



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월27일

(11) 등록번호 10-2698608

(24) 등록일자 2024년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01) C07D 513/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)

A61K 31/53 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7035641

(22) 출원일자(국제) 2020년03월30일

심사청구일자 2021년11월01일

(85) 번역문제출일자 2021년11월01일

(65) 공개번호 10-2021-0146389

(43) 공개일자 2021년12월03일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/053019

(87) 국제공개번호 WO 2020/201991

국제공개일자 2020년10월08일

(30) 우선권주장

62/828,356 2019년04월02일 미국(US)

62/992,558 2020년03월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02015107494 A1*

W02018172984 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

어레이 바이오파마 인크.

미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200

(72) 발명자

블레이크 제임스 에프

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200

어레이 바이오파마 인크.

보이스 마크 로렌스

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200

어레이 바이오파마 인크.

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 11 항

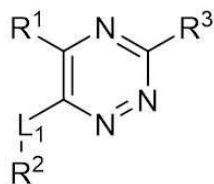
심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 단백질 티로신 포스파타제 억제제

(57) 요약

과증식성 질환의 치료에 유용한 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 염이 제시된다. 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 염을 포유동물 세포에서의 장애 또는 관련된 병리학적 병태의 생체외, 제자리(in situ) 또는 생체내 진단, 예방 또는 치료에 사용하는 방법이 개시된다:

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 513/10 (2013.01)

(72) 발명자

치카렐리 마크 조셉

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

쿡 아담 더블유

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

엘사예드 모하메드 에스 에이

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

펠 제이 브래드포드

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

피셔 존 피

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

힌클린 로널드 제이

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

지양 유통

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

맥널티 오렌 티

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

메지아 마케도니오 제이

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

로드리게즈 마타 이

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

웡 크리스티나 이

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 어레이 바이오파마 인크.

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

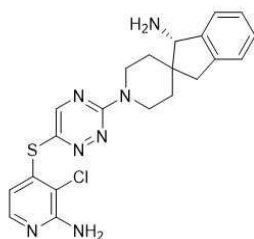
청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10



화합물 , 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제10항에 따른 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염; 및
하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제
를 포함하는 과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

제10항에 있어서,
약제로서 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제10항에 있어서,
치료에 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제10항에 있어서,
과증식성 질병의 치료에 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

단리된 세포에서 SHP2 단백질 티로신 포스파타제 활성을 억제하는 시험관내 방법으로서,
상기 세포를 제10항에 따른 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로 처리함을 포함
하는, 방법.

청구항 20

삭제

청구항 21

제10항에 따른 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 과증식성 질병을 치
료하거나 이의 중증도를 완화시키기 위한 약학 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,
과증식성 질병이 흑색종, 연소형 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈
병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물증(예컨대 진성 다
혈구증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증), 유방암, 폐암, 간암, 대장암, 식도암, 위암, 두경부 편평세
포 암종, 교모세포종, 퇴행성 거대세포 림프종, 갑상선 암종 및 스피트조이드 신생물증(spitzoid neoplasm)으로
이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서,
과증식성 질병이 신경섬유종증 및 누란 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서,

상기 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이, 과증식성 질병을 치료 또는 완화시키기 위해 사용되는 하나 이상의 다른 화학요법제와 동반-투여되는, 약학 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

다른 화학요법제가 트라메티닙(trametinib), 비니메티닙(binimetinib), 셀루메티닙(selumetinib), 코비메티닙(cobimetinib), 엔코라페닙(encorafenib), 베무라페닙(vemurafenib), 다브라페닙(dabrafenib), 로를라티닙(lorlatinib), 크리조티닙(crizotinib), 세리티닙(ceritinib), 알렉티닙(allectinib) 및 브리가티닙(brigatinib)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SHP2를 억제하는 화합물에 관한 것이고, 과증식성 및 신생물성 질환의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명은 암 또는 과증식성 질환을 본 발명의 화합물로 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] SHP2는 PTPN11 유전자에 의해 암호화되는 Src 상동성 2(SH2) 도메인을 함유하는 단백질 티로신 포스파타제(PTP)이다. SHP2는 증식, 분화, 세포 주기의 유지보수 및 이동을 비롯한 다수의 세포 기능에 기여한다. SHP2는 폭 넓은 수용체 티로신 키나제 및 기타 신호 변환인자(transducer)의 암 생물학적 다운스트림의 주요 신호전달 캐스캐이드인 Ras/ERK1/2 경로의 완전한 활성화에 필요하다. 또한, SHP2는 PI3K/AKT, JAK/STAT, JNK 및 NF-κB 신호전달을 촉진하는 것으로 제시된 바 있는데, 이는 인체의 다양한 암하고도 관련되어 있다. 문헌[Frankson, Rochelle, *et al.* "Therapeutic Targeting of Oncogenic Tyrosine Phosphatases." *Cancer Research*. Vol. 77, No. 21 (2017): pp. 5701-5705]; 문헌[Fedele, Carmine, *et al.* "SHP2 Inhibition Prevents Adaptive Resistance to MEK inhibitors in Multiple Cancer Models." *Cancer Discovery*. Vol. 8, No. 10 (2018): pp. 1237-49]; 및 문헌[Nichols, Robert J., *et al.* "Efficacy of SHP2 phosphatase inhibition in cancers with nucleotide-cycling oncogenic RAS, RAS-GTP dependent oncogenic BRAF and NF1 loss." bioRxiv 188730; doi: <https://doi.org/10.1101/188730>]을 참고한다.

[0003] 따라서, SHP2의 소분자 억제제는 다양한 암, 예컨대 흑색종, 연소형 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물증(예컨대 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증), 유방암, 폐암, 간암, 대장암, 식도암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 교모세포종, 퇴행성 거대세포 림프종, 갑상선 암종 및 스피트조이드 신생물증(spitzoid neoplasm), 및 신경섬유종증 및 누난 증후군을 치료하는데 유용할 것이다.

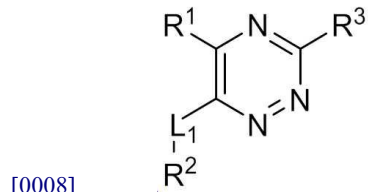
[0004] SHP2 억제제는 공지되어 있고, 예컨대 WO 2015/107493; WO 2015/107494; WO 2015/107495; WO 2016/203404; WO 2016/203405; WO 2016/203406; WO 2017/210134; WO 2017/211303; WO 2017/216706; WO 2018/013597; WO 2018/057884; WO 2018/081091; WO 2018/136264; WO 2018/136265; WO 2018/172984; 및 WO 2019/051469를 참고한다. 그러나, 화합물을 승인된 의약으로 개발하는데 어려움이 있음이 주지되어 있다(문헌[DiMasi, Joseph A. "Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States." *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 58, no. 1 (1995): pp. 1-14]; 및 문헌[Scannell, JW, Bosley J. "When Quality Beats Quantity: Decision Theory, Drug Discovery, and the Reproducibility Crisis." *PloS ONE* 11(2) (2016): e0147215. doi: 10.1371/journal.pone.0147215] 참고).

발명의 내용

[0005] 암 및 과증식성 병태에 사용될 수 있는 새롭고 신규한 치료제에 대한 필요가 계속되고 있다. 신규한 약학 화합물의 설계 및 개발이 필수적이다.

[0006] 보다 구체적으로는, 하나의 양상은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 제시한다:

[0007] [화학식 I]



[0009] 상기 식에서, L_1 , R^1 , R^2 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0010] 또다른 양상은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 과증식성 장애를 치료하는 방법을 제시한다. 상기 화합물은 단독투여되거나 하나 이상의 기타 과증식-방지 화합물 또는 화학요법 화합물과 동반투여될 수 있다.

[0011] 또다른 양상은 SHP2 키나제 활성을 약화시키거나 제거하는 효과량으로 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로 세포를 치료하는 단계를 포함하는 상기 세포에서 SHP2 단백질 티로신 포스파타제를 억제하는 방법을 제시한다.

[0012] 또다른 양상은 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 SHP2에 의해 조절되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제시한다. 상기 질환 및 장애의 예는 비한정적으로 과증식성 장애, 예컨대 암을 포함한다.

[0013] 또다른 양상은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 단독으로 또는 항암 특성을 갖는 하나 이상의 추가 화합물과의 조합으로 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제시한다.

[0014] 또다른 양상은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 포유동물에서 과증식성 질환을 치료하는 방법을 제시한다.

[0015] 또다른 양상은 과증식성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다.

[0016] 또다른 양상은 과증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 제시한다.

[0017] 또다른 양상은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제시한다.

[0018] 또다른 양상은 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 중간체를 제시한다. 상기 화학식의 특정 화합물은 상기 화학식의 다른 화합물을 위한 중간체로서 사용될 수 있다.

[0019] 또다른 양상은 본원에 기재된 화합물의 제조 방법, 분리 방법 및 정제 방법을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이후로 특정 양태가 구체적으로 언급될 것이고, 이의 예는 동반되는 구조 및 화학식에 예시된다. 열거된 양태가 기재될 것이고, 이러한 양태가 본 발명에 한정되도록 의도되지 않음이 이해될 것이다. 반면, 본 발명은 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 범주 내에 포함되는 모든 대체물, 변형물 및 등가물을 포괄하도록 의도된 것이다. 당업자는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 본원에 기재된 것과 유사 또는 등가인 다수의 방법 및 물질을 인지할 것이다. 본 발명은 기재된 방법 및 물질에 결코 한정되지 않는다. 하나 이상의 혼입되는 문헌 및 유사물이 정의된 용어, 용어의 용법 또는 기재된 기법 등을 비롯한 본원과 상이하거나 상충하는 경우, 본원의 것이 적용된다.

[0021] 정의

[0022] 본원에 사용된 단수의 실체는 하나 이상의 실체를 지칭하는데, 예컨대 화합물은 하나 이상의 화합물 또는 적어

도 하나의 화합물을 지칭한다. 따라서, 단수형 용어, 및 "하나 이상의" 및 "적어도 하나의"로 수식되는 상기 용어는 본원에서 상호대체가능하게 사용된다.

[0023] 어구 "본원에 정의된"은 발명의 설명 또는 청구범위에 제시된 각각의 군에 대한 광의의 정의를 지칭한다. 하기 제시되는 모든 기타 양태에서, 각각의 양태에 존재할 수 있는 명확히 정의되지 않은 치환기는 발명의 설명에 제시된 광의의 정의를 적용한다.

[0024] 본원에서 전환어구 또는 청구범위 본문에 사용된 용어 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방-종결(open-ended) 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 즉, 상기 용어는 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 이해되어야 한다. 방법의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 상기 방법이 제시된 단계들을 적어도 포함하되 추가적인 단계들을 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물 또는 조성물의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 상기 화합물 또는 조성물이 제시된 특징부 또는 성분들을 적어도 포함하되, 추가 특징부 또는 성분들도 포함할 수 있음을 의미한다. 또한, 용어 "포함한다" 및 "비롯한(포함하는)"은 발명의 설명 및 하기 청구범위에 사용될 때, 언급된 특징부, 정수, 성분 또는 단계의 존재를 특징하는 것으로 의도된 것이되, 하나 이상의 다른 특징부, 정수, 성분, 단계 또는 군의 존재 또는 추가를 금하지는 않는다.

[0025] 본원에서 용어 "독립적으로"는 동일한 화합물 내에서 동일하거나 상이한 정의를 갖는 변수의 존재 또는 부재와 상관 없이 변수가 임의의 한 경우에 적용됨을 나타내도록 사용된다. 따라서, R"이 2회 나타나고 "독립적으로 탄소 또는 질소"로서 정의되는 화합물에서, R" 둘다는 탄소일 수 있거나, R" 둘다는 질소일 수 있거나, R" 중 하나는 탄소 다른 하나는 질소일 수 있다.

[0026] 임의의 변수(예컨대 R^1 , R^{4a} , Ar, X_1 또는 Het)이 본 발명에서 사용되거나 청구되는 화합물을 묘사하고 설명하는 임의의 잔기 또는 화합물에서 1회 초과로 사용될 때, 각각의 경우에서 이의 정의는 매번의 다른 경우에서 이의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 화합물이 안정한 화합물을 야기하는 경우에만 허용가능하다.

[0027] 본원에 사용된 용어 "임의적인" 또는 "임의적으로"는 후속으로 기재되는 경우 또는 상황이 일어날 수 있되 필연적으로 일어나지는 않음을 의미하고, 이러한 기재는 상기 경우 또는 상황이 일어나지 않는 경우도 포함한다. 예컨대, "임의적으로 치환된"은 임의적으로 치환된 잔기가 수소 또는 치환기를 혼입할 수 있음을 의미한다.

[0028] 본원에서 용어 "약"은 대략, 근처, 어렵잡아 또는 근사를 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 결부되어 사용될 때, 이는 제시되는 수치 값의 상한 및 하한에 이르는 범위가 되도록 수식한다. 일반적으로, 본원에서 용어 "약"은 20%의 분산에 의한 언급되는 값의 상위 및 하위 수치 값을 수식한다.

[0029] 본원에 사용된 변수에 대한 수치 범위의 제시는 본 발명이 상기 범위 내의 임의의 값과 동일한 변수에 의해 실시될 수 있음을 전달하도록 의도된 것이다. 따라서, 본질적으로 불연속적인 변수의 경우, 상기 변수는 상기 수치 범위의 종점들을 포함한 상기 수치 범위의 임의의 정수 값과 동일할 수 있다. 유사하게, 본질적으로 연속적인 변수의 경우, 상기 변수는 상기 수치 범위의 종점들을 포함한 상기 수치 범위의 임의의 실체값과 동일할 수 있다. 예컨대, 0 내지 2의 값을 갖도록 기재된 변수는 본질적으로 불연속적인 변수에 대해 0, 1 또는 2일 수 있고, 본질적으로 연속적인 변수에 대해 0.0, 0.1, 0.01, 0.001 또는 임의의 다른 실체값일 수 있다.

[0030] 화학식 I의 화합물은 호변 이성질성을 나타낸다. 호변 이성질체 화합물은 2개 이상의 상호전환가능한 종으로서 존재할 수 있다. 양성자성 호변 이성질체는 공유결합된 수소 원자의 2개의 원자간 이동에 의해 야기될 수 있다. 일반적으로, 호변 이성질체는 평형으로 존재하고, 개별 호변 이성질체를 분리하는 시도를 하여 통상적으로 화합물의 혼합물과 관련된 화학적 및 물리적 특성을 갖는 혼합물을 생성한다. 평형의 위치는 분자 내의 화학적 특징에 의존한다. 예컨대, 다수의 지방족 알데히드 및 케톤, 예컨대 아세트알데히드에서, 케토 형태가 우세하고, 페놀에서는 에놀 형태가 우세하다. 통상적인 양성자성 호변 이성질체는 케토/에놀($-C(=O)-CH_2- \leftrightarrow -C(OH)=CH-$), 아미드/이미드산($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(OH)=N-$) 및 아미딘($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(NHR)=N-$) 호변 이성질체를 포함한다. 후자의 2개가 헤테로아릴 및 헤테로고리에서 특히 통상적이고, 본 발명은 화합물의 모든 호변 이성질체 형태를 포괄한다.

[0031] 화학식 I의 화합물 중 일부가 하나 이상의 키랄 중심을 갖고, 이에 따라 2개 이상의 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있음이 당업자에게 명확할 것이다. 이러한 이성질체의 라세미체, 개별 이성질체, 하나의 거울상 이성질체가 풍부한 화합물, 2개의 키랄 중심이 존재할 때의 부분입체 이성질체 및 특정 부분입체 이성질체가 풍부한 부분적으로 풍부한 혼합물은 본 발명의 범주에 속한다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 개별 입체 이성질체

(예컨대 거울상 이성질체), 라세미 혼합물 또는 부분 분리된 혼합물, 및 적절한 경우, 이의 개별 호변 이성질체 형태를 포함한다.

[0032] 화학식 I의 화합물은 염기성 중심을 함유할 수 있고, 비독성 염을 형성하는산으로부터 적합한 산 부가 염이 형성된다. 무기 산의 염의 예는 염화수소산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 황산염, 2황산염, 질산염, 인산염 및 수소 인산염을 포함한다. 유기 산의 염의 예는, 아세테이트, 푸마레이트, 파모에이트, 아스파테이트, 베실레이트, 카보네이트, 바이카보네이트, 캄실레이트, D- 및 L-락테이트, 에실레이트, 메실레이트, 말로네이트, 오로테이트, 글루세이트, 메틸셀레이트, 스테아레이트, 글루쿠로네이트, 2-나프틸레이트, 토실레이트, 하이벤레이트, 니코티네이트, 이세티오네이트, 말레이트, 말리에이트, 시트레이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 에실레이트 및 파모에이트 염을 포함한다. 적합한 염의 검토를 위해 예컨대 문헌[Berge, Stephen M., *et al.* "Pharmaceutical salts." *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, No. 1 (1977): 1-19]; 및 문헌[Paulekuhn, G. Steffen, *et al.* "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database." *J. Med. Chem.* Vol. 50, No. 26 (2007): 6665-6672]을 참고한다.

[0033] 본원에 사용된 기술 및 과학 용어는 달리 정의가 없는 한, 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가진다. 본원은 당업자에게 공지된 다양한 방법 및 물질을 참조한다. 약학의 일반 원리를 제시하는 표준 참조 문헌은 문헌[Hardman, Joel Griffith, *et al.* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Professional, 2001]을 포함한다. 상기 화합물의 제조에 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 시중 공급자, 예컨대 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 이용가능하거나, 참조에 제시되는 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 하기 설명 및 실시예에 참조되는 물질 및 시약 등은 달리 언급이 없는 한, 시중 공급원으로부터 수득가능하다. 일반적인 합성 절차는 논문, 예컨대 문헌[Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed.](윌리 인더사이언스(Wiley InterScience: 등록상표) 웹사이트를 통해서도 이용가능함); 문헌[LaRock, Richard C., *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, New York: Wiley-VCH, 1999]; 문헌[B. Trost and I. Fleming, eds. *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 1-9, Oxford: Pergamon 1991]; 문헌[A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Oxford: Pergamon 1984]; 문헌[A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Oxford: Pergamon 1996]; 및 문헌[Paquette, Leo A., ed. *Organic Reactions*, v. 1-40, New York: Wiley & Sons 1991]에 기재되어 있고, 당업자에게 친숙할 것이다.

[0034] 용어 "알킬"은 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 포함한다. 일부 알킬 잔기는 예컨대 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(Pr) 및 부틸(Bu)로 약칭되고, 추가의 약어가 화합물의 특정 이성질체를 표시하는데 사용되는데, 이의 예는 1-프로필 또는 n-프로필(n-Pr), 2-프로필 또는 이소프로필(i-Pr), 1-부틸 또는 n-부틸(n-Bu), 2-메틸-1-프로필 또는 이소프로필(i-Bu), 1-메틸프로필 또는 s-부틸(s-Bu) 및 1,1-다이메틸에틸 또는 t-부틸(t-Bu) 등이다. 종종, 약어는 원소 약어 및 화학 구조와 결부되어 사용되는데, 이의 예는 메탄올(MeOH) 또는 에탄올(EtOH)이다. 특정 양태에서, 알킬은 C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 양태에서, 알킬은 C₁₋₆ 알킬이다.

[0035] 본원 전반에 사용되는 추가적인 약어는 예컨대 벤질(Bn), 페닐(Ph), 아세테이트(Ac) 및 메실레이트(Ms)를 포함할 수 있다.

[0036] 용어 "BOC", "boc" 또는 "Boc"는 tert-부틸옥시카보닐 보호기를 의미한다.

[0037] 또한, 용어 "알켄일" 및 "알킨일"은 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 포함한다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 부착된 알킬 치환기를 의미한다. 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "2고리"는 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 2고리 1가 탄화수소 기로서, 2개의 고리가 융합 또는 스피로-융합되거나, 가교 구조를 형성하는 기를 의미한다. 헤테로고리 또는 헤테로아릴을 수식하는데 사용될 때, 2고리 기는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 3개 이상의 탄소 원자를 함유하는 화학식 -C_nH(2n-1)의 고리 1가 탄화수소 기를 의미한다. 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

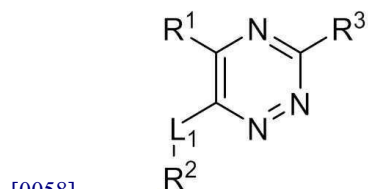
- [0041] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐 또는 나프탈렌일을 의미한다.
- [0042] 용어 "헤테로고리" 또는 "헤테로사이클릭"은 O, N, S, S(=O) 및 S(=O)₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리를 의미한다. 특정 경우에서, 상기 용어는 구체적으로 추가 한정될 수 있는데, 이의 예는 "5 또는 6원 헤테로고리"이고, 이는 단 5 및 6원 고리만을 포함한다.
- [0043] 용어 "헤테로아릴"은 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 방향족 고리를 의미한다. 특정 경우에서, 상기 용어는 구체적으로 추가 한정될 수 있는데, 이의 예는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 1 또는 2개의 질소 헤테로원자를 함유한다. 당업자에게 주지된 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 모든-탄소 상대 부분보다 덜한 방향족 특성을 가진다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 기는 단지 일정 정도만의 방향족 특성을 가질 필요가 있다. 이러한 헤테로아릴 기는 고리 탄소 원자를 통해 부착되거나, 원자가 가능한 경우, 고리 질소 원자를 통해 부착될 수 있다.
- [0044] 본원에 사용된 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.
- [0045] 고리계에 도시된 결합(뚜렷한 점점에 연결된 것과는 상반됨)은 임의의 적합한 고리 원자에 부착될 수 있는 결합을 표시한다. 결합을 가로지르는 물결선()은 이의 부착점을 표시한다.
- [0046] 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료, 예방, 경감 또는 방지의 척도를 지칭한다. 유익하거나 목적되는 임상적 결과는 비한정적으로 증상의 완화, 질환 정도의 악화, 안정화된 병태(즉 악화되지 않음), 질환 진행의 지연 또는 둔화, 병태의 완화 또는 경감, 및 관해(부분적 또는 전체적)를 포함하고, 이는 검출가능하거나 검출불가능하다. 또한 "치료"는 치료를 받지 못한 경우의 예상 생존율보다 연장되는 생존율을 의미한다. 치료를 필요로 하는 대상은 병태 또는 장애를 이미 앓는 대상, 병태 또는 장애에 취약한 대상 또는 병태 또는 장애가 방지되어야 하는 대상을 포함한다.
- [0047] 어구 "치료 효과량" 또는 "효과량"은 필요로 하는 포유동물에 투여될 때, (i) 본원에 기재된 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 상기 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 경감, 완화 또는 제거하거나, (iii) 상기 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 방지 또는 지연하기에 충분한 본원에 기재된 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양에 상응하는 화합물의 양은 특정 화합물, 병태 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 포유동물의 정체성(예컨대 체중)을 비롯한 요인들에 의존하여 달라질 것이지만, 당업자에 의해 용이하게 측정될 수 있다.
- [0048] 용어 "암" 또는 "암성"은 비정상적이거나 미조절된 세포 성장을 전형적인 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 병태를 지칭 또는 설명한다. "종양"은 하나 이상의 암세포를 포함한다. 암의 예는 비한정적으로, 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프 악성 종양을 포함한다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평세포암(예컨대 상피 편평세포암), 폐암, 예컨대 소세포 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 폐 선암 및 폐 편평세포 암종, 복막암, 간세포암, 위 또는 소화기 암, 예컨대 위장암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 콩팥암 또는 신암, 전립선암, 음문암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 피부암, 예컨대 흑색종, 및 두경부암을 포함한다.
- [0049] 어구 "약학적으로 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제형을 구성하는 다른 성분 및/또는 치료되는 포유동물과 화학 및/또는 독성학적으로 양립가능함을 의미한다.
- [0050] 본원에 사용된 어구 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다.
- [0051] 또한, 본원에 기재된 화합물은 필히 약학적으로 허용되는 염이 아닌 상기 화합물들의 기타 염도 포함하고, 이는 본원에 기재된 화합물을 제조 및/또는 정제하고/거나 본원에 기재된 화합물의 거울상 이성질체를 분리하는데 유용할 수 있다.
- [0052] 용어 "포유동물"은 본원에 기재된 질환을 앓거나 발병 위험이 있는 온혈 동물을 의미하고, 비한정적으로 기니 피그, 개, 고양이, 쥐, 생쥐, 햄스터 및 영장류, 예컨대 인간이다.
- [0053] SHP2 억제제
- [0054] SHP2에 의해 조절되는 질환, 병태 및/또는 장애를 치료하는데 효능적으로 유용한 화합물 및 이의 약학 제형이

본원에 제시된다.

[0055] 본 발명은 신규한 부류의 트라이아진 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조, 상기 제조에 사용되는 중간체, 상기 화합물을 함유하는 조성물, 및 과증식성 및 신생물성 질환, 예컨대 암을 치료함을 포함하는 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0056] 하나의 양태는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 제시한다:

[0057] [화학식 I]



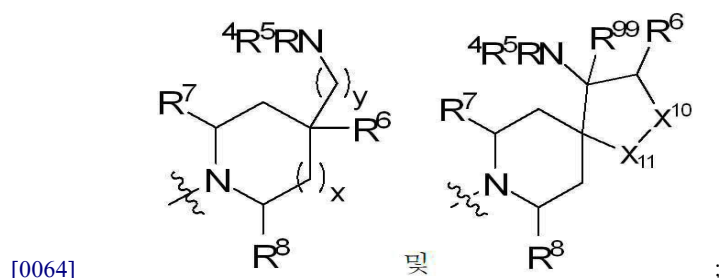
[0059] 상기 식에서,

[0060] L_1 은 직접 결합, S, CH_2 , O, NH 및 Se로부터 선택되고;

[0061] R^1 은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0062] R^2 는 (a) 페닐, (b) 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 상기 1개의 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있음), (c) 8 내지 10원 2고리 사이클로알킬, (d) 10원 2고리 아릴, (e) 9 또는 10원 2고리 헤테로고리(상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함), 및 (f) 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함)로부터 선택되되, 상기 페닐, 헤테로아릴, 2고리 사이클로알킬, 2고리 아릴, 2고리 헤테로고리 및 2고리 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 옥소, C_1 - C_3 알킬(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), C_3 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_3 알콕시(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고;

[0063] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0065] X^{10} 은 CR^9 또는 O이고,

[0066] X^{11} 은 CH_2 또는 O이되, X^{10} 및 X^{11} 중 단 하나만 O일 수 있고;

[0067] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고;

[0068] R^6 은 수소, OH, 및 OH 기로 임의적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0069] R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하고(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1 - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨);

[0070] R^7 및 R^8 은 수소이거나,

[0071] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하고;

[0072] R^{99} 는 수소 또는 중수소이고;

[0073] x 는 1 또는 2이고;

[0074] y 는 0 또는 1이고;

[0075] R^a 는 수소, 또는 OH, 메톡시, 할로젠 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이다.

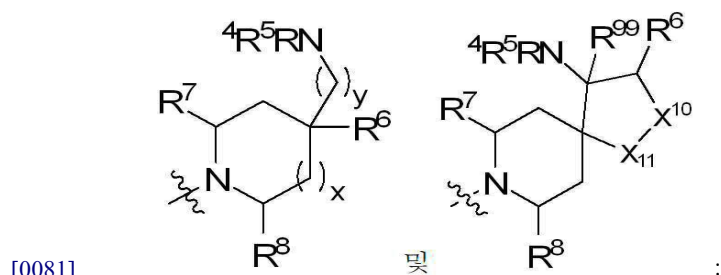
[0076] 특정 양태에서, 하기에 해당하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이 제시된다:

[0077] L_1 은 직접 결합, S, CH_2 , O, NH 및 Se로부터 선택되고;

[0078] R^1 은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0079] R^2 는 (a) 1 또는 2개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 페닐; (b) 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 1 내지 3개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_3 알콕시, NHR^a , 및 OH 기로 임의적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로고리로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소 및 산소로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함); (c) 8 내지 10원 2고리 부분 불포화 사이클로알킬; (d) 9 또는 10원 2고리 부분 불포화 헤테로고리(상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로고리는 할로젠 및 옥소로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨); (e) 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠 및 C_1 - C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨)로부터 선택되고;

[0080] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0082] X^{10} 은 CR^9 또는 O이고,

[0083] X^{11} 은 CH_2 또는 O이되, X^{10} 및 X^{11} 중 단 하나만 O일 수 있고;

[0084] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고;

[0085] R^6 은 수소, OH, 및 OH 기로 임의적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0086] R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하고(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨);

[0087] R^7 및 R^8 은 수소이거나,

[0088] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하고;

[0089] R^{99} 는 수소 또는 중수소이고;

[0090] x 는 1 또는 2이고;

[0091] y 는 0 또는 1이고;

[0092] R^a 는 수소, 또는 OH 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다.

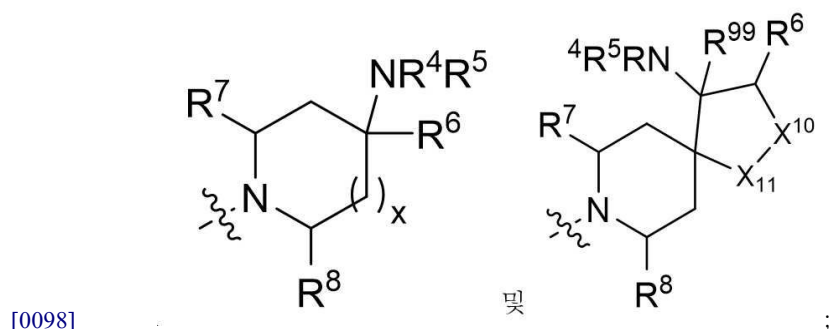
[0093] 특정 양태에서, 하기에 해당하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이 제시된다:

[0094] L_1 은 직접 결합, S, CH_2 , O 및 NH로부터 선택되고;

[0095] R^1 은 수소이고;

[0096] R^2 는 (a) 1 또는 2개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 페닐; (b) 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 1 개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 1 내지 3개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, C_3 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시, NHR^a , 및 OH 기로 임의적으로 치환된 6원 헤테로고리로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소 및 산소로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함); (c) 8 내지 10원 2고리 부분 불포화 사이클로알킬; (d) 9원 2고리 부분 불포화 헤테로고리(상기 헤테로고리는 2 또는 3개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로고리는 할로젠 및 옥소로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨); 및 (e) 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 1개의 기로 임의적으로 치환됨)로부터 선택되고;

[0097] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



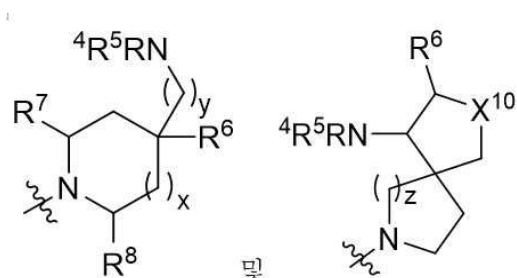
[0099] X^{10} 은 CR^9 또는 O이고,

[0100] X^{11} 은 CH_2 또는 O이되, X^{10} 및 X^{11} 중 단 하나만 O일 수 있고;

[0101] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0102] R^6 은 메틸이거나,

- [0103] R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하고, 상기 헤테로아릴은 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 메톡시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;
- [0104] R^7 및 R^8 은 수소이거나,
- [0105] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하고;
- [0106] R^{9a} 는 수소 또는 중수소이고;
- [0107] x 는 1 또는 2이고;
- [0108] R^a 는 수소, 또는 OH 및 시아노로부터 선택되는 1개의 기로 임의적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다.
- [0109] 특정 양태에서, 하기에 해당하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이 제시된다:
- [0110] L_1 은 직접 결합, S, CH_2 , O 또는 NH 이고;
- [0111] R^1 은 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0112] R^2 는 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유함), 10원 2고리 아릴, 및 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함)로부터 선택되며,
- [0113] 상기 페닐, 헤테로아릴, 2고리 아릴 및 2고리 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨), $-O(C_1-C_3$ 알킬)(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨), NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고;
- [0114] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



- [0115] ;
- [0116] X^{10} 은 CR^9 또는 O이고,
- [0117] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0118] R^6 은 수소, 메틸, OH 및 CH_2OH 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0119] R^7 및 R^8 은 수소이거나,
- [0120] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하고;
- [0121] R^9 는 수소이거나,
- [0122] R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴을 형성하고;

[0123] R^a 는 수소, 또는 OH, 메톡시, 할로젠 또는 시아노로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0124] x 는 1 또는 2이고;

[0125] y 는 0 또는 1이고;

[0126] z 는 1 또는 2이다.

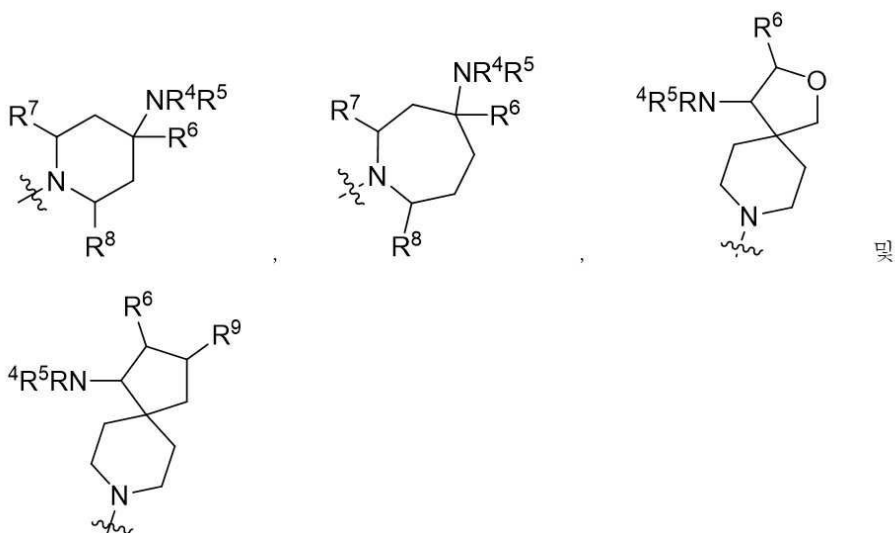
[0127] 특정 양태에서,

[0128] L_1 은 직접 결합 및 S로부터 선택되고;

[0129] R^1 은 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0130] R^2 는 할로젠으로 임의적으로 치환된 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 메틸 및 NH_2 로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환됨), 및 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠으로 임의적으로 치환됨)로부터 선택되고;

[0131] R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0132] ;

[0133] R^4 및 R^5 는 수소이고;

[0134] R^6 은 수소 및 메틸로부터 선택되거나,

[0135] R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴을 형성하고;

[0136] R^7 및 R^8 은 수소이거나,

[0137] R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하고;

[0138] R^a 는 수소이다.

[0139] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이 제시된다.

[0140] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염이 제시된다.

[0141] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 호변 이성질체가 제시된다.

[0142] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체가 제시된다.

