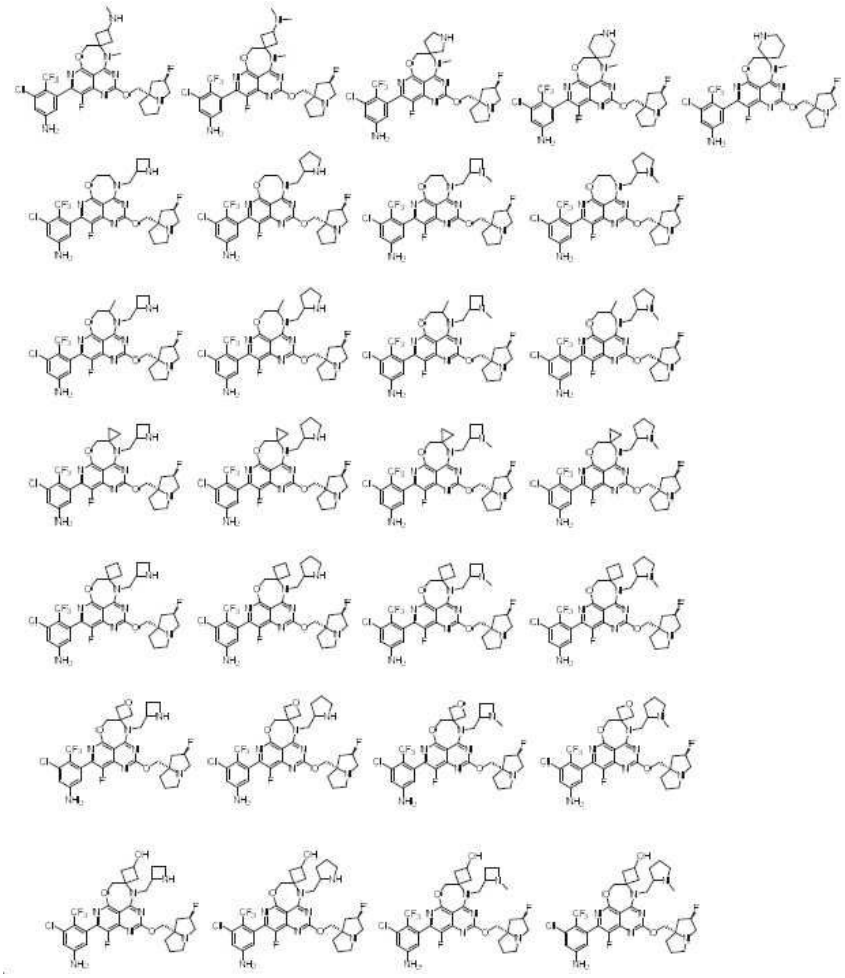


[0366]

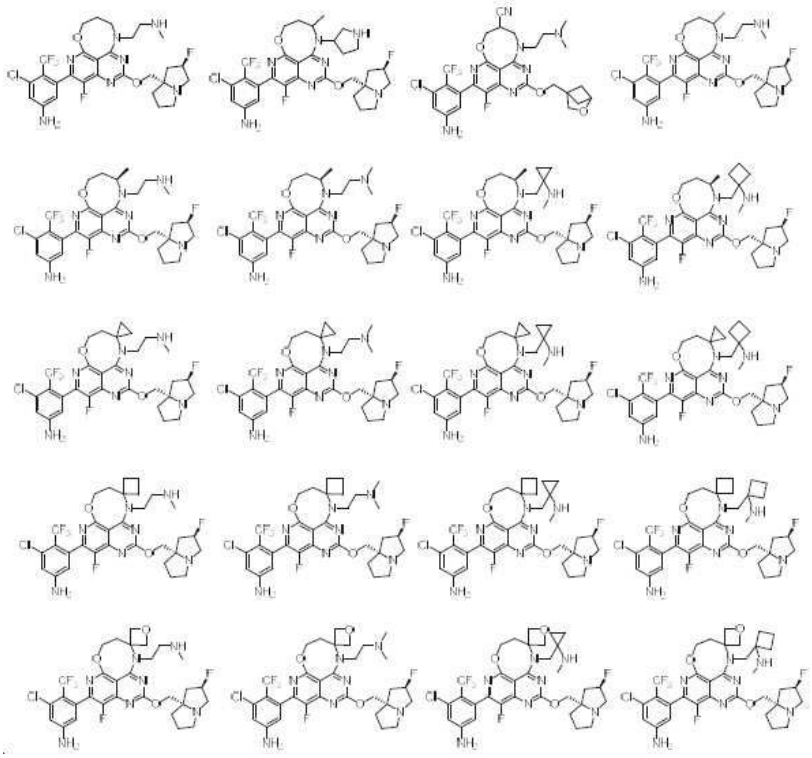


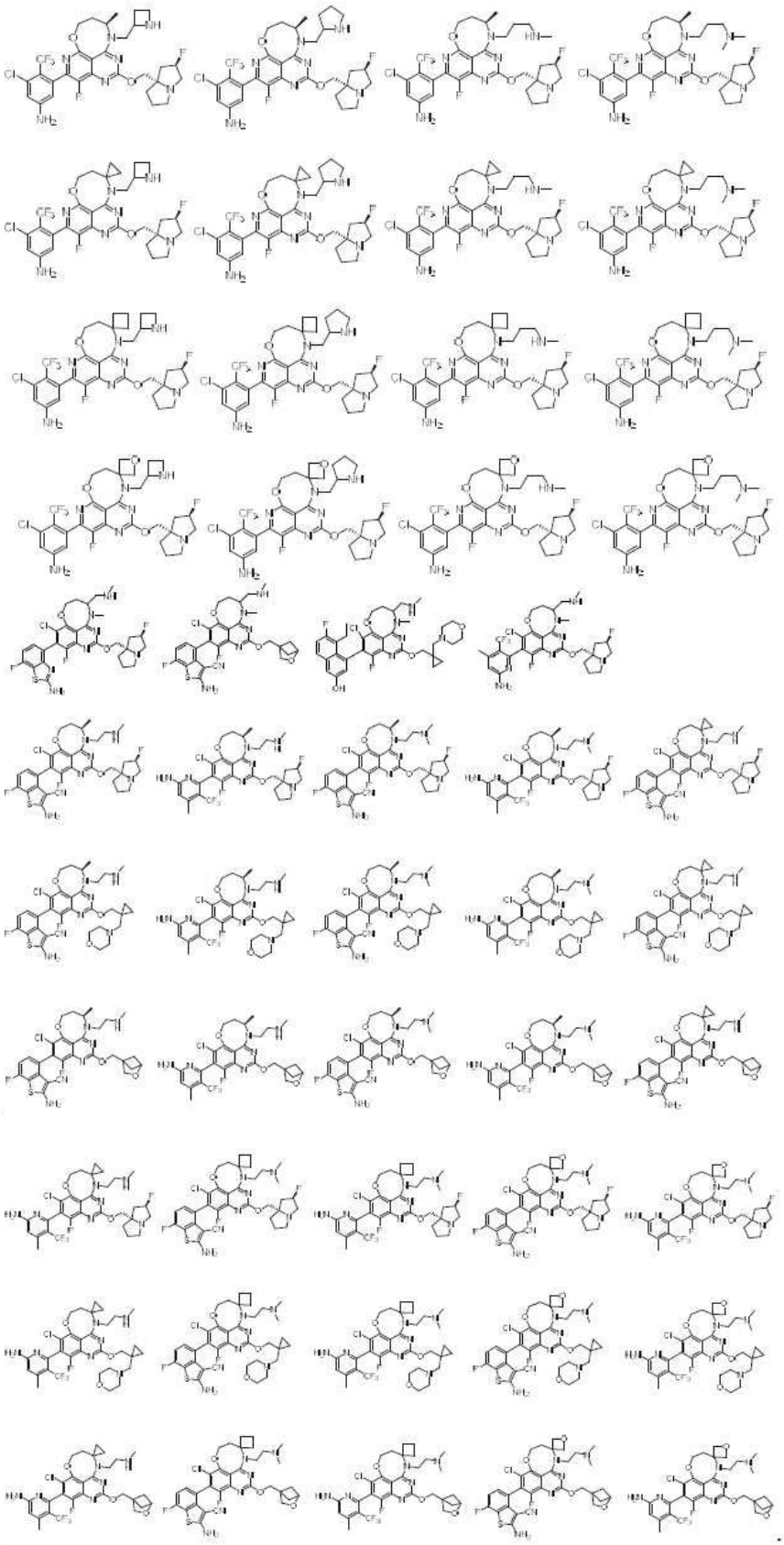
[0367] 

[0368]



[0369]

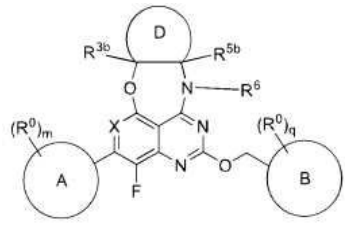




[0370]

[0371]

[0372] **양태 14**: 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식:



(Id)

[0373]

[0374] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0375] 식중:

[0376] 고리 D는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 6-원 헤테로시클릴이거나;

[0377] 고리 D는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 7-원 시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 7-원 헤테로시클릴이다.

[0378] 일 구현예에서, 고리 D는 헤테로원자로서 1개 산소를 갖는다.

[0379] 일부 구현예에서, 고리 D는 미치환된 또는 치환된 시클로펜틸 고리, 미치환된 또는 치환된 시클로헥실 고리, 미치환된 또는 치환된 시클로헵틸 고리, 미치환된 또는 치환된 테트라히드로푸라닐 고리, 미치환된 또는 치환된 테트라히드로피라닐 고리, 또는 미치환된 또는 치환된 옥세파닐 고리이다.

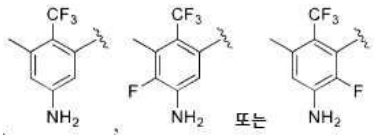
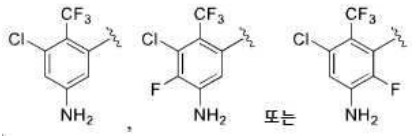
[0380] 일 구현예에서, 고리 D는 OH, CN, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬로 임의로 치환된다. 일 구현예에서, 고리 D는 OH, F, 또는 CN으로 임의로 치환된다.

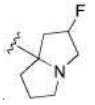
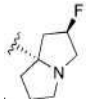
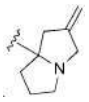
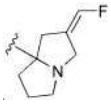
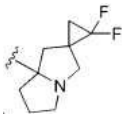
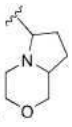
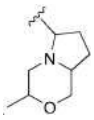
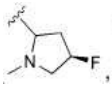
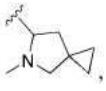
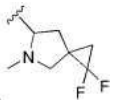
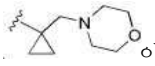
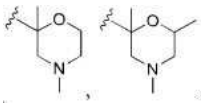
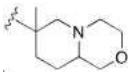
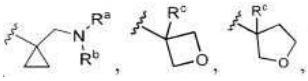
[0381] 일 구현예에서, 고리 D는 3-원 내지 6-원 스피로시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 6-원 스피로헤테로시클릴로 임의로 치환된다. 일 구현예에서, 고리 D는 스피로시클로프로필로 임의로 치환된다.

[0382] 일 구현예에서, R^{3b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 또는 치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H이다.

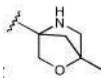
[0383] 일 구현예에서, R^{6}은 H, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 4-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸, 에틸, 2-메틸아미노-에틸, 또는 시클로프로필이다. 일 구현예에서, R^{6}은 메틸이다.

[0384] 일 구현예에서, X는 N이다.

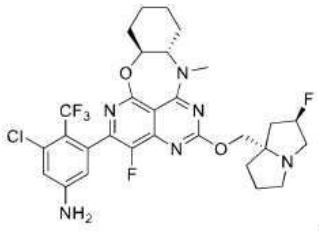
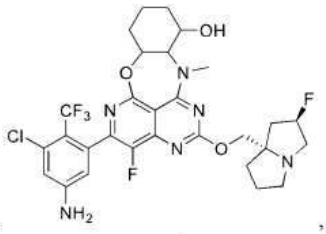
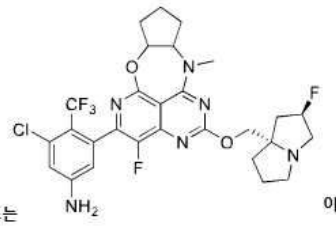
[0385] 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다.

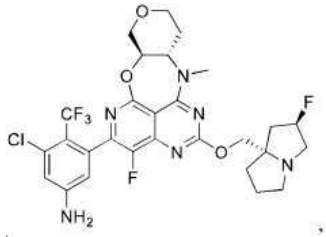
[0386] 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  ,  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이고

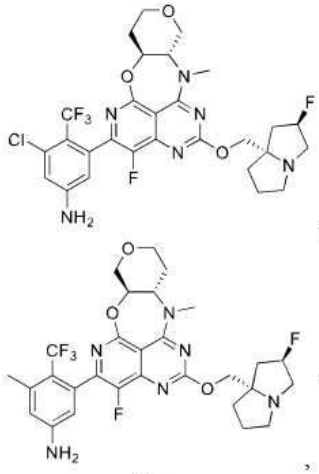
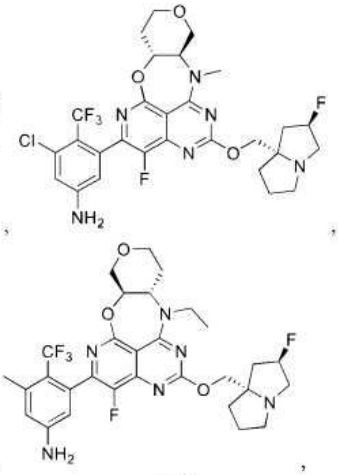
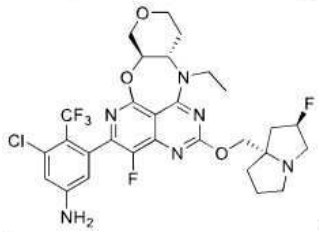
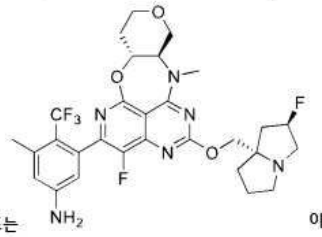
[0387] 식중 R^a 및 R^b의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

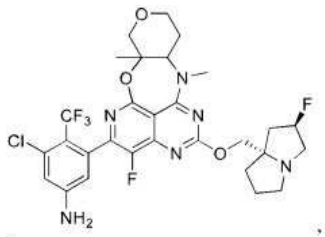
[0388] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다.

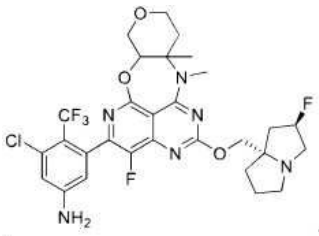
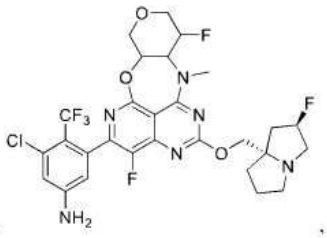
[0389] 일 구현예에서, 화합물은

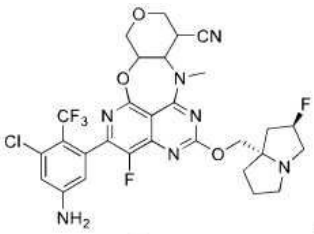
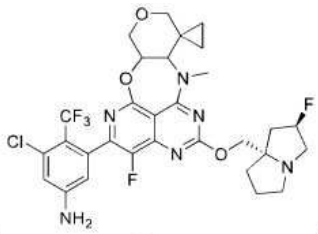
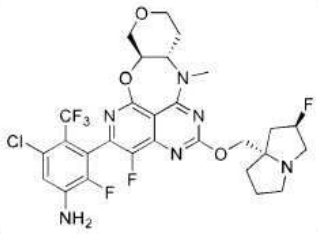
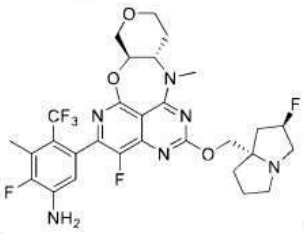
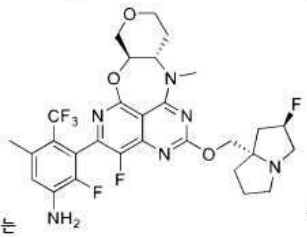
[0390]  ,  ,  , 또는  이다.

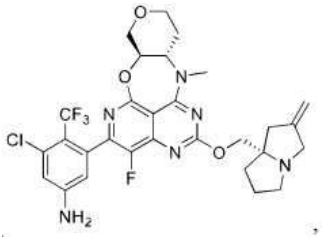
[0391] 일 구현예에서, 화합물은  ,

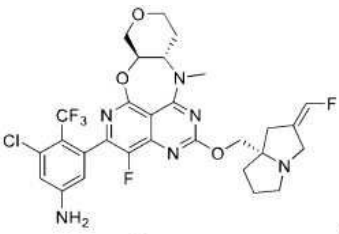
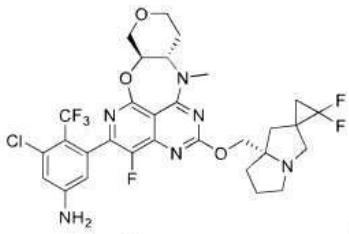
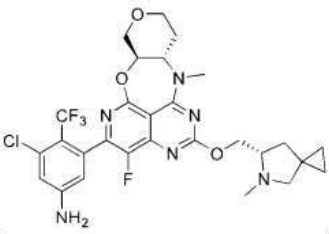
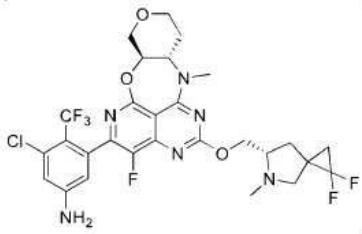
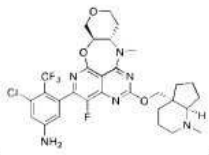
[0392]  ,  , , ,  , 또는  이다.

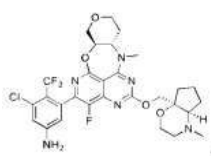
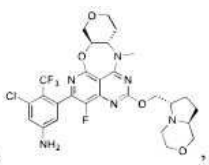
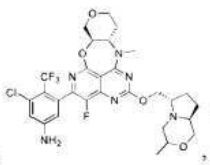
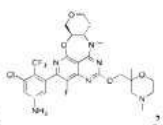
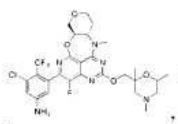
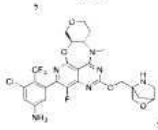
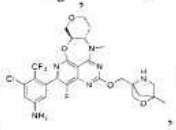
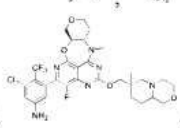
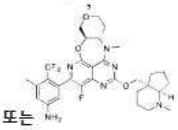
[0393] 일 구현예에서, 화합물은  ,

[0394]  ,  ,

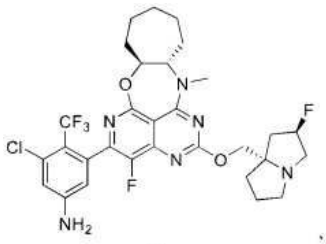
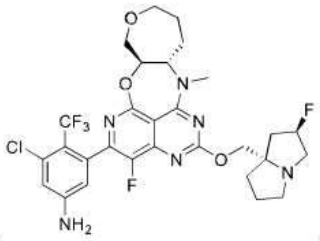
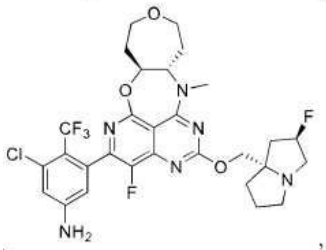
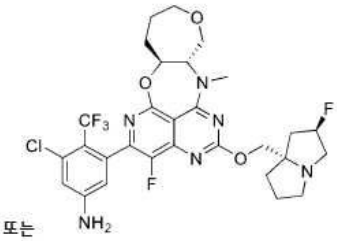
[0395]  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다.

[0396] 일 구현예에서, 화합물은  ,

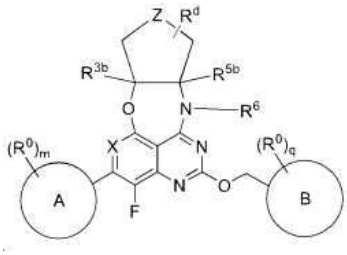
[0397]  ,  ,  ,  ,  ,

[0398]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다.

[0399] 일 구현예에서, 화합물은

[0400]  ,  ,  , 또는  이다.

[0401] **양태 15**: 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식들 중 하나:

[0402]  (IId)

[0403] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0404] 식중:

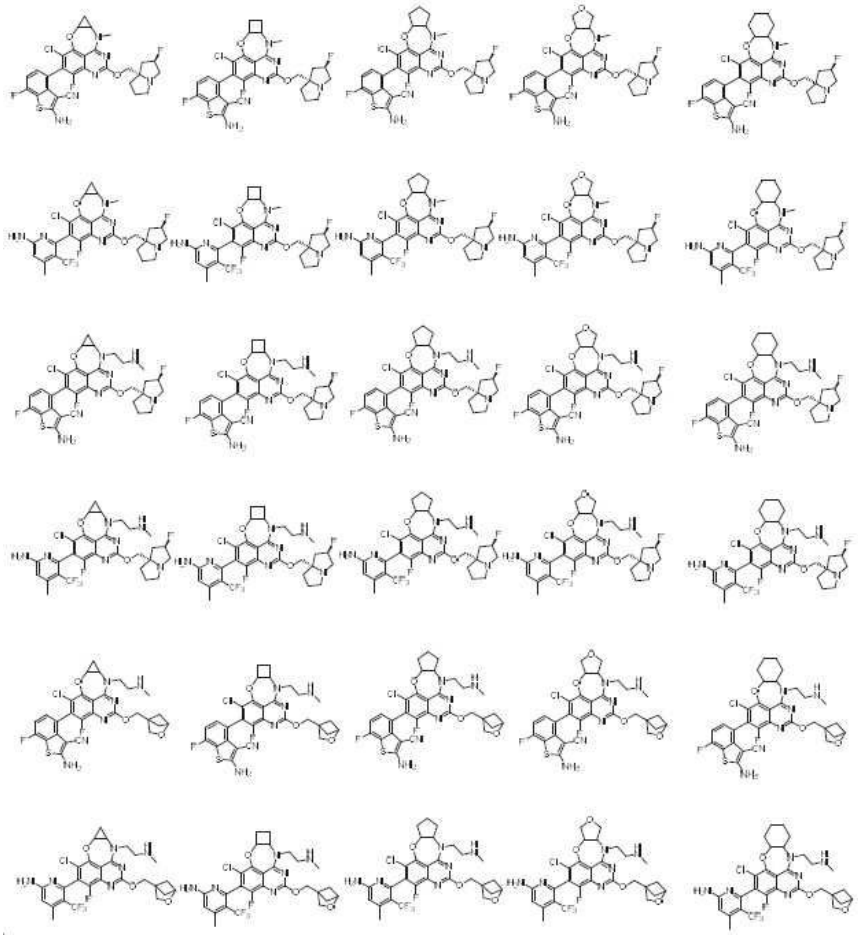
[0405] Z는 CH_2, NH, 또는 O이고;

[0406] R^d는 H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노이다.

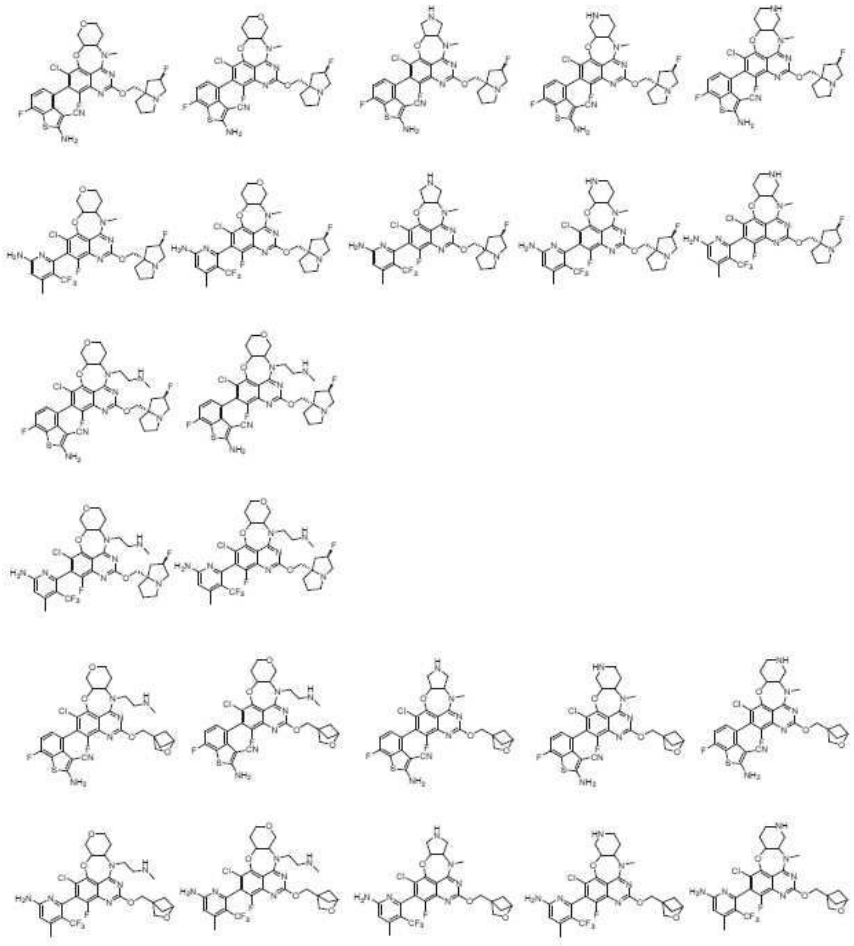
[0407] 일 구현예에서, Z는 CH_2이다. 일 구현예에서, Z는 O이다. 일 구현예에서, Z는 NH이다.

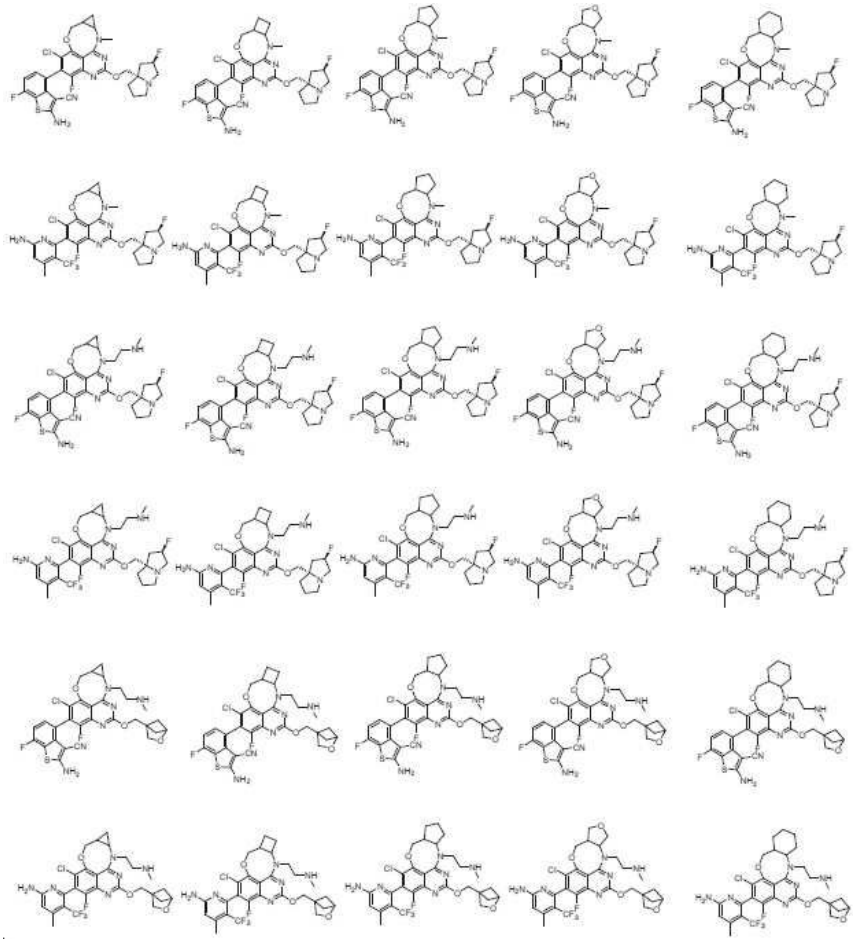
[0408] **양태 16**: 하기 표로부터 선택된 화합물이 본원에 제공된다:

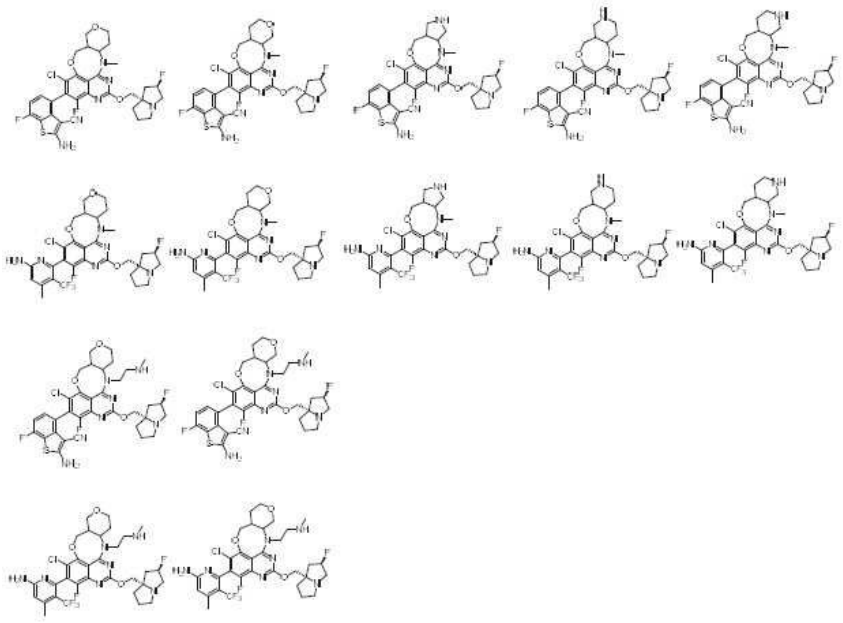
표 2



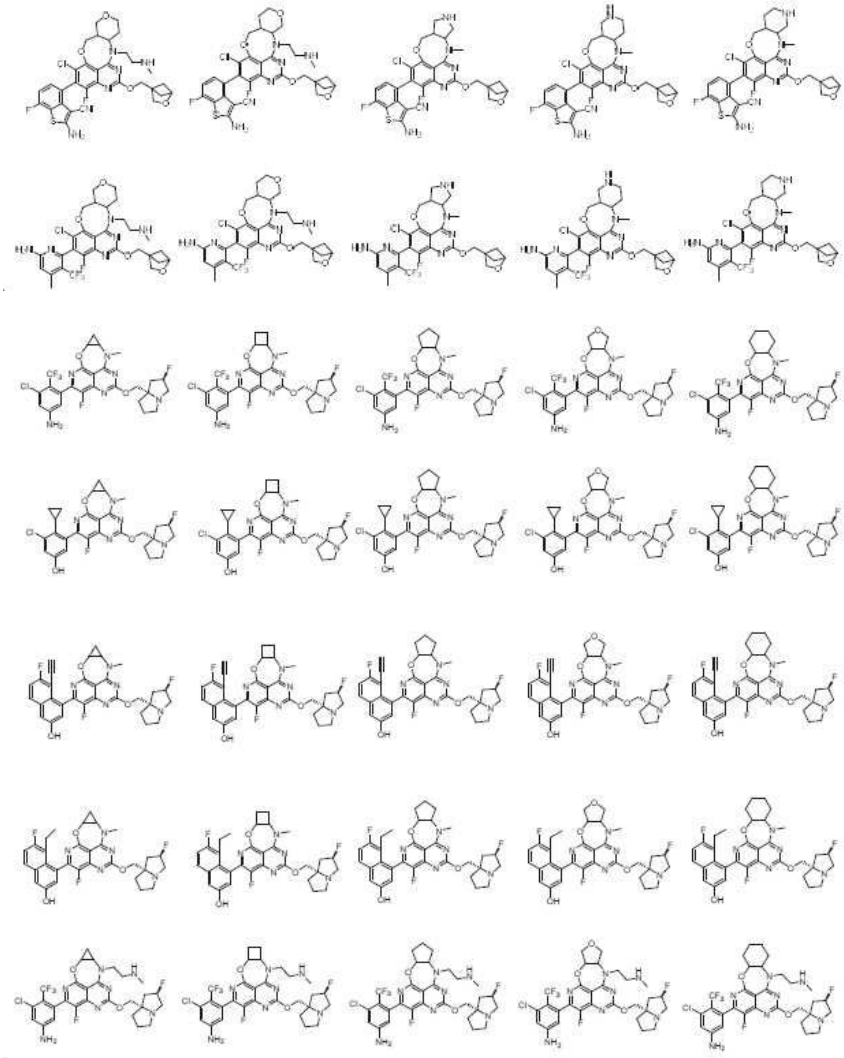
[0409]

[0410] 

[0411] 

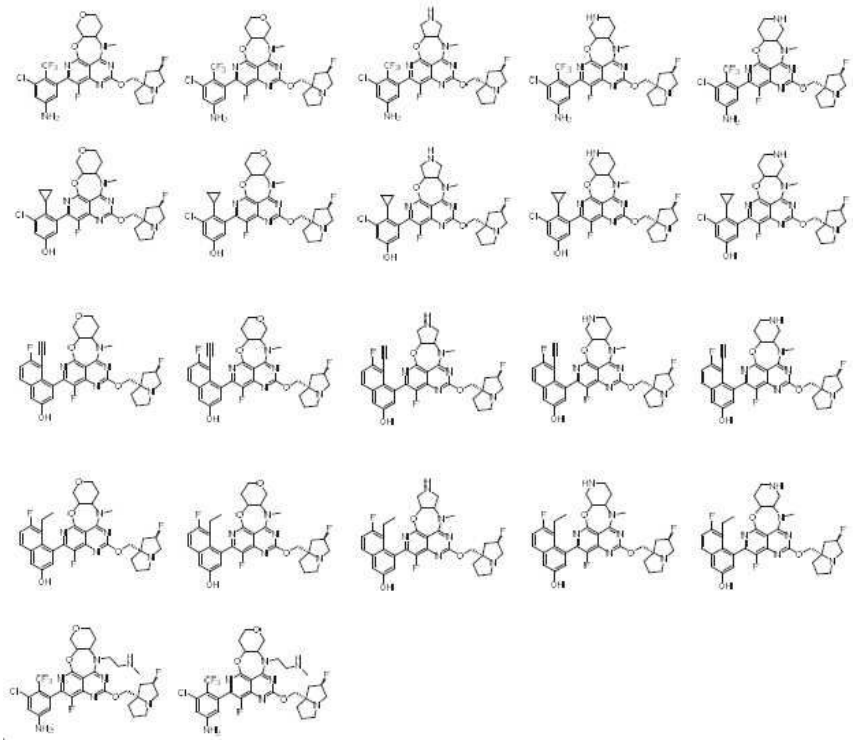


[0412]

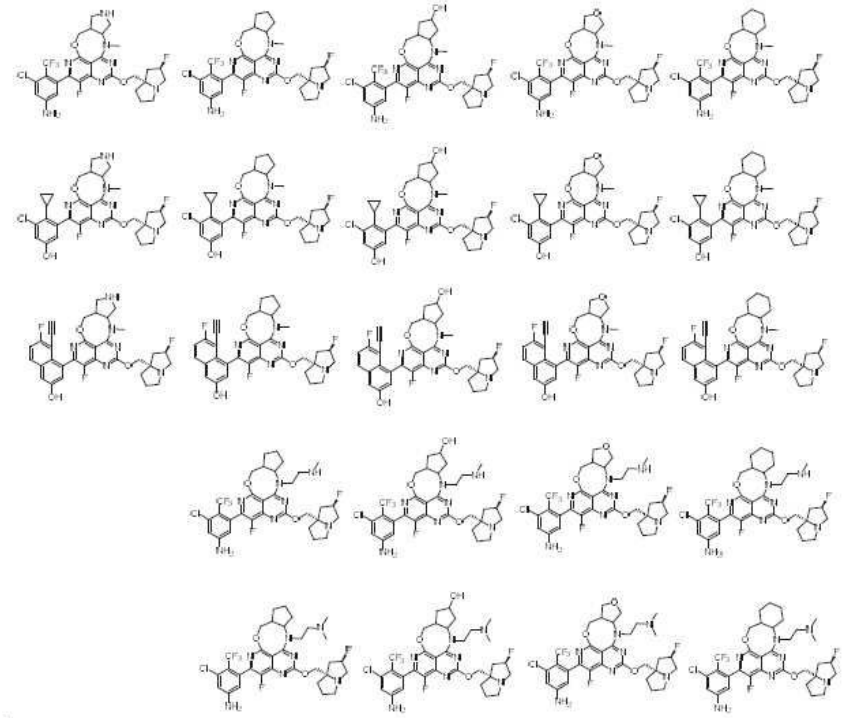


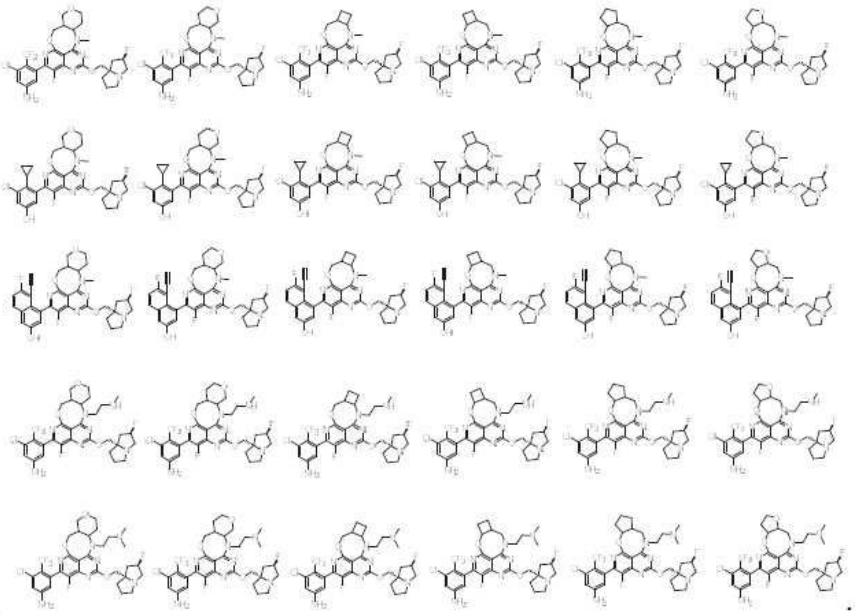
[0413]

[0414]



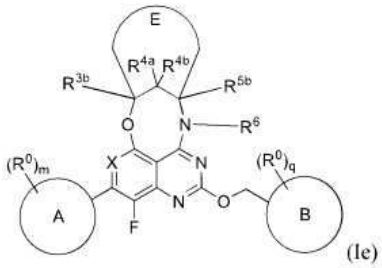
[0415]





[0416]

[0417] **양태 17**: 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식:



(Ie)

[0418]

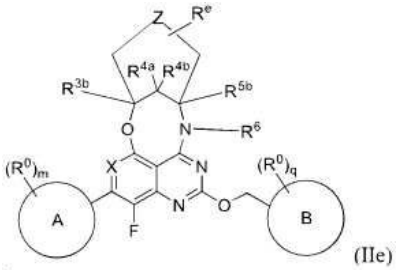
[0419] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0420] 식중:

[0421] 고리 E는 미치환된 또는 치환된 4-원 내지 6-원 시클로알킬 또는 미치환된 또는 치환된 4-원 내지 6-원 헤테로시클릴이다.

[0422] 일 구현예에서, 고리 E는 헤테로원자로서 1개 산소를 갖는다.

[0423] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식:



(IIe)

[0424]

[0425] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0426] 식중:

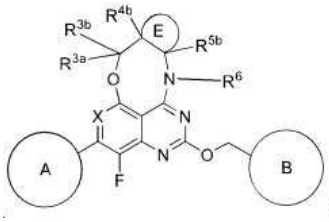
[0427] Z는 CH_2, NH, 또는 O이고;

[0428] R^e는 H, 할로겐, 아미노, -CN, -OH, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 미

치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬아미노이다.

[0429] 일 구현예에서, Z는 CH_2이다. 일 구현예에서, Z는 O이다. 일 구현예에서, Z는 NH이다.

[0430] **양태 18**: 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 화학식:

[0431]  (IIe2),

[0432] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 동위원소체, 및 전구약물을 갖고,

[0433] 식중:

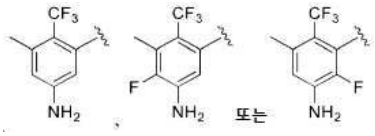
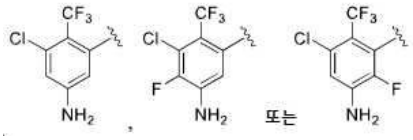
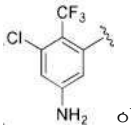
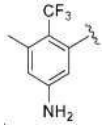
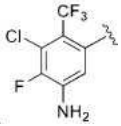
[0434] 고리 E는 미치환된 또는 치환된 시클로펜틸 고리, 미치환된 또는 치환된 시클로헥실 고리, 미치환된 또는 치환된 시클로헵틸 고리, 미치환된 또는 치환된 테트라히드로푸라닐 고리, 미치환된 또는 치환된 테트라히드로피라닐 고리, 또는 미치환된 또는 치환된 옥세파닐 고리이다.

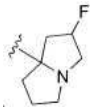
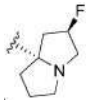
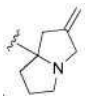
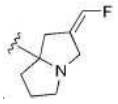
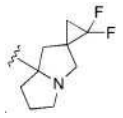
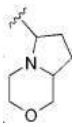
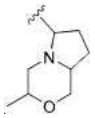
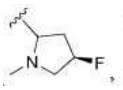
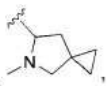
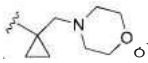
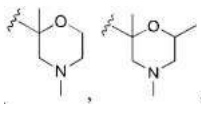
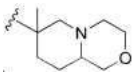
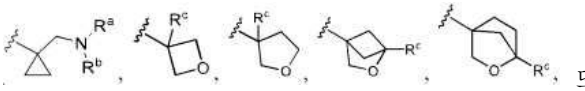
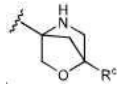
[0435] 일 구현예에서, 고리 E는 미치환된 또는 치환된 시클로펜틸 고리이다. 일 구현예에서, 고리 E는 미치환된 또는 치환된 테트라히드로푸라닐 고리이다. 일 구현예에서, 고리 E는 OH, CN, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬로 임의로 치환된다. 일 구현예에서, 고리 E는 OH로 임의로 치환된다. 일 구현예에서, 고리 E는 미치환된 테트라히드로푸라닐 고리이다. 일 구현예에서, 고리 E는 미치환된 테트라히드로피라닐 고리이다. 일 구현예에서, 고리 E는 미치환된 옥세파닐 고리이다.

[0436] 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 할로겐, 미치환된 또는 치환된 아미노, 또는 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, 또는 미치환된 또는 치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, OH, CN, 할로겐, 또는 미치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H, F, CN, 또는 미치환된 메틸이다. 일 구현예에서, R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, 및 R^{5b}의 각각은, 독립적으로, H이다.

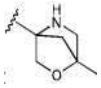
[0437] 일 구현예에서, R^6은 H, 미치환된 또는 치환된 C_{1-4}알킬, 미치환된 또는 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 또는 미치환된 또는 치환된 3-원 내지 4-원 헤테로시클릴이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸, 에틸, 2-메틸아미노-에틸, 또는 시클로프로필이다. 일 구현예에서, R^6은 메틸이다.

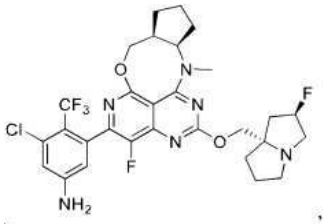
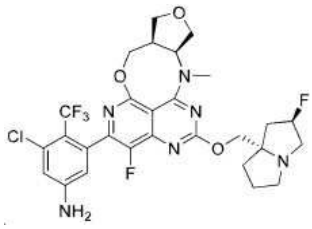
[0438] 일 구현예에서, X는 N이다. 일 구현예에서, X는 CCF_3이다. 일 구현예에서, X는 CH이다.

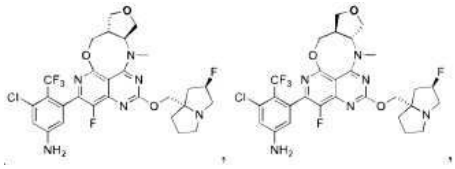
[0439] 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예에서, 고리 A는  이다. 일 구현예, 고리 A는  이다.

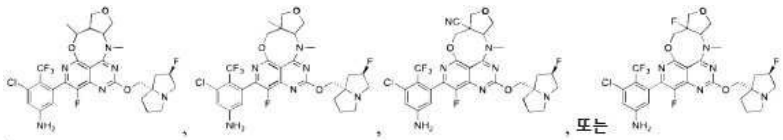
[0440] 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  ,  , 또는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이고

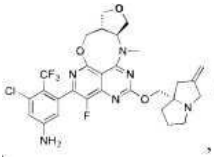
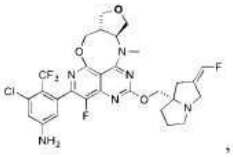
[0441] 식중 R^a 및 R^b의 각각은, 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬; 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬이거나; R^a 및 R^b는 이들이 부착되는 N과 함께 N, O 또는 S를 함유하는 치환된 또는 미치환된 헤테로사이클을 형성하고;

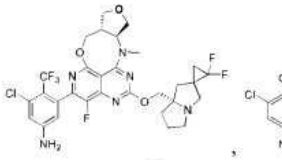
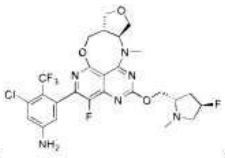
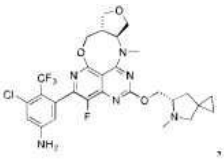
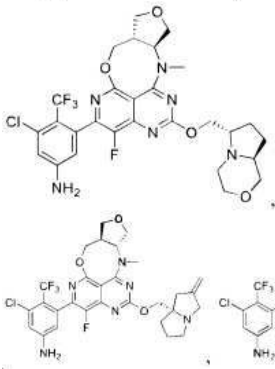
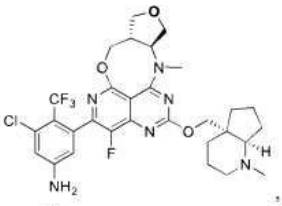
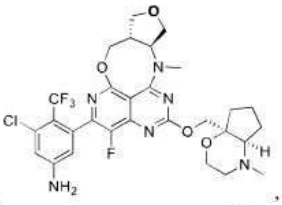
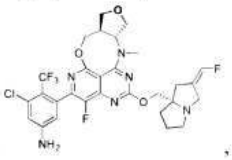
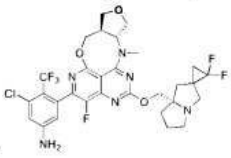
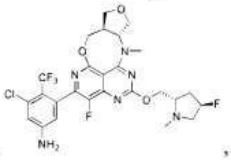
[0442] R^c는 H, 할로겐, CN, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{3-5} 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 C_{1-4} 알콕실이다. 일 구현예에서, 고리 B는  , 또는  이다.

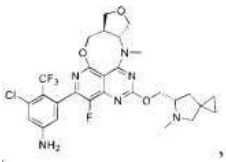
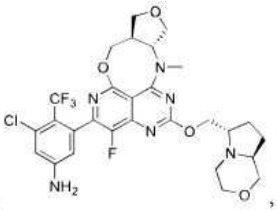
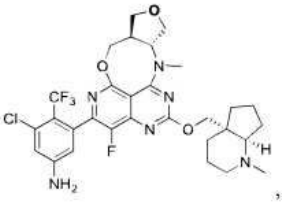
[0443] 일 구현예에서, 화합물은  , 또는  이다.

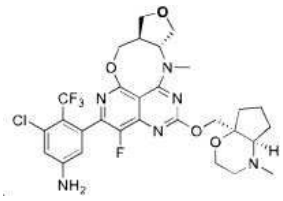
[0444] 일 구현예에서, 화합물은  .

[0445]  , 또는 이다.

[0446] 일 구현예에서, 화합물은  ,  ,

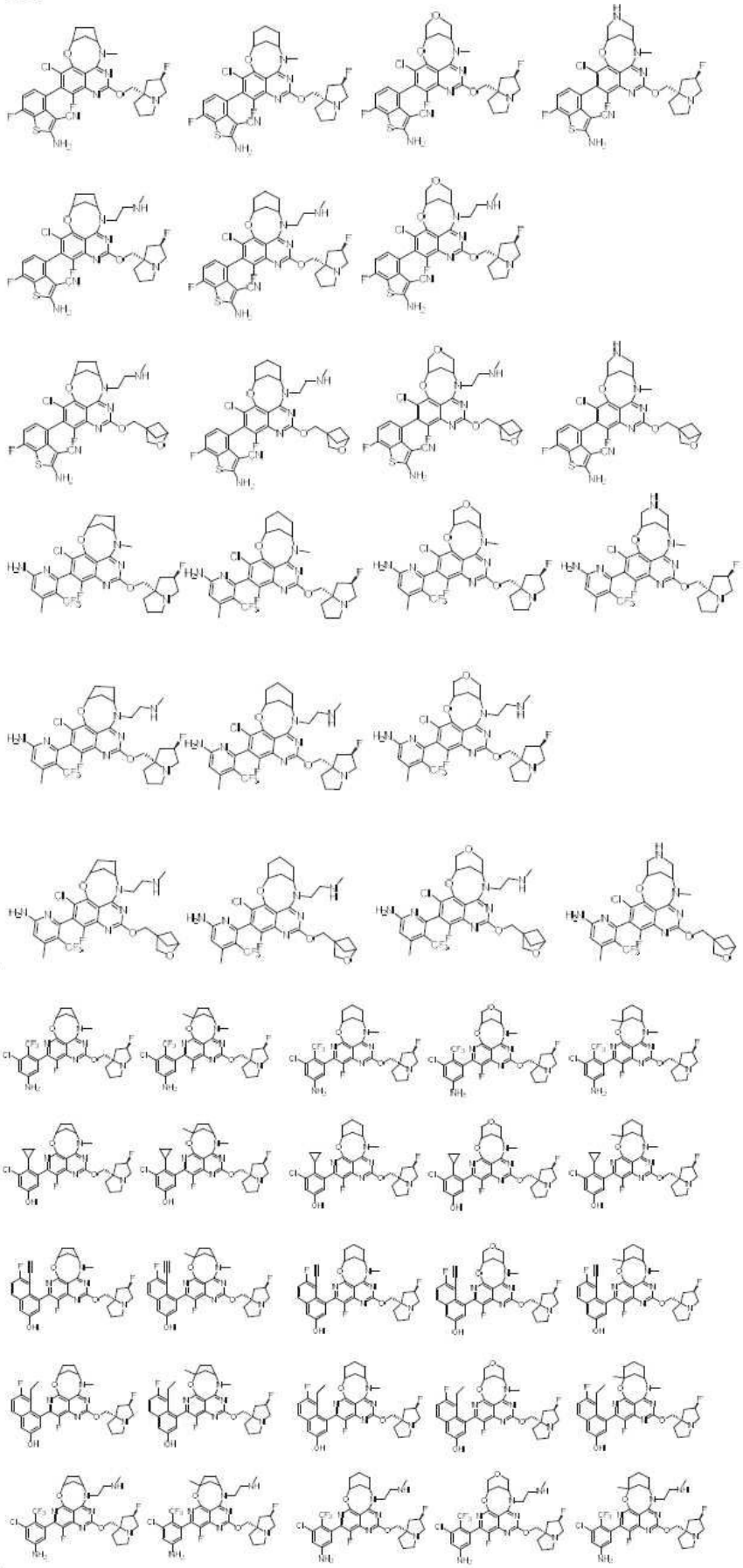
[0447]  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,

[0448]  ,  ,  , 또는

[0449]  이다.

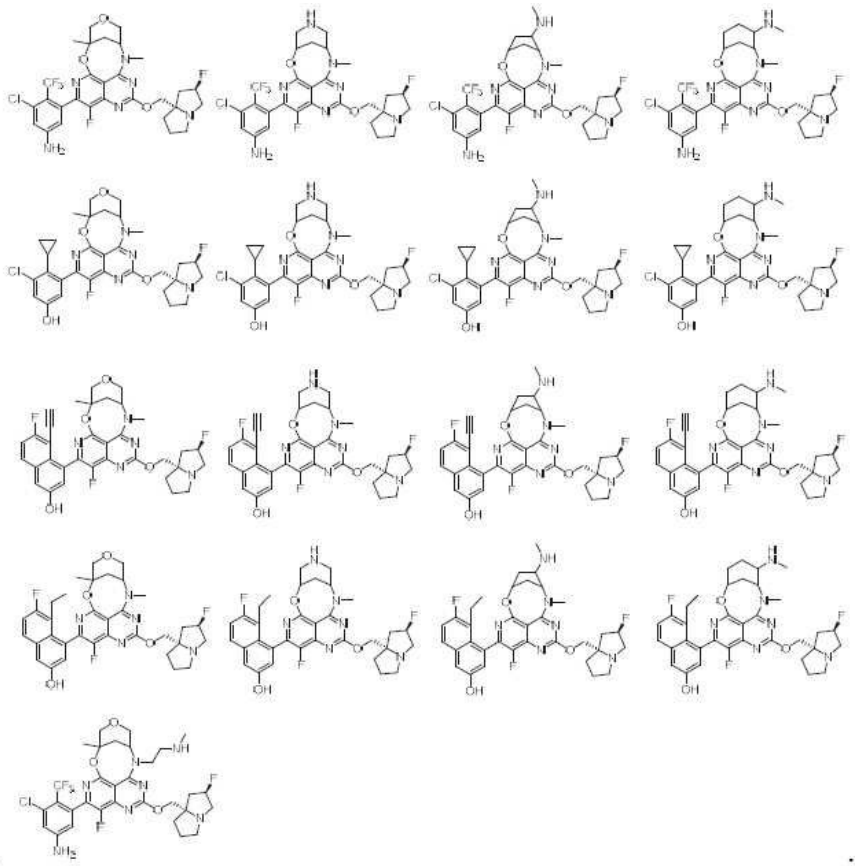
[0450] **양태 19**: 하기 표로부터 선택된 화합물이 본원에 제공된다:

표 3



[0451]

[0452]



[0453]

[0454] **양태 20**: 일 구현예에서, 본원에 제공된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 비히클을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0455] **양태 21**: 일 구현예에서, 세포에서 KRAS 돌연변이체 단백질의 활성을 억제시키는 방법으로서, 상기 세포를 본원에 제공된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되고, 임의로 여기서 KRAS 돌연변이체 단백질은 KRAS G12D 및/또는 G12V 돌연변이체 단백질이다. 일 구현예에서, 세포에서 KRAS 증폭의 활성을 억제시키는 방법으로서, 상기 세포를 본원에 제공된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되고, 임의로 여기서 KRAS 돌연변이체 단백질은 KRAS G12D 및/또는 G12V 돌연변이체 단백질이다.

[0456] **양태 22**: 일 구현예에서, 암의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 제공된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되고, 임의로 여기서 암은 KRAS 돌연변이; 바람직하게는 KRAS G12D 및/또는 G12V 돌연변이에 의해 매개된다. 암의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 제공된 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 여기에서 제공된다.

[0457] **양태 23**: 상기 세포를 본원에 제공된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 동위원소체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, KRAS G12D 및/또는 G12V의 활성을 조절하는 방법이 여기에서 제공된다.

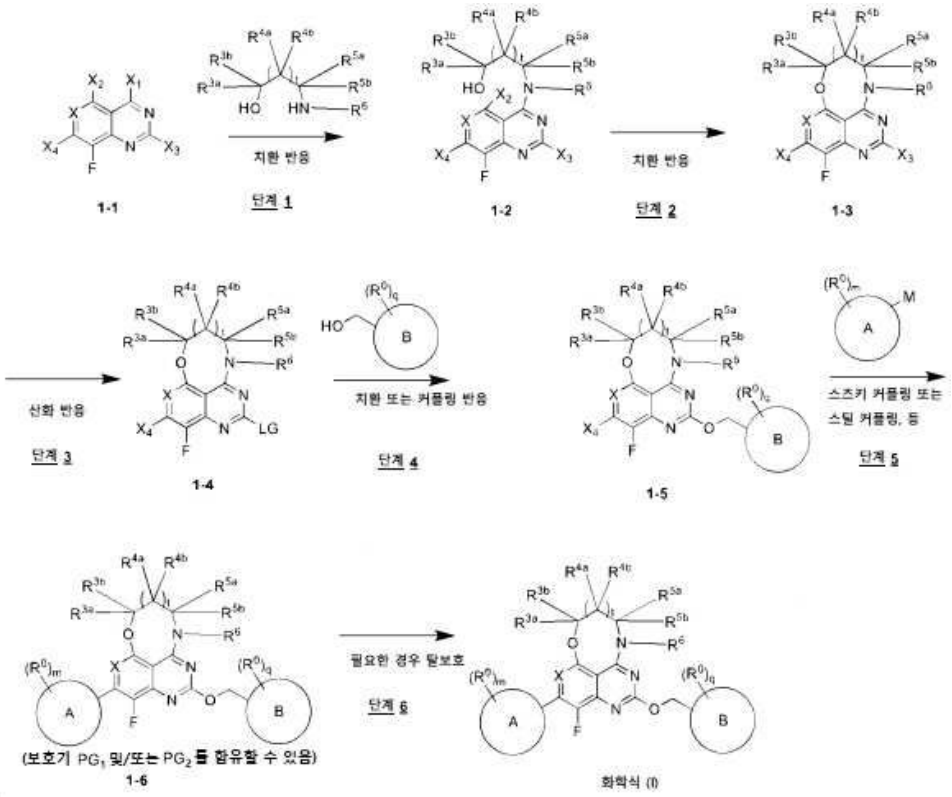
[0458] **양태 24**: 암을 치료하기 위한 키트로서, (a) 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약학적 조성물; 및 (b) 개체에서 암을 치료하기 위해 본원에 제공된 KRAS G12D 및/또는 G12V 억제제를 포함하는 유효량의 약학적 조성물의 투여를 위한 지침을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0459] 본 구현예는, 비-제한 구현예를 예시하도록 의도되는, 상세한 설명 및 실시예를 참조로 더욱 완전히 이해될 수 있다.

[0460] 화합물을 만드는 방법

[0461] 화합물은 종래 유기 합성 및 상업적으로 이용가능한 출발 물질을 사용하여 만들어질 수 있다. 예로써 및 제한 없이, 화학식 (I)의 화합물은 아래에 나타난 반응식 1-3에서 뿐만 아니라 본원에 제시된 예에서 개괄된 대로 제조될 수 있다. 당업자가 원하는 생성물에 도달하기 위해 실례적 반응식 및 예에서 제시된 절차를 수정하는 방법을 알 것임이 유의되어야 한다. 일반적 보호기는 특정 작용기가 바람직하지 않은 반응 겪는 것을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 보호기는 "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, P. G. M. Wuts; T. W. Greene, John Wiley, 2007, 및 그에 인용된 참조문헌에 기재되어 있다.

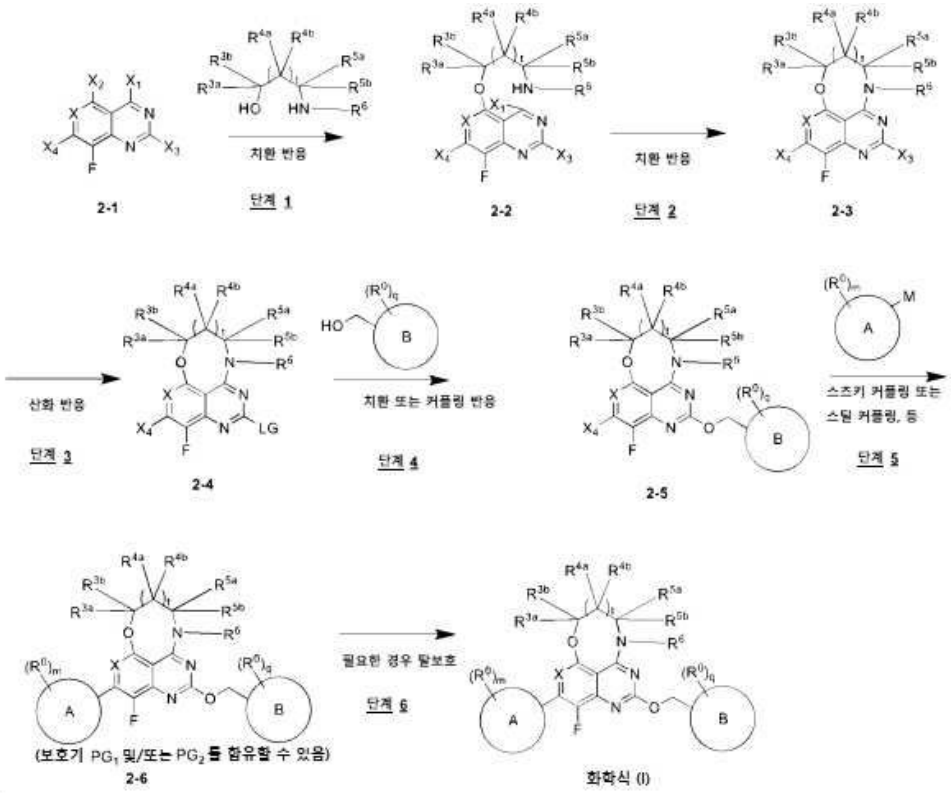
[0462] 반응식 1



[0463]

[0464] 반응식 1에 나타낸 대로, 일부 구현예에서, 화학식 (I)로서 정의된 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 할로겐 치환된 화합물 1-1 (X_2 및 X_4는 할로겐이고, X_1은 OH 또는 Cl이고, X_3은 메틸티올릴일 수 있음)은 치환 조건 (예를 들어, X_1이 OH이면, HATU, DIEA; X_1이 Cl이면 DIEA, DCM) 하에서 화합물 1-2로 전환되고; 그 다음 화합물 1-2는 치환 조건 (예를 들어, NaH, THF) 하에서 화합물 1-3으로 전환되고; 그 다음 화합물 1-3은 산화 조건 (LG가 메틸 술포닐 또는 메틸 술피닐이면 m-CPBA 산화) 하에서 화합물 1-4로 전환되고; 그 다음 화합물 1-4는 화합물 1-5로 전환되고 이어서 치환 또는 커플링 반응 (예를 들어, NaH, THF)되고; 화합물 1-5는 금속 촉매화된 크로스-커플링 반응 예컨대 스즈키, 네기시, 또는 스틸 커플링 (예를 들어 스즈키 커플링의 경우 $Pd(dtbpf)Cl_2$, K_3PO_4, 1,4-디옥산, 물)을 추가로 겪어 화합물 1-6을 수득하고, 여기서 M은 보론산, 보론산 에스테르, 금속 (예컨대 Zn), 트리부틸틴, 등일 수 있고; 최종적으로, 화합물 1-6을 함유하는 보호기는 그 다음 탈보호되어 (예를 들어, PG_1 및 PG_2가 Boc 기를 함유하는 경우 Boc 기를 탈보호하기 위해 TFA 및 DCM, PG_1 및 PG_2가 TIPS 기를 함유하는 경우 TIPS 기를 탈보호하기 위해 CsF 및 DMF) 화학식 (I)로서 정의된 화합물을 산출한다.