- [0143] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 호변 이성질체가 제시된다.
- [0144] 또다른 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제시된다.
- [0145] 특정 양태에서, L_1 은 직접 결합, S, CH_2 , O, NH 및 Se로부터 선택된다. 특정 양태에서, L_1 은 직접 결합 및 S로부터 선택된다. 특정 양태에서, L_1 은 S, CH_2 , O 및 NH로부터 선택된다. 특정 양태에서, L_1 은 직접 결합이다. 특정 양태에서, L_1 은 S이다. 특정 양태에서, L_1 은 셀레늄(Se)이다.
- [0146] 특정 양태에서, L_1 은 직접 결합, S, CH_2 , O 및 NH로부터 선택된다. 특정 양태에서, L_1 은 직접 결합 및 S로부터 선택된다. 특정 양태에서, L_1 은 S, CH_2 , O 및 NH로부터 선택된다. 특정 양태에서, L_1 은 직접 결합이다. 특정 양태에서, L_1 은 S이다.
- [0147] 특정 양태에서, R^1 은 수소 및 메틸로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 양태에서, R^1 은 메틸이다. 바람직한 양태에서, R^1 은 수소이다.
- [0148] 특정 양태에서, R^2 는 (a) 페닐, (b) 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 상기 1개의 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있음), (c) 8 내지 10원 2고리 사이클로알킬, (d) 10원 2고리 아릴, (e) 9 또는 10원 2고리 헤테로고리(상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함), 및 (f) 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함)로부터 선택되되, 상기 페닐, 헤테로아릴, 2고리 사이클로알킬, 2고리 아릴, 2고리 헤테로고리 및 2고리 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. R^2 기는 1개 이상의 기로 치환될 수 있는데, 이는 원자가가 허용하는 한 1 내지 4개의 치환기를 의미한다. 특정 양태에서, R^2 는 (a) 1 또는 2개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 페닐; (b) 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, C_1-C_3 알킬(할로젠으로 임의적으로 치환됨), C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시, NHR^a , 및 OH 기로 임의적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로고리로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소 및 산소로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함); (c) 8 내지 10원 2고리 부분 불포화 사이클로알킬; (d) 9 또는 10원 2고리 부분 불포화 헤테로고리(상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로고리는 할로젠 및 옥소로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨); (e) 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨)로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^2 는 (a) 1 또는 2개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 페닐; (b) 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 1개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 1 내지 3개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, C_3 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시, NHR^a , 및 OH 기로 임의적으로 치환된 6원 헤테로고리로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소 및 산소로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함); (c) 8 내지 10원 2고리 부분 불포화 사이클로알킬; (d) 9원 2고리 부분 불포화 헤테로고리(상기 헤테로고리는 2 또는 3개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로고리는 할로젠 및 옥소로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨); 및 (e) 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되는 1개의 기로 임의적으로 치환됨)로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^2 는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2,3-다이클로로페닐, 2-아미노-3-클로로피

리딘-4-일, 2,3-다이클로로피리딘-4-일, 3-클로로-2-메틸피리딘-4-일, 3-클로로-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-4-일, 3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일, 2,3-다이메틸피리딘-4-일, 2-아미노-3-사이클로프로필피리딘-4-일, 2-아미노-5-클로로피리딘-4-일, 3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일, 3-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일, 6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일, 2-아미노-3-브로모피리딘-4-일, 6-아미노피리딘-3-일, 2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일, 3-클로로-2-((2-시아노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-4-일, 2-아미노-3-클로로-1-옥시도피리딘-4-일, 3-클로로-2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리딘-4-일, 바이사이클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트라이엔-2-일, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일, 3,3-다이플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일, 1H-인다졸-3-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 이소퀴놀린-5-일 및 1H-인돌-3-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0149] 특정 양태에서, R^2 는 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유함), 10원 2고리 아릴, 및 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유함)로부터 선택되되, 상기 페닐, 헤테로아릴, 2고리 아릴 및 2고리 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨), $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})(\text{할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨})$, NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 양태에서, R^2 는 할로젠으로 임의적으로 치환된 페닐, 5 또는 6원 헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 메틸 및 NH_2 로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환됨) 및 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴(상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠으로 임의적으로 치환됨)로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^2 는 2,3-다이클로로페닐, 2-아미노-3-클로로피리딘-4-일, 2,3-다이클로로피리딘-4-일, 3-클로로-2-메틸피리딘-4-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일 및 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0150] 특정 양태에서, R^2 는 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), C_1-C_3 알콕시(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의적으로 치환된 페닐이다. 특정 양태에서, R^2 는 할로젠으로 임의적으로 치환된 페닐이다. 특정 양태에서, R^2 는 1 또는 2개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 페닐이다. 특정 양태에서, R^2 는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐 및 2,3-다이클로로페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] 특정 양태에서, R^2 는 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨), $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})(\text{할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨})$, NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의적으로 치환된 페닐이다. 특정 양태에서, R^2 는 할로젠으로 임의적으로 치환된 페닐이다. 특정 양태에서, R^2 는 2,3-다이클로로페닐이다.

[0152] 특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 상기 1개의 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개

의 기로 임의적으로 치환됨), NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환될 수 있다. 특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 상기 1개의 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 1 내지 3개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, NHR^a , 및 OH 기로 임의적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로고리로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소 및 산소로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 1 내지 3개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, NHR^a , 및 OH 기로 임의적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로고리로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소 및 산소로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 양태에서, R^2 은 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 상기 1개의 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이클로프로필, 메톡시, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 및 4-하이드록시피페리딘-1-일로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 1개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 1 내지 3개의 할로젠 기로 임의적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, NHR^a , 및 OH 기로 임의적으로 치환된 3 내지 6원 헤테로고리로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소 및 산소로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 1개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이클로프로필, 메톡시, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 및 4-하이드록시피페리딘-1-일로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 헤테로아릴은 1개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이클로프로필, 메톡시, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 및 4-하이드록시피페리딘-1-일로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 피리딘이되, 상기 질소 헤테로원자는 산소로 치환되어 옥사이드를 형성할 수 있고, 상기 피리딘은 할로젠, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이클로프로필, 메톡시, NH_2 , $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 및 4-하이드록시피페리딘-1-일로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 2-아미노-3-클로로피리딘-4-일, 2,3-다이클로로피리딘-4-일, 3-클로로-2-메틸피리딘-4-일, 3-클로로-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-4-일, 3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일, 2,3-다이메틸피리딘-4-일, 2-아미노-3-사이클로프로필피리딘-4-일, 2-아미노-5-클로로피리딘-4-일, 3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일, 3-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일, 6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일, 2-아미노-3-브로모피리딘-4-일, 6-아미노피리딘-3-일, 2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일, 3-클로로-2-((2-시아노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-4-일, 2-아미노-3-클로로-1-옥시도피리딘-4-일 및 3-클로로-2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리딘-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0153]

특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터

선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨), $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})(\text{할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨})$, NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 5 또는 6원 헤테로아릴이되, 상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 메틸 및 NH_2 로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 2-아미노-3-클로로피리딘-4-일, 2,3-다이클로로피리딘-4-일, 및 3-클로로-2-메틸피리딘-4-일이다.

[0154] 특정 양태에서, R^2 는 8 내지 10원 2고리 사이클로알킬이다. 특정 양태에서, R^2 는 8 내지 10원 2고리 부분 불포화 사이클로알킬이다. 특정 양태에서, R^2 는 바이사이클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트라이엔-2-일이다.

[0155] 특정 양태에서, R^2 는 9 또는 10원 2고리 헤테로고리이되, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로고리는 할로젠 및 옥소로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 9 또는 10원 2고리 부분 불포화 헤테로고리이되, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로고리는 할로젠 및 옥소로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 9원 2고리 부분 불포화 헤테로고리이되, 상기 헤테로고리는 2 또는 3개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 헤테로고리는 할로젠 및 옥소로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-1-일, 3,3-다이플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일 및 2,3-다이하이드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일이다.

[0156] 특정 양태에서, R^2 는 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴이되, 상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), C_1-C_3 알콕시(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환됨), NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 및 OH로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴이되, 상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠 및 C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴이되, 상기 2고리 헤테로아릴은 1 내지 3개의 질소 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠 및 메틸로부터 선택되는 1개의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일, 5-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일, 1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일, 1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일, 1*H*-인다졸-3-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일, 이미다조[1,2-*a*]피리미딘-3-일, 이소퀴놀린-5-일 및 1*H*-인돌-3-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

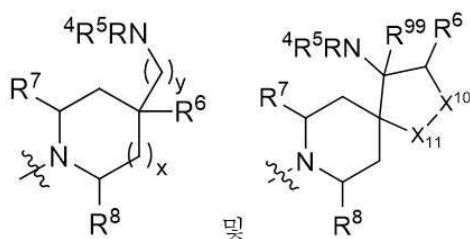
[0157] 특정 양태에서, R^2 는 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴이되, 상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨), $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})(\text{할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환됨})$, NHR^a , 및 3 내지 6원 헤테로고리(할로젠, 시아노 또는 OH로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로고리는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유함)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 9 또는 10원 2고리 헤테로아릴이되, 상기 2고리 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 2고리 헤테로아릴은 할로젠으로

임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, R^2 는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일 및 5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0158] 특정 양태에서, R^a 는 수소 또는 C_1 - C_4 알킬이다. 특정 양태에서, R^a 는 수소, 또는 OH, 메톡시, 할로겐 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 임의적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬이다. 특정 양태에서, R^a 는 수소, 메틸, 2-시아노-2-메틸프로필 또는 2-하이드록시에틸이다. 특정 양태에서, R^a 는 수소 또는 메틸이다.

[0159] 특정 양태에서, R^a 는 수소, 또는 OH, 메톡시, 할로겐 또는 시아노로 임의적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬이다. 특정 양태에서, R^a 는 수소, 또는 OH로 임의적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬이다. 특정 양태에서, R^a 는 수소이다.

[0160] 특정 양태에서, R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

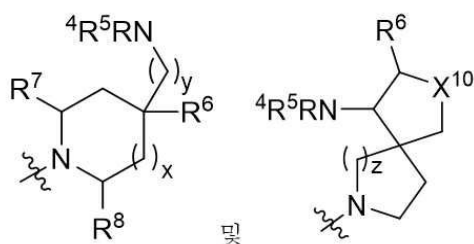


[0161]

[0162] 상기 식에서,

[0163] X^{10} 은 CR^9 또는 O이고, X^{11} 은 CH_2 또는 O이되, X^{10} 및 X^{11} 중 단 하나만 O일 수 있고; R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_3 알킬로부터 선택되고; R^6 은 수소, OH, 및 OH 기로 임의적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하고(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, C_1 - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨); R^7 및 R^8 은 수소이거나, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하고; R^{99} 는 수소 또는 중수소이고; x는 1 또는 2이고; y는 0 또는 1이다.

[0167] 특정 양태에서, R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0168]

[0169] 상기 식에서,

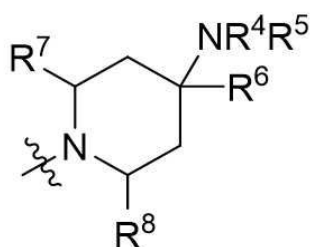
[0170] X^{10} 은 CR^9 또는 O이고; R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^6 은 수소, 메틸, OH 및 CH_2OH 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^7 은 수소가거나, R^6 및 R^7 은 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴을 형성하고; R^7 및 R^8 은 수소가거나, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하고; x는 1 또는 2이고; y는 0 또는 1이고; z는 1 또는 2이다. 특정 양태에서, R^3 은 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일, (1R,3s,5S)-3-아미노-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일, 1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일, 및 4-아미노-4-메틸아제판-1-일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 특정 양태에서, x는 1 또는 2이다. 특정 양태에서, x는 1이다. 특정 양태에서, x는 2이다.

[0172] 특정 양태에서, y는 0 또는 1이다. 특정 양태에서, y는 0이다. 특정 양태에서, y는 1이다.

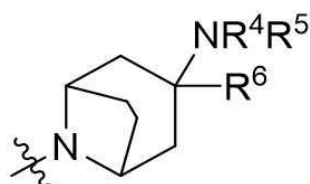
[0173] 특정 양태에서, z는 1 또는 2이다. 특정 양태에서, z는 1이다. 특정 양태에서, z는 2이다.

[0174] 특정 양태에서, x는 1이고 y는 0으로, R^3 은 하기 구조를 가진다:



[0175]

[0176] 특정 양태에서, x는 1이고, y는 0이고, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하여, R^3 은 하기 구조를 가진다:



[0177]

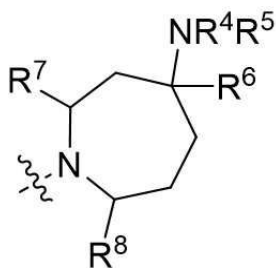
[0178] 특정 양태에서, R^3 은 (1R,3s,5S)-3-아미노-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일이다.

[0179] 특정 양태에서, x는 1이고, y는 0이고, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하여, R^3 은 하기 구조를 가진다:



[0180]

[0181] 특정 양태에서, x는 2이고 y는 0으로, R³은 하기 구조를 가진다:



[0182]

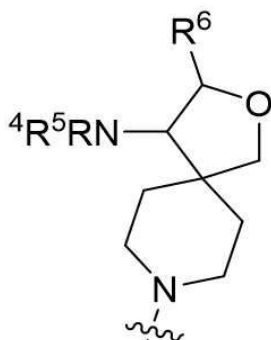
[0183] 특정 양태에서, R³은 4-아미노-4-메틸아제판-1-일이다.

[0184] 특정 양태에서, X¹⁰은 0이고 X¹¹은 CH₂로, R³은 하기 구조를 가진다:



[0185]

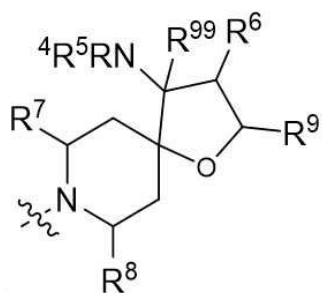
[0186] 특정 양태에서, z는 2이고 X¹⁰은 0으로, R³은 하기 구조를 가진다:



[0187]

[0188] 특정 양태에서, R³은 (3S,4S)-4-아미노-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일이다.

[0189] 특정 양태에서, X¹⁰은 CR⁹이고 X¹¹은 0으로, R³은 하기 구조를 가진다:



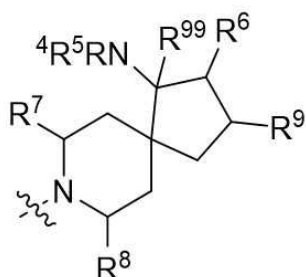
[0190]

[0191]

상기 양태에서, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성한다(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1 - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨).

[0192]

특정 양태에서, X^{10} 은 CR^9 이고 X^{11} 은 CH_2 로, R^3 는 하기 구조를 가진다:



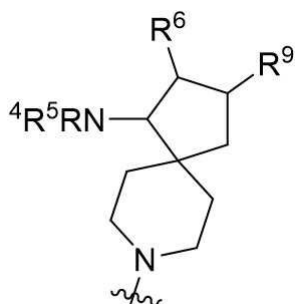
[0193]

[0194]

상기 양태에서, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성한다(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1 - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨).

[0195]

특정 양태에서, z 는 2이고 X^{10} 은 CR^9 로, R^3 은 하기 구조를 가진다:



[0196]

[0197]

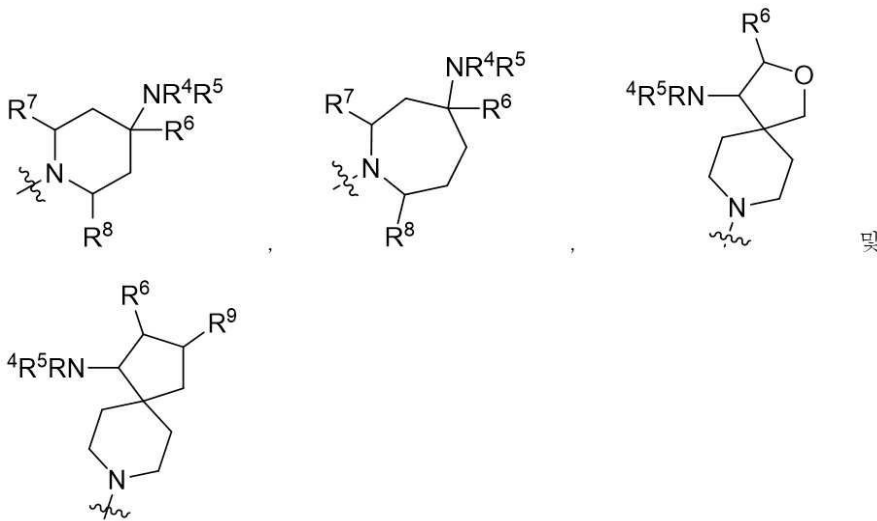
특정 양태에서, z 는 2이고, X^{10} 은 CR^9 이고, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴을 형성하여, R^3 은 하기 구조를 가진다:



[0198]

[0199] 특정 양태에서, R^3 은 1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일이다.

[0200] 특정 양태에서, R^3 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0201]

[0202] 특정 양태에서, R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소 및 메틸이다. 특정 양태에서, R^4 및 R^5 는 수소이다.

[0203] 특정 양태에서, R^6 은 수소, 메틸, OH 및 CH_2OH 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^6 은 수소 및 메틸로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^6 은 메틸이다. 특정 양태에서, R^6 은 수소이다.

[0204] 특정 양태에서, R^6 은 수소, 메틸, OH 및 CH_2OH 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0205] 특정 양태에서, X^{10} 은 CR^9 또는 O이다. 특정 양태에서, X^{10} 은 CR^9 이다. 특정 양태에서, X^{10} 은 O이다.

[0206] 특정 양태에서, R^6 은 수소, 메틸, OH 및 CH_2OH 로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 는 수소이다.

[0207] 특정 양태에서, X^{10} 은 CR^9 이고, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성한다(상기 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 시아노, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨). 특정 양태에서, X^{10} 은 CR^9 이고, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하되, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 메톡시 및 시아노로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환된다. 특정 양태에서, X^{10} 은 CR^9 이고, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 질소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 아릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하되, 상기 아릴은 할로젠, 메틸, 메톡시 및 시아노로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고, 상기 헤테로아릴은 할로젠, 메틸 또는 메톡시

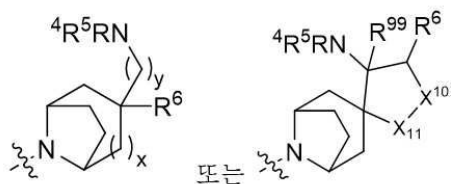
로 임의적으로 치환된다.

[0208] 특정 양태에서, X^{10} 은 CR^9 이고, R^6 및 R^9 는 이들이 부착되는 원자와 함께 6원 아릴을 형성하여, R^3 은 하기 구조를 가진다:



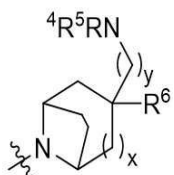
[0209]

[0210] 특정 양태에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하여, R^3 은 하기 구조를 가진다:



[0211]

[0212] 특정 양태에서, R^7 및 R^8 은 수소이거나, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성한다. 특정 양태에서, R^7 및 R^8 은 수소이다. 특정 양태에서, R^7 및 R^8 은 이들이 부착되는 원자와 함께, R^3 이 아자바이사이클 고리가 되도록 에틸 가교를 형성하여, R^3 은 하기 구조를 가진다:



[0213]

[0214] 특정 양태에서, R^{99} 는 수소 또는 중수소이다. 바람직한 양태에서, R^{99} 는 수소이다. 특정 양태에서, R^{99} 는 중수소이다.

[0215] 특정 양태에서, 실시예 1 내지 84의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 실시예 1, 2, 4 내지 9, 11 내지 14, 16 내지 20, 22 내지 27, 29 내지 55, 58 내지 71, 73, 74, 76, 77 및 79 내지 84의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 실시예 1, 2, 5 내지 8, 14, 17 내지 19, 22 내지 27, 29 내지 35, 37 내지 41, 44 내지 48, 50 내지 54, 58, 61, 62, 64 내지 71, 73, 76, 77, 79, 81, 83 및 84의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 실시예 7, 17, 18, 30, 31, 32, 37, 38, 40, 45, 67, 69, 81 및 84의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 실시예 1, 5 내지 8, 14, 16 내지 20, 22 내지 27, 29 내지 39, 41, 44 내지 55, 57 내지 59, 61, 62, 64 내지 67, 69 내지 71, 73 내지 77, 81, 83 및 84의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 실시예 1, 6 내지 8, 14, 16 내지 18, 22 내지 25, 27, 30, 32, 34 내지 39, 41, 44, 45, 47, 48, 50 내지 55, 58, 61, 62, 65 또는 67, 70, 73, 74, 76, 77, 81, 83 및 84의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 실시예 6, 17, 18, 22 내지 25, 27, 30, 32, 34 내지 36, 39, 41, 44, 45, 48, 50, 52 내지 54, 58, 61, 62, 66, 70, 73, 74, 76, 81, 83 및 84의 화합물이 제공된다.

[0216] 특정 양태에서, 실시예 1 내지 14의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 실시예 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13 및 14의 화합물이 제공된다.

[0217] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 상기 화합물은

실시에 3, 10, 15, 21, 28, 56, 57, 72, 75 또는 78이 아니다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되되, 상기 화합물은 실시예 3, 4, 9 내지 13, 15, 16, 20, 21, 28, 36, 42, 43, 49, 55 내지 57, 60, 63, 72, 74, 75, 78, 80 또는 82가 아니다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되되, 상기 화합물은 실시예 1 내지 6, 8 내지 16, 19 내지 29, 33 내지 36, 39, 41 내지 44, 46 내지 66, 68, 70 내지 80, 82 또는 83이 아니다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되되, 상기 화합물은 실시예 2 내지 4, 9 내지 13, 15, 21, 28, 40, 42, 43, 56, 60, 63, 68, 72, 78 내지 80 또는 82가 아니다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되되, 상기 화합물은 실시예 2 내지 5, 9 내지 13, 15, 19 내지 21, 26, 28, 29, 31, 33, 40, 42, 43, 46, 49, 56, 57, 59, 60, 63, 64, 68, 69, 71, 72, 75, 78 내지 80 또는 82가 아니다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되되, 상기 화합물은 실시예 1 내지 5, 7 내지 16, 19 내지 21, 26, 28, 29, 31, 33, 37, 38, 40, 42, 43, 46, 47, 49, 51, 55 내지 57, 59, 60, 63 내지 65, 67 내지 69, 71, 72, 75, 77 내지 80 또는 82가 아니다.

[0218] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공된다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되되, 상기 화합물은 실시예 2, 3, 11, 12 또는 13이 아니다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물이 제공되되, 상기 화합물은 실시예 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12 또는 13이 아니다.

[0219] 모든 실시예 또는 약학적으로 허용되는 염은 개별적으로, 또는 본원에 기재된 임의의 개수의 각각의 및 모든 양태와 임의의 조합의 군으로 함께 청구될 수 있다.

[0220] 본원에 기재된 특정 화합물이 비대칭 또는 키랄 중심을 갖고, 이에 따라 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 본원에 기재된 화합물의 모든 입체 이성질체 형태, 예컨대 비한정적으로 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 회전장애 이성질체(atropisomer), 및 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물도 본 발명의 화합물의 일부이다.

[0221] 본원에 제시된 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체 화학이 특정되지 않는 경우, 모든 입체 이성질체가 고려되고 본원에 기재된 화합물로서 포함된다. 입체 화학이 특정 배열을 표시하는 쉼기 실선 또는 파선으로 특정되는 경우, 입체 이성질체도 이와 같이 특정 및 정의된다.

[0222] 본 발명은 하나 이상의 원자가 원자 번호는 동일하되 자연적으로 우세한 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 모든 약학적으로 허용되는 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0223] 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소, 예컨대 탄소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소, 예컨대 ^{18}F , 요오드, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인, 예컨대 ^{32}P , 및 황, 예컨대 ^{35}S 이다.

[0224] 특정한 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물, 예컨대 방사성 동위원소를 혼입하는 것이 약물 및/또는 물질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 가 이의 혼입 용이성 및 검출 준비수단에 있어서 상기 목적에 특히 유용하다.

[0225] 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^2H 에 의한 치환은 더 큰 대사적 안정성으로부터 야기되는 특정한 치료적 장점(예컨대 증가된 체내 반감기 또는 감소된 필요 용량)을 제공할 수 있다.

[0226] 일반적으로, 동위원소-표지된 표지된 화학식 I의 화합물은 선행하여 사용되던 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적인 기법 또는 하기 실시예 및 제조에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0227] 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것, 예컨대 D_2O , d_6 -아세톤(또는 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), d_6 -DMSO(또는 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)를 포함할 수 있다.

[0228] 또한, 화학식 I의 특정 화합물이 화학식 I의 또다른 화합물을 위한 중간체로서 사용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0229] 본원에 기재된 화합물이 비용매화 및 약학적으로 허용되는 용매, 물 및 에탄올 등에 의해 용매화된 형태로 존재할 수 있음도 이해될 것이고, 상기 화합물이 용매화 및 비용매화 둘다의 형태를 포괄하도록 의도된다.

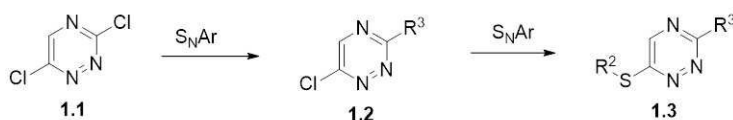
[0230] 본원에 기재된 본 발명의 화합물의 각각의 양태는 조합된 양태와 일관되지 않는 본원에 기재된 본 발명의 화합물의 하나 이상의 다른 양태와 조합될 수 있다.

[0231] **화합물의 합성**

[0232] 본원에 기재된 화합물은, 특히 본원에 개시된 설명에 비추어, 화학 분야에 주지된 것과 유사한 방법을 포함하는 합성 경로에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 출발 물질은 시판 공급원, 예컨대 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(미국 미주리주 세인트루이스 소재), 알파 에이사(Alfa Aesar)(미국 메사추세츠주 워드 힐 소재) 또는 TCI(미국 오레건주 포틀랜드 소재)로부터 이용가능하거나, 당업자에게 주지된 방법을 사용하여 용이하게 제조된다(예컨대 문헌[Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed.](윌리 인터사이언스(Wiley InterScience: 등록상표) 웹사이트를 통해서도 이용가능함), 또는 문헌[Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin], 및 보충 자료(베일슈타인 온라인 데이터베이스(Beilstein online database)로도 이용가능))에 기재된 방법에 의해 제조됨).

[0233] 설명을 위해, 하기 반응식 1 및 2는 본원에 기재된 화합물, 및 주요 중간체의 일반적인 제조 방법을 제시한다. 개별 반응 단계의 더 상세한 설명을 위해, 하기 실시예 부분을 참고한다. 특정 출발 물질 및 시약이 반응식에 표시되고 하기 논의되지만, 다른 출발 물질 및 시약이 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공하도록 대체될 수 있다. 또한, 후술되는 방법에 의해 제조되는 다수의 화합물은 당업계에 주지된 통상적인 화학을 사용하여 본 개시에 비추어 추가로 개질될 수 있다.

[0234] [반응식 1]



[0235]

[0236] 상기 반응식 1은 화합물 1.3의 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진 1.1은 S_NAr 반응으로 트리아진 1.2(R^3 은 본원에 정의된 바와 같음)를 생성한다. 트리아진 1.2는 S_NAr 반응으로 트리아진 1.3(R^3 은 본원에 정의된 바와 같음)을 생성한다.

[0237] [반응식 2]



[0238]

[0239] 상기 반응식 2는 화합물 1.4의 일반적인 합성 반응식을 나타낸다. 트리아진 1.2는 스즈키(Suzuki) 반응으로 트리아진 1.4(R^2 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같음)를 생성한다.

[0240] **분리 방법**

[0241] 반응 생성물을 또다른 반응 생성물 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 목적하는 생성물은 당업계에 통상적인 기법에 의한 목적하는 정도의 균질성까지 분리되고/거나 정제(분리)된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다층 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 임의의 다수 방법, 예컨대 역상 및 순상; 크기 배제; 이온 교환; 고, 중 및 저 압력 액체 크로마토그래피 방법 및 기구; 소규모 분석; 모의 유동층(SMB) 및 분취 얇은 또는 두꺼운 층 크로마토그래피, 또는 소규모 얇은 층 및 플래시 크로마토그래피의 기법을 수반할 수 있다. 당업자는 목적하는 분리를 성취할 가능성이 가장 큰 기법을 적용할 것이다.

[0242] 부분입체 이성질체 혼합물은 이의 물리화학적 차이에 기반하여 당업자에게 주지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분획 결정화에 의해 이의 개별 부분입체 이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 적절한 광학 활성 화합물(예컨대 키랄 보조제, 예를 들어 키랄 알코올 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의한 거울상 이성질체 혼합물로부터 부분입체 이성질체 혼합물로의 전환, 부분입체 이성질체의 분리 및 개별 부분입체 이성질체의 상응하는 순수 거울상 이성질체로의 전환(예컨대 가수분해)에 의해 분리될 수 있다. 또한, 거울상 이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 사용함으로써 분리될 수 있다.

- [0243] 입체 이성질체가 실질적으로 부재하는 단일 입체 이성질체, 예컨대 거울상 이성질체는 광학 활성 분할제(resolving agent)를 사용하여 부분입체 이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분할에 의해 획득될 수 있다(문헌[Elieil, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994]; 문헌[Lochmuller, C. H., *et al.* "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr. Vol. 113, No. 3 (1975): pp. 283-302]). 본원에 기재된 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 하기를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다: (1) 키랄 화합물에 의한 부분입체 이성질체 염의 형성 및 분획 결정화 또는 기타 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체에 의한 부분입체 이성질체 화합물의 형성, 부분입체 이성질체의 분리 및 순수 입체 이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건하에, 실질적 순수 또는 풍부 입체 이성질체의 분리. 하기 문헌을 참고한다: 문헌[Wainer, Irving W., ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993].
- [0244] 상기 방법 (1)에서, 부분입체 이성질체 염은 거울상 이성질적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신(brucine), 퀴닌(quinine), 에페드린(ephedrine), 스트리키닌(strychnine) 및 α -메틸- β -페닐에틸아민(암페아민) 등과 산성 작용성을 보유하는 비대칭 화합물, 예컨대 카복실산 및 설폰산의 반응에 의해 생성될 수 있다. 부분입체 이성질체 염은 분획 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체의 분리를 위해, 키랄 카복실산 또는 설폰산, 예컨대 캄포르설폰산, 타르타르산, 만델산 또는 젯산의 첨가가 부분입체 이성질체 염의 생성을 야기할 수 있다.
- [0245] 다르게는, 방법 (2)에 의해, 분할될 기질이 키랄 화합물의 하나의 거울상 이성질체와 반응하여 부분입체 이성질체 쌍이 생성된다(문헌[Elieil, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322]). 비대칭 화합물과 거울상 이성질적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 메틸 유도체를 반응시켜 부분입체 이성질체 화합물을 생성한 후, 부분입체 이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수 또는 풍부 거울상 이성질체가 생성될 수 있다. 광학 순도를 측정하는 방법은 라세미 혼합물의 키랄 에스터, 예컨대 멘틸 에스터, 예를 들어 염기 존재하의 (-) 멘틸 클로로포르메이트, 또는 모셔 에스터(α -메톡시- α -(트라이플루오로메틸)페닐 아세테이트)를 제조하는 단계(문헌[Jacob III, Peyton. "Resolution of ($\pm$)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." J. Org. Chem. Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167]), 및 2개의 회전입체 이성질성 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체의 존재에 대해 ^1H NMR 스펙트럼을 분석하는 단계를 수반한다. 회전입체 이성질체 화합물의 안정한 부분입체 이성질체는 회전입체 이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리를 위한 방법(WO 96/15111)에 따라 순상 및 역상 크로마토그래피에 의해 분리 및 단리될 수 있다.
- [0246] 방법 (3)에 의해, 2개의 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다(문헌[Lough, W.J., ed. Chiral Liquid Chromatography. New York: Chapman and Hall, 1989]; 및 문헌[Okamoto, Yoshio, *et al.* "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase." J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990): pp. 375-378]). 풍부 또는 순수 거울상 이성질체는 다른 키랄 분자들을 비대칭 탄소 원자와 구별하는데 사용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원편광 이색성에 의해 구별될 수 있다.
- [0247] **생물학적 평가**
- [0248] 본 발명의 화합물은 SHP2의 억제제이다. 특히, 이는 SHP2에 대한 친화성을 나타낸다.
- [0249] 화학식 I의 화합물의 SHP2 활성의 측정은 직접 및 간접 검출 방법에 의해 가능하다. 본원에 기재된 특정 예시 화합물은 이의 SHP2 억제 분석에 대해 분석되었다(생물학 실시예 1). 세포-기반 분석(생물학적 실시예 2)을 사용하여 ERK1/2 인산화를 분석함으로써 다운스트림(downstream) 신호전달에 대한 SHP2 억제제의 효과를 측정하였다.
- [0250] **투여 및 약학 제형**
- [0251] 본원에 기재된 화합물은 치료되는 병태에 적절한 임의의 편리한 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 경로에 적응된 약학 조성물의 형태, 및 의도되는 치료에 효과적인 투약량으로, 임의의 적합한 경로에 의해 투여된다. 적합한 경로는 경구, 비경구(예컨대 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 진피내, 경막내 및 경막외), 경피, 직장, 코, 국소(예컨대 뺨 및 설하), 질, 복강내, 폐내 및 비내를 포함한다.
- [0252] 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 분사액, 좌제, 겔, 유화액 및 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제에 통상적인 성분, 예컨대 희석제, 담체, pH

개질제, 감미료, 부피증가제(bulking agent) 및 추가의 활성제를 함유할 수 있다. 비경구 투여가 목적되는 경우, 조성물은 멸균성이고, 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 현탁액 형태이다. 비경구 투여에 적합한 장치는 니들(needle)(예컨대 마이크로니들) 주사기, 니들-부재 주사기 및 주입 기법을 포함한다.