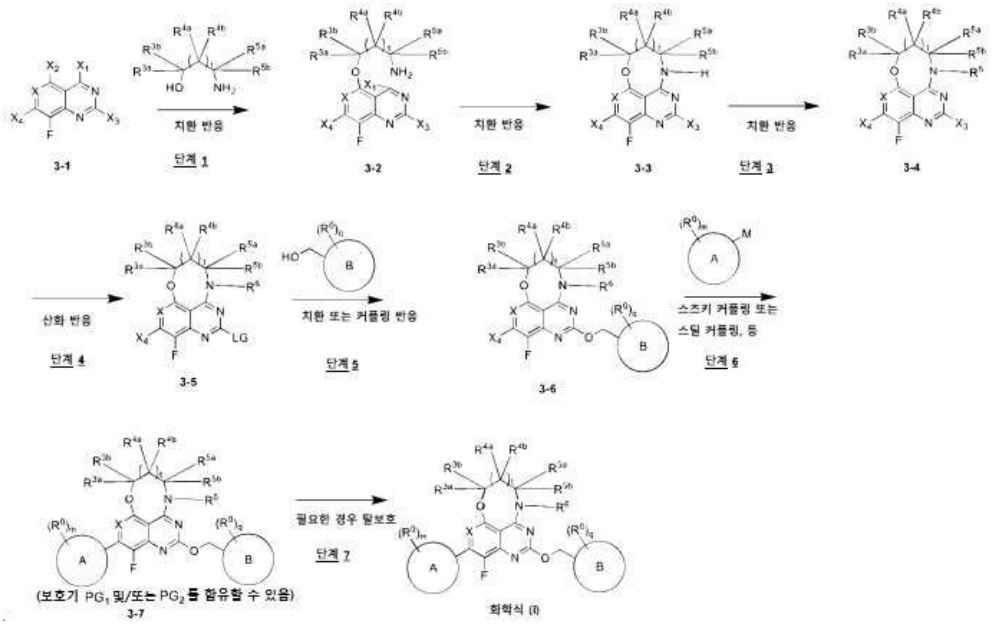
[0465] 반응식 2



[0466]

[0467] 반응식 2에 나타낸 대로, 일부 구현예에서, 화학식 (I)로서 정의된 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 할로겐 치환된 화합물 2-1 (X_2 및 X_4는 할로겐이고, X_1은 OH 또는 Cl이고, X_3은 메틸티올릴일 수 있음)은 치환 조건 (예를 들어, NaH, THF) 하에서 화합물 2-2로 전환되고; 그 다음 화합물 2-2는 치환 조건 (예를 들어, X_1이 OH이면, HATU, DIEA; X_1이 Cl이면 DIEA, DCM) 하에서 화합물 2-3으로 전환되고; 그 다음 화합물 2-3은 산화 조건 (LG가 메틸 술포닐 또는 메틸 술피닐이면 m-CPBA 산화) 하에서 화합물 2-4로 전환되고; 그 다음 화합물 2-4는 화합물 2-5로 전환되고 이어서 치환 또는 커플링 반응 (예를 들어, NaH, THF)되고; 화합물 2-5는 금속 촉매화된 크로스-커플링 반응 예컨대 스즈키, 네기시, 또는 스틸 커플링 (예를 들어, 스즈키 커플링의 경우 $Pd(dtbpf)Cl_2$, K_3PO_4, 1,4-디옥산, 물)을 추가로 겪어 화합물 2-6을 수득하고, 여기서 M은 보론산, 보론산 에스테르, 금속 (예컨대 Zn), 트리부틸틴, 등일 수 있고; 최종적으로, 화합물 2-6을 함유하는 보호기는 그 다음 탈보호되어 (예를 들어, PG_1 및 PG_2가 Boc 기를 함유하는 경우 Boc 기를 탈보호하기 위해 TFA 및 DCM, PG_1 및 PG_2가 TIPS 기를 함유하는 경우 TIPS 기를 탈보호하기 위해 CsF 및 DMF) 화학식 (I)로서 정의된 화합물을 산출한다.

[0468] 반응식 3



[0469]

[0470] 반응식 3에 나타낸 대로, 일부 구현예에서, 화학식 (I)로서 정의된 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 할로겐 치환된 화합물 3-1 (X_2 및 X_4는 할로겐이고, X_1은 OH 또는 Cl이고, X_3은 메틸티올릴일 수 있음)은 치환 조건 (예를 들어, NaH, THF) 하에서 화합물 3-2로 전환되고; 그 다음 화합물 3-2는 치환 조건 (예를 들어, X_1이 OH이면, HATU 또는 BOPCl, DIEA; X_1이 Cl이면 DIEA, DCM) 하에서 화합물 3-3으로 전환되고; 그 다음 화합물 3-3은 치환 조건 (예를 들어 R^6이 Me이면, NaH 및 MeI) 하에서 화합물 3-4로 전환되고; 그 다음 화합물 3-4는 산화 조건 (LG가 메틸 술포닐 또는 메틸 술피닐이면 m-CPBA 산화) 하에서 화합물 3-5로 전환되고; 그 다음 화합물 3-5는 화합물 3-6으로 전환되고 이어서 치환 또는 커플링 반응 (예를 들어, NaH, THF)되고; 화합물 3-6은 금속 촉매화된 크로스-커플링 반응 예컨대 스즈키, 네기시, 또는 스틸 커플링 (예를 들어 스즈키 커플링의 경우 $Pd(dtbpf)Cl_2$, K_3PO_4, 1,4-디옥산, 물)을 추가로 겪어 화합물 3-7을 수득하고, 여기서 M은 보론산, 보론산 에스테르, 금속 (예컨대 Zn), 트리부틸틴, 등일 수 있고; 최종적으로, 화합물 3-7을 함유하는 보호기는 그 다음 탈보호되어 (예를 들어, PG_1 및 PG_2가 Boc 기를 함유하는 경우 Boc 기를 탈보호하기 위해 TFA 및 DCM, PG_1 및 PG_2가 TIPS 기를 함유하는 경우 TIPS 기를 탈보호하기 위해 CsF 및 DMF) 화학식 (I)로서 정의된 화합물을 산출한다.

[0471] 본 구현예는 비-제한 구현예를 예시하도록 의도되는, 상세한 설명 및 실시예를 참조로 더욱 완전히 이해될 수 있다.

[0472] 실시예

[0473] 아래에 실시예는 순수하게 예시적이도록 의도되고 임의의 식으로 제한되도록 간주되지 않아야 한다. 달리 특정되지 않는 한, 아래에 기재된 실시예에서 실험적 방법은 종래 방법이다. 달리 특정되지 않는 한, 시약 및 물질은 전체 상업적으로 이용가능하다. 이용된 전체 용매 및 화학물질은 분석적 등급 또는 화학적 순도이다. 용매는 사용 전에 전체 재증류된다. 무수 용매는 표준 방법 또는 참조 방법에 따라 전체 제조된다. 컬럼 크로마토그래피를 위한 실리카 겔 (100-200 메시) 및 박층 크로마토그래피 (TLC)를 위한 실리카 겔 (GF254)은 중국의 Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. 또는 Yantai Chemical Co., Ltd.로부터 상업적으로 이용가능하고; 전체는 석유 에테르 (60-90℃)/에틸 아세테이트 (v/v)로 용출되고, 달리 특정되지 않는 한 에탄올 중 몰리브덴인산의 용액 또는 요오드에 의해 시각화되었다. 전체 추출 용매는, 달리 특정되지 않는 한, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다.

[0474] 달리 지시되지 않는 한, 아래에 제시된 반응은 질소 또는 아르곤의 양압 하에서 또는 무수 용매에서 건조화 튜브를 사용해 수행되었고; 반응 플라스크는 주사기를 통해 기질 및 시약의 도입을 위하여 고무 격벽이 장착되었고, 유리 제품은 오븐 건조되었고/거나 열 건조되었다.

[0475] 달리 지시되지 않는 한, 컬럼 크로마토그래피 정제는 실리카 겔 컬럼을 갖는 Biotage 시스템 (Manufacturer: Dyax Corporation) 상에서 또는 실리카 SepPak 카트리지 (Waters) 상에서 실행되었거나, 사전패킹된 실리카 겔 카트리지를 사용하는 Teledyne Isco Combiflash 정제 시스템 상에서 실행되었다.

[0476] ^{1}H NMR 스펙트럼은 내부 표준으로서 TMS (테트라메틸실란)를 이용해 400 MHz 또는 500 MHz에서 작동하는 Varian 계기 상에서 기록되었다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 $CDCl_3$, CD_2Cl_2, CD_3OD, D_2O, d_6-DMSO, d_6-아세톤 또는 $(CD_3)_2CO$를 용매로서 그리고 테트라메틸실란 (0.00 ppm) 또는 잔류 용매 ($CDCl_3$: 7.25 ppm; CD_3OD: 3.31 ppm; D_2O: 4.79 ppm; d_6-DMSO: 2.50 ppm; d_6-아세톤: 2.05; $(CD_3)_2CO$: 2.05)를 참조 표준으로서 사용하여 수득되었다. 피크 다중도가 보고되는 경우, 하기 약어가 사용된다: s (단일항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), qn (오중항), sx (육중항), m (다중항), br (확대), dd (이중항의 이중항), dt (삼중항의 이중항). 커플링 상수는, 주어진 때, Hertz (Hz)로 보고된다.

[0477] LC/MS 데이터는 214 nm 및 254 nm에서 검출된 다이오드 어레이 검출기 (DAD), 및 이온 트랩 (ESI 소스)이 장착된 Agilent1100,1200 고성능 액체 크로마토그래피-이온 트랩 질량 분광분석기 (LC-MSD 트랩)를 사용함으로써 기록되었다. 시약을 제외한 전체 화합물 명칭은 ChemDraw® 19.1에 의해 생성되었다.

[0478] 하기 예에서, 하기 약어가 사용된다:

[0479] AcOH 아세트산

[0480] Aq. 수성

[0481] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌

[0482] Brine 포화된 수성 염화나트륨 용액

[0483] Bn 벤질

[0484] BnBr 브롬화벤질

[0485] Boc Tert-부톡시카르보닐

[0486] BOP 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스- (디메틸아미노)포스포늄

[0487] 헥사-플루오로포스페이트

[0488] BOPCl 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로리드

[0489] CH_2Cl_2 또는 DCM 디클로로메탄

[0490] CAN 세륨(IV) 암모늄 니트레이트 (세리캄모늄 니트레이트)

[0491] Cs_2CO_3탄산세슘

[0492] DAST 디에틸아미노술퍼 트리플루오리드

[0493] DCM 디클로로메탄

[0494] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0495] Dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0496] DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔

[0497] DHP 3,4-디히드로-2H-피란

[0498] DIEA 또는 DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0499] DMAP 4-N,N-디메틸아미노피리딘

[0500] DMB (2,4-디메톡시페닐)메탄아민

[0501] Dess-Martin/DMP 데스-마틴 페리오디난

[0502] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0503] DMF-DMA N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 푸룸

[0504] DMSO 디메틸 술폭시드

[0505] DMEDA 디메틸 에틸렌 디아민

[0506] EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0507] 히드로클로리드

[0508] EtOAc 또는 EA 에틸 아세테이트

[0509] EtOH 에탄올

[0510] Et_3SiH 트리에틸 실히드리드

[0511] Et_2O 또는 에테르 디에틸 에테르

[0512] g 그램

[0513] h 또는 hr 시간

[0514] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄

[0515] 헥사플루오로포스페이트

[0516] Hex 헥산

[0517] HCl 염산

[0518] HMDS 헥사메틸디실라잔

[0519] HOBT 1-히드록시벤조트리아졸

[0520] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0521] IBX 2-요오딜벤조산

[0522] i-PrOH 이소프로필 알코올

[0523] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법

[0524] LDA 리튬 디이소프로필아미드

[0525] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0526] $K_2OsO_4 \cdot H2O$ 칼륨 오스메이트 (VI) 이수화물

[0527] K_3PO_4인산삼칼륨

[0528] mg 밀리그램

[0529] mL 밀리리터

[0530] mmol 밀리몰

[0531] MeCN 아세토니트릴

[0532] MeOH 메탄올

[0533] Min 분

[0534] ms 또는 MS 질량 스펙트럼

[0535] m-CPBA 2-클로라닐벤젠카르보퍼옥소산

[0536] MOM 메톡시메틸

[0537] MPLC 중압 액체 크로마토그래피

[0538] Na_2SO_4황산나트륨

[0539] $NaBH(OAc)_3$/STAB 나트륨 트리아세틸 보로히드리드

[0540] NaH 수소화나트륨

[0541] NaHMDS 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드

[0542] NBS N-브로모숙신이미드

[0543] NCS N-클로로숙신이미드

[0544] NMO 4-메틸모르폴린 N-옥시드

[0545] NMP N-메틸 피롤리돈

[0546] PE 석유 에테르

[0547] PMB (4-메톡시페닐)메탄아민

[0548] $POCl_3$옥시염화인

[0549] PyBOP 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄

[0550] 헥사플루오로포스페이트

[0551] $PddppfCl_2$[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0552] $Pd(dtbpf)Cl_2$[1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0553] $Pd_2(dba)_3$트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐

[0554] Prep 분취형

[0555] PTSA 4-메틸벤젠술폰산

[0556] Rt 또는 rt 실온

[0557] RuPhos 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐

[0558] sat. 포화된

[0559] SEMCl (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란

[0560] TBSCl tert-부틸디메틸실릴 클로리드

[0561] TEA/Et3N 트리에틸아민

[0562] t-BuOK 칼륨 tert-부톡시드

[0563] t-BuONa 나트륨 tert-부톡시드

[0564] T_3P n-프로필포스폰산 시클릭 무수물

[0565] TIPS 트리이소프로필실릴

[0566] TMSCN 트리메틸실릴 시아니드

[0567] TFA 트리플루오로아세트산

[0568] TFAA 트리플루오로아세트산 무수물

[0569] THF 테트라히드로푸란

[0570] TLC 박층 크로마토그래피

[0571] tBuXPhospd-G3 메탄술포나토(2-디-t-부틸포스피노-2',4',6'-트리-i-프로필-

[0572] 1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II)

[0573] tBuXPhos 2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0574] UHP 우레아 수소 퍼옥시드

[0575] μL 마이크로리터

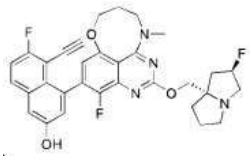
[0576] XantPhos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0577] XPhos 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0578] 4CzIPN (4r,6r)-2,4,5,6-테트라(9H-카르바졸-9-일)이소프탈로니트릴

[0579] 화합물 합성

[0580] **실시예 1:** 5-에티닐-6-플루오로-4-(11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-de]퀴나졸린-10-일)나프탈렌-2-올

[0581] 

[0582] 단계 1: 7-브로모-4-클로로-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린

[0583] 

[0584] $POCl_3$ (30 mL) 중 7-브로모-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린-4(3H)-온 (10 g, 32.6 mmol)의 현탁액에, DIPEA (15 mL)를 적가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반시켰다. 그 다음, 혼합물을 rt로 냉각시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석하였고, 고체를 여과 제거하여 미정제 생성물을 제공하였고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (80 g, PE/EtOAc= 100%:0% ~ 75%:25%로 용출)에 의해 추가로 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (6.9 g). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 324.4.

[0585] 단계 2: 3-((7-브로모-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)프로판-1-올

[0586] 

[0587] DCM (20 mL) 중 7-브로모-4-클로로-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린 (1.2 g, 3.7 mmol) 및 3-(메틸아미노)프로판-1-올 (0.4 g, 4.6 mmol)의 용액에 DIEA (1.43 g, 11.1 mol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 혼합물을 진공 속에 농축시켰고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (12 g, PE/EtOAc= 100%:0% ~ 0%:100%로 용출)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (540 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 378.0.

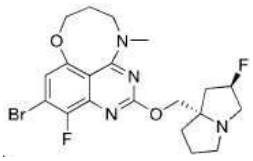
[0588] 단계 3: 10-브로모-11-플루오로-4-메틸-2-(메틸티오)-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-de]퀴나졸린

[0589] 

[0590] THF (20 mL) 중 3-((7-브로모-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)프로판-1-올 (540 mg, 1.4 mmol)의 용액에 NaH (171 mg, 4.3 mmol, 60%)를 부문들로 0℃에서 첨가하였고, 혼합물을 55℃에서 밤새 교

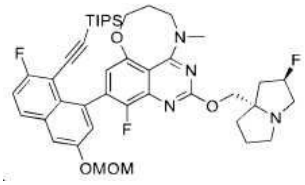
반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 얼음-물 (2.5 mL)로 퀀칭시켰고, EtOAc (20 mL*3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 진공 속에 농축시켰고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (12 g, PE/EtOAc= 100%:0% ~ 0%:100%로 용출)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (190 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 358.1.

[0591] 단계 4: 10-브로모-11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린

[0592] 

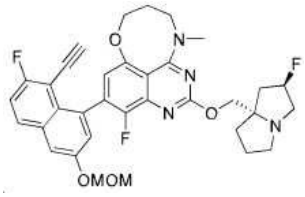
[0593] DCM (10 mL) 중 10-브로모-11-플루오로-4-메틸-2-(메틸티오)-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린 (190 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 m-CPBA (104 mg, 0.6 mmol)를 부문들로 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 동안에, THF (5 mL) 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (253 mg, 1.59 mmol)의 혼합물에 LiHMDS (1.06 mL, 1.06 mmol, THF 중 1M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 또 다른 30분 동안 교반시켰고, 생성된 THF 혼합물을 위에 DCM 용액에 적하식으로 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반시켰고, MeOH (5mL)로 퀀칭시켰고, 혼합물을 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM/MeOH= 90%:10%로 용출)으로 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (48 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 469.3.

[0594] 단계 5: 11-플루오로-10-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린

[0595] 

[0596] 디옥산/물 (10 mL/2 mL) 중 10-브로모-11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린 (48 mg, 0.1 mmol), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란 (105 mg, 0.2 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로리드 디클로로메탄 복합체 (8.5 mg, 0.01 mmol), $NaHCO_3$ (17.3 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 진공 하에 농축시켰고, 잔류물을 크로마토그래피 컬럼 (4g, DCM/MeOH= 90%:10%로 용출)으로 정제시켜 미정제 생성물을 제공하였고, 이를 분취형-TLC (DCM/MeOH= 17/1 2회)에 의해 추가로 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (10 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 775.7.

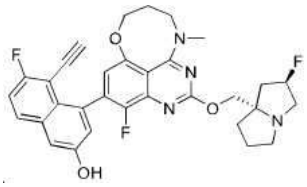
[0597] 단계 6: 10-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린

[0598] 

[0599] DMF (5 mL) 중 11-플루오로-10-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린 (10 mg, 0.01 mmol)의 용액에 CsF (10mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 혼합물을 여과시켰고, 여과를 진공 속에 농축시켜 미정제 생성물을 제

공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다 (13 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 619.5.

[0600] 단계 7: 5-에티닐-6-플루오로-4-(11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린-10-일)나프탈렌-2-올



[0601]

[0602] 디옥산 (4 mL) 중 10-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린 (13 mg, 0.021 mmol)의 용액에 HCl (2 mL, 디옥산 중 4M)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공을 통해 농축시켰고, 분취형-HPLC로 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (4.2 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.89-1.71 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 575.2.

[0603] **실시예 2:** 2-아미노-7-플루오로-4-(11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린-10-일)벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴



[0604]

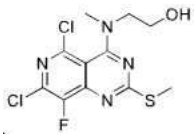
[0605] ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란을 tert-부틸 (3-시아노-7-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조[b]티오펜-2-일)카르바메이트로 대체함으로써 **실시예 1** (단계 5/6/7)에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 2**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (0.84 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.99 (s, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.71-6.60 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 4.30 -4.00 (m, 4H), 3.59-3.54 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.25-1.76 (m, 7H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 581.4.

[0606] **실시예 3:** 3-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[0607]

[0608] 단계 1: 2-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)에탄-1-올

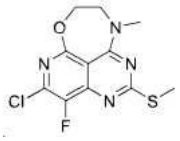


[0609]

[0610] DCM (15 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (296 mg, 1 mmol)의 용액에 DIPEA (387 mg, 3 mmol) 및 2-(메틸아미노) 에탄-1-올 (68 mg, 0.9 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼

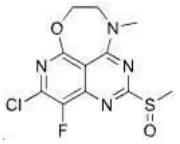
합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EA = 2:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (211 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 337.1.

[0611] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

[0612] 

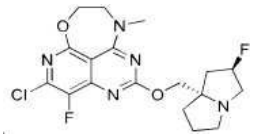
[0613] THF (25 mL) 중 2-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) (메틸)아미노) 에탄-1-올 (210 mg, 0.625 mmol)의 용액에 NaH (50 mg, 1.25 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 2 방울의 얼음 물로 퀀칭시켰고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EA = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (40 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 301.1.

[0614] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸술피닐)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

[0615] 

[0616] DCM (10 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌 (40 mg, 0.13 mmol)의 용액에 *m*-CPBA (27 mg, 0.16 mmol)를 r.t.에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (20 mL *3)로 추출하였고, 조합된 유기 층을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (50 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 317.1

[0617] 단계 4: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

[0618] 

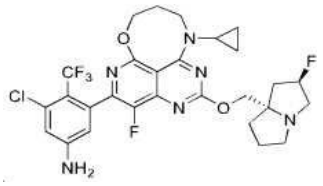
[0619] 10 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (75 mg, 0.474 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 0.3 mL, 0.3 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, THF (10 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸술피닐)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌 (50 mg, 0.158 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였고 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (27 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 412.1.

[0620] 단계 5: 3-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

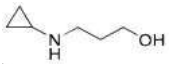
[0621] 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌 (36 mg, 0.088 mmol), 디옥산/H_2O (10/2 mL), 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (106 mg, 0.352 mmol), $NaHCO_3$ (22 mg, 0.26 mmol), 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (4 mg, 0.0088 mmol)의 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-

HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (22.7 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.71 - 6.65 (m, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.57 - 3.36 (m, 6H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.50 - 1.93 (m, 9H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 571.2.

[0622] **실시예 4:** 3-클로로-5-(11-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0623] 

[0624] 단계 1: 3-(시클로프로필아미노) 프로판-1-올

[0625] 

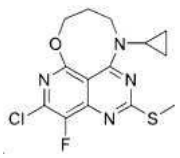
[0626] 시클로프로판아민 (855 mg, 15 mmol)을 3-브로모프로판-1-올 (417 mg, 3 mmol)과 실온에서 혼합하였고, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (658 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 116.1.

[0627] 단계 2: 3-(시클로프로필(5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1-올

[0628] 

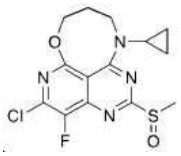
[0629] DCM (25 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (498 mg, 1.69 mmol)의 용액에 DIPEA (545 mg, 4.23 mmol) 및 3-(시클로프로필아미노) 프로판-1-올 (196 mg, 1.69 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EA = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (230 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 377.1.

[0630] 단계 3: 5-클로로-11-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0631] 

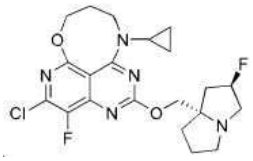
[0632] THF (25 mL) 중 3-(시클로프로필(5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)프로판-1-올 (230 mg, 0.61 mmol)의 용액에 NaH (50 mg, 1.22 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰고, 그 다음 2 방울의 얼음 물로 퀀칭시켰고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EA = 3:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (330 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 341.1.

[0633] 단계 4: 5-클로로-11-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0634] 

[0635] DCM (20 mL) 중 5-클로로-11-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (330 mg, 0.62 mmol)의 용액에 *m*-CPBA (105 mg, 0.62 mmol)를 r.t.에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (20 mL *3)으로 추출하였고, 조합된 유기 층을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (339 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 357.1.

[0636] 단계 5: 5-클로로-11-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0637] 

[0638] 20 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (453 mg, 2.85 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 1.9 mL, 1.9 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, THF (10 mL) 중 5-클로로-11-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (339 mg, 0.95 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였고 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물의 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (44 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 452.1.

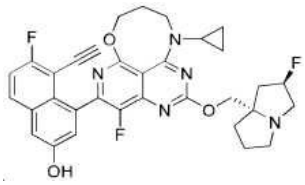
[0639] 단계 6: 3-클로로-5-(11-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0640] 

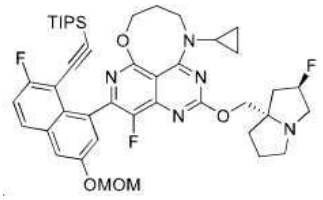
[0641] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-11-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (22 mg, 0.049 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (63 mg, 0.196 mmol), $NaHCO_3$ (12.3mg, 0.147 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl_2 (3.2 mg, 0.0049 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 농축시켰고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 미정제 생성물을 제공하였고, 이를 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (2 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 3H), 2.48 - 1.93 (m, 8H), 1.09 - 0.96 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.2.

[0642] **실시예 5:** 4-(11-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈

렌-2-올

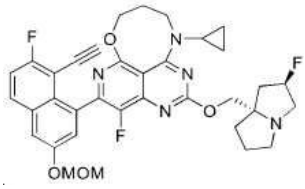
[0643] 

[0644] 단계 1: 11-시클로프로필-4-플루오로-5-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0645] 

[0646] 디옥산/H2O (10/2 mL) 중 5-클로로-11-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (22 mg, 0.049 mmol)의 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란 (100 mg, 0.196 mmol), $NaHCO_3$ (12.3mg, 0.147 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (3.2 mg, 0.0049 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켰고 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 20:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 얻었다 (23 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 802.4.

[0647] 단계 2: 11-시클로프로필-5-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0648] 

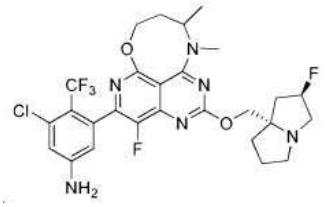
[0649] DMF (1.5 mL) 중 11-시클로프로필-4-플루오로-5-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (23 mg, 0.029 mmol)의 용액에 CsF (22 mg, 0.145 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 완료 시, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (20 mL *3)으로 추출하였고, 조합된 유기 층을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (12 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 646.3

[0650] 단계 3: 4-(11-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올

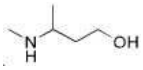
[0651] EtOAc (5 mL) 중 11-시클로프로필-5-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (12 mg, 0.019 mmol)의 용액에 HCl (4 N, 1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 농축시켰고 pH를 Na_2CO_3을 이용해 7로 조정하였고, 유기 층을 농축시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (5.6 mg). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 - 9.70 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.23 -7.17

(m, 1H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.19 - 1.75 (m, 8H), 1.02 - 0.83 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 602.3.

[0652] **실시예 6:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0653] 

[0654] 단계 1: 3-(메틸아미노) 부탄-1-올

[0655] 

[0656] THF (25 mL) 중 tert-부틸 (4-히드록시부탄-2-일) 카르바메이트 (1890 mg, 10 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (650 mg, 17 mmol)를 0℃에서 첨가하였고, 혼합물을 70℃에서 밤새 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 황산나트륨 10수화물을 첨가하였고 0.5 시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 여과시켰고, 유기 상을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (707 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 104.1.

[0657] 단계 2: 7-클로로-8-플루오로-5-(3-(메틸아미노)부톡시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올

[0658] 

[0659] THF (10 mL) 중 3-(메틸아미노) 부탄-1-올 (153 mg, 1.5 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (80 mg, 2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, THF (10 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-올 (279 mg, 1 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였고 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (134 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 347.1.

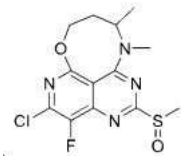
[0660] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-10,11-디메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0661] 

[0662] 20 mL DMF 중 7-클로로-8-플루오로-5-(3-(메틸아미노)부톡시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (127 mg, 0.366 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (238 mg, 1.83 mmol) 및 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (347 mg, 0.915 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, N,N-디이소프로필에틸아민 (708 mg, 5.49 mmol) 및 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (3.47 g, 9.15 mmol)의 또 다른 배치를 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물로 희석하였고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc =

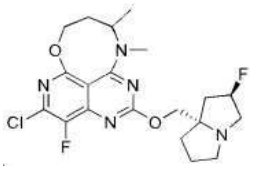
1:5)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (92 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 329.1.

[0663] 단계 4: 5-클로로-4-플루오로-10,11-디메틸-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0664] 

[0665] DCM (10 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-10,11-디메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (92 mg, 0.28 mmol)의 용액에 *m*-CPBA (53 mg, 0.31 mmol)를 r.t.에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (20 mL *3)으로 추출하였고, 조합된 유기 층을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (92 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 345.1.

[0666] 단계 5: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

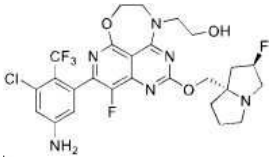
[0667] 

[0668] 10 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (127 mg, 0.8 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 0.5 mL, 0.5 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음 THF (10 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-10,11-디메틸-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (92 mg, 0.267 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였고 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (27 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 440.1.

[0669] 단계 6: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0670] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (27 mg, 0.06 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸) 아닐린 (77 mg, 0.24 mmol), $NaHCO_3$ (15 mg, 0.18 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (4 mg, 0.006 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (4.2 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 - 6.87 (m, 1H), 6.62 - 6.34 (m, 1H), 5.44 - 5.27 (m, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.46 - 1.90 (m, 8H), 1.49 - 1.39 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2.

[0671] **실시예 7:** 2-(5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올



[0672]

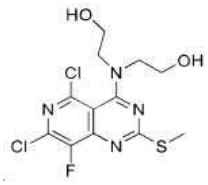
[0673] 단계 1: 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘



[0674]

[0675] 15 mL 아세토니트릴 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (1.00 g, 3.57 mmol)의 용액에 0.5 mL *N,N*-디이소프로필에틸아민 및 포스포릴 트리클로리드 (760 mg, 5.00 mmol)를 첨가하였다. 반응을 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰고, 이것을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 증발시켜 정제되지 않았고 다음 단계에서 사용된 표제 생성물을 제공하였다 (1.10 g, 미정제).

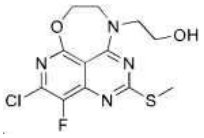
[0676] 단계 2: 2,2'-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아잔디일)비스(에탄-1-올)



[0677]

[0678] 15 mL 디클로로메탄 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘 (미정제 500 mg, 1.69 mmol)의 용액에 2,2'-아잔디일비스(에탄-1-올) (210 mg, 2.00 mmol) 및 0.5 mL *N,N*-디이소프로필에틸아민을 -40℃에서 첨가하였다. 반응을 -40℃에서 4 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였고 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 미정제 생성물 (250 mg)을 정제시키지 않았고 다음 단계로 계속하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 367.4.

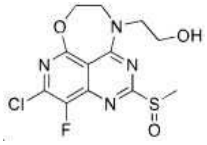
[0679] 단계 3: 2-(5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올



[0680]

[0681] 10 mL 테트라히드로푸란 중 2,2'-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아잔디일)비스(에탄-1-올) (250 mg, 0.68 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (60 mg, 1.50 mmol, 60% w/w)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였고 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (130 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 331.2.

[0682] 단계 4: 2-(5-클로로-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올

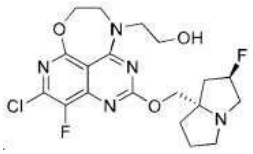


[0683]

[0684] 5 mL 디클로로메탄 중 2-(5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올 (130 mg, 0.39 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산 (87 mg, 0.50 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 2 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였고 유기

층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 미정제 생성물 (120 mg)을 정제시키지 않았고 다음 단계로 계속하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 347.0.

[0685] 단계 5: 2-(5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올

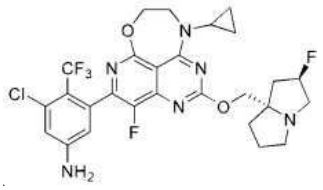
[0686] 

[0687] 5 mL 테트라히드로푸란 중 2-(5-클로로-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올 (미정제 120 mg, 0.35 mmol)의 용액에 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (160 mg, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 그 다음 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (테트라히드로푸란 중 1 mmol/L, 1.0 mL)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였고 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (20 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 442.0.

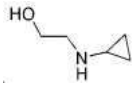
[0688] 단계 6: 2-(5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올

[0689] 2.5 mL 1,4-디옥산 및 0.5 mL 물 중 2-(5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-10-일)에탄-1-올 (20 mg, 0.05 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (33 mg, 0.10 mmol), 1,1'-비스 (디-*t*-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로리드 (6 mg, 0.01 mmol) 및 중탄산나트륨 (13 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응을 90℃에서 6 시간 동안 교반시켰고, 반응을 실온으로 냉각시켰다. 그 다음 이것을 디클로로메탄 및 물로 희석하였고 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (0.6 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86-6.85 (m, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.37-5.18 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.13-3.82 (m, 5H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 3H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 601.4.

[0690] **실시예 8:** 3-클로로-5-(10-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0691] 

[0692] 단계 1: 2-(시클로프로필아미노)에탄-1-올

[0693] 

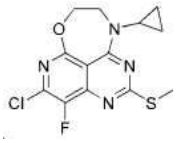
[0694] 30 mL 에탄올 중 2-브로모에탄-1-올 (1.24 g, 10.0 mmol)의 용액에 시클로프로판아민 (1.72 g, 30.0mmol)을 첨가하였다. 반응을 60℃에서 16 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 이를 증발시켜 정제되지 않았고 다음 단계로 계속된 미정제 생성물 (1.20 g)을 제공하였다.

[0695] 단계 2: 2-(시클로프로필(5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)에탄-1-올

[0696] 

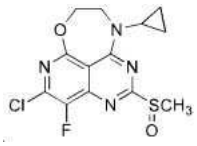
[0697] 15 mL 디클로로메탄 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘 (미정제 500 mg, 1.69 mmol)의 용액에 2-(시클로프로필아미노)에탄-1-올 (미정제 300 mg, 2.97 mmol) 및 0.5 mL *N,N*-디이소프로필에틸아민을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 4 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (80 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 363.4.

[0698] 단계 3: 5-클로로-10-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

[0699] 

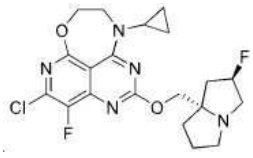
[0700] 10 mL 테트라히드로푸란 중 2-(시클로프로필(5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)아미노)에탄-1-올 (80 mg, 0.22 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (24 mg, 0.60 mmol, 60% w/w)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (50 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 327.3.

[0701] 단계 4: 5-클로로-10-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

[0702] 

[0703] 5 mL 디클로로메탄 중 5-클로로-10-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 3-클로로퍼벤조산 (31 mg, 0.20 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 2 시간 동안 교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 미정제 생성물 (50 mg)을 정제시키지 않았고 다음 단계로 계속하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 349.2.

[0704] 단계 5: 5-클로로-10-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

[0705] 

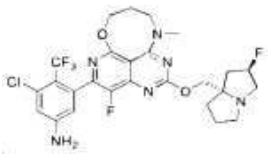
[0706] 5 mL 테트라히드로푸란 중 5-클로로-10-시클로프로필-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌 (미정제 50 mg, 0.14 mmol)의 용액에 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (80 mg, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 그 다음 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (테트라히드로푸란 중 1 mmol/L, 0.5 mL)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안

교반시켰고, 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (22 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 438.0.

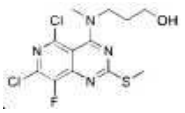
[0707] 단계 6: 3-클로로-5-(10-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[de]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0708] 2.5 mL 1,4-디옥산 및 0.5 mL 물 중 5-클로로-10-시클로프로필-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[de]나프탈렌 (22 mg, 0.05 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (33 mg, 0.10 mmol), 1,1'-비스 (디-*t*-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로리드 (6 mg, 0.01 mmol) 및 중탄산나트륨 (13 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응을 90℃에서 6 시간 동안 교반시켰고, 반응을 실온으로 냉각시켰다. 그 다음 이것을 디클로로메탄 및 물로 희석하였고 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (0.7 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86-6.84 (m, 1H), 6.47-6.44 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.37-5.20 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.17-1.97 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 597.5.

[0709] **실시예 9:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[de]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

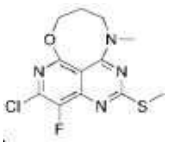
[0710] 

[0711] 단계 1: 3-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-1-올

[0712] 

[0713] DCM (10 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘 (1.0 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (387 mg, 3.0 mmol) 및 3-(메틸아미노)프로판-1-올 (89 mg, 1.0 mmol)을 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4:1 내지 1:2)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (213 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 351.1.

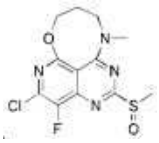
[0714] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*de*]나프탈렌

[0715] 

[0716] THF (6 mL) 중 3-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-1-올 (213 mg, 0.61 mmol)의 교반된 용액에 NaH (48 mg, 1.2 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 H_2O로 퀀칭시켰고, 그 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10:1 내지 1:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (186 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 315.3.

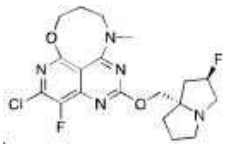
[0717] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클

로옥타[*데*]나프탈렌

[0718] 

[0719] DCM (6 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌 (120 mg, 0.38 mmol)의 교반된 용액에 m-CPBA (93 mg, 0.46 mmol, 85%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 10 분 동안 교반시켰다. 반응을 aq. $Na_2S_2O_3$으로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Sat. aq $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 331.1.

[0720] 단계 4: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌

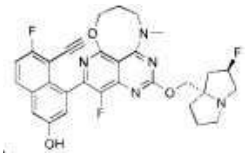
[0721] 

[0722] THF (6 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌 (0.38 mmol) 및 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (120 mg, 0.76 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS (0.76 mL, 0.76 mmol, THF 중 1 M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 Sat. aq NH_4Cl로 퀀칭시켰고, 그 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 30:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (125 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 426.2.

[0723] 단계 5: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

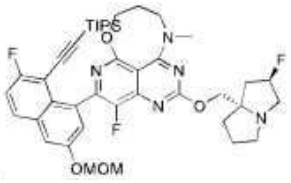
[0724] 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (25 mg, 0.06 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (43 mg, 0.12 mmol, 89%), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (7.8 mg, 0.012 mmol) 및 $NaHCO_3$ (15 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 디옥산 (2.0 mL) 및 H_2O (0.4 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (6.2 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.87 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 4.52 - 4.21 (m, 4H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.43 - 1.85 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 585.4.

[0725] **실시예 10:** 5-에티닐-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올

[0726] 

[0727] 단계 1: 4-플루오로-5-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-

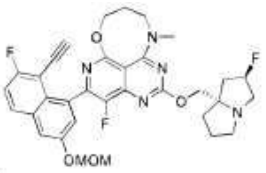
(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌



[0728]

[0729] 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (50 mg, 0.12 mmol), ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란 (123 mg, 0.24 mmol), Pd(dtbpf)Cl2 (15.6 mg, 0.024 mmol) 및 NaHCO3 (30 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 디옥산 (5.0 mL) 및 H_2O (1.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (75 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 776.5.

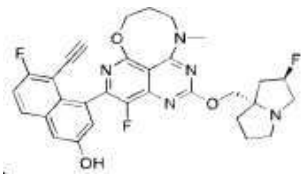
[0730] 단계 2: 5-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌



[0731]

[0732] DMF (3 mL) 중 4-플루오로-5-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌 (75 mg, 0.10 mmol)의 교반된 용액에 CsF (152 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 H_2O로 희석하였고, 그 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 미정제물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 620.3.

[0733] 단계 3: 5-에티닐-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올

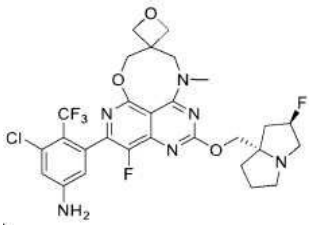


[0734]

[0735] DCM (5.0 mL) 중 5-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시)나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌 (0.10 mmol)의 교반된 용액에 4N HCl (디옥산 중) (1.0 mL)을 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 DIEA로 염기성화하였고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 10:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (19.7 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 5.55 - 5.32 (m, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 4H), 3.83 - 3.50 (m, 6H), 3.44 (s, 3H), 2.60 - 1.97 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 576.8.

[0736] **실시예 11:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-

메틸-10,11-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

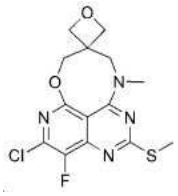
[0737] 

[0738] 단계 1: (3-(((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)옥세탄-3-일)메탄올

[0739] 

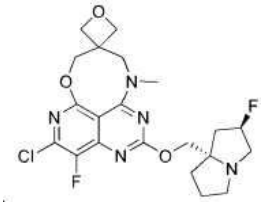
[0740] DCM (30 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (0.85 g, 2.9 mmol)의 용액에 DIPEA (1.1g, 0.85 mmol) 및 (3-((메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)메탄올 (374 mg, 2.9 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EtOAc = 2:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (600 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 393.3.

[0741] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸티오)-10,11-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔

[0742] 

[0743] THF (25 mL) 중 (3-(((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)옥세탄-3-일)메탄올 (600 mg, 1.5mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N) (1.5 mL, 1.5 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (450 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.1.

[0744] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-10,11-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔

[0745] 

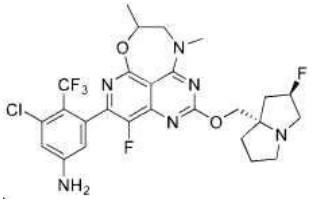
[0746] DCM (20 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸티오)-10,11-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔 (450 mg, 1.26 mmol)의 용액에 m-CPBA (231 mg, 1.51 mmol)를 rt에서 첨가하였고, 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 용액 1로서 교반시켰다. 그 동안, 20 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (602 mg, 3.79 mmol)의

용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 2.5 mL, 2.5 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 용액 2로서 교반시켰다. 그 다음 용액 2를 실온에서 용액 1에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (180 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.2.

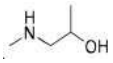
[0747] 단계 4: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-10,11-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0748] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-10,11-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔 (60mg, 0.128 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (82 mg, 0.256 mmol), $NaHCO_3$ (2.5 mg, 0.256 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (16.6 mg, 0.0256 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (4.43 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.96 - 6.81 (m, 1H), 6.55 - 6.40 (m, 1H), 5.48 - 5.26 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 5H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.41 - 1.88 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 327.2.

[0749] **실시예 12:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,10-디메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0750] 

[0751] 단계 1: 1-(메틸아미노) 프로판-2-올

[0752] 

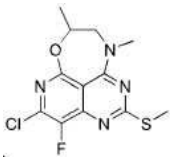
[0753] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시프로필) (메틸)카르바메이트 (440 mg, 2.33 mmol)의 용액에 TFA (5 mL)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켜 표제 생성물을 얻었다 (300 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 90.1.

[0754] 단계 2: 1-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) (메틸)아미노) 프로판-2-올

[0755] 

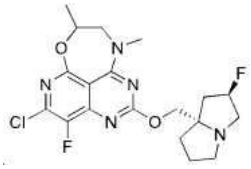
[0756] DCM (30 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (339 mg, 1.17 mmol)의 용액에 DIPEA (350 mg, 2.91 mmol) 및 1-(메틸아미노) 프로판-2-올 (150 mg, 1.17 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (160 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 351.1.

[0757] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-8,10-디메틸-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

[0758] 

[0759] THF (25 mL) 중 1-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) (메틸)아미노) 프로판-2-올 (160 mg, 0.46 mmol)의 용액에 NaH (37 mg, 0.92 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (63 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 315.1.

[0760] 단계 4: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,10-디메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌

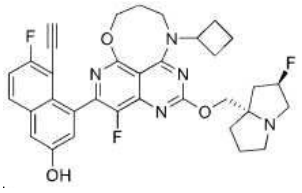
[0761] 

[0762] DCM (20 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-8,10-디메틸-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌 (63 mg, 0.2 mmol)의 용액에 m-CPBA (34.5 mg, 0.2 mmol)를 rt에서 첨가하였고, 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 용액 1로서 교반시켰다. 그 동안, 20 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (95.4 mg, 0.6 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 0.4 mL, 0.4 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 용액 2로서 교반시켰다. 그 다음 용액 2를 실온에서 용액 1에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (80 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 426.1.

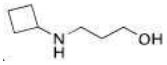
[0763] 단계 5: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,10-디메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0764] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,10-디메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌 (42.5 mg, 0.1 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (80 mg, 0.25 mmol), $NaHCO_3$ (25.2 mg, 0.3 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (6.5 mg, 0.01 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (5.8 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.46 - 1.94 (m, 6H), 1.60 - 1.52 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 585.2.

[0765] **실시예 13:** 4-(11-시클로부틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0766] 

[0767] 단계 1: 3-(시클로부틸아미노) 프로판-1-올

[0768] 

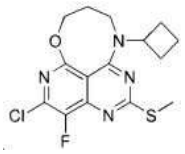
[0769] 시클로부탄아민 (710 mg, 10 mmol)을 실온에서 3-브로모프로판-1-올 (278 mg, 2 mmol)과 혼합하였고, 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (500 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130.1.

[0770] 단계 2: 3-(시클로부틸(5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) 아미노) 프로판-1-올

[0771] 

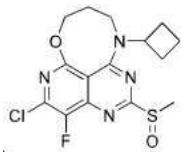
[0772] DCM (20 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (330 mg, 1.11 mmol)의 용액에 DIPEA (358 mg, 2.78 mmol) 및 3-(시클로부틸아미노) 프로판-1-올 (258 mg, 1 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (230 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 390.1.

[0773] 단계 3: 5-클로로-11-시클로부틸-4-플루오로-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0774] 

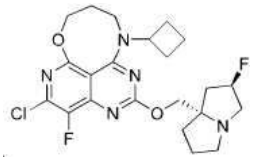
[0775] THF (25 mL) 중 3-(시클로부틸(5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) 아미노) 프로판-1-올 (350 mg, 0.9 mmol)의 용액에 NaH (72 mg, 1.8 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 2 방울의 얼음 물로 퀀칭시켰고 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 3:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (280 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 355.1.

[0776] 단계 4: 5-클로로-11-시클로부틸-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0777] 

[0778] DCM (20 mL) 중 5-클로로-11-시클로부틸-4-플루오로-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (280 mg, 0.79 mmol)의 용액에 *m*-CPBA (163.5 mg, 0.95 mmol)를 r.t.에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (20 mL *3)으로 추출하였고, 조합된 유기 층을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (330 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 371.1

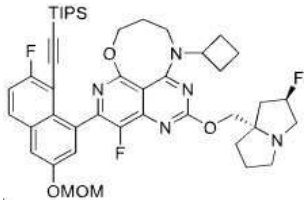
[0779] 단계 5: 5-클로로-11-시클로부틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌



[0780]

[0781] 20 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (167 mg, 1.05 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 0.7 mL, 0.7 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, THF (10 mL) 중 5-클로로-11-시클로부틸-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (130 mg, 0.35 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였고 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (78 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 466.1.

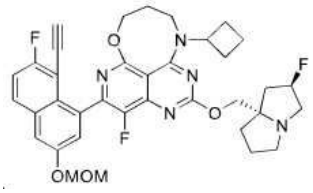
[0782] 단계 6: 11-시클로부틸-4-플루오로-5-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐) 나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌



[0783]

[0784] 디옥산/H2O (10/2 mL) 중 5-클로로-11-시클로부틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (48 mg, 0.1 mmol)의 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란 (205 mg, 0.4 mmol), $NaHCO_3$ (25 mg, 0.3 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (6.5 mg, 0.01 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켰고 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 20:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 얻었다 (67 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 816.4.

[0785] 단계 7: 11-시클로부틸-5-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시) 나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌



[0786]

[0787] DMF (2 mL) 중 11-시클로부틸-4-플루오로-5-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐) 나프탈렌-1-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (67 mg, 0.082 mmol)의 용액에 CsF (62 mg, 0.41 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 완료 시, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (20 mL *3)으로 추출하였고, 조합된 유기 층을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (66 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 660.3.

[0788] 단계 7: 4-(11-시클로부틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-5-에티닐-6-플루오로나프탈렌-2-올

[0789] EtOAc (5 mL) 중 11-시클로부틸-5-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시) 나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-

(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (33 mg, 0.05 mmol)의 용액에 HCl (4 N, 1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 농축시켰고 pH를 Na_2CO_3을 이용해 7로 조정하였고, 유기 층을 농축시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (5.2 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 5.63 - 5.42 (m, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.71 - 4.44 (m, 4H), 4.02 - 3.40 (m, 7H), 2.73 - 1.83 (m, 14H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 616.3.

[0790] **실시예 14:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

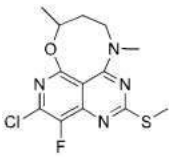
[0791] 

[0792] 단계 1: 4-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)부탄-2-올

[0793] 

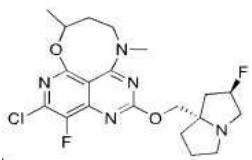
[0794] DCM (30 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (0.85 g, 2.9 mmol)의 용액에 DIPEA (1.1g, 0.85 mmol) 및 4-(메틸아미노)부탄-2-올 (346 mg, 2.9 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EtOAc = 2:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (450 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 365.2.

[0795] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-8,11-디메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0796] 

[0797] THF (25 mL) 중 4-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)부탄-2-올 (450 mg, 1.23mmol)의 용액에 NaH (오일 중 60%, 49.5 mg, 1.23 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (100 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 329.1.

[0798] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0799] 

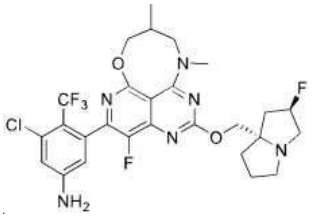
[0800] DCM (20 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-8,11-디메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (100 mg, 0.3 mmol)의 용액에 m-CPBA (56 mg, 0.36 mmol)를 rt에서 첨가하였고,

혼합물을 rt에서 1 시간 동안 용액 1로서 교반시켰다. 그 동안, 20 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (145 mg, 0.9 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 0.6 mL, 0.6 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 용액 2로서 교반시켰다. 그 다음, 용액 2를 실온에서 용액 1에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (40 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 440.2.

[0801] 단계 4: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0802] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (40mg, 0.09 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (43.8 mg, 0.136 mmol), $NaHCO_3$ (15.3 mg, 0.18 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (5.9mg, 0.009 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (1.58 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.62 - 6.37 (m, 1H), 5.43 - 5.28 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.43 - 4.23 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.42 - 1.84 (m, 8H), 1.48 - 1.42 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2.

[0803] **실시예 15:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-9,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11 테트라아자시클로옥타[데] 나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

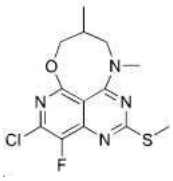
[0804] 

[0805] 단계 1: 3-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) (메틸)아미노)-2-메틸프로판-1-올

[0806] 

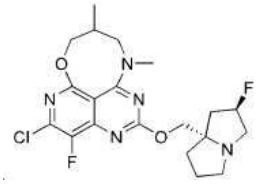
[0807] DCM (30 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (1000 mg, 3.3 mmol)의 용액에 DIPEA (1300 mg, 9.9 mmol) 및 2-메틸-3-(메틸아미노) 프로판-1-올 (340 mg, 3.3 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (610 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 365.1.

[0808] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-9,11-디메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0809] 

[0810] THF (25 mL) 중 3-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) (메틸)아미노)-2-메틸프로판-1-올 (585 mg, 1.6 mmol)의 용액에 NaH (128 mg, 3.2 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 1:2)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (486 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 329.1.

[0811] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-9,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

[0812] 

[0813] DCM (20 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-9,11-디메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (486 mg, 1.48 mmol)의 용액에 m-CPBA (255 mg, 1.48 mmol)를 rt에서 첨가하였고, 혼합물을 rt에서 1시간 동안 용액 1로서 교반시켰다. 그 동안, 20 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (706 mg, 4.44 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 3 mL, 3 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 용액 2로서 교반시켰다. 그 다음 용액 2를 실온에서 용액 1에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (417 mg, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 439.1.

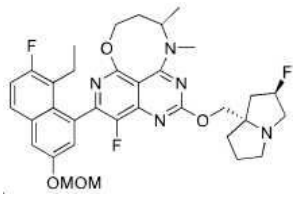
[0814] 단계 4: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-9,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0815] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-9,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸) 아닐린 (85 mg, 0.275 mmol), $NaHCO_3$ (28 mg, 0.33 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (7 mg, 0.011 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (1.66 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.54 - 6.44 (m, 1H), 5.43 - 5.26 (m, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 4H), 3.58 - 3.32 (m, 8H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.43 - 1.91 (m, 7H), 1.25 - 1.17 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2.

[0816] **실시예 16:** 5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올

[0817] 

[0818] 단계 1: 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시) 나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

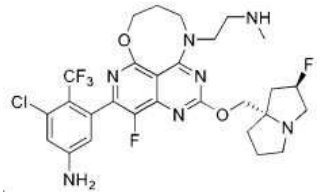
[0819] 

[0820] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (48 mg, 0.11 mmol)의 용액에 2-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시) 나프탈렌-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (79 mg, 0.22 mmol), $NaHCO_3$ (28 mg, 0.33 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (7 mg, 0.011 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (36 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 638.2.

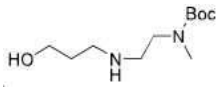
[0821] 단계 2: 5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)나프탈렌-2-올

[0822] EtOAc (4 mL) 중 5-(8-에틸-7-플루오로-3-(메톡시메톡시) 나프탈렌-1-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (36 mg, 0.056 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4N, 1 mL)을 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 농축시켰고 pH를 Na_2CO_3을 이용해 7로 조정하였고, 유기 층을 농축시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (8.8 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.30 - 6.96 (m, 3H), 5.47 - 5.28 (m, 1H), 4.58 - 4.00 (m, 5H), 3.61 - 3.35 (m, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 3H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.61 - 1.96 (m, 8H), 1.48 - 1.42 (m, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 594.3.

[0823] **실시예 17:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-(2-(메틸아미노)에틸)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0824] 

[0825] 단계 1: tert-부틸 (2-((3-히드록시프로필)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트

[0826] 

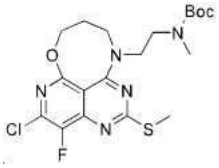
[0827] tert-부틸 (2-아미노에틸)(메틸)카르바메이트 (3 mL) 중 3-브로모프로판-1-올 (2.1 g, 10 mmol)의 용액을 40℃에서 15 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 더 이상 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다 (4.3 g, 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 233.5.

[0828] 단계 2: tert-부틸 (2-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(3-히드록시프로필)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트

[0829] 

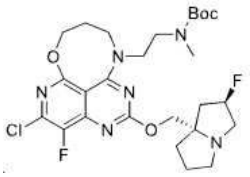
[0830] DCM (20 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘 (2.1 g, 7.17 mmol), tert-부틸 (2-((3-히드록시프로필)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트 (3.9 g, 21.5 mmol) 및 DIPEA (4.6 g, 36 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하였고, 물 (15 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 여과물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 실리카 겔 (PE:EtOAc = 1:4)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (800 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 494.5.

[0831] 단계 3: tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트

[0832] 

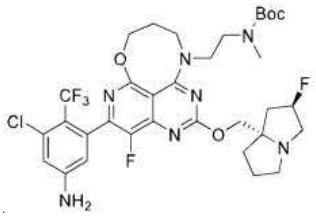
[0833] THF (5 mL) 중 tert-부틸 (2-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(3-히드록시프로필)아미노) 에틸) (메틸)카르바메이트 (494 mg, 1.0 mmol)의 용액에 LiHMDS (2 mL, 2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취형-TLC (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (380 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 458.4.

[0834] 단계 4: tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트

[0835] 

[0836] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (535 mg, 1.17 mmol), 및 m-CPBA (404 mg, 2.34 mmol)의 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켜 혼합물 1을 제공하였다. 그 동안, THF (5 mL) 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (80 mg, 0.5 mmol)의 용액에 LiHMDS (0.5 ml, 0.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였고 생성된 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반시켜 혼합물 2를 제공하였다. 그 다음, 혼합물 2에 혼합물 1을 첨가하였고 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취형-TLC (PE:EtOAc = 1:10)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (98 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 569.5.

[0837] 단계 5: tert-부틸 (2-(5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트



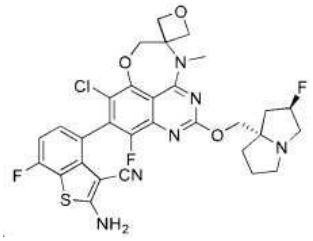
[0838]

[0839] 디옥산 (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (85 mg, 0.15 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (145 mg, 0.45 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (10 mg, 0.015 mmol), 및 $NaHCO_3$ (38 mg, 0.45 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켰고, 이를 분취형-TLC (EtOAc:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (90 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 728.5.

[0840] 단계 6: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-(2-(메틸아미노)에틸)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0841] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (80 mg, 0.11 mmol)의 용액에 TFA (4 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (17.0 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.48-5.30 (m, 1H), 4.55-4.23 (m, 5H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.45 - 1.93 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 628.3.

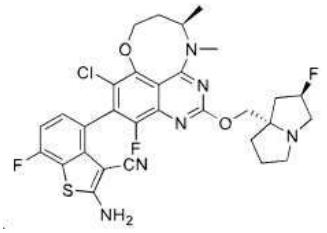
[0842] **실시예 18:** 2-아미노-4-(8'-클로로-10'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4'-메틸-4'H,6'H-스피로[옥세탄-3,5'-[1,4]옥사제피노[5,6,7-데]퀴나졸린]-9'-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴



[0843]

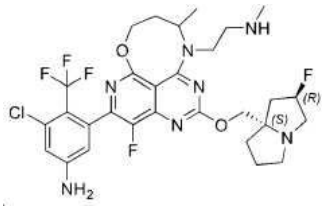
[0844] 7-브로모-4-클로로-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린 및 3-(메틸아미노)프로판-1-올을 7-브로모-4,6-디클로로-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린 및 (3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)메탄올로 대체함으로써 **실시예 1**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 18**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (0.8 mg). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.97-4.82 (m, 3H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.20-3.98 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.17-1.95 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 643.3.

[0845] **실시예 19:** 2-아미노-4-((R)-9-클로로-11-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4,5-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로-[1,5]옥사조시노[4,3,2-데]퀴나졸린-10-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴

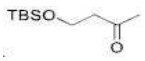
[0846] 

[0847] 7-브로모-4-클로로-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린 및 3-(메틸아미노)프로판-1-올을 7-브로모-4,6-디클로로-5,8-디플루오로-2-(메틸티오)퀴나졸린 및 (R)-3-(메틸아미노)부탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 1**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 19**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (5.8 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 2H), 7.35-7.05 (m, 2H), 5.42-5.20 (m, 1H), 4.49-4.17 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 5H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.05-1.71 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 629.4.

[0848] **실시예 20:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-11-(2-(메틸아미노)에틸)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

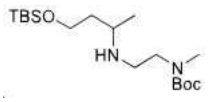
[0849] 

[0850] 단계 1: 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-온

[0851] 

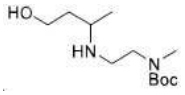
[0852] 디클로로메탄 (200 mL) 중 4-히드록시부탄-2-온 (5 g, 56.82 mmol), DIPEA (20 mL, 113.64 mmol) 및 DMAP (685 mg, 5.62 mmol)의 용액에 TBSOTf (16.5 g, 62.49 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음 이것을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 컬럼 (석유 에테르:EtOAc = 5:1)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (9.1 g). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 203.5.

[0853] 단계 2: tert-부틸 (2-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트

[0854] 

[0855] MeOH (100 mL) 중 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-온 (1 g, 4.95 mmol) 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)(메틸)카르바메이트 (861 mg, 4.95 mmol)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (1.3 g, 5.94 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 속에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM: MeOH = 20:1)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 제공하였다 (320 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.5.

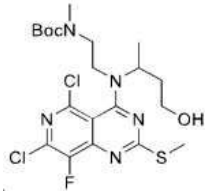
[0856] 단계 3: tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트

[0857] 

[0858] THF (20 mL) 중 tert-부틸 (2-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트 (300 mg, 0.83 mmol)의 용액에 TBAF (0.92 mL, 0.92 mmol, 1M THF 용액)를 rt에서 첨가하였다. 혼합물을 rt에

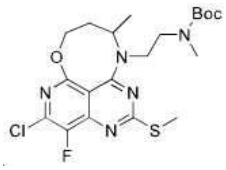
서 밤새 교반시켰다. 용매를 진공 속에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 미정제 생성물 (150 mg 함유 TBAF). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 247.5.

[0859] 단계 4: tert-부틸 (2-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트

[0860] 

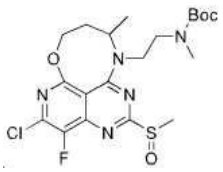
[0861] DCM (10 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘 (1.78 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (689 mg, 5.34 mmol) 및 tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트 (440 mg, 1.78 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc = 4:1 내지 1:2)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (262 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 508.5.

[0862] 단계 5: tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸티오)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트

[0863] 

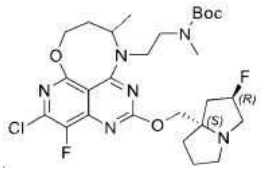
[0864] THF (10 mL) 중 tert-부틸 (2-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)(4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트 (262 mg, 0.52 mmol)의 교반된 용액에 NaH (31 mg, 0.77 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 H_2O로 퀀칭시켰고, 그 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10:1 내지 1:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (162 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 472.5.