- [0253] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 병태를 치료하는데 효과적인 양으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 화합물 그 자체로서, 다르게는, 약학적으로 허용되는 염으로서 투여될 수 있다. 투여 및 용량 목적에 있어서, 화합물 그 자체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 간단히 본 발명의 화합물로서 지칭될 것이다.
- [0254] 전형적인 제형은 본원에 기재된 화합물과 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 주지되어 있고, 예컨대 문헌[Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; 문헌[Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 문헌[Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세 기재되어 있다. 또한, 제형은 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 활택제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활제(glidant), 가공 보조제, 착색제, 감미료, 가향제, 향미제, 희석제, 및 약물(즉 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 심미적 외양 또는 약학 생성물(즉 약제)의 제조에서의 보조를 제공하는 기타 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0255] 하나의 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 추가의 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- [0256] 또다른 양태에서, 본 발명은 본원의 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합으로 포함하는 약학 조성물을 제시한다.
- [0257] 또다른 양태에서, 본 발명은 약학 조성물을 포함한다. 이러한 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제시되는 본 발명의 화합물을 포함한다. 또다른 약리학적 활성 물질도 존재할 수 있다. 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아 및 항진균 제제, 등장성 및 흡수 지연 제제, 및 생리적으로 양립가능한 기타 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는 조성물 중 물, 염수, 포스페이트 완충된 염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등, 및 이들의 조합 중 하나 이상을 포함하고, 등장성 제제, 예컨대 설탕, 염화나트륨, 또는 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 또는 솔비톨을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 물질, 예컨대 습윤제 또는 소량의 보조 물질, 예컨대 습윤 또는 유화 제제, 보존제 또는 완충제이고, 이는 항체 또는 항체 부분의 수명 또는 효과를 증대시킨다.
- [0258] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이는 예컨대 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예컨대 액체 용액(예컨대 주사가능 및 주입가능 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 알약, 분말, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 형태는 의도되는 투여 방식 및 치료 적용례에 의존한다.
- [0259] 전형적인 조성물은 주사가능 또는 주입가능 용액, 예컨대 일반적으로 항체에 의한 인간의 수동 면역화에 사용되는 것과 유사한 조성물이다. 하나의 투여 방식은 비경구(예컨대 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)이다. 또다른 양태에서, 항체는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또다른 양태에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0260] 고체 투여 형태의 경구 투여는 예를 들어, 각각이 미리 결정된 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유하는 경질 또는 연질 캡슐, 알약, 카세트(cachet), 로젠지 또는 정제와 같은 개별 단위로 제공될 수 있다. 또다른 양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 또다른 양태에서, 경구 투여 형태는 예를 들어 로젠지와 같은 설하용이다. 이러한 고체 투여 형태에서, 화학식 I의 화합물은 일반적으로 하나 이상의 보조제와 조합된다. 이러한 캡슐 또는 정제는 제어 방출 제형을 함유할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 완충제도 포함할 수 있거나 장용 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0261] 또다른 양태에서, 경구 투여는 액체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 예를 들어 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제(예컨대 물)를 함유하는 약학적으로 허용되는 유화제, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서(elixir)를 포함한다. 이러한 조성물은 습윤제, 유화제, 현탁제, 향미제(예컨대 감미제) 및/또는 방향제와 같은 보조제도 포함할 수 있다.
- [0262] 또다른 양태에서, 본 발명은 비경구 투여 형태를 포함한다. "비경구 투여"는 예컨대 피하 주사, 정맥내 주사,

복강내, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 주사 가능한 제제(즉 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유지성 현탁액)는 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0263] 또다른 양태에서, 본 발명은 국소 투여 형태를 포함한다. "국소 투여"는 예를 들어 경피 패치 또는 이온삼투 장치를 통한 경피 투여, 안내 투여, 또는 비강내 또는 흡입 투여를 포함한다. 또한, 국소 투여용 조성물은 예를 들어 국소 겔, 스프레이, 연고 및 크림을 포함한다. 국소 제형은 피부 또는 다른 환부에 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물이 경피 장치에 의해 투여될 때, 투여는 저장소 및 다공성 막 유형 또는 다양한 고체 매트릭스 중 하나의 패치를 사용하여 달성될 것이다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제형에는 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 더스팅 분말, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스펀지, 섬유, 붕대 및 마이크로유화액이 포함된다. 리포솜이 사용될 수도 있다. 전형적인 담체는 알코올, 물, 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증강제가 혼입될 수 있고, 예컨대 문헌[Finnin, Barrie C. and Timothy M. Morgan. "Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential." *J. Pharm. Sci.* Vol. 88, No. 10 (1999): pp. 955-958]을 참고한다.

[0264] 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제형은 예를 들어 본 발명의 화합물이 적합한 담체에 용해되거나 현탁된 점안액을 포함한다. 안구 또는 귀 투여에 적합한 전형적인 제형은 등장성 pH 조정 멸균 식염수 중의 미분된 현탁액 또는 용액의 점적(drop) 형태일 수 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 생분해성(즉 흡수성 겔 스펀지, 콜라겐) 및 비생분해성(즉 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포 시스템(예컨대 니오솜 또는 리포솜)을 포함한다. 가교 폴리알크릴산, 폴리비닐알코올, 히알루론산 등의 중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 중합체 또는 젤란검과 같은 헤테로다당류 중합체가 벤잘코늄 클로라이드와 같은 보존제와 함께 혼입될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 이온삼투에 의해 전달될 수 있다.

[0265] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터 용액 또는 현탁액의 형태, 또는 가압 용기 또는 분무기로부터 적절한 추진제를 사용하여 에어로졸 스프레이 제형 형태로 편리하게 전달된다. 전형적으로, 비강내 투여에 적합한 제형은 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말 형태(단독, 혼합물, 예를 들어 락토스와의 건조 배합물, 또는 혼합 성분 입자, 예를 들어 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 것), 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 무화기(atomizer)(바람직하게는 미세 미스트를 생성하기 위해 전기유체역학을 사용하는 무화기) 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이로서, 적합한 추진제, 예컨대 예를 들어 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판의 사용하거나 사용함 없이 투여된다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생체접착제 예컨대 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0266] 또다른 양태에서, 본 발명은 직장 투여 형태를 포함한다. 이러한 직장 투여 형태는 예를 들어 좌제의 형태일 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌약 기제이지만 필요에 따라 다양한 대체물이 사용될 수 있다.

[0267] 약학 분야에 공지된 다른 담체 물질 및 투여 방식도 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 효과적인 제형 및 투여 절차와 같은 임의의 주지된 약학 기법에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 절차에 관한 상기 고려 사항은 당업계에 주지되어 있고 표준서에 기재되어 있다.

[0268] 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물을 함유하는 조성물에 대한 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태를 포함하는 다양한 인자이고; 병태의 중증도; 투여 경로; 및 사용된 특정 화합물의 활성에 근거한다. 따라서 투여 요법은 매우 다양할 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1일 투여량은 본원에 논의된 지시된 병태의 치료를 위해 전형적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(즉 체중 kg당 본 발명의 화합물 mg)이다. 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1일 투여량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 또다른 양태에서 약 0.5 내지 약 30 mg/kg이다. 체중이 70 kg인 성인의 경우 총 1일 투여량은 0.1 mg 내지 2 g, 1 mg 내지 500 mg 등일 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여가 하루에 다회(전형적으로 4회 이하) 반복되는 것은 통상적이다. 필요에 따라, 하루에 다회 투여하여 총 1회 투여량을 늘릴 수 있다.

[0269] 경구 투여를 위해, 조성물은 환자에 대한 투여량의 증상적 조정(symptomatic adjustment)을 위한 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 약제는 전형적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 또다른 양태에서, 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내 투여량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 수 있다.

- [0270] 본 발명에 따른 적합한 대상은 포유동물 대상을 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼형, 영장류 등을 포함하고, 자궁내 포유동물을 포함한다. 하나의 양태에서, 인간이 적합한 대상이다. 인간 대상은 임의의 성별 및 임의의 발달 단계에 있는 대상일 수 있다.
- [0271] **본 발명의 화합물에 의한 치료 방법**
- [0272] 본 발명의 화합물은 다양한 범위의 질환, 장애 또는 병태, 예컨대 암을 치료하는데 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 기타 병태는 과증식성 질환, 염증성 장애 또는 통증을 포함한다.
- [0273] 또한, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 제시된다. 하나의 양태에서, 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 동물의 과증식성 질환을 치료하는 방법이 제시된다.
- [0274] 또다른 양태는 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 동물의 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제시한다.
- [0275] 또한, 본 발명은 암의 치료에 사용되는 본원에 기재된 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0276] 또다른 양태는 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 동물의 통증을 치료 또는 예방하는 방법을 제시한다.
- [0277] 또다른 양태는 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 동물의 염증 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제시한다.
- [0278] 또다른 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로 세포를 처리하는 단계를 포함하는 상기 세포의 SHP2 단백질 티로신 포스파타제에 활성을 억제하는 방법을 제시한다.
- [0279] 또다른 양태는 SHP2 키나제 활성을 약화 또는 제거하는 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로 세포를 처리하는 단계를 포함하는 상기 세포의 SHP2 단백질 티로신 포스파타제 활성을 억제하는 방법을 제시한다.
- [0280] 또다른 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 환자의 SHP2 단백질 티로신 포스파타제 활성을 억제하는 방법을 제시한다.
- [0281] 또다른 양태에서, 본 발명은 암의 치료를 위해 SHP2 단백질 티로신 포스파타제 활성을 억제하는 방법을 제시한다.
- [0282] 또다른 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 환자의 과증식성 장애를 치료하거나 이의 중증도를 완화하는 방법을 제시한다.
- [0283] 또다른 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염과 함께 과증식성 장애를 치료 또는 완화하는데 사용되는 하나 이상의 다른 화학요법제를 이를 필요로 하는 환자에게 동반투여하는 단계를 포함하는 상기 환자의 과증식성 장애를 치료하거나 이의 중증도를 완화하는 방법을 제시한다.
- [0284] 또다른 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 환자의 통증을 치료하거나 이의 중증도를 완화하는 방법을 제시한다.
- [0285] 또다른 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 환자의 염증 장애를 치료하거나 이의 중증도를 완화하는 방법을 제시한다.

는 방법을 제시한다.

- [0286] 또다른 양태에서, 효과량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 SHP2에 의해 조절되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제시된다. 상기 질환 및 장애의 예는 비한정적으로 과증식성 장애, 예를 들어 암, 및 통증 또는 염증 질환을 포함한다.
- [0287] 또다른 양태는 과증식성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다. 또다른 양태는 암의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다.
- [0288] 또다른 양태는 통증의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다.
- [0289] 또다른 양태는 염증 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다.
- [0290] 또다른 양태는 과증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다. 또다른 양태는 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다.
- [0291] 또다른 양태는 통증의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다.
- [0292] 또다른 양태는 염증 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제시한다.
- [0293] 또한, 본 발명은 하기 양태를 포함한다:
- [0294] 약제로서 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;
- [0295] 암 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;
- [0296] 치료를 필요로 하는 대상에서 SHP2의 억제제가 제시되는 질환의 치료 방법으로서, 본원에 기재된 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효과량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법;
- [0297] SHP2의 억제제가 제시되는 질환 또는 병태의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 본원에 기재된 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도;
- [0298] SHP2의 억제제가 제시되는 질환 또는 병태의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 본원에 기재된 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 또는
- [0299] SHP2의 억제제가 제시되는 질환 또는 병태의 치료를 위한 약학 조성물로서, 본원에 기재된 임의의 양태에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물.
- [0300] 특정 양태에서, 과증식성 질환은 암이다. 특정 양태에서, 암은 흑색종, 연소형 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물증(예컨대 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증), 유방암, 폐암, 간암, 대장암, 식도암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 교모세포종, 퇴행성 거대세포 림프종, 갑상선 암종 및 스피트조이드 신생물증(spitzoid neoplasm)으로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, 암은 흑색종이다. 특정 양태에서, 암은 연소형 골수단구성 백혈병이다. 특정 양태에서, 암은 신경모세포종이다. 특정 양태에서, 암은 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병이다. 특정 양태에서, 암은 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병이다. 특정 양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 특정 양태에서, 암은 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증이다. 특정 양태에서, 암은 진성 다혈구증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 암은 진성 다혈구증이다. 특정 양태에서, 암은 본태성 혈소판혈

증이다. 특정 양태에서, 암은 원발성 골수섬유증이다. 특정 양태에서, 암은 유방암이다. 특정 양태에서, 암은 폐암이다. 특정 양태에서, 암은 간암이다. 특정 양태에서, 암은 대장암이다. 특정 양태에서, 암은 식도암이다. 특정 양태에서, 암은 위암이다. 특정 양태에서, 암은 두경부 편평세포 암종이다. 특정 양태에서, 암은 교모세포종이다. 특정 양태에서, 암은 퇴행성 거대세포 림프종이다. 특정 양태에서, 암은 갑상선 암종이다. 특정 양태에서, 암은 스피트조이드 신생물증이다. 특정 양태에서, 암은 NSCLC, 결장암, 식도암, 직장암, 연소형 골수단구성 백혈병(JMML), 유방암, 흑색종 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0301] 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 신경섬유종증 및 누란 증후군으로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 신경섬유종증이다. 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 누란 증후군이다.

[0302] 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 신경초종증(schwannomatosis)이다.

[0303] 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 KRAS^{G12C} 변이체를 암호화하는 돌연변이를 함유하는 세포를 포함한다. WO 2019/051084를 참고한다.

[0304] 특정 양태에서, 과증식성 질환은 NF1 기능 손실(NF1^{LOF})을 암호화하는 돌연변이를 갖는 세포를 포함하는 질환 또는 장애이다. 특정 양태에서, NF1 돌연변이는 기능 손실 돌연변이이다. 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 NF1 기능 손실 돌연변이를 갖는 세포를 포함하는 종양이다. 특정 양태에서, 종양은 NSCLC 또는 흑색종 종양이다. 특정 양태에서, 질환은 신경섬유종증 I형, 신경섬유종증 II형, 신경초종증 및 왓슨(Watson) 증후군으로부터 선택된다.

[0305] 특정 양태에서, 질환 또는 장애는 세포가 SHP2를 통한 신호전달 흐름에 적어도 부분적으로 의존하도록 하는 상기 세포의 RAS 경로 돌연변이와 관련된다. 특정 양태에서, RAS 경로 돌연변이는 KRAS 돌연변이, NRAS 돌연변이, SOS 돌연변이, BRAF 클래스(Class) III 돌연변이, 클래스 I MEK1 돌연변이, 클래스 II MEK1 돌연변이 및 F1 돌연변이로부터 선택되는 RAS 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12A} 돌연변이, KRAS^{G12C} 돌연변이, KRAS^{G12D} 돌연변이, KRAS^{G12F} 돌연변이, KRAS^{G12I} 돌연변이, KRAS^{G12L} 돌연변이, KRAS^{G12R} 돌연변이, KRAS^{G12S} 돌연변이, KRAS^{G12V} 돌연변이 및 KRAS^{G12Y} 돌연변이로부터 선택된다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12A} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12C} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12D} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12F} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12I} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12L} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12R} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12S} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12V} 돌연변이이다. 특정 양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12Y} 돌연변이이다. 특정 양태에서, BRAF 클래스 III 돌연변이는 인간 BRAF 내의 하기 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택된다: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R 및 A762E. 특정 양태에서, 클래스 I MEK1 돌연변이는 인간 MEK1 내의 하기 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택된다: D67N; P124L; P124S; 및 L177V. 특정 양태에서, 클래스 II MEK1 돌연변이는 인간 MEK1 내의 하기 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택된다: AE51-Q58; AF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; 및 K57N.

[0306] **조합 치료**

[0307] 본원에 기재된 화합물, 및 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 및 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 치료를 위한 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 상이한 표적 단백질에 대한 작용을 통해 효과를 나타내는 하나 이상의 추가적인 약물, 예컨대 항과증식성(또는 항암) 제제와 조합으로 사용될 수 있다. 약학 조합 제형 또는 투여법의 제2 화합물은 본원에 기재된 화합물에 대해 상보적인 활성을 가짐으로써, 서로 유해한 영향을 주지 않는다. 이러한 분자는 의도되는 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적절히 존재한다. 화합물은 통합된 약학 조성물로 또는 별개로 함께 투여될 수 있고, 별개로 투여될 때, 이는 동시 또는 임의 순서로 순차적으로 수행될 수 있다. 이러한 순차 투여는 시간상 멀거나 가까울 수 있다.

[0308] 어구 "동시 투여", "동반-투여", "동시적 투여" 및 "동시 투여됨"은 화합물이 조합으로 투여됨을 의미한다.

[0309] 또다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 본원에 논의된 제제로부터 선택될 수 있는 하나 이상의 다른 약학 제제의 조합을 투여함을 포함하는 치료 방법을 제시한다.

- [0310] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 RAS 경로의 억제제와 조합으로 투여된다. 특정 양태에서, RAS 경로의 억제제는 MEK 억제제 또는 ERK 억제제이다. 특정 양태에서, RAS 경로의 억제제는 트라메티닙(trametinib), 비니메티닙(binimetinib), 셀루메티닙(selumetinib), 코비메티닙(cobimetinib), LerafAON(네오팜(NeoPharm)), ISIS 5132; 베무라페닙(vemurafenib), 피마서티브(pimasertib), TAK733, R04987655(CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; 레파메티닙(refametinib)(RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704); R05126766; ARS-853; LY3214996; BVD523; GSK1 120212; 울릭서티닙(ulixertinib) 및 아베마시클립(abemaciclib) 중 하나 이상으로부터 선택되되, 구체적으로 명명된 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 상기 구체적으로 명명된 화합물 및 염의 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다. 특정 양태에서, Ras 경로의 억제제는 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙 및 코비메티닙 중 하나 이상으로부터 선택되되, 구체적으로 명명된 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 상기 구체적으로 명명된 화합물 및 염의 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다. 특정 양태에서, Ras 경로의 억제제는 비니메티닙이되, 비니메티닙의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다.
- [0311] 양태에서, RAS 경로의 억제제는 B-Raf 억제제이다. 특정 양태에서, B-Raf 억제제는 엔코라페닙, 베무라페닙 및 다브라페닙(dabrafenib) 중 하나 이상으로부터 선택되되, 구체적으로 명명된 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 상기 구체적으로 명명된 화합물 및 염의 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다. 특정 양태에서, RAS 경로의 억제제는 B-Raf 억제제이다. 특정 양태에서, B-Raf 억제제는 엔코라페닙이되, 엔코라페닙의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다.
- [0312] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MEK 억제제 및 B-Raf 억제제와 조합으로 투여된다. 특정 양태에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙 및 코비메티닙으로부터 선택되고, B-Raf 억제제는 엔코라페닙, 베무라페닙 및 다브라페닙으로부터 선택되되, 구체적으로 명명된 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 상기 구체적으로 명명된 화합물 및 염의 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다. 특정 양태에서, MEK 억제제는 비니메티닙이되, B-Raf 억제제는 엔코라페닙이되, 구체적으로 명명된 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 상기 구체적으로 명명된 화합물 및 염의 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다.
- [0313] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 RAS 경로의 억제제와 조합으로 투여된다. 특정 양태에서, RAS 경로의 억제제는 KRAS 억제제이다. 특정 양태에서, KRAS 억제제는 BI 1701963 및 BBP-454로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, RAS 경로의 억제제는 KRAS G12C 억제제이다. 특정 양태에서, KRAS G12C 억제제는 MRTX849, AMG 510 및 ARS1620으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0314] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 ALK 억제제와 조합으로 투여된다. 특정 양태에서, ALK 억제제는 로를라티닙(lorlatinib), 크리조티닙(crizotinib), 세리티닙(ceritinib), 알렉티닙(alectinib) 및 브리가티닙(brigatinib)으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 구체적으로 명명된 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 상기 구체적으로 명명된 화합물 및 염의 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다. 특정 양태에서, ALK 억제제는 로라티닙이되, 로라티닙의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 용매화물이 포함된다.
- [0315] 본 발명의 상기 제제 및 화합물은 식염수, 링거 용액, 텍스트로스 용액 등과 같은 약학적으로 허용되는 비히클과 조합될 수 있다. 특정 투여 요법, 즉 투여량, 시기 및 반복은 특정 개인과 상기 개인의 병력에 따라 다를 것이다.
- [0316] 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이고, 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 염류; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 방부제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 압모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 Ig와 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 고분자; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 포도당, 만노오스 또는 텍스트린을 비롯한 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당류; 나트륨과 같은 염 형성 상대 이온; 금속 착물(예컨대 Zn-단백질 착물); 및/또는 트윈(TWEEN: 상표명), 플루로닉스(PLURONICS: 상표명) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다.
- [0317] 본 발명의 상기 제제 및/또는 화합물을 함유하는 리포솜은 US 4,485,045 및 4,544,545에 기재된 것과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조된다. 순환 시간이 향상된 리포솜은 US 5,013,556호에 개시되어 있다. 특히 유용한 리포솜은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 포함하는 지질 조

성물을 사용한 역상 증발 방법에 의해 제조될 수 있다. 리포솜은 정의된 기공 크기의 필터를 통해 압출되어 목적하는 직경의 리포솜이 생성된다.

[0318] 또한, 본 발명의 상기 제제 및/또는 화합물은 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메트아크릴레이트) 마이크로캡슐, 또는 콜로이드성 약물 전달 시스템(예컨대 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로유하액, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 매크로유하액에 내포될 수 있다. 이러한 기법은 상기 문헌[Remington: Science and Practice of Pharmacy]에 개시되어 있다.

[0319] 지속 방출 제제가 사용될 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예는 본 발명의 항체/화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속 방출 매트릭스의 예는 폴리에스터, 하이드로겔(예컨대 폴리(2-하이드록시에틸-메트아크릴레이트), 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락티드(US 3,773,919), L-글루탐산과 7-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체(예컨대 루프론 디포(LUPRON DEPOT: 상표명)(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사가능한 마이크로구체)에 사용되는 것), 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 및 폴리-D(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.

[0320] 정맥내 투여에 사용되는 제제는 멸균되어야 한다. 이는 예를 들어 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어 피하 주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 팩 또는 바이알에 위치된다.

[0321] 적합한 유화액은 시판되는 지방 유화액, 예컨대 인트라리피드(Intralipid: 상표명), 리포신(Liposyn: 상표명), 인포뉴트롤(Infonutrol: 상표명), 리포퐁딘(Lipofundin: 상표명) 및 리피피산(Lipiphysan: 상표명)을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분은 미리 혼합된 유화액 조성물에 용해될 수 있거나, 다르게는 오일(예컨대 대두유, 홍화유, 면실유, 참깨유, 옥수수유 또는 아몬드유)에 용해될 수 있고 인지질(예컨대 계란 인지질, 대두 인지질 또는 대두 레시틴) 및 물과 혼합시 형성되는 유화액에 용해될 수 있다. 유화액의 장성을 조절하기 위해 다른 성분, 예를 들어 글리세롤 또는 글루코스가 첨가될 수 있음이 이해될 것이다. 적합한 유화액은 전형적으로 20% 이하, 예컨대 5 내지 20%의 오일을 함유할 것이다. 지방 유화액은 0.1 내지 1.0 μm , 특히 0.1 내지 0.5 μm 의 지방 액적을 포함할 수 있고, 5.5 내지 8.0 범위의 pH를 가질 수 있다.

[0322] 유화액 조성물은 본 발명의 화합물을 인트라리피드(상표명) 또는 이의 성분(대두유, 계란 인지질, 글리세롤 및 물)과 혼합하여 제조된 것일 수 있다.

[0323] 흡입 또는 호기(insufflation)를 위한 조성물은 약학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 적합한 약학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 멸균된 약학적으로 허용되는 용매 중 조성물이 기체를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치에서 직접적으로 호흡될 수 있거나 분무 장치가 안면 마스크, 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0324] 본 발명의 또다른 양상은 본 발명의 화합물을 포함하는 키트 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제시한다. 키트는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물에 더하여 진단제 또는 치료제를 포함할 수 있다. 키트에는 진단 또는 치료 방법에 사용하기 위한 지침이 포함될 수도 있다. 일부 양태에서, 키트는 화합물 또는 이의 약학 조성물 및 진단제를 포함한다. 다른 양태에서, 키트는 화합물 또는 이의 약학 조성물 및 Ras 경로의 억제제와 같은 하나 이상의 치료제를 포함한다.

[0325] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 치료 방법을 수행하는데 사용하기에 적합한 키트를 포함한다. 하나의 양태에서, 키트는 본 발명의 방법을 수행하기에 충분한 양으로 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 제 1 투여 형태를 함유한다. 또다른 양태에서, 키트는 본 발명의 방법을 수행하기에 충분한 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 투여량을 위한 용기를 포함한다.

[0326] 실시예

[0327] 설명을 위해, 하기 실시예가 포함된다. 그러나, 하기 실시예는 본 발명을 한정하는 것으로 이해되어서는 안되고, 단지 본 발명의 실시 방법을 제안하고자 한 것이다. 당업자는 기재된 화학 반응이 본원에 기재된 다수의 기타 화합물을 제조하도록 조정될 수 있음을 인지할 것이고, 화합물을 제조하는 대안의 방법은 본 발명의 범

주에 속하는 것으로 본다. 예컨대, 비예시된 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 변형, 예컨대 간섭하는 기를 적절히 보호함, 기재된 것 이외의 당업계에 공지된 적합한 다른 시약을 이용함, 및/또는 반응 조건의 일반적인 변형에 의해 성공적으로 수행될 수 있다. 다르게는, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 기타 반응은 본원에 기재된 기타 화합물을 제조하는데 적용가능함이 인지될 것이다.

[0328] 하기 실시예에서, 달리 언급이 없는 한, 모든 온도는 °C로 제시된다. 시약은 시판 공급처, 예컨대 시그마-알드리치, 알파 에이사 또는 TCI로부터 구입하였고, 달리 제시가 없는 한 추가 정제 없이 사용하였다

[0329] 하기 제시되는 반응은 (달리 언급이 없는 한) 일반적으로 무수 용매 중 양압의 질소 또는 아르곤하에, 또는 건조 관에 의해 수행되었고, 반응 플라스크에는 전형적으로 주사기를 통한 기질 및 시약의 도입을 위한 고무 격벽을 장착하였다. 유리기구들은 오븐 건조시키고/거나 열 건조시켰다.

[0330] 컬럼 크로마토그래피는 (달리 언급이 없는 한) 실리카겔 컬럼을 갖는 바이오테이지 시스템(Biotage system)(제조사: 다이악스 코퍼레이션(Dyax Corporation)) 또는 실리카 썬팩(SepPak) 카트리지(워터스(Waters))에서 수행하였다. ¹H NMR 스펙트럼을 400 MHz에서 작동하는 바리안(Varian) 계기에서 기록하였다. ¹H-NMR은 테트라메틸실란(0.00 ppm) 또는 잔류성 용매(CDCl₃: 7.26 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm; D₂O: 4.79 ppm; (CD₃)₂SO: 2.50 ppm; (CD₃)₂CO: 2.05 ppm; C₆D₆: 7.16 ppm; CD₃CN: 1.94 ppm)를 참조 표준으로서 사용하여 CDCl₃, CD₃OD, D₂O, (CD₃)₂SO, (CD₃)₂CO, C₆D₆, CD₃CN 용액으로서 얻었다(ppm으로 보고됨). 피크 다중도를 보고할 때, 하기 약어를 사용하였다: s(단일함), d(이중함), t(삼중함), q(사중함), m(다중함), br(광역화(broadened)), dd(이중함의 이중함), dt(삼중함의 이중함). 커플링 상수가 제시될 때, 이는 헤르츠(Hz)로 보고하였다.

[0331] **생물학 실시예 1**

[0332] **SHP2 효소 분석**

[0333] 전체 길이의 SHP2에 대한 형광 강도 운동 분석을 구성하였고, 이는 SHP2에 의해 6,8-다이플루오로-4-메틸움벨리페틸포스페이트(DiFMUP)의 가수분해시 형성되는 6,8-다이플루오로-7-하이드록시-4-메틸퀴마린(DiFMU)의 양을 모니터링한다. 분석 혼합물은 25 mM K⁺HEPES, pH 7.4, 0.01% 트라이톤(Triton) X-100, 1 mM DTT, 50 mM KCl, 100 μg/mL 소 γ-글로불린, 50 μM DiFMUP, 1 μM SHP2 활성화 펩티드(LN(pY)IDL₂LV(dPEG8)LST(pY)ASIN₂FQK-아미드), 1 nM 전체 길이 SHP2(His6-태깅된(tagged) SHP2(2-527), 대장균에 재조합 발현되고 자사에서 정제함) 및 2% 다이메틸설폭사이드(DMSO)(화합물로부터 사용)로 구성하였다. 화합물을 20 μL의 최상(top) 용량으로 3배 연속 희석 프로토콜을 사용하여 10개 지점의 투여 범위에 걸쳐 DMSO 중 전형적으로 희석하였다. 분석은 384웰, 폴리스티렌, 저체적, 미처리된 흑색 마이크로역가 플레이트(코스타(Costar) 4511)에서 20 μL의 최종 부피로 수행하였다. 하위(low) 대조군 웰은 효소를 결여하였다. 혼합물(SHP2 및 활성화 펩티드)을 첨가하여 분석을 개시한 후, 15초 동안 위성형 진탕기(orbital shaker)에서 혼합하고, 퍼킨엘머 엔비전(PerkinElmer EnVision) 마이크로플레이트 판독기(λ_{Ex} = 355 nm, λ_{Em} = 460 nm)에서 주위 온도에서 운동 모드에서 15분 동안 판독하였다. 초기 속도(t = 0에서의 탄젠트 기울기)를 지수 핏(fit)으로부터 추정하여 약간 비선형 진행 곡선이 되게 한 후, 하기 수학식 1을 사용하여 대조군의 %(POC)로 전환하였다:

수학식 1

$$POC = \frac{\text{샘플} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100$$

[0334]

[0335] 상기 식에서,

[0336] $\bar{X}_{\max}$ 는 평균 미억제 대조군이고;

[0337] $\bar{X}_{\min}$ 는 평균 배경값이다.

[0338] 4-변수 로지스틱 모델(logistic model)을 각각의 화합물에 대한 POC 데이터에 피팅하였다. 상기 피팅으로부터, IC₅₀을 추정하고 곡선이 50 POC가 되는 화합물의 농도로서 정의하였다.

[0339] 하기 표 1은 본원에 개시된 실시예에 대한 대표적인 데이터를 가진다. 표 1에서 보고된 IC₅₀은 단회 분석 또는 다회 분석의 평균으로부터의 것일 수 있다. 실시예 1 내지 14를 상기 분석에서 시험하고 IC₅₀이 10 μM 미만임을 발견하였다. 실시예 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13 및 14를 상기 분석에서 시험하고 IC₅₀이 500 μM 미만임을 발견하였다. 실시예 1 내지 14를 상기 분석에서 시험하고 IC₅₀이 1 μM 이하임을 발견하였다.

[0340] 하기 표 1은 상기 분석에서 시험된 실시예를 제시한다.

표 1

[0341]

실시예 #	생물학 실시예 1 IC ₅₀ (nM)
실시예 1	59
실시예 2	76
실시예 3	626
실시예 4	114
실시예 5	28
실시예 6	28
실시예 7	17
실시예 8	69
실시예 9	358
실시예 10	551
실시예 11	210
실시예 12	174
실시예 13	141
실시예 14	53
실시예 15	7954
실시예 16	175
실시예 17	25
실시예 18	15
실시예 19	44
실시예 20	125
실시예 21	11127
실시예 22	32
실시예 23	35
실시예 24	47
실시예 25	26
실시예 26	49
실시예 27	17
실시예 28	879
실시예 29	96
실시예 30	22
실시예 31	23
실시예 32	5
실시예 33	98
실시예 34	79
실시예 35	26
실시예 36	110
실시예 37	11
실시예 38	13
실시예 39	78
실시예 40	8
실시예 41	79
실시예 42	209
실시예 43	142
실시예 44	37
실시예 45	14
실시예 46	91

실시예 47	38
실시예 48	30
실시예 49	157
실시예 50	44
실시예 51	93
실시예 52	27
실시예 53	46
실시예 54	62
실시예 55	116
실시예 56	1366
실시예 57	643
실시예 58	39
실시예 59	118
실시예 60	109
실시예 61	87
실시예 62	39
실시예 63	254
실시예 64	41
실시예 65	64
실시예 66	96
실시예 67	20
실시예 68	33
실시예 69	19
실시예 70	36
실시예 71	55
실시예 72	16399
실시예 73	32
실시예 74	110
실시예 75	1748
실시예 76	41
실시예 77	74
실시예 78	14978
실시예 79	84
실시예 80	429
실시예 81	4
실시예 82	205
실시예 83	46
실시예 84	24

[0342] 생물학 실시예 2

[0343] 세포 포스포-p44/42 MAPK(Erk1/2)(Thr202/Tyr204) 분석

[0344] ERK1/2(Thr202/Tyr204) 인산화의 억제를 세포 분석에 따라 측정하였는데, 이는 세포를 화합물과 1시간 동안 항온배양하는 단계, 고정된 세포에서 인-셀 웨스턴(In-Cell Western)에 의해 pERK 신호를 정량화하는 단계 및 GAPDH 신호에 대해 정규화하는 단계를 포함한다. KYSE520 세포는 DSMZ로부터 입수하였고 10% 소 태아 혈청, 페니실린/스트렙토마이신, 0.85% NaCl 중 2 mM L-알라닌-L-글루타민 다이캡티드(글루타맥스(Glutamax: 상표명)), 비필수 아미노산 및 나트륨 피루베이트로 보충된 RPMI에서 성장시켰다. 세포를 30,000 세포/웰로 96웰 플레이트에 플레이팅(plating)하고 밤새 37°C/5% CO₂에서 부착되게 하였다. 세포를 10점 1:3 희석 연속(범위: 20 μM 내지 1 nM)으로 하여 0.5%의 최종 DMSO 농도로 제조된 화합물에 의해 처리하였다. 1시간 동안 항온배양 후, 세포를 둘베코(Dulbecco)의 포스페이브-완충된 염수(dPBS) 중 3.7% 포름알데히드에 고정시켰다. 이어서, 세포를 dPBS에 의해 세척하고 100% MeOH에 실온에서 10분 동안 투과화(permeabilizing)시켰다. 투과화 후, 세포를 dPBS에서 세척하고 리-코르 차단 완충액(LI-COR Blocking Buffer)(리-코르 바이오사이언시스(LI-COR Biosciences), Cat#927-40000)에서 1시간 또는 그 이상 동안 항온배양하였다. 이어서, 플레이트를 MEK-의존 ERK1/2 인산화 자리, 즉 트레오닌 202 및 티로신 204(MAP 키나제 신호 변환 경로에서 SHP2의 다운스트림)에 특이적인 항체(셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), Cat# 9101), 및 GAPDH(밀리포어(Millipore), Cat#

MAB374)에 의해 항온배양하였다. pErk1/2(Thr202/Tyr204) 항체를 0.05% 폴리솔베이트(트윈(Tween)-20)를 함유하는 리-코르 차단 완충액에 1:250으로 희석하고, GAPDH를 1:2,500으로 희석하였다. PBS/0.05% 트윈-20에 의해 세척한 후, 세포를 형광으로 표지된 제2 항체들(안티-래빗-알렉사 플루오르680(Anti-rabbit-Alexa Flour680), 인비트로젠(Invitrogen) Cat#A21109; 및 안티-마우스-IRD아이800CW(Anti-mouse-IRDye800CW), 리-코르 바이오사이언시스(둘다 1:1,000 희석))과 1시간 동안 항온배양하였다. 이어서, 세포를 상기와 같이 세척하고 680 및 800 nm 둘다의 파장에서의 형광에 대해 에어리우스 인프라레드 이미징 시스템(Aerius Infrared Imaging System)(리-코르 바이오사이언시스, 모델 9250)을 사용하여 분석하였다. 인산화된 Erk 1/2(Thr202/Tyr204) 신호를 각각의 웰에 대해 GAPDH 신호에 대해 정규화하였다. IC₅₀ 값을 바이오어세이(BioAssay) 소프트웨어에서 4-매개변수를 사용하여 정규화된 값으로부터 계산하였다. 하기 표 2는 본원에 개시된 실시예에 대한 대표적인 데이터를 나타낸다. 하기 표 2에 보고된 IC₅₀은 단회 분석 또는 다회 분석의 평균으로부터 도출된 것일 수 있다. 하기 표 2는 상기 분석에서 시험된 선택된 실시예를 나타낸다.

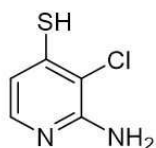
표 2

[0345]

실시예 #	생물학 실시예 2 IC ₅₀ (nM)
실시예 1	55
실시예 2	2776
실시예 3	1292
실시예 4	519
실시예 5	337
실시예 6	2
실시예 7	89
실시예 8	48
실시예 9	699
실시예 10	687
실시예 11	1971
실시예 12	1112
실시예 13	1032
실시예 14	61
실시예 15	--
실시예 16	49
실시예 17	9
실시예 18	8
실시예 19	208
실시예 20	206
실시예 21	--
실시예 22	17
실시예 23	12
실시예 24	5
실시예 25	2
실시예 26	120
실시예 27	11
실시예 28	1144
실시예 29	206
실시예 30	2
실시예 31	424
실시예 32	14
실시예 33	366
실시예 34	9
실시예 35	9
실시예 36	17
실시예 37	31
실시예 38	41
실시예 39	11
실시예 40	--

실시예 41	19
실시예 42	813
실시예 43	509
실시예 44	4
실시예 45	2
실시예 46	430
실시예 47	56
실시예 48	5
실시예 49	126
실시예 50	6
실시예 51	78
실시예 52	2
실시예 53	4
실시예 54	7
실시예 55	23
실시예 56	--
실시예 57	139
실시예 58	1
실시예 59	170
실시예 60	528
실시예 61	6
실시예 62	6
실시예 63	665
실시예 64	286
실시예 65	81
실시예 66	7
실시예 67	51
실시예 68	--
실시예 69	170
실시예 70	9
실시예 71	152
실시예 72	--
실시예 73	6
실시예 74	1
실시예 75	100
실시예 76	4
실시예 77	92
실시예 78	--
실시예 79	697
실시예 80	2992
실시예 81	8
실시예 82	541
실시예 83	3
실시예 84	2

[0346] 중간체 실시예 A



[0347]

[0348] 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올

[0349] 단계 A: 3-머캅토프로피온산 2-에틸헥실 에스터(2.3 mL, 22 mmol) 및 휴니그 염기(Hunig's base)(6.9 mL, 39 mmol)를 다이옥산(65 mL, 20 mmol) 중 3-클로로-4-요오도피리딘-2-아민(5.0 g, 20 mmol), Pd(OAc)₂(0.22 g,

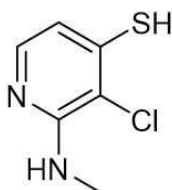
0.98 mmol) 및 잔트포스(1.1 g, 2.0 mmol)의 혼합물에 Ar 기체하에 첨가하였다. 반응 생성물을 아르곤하에 18시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 생성물을 에틸 아세테이트("EtOAc")에 용해시키고 규조토 실리카(셀라이트(Celite: 등록상표))를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하여 메틸 3-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(4.3 g, 17 mmol, 88% 수율)를 수득하였다.

[0350]

단계 B: NaOEt(7.1 mL, 19 mmol)를 테트라하이드로퓨란("THF")(87 mL, 17 mmol) 중 메틸 3-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(4.3 g, 17 mmol)에 첨가하고 N₂하에 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 다이클로로메탄("DCM")(20 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고 고체를 DCM으로 마쇄하고 여과하고 건조시켰다. 고체를 물에 넣고(슬러리), 1N HCl을 첨가하여 pH가 약 6이 되게 하였다. 고체를 여과하고 물로 세척하여 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올(1.4 g, 9.0 mmol, 52% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11.4 (br, 1H), 7.06 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 6.70 (br, 2H), 6.65 (d, 1H, J=7.0 Hz); m/z (esi/APCI) M+1 = 161.0.

[0351]

중간체 실시예 B



[0352]

3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-티올

[0353]

단계 A: 3-클로로-2-플루오로-4-요오도피리딘(8.0 g, 31.1 mmol) 및 메탄아민(42.7 mL, 85.5 mmol)을 DMSO(20 mL)에 넣고 70℃로 30분 동안 가열하였다. 물을 첨가하고 고체를 여과하여 미정제 생성물을 수득하였다. 물질을 실리카겔(DCM 중 0-5% MeOH와 2% NH₄OH)에 의해 정제하여 3-클로로-4-요오도-N-메틸피리딘-2-아민(6.34 g, 23.6 mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

[0355]

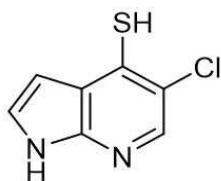
단계 B: 3-클로로-4-요오도-N-메틸피리딘-2-아민(1g, 3.7 mmol)을 다이옥산(5 mL)으로 희석한 후, PdOAc₂(41.8 mg, 0.19 mmol), 잔트포스(215.5 mg, 0.37 mmol) 및 메틸 3-머캅토프로파노에이트(453.8 μL, 4.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 두고 DIEA(1301 μL, 7.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 100℃로 2.3시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하여 에틸 아세테이트로 행구었다. 여과물을 농축하여 메틸 3-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(905 mg, 3.471 mmol, 93% 수율)를 수득하였다.

[0356]

메틸 3-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(905 mg, 3.47 mmol)를 THF(15 mL)로 희석한 후, 나트륨 에톡사이드(1425 μL, 3.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 두고 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고 DCM으로 마쇄하였다. 물질을 물로 희석하고 pH를 약 6으로 조정하였다. 혼합물을 여과하고 물로 행구고 진공하에 건조시켜 3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-티올(400 mg, 2.29 mmol, 66.0% 수율)을 수득하였다. m/z (esi/APCI) M⁺1 = 175.0.

[0357]

중간체 실시예 C



[0358]

5-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-티올

[0359]

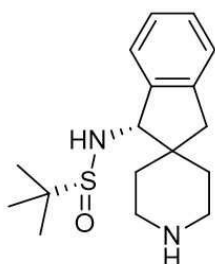
단계 A: 3-머캅토프로피온산 2-에틸헥실 에스터(0.12 mL, 1.1 mmol) 및 휴니그 염기(0.34 mL, 1.9 mmol)를 다

[0360]

이옥산(3.2 mL, 0.97 mmol) 중 5-클로로-4-요오도-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(0.270 g, 0.97 mmol), Pd(OAc)₂(0.011 g, 0.048 mmol) 및 잔트포스(0.056 g, 0.097 mmol)의 혼합물에 Ar 기체하에 첨가하였다. 반응 생성물을 아르곤하에 18시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 생성물을 EtOAc로 희석하고 규조토 실리카(셀라이트(등록상표))를 통해 여과하였다. 여과물을 농축한 후, 실리카겔(10-100% EtOAc/헥산으로 용리함)로 정제하여 메틸 3-((5-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.225 g, 0.83 mmol, 85% 수율)를 수득하였다.

[0361] 단계 B: NaOEt(0.34 mL, 0.91 mmol)를 테트라하이드로퓨란("THF")(4.146 mL, 0.83 mmol) 중 메틸 3-((5-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.225 g, 0.83 mmol)에 첨가하고 2시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM(20 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축한 후, 실리카겔(0-20% MeOH/DCM(2% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하여 5-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-티올(0.080 g, 0.43 mmol, 52% 수율)을 수득하였다. *m/z* (esi/APCI) M⁺ = 185.0.

[0362] **중간체 실시예 D**



[0363]

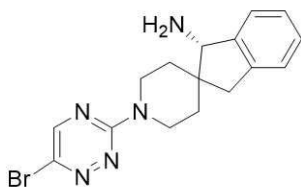
[0364] (*R*)-*N*-((*S*)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드

[0365] 단계 A: *tert*-부틸 1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(25 g, 83 mmol) 및 (*R*)-2-메틸프로판-2-설피나미드(30 g, 249 mmol) 및 Ti(OEt)₄(122 mL, 580 mmol)를 90℃로 18시간 동안 가열하였다. EtOAc를 첨가한 후, 물을 첨가하였다. 고체를 여과해 내고, 층을 분리하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하여 생성된 잔류물을 실리카겔(헥산 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(16 g, 39 mmol, 47% 수율)를 수득하였다.

[0366] 단계 B: *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(6.5 g, 16 mmol)를 THF(10 mL)에 넣고 -78℃로 냉각하였다. 리튬 보로하이드라이드(14 mL, 28 mmol)를 첨가하고 반응 생성물을 실온으로 서서히 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 추출물을 합치고 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔(DCM 중 0-5% MeOH 및 2% NH₄OH)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(3.2 g, 8 mmol, 50% 수율)를 수득하였다.

[0367] 단계 C: *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(3.1 g, 7.6 mmol)를 DCM(50 mL)에 넣고 0℃로 냉각하였다. 트라이플루오로아세트산("TFA")(7 mL)을 첨가하고 반응 생성물을 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고 생성된 잔류물을 포화 바이카보네이트에 넣었다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 여과하고 농축하여 (*R*)-*N*-((*S*)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(1.8 g, 5.9 mmol, 78% 수율)를 수득하였다.

[0368] 중간체 실시예 E

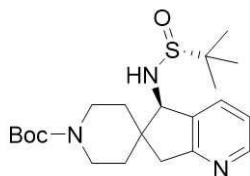


[0369]

[0370] (S)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0371] (S)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 다이하이드로클로라이드(1.00 g, 3.63 mmol)를 다이옥산(15 mL)에 현탁하고 트라이에틸아민(1.84 g, 18.2 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(0.868 g, 3.63 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 50℃까지 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 반응 생성물을 여과하고 여과물을 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 40 g 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(2-20% MeOH/DCM 혼합물)에 의해 정제하여 (S)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(1.19 g, 3.30 mmol, 90.9 % 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+ = 400.2$.

[0372] 중간체 실시예 F



[0373]

[0374] tert-부틸

(R)-5-(((R)-tert-부틸설펜일)아미노)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0375] 단계 A: 2-클로로피리딘(458 mL, 4.84 mmol)을 건성 THF(15 mL)에 용해시키고 용액을 IPA/드라이아이스 조에서 -70℃로 냉각하였다. 리튬 다이이소프로필아미드("LDA")(2.75 mL, 5.50 mmol)를 혼합물에 적가하고 반응 생성물을 -60℃로 가온하고 상기 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. THF(3 mL) 중 tert-부틸 4-포름일-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1 g, 4.40 mmol)를 혼합물에 첨가하고 -60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 물로 급냉하고 EtOAc와 물 사이를 구획화하였다. 유기 층을 분리하고 건조시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 40 g 실리카겔 컬럼(EtOAc/헥산 10-80%)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-((2-클로로피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.06 g, 3.11 mmol, 71% 수율)를 수득하였다.

[0376] 단계 B: tert-부틸 4-((2-클로로피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.06 g, 3.11 mmol)를 DCM(8 mL)에 용해시키고 데스-마틴 퍼요오다이난(Dess-Martin periodinane)("DMP")(2.64 g, 6.22 mmol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이를 10% 나트륨 바이설펜이트 용액으로 급냉하였다. 유기 층을 분리하고 포화 나트륨 바이카보네이트 용액 및 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(EtOAc/헥산 10-100%)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-클로로니코티노일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(0.31 g, 0.92 mmol, 29% 수율)를 오일로서 수득하였다.

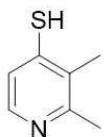
[0377] 단계 C: tert-부틸 4-(2-클로로니코티노일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(8.13 g, 24.0 mmol)를 압력 튜브에서 메시틸렌(70 mL)에 용해시켰다. 트라이사이클로헥실 포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.884 g, 2.40 mmol), 다이아세톡시팔라듐(0.269 g, 1.20 mmol), 피발산(0.735 g, 7.20 mmol) 및 세슘 카보네이트(15.6 g, 48.0 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 질소 기체를 5분 동안 반응 혼합물에 발포하고 튜브를 밀폐하고 140℃에서 72시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트(등록상표) 패드를 사용하여 여과하고 EtOAc로 수회 세척하였다. 여과물을 진공하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 330 g 실리카겔 컬럼(EtOAc/헥산 20-80%)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-옥소-5,7-다이하

이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(2.23 g, 7.37 mmol, 31% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 303.1$.

[0378] 단계 D: *tert*-부틸 5-옥소-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(2.23 g, 7.37 mmol)를 테트라에톡시티타늄(6.98 mL, 51.62 mmol)에 현탁하고 (*R*)-2-메틸프로판-2-설피아미드(2.68 g, 22.12 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 생성물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(250 mL)를 첨가한 후, 염수(200 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하고 여과하여 침전물을 제거하였다. EtOAc 층을 분리하고 염수로 2회 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 생성된 잔류물을 120 g 실리카겔 컬럼(EtOAc/헥산 10-100%)에 의해 정제하였다. 제2 용리 피크의 채집으로 *tert*-부틸 (*R,Z*)-5-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(2.8 g, 6.90 mmol, 94% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 406.2$.

[0379] 단계 E: *tert*-부틸 (*R,Z*)-5-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.15 g, 0.37 mmol)를 바이알에서 THF(2 mL)에 용해시켰다. 용액을 -78℃로 냉각하고 THF 중 2M LiBH₄(0.28 mL, 0.55 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 생성물을 -78℃에서 1시간 동안 유지시켰다. 반응 생성물을 실온으로 서서히 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 NH₄Cl로 급냉각한 후, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(24 g 실리카겔 컬럼(EtOAc/헥산 10-80%))에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R*)-5-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(30 mg, 0.27 mmol, 24% 수율)를 고체인 소량 생성물로서 수득하고, 다른 부분입체 이성질체를 다량 생성물 *tert*-부틸 (*S*)-5-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(51 mg, 0.27 mmol, 35% 수율)로 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 408.2$.

[0380] **중간체 실시예 G**

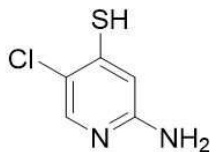


[0381]

[0382] 2,3-다이메틸피리딘-4-티올

[0383] 2,3-다이메틸피리딘-4-티올을 중간체 실시예 A에 따라 제조하되, 단계 A에서 3-클로로-4-요오도피리딘-2-아민을 4-브로모-2,3-다이메틸피리딘 대신 사용하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 140.1$.

[0384] **중간체 실시예 H**

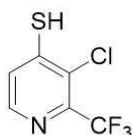


[0385]

[0386] 2-아미노-5-클로로피리딘-4-티올

[0387] 2-아미노-5-클로로피리딘-4-티올을 중간체 실시예 A에 따라 제조하되, 단계 A에서 3-클로로-4-요오도피리딘-2-아민을 4-브로모-5-클로로피리딘-2-아민 대신 사용하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 161.1$.

[0388] **중간체 실시예 I**

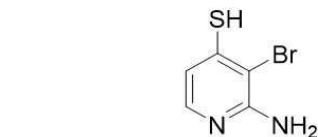


[0389]

[0390] 3-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-티올

[0391] 3-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-티올을 중간체 실시예 A에 따라 제조하되, 단계 A에서 3-클로로-4-요오도피리딘-2-아민을 3-클로로-4-요오도-2-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신 사용하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 214.0$.

[0392] **중간체 실시예 J**

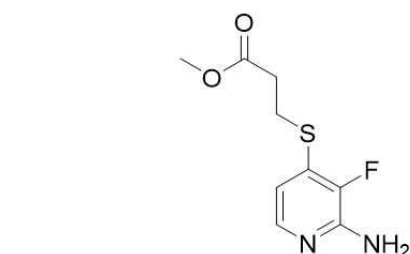


[0393]

[0394] 2-아미노-3-브로모피리딘-4-티올

[0395] 2-아미노-3-브로모피리딘-4-티올을 중간체 실시예 A에 따라 제조하되, 단계 A에서 3-클로로-4-요오도피리딘-2-아민을 3-브로모-4-요오도피리딘-2-아민 대신 사용하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 205.0$.

[0396] **중간체 실시예 K**

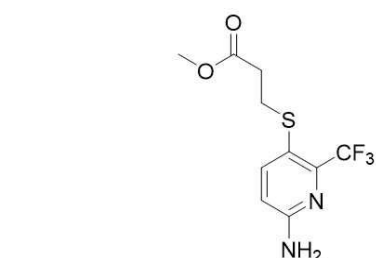


[0397]

[0398] 메틸 3-((2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)티오)프로파노에이트

[0399] 2-아미노-3-플루오로-4-요오도피리딘(1.1 g, 4.4 mmol)을 1,4-다이옥산(10 mL, 4.4 mmol)에 용해시켰다. 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(0.26 g, 0.45 mmol), 및 메틸 3-((2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.95 g, 4.1 mmol)를 반응 용액에 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 두었다. *N,N*-다이이소프로필에틸아민(1.5 mL, 8.9 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 미정제 물질을 80 g 실리카겔 컬럼(0-100% EtOAc:헥산 구배로 용리함)에 로딩하여 정제하여 메틸 3-((2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.95 g, 92% 수율)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 231.1$.

[0400] **중간체 실시예 L**

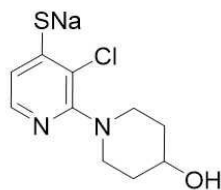


[0401]

[0402] 메틸 3-((6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)티오)프로파노에이트

[0403] 메틸 3-((6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)티오)프로파노에이트를 중간체 실시예 K에 따라 제조하되, 단계 A에서 2-아미노-3-플루오로-4-요오도피리딘을 5-브로모-6-트라이플루오로메틸피리딘-2-일아민 대신 사용하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 281$.

[0404] 중간체 실시예 M



[0405]

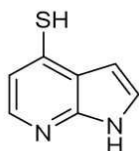
[0406] 나트륨 3-클로로-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-4-티올레이트

[0407] 단계 A: DMSO(5 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-4-요오도피리딘(2.0 g, 7.77 mmol) 및 4-하이드록시피페리딘(1.18 g, 11.7 mmol) 용액을 75℃로 1시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc/메틸 *tert*-부틸 에터("MTBE")(2/1)에 의해 구획화하였다. 층 사이에 생성된 고체를 여과해 내고 진공하에 건조시켜 1-(3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)피페리딘-4-올(1.08 g, 70%)을 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 339.0$.

[0408] 단계 B: 20 mL 바이알에서, 1-(3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)피페리딘-4-올(0.50 g, 1.48 mmol)을 다이옥산(5 mL)에 용해시킨 후, 바이알에 질소를 살포하였다. 3-머캅토프로피온산 메틸 에스터(0.195 g, 1.62 mmol)를 첨가한 후, 휴니그 염기(0.514 mL, 2.95 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, Pd(OAc)₂(0.017 g, 0.074 mmol)를 첨가한 후, 잔트포스(0.086 g, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 닫고 초음파처리하고 105℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석하고 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하였다. 패드를 EtOAc로 세척하고 용액을 증발 건조시켜 점성의 고체를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. m/z (esi) $M^+1 = 331.0$.

[0409] 단계 C: 메틸 3-((3-클로로-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.58 g, 1.75 mmol)를 건성 다이옥산(9 mL)에 용해시키고 나트륨 에탄올레이트(EtOH 중 21 중량%, 2.4 mL, 2.1 mmol)를 실온에서 질소하에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고 용매를 증발 건조시켰다. 생성된 고체를 MTBE(5 mL)로 2회 마쇄하였다. 미정제 물질을 진공하에 건조시켜 미정제 나트륨 3-클로로-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-4-티올레이트(563 mg)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 바로 사용하였다. m/z (esi) $M^+1 = 245.0$ -247.0.

[0410] 중간체 실시예 N



[0411]

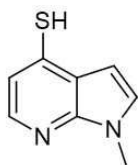
[0412] 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-티올

[0413] 단계 A: 3-머캅토프로피온산 2-에틸헥실 에스터(0.35 mL, 3.27 mmol) 및 휴니그 염기(1.035 mL, 5.94 mmol)를 아르곤 기체하에 1,4-다이옥산(14.85 mL, 2.97 mmol) 중 4-요오도-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(0.73 g, 2.971 mmol), Pd(OAc)₂(0.033 g, 0.15 mmol) 및 잔트포스(0.17 g, 0.30 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 반응 생성물을 100℃로 아르곤하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 냉각하고 EtOAc(100 mL)에 희석한 후, 규조토 실리카(셀라이트(등록상표))를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고 생성된 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10-100% EtOAc 구배로 용리함)에 의해 정제하여 메틸 3-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.69 g, 2.92 mmol, 98% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 237.1$.

[0414] 단계 B: NaOEt(1.14 mL, 3.07 mmol)를 THF(14.6 mL, 2.92 mmol) WND 메틸 3-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.69 g, 2.92 mmol)에 첨가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. DCM(20 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고 고체를 DCM(25 mL)으로 마쇄하고 여과하고 공기 건조시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0-20% MeOH 구배와 2% NH₄OH 첨가제로 용리함)에 의해 정제하여 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-티올 나트륨 염(0.19 g, 1.07 mmol, 37% 수율)을 고체로서 수득하였다.

m/z (esi/APCI) $M^+1 = 151.1$.

[0415] **중간체 실시예 0**

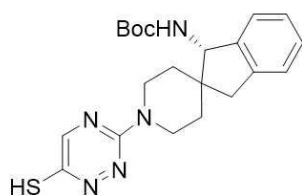


[0416]

[0417] **1-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-티올**

[0418] 1-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-티올을 중간체 실시예 N에 따라 제조하되, 단계 A에서 4-브로모-1-메틸-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘을 4-요오도-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘 대신 사용하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 165.1$.

[0419] **중간체 실시예 P**



[0420]

[0421] ***tert*-부틸 (S)-(1'-(6-터캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트**

[0422] 단계 A: 다이메틸아세트아미드("DMA")(205 mL, 41.0 mmol) 중 (S)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 다이하이드로클로라이드(11.3 g, 41.0 mmol) 용액을 아르곤으로 15분 동안 퍼징한 후 *N,N*-다이이소프로필에틸아민("DIEA")(28.7 mL, 164 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60℃로 질소하에 가열하고, DMA(10 mL) 중 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(10.0 g, 41.9 mmol) 용액을 첨가 깔때기에 의해 45분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 혼합물을 냉각하고 물(1 L)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 채집하고 물(2 x 250 mL)로 세척하였다. 상기 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 1-10% MeOH 구배와 1% NH₄OH 개질제로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(9.0 g, 25.0 mmol, 61% 수율)을 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 361.2$.

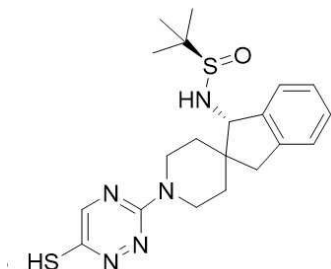
[0423] 단계 B: 다이클로로에탄("DCE")(41.6 mL, 8.33 mmol) 중 (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(3.0 g, 8.33 mmol), 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(5.45 g, 25.0 mmol) 및 *N,N*-다이메틸피리딘-4-아민(0.051 g, 0.42 mmol) 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(250 mL) 및 DCM(100 mL)에 첨가하였다. 2상 혼합물을 분리하고 수성 상을 DCM(2 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기물을 합치고 염수(150 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 물질을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10-100% EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-(1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트(0.75 g, 1.63 mmol, 20% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) M , $M^+2 = 460.1$, 462.1.

[0424] 단계 C: 3-터캅토프로피온산 2-에틸헥실 에스터(0.10 mL, 0.91 mmol) 및 휴니그 염기(0.29 mL, 1.65 mmol)를 아르곤 기체하에 다이옥산(8.25 mL, 0.83 mmol) 중 *tert*-부틸 (S)-(1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트(0.38 g, 0.83 mmol), Pd(OAc)₂(0.0093 g, 0.041 mmol) 및 잔트포스(0.048 g, 0.083 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 EtOAc(25 mL)에 희석한 후, 규조토 실리카(셀라이트(등록상표))를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고 생성된 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10-100% EtOAc 구배로 용리함)에 의해 정제하여 메틸 (S)-3-((3-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-

일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)프로파노에이트(0.41 g, 0.83 mmol, 100% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 500.2$.

[0425] 단계 D: NaOEt(0.62 mL, 1.65 mmol)를 THF(8.25 mL, 0.83 mmol) 중 메틸 (S)-3-((3-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)프로파노에이트(0.41 g, 0.83 mmol)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중 0-20% MeOH 구배로 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-((1'-(6-머캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트(0.19 g, 0.45 mmol, 54% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 414.2$.

[0426] **중간체 실시예 Q**



[0427]

[0428] (R)-N-((S)-1'-(6-머캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설파아미드

[0429] 단계 A: 1,4-다이옥산(52.3 mL, 20.9 mmol) 중 (R)-N-((S)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설파아미드(6.41 g, 20.9 mmol) 및 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(5.00 g, 20.9 mmol) 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 퍼징하였다. DIEA(4.39 mL, 25.1 mmol)를 혼합물에 첨가한 후, 혼합물을 60℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 물(1 L)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 채집하고 건조시켜 (R)-N-((S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설파아미드(9.5 g, 20.5 mmol, 98% 수율)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) M , $M^+2 = 464.1$, 466.1.

[0430] 단계 B: 3-머캅토프로피온산 2-에틸헥실 에스터(0.51 mL, 4.74 mmol) 및 휴니그 염기(1.50 mL, 8.61 mmol)를 아르곤 기체하에 1,4-다이옥산(43.06 mL, 4.30 mmol) (R)-N-((S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설파아미드(2.0 g, 4.31 mmol), Pd(OAc)₂(0.048 g, 0.22 mmol) 및 잔트포스(0.25 g, 0.43 mmol) 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 EtOAc(25 mL)에 희석한 후, 규조토 실리카(셀라이트(등록상표))를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고 생성된 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10-100% EtOAc 구배로 용리함)에 의해 정제하여 메틸 3-((3-((S)-1-(((R)-*tert*-부틸설파아미드)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)프로파노에이트(0.88 g, 1.74 mmol, 40% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 504.2$.

[0431] 단계 C: NaOEt(0.96 mL, 2.58 mmol)를 THF(12.9 mL, 1.29 mmol) 중 메틸 3-((3-((S)-1-(((R)-*tert*-부틸설파아미드)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)프로파노에이트(0.65 g, 1.29 mmol) 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100 mL)에 희석하고 규조토 실리카(셀라이트(등록상표))를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고 생성된 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중 0-20% MeOH 구배로 용리함)에 의해 정제하여 (R)-N-((S)-1'-(6-머캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설파아미드(0.34 g, 0.81 mmol, 63% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 418.2$.

[0432] 중간체 실시예 R

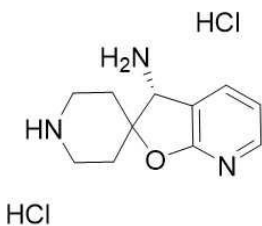


[0433]

[0434] 3,3-다이플루오로-4-요오도-1,3-다이하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온

[0435] 수소 퍼옥사이드(2.52 mL, 85.22 mmol) 35% 수용액을 DMSO(21.85 mL, 11.36 mmol) 중 2-아미노-4-요오도피리딘 (2.50 g, 11.36 mmol), 에틸 브로모다이플루오로아세테이트(3.64 mL, 28.41 mmol) 및 비스(사이클로펜타다이엔 일)철(0.22 g, 1.14 mmol) 용액에 -5℃에서 첨가하는 동안 교반하였다. 반응 생성물을 서서히 실온으로 가온하고 22시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 유기물을 물 상으로부터 EtOAc(3 x 50 mL)에 의해 추출하였다. 풀링(pooling) 후, 유기 층을 물(50 mL) 및 염수(3 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10-100% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 3,3-다이플루오로-4-요오도-1,3-다이하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온(0.93 g, 3.13 mmol, 27% 수율)을 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+ = 296.9$.

[0436] 중간체 실시예 S



[0437]

[0438] (R)-3H-스피로[퓨로[2,3-b]피리딘-2,4'-피페리딘]-3-아민 다이하이드로클로라이드

[0439] 단계 A: THF(4.64 mL) 중 3-(1,3-다이티안-2-일)-2-플루오로피리딘(1 g, 4.64 mmol)을 THF(4.64 mL) 중 LDA(4.06 mL, 8.13 mmol) 교반된 용액에 -78℃에서 첨가하였다. 반응 생성물을 0℃로 가온하고 20분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 다시 -78℃로 냉각한 후, THF(4.64 mL) 중 1-boc-4-피페리돈(0.97 g, 4.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 1시간 동안 교반하고 0℃까지 가온하고 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl에 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 합친 유기물을 1PS 종이를 통해 여과하고 진공에서 증발시키고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(0-100% EA/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 다이스피로[피페리딘-4,2'-퓨로[2,3-b]피리딘-3',2''-[1,3]다이티안]-1-카복실레이트(993 mg, 2.52 mmol, 54% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 395.1 (M^+).

[0440]

단계 B: 피리디늄퍼브로마이드(1.2 g, 3.78 mmol) 및 테트라부틸암모늄브로마이드(81.1 mg, 0.25 mmol)를 DCM-H₂O 5:1(16.8 mL) 혼합물 중 *tert*-부틸 다이스피로[피페리딘-4,2'-퓨로[2,3-b]피리딘-3',2''-[1,3]다이티안]-1-카복실레이트(993 mg, 2.52 mmol) 및 피리딘(0.2 mL, 2.52 mmol) 교반된 용액에 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 물 및 DCM에 부었다. DCM 층을 물과 염수로 세척하고 1PS 종이를 통해 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-옥소-3H-스피로[퓨로[2,3-b]피리딘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(735 mg, 1.93 mmol, 77% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 205.1 ($M^+ - \text{Boc}$).

[0441]

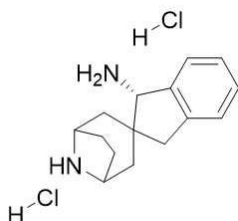
단계 C: (R)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(608.8 mg, 5.02 mmol) 및 테트라에톡시티타늄(2.5 mL, 11.72 mmol)을 THF(8.4 mL) 중 *tert*-부틸 3-옥소-3H-스피로[퓨로[2,3-b]피리딘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(637 mg, 1.67 mmol) 용액에 첨가하고 반응 생성물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 물과 염수로 세척하고 1PS 종이를 통해 여과하고 진공에서 농축하였다. 물질을 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산으로

용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,E*)-3-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-3*H*-스피로[퓨로[2,3-*b*]피리딘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(426 mg, 1.04 mmol, 62% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 408.2 (M^+ H).

[0442] 단계 D: *tert*-부틸 (*R,E*)-3-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-3*H*-스피로[퓨로[2,3-*b*]피리딘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(426 mg, 1.05 mmol)를 THF(2.6 mL)에 용해시키고 용액을 -78°C로 냉각하였다. 1M BH₃·THF 용액(2.2 mL, 2.20 mmol)을 용액에 주사기를 통해 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 생성물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고 실온까지 가온하는 3일 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 NH₄Cl로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 물과 염수로 세척하고 건조시키고 진공에서 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(0-20% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R*)-3-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-3*H*-스피로[퓨로[2,3-*b*]피리딘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(180 mg, 0.44 mmol, 42% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 410.2 (M^+ H).

[0443] 단계 E: DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-3-(((*S*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-3*H*-스피로[퓨로[2,3-*b*]피리딘-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(80 mg, 0.20 mmol) 혼합물을 N₂로 퍼징하고 다이옥산(0.25 mL, 0.98 mmol) 중 HCl로 주사기를 통해 실온에서 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 (*R*)-3*H*-스피로[퓨로[2,3-*b*]피리딘-2,4'-피페리딘]-3-아민 다이하이드로클로라이드(44 mg, 0.13 mmol, 65% 수율)를 수득하였다.

[0444] **중간체 실시예 T**



[0445]

[0446] (1'*S*)-1',3'-다이하이드로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-1'-아민 다이하이드로클로라이드

[0447] 단계 A: THF/*n*-헵탄(2.78 mL, 5.57 mmol) 중 리튬 다이이소프로필아미드 2M 용액을 THF(9.28 mL) 중 8-(*tert*-부틸) 3-메틸 (1*R*,5*S*)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,8-다이카복실레이트(1 g, 3.71 mmol) -70°C 용액에 적가하였다. -70°C에서 90분 동안 교반한 후, 벤질 브로마이드(0.57 mL, 4.83 mmol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 조심스럽게 급냉각하였다. 수성 층을 분리하고 에틸 아세테이트로 추출하고 합친 추출물을 1PS 종이를 통해 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 8-(*tert*-부틸) 3-메틸 (1*R*,3*r*,5*S*)-3-벤질-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,8-다이카복실레이트(1.1 g, 3.06 mmol, 82% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 260.1 (M^+ H -Boc).

[0448] 단계 B: 폴리인산(5.54 mL, 139 mmol) 중 8-(*tert*-부틸) 3-메틸 (1*R*,3*r*,5*S*)-3-벤질-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,8-다이카복실레이트(1 g, 2.78 mmol) 혼합물을 120°C에서 5일 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 pH를 10으로 NaOH에 의해 조정하였다. Boc-무수물(0.97 mL, 4.17 mmol)을 첨가하고 반응 생성물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 합친 유기물을 1PS 종이를 통해 여과하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(0-50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 1'-옥소-1',3'-다이하이드로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-8-카복실레이트(650 mg, 1.39 mmol, 50% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 228.1 (M^+ H -Boc).

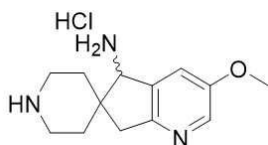
[0449] 단계 C: (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(721.8 mg, 5.95 mmol) 및 테트라에톡시티타늄(2.9 mL, 13.90 mmol)을 THF(9.9 mL) 중 *tert*-부틸 1'-옥소-1',3'-다이하이드로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-8-카복실레이트(0.65 g, 1.98 mmol) 용액에 첨가하고, 반응 생성물을 밤새 90°C에서 교반하였다. 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하고 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 물과 염수로 세척하고 1PS 종이를 통해 여과하고 진공에서 농축하였다. 물질을 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*Z*)-1'-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)이미노)-1',3'-다이하이드

로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-8-카복실레이트(307 mg, 0.71 mmol, 36% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 431.2 (M^+).

[0450] 단계 D: 나트륨 보로하이드라이드(108 mg, 2.85 mmol)를 THF(0.79 mL) 중 *tert*-부틸 (*Z*)-1'-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1',3'-다이하이드로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-8-카복실레이트(307 mg, 0.71 mmol) 용액에 첨가하고 -70℃로 냉각하고, 반응 생성물을 18시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응 생성물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고 1PS 종이를 통해 여과하고 진공에서 농축하여 *tert*-부틸 (1'*S*)-1'-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1',3'-다이하이드로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-8-카복실레이트(274 mg, 0.63 mmol, 89% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 333.2 (M^+ -Boc).

[0451] 단계 E: DCM(3.2 mL) 중 *tert*-부틸 (1'*S*)-1'-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1',3'-다이하이드로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-8-카복실레이트(274 mg, 0.63 mmol) 혼합물을 N_2 로 퍼징하고 다이옥산 (0.79 mL, 3.17 mmol) 중 4N HCl로 주사기를 통해 실온에서 처리하였다. 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 MTBE에서 진탕하고 고체를 여과를 통해 채집하고 건조시켜 (1'*S*)-1',3'-다이하이드로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인덴]-1'-아민 다이하이드로클로라이드(144 mg, 0.48 mmol, 76% 수율)를 수득하였다. LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 229.2.

[0452] **중간체 실시예 U**



[0453]

[0454] 3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민 하이드로클로라이드

[0455] 단계 A: MeI(1.65 mL, 26.58 mmol)를 ACN(30 mL) 중 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올(5.0 g, 24.16 mmol) 및 K_2CO_3 (5.0 g, 36.25 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 3-브로모-2-클로로-5-메톡시피리딘(3.48 g, 65% 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 223.9$.