[0865] 단계 6: tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸술피닐)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트

[0866] 

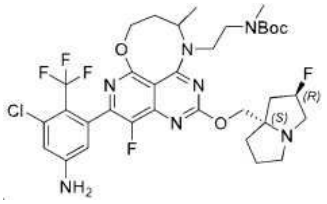
[0867] DCM (6 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[*데*]나프탈렌 (162 mg, 0.34 mmol)의 용액에 m-CPBA (84 mg, 0.41 mmol, 85%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 10 분 동안 교반시켰다. 반응을 포화된 $Na_2S_2O_3$ 수성 용액으로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 포화된 $NaHCO_3$ 수성 용액 및 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 488.5.

[0868] 단계 7: tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트

[0869] 

[0870] THF (6 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸술피닐)-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.34 mmol) 및 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (108 mg, 0.68 mmol)의 용액에 LiHMDS (0.68 mL, 0.68 mmol, THF 중 1 M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 포화된 NH_4Cl 수성 용액으로 퀀칭시켰고, 그 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 30:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (63 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 583.5.

[0871] 단계 8: tert-부틸 (2-(5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트

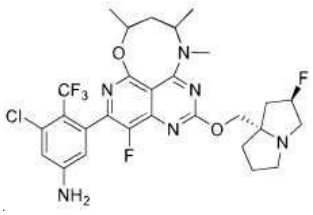
[0872] 

[0873] tert-부틸 (2-(5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸) (메틸)카르바메이트 (60 mg, 0.10 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (64 mg, 0.2 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (7.8 mg, 0.012 mmol) 및 $NaHCO_3$ (15 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 디옥산 (2.0 mL) 및 H_2O (0.4 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (30 mg).

[0874] 단계 9: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-11-(2-(메틸아미노)에틸)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0875] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-9,10-디히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-11(8H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (30 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 표제 생성물의 포름산염을 제공하였다 (4 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.59-6.35 (m, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.52-4.11 (m, 6H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 5H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.31-1.98 (m, 8H), 1.51-1.44 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 642.5.

[0876] **실시예 21:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,10,11-트리메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[0877]

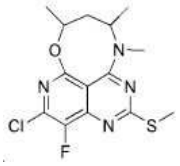
[0878] 단계 1: 7-클로로-8-플루오로-5-((4-(메틸아미노)펜탄-2-일)옥시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올



[0879]

[0880] THF (10 mL) 중 4-(메틸아미노)펜탄-2-올 (234 mg, 2 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (80 mg, 2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (560 mg, 2 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였고 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (260 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.1.

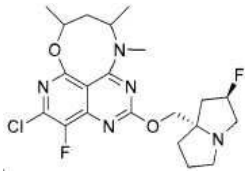
[0881] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-8,10,11-트리메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌



[0882]

[0883] 20 mL N,N-디메틸포름아미드 중 7-클로로-8-플루오로-5-((4-(메틸아미노)펜탄-2-일)옥시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (260 mg, 0.72 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (278.7 mg, 2.16 mmol) 및 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (547.2 mg, 1.44 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 더 많은 N,N-디이소프로필에틸아민 (278.7 mg, 2.16 mmol) 및 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (547.2mg, 1.44 mmol)를 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, 혼합물을 물로 희석하였고, EtOAc로 추출하였고, 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 1:5)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (70 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 343.1.

[0884] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,10,11-트리메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌

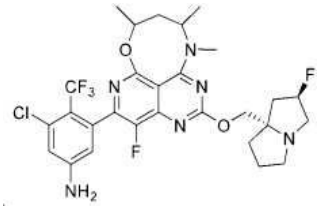


[0885]

[0886] 10 mL 디클로로메탄 중 5-클로로-4-플루오로-8,10,11-트리메틸-2-(메틸티오)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (70 mg 0.205mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산 (42.4 mg 0.246mmol)을 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 2 시간 동안 혼합물 1로서 교반시켰다. 그 동안, LiHMDS (THF 중 1 N, 0.4 mL)를 실온에서 THF (10 mL) 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (97.6 mg 0.614mmol)에 첨가하였고 이것을 실온에서 2 시간 동안 혼합물 2로서 교반시켰다. 그 다음, 혼합물 2를 실온에서 혼합물 1에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음 이것을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하

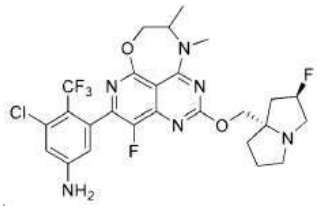
였다 (87 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 454.2.

[0887] 단계 4: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,10,11-트리메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0888] 

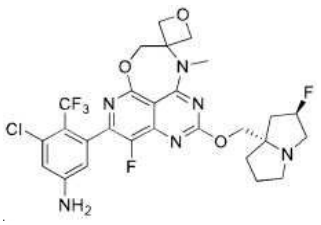
[0889] 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,10,11-트리메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌 (87 mg, 0.192 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (124 mg, 0.384 mmol), NaHCO3 (48.4 mg, 0.576 mmol) 및 Pd(dtbpf)C12 (25 mg, 0.0384 mmol)의 혼합물에 디옥산 (10 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (1.6 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.63 - 6.39 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 2H), 5.39 - 5.21 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 5H), 3.02 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 4H), 1.43 - 1.37 (m, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 613.2.

[0890] **실시예 22:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-9,10-디메틸-9,10-디히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자시클로헵타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

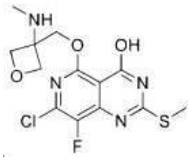
[0891] 

[0892] 2-메틸-3-(메틸아미노) 프로판-1-올을 2-(메틸아미노)프로판-1-올로 대체함으로써 **실시예 15**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 22**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (4 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.85 (s, 1 H), 6.54-6.40 (m, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.36-5.20 (m, 1 H), 4.55-4.40 (m, 2 H), 4.13-3.99 (m, 3 H), 3.33-3.29 (m, 2 H), 3.14-3.01 (m, 3 H), 2.85-2.76 (m, 1 H), 2.14-1.96 (m, 3 H), 1.88-1.76 (m, 3 H), 1.32-1.22 (m, 4 H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 585.4.

[0893] **실시예 23:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-8H,10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자스피로[시클로헵타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0894] 

[0895] 단계 1: 7-클로로-8-플루오로-5-((3-(메틸아미노) 옥세탄-3-일) 메톡시)-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-올

[0896] 

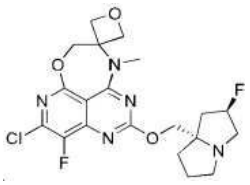
[0897] THF (20 mL) 중 (3-(메틸아미노) 옥세탄-3-일) 메탄올 (412 mg, 4 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (100 mg, 5 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음, THF (20 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-올 (558 mg, 2 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였고 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (826 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.1.

[0898] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸티오)-8H,10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자스피로[시클로헵타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔

[0899] 

[0900] 30 mL N,N-디메틸포름아미드 중 7-클로로-8-플루오로-5-((3-(메틸아미노) 옥세탄-3-일) 메톡시)-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-올 (390 mg, 1.08 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (774 mg, 6 mmol) 및 2-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (1100 mg, 3 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그 다음 이것을 물로 희석하였고, EtOAc로 추출하였고, 유기 층을 조합하였고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 1:5)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (457 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 343.1.

[0901] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10-메틸-8H,10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자스피로[시클로헵타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔

[0902] 

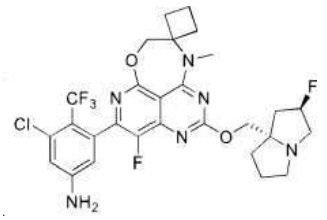
[0903] DCM (15 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-10-메틸-2-(메틸티오)-8H,10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자스피로[시클로헵타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔 (200 mg, 0.58 mmol)의 용액에 m-CPBA (99.7 mg, 0.58 mmol)를 rt에서 첨가하였고, 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 혼합물 1로서 교반시켰다. 그 동안, 15 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (277 mg, 1.74 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 1.16 mL, 1.16 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 혼합물 2로서 교반시켰다. 그 다음, 혼합물 2를 혼합물 1에 실온에서 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (145 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 454.2.

[0904] 단계 4: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10-메틸-8H,10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자스피로[시클로헵타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

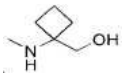
[0905] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10-메틸-8H,10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자스피로[시클로헵타[데]나프탈렌-9,3'-옥세탄]-

1(10a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔 (55 mg, 0.12 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸) 아닐린 (77 mg, 0.24 mmol), $NaHCO_3$ (30 mg, 0.35 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (7.8 mg, 0.012 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (5.29 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.44 - 5.26 (m, 1H), 5.13 - 5.11 (m, 2H), 4.93 - 4.90 (m, 2H), 4.74 - 4.69 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 3H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.44 - 1.89 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 613.2.

[0906] **실시예 24:** 3-클로로-5-(4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0907] 

[0908] 단계 1: (1-(메틸아미노) 시클로부틸) 메탄올

[0909] 

[0910] THF (25 mL) 중 1-((tert-부톡시카르보닐) 아미노) 시클로부탄-1-카르복실산 (1.5 g, 6.98 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (663 mg, 17.48 mmol)를 0℃에서 첨가하였고, 혼합물을 70℃에서 밤새 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 황산나트륨 10수화물을 첨가하였고 0.5 시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 여과시켰고, 유기 상을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (721 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130.1.

[0911] 단계 2: (1-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) (메틸) 아미노) 시클로부틸) 메탄올

[0912] 

[0913] DCM (25 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘 (1540 mg, 2.6 mmol)의 용액에 DIPEA (671 mg, 5.2 mmol) 및 (1-(메틸아미노) 시클로부틸) 메탄올 (300 mg, 2.6 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 실온으로 1 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (498 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 377.1.

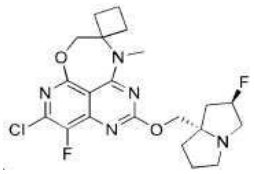
[0914] 단계 3: 5'-클로로-4'-플루오로-10'-메틸-2'-(메틸티오)-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔

[0915] 

[0916] THF (25 mL) 중 (1-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-일) (메틸) 아미노) 시

클로부틸) 메탄올 (498 mg, 1.32 mmol)의 용액에 LiHMDS (1.7 mL, 1.7 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (PE:EtOAc = 1:2)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (97 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 341.1.

[0917] 단계 4: 5'-클로로-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔



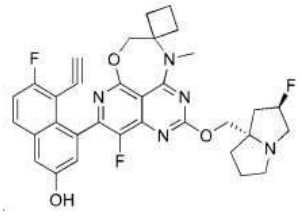
[0918]

[0919] DCM (10 mL) 중 5'-클로로-4'-플루오로-10'-메틸-2'-(메틸티오)-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (97 mg, 0.285 mmol)의 용액에 m-cpba (49 mg, 0.285 mmol)를 rt에서 첨가하였고, 혼합물을 rt에서 1 시간 동안 혼합물 1로서 교반시켰다. 그 동안, 10 mL THF 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올 (136 mg, 0.855mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1 N, 0.6 mL, 0.6 mmol)를 실온에서 첨가하였고 이것을 실온에서 1 시간 동안 혼합물 2로서 교반시켰다. 그 다음 혼합물 2를 실온에서 혼합물 1에 첨가하였고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 컬럼 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (75 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 452.2.

[0920] 단계 5: 3-클로로-5-(4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

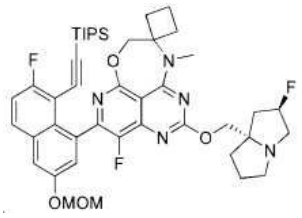
[0921] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5'-클로로-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (45 mg, 0.1 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸) 아닐린 (80 mg, 0.25 mmol), $NaHCO_3$ (25 mg, 0.3 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (13 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (9 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 6H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.76 -2.65 (m, 2H), 2.50 - 1.93 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.2.

[0922] **실시예 25:** 5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타 [데]나프탈렌-5-일) 나프탈렌-2-올



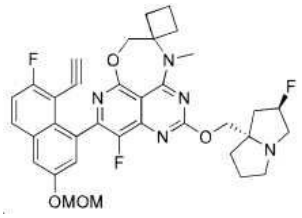
[0923]

[0924] 단계 1: 4'-플루오로-5'-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔

[0925] 

[0926] 디옥산/H_2O (10/2 mL) 중 5'-클로로-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (30 mg, 0.067 mmol)의 용액에 ((2-플루오로-6-(메톡시메톡시)-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)에티닐)트리이소프로필실란 (86 mg, 0.17 mmol), $NaHCO_3$ (17 mg, 0.2 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (5 mg, 0.007 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 95℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (25 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 802.4.

[0927] 단계 2: 5'-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시) 나프탈렌-1-일)-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔

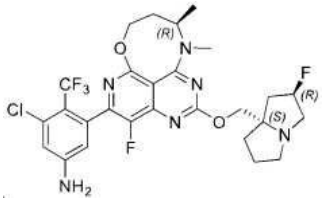
[0928] 

[0929] DMF (4mL) 중 4'-플루오로-5'-(7-플루오로-3-(메톡시메톡시)-8-((트리이소프로필실릴)에티닐)나프탈렌-1-일)-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (25 mg, 0.03 mmol)의 용액에 CsF (23 mg, 0.15 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 완료 시, 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 DCM (20 mL *3)으로 추출하였고, 조합된 유기 층을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (30 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 646.3.

[0930] 단계 3: 5-에틸-6-플루오로-4-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타 [데]나프탈렌-5-일) 나프탈렌-2-올

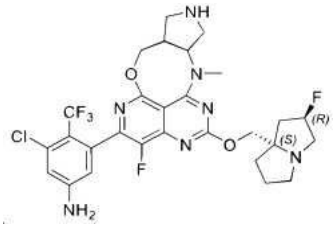
[0931] DCM(2 mL) 중 5'-(8-에티닐-7-플루오로-3-(메톡시메톡시) 나프탈렌-1-일)-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-10'-메틸-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (30 mg, 0.046 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4N, 1 mL)을 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 r.t.에서 2 시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 농축시켰고 pH를 Na_2CO_3을 이용해 7로 조정하였고, 유기 층을 농축시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 표제 생성물을 제공하였다 (7.9 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 3H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 7H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.49 - 1.96 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 602.3.

[0932] **실시예 26:** 3-클로로-5-((R)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10,11-디메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

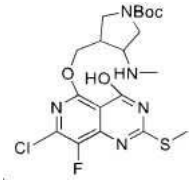
[0933] 

[0934] 3-(메틸아미노) 부탄-1-올을 (R)-3-(메틸아미노) 부탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 6**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 26**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (6.4 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.68 - 6.30 (m, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 4.53 - 4.22 (m, 4H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.46 - 1.90 (m, 8H), 1.49 - 1.39 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 599.2.

[0935] **실시예 27:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,10,11,11a,12-헥사히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-de]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[0936] 

[0937] 단계 1: tert-부틸 3-(((7-클로로-8-플루오로-4-히드록시-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)옥시)메틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0938] 

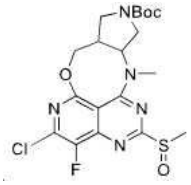
[0939] THF (50 mL) 중 tert-부틸 3-(히드록시메틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (253 mg, 1.1 mmol)의 혼합물에 NaH (48 mg, 2 mmol), 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (279 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 40℃에서 교반시켰다. 그 다음, 냉각된 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (420 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 474.4.

[0940] 단계 2: tert-부틸 5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-de]나프탈렌-10(11H)-카르복실레이트

[0941] 

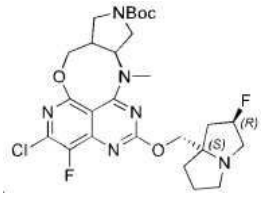
[0942] DCM (40 mL) 중 tert-부틸 3-(((7-클로로-8-플루오로-4-히드록시-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-5-일)옥시)메틸)-4-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (420 mg, 0.888 mmol)의 용액에 HATU (675 mg, 1.776 mmol) 및 DIPEA (0.76 mL, 4.44 mmol)를 첨가하였고, 실온에서 12 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 용액을 농축시켰고 예비-TLC (석유 에테르:EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (80 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 456.4.

[0943] 단계 3: tert-부틸 5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술피닐)-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-10(11H)-카르복실레이트

[0944] 

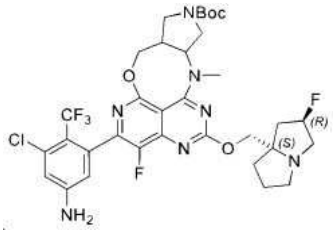
[0945] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-10(11H)-카르복실레이트 (91 mg, 0.2 mmol) 및 m-CPBA (42 mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 0℃에서 60 분 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 더 이상 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 472.5.

[0946] 단계 4: tert-부틸 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-10(11H)-카르복실레이트

[0947] 

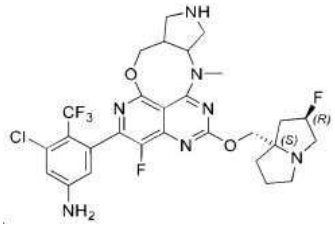
[0948] THF (2 mL) 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (64 mg, 0.4 mmol)의 용액에 LiHMDS (1M, 0.4 mL, 0.4 mmol)를 0℃에서 10 분 동안 첨가하였다. 그 다음 단계 3의 생성된 용액을 이 반응 혼합물에 디캔팅시켰고, 30 분 동안 교반시켰고, 농축시켰다. 잔류물을 예비-TLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (80 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 567.4.

[0949] 단계 5: tert-부틸 5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-10(11H)-카르복실레이트

[0950] 

[0951] tert-부틸 5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타 [5,6] 시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-10(11H)-카르복실레이트 (80 mg, 0.142 mmol), $NaHCO_3$ (34 mg, 0.426 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (9.2 mg, 0.0142 mmol) 및 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (136 mg, 0.426 mmol)의 혼합물에 1,4-디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 90℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 예비-TLC (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (79 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 726.6.

[0952] 단계 6: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,10,11,11a,12-헥사히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[0953]

[0954] 4 mL 디클로로메탄 중 tert-부틸 5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H-7-옥사-1,3,6,10,12-펜타아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-de]나프탈렌-10(11H)-카르복실레이트 (22 mg, 0.03mmol) 용액에 4 mL 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 그 다음 이것을 35℃ 아래에서 증발시켰다. 잔류물을 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (3.0 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.58 - 6.40 (m, 1H), 5.65 - 5.45 (m, 1H), 4.75 - 4.51 (m, 5H), 4.08 - 3.49 (m, 10H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.61 - 2.11 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 626.5.

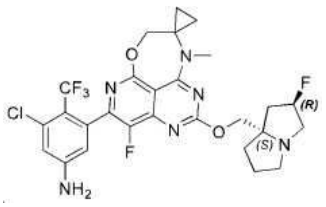
[0955] **실시예 28:** 2-아미노-4-(9'-클로로-11'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-4'-메틸-6',7'-디히드로-4'H-스피로[옥세탄-3,5'-[1,5]옥사조시노[4,3,2-de]퀴나졸린]-10'-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카르보니트릴



[0956]

[0957] (R)-3-(메틸아미노)부탄-1-올을 2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 19**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 28**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (25 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 2H), 7.29 - 7.05 (m, 2H), 5.60 - 5.40 (m, 1H), 4.80 - 4.13 (m, 8H), 3.18 (s, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 1.90 (m, 6H). $[M+H]^+$ 657.5.

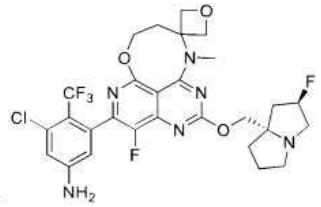
[0958] **실시예 29**: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10-메틸-8H,10H-7-옥사-1,3,6,10-테트라아자스피로[시클로헵타[de]나프탈렌-9,1'-시클로프로판]-1(10a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[0959]

[0960] (3-(메틸아미노) 옥세탄-3-일) 메탄올을 (1-(메틸아미노)시클로프로필)메탄올로 대체함으로써 **실시예 23**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 29**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (12 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.47 - 3.32 (m, 6H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.42 - 1.92 (m, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 597.2.

[0961] **실시예 30**: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*de*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

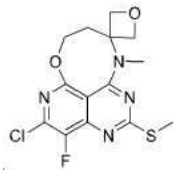
[0962] 

[0963] 단계 1: 7-클로로-8-플루오로-5-(2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에톡시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올

[0964] 

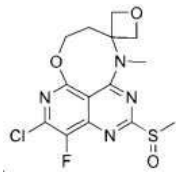
[0965] THF (10 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올 (560 mg, 1.0 mmol) 및 2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올 (260 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 NaH (560 mg, 7.0 mmol, 60%)를 0 ℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O로 퀀칭시켰고, 그 다음 pH를 1N aq HCl을 이용해 6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였고 조합된 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, *진공 속에* 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH = 100:1 내지 5:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (660 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 375.3.

[0966] 단계 2: 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸티오)-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*데*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-펜타엔

[0967] 

[0968] ACN (50 mL) 중 7-클로로-8-플루오로-5-(2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에톡시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올 (375 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (323 mg, 2.5 mmol) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로리드 (BopCl) (760 mg, 3 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 2 시간 동안 70℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/EtOAc = 4:1 내지 1:3)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (240 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.3.

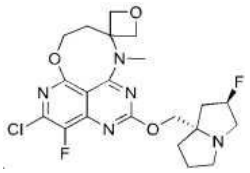
[0969] 단계 3: 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸술피닐)-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*데*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-펜타엔

[0970] 

[0971] CH_2Cl_2 (2.5 mL) 중 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸티오)-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*데*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a^1(6a),5-펜타엔 (260 mg, 0.72 mmol)의 교반된 용액에 *m*-CPBA (200 mg, 1 mmol, 85%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 10 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0972] 단계 4: 5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*데*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-

1(11a),2,3a,3a^{1}(6a),5-펜타엔

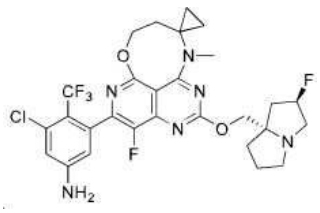
[0973] 

[0974] 5-클로로-4-플루오로-11-메틸-2-(메틸술피닐)-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*데*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a^{1}(6a),5-펜타엔 (0.72 mmol)의 교반된 용액에 THF (2.5 mL) 중 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (240 mg, 1.5 mmol) 및 LiHMDS (2 mL, 2 mmol, THF 중 1 M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 H_2O에 의해 퀀칭시켰고 *진공 속에* 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH = 100:1 내지 30:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (190 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.5.

[0975] 단계 5: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*데*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a^{1}(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

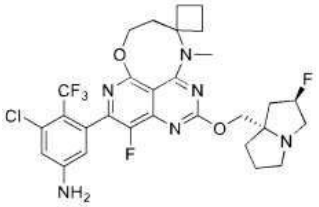
[0976] 5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11-메틸-8,9-디히드로-11*H*-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[*데*]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a^{1}(6a),5-펜타엔 (100 mg), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (160 mg, 0.5 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (35 mg, 0.05 mmol) 및 $NaHCO_3$ (84 mg, 1 mmol)의 혼합물에 디옥산 (10.0 mL) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 10:1)에 의해 정제시켰고, 그 다음 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (6.3 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.65 - 6.37 (m, 1H), 5.53 - 5.30 (m, 1H), 4.72 - 4.35 (m, 7H), 3.67 - 3.42 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.55 - 1.93 (m, 8H). $[M+H]^+$ 627.3.

[0977] **실시예 31**: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-11-메틸-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로 [시클로옥타[데]나프탈렌-10,1'-시클로프로판]-1(11a),2,3a,4,6-펜타엔-5-일)-4 (트리플루오로메틸)아닐린

[0978] 

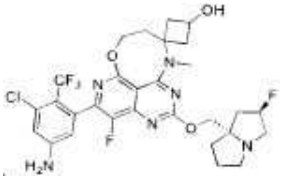
[0979] 2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올을 2-(1-(메틸아미노) 시클로프로필) 에탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 30**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 31**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (7.8 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) *δ* 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.45 (m, 1H), 5.42 - 5.24 (m, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 2H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.66 - 1.54 (m, 8H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 1.02 - 0.83 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.2.

[0980] 실시예 32: 3-클로로-5-(4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11'-메틸-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

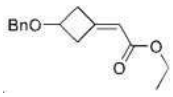
[0981] 

[0982] 2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올을 2-(1-(메틸아미노) 시클로부틸) 에탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 30**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 32**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (12.6 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.65 - 6.25 (m, 1H), 5.49 - 5.30 (m, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 4H), 3.59 - 3.38 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.68 - 1.61 (m, 14H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.2.

[0983] **실시예 33**: 5'-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4'-플루오로-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11'-메틸-8',9'-디히드로-11'*H*-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[*de*]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-3-올

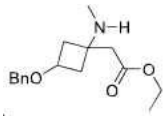
[0984] 

[0985] 단계 1: 에틸 2-(3-(벤질옥시)시클로부틸리덴)아세테이트

[0986] 

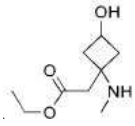
[0987] DCM (100 mL) 중 3-(벤질옥시)시클로부탄-1-온 (5 g, 28.37 mmol) 및 에틸 2-(트리페닐-15-포스파네일리덴)아세테이트 (11.86 g, 34.05 mmol)의 혼합물을 40℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 의해 퀀칭시켰고, 그 다음 물 (100 mL)로 희석하였고 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 여과시켰고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE: EtOAc =100:1 내지 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (4.5 g). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 247.

[0988] 단계 2: 에틸 2-(3-(벤질옥시)-1-(메틸아미노)시클로부틸) 아세테이트

[0989] 

[0990] 20 mL 밀봉된 튜브에 에틸 2-(3-(벤질옥시) 시클로부틸리덴)아세테이트 (3.5 g, 14.22 mmol), EtOH (3.5 mL) 및 CH3NH2 (EtOH 중 30%) (1.71 g, 30%, 16.50 mmol)를 첨가하였다. 12 시간 동안 50℃에서 교반 후, 혼합물을 농축시켰다. 미정제 생성물 (3.6 g)을 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다. (ESI, m/e) [M+H]+ 278.

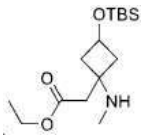
[0991] 단계 3: 에틸 2-(3-히드록시-1-(메틸아미노)시클로부틸)아세테이트

[0992] 

[0993] EtOH (30 mL) 중 에틸 에틸 2-(3-(벤질옥시)-1-(메틸아미노) 시클로부틸)아세테이트 (3.6 g, 12.95 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 3.6 g)를 실온에서 첨가하였다. 6 시간 동안 60℃에서 H_2(g) 분위기 하에 교반 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰고 감압 하에서 농축시켰다. 미정제 생성물 (2.3 g)을 추가 정제 없이 직접적

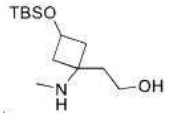
으로 다음 단계에서 사용하였다. (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 188.

[0994] 단계 4: 에틸 2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(메틸아미노) 시클로부틸) 아세테이트

[0995] 

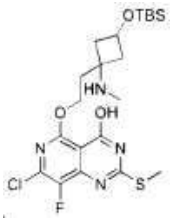
[0996] DCM (20 mL) 중 에틸 2-(3-히드록시-1-(메틸아미노)시클로부틸) 아세테이트 (2.3 g, 12.23 mmol)의 용액에 이미다졸(2.5 g, 36.70 mmol) 및 TBSCl(2.2 g, 14.68 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 3 시간 동안 실온에서 교반 후, 혼합물을 0℃에서 NH_4Cl(aq)에 의해 퀀칭시켰고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EtOAc =100:0 내지 50:50)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (3.5 g). (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 302.

[0997] 단계 5: 2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(메틸아미노) 시클로부틸)에탄-1-올

[0998] 

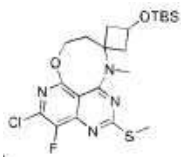
[0999] THF (50 mL) 중 에틸 2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(메틸아미노)시클로부틸)아세테이트 (3.2 g, 10.63 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (0.81 g, 21.26 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 혼합물을 0℃에서 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$에 의해 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 여과시켰고, 필터 케이크를 DCM/MeOH (3:1)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM:MeOH =100:0 내지 0:100)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 260.2.

[1000] 단계 6: 5-(2-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(메틸아미노)시클로부틸)에톡시)-7-클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올

[1001] 

[1002] THF (10 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올 (280 mg, 1.0 mmol) 및 2-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(메틸아미노)시클로부틸)에탄-1-올 (260 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 NaH (160 mg, 4.0 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O로 퀀칭시켰고, 그 다음 1N aq HCl을 이용해 6으로 pH 조정하였다. 혼합물을 여과시켰고 필터 케이크를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 503.4.

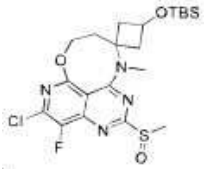
[1003] 단계 7: 3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-5'-클로로-4'-플루오로-11'-메틸-2'-(메틸티오)-8',9'-디히드로-11'*H*-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[*de*]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔

[1004] 

[1005] MeCN (50 mL) 중 5-(2-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(메틸아미노)시클로부틸)에톡시)-7-클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (1.0 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (387 mg, 3.0 mmol) 및 BOPCl

(508 mg, 2.0 mmol)을 실온에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 70℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20:1 내지 5:1)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (180 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]+ 485.4.

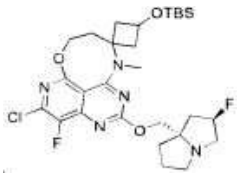
[1006] 단계 8: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5'-클로로-4'-플루오로-11'-메틸-2'-(메틸술피닐)-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔



[1007]

[1008] DCM (5 mL) 중 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5'-클로로-4'-플루오로-11'-메틸-2'-(메틸티오)-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (180 mg, 0.37 mmol)의 교반된 용액에 m-CPBA (76 mg, 0.37 mmol, 85 %)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 반응을 aq. Na2S2O3으로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Sat. aq NaHCO3 및 염수로 세척하였고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

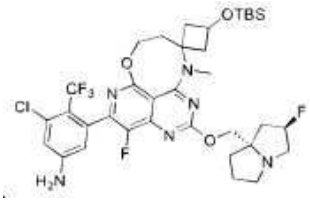
[1009] 단계 9: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5'-클로로-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11'-메틸-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔



[1010]

[1011] THF (8 mL) 중 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5'-클로로-4'-플루오로-11'-메틸-2'-(메틸술피닐)-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (0.37 mmol) 및 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (118 mg, 0.74 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS (0.74 mL, 0.74 mmol, THF 중 1 M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 Sat. aq NH4Cl로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 30:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (115 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]+ 596.1.

[1012] 단계 10: 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11'-메틸-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-5-클로로-4-(트리플루오로메틸)아닐린

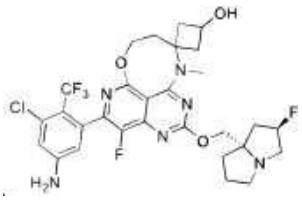


[1013]

[1014] 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5'-클로로-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11'-메틸-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔 (115 mg, 0.19 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (73 mg, 0.23 mmol),

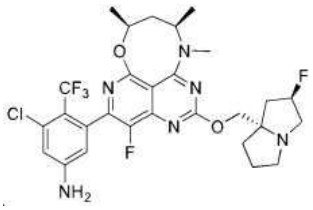
Pd(dtbpf)Cl2 (24 mg, 0.04 mmol) 및 NaHCO3 (32 mg, 0.38 mmol)의 혼합물에 디옥산 (5.0 mL) 및 H2O (1.0 mL)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (78 mg). MS (ESI, m/e) [M+H]+ 755.6.