[0456] 단계 B: 이소프로필마그네슘 브로마이드(19.76 mL, THF 중 1.3M, 25.68 mmol)를 THF(55 mL) 중 *tert*-부틸 4-포름일-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(3.89 g, 17.12 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 적가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. THF(10 mL) 중 3-브로모-2-클로로-5-메톡시피리딘(5.68 g, 25.68 mmol)을 0℃에서 적가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부를 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(15-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-((2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(2.157 g, 83% 수율)를 점착성 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 371.4$.

[0457] 단계 C: 데스-마틴 피요오디난(1.89 g, 4.45 mmol)을 DCM(16 mL) 중 *tert*-부틸 4-((2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.1 g, 2.97 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 실온에서 3시간 동안 질소 대기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 포화 나트륨 티오설파이트 용액으로 급냉각하고 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 1N NaOH 용액으로 세척하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(15-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-(2-클로로-5-메톡시니코티노일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(860 mg, 78% 수율)를 오일로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 369.1$.

[0458] 단계 D: 메시틸렌(20 mL) 중 트라이사이클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트(145 mg, 0.39 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(44 mg, 0.19 mmol), 피발산(121 mg, 1.18 mmol), 세슘 카보네이트(1.54 g, 4.72 mmol) 및 *tert*-부틸 4-(2-클로로-5-메톡시니코티노일)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트(1.45 g, 3.94 mmol)를 화염-건조 밀폐된 튜브에 아르곤하에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 140℃에서 48시간 동안 가열하

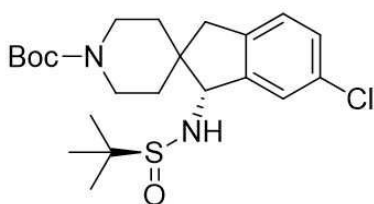
였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 셀라이트(등록상표) 층을 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 유기 상을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-메톡시-5-옥소-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.84 g, 64% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 333.2$.

[0459] 단계 E: (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(629 mg, 5.19 mmol)를 티타늄(IV) 에톡사이드(2.2 mL, 10.38 mmol) 중 *tert*-부틸 3-메톡시-5-옥소-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(575 mg, 1.73 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 반응 생성물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 실온에서 격렬히 교반한 후, 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 유기 상을 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(40-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,Z*)-5-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.64 g, 84% 수율)를 반고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 437.2$.

[0460] 단계 F: 나트륨 보로하이드라이드(256 mg, 6.77 mmol)를 MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 (*R,Z*)-5-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(590 mg, 1.35 mmol) 교반된 용액에 0°C에서 첨가하고 반응 생성물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 포화 수성 NH₄Cl 용액을 서서히 첨가하여 반응을 급냉각시켰다. MeOH를 증발시키고 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 5-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.58 g, 97% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 437.9$.

[0461] 단계 G: 다이옥산-HCl(4M; 12 mL)을 MeOH(12 mL) 중 *tert*-부틸 5-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(600 mg, 1.37 mmol) 교반된 용액에 0°C에서 첨가하고 반응 생성물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 미정제 물질을 다이에틸 에터로 마쇄하여 3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민 하이드로클로라이드(418 mg, 99% 수율)를 고체로서 수득하였다. 미정제물을 추가 정제 없이 바로 사용하였다. m/z (esi) $M^+ = 234.3$.

[0462] **중간체 실시예 V**



[0463]

[0464] *tert*-부틸 (*R*)-1-(((*S*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-6-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0465] 단계 A: NaH(미네랄 오일 중 60%)(1.45 g, 36.14 mmol)를 다이메틸포름아미드("DMF")(40 mL) 중 6-클로로-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-1-온(2.0 g, 12.05 mmol) 교반된 용액에 0°C에서 첨가하고 혼합물을 30분 동안 0 내지 5°C에서 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(3.06 g, 13.25 mmol)를 분할로 첨가하고 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 염수 용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하고, 이를 실리카겔(EtOAc/헥산) 용액에 의해 정제하여 1'-벤질-6-클로로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.55 g, 40% 수율)을 오일로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 325.9$.

[0466] 단계 B: 1-클로로에틸 클로로포르메이트(1.55 mL, 14.34 mmol)를 DCE(24 mL) 중 1'-벤질-6-클로로스피로[인덴-

2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.55 g, 4.78 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 반응 생성물을 1시간 동안 환류시켰다. 반응 생성물을 농축하고 MeOH(24 mL)를 첨가하고 1시간 동안 환류시켰다. MeOH를 증발 건조시켜 6-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.13 g, 미정제)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi) M^+ : 236.2.

[0467]

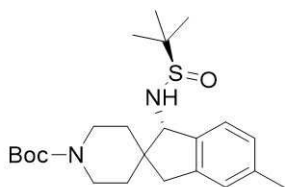
단계 C: 트라이에틸아민(2.66 mL, 19.16 mmol)을 DCM(20 mL) 중 6-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.13 g, 4.79 mmol) 교반된 용액에 첨가한 후, boc-무수물(1.65 mL, 7.19 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 증발 건조시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(15-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.3 g, 81%, 2개 단계 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) M^+ : 336.3.

[0468]

단계 D: THF(15 mL) 중 *tert*-부틸 6-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(800 mg, 2.38 mmol), 티타늄(IV) 에톡사이드(1.99 mL, 9.5 mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸프로판-2-설피나미드(577.5 mg, 4.76 mmol) 용액을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 물로 급냉하였다. 화합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(20-25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-6-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(861 mg, 94% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) M^+ : 438.8.

[0469]

중간체 실시예 W



[0470]

[0471]

tert-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0472]

단계 A: NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액, 1.97 g, 82.19 mmol)를 DMF(80 mL) 중 5-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인텐-1-온(4.0 g, 27.39 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 분할로 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(8.09 g, 30.13 mmol)를 반응 혼합물에 분할로 첨가하고 반응 생성물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부를 합치고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1'-벤질-5-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(4.0 g, 48% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다. m/z (esi) M^+ = 305.6.

[0473]

단계 B: 클로로에틸 클로로포르메이트(6.97 g, 49.11mmol)를 DCE(100 mL) 중 1'-벤질-5-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(5.0 g, 16.37 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조시키고 MeOH(100 mL)를 첨가하고 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 5-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(3.5 g, 미정제)을 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. m/z (esi) M^+ = 215.9.

[0474]

단계 C: 트라이에틸아민(9.07 mL, 65.11 mmol)을 DCM(35 mL) 중 5-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(3.5 g, 16.27 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하였다. Boc 무수물(5.61 mL, 24.42 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 5-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(520 mg, 68% 수율, 2개 단계)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) M^+ = 316.2.

[0475]

단계 D: *tert*-부틸 5-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.9 gm, 6.03 mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸프로판-2-설피나미드(2.19 g, 18.09 mmol)를 온(100℃) 티타늄(IV) 에톡사이드(4.12 g, 18.09 mmol)에 첨가하고 100℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수에 붓고 15분 동안

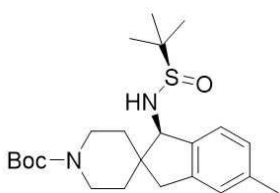
교반하였다. 고체를 여과해 내고, 액체 부를 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(1% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.2 g, 49% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $\bar{M}1 = 418.9$.

[0476]

단계 E: MeOH(30 mL) 중 나트륨 보로하이드라이드(470 mg, 12.42 mmol)를 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로-스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.3 g, 3.10 mmol) 0℃ 용액에 첨가하고 반응 생성물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(310 mg, 24% 수율)를 수득하였다(m/z (esi) $\bar{M}1 = 419.3$).

[0477]

중간체 실시예 X



[0478]

[0479]

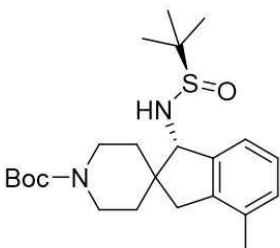
tert-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0480]

tert-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 중간체 실시예 W에 따라 제조하되, 단계 E에서 제2 피크를 채집하였다. (m/z (esi) $\bar{M}1 = 419.3$).

[0481]

중간체 실시예 Y



[0482]

[0483]

tert-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0484]

단계 A: NaH(60%, 0.98 g, 15.06 mmol)를 DMF(25 mL) 중 4-메틸-2,3-다이하이드로-1*H*-인텐-1-온(2 g, 13.69 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 반응 생성물을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 염을 첨가하고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 생성물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 급냉각하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 층을 물과 염수로 세척하고 무수 나트륨 설페이트로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 콤비-플래시 컬럼(헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여 1'-벤질-4-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.5g, 39%)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $\bar{M}1 = 305.8$.

[0485]

단계 B: 1-클로로에틸 클로로포르메이트(1.59 mL, 14.73 mmol)를 DCE(10 mL) 중 1'-벤질-4-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.5 g, 4.91 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 1시간 동안 환류시켰다. 휘발물을 감압하에 농축하여 미정제 오일을 수득하였다. 메탄올을 첨가하고 1시간 동안 환류시켰다. 반응 생성물을 감압하에 농축하여 4-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온을 미정제물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계

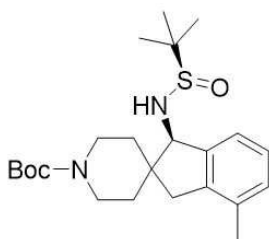
에 사용하였다. m/z (esi) $M^+1 = 215.7$.

[0486] 단계 C: 트라이에틸아민("TEA")(3.23 mL, 23.22 mmol)을 DCM(15 mL) 중 4-메틸스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1 g, 미정제) 교반된 용액에 첨가한 후, boc-무수물(2.13 mL, 9.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 생성물을 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하고, 이를 콤비-플래시 컬럼(헥산 중 10-15% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.5 g, 66%, 2개 단계)를 액체로서 수득하였다.

[0487] 단계 D: $Ti(OEt)_4$ (8.77 mL, 41.84 mmol)를 *tert*-부틸 4-메틸-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1 g, 3.17 mmol)에 첨가하고, 90°C로 가열하였다. (*R*)-2-메틸 프로판-2-설피나미드(1.1 g, 9.51 mmol)를 첨가하고 90°C에서 24시간 동안 계속하여 가열하였다. 반응 생성물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 붓고 포화 염수 수용액(50 mL)을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고 여과물을 물과 염수로 세척하고 무수 나트륨 설페이트로 건조시키고 여과하고 농축하여 미정제물을 수득하고, 이를 콤비-플래시 컬럼(헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,Z*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(800 mg, 60%)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 418.8$.

[0488] 단계 E: 나트륨 보로하이드라이드(600 mg, 15.76 mmol)를 메탄올(60 mL) 중 *tert*-부틸 (*R,Z*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.1 g, 2.62 mmol) 교반된 용액에 실온에서 첨가하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉각하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 부를 물과 염수로 세척하고 무수 나트륨 설페이트로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 콤비-플래시 컬럼(헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(440 mg, 40%)(m/z (esi) $M^+1 = 421.4$)를 고체로서 수득하였다.

[0489] **중간체 실시예 Z**

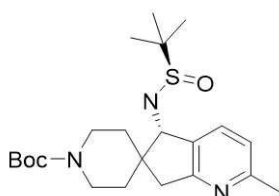


[0490]

[0491] *tert*-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0492] *tert*-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 중간체 실시예 Y에 따라 제조하되, 제2 피크를 채집하였다. m/z (esi) $M^+1 = 421.4$.

[0493] **중간체 실시예 AB**



[0494]

[0495] *tert*-부틸 (*S*)-5-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메틸-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0496] 단계 A: 톨루엔(800 mL) 중 사이클로펜탄-1,3-다이온(20.0 g, 204.08 mmol), 부트-3-엔-2-온(26.78 mL, 306.12 mmol), 분자 체 4Å(100 g) 및 NH_4OAc (31.42 g, 408.16 mmol) 혼합물을 환류에서 24시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 셀라이트(등록상표) 층을 통해 여과하고 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 2-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-5-온(6.0 g, 20% 수율)을 액체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 148.3$.

[0497] 단계 B: NaH(파라핀 중 60 중량%)(4.0 g, 102.04 mmol)를 DMF(60 mL) 중 2-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-5-온(5.0 g, 34.01 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 30분 동안 실온에서 교반하였다. N-벤질-2-클로로-N-(2-클로로에틸)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(7.31 g, 27.21 mmol)를 0℃에서 분할로 첨가하고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 급냉각하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 부를 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 미정제 물질을 실리카겔(DCM 0-15% MeOH)에 의해 정제하여 1'-벤질-2-메틸스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5(7H)-온(1.2 g, 11% 수율)을 액체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 306.9$.

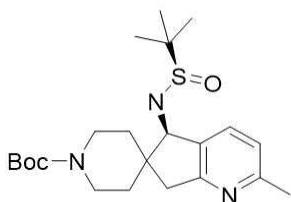
[0498] 단계 C: 암모늄 포르메이트(247.14 mg, 3.92 mmol) 및 Pd/C(200 mg)를 에탄올(15 mL) 중 1'-벤질-2-메틸스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5(7H)-온(400.0 mg, 1.31 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 환류시키고 농축하여 2-메틸스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5(7H)-온을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. m/z (esi) $M^+1 = 217.2$.

[0499] 단계 D: 트라이에틸아민(0.72 mL, 5.18 mmol)을 DCM(10 mL) 중 2-메틸스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5(7H)-온(280.0 mg, 1.29 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가한 후, Boc 무수물(0.45 mL, 1.94 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-메틸-5-옥소-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(200 mg, 48% 수율, 2개 단계)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 317.2$.

[0500] 단계 E: tert-부틸 2-메틸-5-옥소-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(400 mg, 1.26 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설피나미드(460.21 mg, 3.80 mmol)를 티타늄(IV) 에톡사이드(866.20 mg, 3.79 mmol)에 90℃에서 첨가하고 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수에 부었다. 15분 동안 교반한 후, 침전된 고체를 여과해 내고, 액체 부를 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (R,E)-1-((tert-부틸설피닐)이미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(410 mg, 77% 수율)를 고무질 액체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 420.2$.

[0501] 단계 F: $NaBH_4$ (185 mg, 4.89 mmol)를 MeOH(10 mL) 중 tert-부틸 (R,E)-1-((tert-부틸설피닐)이미노)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(410 mg, 0.98 mmol) 용액에 0℃에서 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(1% MeOH-DCM)에 이어서 분취 HPLC(키랄팩(Chiralpak) IG(21.0 x 250 mm), 5 μ n-헥산/EtOH/이소프로필아민 80/20/0.1, 21.0 mL/분, 20분, 276 nm, MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2-메틸-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(40 mg, 10% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 422.4$.

[0502] 중간체 실시예 AC



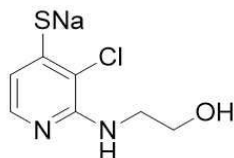
[0503]

[0504] tert-부틸 (R)-5-(((R)-tert-부틸설피닐)아미노)-2-메틸-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-

6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0505] *tert*-부틸 ((*R*)-5-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-2-메틸-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 중간체 실시예 AB에 따라 제조하되, 단계 F에서 제2 피크를 채집하였다. m/z (esi) $M^+1 = 422.5$.

[0506] **중간체 실시예 AD**



[0507] .

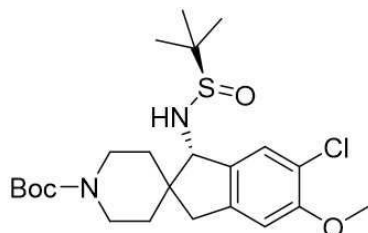
[0508] 나트륨 3-클로로-2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리딘-4-티올레이트

[0509] 단계 A: 2-아미노에탄-1-올(0.47 mL, 7.78 mmol)을 DMSO(5 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-4-요오도피리딘(1.0 g, 3.89 mmol) 교반된 용액에 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 부를 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(40% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 2-((3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)아미노)에탄-1-올(820 mg, 70% 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 298.8$.

[0510] 단계 B: DIEA(0.6 mL, 3.35 mmol)를 다이옥산(5 mL) 중 2-((3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)아미노)에탄-1-올(500 mg, 1.67 mmol) 및 메틸 3-머캅토프로파노에이트(0.2 mL, 1.84 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 잔트포스(48 mg, 0.08 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고 다시 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 밀폐된 튜브 내의 예열된 조에서 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매를 증발시키고 미정제 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 메틸 3-((3-클로로-2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(460 mg, 94% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 290.9$.

[0511] 단계 C: NaOEt(EtOH 중 21 중량%; 1.5 mL, 2.06 mmol)를 THF(10 mL) 중 메틸 3-((3-클로로-2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(500 mg, 1.72 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 미정제물을 DCM으로 마쇄하였다. 고체 침전물을 여과하여 나트륨 3-클로로-2-((2-하이드록시에틸)아미노)피리딘-4-티올레이트(350 mg, 90% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 205.1$.

[0512] **중간체 실시예 AE**



[0513] .

[0514] *tert*-부틸 ((*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0515] 단계 A: AlCl_3 (10.3 g, 77.14 mmol)을 DCM(80 mL) 중 1-클로로-2-메톡시벤젠(10 g, 70.13 mmol) 및 3-클로로프로파노일클로라이드(7.4 mL, 77.14 mmol) 용액에 0℃에서 분할 첨가하였다. 30분 후, 황산(240 mL)을 서서히 반응 혼합물에 부었다. DCM을 회전식 증발에 의해 감압하에 제거하고, 점성 잔류물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 20℃로 냉각 후, 점성 반응 혼합물을 얼음(500 mL)에 조심스럽게 붓고 밤새 방치하였다. 혼합물을 여과하고 미정제 생성물의 케이크를 물(100 mL)로 세척하였다. 미정제 생성물을 DCM(200 mL) 중 5% 메탄올에 용해시

키고 물(100 mL)로 희석하고 DCM(100 mL) 중 5% MeOH로 추출하고 염수(100 mL)로 완전히 세척하였다. 유기 부를 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공하에 농축하고 실리카겔(100-200) 플래시 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 6-클로로-5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-1-온(4.5 g, 32%)을 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 197.0$.

[0516] 단계 B: NaH(2.7 g, 68.65 mmol)를 DMF(40 mL) 중 6-클로로-5-메톡시-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-1-온(4.5 g, 22.88 mmol) 용액에 0 내지 5°C에서 분할 첨가하고 반응 혼합물을 30분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 이어서, 벤질 비스(2-클로로에틸)아민(6.76 g, 25.17 mmol)을 용액에 분할 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 250 mL)로 추출하고 차가운 물(400 mL)로 완전히 세척하였다. 합친 유기 부를 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하고 실리카겔 플래시 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 1'-벤질-6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-온(2.2 g, 27%)을 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 356.0$.

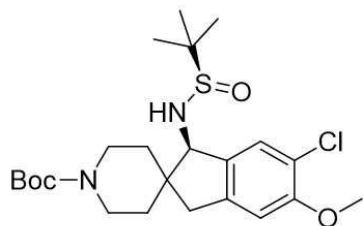
[0517] 단계 C: 1-클로로에틸 클로로포르메이트(2.72 mL, 24.78 mmol)를 DCE(40 mL) 중 1'-벤질-6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-온(2.2 g, 6.19 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 1시간 동안 80°C에서 환류시켰다. 이어서, DCE를 증발시키고 메탄올(40 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 생성물을 1시간 동안 65°C에서 환류시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-온을 미정제물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 바로 사용하였다(미정제물 양: 1.7g). m/z (esi) $M^+1 = 266.3$.

[0518] 단계 D: TEA(1.78 mL, 12.83 mmol)를 DCM(20 mL) 중 6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-온(1.7 g, 6.41 mmol) 교반된 용액에 반응 혼합물의 pH가 염기성이 될 때까지 첨가하였다. Boc 무수물(2.21 mL, 9.62 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 부를 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하고 실리카겔 플래시 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 6-클로로-5-메톡시-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.3 g, 55%)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 366.0$.

[0519] 단계 E: 티타늄 에톡사이드(9.85 mL, 47.01 mmol)를 *tert*-부틸 6-클로로-5-메톡시-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.3 g, 3.56 mmol) 및 90°C에서 5분 동안 가열한 후, (*R*)-2-메틸프로판-2-설피나미드(1.3 g, 10.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 물(30 mL)로 냉각하고 에틸 아세테이트(90 mL)로 희석하였다. 고체 잔류물을 여과하고 유기 부를 분리하였다. 추출된 합친 유기 부를 염수(50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축하여 미정제물을 수득하고, 이를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(용리액: 헥산 중 40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (1*Z*)-6-클로로-5-메톡시-1-{[(*S*)-2-메틸프로판-2-설피닐]이미노}-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(800 mg, 48%)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 469.3$.

[0520] 단계 F: NaBH_4 (388 mg, 10.28 mmol)를 MeOH(9 mL) 및 THF(18 mL) 중 *tert*-부틸 (1*Z*)-6-클로로-5-메톡시-1-{[(*S*)-2-메틸프로판-2-설피닐]이미노}-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(800 mg, 1.7 mmol) 용액에 0°C에서 분할 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 용액 NH_4Cl (20 mL)로 급냉각하고 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 부를 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하고 분취 HPLC에 의해 정제하였다. 제1 용리 피크 채집으로 *tert*-부틸 (1*S*)-6-클로로-5-메톡시-1-{[(*R*)-2-메틸프로판-2-설피닐]이미노}-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 수득하였다(60.3 mg, 7.51%)(m/z (esi) $M^+1 = 471.5$).

[0521] 중간체 실시예 AF

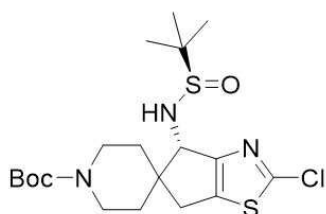


[0522]

[0523] *tert*-부틸 (R)-1-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0524] *tert*-부틸 (R)-1-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(37.8 mg, 4.7%)를 중간체 실시예 AE에 따라 제조하되, 단계 F에서 제2 용리 피크를 채집하였다. (*m/z* (esi) M^+ = 471.5).

[0525] 중간체 실시예 AG



[0526]

[0527] *tert*-부틸 (S)-4-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

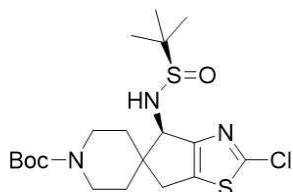
[0528] 단계 A: *n*-BuLi(헥산 중 2M)(7.5 mL, 14.37 mmol)를 THF(10 mL) 중 다이이소프로필아민("DIPA")(2.19 mL, 15.56 mmol) 교반된 용액에 -78℃에서 적가하고 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF(15 mL) 중 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 피페리딘-1,4-다이카복실레이트(3.09 g, 11.97 mmol)를 -78℃에서 적가하고 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. THF(10 mL) 중 2-클로로-5-(클로로메틸)티아졸(2.0 g, 11.97 mmol)을 -78℃에서 적가하고 다시 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액(30 mL)으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축하고 미정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 4-((2-클로로티아졸-5-일)메틸)피페리딘-1,4-다이카복실레이트(1.0 g, 21% 수율)를 액체로서 수득하였다. *m/z* (esi) M^+ = 389.4.

[0529] 단계 B: *n*-BuLi(19.62 mL, 헥산 중 2M)를 THF(75 mL) 중 DIPA(5.78 mL, 41.23 mmol) 교반된 용액에 -78℃에서 적가하고 1시간 동안 교반하였다. THF(75 mL) 중 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 4-((2-클로로티아졸-5-일)메틸)피페리딘-1,4-다이카복실레이트(10 g, 25.77 mmol) 용액을 적가하고 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수(30 mL)로 급냉각하고 유기 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 감압하에 증발시켜 미정제물을 수득하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-클로로-4-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(3.3 g, 37% 수율)를 고체로서 수득하였다. *m/z* (esi) M^+ = 343.3.

[0530] 단계 C: 티타늄(IV) 에톡사이드(4.32 mL, 20.46 mmol)를 *tert*-부틸 2-클로로-4-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.4 g, 4.09 mmol) 및 (R)-(+)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(1.48 g, 12.28 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 *tert*-부틸 (R,Z)-4-((*tert*-부틸설펜일)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.1 g, 60% 수율)를 고무질 액체로서 수득하였다. *m/z* (esi) M^+ = 445.8.

[0531] 단계 D: 나트륨 보로하이드라이드(0.14 g, 3.70 mmol)를 THF(10 mL) 중 *tert*-부틸 (*R,Z*)-4-((*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.1 g, 2.47 mmol) 교반된 용액에 -50℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음으로 급냉 각하고 농축하여 건조시켰다. 미정제물을 EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-1% MeOH/DCM)로 정제하였다. 제1 용리 피크 채집으로 *tert*-부틸 (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(400 mg, 36% 수율)를 수득하였다(m/z (esi) $M^+ = 448.4$).

[0532] **중간체 실시예 AH**

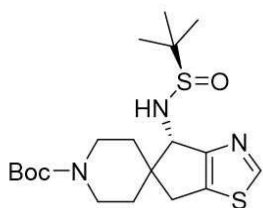


[0533]

[0534] *tert*-부틸 (*R*)-4-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0535] *tert*-부틸(*R*)-4-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(30 mg, 3% 수율)를 중간체 실시예 AG에 따라 제조하되, 단계 D에서 제2 용리 피크를 채집하였다(m/z (esi) $M^+ = 448.3$).

[0536] **중간체 실시예 AI**

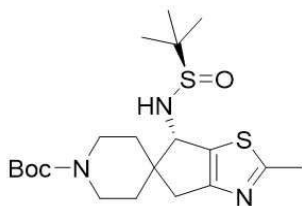


[0537]

[0538] *tert*-부틸 (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0539] TEA(0.31 mL, 2.23 mmol) 및 Pd/C(500 mg)를 EtOH(20 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(500 mg, 1.11 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 16시간 동안 H₂ 대기(100 psi)하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하고 MeOH(50 mL)로 세척하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 미정제 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-4% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-4-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(220 mg, 47% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 419.4$.

[0540] 중간체 실시예 AJ



[0541]

[0542] *tert*-부틸 (S)-6-메틸-(((*R*)-*tert* 부틸설폰일)아미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0543] 단계 A: 나트륨 보로하이드라이드(6.91 g, 182.63 mmol)를 에탄올(150 mL) 중 에틸 2-클로로티아졸-4-카복실레이트(10 g, 52.18 mmol) 용액에 실온에서 분할로 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수용액으로 급냉각하고 EtOH를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 물(200 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 미정물을 수득하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2-클로로티아졸-4-일)메탄올(5.28 g, 68% 수율)을 액체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 150.1$.

[0544] 단계 B: Et₃N(36.5 mL, 267.38 mmol)을 DCM(500 mL) 중 (2-클로로티아졸-4-일)메탄올(10 g, 66.85 mmol) 용액에 첨가하고 0℃로 Ar하에 냉각하였다. 메탄설폰일클로라이드(7.8 mL, 100.27 mmol)를 반응 생성물에 10분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 생성물을 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 NaHCO₃ 용액으로 급냉각하고 유기 부를 분리하였다. 유기 부를 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 (2-클로로티아졸-4-일)메틸 메탄설폰네이트(13.7 g, 90%, 미정제)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 바로 사용하였다. m/z (esi) $M^+1 = 228.0$.

[0545] 단계 C: THF(12 mL) 중 DIPA(4 mL, 28.55 mmol) 용액을 -78℃로 Ar하에 냉각하였다. *n*-BuLi(헥산 중 2M)(13.2 mL)를 여기에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반한 후, 실온에서 30분 동안 교반하였다. LDA 용액을 다시 -78℃로 냉각하고 THF(6 mL) 중 1-*tert*-부틸 4-에틸 피페리딘-1,4-다이카복실레이트(6.215 g, 24.16 mmol)를 여기에 서서히 첨가하였다. 반응 생성물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. THF(12 mL) 중 (2-클로로티아졸-4-일)메틸 메탄설폰네이트(5 g, 21.96 mmol) 용액을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이를 염수(100 mL)로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 4-((2-클로로티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1,4-다이카복실레이트(2.56 g, 30% 수율)를 액체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 388.9$.

[0546] 단계 D: THF(30 mL) 중 DIPA(4.7 mL, 33.43 mmol) 용액을 -78℃로 Ar하에 냉각한 후, *n*-BuLi(헥산 중 2M)(16.1 mL)를 25분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 첨가한 후, 실온에서 10분 동안 교반하였다. LDA 용액을 THF(40 mL) 중 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 4-((2-클로로티아졸-4-일)메틸)피페리딘-1,4-다이카복실레이트(5.0 g, 12.86 mmol)에 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이를 NH₄Cl 수용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5-10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-클로로-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.95 g, 44% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 343.4$.

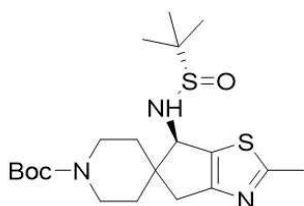
[0547] 단계 E: 다이옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 2-클로로-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(500 mg, 1.46 mmol) 용액에 K₂CO₃(403 mg, 2.92 mmol)을 첨가하고 Ar로 5분 동안 탈기한 후, Pd(dppf)Cl₂·DCM(357 mg, 0.44 mmol) 및 트라이메틸보록신(0.8 mL, 5.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐하고 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 소결된 깔때기를 통해 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부

틸 2-메틸-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(330 mg, 70% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 323.1$.

[0548] 단계 F: 티타늄(IV) 에톡사이드(2.1 mL, 10.24 mmol)를 *tert*-부틸 2-메틸-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(250 mg, 0.78 mmol)에 첨가하고 100℃에서 5분 동안 가열한 후, (*R*)-2-메틸프로판-2-설피아미드(282 mg, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 염수(50 mL)로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10-40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,Z*)-6-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(255 mg, 77% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 425.9$.

[0549] 단계 G: 나트륨 보로하이드라이드(251 mg, 6.63 mmol)를 THF(10 mL) 및 메탄올(5 mL) 중 *tert*-부틸 (*R,Z*)-6-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(470 mg, 1.10 mmol) 용액에 0℃에서 분할 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 수용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 분취 HPLC(5-95% ACN:물)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-6-메틸-((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(120 mg, 25% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 428.2$.

[0550] **중간체 실시예 AK**



[0551]

[0552] *tert*-부틸 (*R*)-6-((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

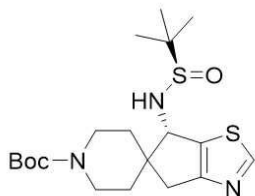
[0553] 단계 A: K_2CO_3 (403 mg, 2.92 mmol)을 다이옥산(10 mL) 중 *tert*-부틸 2-클로로-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(500 mg, 1.46 mmol) 용액에 첨가하고 Ar로 5분 동안 탈기한 후, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (357 mg, 0.44 mmol) 및 트라이메틸보록신(0.8 mL, 5.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐하고 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 소결된 깔때기를 통해 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 2-메틸-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(330 mg, 70% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 323.1$.

[0554] 단계 B: 티타늄(IV) 에톡사이드(5.84 mL, 25.8 mmol)를 *tert*-부틸 2-메틸-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(630 mg, 1.95 mmol)에 첨가하고 100℃에서 5분 동안 가열한 후, (*S*)-2-메틸프로판-2-설피아미드(711 mg, 5.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 염수로 급냉각하였다. 고체를 소결된 깔때기를 통해 여과하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10-40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S,Z*)-6-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(450 mg, 54% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 425.9$.

[0555] 단계 C: 나트륨 보로하이드라이드(240 mg, 6.35 mmol)를 THF(9 mL) 및 메탄올(4.5 mL) 중 *tert*-부틸 (*S,Z*)-6-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(450 mg, 1.05 mmol) 용액에 0℃에서 분할로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하고

NH₄Cl 수용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 분취 HPLC(5-95% ACN:물, 20 mM 암모늄 바이카보네이트, 16 mL/분)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R*)-6-(((*S*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-메틸-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(46 mg, 10% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 428.2$.

[0556] **중간체 실시예 AL**



[0557]

[0558] *tert*-부틸

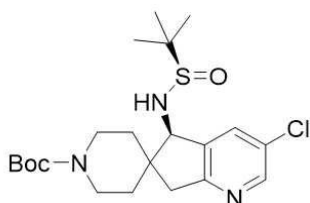
(*S*)-6-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0559] 단계 A: 티타늄(IV) 에톡사이드(13.1 mL, 57.76 mmol)를 *tert*-부틸 2-클로로-6-옥소-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.5 g, 4.38 mmol)에 첨가하고 100℃에서 5분 동안 가열한 후, (*R*)-2-메틸프로판-2-설피나미드(1.59 g, 13.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 염수(500 mL)로 급냉각하였다. 고체를 소결된 깔때기를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 유기 부를 분리하고 수성 부를 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(5-15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,Z*)-6-(((*tert*-부틸설피닐)이미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1050 mg, 54% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 446.1$.

[0560] 단계 B: 나트륨 보로하이드라이드(267 mg, 7.05 mmol)를 THF(10 mL) 및 메탄올(5 mL) 중 *tert*-부틸 (*R,Z*)-6-(((*tert*-부틸설피닐)이미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(500 mg, 1.18 mmol) 용액에 1시간에 걸쳐 0℃에서 분할 첨가하고 다시 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 수용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 분취 HPLC(5-95% ACN:물, 10 mM 암모늄 바이카보네이트, 16 mL/분)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-6-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(115 mg, 22% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 446.2$.

[0561] 단계 C: 트라이에틸아민(0.2 mL, 1.43 mmol)을 메탄올(40 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-6-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-2-클로로-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(320 mg, 0.71 mmol) 용액에 첨가하고 Ar로 10분 동안 탈기한 후, Pd-C(10% 로드, 50 중량%)(640 mg)를 첨가하는 동안 Ar로 탈기하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 벌룬(balloon) 압력의 수소 대기하에 두었다. 18시간 후, 반응 생성물을 셀라이트(등록상표) 층을 통해 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 아민 실리카 컬럼 크로마토그래피(10-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-6-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4,6-다이하이드로스피로[사이클로펜타[*d*]티아졸-5,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(185 mg, 63% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 414.4$.