[1015] 단계 11: 5'-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11'-메틸-8',9'-디히드로-11'H-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[데]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-3-올

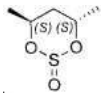
[1016] 

[1017] DCM (4.0 mL) 중 3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-4'-플루오로-2'-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-11'-메틸-8',9'-디히드로-11'*H*-7'-옥사-1',3',6',11'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,10'-시클로옥타[*데*]나프탈렌]-1'(11a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-5-클로로-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (78 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 4N HCl (디옥산 중) (4.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 DIEA로 염기성화하였고, 그 다음 분취형-HPLC로 표제 생성물을 제공하였다 (34.5 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.73 - 6.19 (m, 1H), 5.42 - 5.18 (m, 1H), 4.70 - 4.38 (m, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 - 3.12 (m, 3H), 3.09 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 1.80 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.5.

[1018] 실시예 34: 3-클로로-5-((8S,10R)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,10,11-트리메틸-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

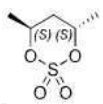
[1019] 

[1020] 단계 1: (4S,6S)-4,6-디메틸-1,3,2-디옥사티안 2-옥시드

[1021] 

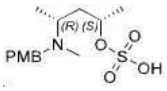
[1022] 0℃에서 CH_2Cl_2 (4.5 L) 중 (2S,4S)-펜탄-2,4-디올 (90 g, 0.87 mol) 및 TEA (262 g, 2.61 mol)의 용액에 $SOCl_2$ (113 g, 0.95 mol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켰고 추가의 60 분 동안 교반시켰다. 다음에, 반응을 얼음 물 (1.8 L)의 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 2개 층을 분리시켰고, 수성 상을 Et_2O (900 mL)로 3회 추출하였다. 조합된 유기 층을 6% $NaHCO_3$ 용액, 염수 및 H_2O 각각으로 세척하였다. 그 다음 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 제거하였다. 미정제 생성물 (120 g)을 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다.

[1023] 단계 2: (4S,6S)-4,6-디메틸-1,3,2-디옥사티안 2,2-디옥시드

[1024] 

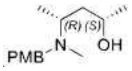
[1025] CH_2Cl_2 (900 mL) 및 MeCN (900 mL)의 혼합물에서 이전에 제조된 (4S,6S)-4,6-디메틸-1,3,2-디옥사티안 2-옥시드 (120 g 미정제)의 냉각된 용액 (0℃)에 $RuCl_3 H_2O$ (2 g)를 첨가하였고 이어서 물 (1.35 L) 중 $NaIO_4$ (311 g, 1.44 mol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 2-층 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰고 실온으로 가온시켰고 반응 혼합물이 암갈색에서 주황색으로 변하는 도중 추가의 45 분 동안 교반시켰다. 다음에, Et_2O (6 L)를 첨가하였고, 2개 상을 분리시켰고 이어서 수성 층을 Et_2O로 추출하였다. 유기 층을 조합하였고 후속적으로 포화된 $NaHCO_3$ 용액, 염수 및 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시켰고, 여과시켰고 용매를 *진공 속에* 제거하였다. 미정제 생성물을 Et_2O/펜탄으로부터 재-결정화시켜 표제 생성물을 제공하였다 (85 g 미정제).

[1026] 단계 3: (2S,4R)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)펜탄-2-일 수소 술페이트

[1027] 

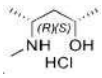
[1028] [(4-메톡시페닐) 메틸] (메틸)아민 (155 g, 1.02 mol) 및 (4S,6S)-4,6-디메틸-1,3,2-디옥사티안 2,2-디옥시드 (85 g, 0.51 mol)의 혼합물을 1 시간 동안 45℃에서 교반시켰다. 미정제 생성물 (240 g)을 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용하였다.

[1029] 단계 4: (2S,4R)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)펜탄-2-올

[1030] 

[1031] THF (3.4 L)/H_2O (0.34 L) 중 (2S,4R)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)펜탄-2-일 수소 술페이트 (240 g, 미정제) 및 2 M H_2SO_4를 15 분 동안 0℃에서 교반시켰다. 생성된 혼합물을 추가의 2 시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 혼합물을 $NaHCO_3$(aq)을 사용해 pH >7로 염기성화하였고 EtOAc (3 x 2 L)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (2 L)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, CH_2Cl_2 / MeOH (100:0 ~ 90:10)로 용출시켜 표제 생성물을 제공하였다 (75 g). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 238.25.

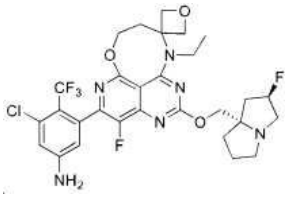
[1032] 단계 5: (2S,4R)-4-(메틸아미노) 펜탄-2-올 히드로클로리드

[1033] 

[1034] MeOH (200 mL) 중 (2S,4R)-4-((4-메톡시벤질)(메틸)아미노)펜탄-2-올 (20 g, 84 mmol) 및 Pd/C (20 g)의 용액을 16 시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 생성된 혼합물을 여과시켰다. 디옥산 (100 mL) 중 여과물 및 4M HCl의 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 H_2O (200 mL)에 의해 용해시켰고 EtOAc (3*300 mL)로 추출하였다. 수성 상을 농축시켰다. 이것은 표제 생성물을 초래하였다 (11 g, 85%). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 118.1.

[1035] 2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올을 (2S,4R)-4-(메틸아미노)펜탄-2-올 히드로클로리드로 대체함으로써 **실시예 30**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 34**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (23 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.70 - 6.38 (m, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.41 - 1.77 (m, 8H), 1.53 - 1.47 (m, 3H), 1.35 - 1.29 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 613.2.

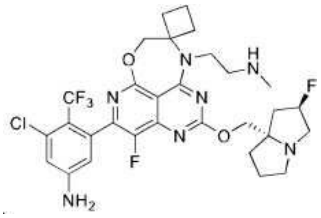
[1036] **실시예 35**: 3-클로로-5-(11-에틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1037]

[1038] 2-(3-(메틸아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올을 2-(3-(에틸아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 30**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 35**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (32 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 5.42 - 5.23 (m, 1H), 4.71 - 4.46 (m, 5H), 4.42 - 4.17 (m, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.43 - 1.87 (m, 7H), 1.54 - 1.46 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.2.

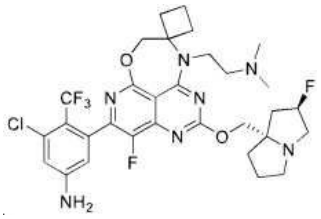
[1039] **실시예 36**: 3-클로로-5-(4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10'-(2-(메틸아미노)에틸)-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1040]

[1041] tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 *tert*-부틸 (2-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트로 대체함으로써 **실시예 20**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 36**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (2.0 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.37-4.21 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 5H), 2.04-1.91 (m, 5H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 654.5.

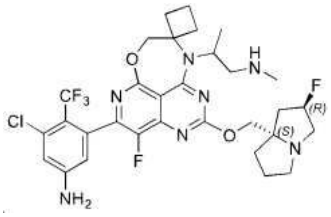
[1042] **실시예 37**: 3-클로로-5-(10'-(2-(디메틸아미노)에틸)-4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



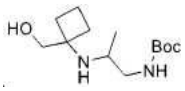
[1043]

[1044] *tert*-부틸 (2-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 (1-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)시클로부틸)메탄올로 대체함으로써 **실시예 36**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 37**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (0.5 mg). 6.88 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.66-4.65 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.33-2.01 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 668.5.

[1045] **실시예 38**: 3-클로로-5-(4'-플루오로-2'-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-10'-(1-(메틸아미노)프로판-2-일)-8'H,10'H-7'-옥사-1',3',6',10'-테트라아자스피로[시클로부탄-1,9'-시클로헵타[데]나프탈렌]-1'(10a'),2',3a',3a1'(6a'),5'-펜타엔-5'-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1046] 

[1047] **단계 1: tert-부틸 (2-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)아미노)프로필)카르바메이트**

[1048] 

[1049] THF (20 mL) 및 HOAc (2 mL) 중 1-아미노시클로부틸)메탄올, 히드로클로리드 염 (1.37 mg, 10 mmol) 및 tert-부틸 (2-옥소프로필)카르바메이트 (1.73 g, 10 mmol)의 혼합물에 NaBH(OAc)3 (4.24 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15 시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 냉각된 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (2.2 g). MS (ESI, m/e) [M+H]+ 259.4.

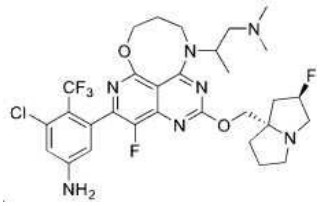
[1050] tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 tert- 부틸 (2-((1-(히드록시메틸)시클로부틸)아미노)프로필)카르바메이트로 대체함으로써 실시예 20에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 38**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (5.2 mg). 1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.41-5.21 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 3H), 4.39-4.23 (m, 3H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.51 - 1.91 (m, 12H), 1.65-1.64 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]+ 668.5.

[1051] **실시예 39:** 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-(1-(메틸아미노)프로판-2-일)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1052] 

[1053] tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 tert- 부틸 (2-((3-히드록시프로필)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트로 대체함으로써 실시예 20에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 39**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (2.5 mg). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.38-5.17 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.19-2.99 (m, 5H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.12-1.77 (m, 8H), 1.34-1.33 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]+ 642.6.

[1054] **실시예 40:** 3-클로로-5-(11-(1-(디메틸아미노)프로판-2-일)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1055] 

[1056] *tert*- 부틸 (2-((3-히드록시프로필)아미노)프로필)(메틸)카르바메이트를 3-((1-(디메틸아미노)프로판-2-일)아미노)프로판-1-올로 대체함으로써 **실시예 39**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 40**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (0.9 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.99-6.88 (m, 1H), 6.62-6.50 (m, 1H), 5.45-5.24 (m, 1H), 4.52-4.23 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 3H), 3.09-2.92 (m, 2H), 2.18-1.91 (m,

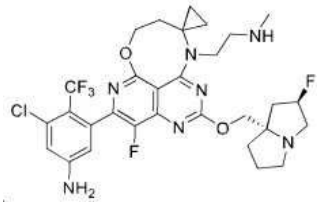
6H), 1.31-1.29 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 656.4.

[1057] **실시예 41**: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-((R)-피롤리딘-3-일)-8,9,10,11-테트라히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자시클로옥타[데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1058] 

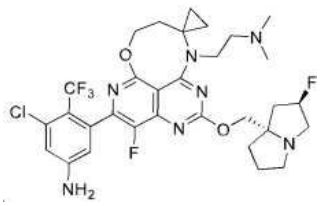
[1059] tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 tert-부틸 (R)-3-((3-히드록시프로필)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트로 대체함으로써 **실시예 20**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 41**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (8.1 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.0.

[1060] **실시예 42**: 3-클로로-5-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-(2-(메틸아미노)에틸)-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-10,1'-시클로프로판]-1(11a),2,3a,4,6-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1061] 

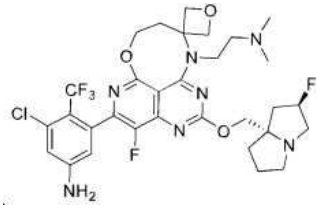
[1062] tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 tert-부틸 (2-((1-(2-히드록시에틸)시클로프로필)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트로 대체함으로써 **실시예 20**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 42**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (20 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.64-6.38 (m, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.52-3.41 (m, 5H), 3.22- 3.16 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.65-1.95 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.11-0.61 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 654.3.

[1063] **실시예 43**: 3-클로로-5-(11-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-10,1'-시클로프로판]-1(11a),2,3a,4,6-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1064] 

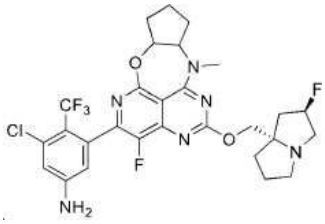
[1065] tert-부틸 (2-((1-(2-히드록시에틸)시클로프로필)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 2-(1-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)시클로프로필)에탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 42**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 43**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (20 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.02-6.89 (m, 1H), 6.64-6.38 (m, 1H), 5.54-5.33 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 4H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 6H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.67-1.58 (s, 1H), 1.12-1.57 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 668.3.

[1066] **실시예 44**: 3-클로로-5-(11-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,4,6-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1067] 

[1068] tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 2-(3-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)옥세탄-3-일)에탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 20**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 44**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (2 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.03-6.89 (m, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 5.62-5.43 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 7H), 3.91-3.77 (m, 5H), 3.49-3.40 (m, 4H), 2.89-2.80 (m, 6H), 2.65-2.10 (m, 7H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 684.3.

[1069] **실시예 45**: 3-클로로-5-((7a, 10a-트란스)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-11-메틸-7a,8,9,10,10a,11-헥사히드로-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자나프토[1,8-fg]아줄렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1070] 

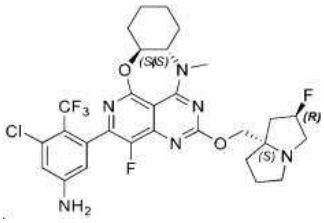
[1071] 단계 1: 1,2-트란스 -2-(메틸아미노)시클로펜탄-1-올

[1072] 

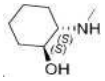
[1073] THF(100 mL) 중 tert-부틸 (트란스-2-히드록시시클로펜틸)카르바메이트 (1 g, 4.97 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (400 mg, 9.3 mmol)를 첨가하였고, 혼합물을 60℃에서 밤새 교반시켰다. 완료 후, 혼합물을 Na_2SO_4.10 H_2O에 의해 퀀칭시켰다. 그 다음 여과시켰고 여과물을 농축시켜 표제 생성물을 제공하였다 (500 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 116.2.

[1074] (1-(메틸아미노) 시클로부틸) 메탄올을 1,2-트란스 -2-(메틸아미노)시클로펜탄-1-올로 대체함으로써 **실시예 24**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 45**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (18 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.85 (s, 1H), 6.54-6.30 (m, 3H), 5.41-5.21 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 3H), 3.26-3.07 (m, 6H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.30-1.67 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 611.4.

[1075] **실시예 46**: 3-클로로-5-((7aS,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1076] 

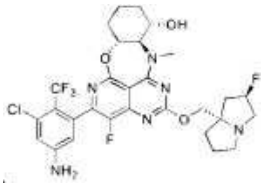
[1077] 단계 1: (1S,2S)-2-(메틸아미노) 시클로헥산-1-올

[1078] 

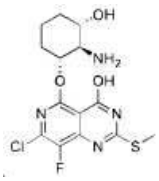
[1079] THF (25 mL) 중 tert-부틸 ((1S,2S)-2-히드록시시클로헥실) 카르바메이트 (1 g, 4.65 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (530 mg, 13.95 mmol)를 0℃에서 첨가하였고, 혼합물을 70℃에서 밤새 교반시켰다. 완료 시, 혼합물을 실온으로 냉각시켰고, 황산나트륨 10수화물을 첨가하였고 0.5 시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 여과시켰고, 유기상을 농축시켜 잔류물을 표제 화합물로서 제공하였다 (630 mg 미정제). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130.1.

[1080] (1-(메틸아미노) 시클로부틸) 메탄올을 (1S,2S)-2-(메틸아미노) 시클로헥산-1-올로 대체함으로써 **실시예 24**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 46**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (6.1 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.58 - 6.37 (m, 1H), 5.46 - 6.25 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 3.90 - 3.70 (m, 1H), 3.49 - 3.31 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.58 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 1.68 (m, 10H), 1.46 - 1.26 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.2.

[1081] **실시예 47**: (7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9*H*-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-11-올

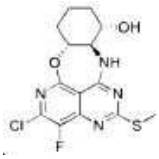
[1082] 

[1083] 단계 1: 5-(((1*R**,2*R**,3*S**)-2-아미노-3-히드록시시클로헥실)옥시)-7-클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올

[1084] 

[1085] THF (20 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올 (560 mg, 2.0 mmol) 및 (1*R**,2*r**,3*S**)-2-아미노시클로헥산-1,3-디올 (Shanghai Topbiochem Technology제 CAS# 38332-12-6, Batch#22102304, 상대 입체화학, 265 mg, 2.0 mmol)의 교반된 용액에 NaH (320 mg, 8.0 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O로 퀀칭시켰고, 그 다음 1N aq HCl을 이용해 6으로 pH 조정하였다. 혼합물을 여과시켰고 필터 케이크를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 375.2.

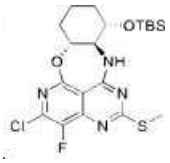
[1086] 단계 2: (7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-11-올

[1087] 

[1088] MeCN (100 mL) 중 5-(((1*R**,2*R**,3*S**)-2-아미노-3-히드록시시클로헥실)옥시)-7-클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (2.0 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (774 mg, 6.0 mmol) 및 BOPCl (1.0 g, 4.0 mmol)을 실온에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 70℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAc = 5:1 내지 3:1)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (250 mg). MS

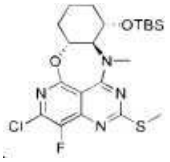
(ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.1.

[1089] 단계 3: (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1090] 

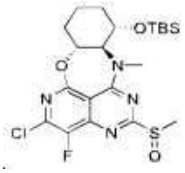
[1091] DCM (10 mL) 중 (7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-11-올 (250 mg, 0.7 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (290 mg, 1.1 mmol) 및 TBSOTf (180 mg, 1.4 mmol)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1 내지 1:1)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (138 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 471.2.

[1092] 단계 4: (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1093] 

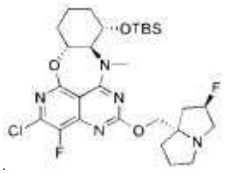
[1094] THF (6 mL) 중 (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (138 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 NaH (36 mg, 0.9 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 그 다음, 위의 혼합물에 CH_3I (128 mg, 0.9 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 반응을 물로 퀀칭시켰고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1 내지 1:1)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (132 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 485.3.

[1095] 단계 5: (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술피닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1096] 

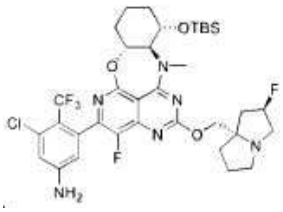
[1097] DCM (4 mL) 중 (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (132 mg, 0.27 mmol)의 교반된 용액에 m-CPBA (55 mg, 0.27 mmol, 85%)를 0℃에서 첨가하였고, 첨가하였 생성된 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 반응을 aq. $Na_2S_2O_3$으로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Sat. aq $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, *진공 속에* 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1098] 단계 6: (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9*H*-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1099] 

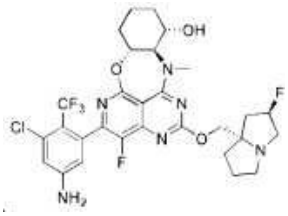
[1100] THF (6 mL) 중 (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술피닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (0.27 mmol) 및 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (86 mg, 0.54 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS (0.54 mL, 0.54 mmol, THF 중 1 M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 Sat. aq NH_4Cl로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, *진공 속에* 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 30:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (75 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 596.4.

[1101] 단계 7: 3-((7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9*H*-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-클로로-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1102] 

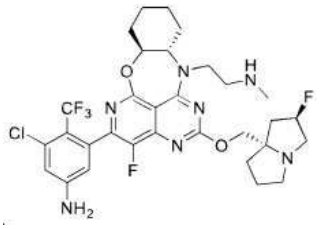
[1103] (7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9*H*-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (75 mg, 0.12 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (58 mg, 0.18 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (15 mg, 0.02 mmol) 및 $NaHCO_3$ (30 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 디옥산 (4.0 mL) 및 H_2O (0.8 mL)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (68 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 755.5.

[1104] 단계 8: (7a*R**,11*S**,11a*R**)-5-(5-아미노-3-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9*H*-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-11-올

[1105] 

[1106] DCM (3.0 mL) 중 3-((7a*R**,11*S**,11a*S**)-11-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9*H*-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-클로로-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (68 mg, 0.09 mmol)의 혼합물에 4N HCl(디옥산 중) (3.0 mL)이었다. 생성된 혼합물을 20 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 DIEA로 염기화하였고, 그 다음 분취형-HPLC로 생성물을 제공하였다 (19.5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.77 (m, 1H), 6.60 - 6.37 (m, 1H), 5.44 - 5.19 (m, 1H), 4.80 - 4.51 (m, 2H), 4.45 - 4.12 (m, 2H), 4.09 - 3.85 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 1H), 2.50 - 1.20 (m, 12H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.3.

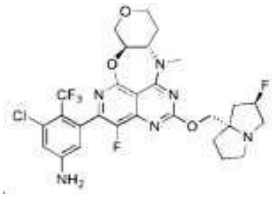
[1107] **실시예 48**: 3-클로로-5-((7aS,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-(2-(메틸아미노)에틸)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-9H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1108]

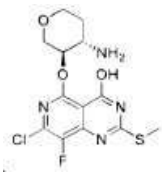
[1109] tert-부틸 (2-((4-히드록시부탄-2-일)아미노)에틸)(메틸)카르바메이트를 *tert*-부틸 ((1S,2S)-2-히드록시시클로헥실)카르바메이트로 대체함으로써 **실시예 20**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 48**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (2.2 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.54 -6.38 (m,1H), 5.44-5.25 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 5H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 5H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.42-1.39 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 668.5.

[1110] **실시예 49**: 3-클로로-5-((7aR,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1111]

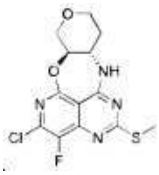
[1112] 단계 1: 5-(((3*R*,4*S*)-4-아미노테트라히드로-2*H*-피란-3-일)옥시)-7-클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올



[1113]

[1114] THF (10 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올 (280 mg, 1.0 mmol) 및 (3*R*,4*S*)-4-아미노테트라히드로-2*H*-피란-3-올 히드로클로리드 (154 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 NaH (160 mg, 4.0 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O로 퀀칭시켰고, 그 다음 1N aq HCl을 이용해 6으로 pH 조정하였다. 혼합물을 여과시켰고 필터 케이크를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 361.1.

[1115] 단계 2: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴



[1116]

[1117] ACN (50 mL) 중 5-(((3*R*,4*S*)-4-아미노테트라히드로-2*H*-피란-3-일)옥시)-7-클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올 (1.0 mmol)의 교반된 용액에 DIEA (387 mg, 3.0 mmol) 및 BOPCl (508 mg, 2.0 mmol)을

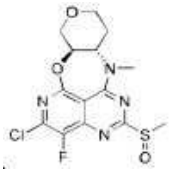
실온에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 70℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/EtOAc = 5:1 내지 3:1)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (75 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 343.1.

[1118] 단계 3: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1119] 

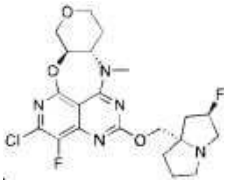
[1120] THF (3 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (75 mg, 0.2 mmol)의 교반된 용액에 NaH (24 mg, 0.6 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 그 다음 위의 혼합물에 CH_3I (85 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 반응을 물로 퀀칭시켰고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1 내지 1:1)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (74 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.1.

[1121] 단계 4: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술피닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1122] 

[1123] DCM (3 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (74 mg, 0.21 mmol)의 교반된 용액에 m-CPBA (43 mg, 0.21 mmol, 85%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 반응을 aq. $Na_2S_2O_3$으로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Sat. aq $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, *진공 속에* 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

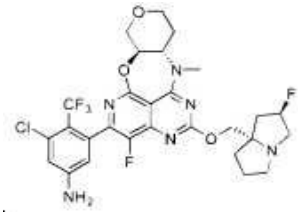
[1124] 단계 5: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1125] 

[1126] THF (8 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술피닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (0.21 mmol) 및 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (222 mg, 0.42 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS (0.4 mL, 0.42 mmol, THF 중 1 M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 Sat. aq NH_4Cl로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 30:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (53 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.3.

[1127] 단계 6: 3-클로로-5-((7a*R*,11a*S*)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메

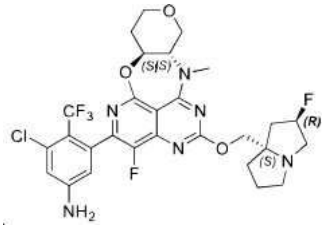
톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1128]

[1129] (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (27 mg, 0.06 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (38 mg, 0.12 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (8 mg, 0.01 mmol) 및 $NaHCO_3$ (15 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 디옥산 (3.0 mL) 및 H_2O (0.6 mL)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (7.9 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (m, 1H), 5.42 - 5.20 (m, 1H), 4.46 - 4.17 (m, 4H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.53 - 1.63 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 627.3.

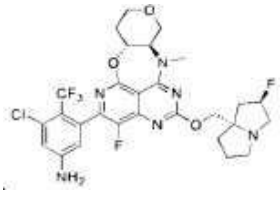
[1130] **실시예 50**: 3-클로로-5-((7aS,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,11a,12-테트라히드로-9H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1131]

[1132] (3*R*,4*S*)-4-아미노테트라히드로-2*H*-피란-3-올 히드로클로리드를 (3S,4S)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-올로 대체함으로써 **실시예 49**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 50**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (6.1 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.56 - 6.39 (m, 1H), 5.43 - 5.23 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 3H), 4.38 - 4.26 (m, 3H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.32 - 1.89 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 627.2.

[1133] **실시예 51**: 3-클로로-5-((7aR,11aR)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,11a,12-테트라히드로-9H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

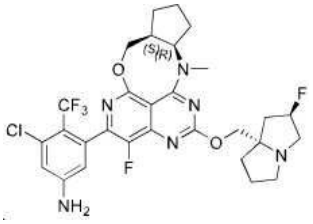


[1134]

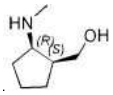
[1135] (3*R*,4*S*)-4-아미노테트라히드로-2*H*-피란-3-올 히드로클로리드를 (3R,4R)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-올 히드로클로리드로 대체함으로써 **실시예 49**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 51**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (15 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.60 - 6.32 (m, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.62 - 4.26 (m, 4H), 4.10 - 3.86 (m, 2H), 3.55 - 3.34 (m, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.16 -

3.05 (m, 1H), 2.47 - 1.84 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 627.3.

[1136] **실시예 52**: 3-클로로-5-((8aS,11aR)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,10,11,11a,12-헥사히드로-8H-7-옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1137] 

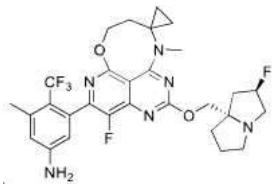
[1138] 단계 1: ((1S,2R)-2-(메틸아미노)시클로펜틸)메탄올

[1139] 

[1140] THF (20 mL) 중 (1S,2R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로펜탄-1-카르복실산 (1 g, 4.4 mmol)의 용액을 리튬 알루미늄 히드리드 (THF 중 1N, 5.3 mL)로 주위 온도에서 처리하였고, 이어서 16 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 0-5℃로 냉각시켰고 과잉 황산나트륨 10수화물로 주의해서 퀀칭시켰다. 추가의 THF 및 디에틸 에테르를 첨가하여 교반을 도왔다. 혼합물을 Celite®를 통해서 여과시켰고 여과물을 증발시켜 생성물을 제공하였다 (0.44 g). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 130.

[1141] (3-((메틸아미노)메틸)옥세탄-3-일)메탄올을 ((1S,2R)-2-(메틸아미노)시클로펜틸)메탄올로 대체함으로써 **실시예 11**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 52**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (5.9 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.64 - 6.40 (m, 1H), 5.44 - 5.23 (m, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 3H), 3.79 - 3.37 (m, 4H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.60 - 1.46 (m, 16H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.2.

[1142] **실시예 53**: 3-(4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-11-메틸-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로 [시클로옥타[데]나프탈렌-10,1'-시클로프로판]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1143] 

[1144] 마지막 단계에서 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 31**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 53**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (13.7 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.78 - 6.60 (m, 1H), 6.60 - 6.34 (m, 1H), 5.41 - 5.21 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.68 - 1.48 (m, 11H), 1.10 - 0.42 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 591.2.

[1145] **실시예 54**: 3-(11-에틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-10,1'-시클로프로판]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1146]

[1147] 2-(1-(메틸아미노) 시클로프로필) 에탄-1-올 및 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 2-(1-(에틸아미노)시클로프로필)에탄-1-올 및 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 31/53**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 54**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (11 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.72-6.64 (m, 1H), 6.60-6.30 (m, 1H), 5.43-5.25 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.69-1.90 (m, 10H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.20-0.80 (m, 3H), 0.70-0.43 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 605.4.

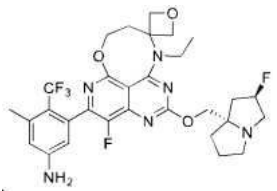
[1148] **실시예 55**: 3-클로로-5-(11-에틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-10,1'-시클로프로판]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1149]

[1150] 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 54**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 55**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (16 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.90-6.80 (m, 1H), 6.65-6.28 (m, 3H), 5.38-5.20 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.13-3.58 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.16-1.87 (m, 3H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.87-0.74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.4.

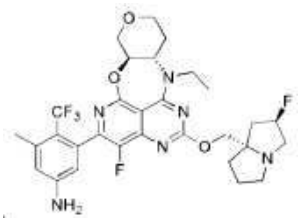
[1151] **실시예 56**: 3-(11-에틸-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-8,9-디히드로-11H-7-옥사-1,3,6,11-테트라아자스피로[시클로옥타[데]나프탈렌-10,3'-옥세탄]-1(11a),2,3a,3a1(6a),5-펜타엔-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린



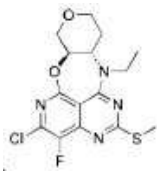
[1152]

[1153] 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 35**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 56**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (18.5 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.67 (s, 1H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.48-5.27 (m, 1H), 4.69-4.48 (m, 4H), 4.46-4.29 (m, 2H), 3.80-3.58 (m, 2H), 3.51-3.32 (m, 5H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.47-1.89 (m, 9H), 1.54-1.45 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 621.4.

[1154] **실시예 57**: 3-((7a*R*,11a*S*)-12-에틸-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

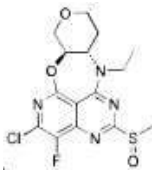
[1155] 

[1156] 단계 1: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-12-에틸-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1157] 

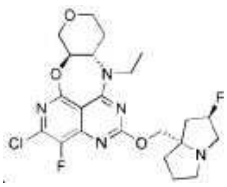
[1158] DMF (15 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (482 mg, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 NaH (168 mg, 4.2 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 그 다음 위의 혼합물에 CH_3CH_2I (655 mg, 4.2 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 반응을 물로 퀀칭시켰고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1 내지 1:1)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다 (466 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 371.2.

[1159] 단계 2: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-12-에틸-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1160] 

[1161] DCM (10 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-12-에틸-4-플루오로-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (466 mg, 1.26 mmol)의 교반된 용액에 m-CPBA (256 mg, 1.26 mmol, 85%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 15 분 동안 교반시켰다. 반응을 aq. $Na_2S_2O_3$으로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Sat. aq $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 진공 속에 농축시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1162] 단계 3: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-12-에틸-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1163] 

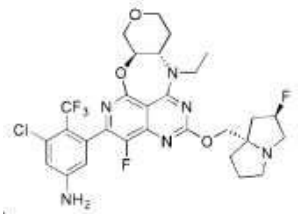
[1164] THF (15 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-12-에틸-4-플루오로-2-(메틸술피닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (1.26 mmol) 및 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (400 mg, 2.52 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS (2.5 mL, 2.52 mmol, THF 중 1 M)를 적하식으로 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응을 Sat. aq NH_4Cl로 퀀칭시켰고, 그 다음 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, *진공 속에* 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 30:1)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다

(270 mg). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 482.4.