[0562] **중간체 실시예 AM**



[0563]

- [0564] *tert*-부틸 (R)-5-(((R)-*tert*-부틸설폰염)아미노)-3-클로로-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트
- [0565] 단계 A: H₂SO₄(5.76 mL, 105.7 mmol)를 MeOH(50 mL) 중 3-브로모-5-클로로피콜린산(5 g, 21.1 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 25℃로 냉각하고 MeOH를 증발 건조시켰다. 잔류물을 2N NaHCO₃ 용액으로 중화시키고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 감압하에 농축하여 메틸 3-브로모-5-클로로피콜리네이트(4.8 g, 91% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 252.0$.
- [0566] 단계 B: 나트륨 보로하이드라이드(4.37 g, 115.7 mmol)를 메탄올(70 mL) 중 메틸 3-브로모-5-클로로피콜리네이트(4.8 g, 19.3 mmol) 냉각된(0℃) 용액에 대략 30분에 걸쳐 소량 분할 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 염수로 희석하고 MeOH를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 증발시켜 (3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메탄올(3.72 g, 88% 수율)을 반고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 224.0$.
- [0567] 단계 C: MsCl(1.42 mL, 18.4 mmol)을 DCM(50 mL) 중 -15℃에서 (3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메탄올(3.72 g, 16.7 mmol) 및 트라이에틸아민(4.66 mL, 33.4 mmol) 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉각하고 EtOAc로 희석하고 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하였다. 미정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(15-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메틸 메탄설포네이트(3.8 g, 76% 수율)를 반고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 302.0$.
- [0568] 단계 D: *n*-BuLi(THF/헥산 중 1.72M 용액, 6.1 mL, 10.5 mmol)를 THF(10 mL) 중 DIPA(1.69 mL, 11.8 mmol) -70℃ 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40℃로 1시간에 걸쳐 가온하였다. THF(20 mL) 중 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 피페리딘-1,4-다이카복실레이트(1.8 g, 6.9 mmol) 용액을 LDA에 -70℃에서 첨가하고 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10 mL) 중 (3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메틸 메탄설포네이트(2.52 g, 8.4 mmol) 용액을 적가하고 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 물로 급냉각하였다. 수성 층을 분리하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30-40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 4-((3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-다이카복실레이트(2.35 g, 73% 수율)를 검으로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 462.9$.
- [0569] 단계 E: NaOH(1.95 mg, 48.8 mmol)를 MeOH(50 mL) 및 물(10 mL) 중 1-(*tert*-부틸) 4-에틸 4-((3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메틸)피페리딘-1,4-다이카복실레이트(4.5 g, 9.7 mmol) 교반된 용액에 25℃에서 첨가하고 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시키고 미정제물을 물에 용해시키고 Et₂O로 세척하였다. 수성 층을 분리하고 pH 7 내지 6에서 2N HCl에 의해 유지시켰다. 화합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 4-((3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메틸)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산(4.1 g, 97% 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 435.3$.
- [0570] 단계 F: NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액, 456 mg, 11.4 mmol)를 THF(23 mL) 중 4-((3-브로모-5-클로로피리딘-2-일)메틸)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산(4.1 g, 9.5 mmol) -15℃ 용액에 N₂ 대기하에 분할 첨가하였다. 15분 동안 상기 온도에서 교반한 후, 혼합물을 -60℃로 냉각하였다. *n*-BuLi(헥산 중 1.72M 용액, 7.66 mL, 13.2 mmol)를 혼합물에 적가하고 30분 동안 교반한 후, 온도를 -20℃로 30분에 걸쳐 올렸다. 반응 혼합물을 물로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하였다. 미정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-클로로-5-옥소-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.1 g, 34% 수율)를 반고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 337.3$.
- [0571] 단계 G: 티타늄(IV) 에톡사이드(4.11 mL, 19.6 mmol)를 교반된 용액에 *tert*-부틸 3-클로로-5-옥소-5,7-다이하

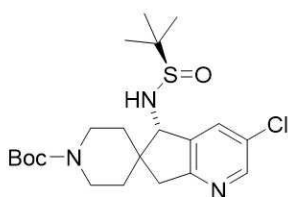
이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.1 g, 3.3 mmol)에 첨가하고 5분 동안 95℃에서 교반하였다. (R)-(+)-2-메틸프로판-2-설피나미드(1.18 g, 9.8 mmol)를 첨가하고 95℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 첨가하고 EtOAc 및 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 실온에서 격렬히 교반한 후, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하였다. 미정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (R,Z)-5-(((*tert*-부틸설피닐)아미노)-3-클로로-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(911 mg, 63% 수율)를 반고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 440.2$.

[0572]

단계 H: 나트륨 보로하이드라이드(391 mg, 10.3 mmol)를 MeOH(28.0 mL) 중 *tert*-부틸 (R,Z)-5-(((*tert*-부틸설피닐)아미노)-3-클로로-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(910 mg, 2.1 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 포화 수성 NH₄Cl 용액을 서서히 첨가하여 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 급냉각하고 MeOH를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 유기 층을 분리하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하여 미정제물을 수득하였다. 미정제물을 정상 분취 HPLC 정제(키랄팩 IG(21.0 x 250 mm), 5 μ , 헥산/에탄올: 85/15)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (R)-5-(((R)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-3-클로로-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(580 mg, 50% 수율)(m/z (esi) $M^+1 = 442.1$)를 고체로서 수득하였다.

[0573]

중간체 실시예 AN



[0574]

[0575]

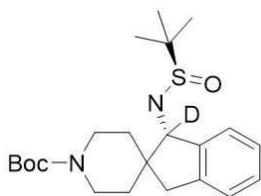
tert-부틸 (S)-5-(((R)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-3-클로로-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0576]

tert-부틸 (S)-5-(((R)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-3-클로로-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 중간체 실시예 AM에 따라 제조하되, 단계 G에서 물질을 분리하고 정상 분취 HPLC(키랄팩 IG(21.0 x 250 mm), 5 μ , 헥산/에탄올: 85/15)에 의해 정제하여 순수한 물질을 점착성 고체로서 수득하였다(117 mg, 11% 수율, m/z (esi) $M^+1 = 442.2$).

[0577]

중간체 실시예 A0



[0578]

[0579]

tert-부틸 (S)-1-(((R)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트-1-d

[0580]

단계 A: NaH(미네랄 오일 중 60%)(2.72 g, 68.08 mmol)를 DMF(60 mL) 중 2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-1-온(3.0 g, 22.69 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 5℃에서 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(5.76 g, 24.96 mmol)를 분할로 첨가하고 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 염수로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합치고 과량의 물에 이어서 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(35-40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1'-벤질스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(2.7 g, 41% 수율)을

오일로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 292.5$.

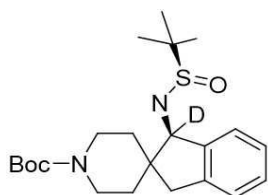
[0581] 단계 B: 1-클로로에틸 클로로포르메이트(3.07 mL, 28.44 mmol)를 DCE(45 mL) 중 1'-벤질스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3H)-온(2.76 g, 9.48 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 1시간 동안 환류시켰다. DCE를 증발시켜 건조시키고 메탄올(45 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 1시간 동안 환류시켰다. 반응 생성물을 증발 건조시켜 스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3H)-온(1.91 g, 미정제)을 반고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 202.3$.

[0582] 단계 C: 트라이에틸아민(5.28 mL, 37.95 mmol)을 DCM(45 mL) 중 스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3H)-온(1.91 g, 9.49 mmol) 교반된 용액에 첨가한 후, boc-무수물(3.27 mL, 14.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(15-17% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.47 g, 52% 2 단계 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = \text{LCMS: } 302.1$.

[0583] 단계 D: 티타늄(IV) 에톡사이드(2.29 mL, 10.93 mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설피나미드(662.40 mg, 5.46 mmol)를 THF(5 mL) 중 *tert*-부틸 1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(823 mg, 2.73 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 반응 생성물을 90°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 미정제물을 수득하였다. 미정제물을 *tert*-부틸 1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(200 mg)의 또다른 배치(batch)와 혼합하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(20-25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-6-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(545 mg, 42%, 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 405.0$.

[0584] 단계 E: NaBD₄(46.62 mg, 1.11 mmol)를 THF(12 mL) 중 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-6-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(300 mg, 0.74 mmol) 교반된 용액에 -50°C에서 첨가하고 온도를 실온으로 16시간에 걸쳐 올렸다. 반응 생성물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하였다. 미정제물을 SFC[키랄팩 IG(250x21 mm) 5 μ, 25 g/분. 이동상: 60% CO₂ + 40% 메탄올. ABPR: 100 bar]로 정제하였다. 제1 용리 피크 채집으로 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트-1-d(152 mg, 51% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 408.4$.

[0585] **중간체 실시예 AP**

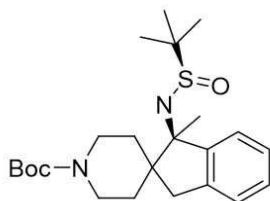


[0586]

[0587] *tert*-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트-1-d

[0588] *tert*-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트-1-d를 중간체 실시예 A0에 따라 제조하되, 단계 D에서 제2 용리 피크를 채집하였다(34 mg, 11% 수율). m/z (esi) $M^+1 = 408.4$.

[0589] 중간체 실시예 AQ

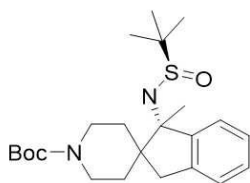


[0590]

[0591] *tert*-부틸 (R)-1-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-1-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0592] MeMgBr(에터 중 3M)(0.4 mL, 1.23 mmol)을 THF(0.5 mL) 중 *tert*-부틸 (R,Z)-1-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(100 mg, 0.247 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 상기 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합치고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 미정제물을 *tert*-부틸 (R,Z)-1-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(120 mg)의 또다른 배취와 혼합하고 정상 분취 HPLC(키랄팩 IG(21.0 x 250 mm), 5 μ, 헥산/EtOH/*i*PrNH₂ 80/20/0.1, 1.0 mL/분)로 정제하였다. 제2 용리 피크를 채집하여 점착성 고체(76 mg, 33% 수율)를 수득하였다. *m/z* (esi) $M^+1 = 421.4$.

[0593] 중간체 실시예 AR

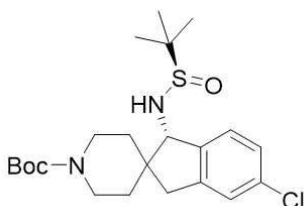


[0594]

[0595] *tert*-부틸 (S)-1-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-1-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0596] *tert*-부틸 (S)-1-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-1-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 중간체 실시예 AQ에 따라 제조하되, 제1 용리 피크를 채집하였다. *m/z* (esi) $M^+1 = 421.4$.

[0597] 중간체 실시예 AS



[0598]

[0599] *tert*-부틸 (S)-1-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0600] 단계 A: NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액, 500 mg, 12.05 mmol)를 DMF(10 mL) 중 5-클로로-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-1-온(1 g, 6.02 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 30분 동안 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(1.5 g, 6.63 mmol)를 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 농축하여 건조시키고 미정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1'-벤질-5-클로로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(300 mg, 15%, 수율)을 고체로서 수득하였다. *m/z* (esi) $M^+1 = 325.8$.

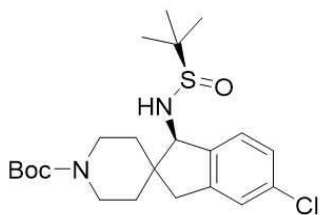
[0601] 단계 B: 클로로에틸 클로로포르메이트(270 mg, 1.84 mmol)를 DCE(10 mL) 중 1'-벤질-5-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(300 mg, 0.92 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조시켰다. 미정제물을 MeOH(10 mL)에 용해시키고 75℃에서 다시 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 5-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온을 점착성 고체(250 mg)로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 바로 사용하였다. m/z (esi) $M^+1 = 236.1$.

[0602] 단계 C: 트라이에틸아민(0.3 mL, 2.13 mmol)을 DCM(10 mL) 중 5-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(250 mg, 1.06 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하였다. Boc 무수물(0.5 mL, 2.13 mmol)을 0℃ 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 5-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(130 mg, 30% 수율, 2개 단계)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 335.3$.

[0603] 단계 D: *tert*-부틸 5-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(700 mg, 2.09 mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸프로판-2-설피나미드(760.0 mg, 6.26 mmol)를 온(100℃) 티타늄(IV) 에톡사이드(1.43 g, 6.26 mmol)에 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수에 부었다. 혼합물을 15분 동안 교반하고 침전된 고체를 여과해 내었다. 액체 부를 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(1% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(600 mg, 41% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 439.2$.

[0604] 단계 E: 나트륨 보로하이드라이드(217 mg, 5.70 mmol)를 MeOH(15 mL) 중 *tert*-부틸 (*R,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(500 mg, 1.14 mmol) 빙랭 용액에 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 급냉각하고 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(195 mg, 39% 수율)(m/z (esi) $M^+1 = 439.2$)를 고체로서 수득하였다.

[0605] **중간체 실시예 AT**

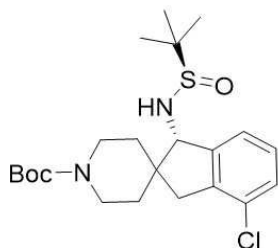


[0606]

[0607] *tert*-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0608] *tert*-부틸 (*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 중간체 실시예 AS에 따라 제조하되, 단계 E에서 제2 용리 피크를 고체로서 채집하였다(255 mg, 23% 수율)(m/z (esi) $M^+1 = 441.4$).

[0609] 중간체 실시예 AU



[0610]

[0611] *tert*-부틸-(*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0612]

단계 A: NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액, 2.16 g, 90.0 mmol)를 DMF(10 mL) 중 4-클로로-2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-1-온(5.0 g, 30.0 mmol) 교반된 용액에 빙랭 조건에서 분할 첨가하고 30분 동안 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 반응 혼합물에 서서히 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 물로 급냉각하고 유기 층을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 차가운 물 및 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 유기 층을 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 1'-벤질-4-클로로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(2.9 g, 30% 수율)을 고무질 물질로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 326.0$.

[0613]

단계 B: 클로로에틸 클로로포르메이트(2.78 mL, 25.84 mmol)를 DCE(10 mL) 중 1'-벤질-4-클로로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(2.8 g, 8.61 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시켜 건조시키고 반응 혼합물을 MeOH(5 mL)에 용해시키고 80°C에서 1시간 동안 추가로 가열하였다. 반응 생성물을 증발 건조시켜 미정제 반응 혼합물 4-클로로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온 하이드로클로라이드(3.2 g, 미정제)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. m/z (esi) $M^+1 = 235.7$.

[0614]

단계 C: 미정제 4-클로로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온 하이드로클로라이드(3.2 g, 11.76 mmol)를 DCM(5 mL)에 빙랭 조건에서 용해시키고 트라이에틸아민(6.68 mL, 47.83 mmol)을 적가하였다. Boc 무수물(2.63 mL, 11.47 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 16시간 동안 실온에서 계속하여 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 증발시켜 미정제물을 수득하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.6 g, 50% 수율, 2개 단계)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 336.2$.

[0615]

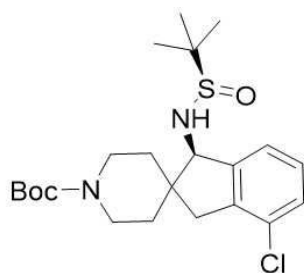
단계 D: *R*-(+)-2-메틸프로판-2-설피나미드(705 mg, 5.82 mmol)를 온(100°C) 티타늄(IV) 에톡사이드(4.0 mL, 19.08 mmol) 중 *tert*-부틸 4-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.5g, 4.47 mmol) 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(15 mL) 및 H₂O(15 mL)와 함께 20분 동안 교반하고 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하였다. 유기 층을 분리하고 물 부를 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 감압하에 증발시키고 미정제 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(870 mg, 44% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 438.8$.

[0616]

단계 E: 나트륨 보로하이드라이드(368 mg, 9.7 mmol)를 MeOH(5 mL) 중 *tert*-부틸 (*S,E*)-1-((*tert*-부틸설피닐)이미노)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(850 mg, 1.94 mmol) 교반된 용액에 0°C에서 분할 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 증발시켜 건조시키고 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 키랄 분취 HPLC(키랄팩 IC 4.6 x 250 mm, 5 μ, DCM/EtOH/*i*PrNH₂ 50/50/0.1, 1.0 mL/분)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(231 mg, 27% 수율; m/z (esi) $M^+1 =$

441.2)를 점착성 고체로서 수득하였다.

[0617] **중간체 실시예 AV**

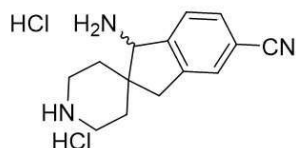


[0618]

[0619] *tert*-부틸-(*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[0620] *tert*-부틸-(*R*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설피닐)아미노)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트를 중간체 실시예 AU에 따라 제조하되, 단계 E에서 제2 용리 피크를 점착성 고체로서 채집하였다 (295 mg, 34% 수율)(*m/z* (esi) M^+ 441.2).

[0621] **중간체 실시예 AW**



[0622]

[0623] 1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴 다이하이드로클로라이드

[0624] 단계 A: NaH(파라핀 중 60 중량%)(3.61 g, 90.36 mmol)를 DMF(50 mL) 중 5-클로로-2,3-다이하이드로-1*H*-인텐-1-온(5.0 g, 30.12 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민(8.89 g, 33.13 mmol)을 0℃에서 분할 첨가하고 실온에서 다시 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 급냉각하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 부를 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 미정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 1'-벤질-5-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(2 g, 20% 수율)을 액체로서 수득하였다. *m/z* (esi) M^+ = 325.9.

[0625] 단계 B: 1-클로로에틸 클로로포르메이트(3.49 g, 24.61 mmol)를 DCE(20 mL) 중 1'-벤질-5-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(2.0 g, 6.15 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 미정제 물질을 MeOH(20 mL)에 용해시키고 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 5-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온 하이드로클로라이드(1.45 g, 미정제)를 고무질 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. *m/z* (esi) M^+ = 236.1.

[0626] 단계 C: 트라이에틸아민(3.43 mL, 24.68 mmol) 및 boc 무수물(2.12 mL, 9.25 mmol)을 DCM(15 mL) 중 5-클로로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온 하이드로클로라이드(1.45 g, 6.17 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 5-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(400 mg, 19% 수율, 2개 단계)를 고체로서 수득하였다. *m/z* (esi) M^+ = 336.3.

[0627] 단계 D: $Zn(CN)_2$ (982.0 mg, 8.35 mmol) 및 아연 분말(55.0 mg, 0.83 mmol)을 DMF(10 mL) 중 *tert*-부틸 5-클로로-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.4 g, 4.14 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기한 후, 트릭시포스(trixiephos)(383.0 mg, 0.41 mmol)에 이어서 $Pd(OAc)_2$ (232.0 mg, 0.41 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 부를 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고

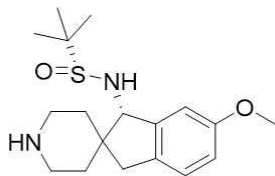
미정제 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 5-시아노-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(250 mg, 18% 수율)를 점착성 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 326.3$.

[0628] 단계 E: (*R*)-2-메틸프로판-2-설파아미드(204.5 mg, 1.68 mmol)를 티타늄(IV) 에톡사이드(1.62 mL, 7.66 mmol) *tert*-부틸 5-시아노-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(500 mg, 1.53 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수에 붓고 15분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과해 내었다. 유기 층을 염수로 세척하고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하여 *tert*-부틸 1-(((*R*)-*tert*-부틸설파일)아미노)-5-시아노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(600 mg, 미정제)를 고무질 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. m/z (esi) $M^+ = 430.3$.

[0629] 단계 F: $NaBH_4$ (105.8 mg, 2.79 mmol)를 MeOH(10 mL) 중 *tert*-부틸 1-(((*R*)-*tert*-부틸설파일)아미노)-5-시아노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(600.0 mg, 1.39 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 -10°C에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(40% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 1-(((*R*)-*tert*-부틸설파일)아미노)-5-시아노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(430 mg, 71% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 432.1$.

[0630] 단계 G: 다이옥산(3 mL) 중 4M HCl을 MeOH(3 mL) 중 *tert*-부틸 1-(((*R*)-*tert*-부틸설파일)아미노)-5-시아노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(430.0 mg, 0.99 mmol) 교반된 용액에 0°C에서 첨가하고 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 미정제물을 다이에틸 에터로 마쇄하여 3-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-6-카보닐틸 다이하이드로클로라이드(250 mg, 84% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 228.4$.

[0631] **중간체 실시예 AX**



[0632]

[0633] (*R*)-*N*-((*S*)-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-3-일)-2-메틸프로판-2-설파아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트

[0634] 단계 A: 나트륨 하이드라이드, 미네랄 오일 중 60% 분산액(0.74 g, 18 mmol)을 DMF(6.9 mL, 6.2 mmol) 중 6-메톡시-1-인단온(1g, 6.2 mmol) 용액에 아르곤하에 분할로 첨가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. *N*-벤질-2-클로로-*N*-(2-클로로에틸)에탄-1-아민(1.6 g, 6.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 밤새 계속 교반하였다. 반응 생성물을 물에 붓고 EtOAc에 의해 구획화하였다. 합친 유기물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0%-10% DCM:MeOH(2% NH_4OH))에 의해 정제하여 1'-벤질-6-메톡시스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.6 g, 5 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 322.2$.

[0635] 단계 B: EtOH(25 mL, 5 mmol) 및 THF(25 mL, 5 mmol) 중 1'-벤질-6-메톡시스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1(3*H*)-온(1.6 g, 5 mmol) 및 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(1.2 g, 5.5 mmol) 용액을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 팔라듐(데구사 유형(Degussa Type), 10 중량%, 50% H_2O)(1.3 g, 1.2 mmol)을 상기 용액에 첨가하고 바로 밀폐하고 N_2 로 추가 5분 동안 퍼징하였다. 이어서, 용액을 1 atm H_2 압력하에 교반하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 패킹된(packed) 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하였다. 여과물을 진공에서 농축하여 미정제 *tert*-부틸 6-메톡시-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-

카복실레이트(1.12 g, 3.38 mmol, 68% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 232.2$.

[0636]

단계 C: (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설펜아미드(1.2 g, 10.14 mmol) 및 테트라에톡시티타늄(5.4 g, 23.66 mmol)을 THF(16.9 mL, 3.34 mmol) 중 *tert*-부틸 6-메톡시-1-옥소-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.12 g, 3.34 mmol) 용액에 첨가하고 반응 생성물을 밤새 90°C에서 교반하였다. EtOAc를 첨가한 후, 물을 첨가하였다. 고체를 여과해 내고, 층을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고 여과하고 농축하였다. 생성된 잔류물을 정상 크로마토그래피(0%-100% 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R,Z*)-1-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-6-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.79 g, 1.83 mmol, 54% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 435.2$.

[0637]

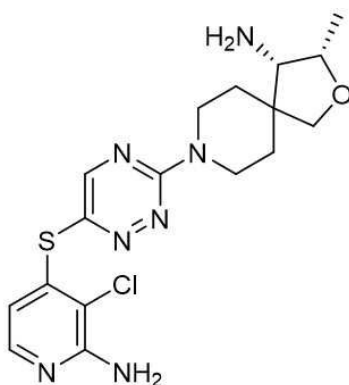
단계 D: *tert*-부틸 (*R,Z*)-1-((*tert*-부틸설펜일)이미노)-6-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.79 g, 1.83 mmol)를 THF(15 mL)에 넣고 0°C로 냉각하였다. NaBH₄(0.1 g, 2.74 mmol)를 첨가하고 반응 생성물을 실온으로 서서히 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 추출물을 합치고 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔(DCM 중 0-5% MeOH 및 2% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하였다. 제1 용리 피크를 채집하여 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-6-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.343 g, 0.79 mmol, 43% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 437.3$.

[0638]

단계 E: TFA(303 μ L, 3.93)를 DCM(1.57 mL, 0.79 mmol) 중 *tert*-부틸 (*S*)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-6-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(343 mg, 0.79 mmol) 용액에 첨가하고 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 진공에서 농축하고 미정제 (*R*)-*N*-((*S*)-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-3-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(354 mg, 0.79 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. m/z (esi) $M^+1 = 337.2$.

[0639]

실시예 1



[0640]

[0641]

(3*S*,4*S*)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민

[0642]

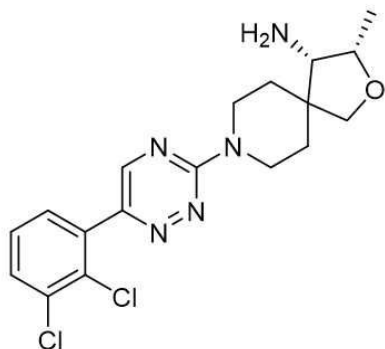
단계 A: (3*S*,4*S*)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 다이하이드로클로라이드(320 mg, 1.3 mmol)를 다이옥산(6 mL)으로 희석한 후, DIEA(815 μ L, 4.67 mmol) 및 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진(200 mg, 1.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 50°C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 냉각하고 DCM/IPA 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 DCM/IPA로 2회 추출하였다. 유기물을 합치고 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(1-10% 메탄올/DCM(1% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하여 (3*S*,4*S*)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(290 mg, 1.02 mmol, 76.6% 수율)을 수득하였다.

[0643]

(3*S*,4*S*)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(30 mg, 0.11 mmol) 및 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올(20 mg, 0.13 mmol)을 다이옥산으로 희석한 후, DIEA(55 μ L, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 두고 100°C로 가열하였다. 4시간 동안 교반 후, 반응 생성물을 DCM/IPA 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 물질을 DCM/IPA로 2회 이상 추출하였다. 유기물을 합치고 MgSO₄로 건조시

키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/DCM(1% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하였다. 물질을 다시 C-18 실리카겔(5-95% ACN/물(0.1% TFA)로 용리함)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 DCM/IPA 및 포화 나트륨 바이카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 유기물을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하여 (3S,4S)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(6 mg, 0.015 mmol, 14% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 6.12 (d, 1H, 5.5 Hz) 4.9 (br, 2H), 4.18-4.40 (m, 3H), 3.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 3.6-3.8 (m, 3H), 3.02 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 1.4-1.95 (m, 6H); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 408.2.

[0644] 실시예 2



[0645] (3S,4S)-8-(6-(2,3-다이클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민

[0646] 단계 A: (3S,4S)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 다이하이드로클로라이드(320 mg, 1.3 mmol)를 다이옥산(6 mL)으로 희석한 후, DIEA(815 μL, 4.67 mmol) 및 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진(200 mg, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 50℃로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 냉각하고 DCM/IPA 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 DCM/IPA로 2회 추출하였다. 유기물을 합치고 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(1-10% 메탄올/DCM(1% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하여 (3S,4S)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(290 mg, 1.0 mmol, 76.6% 수율)을 수득하였다.

[0647] 단계 B: (3S,4S)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(30 mg, 0.11 mmol), (2,3-다이클로로페닐)보론산(30 mg, 0.16 mmol) 및 테트라키스(3.7 mg, 0.0032 mmol)를 다이옥산(1.0 mL)으로 희석한 후, Na₂CO₃(132 μL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 아르곤으로 퍼징하고 밀폐하고 95℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고 상기 에틸 아세테이트를 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/DCM(1% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하여 (3S,4S)-8-(6-(2,3-다이클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(10 mg, 0.025 mmol, 24% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J = 7.83, 1.57 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 7.83, 1.57 Hz), 7.33 (t, 1H), 4.18-4.40 (m, 3H), 3.84 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.55-3.75 (m, 3H), 3.05 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 1.4-1.95 (m, 6H); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 394.1.

[0649] 실시예 3

[0650]

[0651] (1R,3s,5S)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-아민

[0652] 단계 A: *tert*-부틸 ((1R,3s,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)카바메이트(226 mg, 1.00 mmol)를 다이옥산(5 mL)으로 희석한 후, DIEA(611 μ L, 3.50 mmol) 및 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진(150 mg, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 50°C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 냉각하고 DCM/IPA 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 DCM/IPA로 2회 추출하였다. 유기물을 합치고 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 ((1R,3s,5S)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)카바메이트(235 mg, 0.692 mmol, 69.1% 수율)를 수득하였다.

[0653] 단계 B: *tert*-부틸 ((1R,3s,5S)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)카바메이트(30 mg, 0.088 mmol) 및 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올(14 mg, 0.088 mmol)을 다이옥산으로 희석한 후, DIEA(46 μ L, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 두고 90°C로 가열하였다. 4시간 동안 교반 후, 반응 생성물을 DCM/IPA 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 물질을 DCM/IPA로 2회 이상 추출하였다. 유기물을 합치고 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(1-10% 메탄올/DCM(1% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 ((1R,3s,5S)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)카바메이트(25 mg, 0.054 mmol, 61% 수율)를 수득하였다.

[0654] 단계 C: *tert*-부틸 ((1R,3s,5S)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)카바메이트(25 mg, 0.054 mmol)를 DCM(1 mL)으로 희석한 후, TFA(1 mL)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 농축하였다. 물질을 C-18 실리카겔(5-95% ACN/물(0.1% TFA)로 용리함)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 DCM/IPA 및 포화 나트륨 바이카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 유기물을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/DCM(1% NH₄OH)로 용리함)에 의해 정제하여 (1R,3s,5S)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-아민(3 mg, 0.0082 mmol, 15% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 5.48 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 5.48 Hz), 5.10 (br, 1H), 4.92 (br, 2H), 4.74 (br, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.2-2.2 (m, 10H); *m/z* (esi/APCI) M^+ = 364.1.

[0655] 실시예 4

[0656]

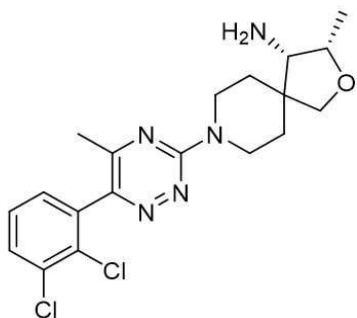
[0657] (3S,4S)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스

피로[4.5]데칸-4-아민

[0658] 단계 A: (3S,4S)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 다이하이드로클로라이드(175 mg, 0.720 mmol)를 다이옥산(4 mL)으로 희석한 후, DIEA(377 μ L, 2.16 mmol) 및 3,6-다이클로로-5-메틸-1,2,4-트리아진(118 mg, 0.720 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 질소로 퍼징하고 밀폐하고 120℃로 가열하였다. 12시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 냉각하고 DCM(25% IPA) 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 DCM/IPA로 2회 이상 추출하였다. 유기물을 합치고 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(1-10% 메탄올/DCM)에 의해 정제하여 (3S,4S)-8-(6-클로로-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(125 mg, 0.420 mmol, 58.3% 수율)을 수득하였다.

[0659] 단계 B: (3S,4S)-8-(6-클로로-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(23 mg, 0.077 mmol) 및 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올(15 mg, 0.093 mmol)을 다이옥산으로 희석한 후, DIEA(40 μ L, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 두고 100℃로 가열하였다. 4시간 동안 교반 후, 반응 생성물을 DCM/IPA 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 유기물을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/DCM(1% NH_4OH))로 용리함)에 의해 정제하여 (3S,4S)-8-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(2.5 mg, 0.0059 mmol, 7.7 % 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.09 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 4.1-4.3 (m, 3H), 3.82 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 3.6 (m, 2H), 3.04 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.22 (s, 3H), 1.55-1.91 (m, 6H), 1.2 (d, 3H, J = 6.3 Hz); m/z (esi/APCI) M^+1 = 422.2.

[0660] 실시예 5



[0661]

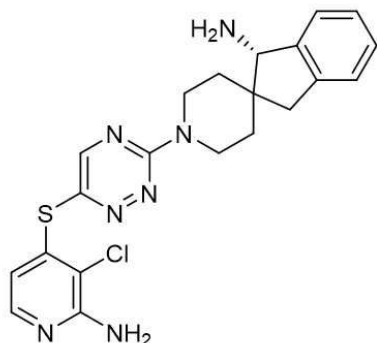
[0662] (3S,4S)-8-(6-(2,3-다이클로로페닐)-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민

[0663] 단계 A: (3S,4S)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 다이하이드로클로라이드(175 mg, 0.720 mmol)를 다이옥산(4 mL)으로 희석한 후, DIEA(377 μ L, 2.16 mmol) 및 3,6-다이클로로-5-메틸-1,2,4-트리아진(118 mg, 0.720 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 질소로 퍼징하고 밀폐하고 120℃로 가열하였다. 12시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 냉각하고 DCM(25% IPA) 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 DCM/IPA로 2회 이상 추출하였다. 유기물을 합치고 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(1-10% 메탄올/DCM으로 용리함)에 의해 정제하여 (3S,4S)-8-(6-클로로-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(125 mg, 0.420 mmol, 58.3% 수율)을 수득하였다.

[0664] 단계 B: (3S,4S)-8-(6-클로로-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(100 mg, 0.336 mmol), (2,3-다이클로로페닐)보론산(96.1 mg, 0.504 mmol) 및 테트라키스(11.6 mg, 0.0101 mmol)를 다이옥산(1.5 mL)으로 희석한 후, Na_2CO_3 (420 μ L, 0.840 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 아르곤으로 퍼징하고 밀폐하고 130℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 층을 분리하고 상기 에틸 아세테이트를 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/DCM(1% NH_4OH))로 용리함)에 의해 정제하여 (3S,4S)-8-(6-(2,3-다이클로로페닐)-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(32 mg, 0.0784 mmol, 23.3% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.86 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.73 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.04 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 2.22 (s, 3H), 1.55-1.91 (m, 6H), 1.25 (d, 3H, $J = 6.65$ Hz); m/z (esi/APCI) $M^+ = 408.1$.

[0665] 실시예 6



[0666]

[0667] (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0668]

단계 A: (R)-N-((S)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(163 mg, 0.53 mmol)를 다이옥산(2 mL)으로 희석한 후, DIEA(326 μL , 1.9 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진(80 mg, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 냉각하고 DCM/IPA 및 10% 나트륨 카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층을 DCM/IPA로 2회 추출하였다. 유기물을 합치고 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(1-10% 메탄올/DCM(1% NH_4OH)로 용리함)에 의해 정제하여 (R)-N-((S)-1'-((6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(25 mg, 0.060 mmol, 11% 수율)를 수득하였다.

[0669]

단계 B: (R)-N-((S)-1'-((6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(55 mg, 0.13 mmol) 및 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(48 mg, 0.26 mmol)를 NMP(437 μL , 0.13 mmol)로 희석한 후, DIEA(46 μL , 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 생성물을 아르곤으로 퍼징하고 밀폐하고 110 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 12시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 상기 에틸 아세테이트를 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(100% 에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 (R)-N-((S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(55 mg, 0.10 mmol, 77% 수율)를 수득하였다.

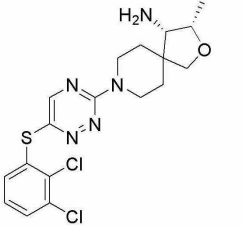
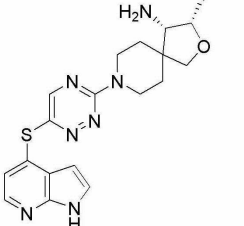
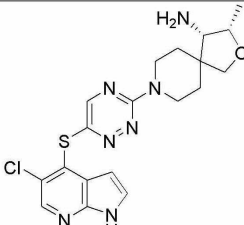
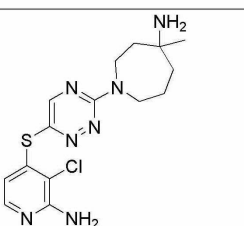
[0670]

단계 C: (R)-N-((S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(20 mg, 0.037 mmol)를 다이옥산(1 mL)으로 희석한 후, HCl(92 μL , 0.37 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 생성물을 DCM 및 포화 수성 나트륨 바이카보네이트로 희석하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 층을 분리하고 DCM을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(20% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(15 mg, 0.034 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.2 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.2-7.35 (m, 4H), 6.15 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 4.92 (br, 2H), 4.78 (br, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.14 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 2.78 (d, 1H, $J = 15.6$), 1.3-1.91 (m, 7H); m/z (esi/APCI) $M^+ = 440.1$.

[0671]

하기 표 3의 화합물을 적절한 출발 물질 및 중간체를 사용하여 상기 절차들에 따라 제조하였다.

[0672] [표 3]

실시예 #	구조	명칭	제조	MS
7		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(6-((2,3-다이클로로페닐)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민	실시예 1	426.1
8		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(6-((1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민	실시예 1	398.2
9		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(6-((5-클로로-1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민	실시예 1	432.1
10		1-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4-메틸아제판-4-아민	실시예 1	366.1

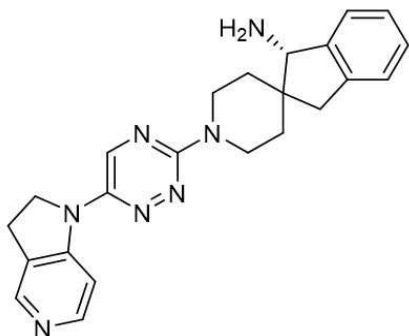
[0673]

11		1-(6-((2,3-다이클로로페닐)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4-메틸아제판-4-아민	실시예 1	384.1
12		(1R,3S,5S)-8-(6-((2,3-다이클로로페닐)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-아민	실시예 3	382.1
13		(3S,4S)-8-(6-((2,3-다이클로로페닐)티오)-5-메틸-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민	실시예 4	440.1
14		(3S,4S)-8-(6-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민	실시예 1	402.1

[0674]

[0675]

실시예 15



[0676]

[0677]

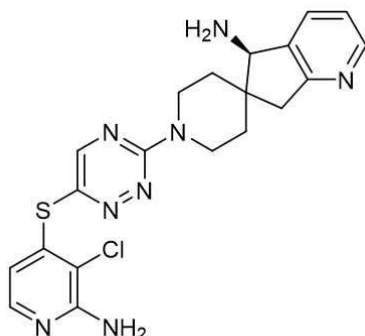
(S)-1'-((6-(2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0678]

테플론 마개가 있는 소형 바이알에서, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0.014 mmol), 잔트포스 (16 mg, 0.028 mmol), 세슘 카보네이트 (113 mg, 0.35 mmol), 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘 (22 mg, 0.18 mmol) 및 (S)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 (50 mg, 0.14 mmol)을 다이옥산 (3 mL)과 혼합하였다. 바이알을 탈기하고 Ar로 3회 재충전하였다. 이어서, 바이알을 90℃까지 18시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 DCM (5 mL)으로 희석하고 혼합물을 셀라이트 (등록상표) 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 증발시키고 잔류물을 12 g 실리카겔 컬럼 (2-20% MeOH/DCM 혼합물)에 의해 정제하여 (S)-1'-((6-(2,3-다이하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 (9 mg, 0.023 mmol, 16% 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+ = 360.0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 3 H), 4.62 - 4.49 (m, 2 H), 4.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 3.39 - 3.24 (m, 4 H), 3.13 (d, $J = 15.6$ Hz,

1 H), 2.76 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 1.87 (td, J = 12.5, 4.3 Hz, 1 H), 1.81 - 1.71 (m, 1 H), 1.48 - 1.33 (m, 3 H).

[0679] 실시예 16



[0680]

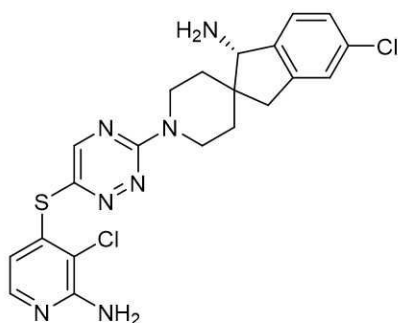
[0681] (R)-1'-((R)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드

[0682] 단계 A: *tert*-부틸 ((R)-5-(((R)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.193 g, 0.474 mmol)를 DCM(3 mL)에 용해시킨 후, 2,2,2-트라이플루오로아세트산(0.270 g, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 증발시키고 잔류 TFA 염을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0683] 단계 B: (R)-N-((R)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.07 g, 0.23 mmol)를 TFA 염으로서 다이옥산(4 mL)에 용해시키고 TEA(0.16 mL, 1.1 mmol)를 용액에 첨가하였다. 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진(0.032 g, 0.22 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50℃까지 3시간 동안 가열하였다. 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(0.050 g, 0.27 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 혼합물을 90℃까지 18시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 물(10 mL)로 급냉하고 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 24 g 실리카겔 컬럼(2-20% MeOH/DCM 혼합물)에 의해 정제하여 (R)-N-((R)-1'-((R)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.081 g, 0.15 mmol, 65% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 545.2$.

[0684] 단계 C: (R)-N-((R)-1'-((R)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.081 g, 0.15 mmol)를 DCM(2 mL)에 용해시키고 다이옥산(4M)(0.5 mL) 중 HCl을 혼합물에 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 에터(5 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 생성물을 여과하고 에터로 3회 세척하여 (R)-1'-((R)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.057 g, 0.13 mmol, 87% 수율)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 441.1$; ^1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 - 8.52 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.44 - 7.38 (m, 1 H), 6.20 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 3.15 (d, J = 17.1 Hz, 2 H), 1.86 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 1.62 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 1 H).

[0685] 실시예 17

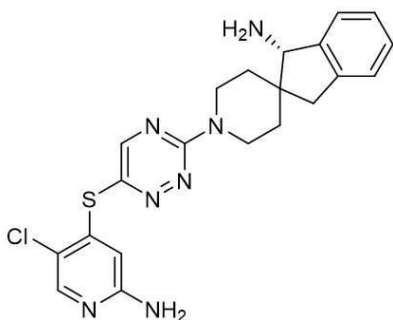


[0686]

[0687] (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0688] *tert*-부틸 (S)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.100 g, 0.227 mmol)를 DCM(3 mL)에 용해시키고 다이옥산(1 mL) 중 4M HCl을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 Et₂O(10 mL)를 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고 건조시켰다. (S)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 다이하이드로클로라이드(30 mg, 0.097 mmol)를 다이옥산(3 mL)에 현탁하고 트라이에틸아민(29 mg, 0.29 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(23 mg, 0.097 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 50℃까지 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(18 mg, 0.097 mmol)를 첨가하고 반응 생성물을 90℃까지 18시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 물(10 mL)로 급냉각하고 혼합물을 DCM/IPA 혼합물(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(1 x 10 mL)로 세척하고 건조시키고 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 12 g 실리카겔 컬럼(2-20% MeOH/DCM 혼합물)에 의해 정제하여 (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(15 mg, 0.032 mmol, 33% 수율)을 수득하였다. *m/z* (esi/APCI) *M*⁺1 = 475.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 3.35 (d, *J* = 12.1 Hz, 2 H), 3.12 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 2.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 1.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 1.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 1.67 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 1.39 (d, *J* = 12.5 Hz, 2 H).

[0689] 실시예 18



[0690]

[0691] (S)-1'-((6-((2-아미노-5-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0692] 단계 A: (*R*)-*N*-((S)-1'-((6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(.10 g, 0.24 mmol) 및 나트륨 2-아미노-5-클로로피리딘-4-티올레이트(0.088 g, 0.48 mmol)를 *N,N*-다이메틸아세트아미드(1.2 mL, 0.24 mmol)에 구성하였다. 트라이에틸아민(0.13 mL, 0.96 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 100℃에서 96시간 동안 교반하였다. 미정제 물질을 40 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 구배 0-10% MeOH:DCM + NH₄OH로 분리하여 (*R*)-*N*-((S)-1'-((6-((2-아미노-5-클로로피리딘-4-일)티오)-

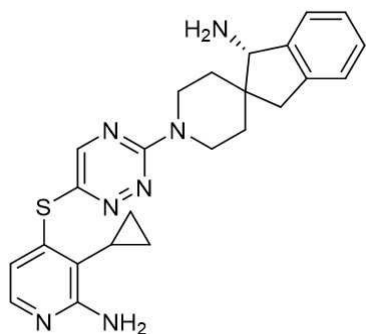
1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.066 g, 0.12 mmol, 48%)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 544.2$.

[0693]

단계 B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-1-(6-((2-아미노-5-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.028 g, 0.051 mmol)를 다이클로로메탄(0.51 mL, 0.051 mmol)에 구성하였다. 염산 용액(1,4-다이옥산 중 4.0M)(0.10 mL, 0.404 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 미정제 반응 생성물을 진공 여과하여 (*S*)-1'-1-(6-((2-아미노-5-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.015 g, 0.034 mmol, 68% 수율)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.52 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.15 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.64 (br, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.14 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 2.68 (d, 1H, $J = 14.9$), 1.76 (m, 4H), 1.20 (m, 3H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 440.2$.

[0694]

실시예 19



[0695]

[0696]

(*S*)-1'-1-(6-((2-아미노-3-사이클로프로필피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민

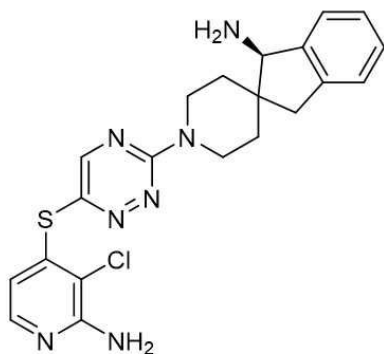
[0697]

단계 A: 4-브로모-3-사이클로프로필피리딘-2-아민(0.013 g, 0.061 mmol), 트리소(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듬(0)(0.0044 g, 0.0048 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(0.0035 g, 0.0061 mmol) 및 *tert*-부틸 (*S*)-(1'-1-(6-머캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트(0.025 g, 0.061 mmol)를 1,4-다이옥산(0.30 mL, 0.061 mmol)에 용해시켰다. *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(0.022 mL, 0.12 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 미정제 물질을 60 g C-18 컬럼에 로딩하고 구배 5 - 95% MeCN:H₂O + 0.1% TFA에 걸쳐 분리하였다. 분획을 응축시키고 DCM에 재현탁하고 포화 NaHCO₃으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 여과하고 응축시켜 (*R*)-*N*-((*S*)-1'-1-(6-((2-아미노-3-사이클로프로필피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.0089g, 0.016 mmol, 27%)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 550.2$.

[0698]

단계 B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-1-(6-((2-아미노-3-사이클로프로필피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.0080 g, 0.015 mmol)를 다이클로로메탄(0.10 mL, 0.015 mmol)에 구성하였다. 염산(다이옥산 4.0N)(0.018 mL, 0.073 mmol)을 첨가하고 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 진공 여과하였다. 침전물을 MeOH에 용해시키고 응축시킨 후, DCM에 재현탁하였다. 용액을 포화 Na₂HCO₃에 이어서 물로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고 응축시켜 (*S*)-1'-1-(6-((2-아미노-3-사이클로프로필피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.0054 g, 0.011 mmol, 76% 수율)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.18 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.75 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 4.57 (br, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 1.20 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.58 (m, 2H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 446.2$.

[0699] 실시예 20



[0700]

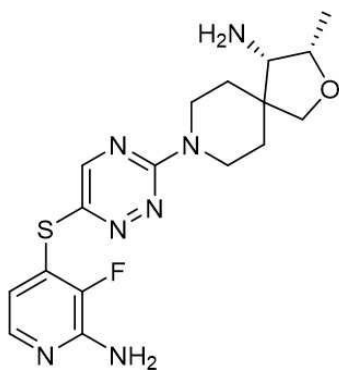
[0701] (R)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0702] 단계 A: *tert*-부틸 (1*R*)-1-(3,3-다이메틸-1-옥시도-1,2-티아지리딘-2-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(1.2 g, 3.2 mmol)를 다이클로로메탄(8.0 mL, 3.2 mmol)에 용해시켰다. 염산 용액(1,4-다이옥산 중 4.0M, 7.9 mL, 32 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 생성물을 여과하고 침전물을 에터로 세척하여 (R)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.82g, 3.0 mmol, 94%)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 203.2$.

[0703] 단계 B: (R)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.494 g, 2.44 mmol) 및 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(0.58 g, 2.4 mmol)을 1,4-다이옥산(9.8 mL, 2.4 mmol)에 용해시켰다. 트라이에틸아민(1.0 mL, 7.3 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 3:1 DCM:IPA 용액(25 mL)으로 희석하고 2M NaCO₃(15 mL)으로 세척하였다. 유기물을 수성 층으로부터 분리하였다. 유기 층을 합치고 물 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 미정제 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고 응축시켜 (R)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민을 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 362.2$.

[0704] 단계 C: (R)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.88 g, 2.4 mmol)을 *N,N*-다이메틸아세트아미드(9.8 mL, 2.4 mmol)에 구성하였다. 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(0.450 g, 2.4 mmol)를 첨가한 후, 트라이에틸아민 하이드로클로라이드(0.34 g, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 생성물을 3:1 IPA:DCM으로 희석하였다. 유기물을 2M Na₂CO₃ 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기물을 합치고 Na₂SO₄로 건조시키고 응축시켰다. 미정제 물질을 80 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 0-10% MeOH:EtOAc로 용리시켜 (R)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.14 g, 0.33 mmol, 13.5% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.48 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=6.2 Hz), 7.18 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.54 (br, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (d, 1H, J=15.6 Hz), 2.67 (d, 1H, J=15.6), 1.85 (m, 5H), 1.59 (d, 1H, J=13.2 Hz), 1.20 (m, 3H); m/z (esi/APCI) $M^+1 = 440.1$.

[0705] 실시예 21

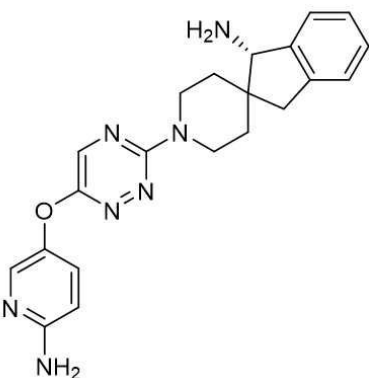


[0706]

[0707] (3S,4S)-8-(6-((2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민

[0708] (3S,4S)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(0.026 g, 0.090 mmol) 및 메틸 3-((2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(0.023 g, 0.099 mmol)를 *N,N*-다이메틸아세트아미드(0.50 mL, 0.10 mmol)에 용해시켰다. 칼륨 *tert*-부톡사이드(0.090 mL, 0.090 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 밤새 80°C에서 교반하였다. 미정제 반응 생성물을 40 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 구배 0-8% MeOH:DCM + NH₄OH로 분리하여 (3S,4S)-8-(6-((2-아미노-3-플루오로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(0.0092 g, 0.024 mmol, 26.0% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.23 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.64 (d, 3H, J= 8.4 Hz), 2.88 (d, 2H, J=5.0 Hz), 1.96 (s, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.15 (m, 1H), 1.05 (d, 2H, J= 6.2 Hz); *m/z* (esi/APCI) *M*⁺ = 393.2.

[0709] 실시예 22



[0710]

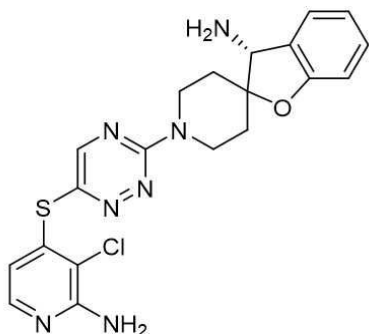
[0711] (S)-1'-(6-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0712] 단계 A: (S)-*N*-((S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.10 g, 0.22 mmol), 2-아미노-5-하이드록시피리딘 HCl(0.033 g, 0.23 mmol) 및 세슘 카보네이트(0.22 g, 0.66 mmol)를 (메틸설펜일)메탄(2.0 mL, 0.22 mmol)에 용해시켰다. 생성된 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 미정제 물질을 40 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 등용매 방법(10% MeOH:EtOAc + NH₄OH)으로 분리하여 (*R*)-*N*-((S)-1'-(6-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.015g, 0.030 mmol, 14% 수율)를 수득하였다. *m/z* (esi/APCI) *M*⁺ = 494.2.

[0713] 단계 B: (*R*)-*N*-((S)-1'-(6-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.015 g, 0.030 mmol)를 다이클로로메탄(0.10 mL, 0.030

mmol)에 용해시켰다. 염산(다이옥산 4.0N, 0.076 mL, 0.30 mmol)을 첨가하고 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 생성물을 진공 여과하여 침전물을 수득하였다. 침전물을 MeOH로 분리 필터 플라스크에 세척해 넣었다. 미정제 물질을 4 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 10% MeOH:EtOAc의 등용매 구배 + NH₄OH로 단리하여 (S)-1'-(6-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.0050 g, 0.013 mmol, 42% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.37 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.17(m, 2H), 6.46 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 5.87 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.08 (d, 2H, J=16.0 Hz), 2.65 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.21 (s, 1H), 1.15 (m, 2H); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 390.2.

실시예 23

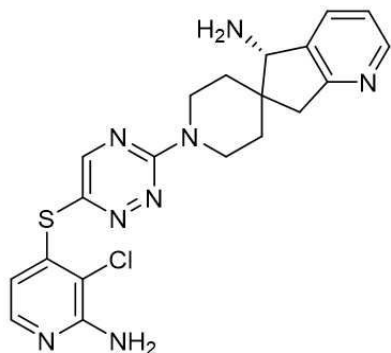


(R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3H-스피로[벤조퓨란-2,4'-피페리딘]-3-아민

단계 A: (R)-N-((R)-1'-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3H-스피로[벤조퓨란-2,4'-피페리딘]-3-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.037 g, 0.088 mmol) 및 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(0.034 g, 0.18 mmol)를 N,N-다이메틸아세트아미드(0.44 mL, 0.088 mmol)에 희석하였다. 트라이에틸아민(0.049 mL, 0.35 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 밤새 100℃에서 교반하였다. 미정제 물질을 40 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 구배 0-10% MeOH:EtOAc로 용리시켜 (R)-N-((R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3H-스피로[벤조퓨란-2,4'-피페리딘]-3-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드를 수득하였다. *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 546.1.

단계 B: (R)-N-((R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3H-스피로[벤조퓨란-2,4'-피페리딘]-3-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.039 g, 0.071 mmol)를 1,4-다이옥산(0.71 mL, 0.071 mmol)에 구성하였다. 염산(1,4-다이옥산 중 4.0M, 0.14 mL, 0.57 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 Na₂SO₄(2.0 mL)로 급냉각하고 용액이 pH 9가 될 때까지 EtOAc로 추출하였다. 미정제 반응 생성물을 24 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 구배 0-10% MeOH:EtOAc + NH₄OH로 단리하여 (R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3H-스피로[벤조퓨란-2,4'-피페리딘]-3-아민(0.0077 g, 0.017 mmol, 24% 수율)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J=4.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.14 (d, 1H, J=5.4 Hz), 4.80 (br, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.26 (m, 3H); *m/z* (esi/APCI) M⁺1 = 442.1.

[0719] 실시예 24



[0720]

[0721] (S)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드

[0722]

단계 A: *tert*-부틸 (S)-5-(((*R*)-*tert*-부틸설피나미드)아미노)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(0.20 g, 0.49 mmol)를 다이클로로메탄(2.5 mL, 0.49 mmol)에 구성하였다. 트라이플루오로아세트산(0.38 mL, 4.9 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 응축시켜 (*R*)-*N*-((S)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.15 g, 0.49 mmol, 99% 수율)를 유리질 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+ = 308.2$.

[0723]

단계 B: (*R*)-*N*-((S)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.15 g, 0.49 mmol) 및 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진(0.084 g, 0.56 mmol)을 1,4-다이옥산(1.5 mL, 0.375 mmol)에 용해시켰다. 트라이에틸아민(0.21 mL, 1.47 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 미정제 물질을 40 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 구배 50-100%EtOAc/헥산으로 용리시켜 (*R*)-*N*-((S)-1'-((6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.099 g, 0.23 mmol, 47% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+ = 421.2$.

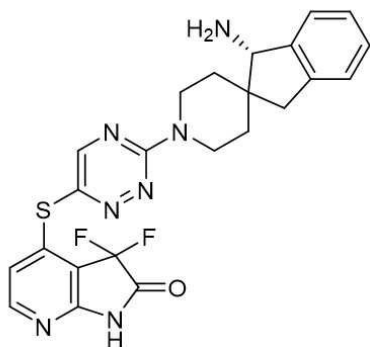
[0724]

단계 C: (*R*)-*N*-((S)-1'-((6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.099 g, 0.23 mmol) 및 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(0.10 g, 0.56 mmol)를 *N,N*-다이메틸아세트아미드(1.2 mL, 0.23 mmol)에 구성하였다. 트라이에틸아민(0.13 mL, 0.94 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 생성물을 40 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 구배 0-10% MeOH:EtOAc로 용리시켜 (*R*)-*N*-((S)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.027 g, 0.050 mmol, 21% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+ = 545.1$.

[0725]

단계 D: (*R*)-*N*-((S)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(0.027 g, 0.05 mmol)를 1,4-다이옥산(0.50 mL, 0.05 mmol)에 구성하였다. 염산 용액(1,4-다이옥산 중 4.0M, 0.099 mL, 0.40 mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 Na_2HCO_3 으로 급냉각하고 목적 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시키고 응축시키고 24 g 실리카겔 컬럼에 로딩하고 구배 0-20% MeOH:EtOAc + NH_4OH 로 단리하여 (S)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-일)-2-아민(0.0073 g, 0.017 mmol, 33% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.15 (m, 1H), 6.15 (d, 1H, $J=5.3$ Hz), 4.91 (s, 3H), 4.79 (br, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.26 (d, 1H, $J=16.3$), 2.93 (d, 1H, $J=16.3$ Hz), 1.86 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.43 (d, 1H, $J=13.2$ Hz), 1.25 (s, 1H); m/z (esi/APCI) $M^+ = 441.2$.

[0726] 실시예 25



[0727]

[0728] (S)-4-((3-(1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3,3-다이플루오로-1,3-다이하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온

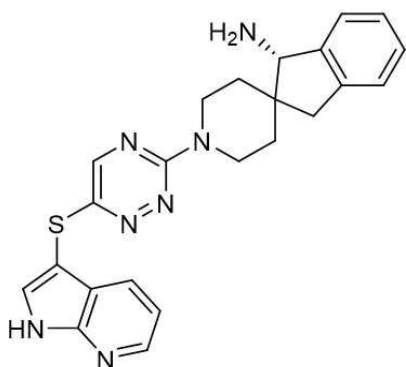
[0729]

단계 A: DIEA(0.030 mL, 0.17 mmol)를 1,4-다이옥산(0.85 mL, 0.085 mmol) 중 3,3-다이플루오로-4-요오도-1,3-다이하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온(0.028 g, 0.093 mmol), *tert*-부틸 (S)-(1'-(6-머캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트(0.035 g, 0.085 mmol), 트리소(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듬(0)(0.0039 g, 0.0042 mmol) 및 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(0.0049 g, 0.0085 mmol) 혼합물에 실온에서 첨가하는 동안 교반하였다. 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기한 후, 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 진공에서 농축한 후, 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중 0-20% MeOH 구배 및 2% NH₄OH 첨가제로 용리함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (S)-(1'-(6-((3,3-다이플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트(예측된 정량적 수율)를 수득하였다. *m/z* (esi/APCI) *M*⁺ = 582.2.

[0730]

단계 B: *tert*-부틸 (S)-(1'-(6-((3,3-다이플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트를 5 mL DCM에 현탁하고 TFA(5 mL)를 처리하는 동안 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 25 mL의 3:1 DCM:IPA 혼합물에 재현탁하였다. 포화 NaHCO₃(25 mL)을 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 층을 분리한 후, DCM:IPA(2 x 15 mL)에 의해 수성 층으로부터 유기물을 더 추출하였다. 유기 층을 풀링하고 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 (S)-4-((3-(1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3,3-다이플루오로-1,3-다이하이드로-2H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온(0.023 g, 0.048 mmol, 57% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.54 (s, 1 H), 8.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.24 - 7.16 (m, 4 H), 6.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 4.55 (br, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 3.41 (br, 2 H), 3.14 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 2.72 (d, *J* = 15.85 Hz, 1 H), 1.86 - 1.66 (m, 2 H), 1.60 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 1.24 (m, 2 H). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺ = 482.1.

[0731] 실시예 26



[0732]

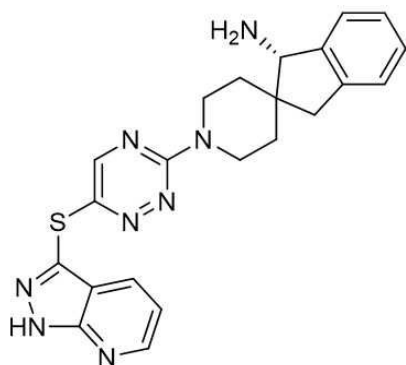
[0733] (S)-1'-(6-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-

2,4'-피페리딘]-1-아민

[0734]

DMF(0.61 mL, 0.061 mmol) 중 3-요오도-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(0.015 g, 0.061 mmol), *tert*-부틸 (S)-(1'-(6-머캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)카바메이트(0.025 g, 0.061 mmol), 칼륨 카보네이트(0.015 g, 0.091 mmol) 및 구리(I) 요오다이드(0.0031 mL, 0.091 mmol) 혼합물을 75℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각한 후, EtOAc(25 mL) 및 물(25 mL)로 급냉하였다. 상기 2상 혼합물을 GF/F 종이로 여과한 후, 층을 분리하였다. 유기 상을 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과한 후, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사를 DCM(5 mL)에 재현탁하고 TFA(5 mL)로 처리하는 동안 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 DCM:IPA(3:1)(25 mL)에 재현탁하였다. 포화 NaHCO₃(25 mL)을 첨가하고 실온에서 5분 동안 교반하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층으로부터 잔류 유기물을 DCM:IPA(2 x 15 mL)로 추출하였다. 생성된 유기 층을 풀링하고 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(EtOAc 중 0-20% MeOH 구배와 2% NH₄OH 첨가제로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-1'-(6-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.011 g, 0.025 mmol, 41% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12.28 (s, 1 H), 8.30 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1 H), 8.18 (br, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.36 - 7.24 (m, 4 H), 7.15 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1 H), 4.45 - 4.31 (m, 3 H), 3.24 (t, J = 12.9 Hz, 2 H), 3.15 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 1.71 - 1.56 (m, 2 H), 1.47 (d, J = 13.3 Hz, 2 H). *m/z* (ESI/APCI) M⁺ = 430.2.

[0735]

실시예 27

[0736]

[0737]

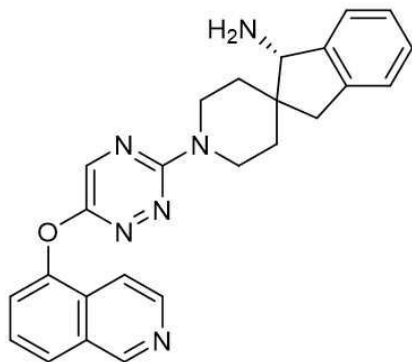
(S)-1'-(6-((1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0738]

DMF(0.72 mL, 0.072 mmol) 중 1-boc-3-요오도-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘(0.027 g, 0.079 mmol), (*R*)-*N*-((S)-1'-(6-머캅토-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일)피나미드(0.030 g, 0.072 mmol), 칼륨 카보네이트(0.015 g, 0.11 mmol) 및 구리(I) 요오다이드(0.0037 mL, 0.11 mmol) 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(25 mL) 및 물(25 mL)로 급냉하였다. 상기 2상 혼합물을 GF/F 종이로 여과하고 층을 분리하였다. 유기 상을 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사를 1,4-다이옥산(5 mL)에 재현탁하고 다이옥산(5 mL) 중 4*N* HCl로 처리하는 동안 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이를 진공에서 농축하고 DCM:IPA(3:1)(25 mL)에 재현탁하였다. 포화 NaHCO₃(25 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층으로부터 잔류 유기물을 DCM:IPA(2 x 15 mL)로 추출하였다. 생성된 유기 층을 풀링하고 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 분취 HPLC(물 구배 중 5-95% ACN와 0.1% TFA 개질제로 용리함)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 포화 NaHCO₃(25 mL)으로 무염기화(freebasing)하여 추출하였다. 생성된 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층으로부터 잔류 유기물을 DCM:IPA(2 x 15 mL)로 추출하였다. 생성된 유기 층을 풀링하고 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 (S)-1'-(6-((1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다

이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.011 g, 0.025 mmol, 41% 수율)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8.59 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.14 (m, 3 H), 4.42 (t, $J = 14.3$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.08 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 2.65 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 1.73 (td, $J = 12.3, 4.5$ Hz, 1 H), 1.62 (td, $J = 12.7, 4.3$ Hz, 1 H), 1.51 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 1.13 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 431.2$.

[0739] 실시예 28



[0740]

[0741] (S)-1'-((6-(이소퀴놀린-5-일옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민

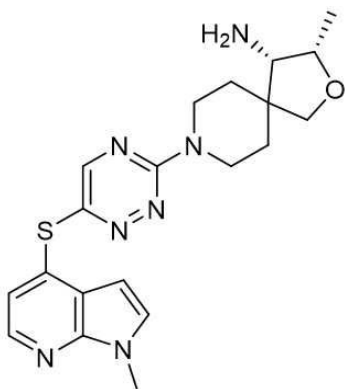
[0742]

단계 A: DMSO(1.1 mL, 0.11 mmol) 중 5-하이드록시이소퀴놀린(0.031 g, 0.22 mmol), (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일)아미드(0.050 g, 0.11 mmol) 및 세슘 카보네이트(0.11 g, 0.32 mmol) 용액을 100°C로 72시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 물(25 mL) 및 EtOAc(25 mL)에 첨가하였다. 2개의 상을 분리하고 수성 상을 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기물을 합치고 염수(50 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 이를 DCM(2 mL)에 재현탁하고 플래시 크로마토그래피(헥산 중 20-100% EtOAc 구배로 용리함)에 의해 정제하여 (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-(이소퀴놀린-5-일옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일)아미드(예측된 정량적 수율)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 529.2$.

[0743]

단계 B: (*R*)-*N*-((*S*)-1'-((6-(이소퀴놀린-5-일옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일)아미드를 1,4-다이옥산(5 mL)에 현탁하고 1,4-다이옥산(1 mL) 중 4N HCl을 첨가하는 동안 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 진공에서 농축한 후, DCM(15 mL)에 재현탁하였다. 미정제 생성물을 포화 NaHCO_3 (15 mL)으로 무염기화시키고 10분 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 2상 혼합물을 분리하고 잔류 유기물을 DCM(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 폴링하고 염수(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 분취 HPLC(물 구배 중 5-95% ACN과 0.1% TFA 개질제로 용리함)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 포화 NaHCO_3 (25 mL)으로 무염기화시킨 후, DCM(25 mL)을 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층으로부터 잔류 유기물을 DCM(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 생성된 유기 층을 폴링하고 염수(25 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 (*S*)-1'-((6-(이소퀴놀린-5-일옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.0013 g, 0.0031 mmol, 2개 단계에 걸쳐 3% 수율)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.22 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.45 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.21 (m, 4 H), 4.69 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 3.22 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 2.91 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 1.93 - 1.78 (m, 2 H), 1.66 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H), 1.52 (d, $J = 13.9$ Hz, 1 H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 425.2$.

[0744] 실시예 29



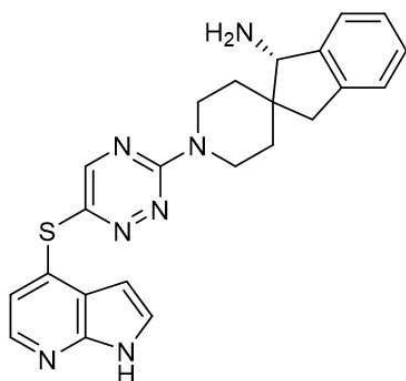
[0745]

[0746] (3S,4S)-3-메틸-8-(6-((1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민

[0747] 단계 A: DIEA(0.77 mL, 4.32 mmol)를 1,4-다이옥산(6.2 mL, 1.23 mmol) 중 3,6-다이클로로-1,2,4-트리아진(0.19 g, 1.23 mmol) 및 (3S,4S)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민 다이하이드로클로라이드(0.30 g, 1.23 mmol) 용액에 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 50℃로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 냉각하고 3:1 DCM:IPA(25 mL) 및 1M 나트륨 카보네이트(25 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고 수성 층의 추가 유기물을 DCM:IPA(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합치고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0-15% MeOH 구배와 1% NH₄OH 개질제로 용리함)에 의해 정제하여 (3S,4S)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(0.25 g, 0.88 mmol, 71% 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 284.1$.

[0748] 단계 B: 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-티올, 나트륨 염(0.035 g, 0.19 mmol), (3S,4S)-8-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(0.035 g, 0.12 mmol) 및 DIEA(0.065 mL, 0.37 mmol)를 DMA(1.23 mL, 0.12 mmol)에 넣고 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0-20% MeOH 구배와 2% NH₄OH 첨가제)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 진공에서 농축하고 분취 HPLC(물 구배 중 5-95% ACN과 0.1% TFA 개질제로 용리함)에 의해 추가 정제하였다. 생성물 분획을 포화 NaHCO₃(25 mL)으로 무염기화한 후, 3:1 DCM:IPA(25 mL)를 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층으로부터 잔류 유기물을 DCM:IPA(2 x 15 mL)로 추출하였다. 생성된 유기 층을 폴링하고 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 (3S,4S)-3-메틸-8-(6-((1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(0.013 g, 0.032 mmol, 26% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.06 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.58 - 1.45 (m, 2 H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 412.2$.

[0749] 실시예 30



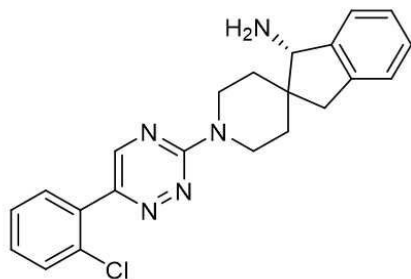
[0750]

[0751] (S)-1'-1'-((S)-1'-(6-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0752] 단계 A: 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-티올(0.043 g, 0.29 mmol), 휴니그 염기(0.17 mL, 0.95 mmol) 및 N-((S)-1'-(6-클로로-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(0.080 g, 0.19 mmol)를 DMA(1.90 mL, 0.19 mmol)에 넣고 혼합물을 70°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 바로 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0-20% MeOH 구배와 2% NH₄OH 첨가제로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-N-((S)-1'-(6-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드를 예측된 정량적 수율로 수득하였다. m/z (esi/APCI) M⁺1 = 534.2.

[0753] 단계 B: (S)-N-((S)-1'-(6-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드를 1,4-다이옥산(5 mL)에 현탁하고 1,4-다이옥산(5 mL) 중 4N HCl을 첨가하는 동안 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이를 진공에서 농축하고 3:1 DCM:IPA(25 mL)에 재현탁하였다. 미정제 생성물을 포화 NaHCO₃(15 mL)으로 무염기화하고 10분 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 2상 혼합물을 분리하고 잔류 유기물을 DCM:IPA(2 x 15 mL)로 더 추출하였다. 유기 층을 풀링하고 염수(10 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하였다. 미정제 물질을 분취 HPLC(물 구배 중 5-95% ACN과 0.1% TFA 개질제로 용리함)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 포화 NaHCO₃(25 mL)으로 무염기화하고 DCM:IPA(25 mL)를 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 분리하고, 수성 층으로부터 잔류 유기물을 DCM:IPA(2 x 15 mL)로 추출하였다. 생성된 유기 층을 풀링하고 염수(25 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 (S)-1'-(6-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(0.015 g, 0.035 mmol, 19% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.87 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 6.1, 1 H), 7.22 - 7.14 (m, 3 H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 3.3, 1.4 Hz, 1 H), 4.64 - 4.42 (br, 2 H), 3.87 (s, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 3.12 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 2.66 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 1.80 (td, J = 12.5, 3.7 Hz, 1 H), 1.69 (td, J = 12.3, 4.1 Hz, 1 H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 1.17 (d, J = 13.1 Hz, 1 H). m/z (esi/APCI) M⁺1 = 430.2.