[1165] 단계 4: 3-((7a*R*,11a*S*)-12-에틸-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

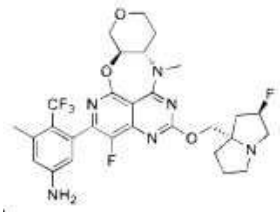
[1166] (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-12-에틸-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (80 mg, 0.17 mmol), 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (75 mg, 0.25 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (22 mg, 0.03 mmol) 및 $NaHCO_3$ (29 mg, 0.34 mmol)의 혼합물에 디옥산 (5.0 mL) 및 H_2O (1.0 mL)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (36.2 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.68 (s, 1H), 6.55 - 6.21 (m, 1H), 5.48 - 5.17 (m, 1H), 4.49 - 4.17 (m, 4H), 4.13 - 3.81 (m, 4H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.62 - 1.68 (m, 11H), 1.61 - 1.34 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 621.4.

[1167] **실시예 58**: 3-클로로-5-((7a*R*,11a*S*)-12-에틸-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

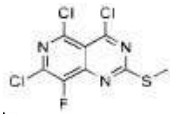
[1168] 

[1169] (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-12-에틸-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (126 mg, 0.26 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (100 mg, 0.31 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (33 mg, 0.05 mmol) 및 $NaHCO_3$ (44 mg, 0.52 mmol)의 혼합물에 디옥산 (10 mL) 및 H_2O (2.0 mL)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 5:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다 (48.5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.62 - 6.29 (m, 1H), 5.47 - 5.22 (m, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 4H), 4.11 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 5H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.59 - 1.73 (m, 8H), 1.51 - 1.34 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 641.4.

[1170] **실시예 59**: 3-((7a*R*,11a*S*)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

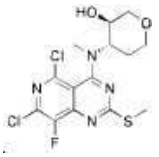
[1171] 

[1172] 단계 1: 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘

[1173] 

[1174] MeCN (30 mL) 중 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-올 (1.12 g, 4.0 mmol)의 용액에 DIEA (774 mg, 6.0 mmol) 및 $POCl_3$ (797 mg, 5.2 mmol)을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 2 시간 동안 80℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰고 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

[1175] 단계 2: (3*R*,4*S*)-4-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)테트라히드로-2*H*-피란-3-올

[1176] 

[1177] DCM (30 mL) 중 4,5,7-트리클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘 (4.0 mmol 미정제)의 교반된 용액에 DIEA (1.3 g, 10 mmol) 및 (3*R*,4*S*)-4-(메틸아미노)테트라히드로-2*H*-피란-3-올 히드로클로리드 (704 mg, 4.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 30 분 동안 0℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4:1 내지 1:2)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 393.2.

[1178] 단계 3: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1179] 

[1180] THF (30 mL) 중 (3*R*,4*S*)-4-((5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오)피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-일)(메틸)아미노)테트라히드로-2*H*-피란-3-올 (1.55 g, 3.9 mmol)의 교반된 용액에 NaH (236 mg, 5.9 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응을 H_2O로 퀀칭시켰고, 그 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, *진공 속에* 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2:1 내지 1:2)에 의해 정제시켜 원하는 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.2.

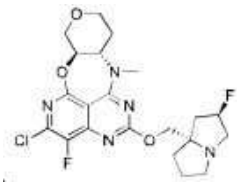
[1181] 단계 4: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술포닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

[1182] 

[1183] THF (16 mL) 및 H_2O (4.0 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (545 mg, 1.5 mmol)의 교반된 용액에 $RuCl_3$ (31 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 위의 혼합물에 $NaIO_4$ (963 mg, 4.5 mmol)를 부문들로 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을

EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, DCM / EtOAc (1:1)로 용출시켜 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 389.1.

[1184] 단계 5: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴



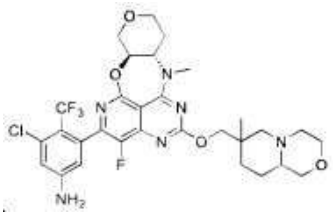
[1185]

[1186] THF (1.5 mL) 중 ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올 (95 mg, 0.6 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS (0.6 mL, THF 중 1.0 M)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 10 분 동안 이 온도에서 교반시켰다. 그 다음 위의 혼합물을 0℃에서 THF (3.0 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술포닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (122 mg, 0.3 mmol) 및 4A MS (150 mg, 4A MS를 4 시간 동안 400 도에 머플 오븐에서 이전에 로스팅시켰다)의 혼합물에 첨가하였고, 생성된 혼합물을 또 다른 5 분 동안 0℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, DCM / MeOH (30:1)로 용출시켜 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 468.3.

[1187] 단계 6: 3-((7a*R*,11a*S*)-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1188] (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (469 mg, 1.25 mmol), 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (566 mg, 1.88 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (163 mg, 0.25 mmol) 및 $NaHCO_3$ (315 mg, 3.75 mmol)의 혼합물에 디옥산 (15 mL) 및 H_2O (3.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 10:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.68 (s, 1H), 6.57 - 6.25 (m, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 3H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 3.61 - 3.09 (m, 9H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 5H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 607.4.

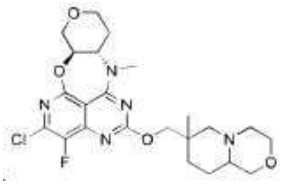
[1189] **실시예 60**: 3-클로로-5-((7a*R*,11a*S*)-4-플루오로-12-메틸-2-((7-메틸옥타히드로피리도[2,1-*c*][1,4]옥사진-7-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1190]

[1191] 단계 1: (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-((7-메틸옥타히드로피리도[2,1-*c*][1,4]옥사진-7-일)메톡시)-

7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴

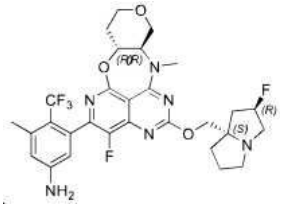
[1192] 

[1193] THF (4.0 mL) 중 (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술포닐)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (200 mg, 0.5 mmol), (7-메틸옥타히드로피리도[2,1-*c*][1,4]옥사진-7-일)메탄올 (185 mg, 1.0 mmol) 및 4A MS (500 mg, 4A MS를 4 시간 동안 400 도에 머플 오븐에서 이전에 로스팅시켰다)의 교반된 혼합물에 LiHMDS (1.0 mL, THF 중 1.0 M)를 0 ℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 10 분 동안 0℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, DCM / MeOH (30:1)로 용출시켜 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 494.4.

[1194] 단계 2: 3-클로로-5-((7a*R*,11a*S*)-4-플루오로-12-메틸-2-((7-메틸옥타히드로피리도[2,1-*c*][1,4]옥사진-7-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1195] (7a*R*,11a*S*)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-((7-메틸옥타히드로피리도[2,1-*c*][1,4]옥사진-7-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴 (100 mg, 0.20 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 (77 mg, 0.24 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (26 mg, 0.04 mmol) 및 $NaHCO_3$ (34 mg, 0.40 mmol)의 혼합물에 디옥산 (7.5 mL) 및 H_2O (1.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켰고 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 10:1), 그 다음 분취형-HPLC에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.65 - 6.29 (m, 1H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.49 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 1H), 1.49 - 1.28 (m, 3H), 1.05 (s, 3H). MS (ESI, m/e) $(M+H)^+$ 653.4.

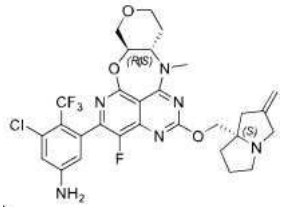
[1196] **실시예 61**: 3-((7aR,11aR)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-12-메틸-7a,8,11a,12-테트라히드로-9H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1197] 

[1198] 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 51**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 61**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (33 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) *δ* 6.75 - 6.60 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.47 - 5.25 (m, 1H), 4.62 - 4.26 (m, 4H), 4.10 - 3.86 (m, 2H), 3.55 - 3.34 (m, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 1.84 (m, 11H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 607.4.

[1199] **실시예 62**:

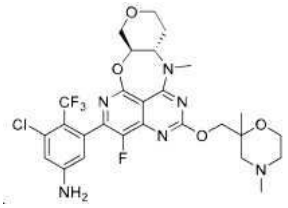
3-클로로-5-((7aR,11aS)-4-플루오로-12-메틸-2-(((S)-2-메틸렌테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1200]

[1201] ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올을 (S)-(2-메틸렌테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메탄올로 대체함으로써 **실시예 49**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 62**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (25 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.62 - 6.32 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 3H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 3H), 3.60 - 3.42 (m, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 621.4.

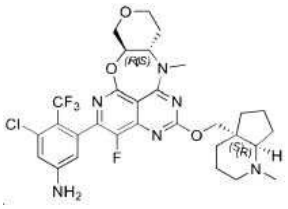
[1202] **실시예 63**: 3-클로로-5-((7aR,11aS)-2-((2,4-디메틸모르폴린-2-일)메톡시)-4-플루오로-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1203]

[1204] ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올을 (2,4-디메틸모르폴린-2-일)메탄올로 대체함으로써 **실시예 49**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 63**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (7 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86 (s, 1H), 6.59 - 6.25 (m, 3H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 3.86 (m, 3H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 5H), 1.60 (s, 1H), 1.25 (s, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 613.4.

[1205] **실시예 64**: 3-클로로-5-((7aR,11aS)-4-플루오로-12-메틸-2-(((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

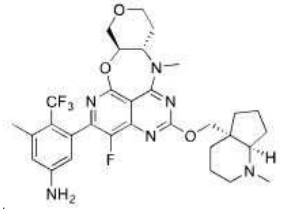


[1206]

[1207] ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7a(5*H*)-일)메탄올을 ((4aS,7aR)-1-메틸옥타히드로-4aH-시클로펜타[b]피리딘-4a-일)메탄올로 대체함으로써 **실시예 49**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 64**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (45 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (s, 1H), 6.61 - 6.37 (m, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 3H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.38 (m, 4H), 2.05 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.69 (m, 7H), 1.66 - 1.57 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 637.4.

[1208] **실시예 65**: 3-((7a*R*,11a*S*)-4-플루오로-12-메틸-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-메틸옥타히드로-4a*H*-시클로펜타[*b*]피리딘-

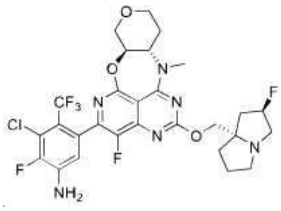
4a-일)메톡시)-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-5-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1209]

[1210] 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 64**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 65**를 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (43 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.69 (s, 1H), 6.53 - 6.28 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 7H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 617.4.

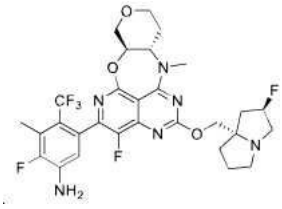
[1211] **실시예 66**: 3-클로로-2-플루오로-5-((7aR,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린



[1212]

[1213] 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 3-클로로-2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 59**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 66**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (72 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.85 - 6.52 (m, 1H), 5.49 - 5.28 (m, 1H), 4.51 - 4.22 (m, 4H), 4.17 - 3.92 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.59 - 2.18 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 3H), 1.72 (s, 1H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 645.4.

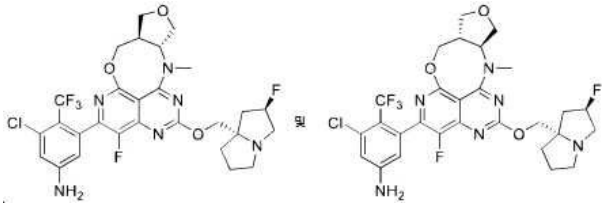
[1214] **실시예 67**: 2-플루오로-5-((7aR,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일) 메톡시)-12-메틸-7a,8,10,11,11a,12-헥사히드로-7,9-디옥사-1,3,6,12-테트라아자플레이아덴-5-일)-3-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐린



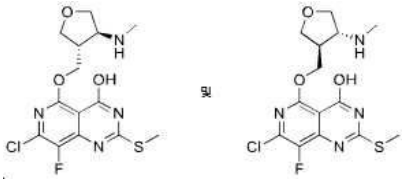
[1215]

[1216] 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린을 2-플루오로-3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린으로 대체함으로써 **실시예 59**에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **실시예 67**을 제조하여 표제 생성물을 제공하였다 (35 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.68 - 6.45 (m, 1H), 5.49 - 5.28 (m, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 4H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 2.56 - 1.88 (m, 10H), 1.78 - 1.66 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 625.4.

[1217] **실시예 68 이성질체 1 및 이성질체 2**: 3-클로로-5-((8aR,11aR)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린, 및 3-클로로-5-((8aS,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

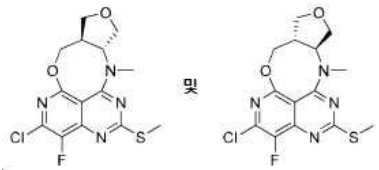
[1218] 

[1219] 단계 1: 7-클로로-8-플루오로-5-((트란스-4-(메틸아미노)테트라히드로푸란-3-일)메톡시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올

[1220] 

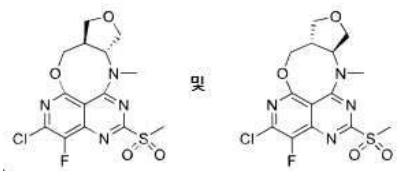
[1221] THF (250 mL) 중 트란스-(4-(메틸아미노)테트라히드로푸란-3-일)메탄올 (2 g, 15.2 mmol) 및 5,7-디클로로-8-플루오로-2-(메틸티오) 피리도[4,3-d] 피리미딘-4-올 (4.2g, 15.2 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (3.05g, 76.3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 얼음 물로 퀀칭시켰고 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다 (1.5 g). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 375.

[1222] 단계 2: (8a,11a-트란스)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌

[1223] 

[1224] 300 mL ACN 중 7-클로로-8-플루오로-5-((트란스-4-(메틸아미노)테트라히드로푸란-3-일)메톡시)-2-(메틸티오)피리도[4,3-d]피리미딘-4-올 (1.5g, 4 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5g, 12 mmol) 및 Bop-Cl (2.03g, 8 mmol)을 실온에서 첨가하였고 이것을 70℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 완료 후, 반응 혼합물을 얼음 물로 퀀칭시켰고 농축시켜 잔류물을 제공하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 실리카 (DCM:MeOH = 20:1)에 의해 정제시켜 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 357.

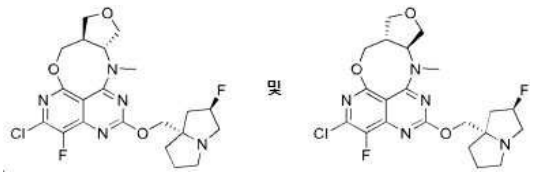
[1225] 단계 3: (8a,11a-트란스)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술포닐)-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌

[1226] 

[1227] THF (16 mL) 및 H_2O (4.0 mL) 중 (8a,11a-트란스)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸티오)-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌 (270 mg,

0.76 mmol)의 교반된 용액에 $RuCl_3$ (23.5 mg, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 위의 혼합물에 $NaIO_4$ (492 mg, 2.28 mmol)를 부분들로 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 생성된 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, DCM / EtOAc (1:1)로 용출시켜 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 389.1.

[1228] 단계 4: (8a,11a-트란스)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌

[1229] 

[1230] THF (15 mL) 중 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메탄올 (106 mg, 0.67 mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS (1 mL, THF 중 1.0 M)를 0℃에서 첨가하였고, 생성된 혼합물을 10 분 동안 이 온도에서 교반시켰다. 그 다음 위의 혼합물을 0℃에서 THF (3.0 mL) 중 (8a,11a-트란스)-5-클로로-4-플루오로-12-메틸-2-(메틸술포닐)-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌 (130 mg, 0.33 mmol) 및 4A MS (150 mg, 4A MS를 4 시간 동안 400 도에 머플 오븐에서 이전에 로스팅시켰다)의 혼합물에 첨가하였고, 생성된 혼합물을 또 다른 5 분 동안 0℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하였고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하였고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰고, DCM / MeOH (30:1)로 용출시켜 표제 생성물을 제공하였다. MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 468.3.

[1231] 단계 5: 3-클로로-5-((8aR,11aR)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린 및 3-클로로-5-((8aS,11aS)-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌-5-일)-4-(트리플루오로메틸)아닐린

[1232] 디옥산/H_2O (20/4 mL) 중 (8a,11a-트란스)-5-클로로-4-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라히드로-1H-피롤리진-7a(5H)-일)메톡시)-12-메틸-8a,9,11a,12-테트라히드로-8H,11H-7,10-디옥사-1,3,6,12-테트라아자시클로펜타[5,6]시클로옥타[1,2,3-데]나프탈렌 (130 mg, 0.28 mmol)의 용액에 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4-(트리플루오로메틸) 아닐린 (134 mg, 0.42 mmol), $NaHCO_3$ (70 mg, 0.84 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 생성된 냉각된 혼합물을 농축시켰고 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제시켜 분취형-HPLC에 의해 추가로 정제된 잔류물을 제공하여 **실시예 68 이성질체 1 및 이성질체 2**의 혼합물을 제공하였다. 혼합물 (88 mg)에서 이성질체를 분취형 키랄 HPLC를 사용하여 서로 추가로 분리시켰다 (장치는 분취형-HPLC-Gilson GX-281이고; 컬럼은 I-Cellulose-5 4.6*250 mm 5 um이고; 희석제는 에탄올 (5.5 mL)이고; 주사 부피는 매번 1 mL 또는 1.5 mL이고; 이동상 A는 헥산이고; 이동상 B는 메탄올 중 0.2% 2M NH3이 있는 에탄올이고; 구배는 이동상 A: 이동상 B (50%:50%, v/v)이고; 유속은 18 mL/분이고; 온도는 25℃이고; 파장은 UV 220 nm 및 240 nm이고; 이성질체 1의 체류 시간은 6.5 분이고, 이성질체 2의 체류 시간은 8.5 분이다). 분석적 키랄 HPLC 방법: 장치는 HPLC-Agilent 1260 Infinity II이고; 컬럼은 ChiralPak IC 4.6*150 mm 5 uM이고; 희석제는 에탄올이고; 주사 부피는 2 uL이고; 이동상 A는 헥산이고; 이동상 B는 메탄올 중 0.1% 2M NH3이 있는 에탄올이고; 구배는 이동상 A: 이동상 B (60%:40%, v/v)이고; 유속은 1.0 mL/분이고; 온도는 25℃이고; 파장은 UV 214 nm 및 254 nm이다.

[1233] 이성질체 1: 분석적 키랄 HPLC 방법 하에서 체류 시간은 4.1 분이다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s,

1H), 6.69 - 6.36 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.28 - 3.65 (m, 5H), 3.53 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.13 (m, 9H), 3.08 - 2.86 (m, 2H), 2.42 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.81 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 627.4.

[1234] 이성질체 2: 분석적 키랄 HPLC 방법 하에서 체류 시간은 6.5 분이다. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.69 - 6.36 (m, 1H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.74 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 3.15 (m, 9H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.39 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 3H). $[M+H]^+$ 627.4.

[1235] **검정**

[1236] **KRAS WT 및 KRAS G12V 프로브 변위 검정**

[1237] 이 검정은 GDP-로딩된 KRAS 단백질에 결합하고 KRAS 결합 부위를 차지하는 비오틴화된 프로브를 변위시킬 수 있는 화합물을 식별하는데 사용되었다. GST-태그된 GDP-로딩된 WT KRAS (아미노산 1-169) 및 GST-태그된 GDP-로딩된 KRAS G12V (아미노산 1-169)는 *E. 콜리*에서 발현되었고 실내에서 정제되었다. 전체 단백질 및 반응 용액은 50 mM HEPES pH7.5, 50mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM TCEP, 0.01 % BSA, 및 0.008% Brij-35를 함유하는 검정 완충액에서 제조되었다. 정제된 WT KRAS (3 nM 최종 농도) 또는 KRAS G12V 단백질 (2 nM 최종 농도)은 검정 플레이트 (384 웰 마이크로플레이트, 흑색, Corning)에서 3-배 일련으로 희석된 화합물과 인큐베이션되었다. 플레이트는 24℃에서 1 시간 동안 인큐베이션된다. 인큐베이션 이후, WT KRAS에 대한 비오틴화된 프로브 1 (60 nM 최종 검정 농도) 및 KRAS G12V에 대한 비오틴화된 프로브 2 (2.5 nM 최종 검정 농도)는 검정 플레이트, 각각에 첨가되었다. 24℃에서 1 시간 인큐베이션 후, Mab 항-GST-Tb 크립테이트 (Cisbio) 및 스트렙타비딘-XL665 (Cisbio)는 첨가되었고 24℃에서 또 다른 1 시간 동안 추가로 인큐베이션되었다. TR-FRET 신호 (ex337nm, em665nm/620nm)는 BMG PHERAstar FSX 계기에서 판독되었다. 증가하는 농도의 화합물의 존재 하에 비오틴화된 프로브와 결합하는 KRAS 단백질의 억제 백분율은 665 nm에서의 형광 대 620 nm에서의 형과의 비율에 기반하여 계산되었다. 각 화합물의 IC_{50} 값은 Dotmatics에 의해 4-파라미터 로지스틱 모델에 데이터를 맞춤으로부터 계산되었다.

[1238] **KRAS WT 및 KRAS G12D 프로브 변위 검정**

[1239] 이 검정은 GDP-로딩된 KRAS 단백질에 결합하고 KRAS 결합 부위를 차지하는 비오틴화된 프로브를 변위시킬 수 있는 화합물을 식별하는데 사용되었다. GST-태그된 GDP-로딩된 WT KRAS (아미노산 1-188) 및 GST-태그된 GDP-로딩된 KRAS G12D (아민 산 1-188)는 *E. 콜리*에서 발현되었고 실내에서 정제되었다. 전체 단백질 및 반응 용액은 50 mM HEPES pH7.5, 50mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM TCEP, 0.01 % BSA, 및 0.008% Brij-35를 함유하는 검정 완충액에서 제조되었다. 정제된 WT KRAS (3 nM 최종 농도) 또는 KRAS G12D 단백질 (0.5 nM 최종 농도)은 검정 플레이트 (384 웰 마이크로플레이트, 흑색, Corning)에서 3-배 일련으로 희석된 화합물과 인큐베이션되었다. 플레이트는 24℃에서 1 시간 동안 인큐베이션된다. 인큐베이션 이후, WT KRAS에 대한 비오틴화된 프로브 1 (60 nM 최종 검정 농도) 및 KRAS G12D에 대한 비오틴화된 프로브 2 (4 nM 최종 검정 농도)는 검정 플레이트, 각각에 첨가되었다. 24℃에서 1 시간 인큐베이션 후, Mab 항-GST-Tb 크립테이트 (Cisbio) 및 스트렙타비딘-XL665 (Cisbio)는 첨가되었고 24℃에서 또 다른 1 시간 동안 추가로 인큐베이션되었다. TR-FRET 신호 (ex337nm, em665nm/620nm)는 BMG PHERAstar FSX 계기에서 판독되었다. 증가하는 농도의 화합물의 존재 하에 비오틴화된 프로브와 결합하는 KRAS 단백질의 억제 백분율은 665 nm에서의 형광 대 620 nm에서의 형과의 비율에 기반하여 계산되었다. 각 화합물의 IC_{50} 값은 Dotmatics에 의해 4-파라미터 로지스틱 모델에 데이터를 맞춤으로부터 계산되었다.

[1240] **KRAS G12V pERK 검정**

[1241] SW620 세포주는 이 연구에서 사용되었다. 세포는 10% 태아 소 혈청 (Thermo Fisher), 50 단위/mL 페니실린 및 스트렙토마이신 (Thermo Fisher)으로 보충된 RPMI 1640에서 유지되었고 공기 중 5% CO2의 가습된 분위기에서 37℃로 지속되었다. 세포는 구매된 원래 세포로부터 30회 통과 이내에 보관된 냉동된 스톡에서 복원되었다. 40000개 세포/웰은 96-웰 플레이트에 씨딩되었고 밤새 인큐베이션되었다. 세포는 10-점 희석 시리즈로 처리되었다. 최종 화합물 농도는 0 내지 10 μM이다. 2 시간 화합물 처리후, 세포는 용해되었고, 세포 용해물에서 pERK1/2(THR202/TYR204) 수준은 HTRF 키트 (Cisbio)에 의해 검출되었다. 간략히, 96-웰 플레이트의 각 웰로부터 총 16 μL의 세포 용해물은 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겨졌다. 각 웰의 용해물은 2 μL의 Eu3+- 크립테이트 (공여자) 표지된 항-포스포-ERK1/2 및 2 μL의 D2 (수용자) 표지된 항-포스포-ERK1/2 항체 (Cisbio)와 함

께 실온에서 암실에 밤새 인큐베이션되었다. 공여자 및 수용자가 매우 근접할 때, 레이저로 공여자를 여기시키면 수용자를 향한 형광 공명 에너지 전달 (FRET)이 촉발되고, 이는 차례로 655 nm 파장에서 형광을 발한다. FRET 신호는 PHERAstar FSX 판독기 (BMG Labtech)를 사용하여 측정하였다. IC50 결정은 Dotmatics를 사용하여 억제 퍼센트 곡선 대 억제제 농도의 로그를 맞춤으로써 수행되었다.

[1242] **KRAS G12D pERK 검정**

[1243] AsPC-1 세포주는 이 연구에서 사용되었다. 세포는 10% 태아 소 혈청 (Thermo Fisher), 50 단위/mL 페니실린 및 스트렙토마이신 (Thermo Fisher)으로 보충된 RPMI-1640에서 유지되었고 공기 중 5% CO_2의 가습된 분위기에서 37℃로 지속되었다. 세포는 구매된 원래 세포로부터 30회 통과 이내에 보관된 냉동된 스톡에서 복원되었다. 30000개 세포/웰은 96-웰 플레이트에 씨딩되었고 밤새 인큐베이션되었다. 세포는 10-점 희석 시리즈로 처리되었다. 최종 화합물 농도는 0 내지 10 μM이다. 2 시간 화합물 처리후, 세포는 용해되었고, 세포 용해물에서 pERK1/2(THR202/TYR204) 수준은 HTRF 키트 (Cisbio)에 의해 검출되었다. 간략히, 96-웰 플레이트의 각 웰로부터 총 16 μL의 세포 용해물은 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겨졌다. 각 웰로부터 용해물은 실온에서 암실에 밤새 2 μL의 Eu3+- 크립테이트 (공여자) 표지된 항-포스포-ERK1/2 및 2 μL의 D2 (수용자) 표지된 항-포스포-ERK1/2 항체 (Cisbio)와 인큐베이션되었다. 공여자 및 수용자가 바로 곁에 있는 경우, 레이저를 이용해 공여자의 여기는 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 수용자 쪽으로 촉발시키고, 이는 차례로 655 nm 파장에서 형광시킨다. FRET 신호는 PHERAstar FSX 판독기 (BMG Labtech)를 사용하여 측정되었다. IC_{50} 결정은 Dotmatics를 사용하여 퍼센트 억제의 곡선 대 억제제 농도의 로그를 맞춤으로써 수행되었다.

[1244] **KRAS G12D 단백질 제조 및 결정화**

[1245] **KRAS G12D 단백질 정제**

[1246] KRAS G12D 1-169aa는 pET28a 벡터에 클로닝되었다. 유전자는 N-말단 6Xhis-태그 및 Sumo 태그와 프레임내 배치되었다. 작제물을 BL21(DE3) 세포로 형질전환시켰다. 1-티오-β-D-갈락토피라노시드 (IPTG)를 최종 농도 200 uM까지 첨가한 후 16℃에서 밤새 인큐베이션하여, 세포가 OD_{600}이 0.6에 도달했을 때 단백질 발현이 유도되었다. 박테리아는 원심분리 (4000 rpm, 20 분, 4℃)에 의해 수확되었고, 1 리터 세포 페이스트는 EDTA-없는 프로테아제 억제제 칵테일 표 (Roche Diagnostics)의 2개 파일과 공급된 30 ml의 50 mM 트리스 pH 8.0, 300 mM NaCl, 20 mM 이미다졸, 5 mM $MgCl_2$에서 재현탁되었다. 단백질은 표준 프로토콜에 따라 His-트랩 HP 컬럼 (Cytiva)으로 정제되었다. N-말단 His-sumo 태그는 ULP1 프로테아로 밤새 소화에 의해 절단되었고, UPL1, His-sumo 태그는 His-트랩 HP 컬럼 (Cytiva)에 리로딩됨으로써 제거되었다. 단백질은 20 mM 트리스 pH 8.0, 100 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$로 평형화된 HiLoad 16/600 Superdex 75 pg (Cytiva)를 사용하여 겔 여과에 의해 추가로 정제되었다. 단백질 용액은 결정화 시험을 위하여 30-40 mg/ml로 농축되었다.

[1247] **KRAS G12D 결정화**

[1248] 작은 분자 억제제 공-결정이 있는 KRAS G12D는 점적 증기 확산을 사용하여 똑같은 부피의 결정화 완충액과 1 ul의 단백질 (40 mg/ml)을 혼합시킴으로써 20℃에서 성장되었다. 결정은 1.0 M LiCl, 0.1 M 시트르산 pH 5.0, 20 % PEG 6000을 함유하는 방울로 나타났다. 회절 데이터는 상하이 싱크로트론 방사선 시설(Shanghai Synchrotron Radiation Facility)에서 빔라인 BL10U2에서 수집되었다.

[1249] **상이한 종의 간 마이크로솜에서 대사적 안정성**

[1250] 간 마이크로솜은 NADPH와 먼저 혼합되어 0.5 mg/mL 및 1 mM, 각각의 마이크로솜 및 NADPH의 최종 농도를 수득하였다. 테스트 화합물은 1 μM의 최종 농도에서 인큐베이션 시스템에 첨가되었고 37℃에서 인큐베이션되었다. 인큐베이션은 시스템에 NADPH의 첨가에 의해 개시되었다. 20 μL의 분취액은 인큐베이션의 개시후 0, 15, 30, 45 및 60 분에 인큐베이션 시스템으로부터 채집되었다. 반응 용액은 분석적 IS와 차가운 아세토니트릴의 첨가에 의해 중단되었다. 샘플은 5 분 동안 4000 rpm에서 원심분리되었고 그 다음 LC-MS/MS에서 분석되었다.

[1251] 다양한 시점으로부터 샘플의 피크 면적은 추출된 이온 크로마토그램으로부터 결정되었고; 그 다음 대사적 안정성을 계산하기 위해 플롯팅되었다. 기울기 값, k는 모체 약물의 남아 있는 백분율 대 인큐베이션 시간 곡선의 자연 로그의 선형 회귀에 의해 결정되었다. 시험관내 반감기 (시험관내 $t_{1/2}$)는 기울기 값으로부터 결정되었다:

[1252] *시험관내* $t_{1/2} = -(0.693/k)$

[1253] 시험관내 $t_{1/2}$ (분 단위)의 시험관내 고유 청소 (시험관내 CL_{int} 단위, μL/분/mg 단백질 단위)로의 전환은 하기 방정식 (중복 결정의 평균)을 사용하여 실시되었다:

[1254] *시험관내* CL_{int} = (0.693/$t_{1/2}$) × (인큐베이션의 부피(μL)/단백질의 양(mg))

[1255] 대조군 화합물 (베라파밀)은 데이터 일관성을 보장하기 위해 검정에서 포함되었다. 음성 대조군 (동일한 실험적 설정 그러나 인큐베이션 시스템에서 NADPH 없음)은 화학물질 자체의 불안정성에서 비롯된 오해하는 인자를 제외하는데 사용되었다.