[0754] 실시예 31



[0755]

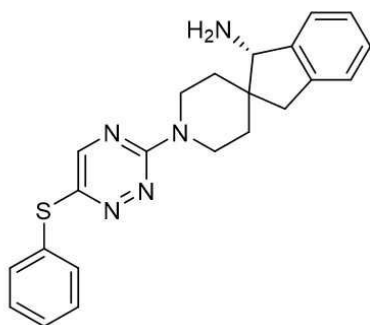
[0756] (S)-1'-((S)-1'-(6-(2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일리드아미드(50 mg, 0.11 mmol), (2-클로로페닐)보론산(20 mg, 0.13 mmol) 및 테트라키스(12 mg, 0.011 mmol)를 다이옥산(1 mL)에 용해시킨 후, Na₂CO₃(135 μL, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 아르곤으로 퍼징하고 밀폐하고 90℃로 가열하였다. 12시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 상기 에틸 아세테이트를 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔(20-70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 N-((S)-1'-((S)-1'-(6-(2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일리드아미드(20 mg, 0.040 mmol, 37% 수율)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) M⁺1 = 496.2.

[0757]

[0758]

단계 B: N-((S)-1'-((S)-1'-(6-(2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일리드아미드(20 mg, 0.040 mmol)를 DCM(500 μL) 및 HCl(101 μL의 4M 용액, 0.4 mmol)로 희석하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 나트륨 바이 카보네이트로 희석하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 분별 깔때기에 넣었다. 층을 분리하였다. 상기 에틸 아세테이트를 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 (S)-1'-((S)-1'-(6-(2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(9.5 mg, 0.024 mmol, 60% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 7.04, 2.3 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 7.82, 1.57 Hz, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.23 (m, 3H), 4.74 (s, 2 H), 4.03 (s, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.15 (d, J = 15.65 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 15.65 Hz, 1 H), 1.84 (m, 4H), 1.66 (m, 1 H), 1.42 (m, 1 H). m/z (esi/APCI) M⁺1 = 392.1.

[0759] 실시예 32



[0760]

[0761] (S)-1'-((S)-1'-(6-(페닐티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0762]

단계 A: N-((S)-1'-((S)-1'-(6-(브로모)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-일리드아미드(50 mg, 0.11 mmol)를 DMSO(300 μL)로 희석한 후, 벤젠티올(24 mg, 0.22 mmol) 및 Cs₂CO₃(88 mg, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 질소하에 두고 100℃로 가열하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 냉각하고 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 층을 분리하였다. 상기 에틸 아세테이트를 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)에 의해 정제

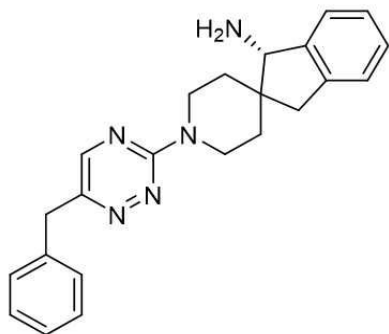
하여 2-메틸-*N*-((*S*)-1'-(6-(페닐티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)프로판-2-설펜아미드(25 mg, 0.051 mmol, 47% 수율)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 494.1$.

[0763]

단계 B: 2-메틸-*N*-((*S*)-1'-(6-(페닐티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)프로판-2-설펜아미드(25 mg, 0.051 mmol)를 DCM(500 μ L) 및 HCl(127 μ L의 4M 용액, 0.51 mmol)로 희석하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 나트륨 바이카보네이트로 희석하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 분별 깔때기에 넣었다. 층을 분리하였다. 상기 에틸 아세테이트를 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 (*S*)-1'-(6-(페닐티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(11 mg, 0.028 mmol, 56% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1 H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.22 (m, 3 H), 4.62 (s, 2 H), 3.98 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 15.65$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 15.65$ Hz, 1 H), 1.35-1.85 (m, 6H), m/z (esi/APCI) $M^+1 = 390.2$.

[0764]

실시예 33



[0765]

(*S*)-1'-(6-벤질-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민

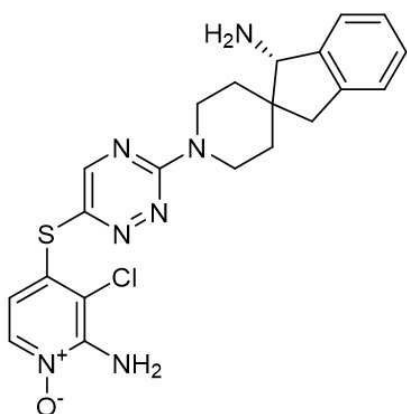
[0766]

단계 A: *N*-((*S*)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(20 mg, 0.043 mmol) 및 테트라키스(5.0 mg, 0.0043 mmol)를 벤질 아연(II) 브로마이드(129 μ L, 0.065 mmol)로 희석하였다. 반응 생성물을 아르곤으로 퍼징하고 밀폐하고 70°C로 12시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화 나트륨 바이카보네이트로 희석하였다. 층을 분리하고 상기 에틸 아세테이트를 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)에 의해 정제하여 *N*-((*S*)-1'-(6-벤질-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(5 mg, 0.011 mmol, 24% 수율)를 수득하였다. m/z (esi/APCI) $M^+1 = 476.2$.

[0768]

단계 B: *N*-((*S*)-1'-(6-벤질-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설펜아미드(8 mg, 0.017 mmol)를 DCM(100 μ L) 및 HCl(42 μ L, 0.17 mmol)로 희석하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 나트륨 바이카보네이트로 희석하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 분별 깔때기에 넣었다. 층을 분리하고 상기 에틸 아세테이트를 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 물질을 실리카겔(10% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리함)에 의해 정제하여 (*S*)-1'-(6-벤질-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(5 mg, 0.013 mmol, 80% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1 H), 7.20-7.35 (m, 9H), 4.61 (s, 2 H), 4.15 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 15.65$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 15.65$ Hz, 1 H), 1.50-1.85 (m, 5H), 1.34 (m, 1H). m/z (esi/APCI) $M^+1 = 372.2$.

[0769] 실시예 34

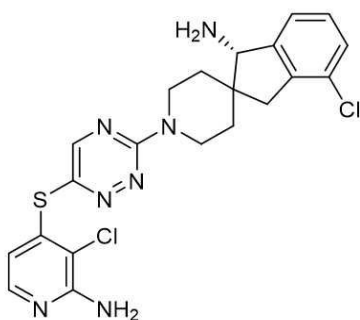


[0770]

[0771] (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3-클로로피리딘 1-옥사이드

[0772] (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(100 mg, 0.23 mmol)을 MeOH(36.4 mL, 0.23 mmol)에 넣고 *meta*-클로로퍼옥시벤조산("m-CPBA")(84.0 mg, 0.34 mmol)을 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 약 10 mL까지 농축하고 포화 바이카보네이트를 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 추출물을 합치고 농축하였다. 생성된 잔류물을 역상 크로마토그래피(5-70% ACN:물과 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 물질을 DCM 중 10% MeOH에 넣었다. 포화 바이카보네이트를 첨가하고 층을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고 여과하고 농축하여 (S)-2-아미노-4-((3-(1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3-클로로피리딘 1-옥사이드(3.6 mg, 0.0079 mmol, 3% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.26-7.11 (m, 5H), 6.21 (d, 1H, J=7.3 Hz), 4.54 (br, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.12 (d, 1H, J=14.6 Hz), 2.68 (s, 1H), 1.86-1.54 (m, 3H), 1.19 (m, 1H); *m/z* (esi/APCI) M⁺ = 456.1.

[0773] 실시예 35



[0774]

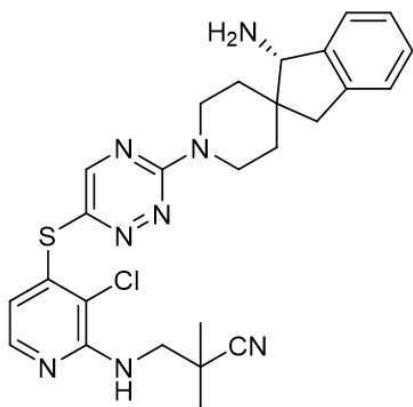
[0775] (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-아민

[0776] 단계 A: *tert*-부틸 (S)-1-(((*R*)-*tert*-부틸설펜일)아미노)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트(100 mg, 0.227 mmol)를 CH₂Cl₂(0.1 mL)에 용해시킨 후, 다이옥산(0.5 mL) 중 4N HCl을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 Et₂O(3 mL) 첨가로 추가 침전시키고 여과하였다. 점착성 고체를 진공 오븐에서 건조시키고 추가 특성규명 없이 사용하였다.

[0777] 단계 B: (S)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 다이하이드로클로라이드(35 mg, 0.113 mmol)를 다이옥산(1 mL)에 현탁하였다. 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(27.0 mg, 0.113 mmol)을 현탁액에 첨가한 후, 트라이에틸아민(78.8 μL, 0.565 mmol)을 첨가하였다. 반응 생성물을 50℃로 30분 동안 가열하

였다. 반응 생성물을 질소로 퍼징하였다. 나트륨 3-아미노-2-클로로벤젠티올레이트(20.5 mg, 0.113 mmol)를 첨가하고 반응 생성물을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 농축하고 실리카겔(EtOAc 중 0-10% MeOH 및 1% NH₄OH)에 의해 정제하여 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(25.1 mg, 0.053 mmol, 47% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 6.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.20 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H). *m/z* (esi/APCI) *M*⁺ = 474.1.

실시예 36



(S)-3-((4-((3-(1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3-클로로피리딘-2-일)아미노)-2,2-다이메틸프로판니트릴

단계 A: 3-아미노-2,2-다이메틸프로판니트릴(115 mg, 1.16 mmol)을 DMSO(2.5 mL) 중 3-클로로-2-플루오로-4-요오도피리딘(250 mg, 0.97 mmol) 교반된 용액에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부를 건조시키고 농축하고 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 3-((3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)아미노)-2,2-다이메틸프로판니트릴(250 mg, 77% 수율)을 고체로서 수득하였다. *m/z* (esi) *M*⁺ = 335.7.

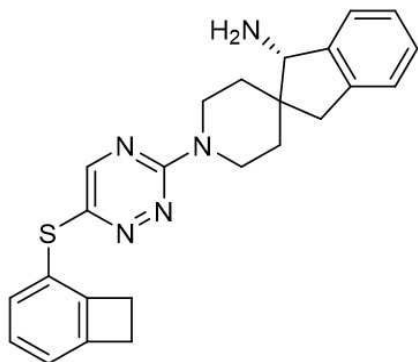
단계 B: DIEA(0.26 mL, 1.49 mmol)를 다이옥산(5 mL) 중 3-((3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)아미노)-2,2-다이메틸프로판니트릴(250 mg, 0.74 mmol) 및 메틸 3-머캅토프로파노에이트(0.09 mL, 0.82 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 잔트포스(22 mg, 0.03 mmol) 및 Pd(OAc)₂(10 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고 다시 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 예열된 오일 조에서 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 용매를 증발시키고 미정제 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 메틸 3-((3-클로로-2-((2-시아노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(230 mg, 94% 수율)를 고체로서 수득하였다. *m/z* (esi) *M*⁺ = 327.9.

단계 C: NaOEt(EtOH 중 21 중량%)(0.25 mL, 0.77 mmol)를 THF(5 mL) 중 3-((3-클로로-2-((2-시아노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-4-일)티오)프로파노에이트(210 mg, 0.64 mmol) 교반된 용액에 0℃에서 첨가하고 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 반응 생성물을 25℃에서 농축하고 다이에틸 에터(10 mL)를 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하여 나트륨 3-클로로-2-((2-시아노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-4-티올레이트(130 mg, 90% 수율)를 고체로서 수득하였다. *m/z* (esi) *M*⁺ = 242.1.

단계 D: 나트륨 3-클로로-2-((2-시아노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-4-티올레이트(132.34 mg, 0.5 mmol)를 (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민(60.0 mg, 0.1 mmol) 교반된 용액에 *n*-부탄올(1.5 mL)을 첨가하고 120℃에서 16시간 동안 밀폐된 튜브에서 교반하였다. 반응 생성물을 농축하고 미정제 물질을 역상 분취 HPLC(30-95% ACN:물(0.1% NH₃))에 의해 정제하여 (S)-3-((4-((3-(1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3-클로로피리딘-

2-일)아미노)-2,2-다이메틸프로판니트릴(8 mg, 0.017 mmol, 9% 수율)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 1.40-1.22 (m, 7H), 3.72 (s, 2H), 3.51-3.35 (m, 2H), 3.20 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.97-1.70 (m, 2H), 1.65 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H); m/z (esi) $M^+ = 521.5$.

[0785] 실시예 37



[0786]

[0787] (S)-1'-(6-(바이사이클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트라이엔-2-일티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0788] 단계 A: *t*-BuLi(56 mL, 96 mmol, 펜탄 중 1.7M)를 펜탄(60 mL) 및 Et₂O(20 mL) 중 1-플루오로-2-(2-요오도에틸)벤젠(6.0 g, 24.0 mmol) 교반된 용액에 -78℃에서 아르곤하에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 추가 30분 동안 교반하고 무수 THF(12.0 mL)를 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고 반응 혼합물을 추가 15분 동안 교반하였다. I₂(7.31 g, 28.8 mmol)를 Et₂O(60 mL)에 용해시켜 추가 첨가하였다. 첨가 전, I₂의 에터 용액을 아르곤으로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl로 급냉각하고 Et₂O로 추출하였다. 합친 유기 층을 건조시키고(Na₂SO₄) 증발시켜 2-요오도바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이엔(6.6 g, 미정제)을 수득하고, 이를 후속 단계에 사용하였다. m/z (gc-ms) $M = 230$.

[0789]

단계 B: DIEA(4.24 mL, 24.35 mmol)를 다이옥산(25 mL) 중 2-요오도바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이엔(6.6 g, 미정제) 및 메틸 3-머캅토프로파노에이트(1.48 mL, 13.39 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 잔트포스(352 mg, 0.61 mmol) 및 Pd(OAc)₂(164 mg, 0.73 mmol)를 첨가하고 다시 10분 동안 탈기하였다. 밀폐된 튜브 내의 반응 혼합물을 예열된 오일 조에서 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표) 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매를 증발시키고 미정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 메틸 3-(바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이엔-2-일티오)프로파노에이트(2.5 g, 46% 수율, 2개 단계)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M+1 = 223$.

[0790]

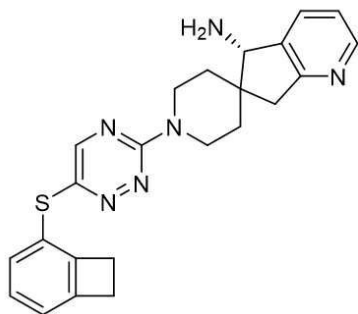
단계 C: NaOEt(1.7 mL, 5.40 mmol, EtOH 중 21 중량%)를 THF(15 mL) 중 메틸 3-(바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이엔-2-일티오)프로파노에이트(1 g, 4.50 mmol) 교반된 용액에 -78℃에서 30분 동안 동일 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 미정제물을 에터로 마쇄하였다. 고체를 여과하여 나트륨 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이엔-2-티올레이트(520 mg, 73% 수율)를 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M-Na = 134.9$.

[0791]

단계 D: 나트륨 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이엔-2-티올레이트(88 mg, 0.56 mmol)를 부탄올(5 mL) 중 (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(100 mg, 0.28 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 역상 분취 HPLC(H₂O 중 50-90% ACN:0.1% NH₄OH)에 의해 정제하여 (S)-1'-(6-(바이사이클로[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트라이엔-2-일티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민(30 mg, 26% 수율)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.36 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 5H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.16 -

3.03 (m, 3H), 2.82 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.16 - 1.83 (m, 2H), 1.77 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.66 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 13.1 Hz, 1H). m/z (esi) $M^+ = 416.2$.

[0792] 실시예 38



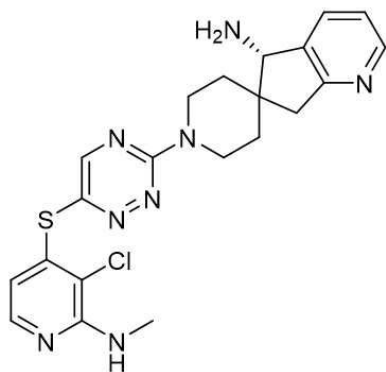
[0793]

[0794] (S)-1'-((6-((bicyclo[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트라이엔-2-일티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민

[0795] 단계 A: 트라이에틸아민(0.30 mL, 2.12 mmol)을 1,4-다이옥산(2.8 mL) 중 (S)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(117 mg, 0.42 mmol)의 다이하이드로클로라이드 염 교반된 용액에 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(100 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고 2시간 동안 실온에서 교반하고 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피(3% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 (S)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(75 mg, 49% 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi) $M^+ = 360.8$.

[0796] 단계 B: 나트륨 바이사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트라이엔-2-티올레이트(63.2 mg, 0.4 mmol)를 *n*-부탄올(4 mL) 중 (S)-1'-((6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(72 mg, 0.2 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 미정제 반응 혼합물을 DMSO에 용해시키고 역상 분취 HPLC(30-70% ACN: 물(0.1% NH₃))에 의해 정제하여 (S)-1'-((6-((bicyclo[4.2.0]옥타-1(6),2,4-트라이엔-2-일티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(19.3 mg, 24% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 3H), 2.86-2.73 (m, 3H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 13.6 Hz, 1H). m/z (esi) $M^+ = 417.2$.

[0797] 실시예 39



[0798]

[0799] (S)-1'-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민

[0801]

[0802]

N[C@H]1Cc2ccccc2C1CNc3ncnc(c3)Sc4ccccc4

[0803]

[0804]

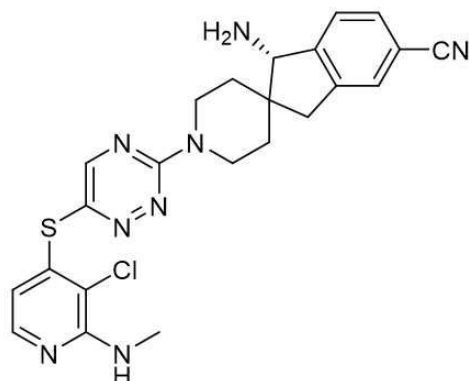
[0805]

[0806]

– 97 –

(s, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 14.2 Hz, 1H); MS (m/z) = 438.4 (M^+).

[0807] 실시예 41



[0808]

[0809] (S)-1-아미노-1'-(6-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴

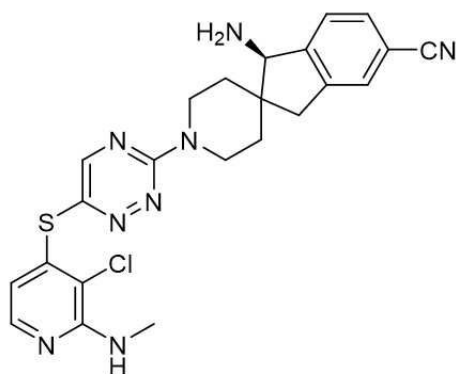
[0810]

단계 A: 트라이에틸아민(0.26 mL, 1.88 mmol)을 다이옥산(5 mL) 중 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(180 mg, 0.75 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 0℃에서 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 다이옥산(1 mL) 중 1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴 하이드로클로라이드(224 mg, 0.75 mmol)를 적가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 부를 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 감압하에 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (S)-1-아미노-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴(200 mg, 69% 수율)을 고체로서 수득하였다. m/z (esi) M^+ = 385.2.

[0811]

단계 B: 나트륨 3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-티올레이트(92 mg, 0.46 mmol)를 *n*-부탄올(5 mL) 중 (S)-1-아미노-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴(90 mg, 0.23 mmol) 교반된 용액에 마이크로파에서 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 역상 분취 HPLC(40-75% ACN: 물(0.1% NH₃))에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득하고, 이를 키랄 분리(키랄팩 OJ-H(250 x 20 mm) 5 μ , 유동: 25 g/분, 이동상: 60% CO₂ + 40%(메탄올 중 0.5% 이소프로필아민), ABPR: 120 bar, 온도: 35℃)에 의해 정제하였다. 제1 용리 피크를 채집하여 (S)-1-아미노-1'-(6-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴(10 mg, 9% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.48 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.64 (t, J = 14.3 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 13.8 Hz, 1H), m/z (esi) M^+ = 479.1.

[0812] 실시예 42

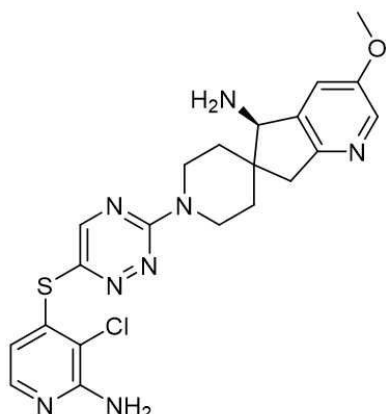


[0813]

[0814] (R)-1-아미노-1'-(6-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스 피로[인덴-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴

[0815] (R)-1-아미노-1'-(6-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스 피로[인덴-2,4'-피페리딘]-5-카보니트릴(10 mg, 9% 수율)을 실시예 41에 따라 제조하되, 단계 B에서 제2 용리 피크를 채집하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.49-3.34 (m, 3H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 2H), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), m/z (esi) $M^+ = 479.1$.

[0816] 실시예 43



[0817]

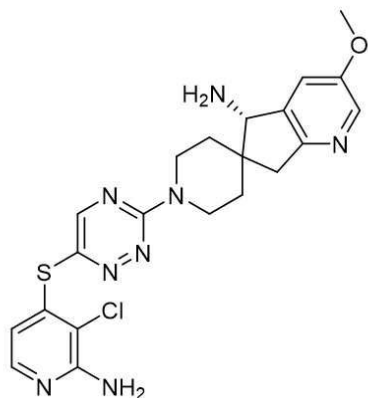
[0818] (R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥사[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민

[0819] 단계 A: 트라이에틸아민(0.74 mL, 5.0 mmol)을 다이옥산(10 mL) 중 3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥사[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민 하이드로클로라이드(418 mg, 1.37 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(249 mg, 1.05 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 농축하여 건조시키고 Et₂O로 세척하여 1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥사[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(410 mg, 미정제)을 고체로서 수득하였다. 미정제물을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. m/z (esi) $M^+ = 391.1$.

[0820] 단계 B: 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(93 mg, 0.511 mmol)를 *n*-부탄올(2.0 mL) 중 1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로헥사[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(100 mg, 0.256 mmol) 교반된 용액에 첨가하고 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 나트륨 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트(93 mg, 0.51 mmol)를 첨가하고 120℃에서 16시간 동안 교반하

였다. 반응 생성물을 감압하에 농축하고 Et₂O로 세척하였다. 미정제물을 (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(100 mg)의 또다른 배취와 혼합하고 키랄 HPLC(키랄팩 IG(21.0 x 250 mm), 5 μ , DCM/EtOH/이소프로필아민 40/60/0.1, 9.0 mL/분)에 의해 정제하였다. 제1 용리 피크 채집으로 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(12 mg, 5% 3개 단계 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 4H).

[0821] 실시예 44



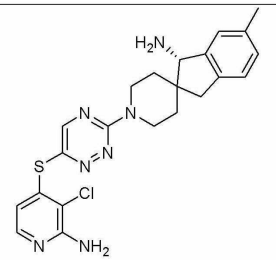
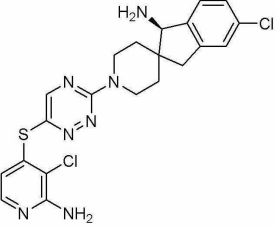
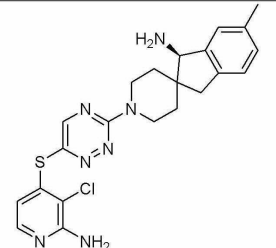
[0822] .

[0823] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민

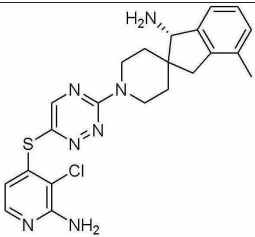
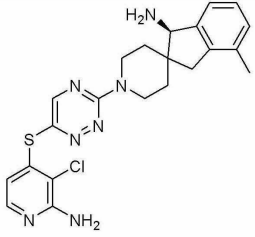
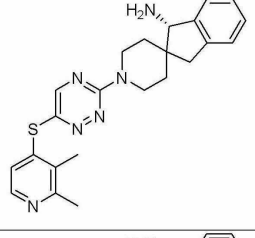
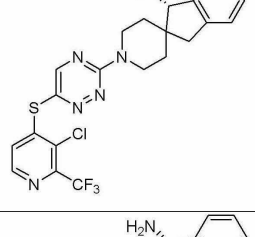
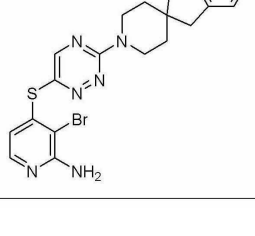
[0824] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메톡시-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(5 mg, 5% 2개 단계 수율)을 실시예 43에 따라 제조하되, 제2 용리 피크를 고체로서 채집하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.84-4.64 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.06 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H); *m/z* (esi) *M*⁺ = 471.1.

[0825] 하기 표 4의 화합물을 적절한 출발 물질 및 중간체를 사용하여 상기 절차들에 따라 제조하였다.

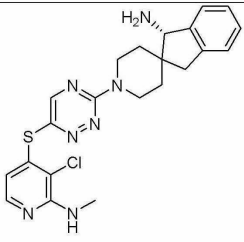
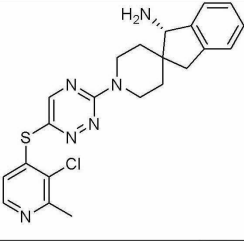
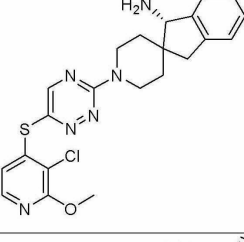
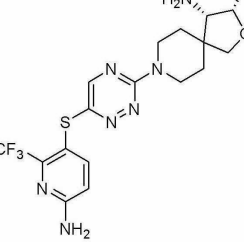
[0826] [표 4]

실시예 #	구조	명칭	제조	MS
45		(S)-1'-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트라이아진-3-일)-6-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 17	454.1
46		(R)-1'-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트라이아진-3-일)-5-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 17	474.1
47		(R)-1'-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트라이아진-3-일)-6-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 17	454.1

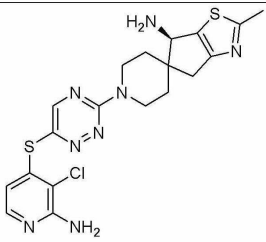
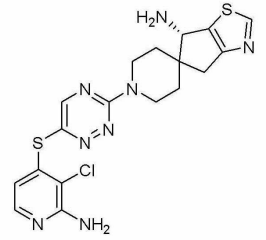
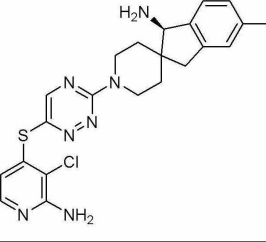
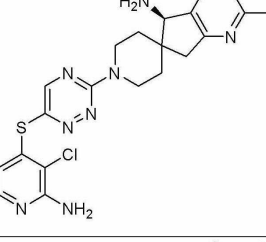
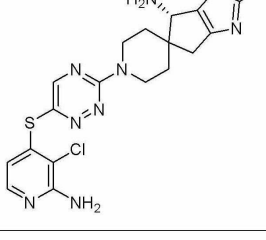
[0827]

48		(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 17	454.1
49		(R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 17	454.1
50		(S)-1'-(6-((2,3-다이메틸피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 18	419.2
51		(S)-1'-(6-((3-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 18	493.1
52		(S)-1'-(6-((2-아미노-3-브로모피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 18	486.1

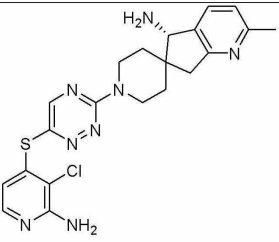
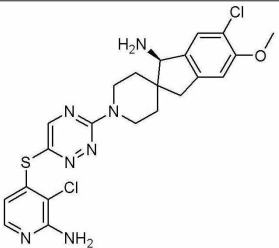
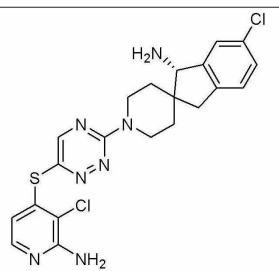
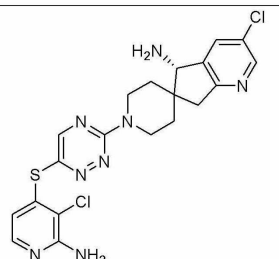
[0828]

53		(S)-1'-(6-((3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 18	454.2
54		(S)-1'-(6-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 18	439.1
55		(S)-1'-(6-((3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 18	455.2
56		(3S,4S)-8-(6-((6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민	실시예 21	442.2

[0829]

57		(R)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-메틸-4,6-다이하이드로스포로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-6-아민	실시예 24	461.1
58		(S)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4,6-다이하이드로스포로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-6-아민	실시예 24	447.1
59		(R)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5-메틸-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 24	454.1
60		(R)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-메틸-5,7-다이하이드로스포로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민	실시예 24	455.2
61		(S)-1'-((2-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-메틸-4,6-다이하이드로스포로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-6-아민	실시예 24	461.1

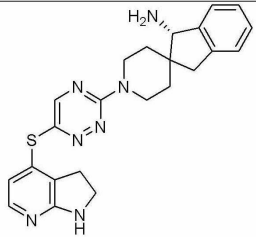
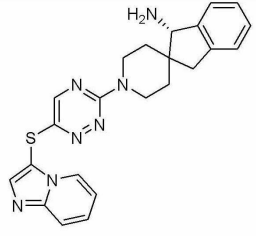
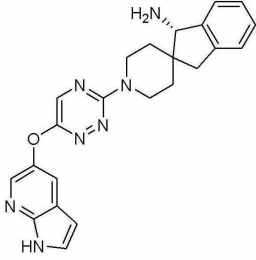
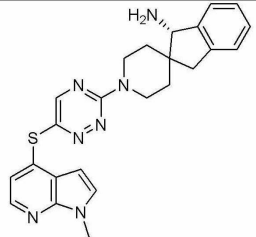
[0830]

62		(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-5-메틸-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 24	455.1
63		(R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-6-클로로-5-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 24	504.1
64		(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-6-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 24	474.1
65		(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-3-클로로-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민	실시예 24	475.1

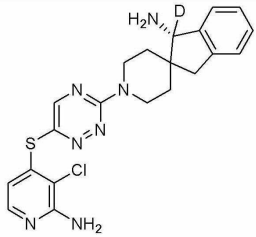
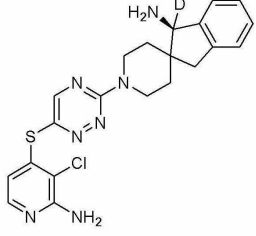
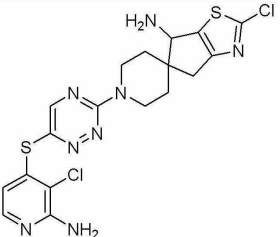
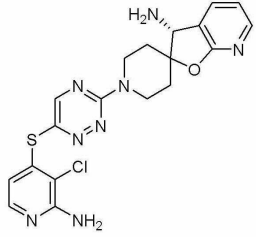
[0831]

66		(S)-1-(4-((3-(5-아미노-5,7-다이하이드로스피로[사이클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3-클로로피리딘-2-일)피페리딘-4-올	실시예 17	524.3
67		(S)-1'-(6-((1H-인다졸-3-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 25	430.2
68		(S)-1'-(6-(이미다조[1,2-a]-3-일티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 26	431.2
69		(S)-1'-(6-((1H-인돌-3-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 26	429.2

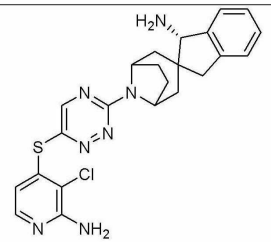
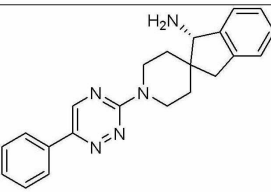
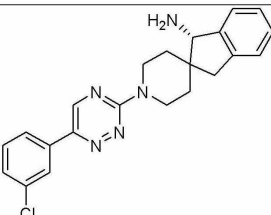
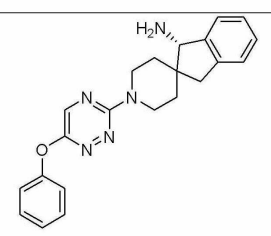
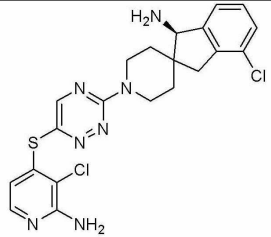
[0832]

70		(S)-1'-(6-((2,3-다이하이드로-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 27	432.2
71		(S)-1'-(6-(이미다조[1,2- <i>a</i>]피리딘-3-일티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 27	430.2
72		(S)-1'-(6-((1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-5-일)옥시)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 28	414.2
73		(S)-1'-(6-((1-메틸-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 30	444.2

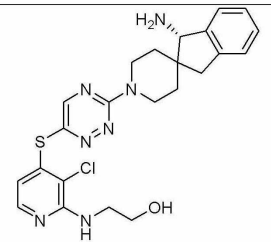
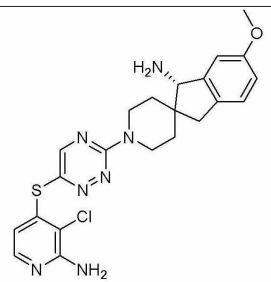
[0833]

74		(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-d-1-아민	실시예 17	442.1
75		(R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-d-1-아민	실시예 17	442.1
76		1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-2-클로로-4,6-다이하이드로스포로[사이클로펜타[d]티아졸-5,4'-피페리딘]-6-아민	실시예 17	483.0
77		(S)-1'-(6-(4-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-2-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 17	443.1

[0834]

78		(1'S)-8-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1',3'-다이하이프로-8-아자스피로[바이사이클로[3.2.1]옥탄-3,2'-인텐]-1'-아민	실시예 17	466.1
79		(S)-1'-(6-페닐-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 31	358.2
80		(S)-1'-(6-(3-클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 31	392.1
81		(S)-1'-(6-페녹시-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 32	374.2
82		(R)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-4-클로로-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 35	474.1

[0835]

83		(S)-2-((4-((3-(1-아미노-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1'-일)-1,2,4-트리아진-6-일)티오)-3-클로로피리딘-2-일)아미노)에탄-1-올	실시예 17	484.5
84		(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-6-메톡시-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민	실시예 6	470.2

[0836]

[0837]

열거된 양태는 본 발명을 상기 양태로 한정하지 않는 것으로 의도됨이 이해될 것이다. 반면, 본 발명은 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범주 내에 포함되는 모든 대체, 변형 및 등가물을 포괄하도록 의도된다. 따라서,

전술한 내용은 본 발명의 원리의 예시일 뿐인 것으로 간주된다.