[1256] **인간 간 마이크로솜에서 CYP (시토크롬 P450) 효소 억제 검정**

[1257] 인큐베이션은 96-웰 플레이트에서 실시되었다. 1 μL의 테스트 화합물 작업 용액 또는 비히클은 CYP1A2 (40 μM 페나세틴), 2C9 (6 μM 디클로페낙), 2C19 (50 μM (S)-메페니토인), 2D6 (10 μM 덱스트로메토르판) 및 3A4 (1 μM 미다졸람 또는 50 μM 테스토스테론)의 기질로 강화된 179 μL의 인간 간 마이크로솜에 첨가되었다. 반응이 20 μL의 10 mM NADPH 용액의 첨가에 의해 시작되기 전에 인큐베이션 플레이트는 37℃에서 5 분 동안 수조에 사전-가온되었다. 반응은 37℃-수조에서 실시되었다.

[1258] 예정된 시점에서, 반응은 300 μL의 퀀칭 용액 (내부 표준이 있는 아세토니트릴)을 각 웰에 첨가함으로써 중단되었다. 샘플 플레이트는 1 분 동안 와동되었고 3000 g에서 10 분 동안 원심분리되었다. 100 μL의 상청액은 새로운 96-웰 플레이트로 옮겨졌고 그 다음 LC-MS/MS에 의한 분석을 위하여 100 μL 물과 혼합되었고 이어서 데이터 가공 (즉, 10 uM 또는 IC50 결정에서 퍼센트 억제)되었다.

[1259] **인간 간 마이크로솜에서 시간 의존적 시토크롬 P450 (CYP) 효소 억제 검정 (TDI)**

[1260] TDI 검정은 30 분 동안 37℃에서 1 mM NADPH의 존재 또는 부재 하에 10 uM 테스트 화합물 및 양성 대조군과 0.1 mg·mL-1 인간 간 마이크로솜의 사전-인큐베이션 ("불활성화 인큐베이션")을 포함한다. 사전-인큐베이션 기간 이후, 남아 있는 CYP 활성은 기질 (1A2, 40 μM 페나세틴; CYP2B6, 50 μM 부프로피온; CYP2C8, 5 μM 파클리탁셀; CYP2C9, 6 μM 디클로페낙; CYP2C19, 50 μM (S)-메페니토인; CYP2D6, 10 μM 덱스트로메토르판, CYP3A, 1 μM 미다졸람 또는 50 μM 테스토스테론) 및 NADPH를 사전-인큐베이션 혼합물에 후속적으로 첨가함으로써 결정되었고 "활성 인큐베이션"은 CYP1A2, 2B6, 2C19, 2D6에 대하여 또 다른 20 분, CYP2C8, CYP3A (테스토스테론)에 대하여 10 분, CYP2C9에 대하여 6 분 및 3A (미다졸람)에 대하여 5분 동안 실시되었다. 전체 반응은 내부 표준과 얼음-냉 아세토니트릴의 첨가에 의해 종료되고 그 다음 LC-MS/MS 분석을 위하여 원심분리한다.

[1261] **MDCKII-MDR1 세포 단층에서 양방향성 투과성 검정**

[1262] MDCKII-MDR1 세포는 세포 씨딩 배지에서 먼저 제조되었다. 50 μL의 배양된 세포 현탁액은 이전에 제조된 트랜스웰(Transwell) 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 플레이트를 4-8 일 동안 인큐베이션시킨다. 배지를 격일로 대체한다. 세포 단층의 무결성은 투과성 측정에 앞서 전기 저항 방법을 통해 평가되었다.

[1263] 정단에서 기저외측 방향으로 약물 전달 속도를 결정하기 위해. 125 μL의 테스트 화합물 작업 용액은 트랜스웰 삽입물 (정단 구획)에 첨가하고, 정단 구획에서 새로운 96-웰 플레이트로 즉시 50 μL 샘플 (D0 샘플)이 옮겨졌다. 기저외측에서 정단 방향으로 약물 수송의 속도를 결정하기 위해. 285 μL의 작업 용액의 화합물은 수용기 플레이트 웰 (기저외측 구획)에 첨가하고, 기저외측 구획에서 새로운 96-웰 플레이트로 즉시 50 μL 샘플 (D0 샘플)을 옮긴다. 플레이트는 37℃에서 2 시간 동안 인큐베이션된다. 수송 기간의 끝에, 정단 및 기저외측 웰에서 직접적으로 50 μL를 옮기고 새로운 플레이트로 옮긴다. 그 다음 내부 표준 (IS: 2 μM 케토프로펜, 200 nM 라베탈롤, 200 nM 카페인 및 100 nM 알프라졸람)을 함유하는 200 μL의 냉 아세토니트릴을 플레이트에 첨가한다. 5 분 동안 와동시킨다. 샘플은 3,220 g에서 20 분 동안 원심분리된다. 100 μL의 상청액 분취액은 100 μL 초-순수한 H2O에 의해 희석되고, 혼합물은 LC/MS/MS 분석에 사용된다. 전체 인큐베이션은 중복으로 수행된다. 겉보기 투과성 (Papp)은, 초당 센티미터의 단위로, 하기 방정식을 사용하여 MDCKII-MDR1 약물 수송 검정에 대하여 계산될 수 있다:

[1264] P_{app} = (V_A/*면적*×*시간*)×([*약물*]$_{수용자}$/[*약물*]$_{초기,공여자}$)

[1265] 식중 VA는 수용자 웰에서 (mL 단위로) 부피 (Ap→B1 플럭스의 경우 0.235 mL 및 B1→Ap 플럭스의 경우 0.075 mL)이고, 면적은 막의 표면적 (트랜스웰-96 웰 투과성 지지체의 경우 0.143 cm^2)이고, 시간은 초 단위로 총 수

송 시간이다.

[1266] 유출 비율은 하기 방정식을 사용하여 결정될 수 있다:

[1267] $유출\ 비율 = P_{app\ (B-A)}/P_{app\ (A-B)}$

[1268] 식중 $P_{app\ (B-A)}$는 기저외측에서 정단 방향으로 겉보기 투과성 계수를 나타내고, $P_{app\ (A-B)}$는 정단에서 기저외측 방향으로 겉보기 투과성 계수를 나타낸다.

[1269] 회수는 하기 방정식을 사용하여 결정될 수 있다:

[1270] $회수\% = (([약물]_{수용자} \times V_A + [약물]_{공여자} \times V_D)/([약물]_{초기,공여자} \times V_D)) \times 100$

[1271] 식중 V_A는 수용자 웰에서 (mL 단위로) 부피 (Ap→Bl 플럭스의 경우 0.235 mL 및 Bl→Ap 플럭스의 경우 0.075 mL)이고, V_D는 공여자 웰에서 (mL 단위로) 부피 (Ap→Bl 플럭스의 경우 0.075 mL 및 Bl→Ap 플럭스의 경우 0.235 mL)이다.

[1272] **상이한 종의 간세포에서 고유 청소**

[1273] 적절한 용매 (DMSO) 중 양성 대조군 및 테스트 화합물의 10 mM 스톡 용액을 제조한다. 37℃ 수조에서 인큐베이션 배지 (GlutaMAX로 보충된 윌리엄 E 배지)를 배치하고, 사용에 앞서 적어도 15 분 동안 가온시킨다. 별도 원뿔형 튜브에서, 198 μL의 50% 아세토니트릴/50% 물 및 2 μL의 10 mM 스톡을 조합함으로써 10 mM 테스트 화합물 및 양성 대조군을 100 μM로 희석한다. 198 μL의 저온보존된 간세포 (0.5×10^6 생존가능한 세포/mL)를 96 - 웰 비 - 코팅된 플레이트에 피펫팅하였다. 2 μL의 100 μM 테스트 화합물 또는 양성 대조군을 96 - 웰 비 - 코팅된 플레이트의 각각의 웰에 피펫팅하여 반응을 시작한다. 테스트 화합물 또는 대조군 화합물의 최종 농도는 1 μM이다. 플레이트를 인큐베이터에 되돌리고 궤도 진탕기에 배치한다. 0, 15, 30, 60, 90 및 120 분의 시점에 25 μL 분취액에서 웰 내용물을 제거한다. 분취액은 그 다음 IS (2 μM 케토프로펜, 200 nM 라베탈롤, 200 nM 카페인 및 100 nM 알프라졸람)가 있는 6 부피 (150 μL)의 냉 아세토니트릴과 혼합되어 반응을 종료한다. 30 분 동안 3,220 g에서 원심분리한다. 100 μL의 상청액의 분취액은 LC/MS/MS 분석에 사용될 것이다. 상청액은 LC-MS 신호 반응 및 피크 형상에 따라 초순수로 희석될 수 있다. 전체 인큐베이션은 중복으로 수행될 것이다.

[1274] 전체 계산은 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 실시된다. 피크 면적은 추출된 이온 크로마토그램으로부터 결정된다. 퍼센트 모체 소멸 대 시간 곡선의 회귀 분석에 의해 모체 화합물의 시험관내 반감기 ($t_{1/2}$)를 결정한다.

[1275] *시험관내* 반감기 (*시험관내* $t_{1/2}$)는 기울기 값으로부터 결정된다:

[1276] $시험관내\ t_{1/2} = 0.693/k$

[1277] *시험관내* $t_{1/2}$ (분 단위)의 *시험관내* 고유 청소 (*시험관내* CL_{int} 단위, μL/분/10^6 세포 단위)로의 전환은 하기 방정식을 사용하여 실시된다:

[1278] $시험관내\ CL_{int} = kV/N$

[1279] V = 인큐베이션 부피 (0.2 mL); N = 간세포의 수/웰 (0.1×10^6 세포).

[1280] **마우스 및 랫트 PK 연구**

[1281] 화합물의 약동학은 정맥내 및 경구 투여를 통해 수컷 CD-1 마우스 또는 SD-JVC 랫트에서 평가되었다. 정맥내 투여 연구를 위하여, 테스트 화합물은 DMA:30%Solutol HS 15(w/v): 식염수 (20:20:60, 부피 기준)에 용해되었고 꼬리 정맥을 통해 1 mg/kg 용량으로 주사되었다. 경구 투여 연구를 위하여, 테스트 화합물은 0.5%MC 또는 PEG400/Phosal 50 PG/EtOH (30/60/10, 부피 기준)로 용해되었고 위관영양에 의해 10 mg/kg 또는 30 mg/kg으로 마우스에게 투여되었다. 동물은 체중에 따라 그룹화 및 치료될 것이다. (투여 후 5 (IV 만), 15, 및 30 분 및 1, 2, 4, 8 및 24 시간) 용량화 후 시점에, 랫트 혈액 샘플은 JVC로부터 수집될 것이고, 마우스는 이소플루란에 의해 마취될 것이고 혈액 샘플은 안와 채혈로부터 수집될 것이다. 혈액 샘플은 1.5 mL EDTA.K2 코팅된 EP 튜브에 수집될 것이다. 대략 50 μL 혈액 (마우스) 및 150 μL 혈액 (랫트)은 각 시점에 수집되었고 얼음 위에 배치되었고, 그 다음 5600 rpm에서 7 분 4℃에 원심분리하여 혈장을 수득한다. 혈장은 새로운 튜브로 옮겨질 것이고

-20℃ 또는 드라이 아이스에서 일시적으로 보관될 것이다. 샘플은 *생체외* PK 검정까지 -80℃에서 보관될 것이다.

[1282] 혈장 농도는 하기 샘플 가공 방법 및 측정 조건을 통해 결정되었다. 10 μL 샘플의 분취액은 ACN 중 200 μL IS (테르페나딘, 5 ng/mL)과 첨가되었다. 혼합물은 1 분 동안 와동되었고, 4000 rpm에서 10 분 동안 4℃에 원심분리되었다. 80 μL 상청액의 분취액은 80 μL 물로 희석되었고, 혼합된 샘플은 분석을 위하여 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분광분석법 (LC-MS/MS, Triple Quad 5500)에 주사되었다. 주사된 샘플 양: 2 μL. 모니터: MRM; 컬럼: Advanced Materials Technology, HALO AQ-C18 2.7μm 90Å, 50*2.1 mm; 컬럼 온도: 40℃; 이동상 A: H2O-0.1%FA, 이동상 B: ACN-0.1%FA, 구배 프로그램: 15%B-15%B (0 분-0.3 분), 15%B-90%B (0.3 분-1.0 분), 90%B-90%B (1.0 분-1.8 분), 90%B-30%B (1.8 분-2.0 분), 30%B-30%B (2.0 분-2.5 분).

[1283] **SW1990 PD 연구:**

[1284] 암컷 NCG 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 5 × 10^6 SW1990 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 350-450 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클의 단일 용량을 받을 것이다. 혈장은 0.5, 2, 4, 및 7 시간에 수집되었고, 종양은 용량화 후 7 시간에 수집되어 노출 수준을 결정하였다. 종양 단편은 액체 질소로 균질화 튜브에서 순간 냉동되었고 사용 전에 신선한 프로테아제 및 포스파타제 억제제가 첨가된 T-PER 조직 단백질 추출 완충액으로 균질화되었다. 종양 용해물은 그 다음 ERK1/2 인산화에 대하여 분석되었다.

[1285] **SW1990 효능 연구:**

[1286] 암컷 NCG 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 5 × 10^6 SW1990 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 150-250 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg BID)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클을 받을 것이다. 동물은 날마다 모니터링되었고, 종양 부피는 캘리퍼를 사용하여 2 차원으로 주마다 2회 결정되었고, 다음 식을 사용하여 mm^3 단위로 표현되었다: $V = 0.5(a \times b^2)$ 식중 a 및 b는 각각, 종양의 장 및 단 직경이다. 부분적 회귀 (PR)는 3회 연속 측정에서 용량화의 첫째날에서 시작 종양 부피의 50%보다 작은 종양 부피로서 정의되었고, 완전 회귀 (CR)는 3회 연속 측정에서 14 mm^3 미만 종양 부피로서 정의되었다. 데이터는 평균 종양 부피 ± 평균의 표준 오차 (SEM)로서 제시된다. 종양 성장 억제 (TGI)는 하기 식을 사용하여 계산된다:

$$\text{성장 억제 \%} = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(\text{치료된 } t) - (\text{치료된 } to)}{(\text{위약 } t) - (\text{위약 } to)}\right)\right)$$

[1287]

[1288] 치료된 t = 시간 t에서 치료된 종양 부피

[1289] 치료된 t_0 = 시간 0에서 치료된 종양 부피

[1290] 위약 t = 시간 t에서 위약 종양 부피

[1291] 위약 t_0 = 시간 0에서 위약 종양 부피

[1292] **SW620 PD 연구:**

[1293] 암컷 NOD/SCID 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 5 × 10^6 SW620 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 350-450 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클의 단일 용량을 받을 것이다. 혈장은 0.5, 2, 4, 및 8 시간에 수집되었고, 종양은 용량화 후 4 및 8 시간에 수집되어 노출 수준을 결정하였다. 종양 단편은 액체 질소로 균질화 튜브에서 순간 냉동되었고 사용 전에 신선한 프로테아제 및 포스파타제 억제제가 첨가된 T-PER 조직 단백질 추출 완충액으로 균질

화되었다. 종양 용해물은 그 다음 ERK1/2 인산화에 대하여 분석되었다.

[1294] **SW620 효능 연구:**

[1295] 암컷 NOD/SCID 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 5 × 10^6 SW620 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 150-250 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg BID)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클을 받을 것이다. 동물은 날마다 모니터링되었고, 종양 부피는 캘리퍼를 사용하여 2 차원으로 주마다 2회 결정되었고, 다음 식을 사용하여 mm^3 단위로 표현되었다: V = 0.5(a × b^2) 식중 a 및 b는 각각, 종양의 장 및 단 직경이다. 부분적 회귀 (PR)는 3회 연속 측정에서 용량화의 첫째날에서 시작 종양 부피의 50%보다 작은 종양 부피로서 정의되었고, 완전 회귀 (CR)는 3회 연속 측정에서 14 mm^3 미만 종양 부피로서 정의되었다. 데이터는 평균 종양 부피 ± 평균의 표준 오차 (SEM)로서 제시된다. 종양 성장 억제 (TGI)는 하기 식을 사용하여 계산된다:

$$\text{성장 억제 \%} = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(\text{치료된 } t) - (\text{치료된 } to)}{(\text{위약 } t) - (\text{위약 } to)}\right)\right)$$

[1296]

[1297] 치료된 t = 시간 t에서 치료된 종양 부피

[1298] 치료된 t_0 = 시간 0에서 치료된 종양 부피

[1299] 위약 t = 시간 t에서 위약 종양 부피

[1300] 위약 t_0 = 시간 0에서 위약 종양 부피

[1301] **RKN PD 연구:**

[1302] 암컷 NOD/SCID 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 5 × 10^6 RKN 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 350-450 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클의 단일 용량을 받을 것이다. 혈장은 0.5, 2, 4, 및 8 시간에 수집되었고, 종양은 용량화 후 4 및 8 시간에 수집되어 노출 수준을 결정하였다. 종양 단편은 액체 질소로 균질화 튜브에서 순간 냉동되었고 사용 전에 신선한 프로테아제 및 포스파타제 억제제가 첨가된 T-PER 조직 단백질 추출 완충액으로 균질화되었다. 종양 용해물은 그 다음 ERK1/2 인산화에 대하여 분석되었다.

[1303] **SW620 효능 연구:**

[1304] 암컷 NOD/SCID 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 5 × 10^6 RKN 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 150-250 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg BID)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클을 받을 것이다. 동물은 날마다 모니터링되었고, 종양 부피는 캘리퍼를 사용하여 2 차원으로 주마다 2회 결정되었고, 다음 식을 사용하여 mm^3 단위로 표현되었다: V = 0.5(a × b^2) 식중 a 및 b는 각각, 종양의 장 및 단 직경이다. 부분적 회귀 (PR)는 3회 연속 측정에서 용량화의 첫째날에서 시작 종양 부피의 50%보다 작은 종양 부피로서 정의되었고, 완전 회귀 (CR)는 3회 연속 측정에서 14 mm^3 미만 종양 부피로서 정의되었다. 데이터는 평균 종양 부피 ± 평균의 표준 오차 (SEM)로서 제시된다. 종양 성장 억제 (TGI)는 하기 식을 사용하여 계산된다:

$$\text{성장 억제 \%} = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(\text{치료된 } t) - (\text{치료된 } to)}{(\text{위약 } t) - (\text{위약 } to)}\right)\right)$$

[1305]

[1306] 치료된 t = 시간 t에서 치료된 종양 부피

[1307] 치료된 t_0 = 시간 0에서 치료된 종양 부피

[1308] 위약 t = 시간 t에서 위약 종양 부피

[1309] 위약 t_0 = 시간 0에서 위약 종양 부피

[1310] **AsPC-1 PD 연구:**

[1311] 암컷 BALB/c 누드 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 3 × 10^6 AsPC-1 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 350-450 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클의 단일 용량을 받을 것이다. 혈장은 0.5, 2, 4, 및 8 시간에 수집되었고, 종양은 용량화 후 4 및 8 시간에 수집되어 노출 수준을 결정하였다. 종양 단편은 액체 질소로 균질화 튜브에서 순간 냉동되었고 사용 전에 신선한 프로테아제 및 포스파타제 억제제가 첨가된 T-PER 조직 단백질 추출 완충액으로 균질화되었다. 종양 용해물은 그 다음 ERK1/2 인산화에 대하여 분석되었다.

[1312] **AsC-1 효능 연구:**

[1313] 암컷 BALB/c 누드 마우스는 오른쪽 옆구리에서 200 μL PBS/마트리젤당 3 × 10^6 AsPC-1 세포로 피하로 이식되었다. 접종 후, 종양이 크기가 대략 150-250 mm^3의 평균 부피에 도달했을 때, 마우스를 치료 그룹으로 랜덤화하였다. 랜덤화된 마우스는 경구 투여에 의해 다양한 용량 (예를 들어 30 또는 100 mg/kg BID)에서 0.5% MC 또는 테스트 화합물로 이루어지는 비히클을 받을 것이다. 동물은 날마다 모니터링되었고, 종양 부피는 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 주마다 2회 결정되었고, 다음 식을 사용하여 mm^3 단위로 표현되었다: $V = 0.5(a \times b^2)$ 식중 a 및 b는 각각, 종양의 장 및 단 직경이다. 부분적 회귀 (PR)는 3회 연속 측정에서 용량화의 첫째날에서 시작 종양 부피의 50%보다 작은 종양 부피로서 정의되었고, 완전 회귀 (CR)는 3회 연속 측정에서 14 mm^3 미만 종양 부피로서 정의되었다. 데이터는 평균 종양 부피 ± 평균의 표준 오차 (SEM)로서 제시된다. 종양 성장 억제 (TGI)는 하기 식을 사용하여 계산된다:

$$\text{성장 억제 \%} = 100 \times \left(1 - \left(\frac{(\text{치료된 } t) - (\text{치료된 } to)}{(\text{위약 } t) - (\text{위약 } to)}\right)\right)$$

[1314]

[1315] 치료된 t = 시간 t에서 치료된 종양 부피

[1316] 치료된 t_0 = 시간 0에서 치료된 종양 부피

[1317] 위약 t = 시간 t에서 위약 종양 부피

[1318] 위약 t_0 = 시간 0에서 위약 종양 부피

[1319] **hERG 검정**

[1320] hERG (인간 에테르-à-고-고-관련된 유전자)는 심장 활동 전위의 재분극화에 기여하는 신속하게 활성화하는 칼륨 채널 (I_{Kr})을 인코딩한다. hERG 채널의 차단은 긴 QT 증후군으로서 알려진 심전도에서 QT 연장으로 이어질 수 있다. 약물-유도된 지연된 심실 재분극화는 일부 경우에 치명적인 부정맥-꼬임성 정단 심실 빈맥을 촉발할 수 있다. 선도 약물 화합물의 약 25-40%는 다양한 정도의 hERG 의존적 잠재적 위험을 보여주고, 많은 약물은 QT 간격

연장의 위험으로 인해 시장에서 철수된다.

[1321] hERG 전류를 테스트하기 전에, 바탕 대조군은 적절한 부피의 세포외 용액으로 희석되어 대조군 작업 용액을 만들 것이다. 양성 대조군 및 시험 물품 스톡 용액은 -20℃로부터 채집될 것이고, 해동될 것이고, 적절한 부피의 세포외 용액으로 희석되어 작업 용액을 만들 것이다.

[1322] 가장 높은 농도에서 시험 물품을 위한 작업 용액은 스톡 용액으로부터 세포외 용액으로 희석될 것이거나 스톡 용액은 DMSO로 먼저 희석되어야 한다. 시험 물품의 다른 테스트 농도를 위하여, 일련의 희석액은 DMSO를 사용하여 만들어질 것이고 그 다음 세포외 용액을 이용해 작업 용액으로 제조될 것이다. 최종 작업 용액에서 DMSO 농도는 0.3%일 것이다. 구체적 제조 정보는 화합물 작업-용액 제조 형태로 기록될 것이다. 최종적으로, 시험 물품의 작업 용액 전체는 패치 클램프 실험을 수행하기 전에 20 분 동안 초음파처리될 것이다.

[1323] 바탕 대조군 (DMSO) 스톡 용액은 실온에서 유지될 것이다. 바탕 대조군 작업 용액은 시험 일에 제조될 것이고 실온에서 유지될 것이다. 양성 대조군 스톡 용액 및 시험 물품 스톡 용액은 -20℃에서 유지될 것이다. 양성 대조군 및 시험 물품 작업 용액은 시험 일에 제조될 것이고 실온에서 유지될 것이다.

[1324] 시험 물품 농도는 30, 10, 3, 1 및 0.3 μM로 자동적으로 설정될 것이다. 바탕 대조군은 0.3% DMSO일 것이고, 양성 대조군 (시사프리드) 농도는 1000, 100, 10, 1, 0.1 nM일 것이다.

[1325] 자동화된 패치 클램프 시스템 QPatch 48X (Sophion)는 이 연구에서 전기생리학적 기록에 사용될 것이다.

[1326] 제조된 세포를 Qpatch 작업 평면의 원심분리기에 놓고, 세포를 여러 번의 원심분리/현탁시간으로 세척하고, 세포 배양 배지를 세포외 용액으로 대체한다. MTP-96 플레이트를 꺼내 MTP 소스 위치에 놓는다. QPlate 칩을 꺼내 Qplate 소스 위치에 놓는다. 바코드 판독기는 MTP-96 보드 및 QPlate 칩의 바코드를 스캔하고 그리퍼 아암은 측정 위치로 이들을 잡는다. 식염수 저장소로부터의 세포내 및 세포외 용액은 QPlate 칩의 세포내 식염수 웰, 세포 및 화합물 웰에 첨가될 것이다. 측정을 위해, QPlate의 모든 측정 지점은 초기 품질 관리 하에 있을 것이다. 품질 관리 공정은 원심분리기의 세포 용기로부터 세포 현탁액을 흡입하는 단계, 압력 제어기에 의해 칩 홀 상에 세포를 위치시키는 단계, 고-저항 밀봉을 확립하는 단계, 및 전체 세포 기록 모드를 형성하는 단계를 포함한다. 일단 안정적 제어 전류 기준선이 얻어지면, 시험 물품은 농도 순서대로 MTP-96 플레이트로부터 순차적인 흡입에 의해 세포에 적용될 것이다. hERG 전류는 -80 mV의 유지 전위에서 전체 세포 패치 클램프 기술을 사용하여 기록된 다음, 0.5 초 동안 -50 mV로 탈분극되어 누설 전류를 테스트할 것이다. 그런 다음 전압은 2.5 초 동안 30 mV로 탈분극된다. 피크 테일 전류는 4 초 동안 -50 mV로 재분극화 펄스에 의해 유도될 것이다. 이 프로토콜은 10 초 간격으로 반복되어 hERG 꼬리 전류에서 시험 물품의 영향을 관찰한다. 데이터는 QPatch 스크리닝 스테이션에 의해 수집되고 QPatch 데이터베이스 서버에 저장될 것이다.

[1327] 실험에서, 각 약물 농도는 적어도 5 분의 기록 기간 동안 2회 적용될 것이다. 대조군 및 테스트 용액은 낮은 농도에서 높은 농도까지 순차적으로 세포에 적용될 것이다. 화합물 없이 세포외 용액에서 검출된 각 세포의 전류는 이의 자체 바탕 대조군으로서 사용될 것이다.

[1328] IC_{50} 값은 계산될 것이고, 용량-반응 곡선은 위에 비-선형 회귀 방정식을 사용하여 맞춤화될 것이고, 여기에서 IC_{50}은 절반 최대 억제성 농도이다. IC_{50} 계산 및 곡선-맞춤화는 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행될 것이다.

[1329] **활성 표**

[1330] 표 4 및 5에서 화합물의 각각은 본원에 제공된 생화학적 검정들 중 하나 이상에서 테스트되었고 거기에 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

표 4

실시예 번호	$KRAS^{WT}$ 프로브 변위 검정 IC50 (nM)	$KRAS^{G12V}$ 프로브 변위 검정 IC50 (nM)	SW620 pERK IC_{50} (nM)
실시예 1	11	3.2	624
실시예 2	4.0	3.6	255
실시예 3	29	15	402
실시예 4	7.3	8.1	549
실시예 5	1.3	0.87	288
실시예 6	5.0	1.8	63
실시예 7	5.1	2.5	586
실시예 8	16	9.9	716
실시예 9	10	5.2	249
실시예 10	3.0	1.4	103
실시예 11	16	16	624
실시예 12	4.2	3.2	152
실시예 13	1.5	1.4	141
실시예 14	30	13	414
실시예 15	13	8.6	371
실시예 16	2.6	1.4	50
실시예 18	1.3	0.84	55
실시예 19	0.66	0.65	22
실시예 21	3.4	1.7	26
실시예 22	12	6.8	303
실시예 23	18	9.2	338
실시예 24	4.2	2.6	95
실시예 26	1.3	0.79	32
실시예 28	3.2	2.5	206
실시예 29	1.7	0.95	56
실시예 30	1.1	0.63	13
실시예 31	0.8	0.51	32
실시예 32	11	3.4	133
실시예 33	0.53	0.39	17
실시예 34	1.0	0.59	13
실시예 35	0.76	0.47	26
실시예 45	4.6	2.7	82
실시예 46	0.58	0.48	37
실시예 47	0.84	0.61	73
실시예 49	0.57	0.54	8.4
실시예 50	0.61	0.61	28

[1331]

실시예 51	0.67	0.5	9.3
실시예 52	8.1	6.5	158
실시예 53	1.9	0.63	26
실시예 54	3.4	1.7	51
실시예 55	0.87	0.57	41
실시예 56	2.0	1.2	33
실시예 57	2.4	0.83	41
실시예 58	0.63	0.49	29
실시예 59	0.58	0.42	7.3
실시예 60	1.6	0.63	20
실시예 61	0.81	0.8	22
실시예 62	0.54	0.25	5.5
실시예 63	2.7	1.1	25
실시예 64	0.23	0.25	6.4
실시예 65	0.61	0.47	8.9
실시예 66	0.58	0.47	5.8
실시예 67	0.87	0.65	12
실시예 68 이성질체 1	0.93	1.8	51
실시예 68 이성질체 2	0.69	0.51	1.4

[1332]

표 5

실시예 번호	$KRAS^{WT}$ 프로브 변위 검정 IC50 (nM)	$KRAS^{G12D}$ 프로브 변위 검정 IC50 (nM)	AsPC-1 pERK IC_{50} (nM)
실시예 2	4.0	6.2	594
실시예 10	3.0	1.1	123
실시예 17	188	9.6	
실시예 20	13	0.43	1010
실시예 27	2.9	0.95	836
실시예 30	1.0	0.31	11
실시예 31	0.8	0.43	40
실시예 34	1.0	0.59	25
실시예 35	0.76	0.33	22
실시예 36	30	1.1	2165
실시예 37	8.7	2.3	639
실시예 38	10	0.38	102
실시예 39	170	3.9	1782
실시예 40	166	7.6	2004
실시예 41	270	34	
실시예 42	1.4	0.17	141
실시예 43	2.1	0.73	92
실시예 44	3.4	0.65	184
실시예 48	28	20	3383
실시예 49	0.57	0.27	7.6
실시예 51	0.67	0.28	30
실시예 59	0.58	0.32	16
실시예 61	0.81	0.57	23
실시예 62	0.54	0.23	12
실시예 64	0.23	0.10	7.9
실시예 65	0.61	0.27	17
실시예 68 이성질체 2	0.69	0.14	6.9

[1333]

[1334] 표 4-5에서 데이터에 의해 증명된 바와 같이, 본 발명자는 놀랍게도 그리고 의외로 표 4-5에 예시적 화합물이 KRAS G12D 및/또는 G12V의 활성을 조절하거나 억제함을 알아내었다.

[1335] 다수의 참조문헌은 인용되었고, 이의 개시내용은 이들 전체가 참조로 본원에 편입된다.