



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0074849
(43) 공개일자 2024년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/22 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 498/16 (2006.01)
C07D 513/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/22 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7014897
(22) 출원일자(국제) 2022년10월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/077784
(87) 국제공개번호 WO 2023/060253
국제공개일자 2023년04월13일
(30) 우선권주장
63/254,013 2021년10월08일 미국(US)

(71) 출원인
레볼루션 메디슨즈, 인크.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
(72) 발명자
부클, 안드레아스
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
버넷, 지., 레슬리
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

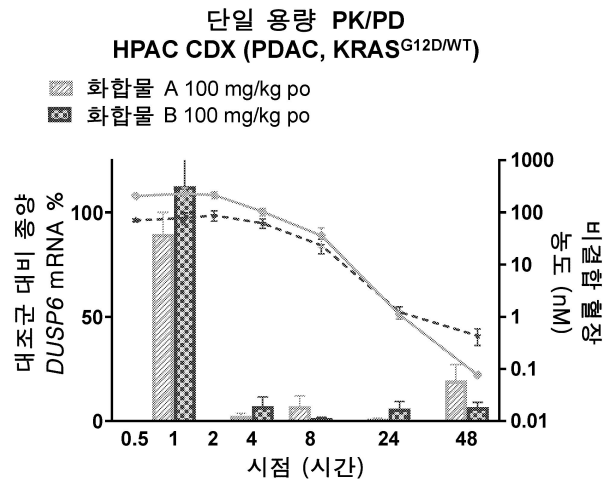
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 RAS 억제제

(57) 요약

본 발명은 거대환식 화합물, 그리고 Ras 단백질을 억제시킬 수 있는 이의 약제학적 조성물 및 단백질 복합체, 그리고 암의 치료에서 그들의 용도를 특성화한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 498/16 (2013.01)

C07D 513/22 (2013.01)

(72) 발명자

크레그, 제임스

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라
이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

에드워즈, 앤, 브이.

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라
이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

길, 아드리안, 엘.

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라
이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

녹스, 존, 이.

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라
이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

콜튼, 엘레나, 에스.

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라
이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

류, 양

미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라
이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

샘코, 크리스토퍼

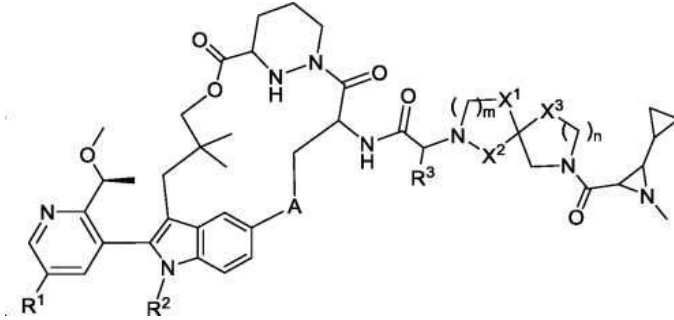
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 새기노 드라
이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 I

식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CHF, CF_2 , C=O, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

m은 1 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부함.

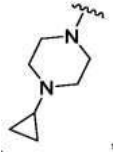
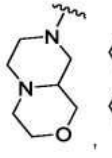
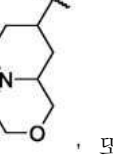
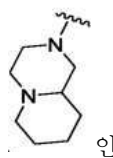
청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 수소 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1 은 , , , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

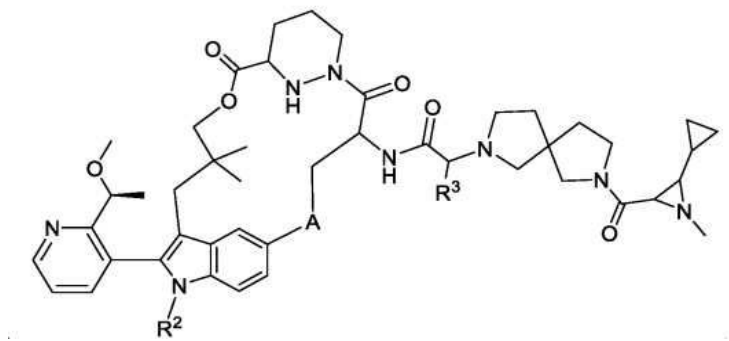
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

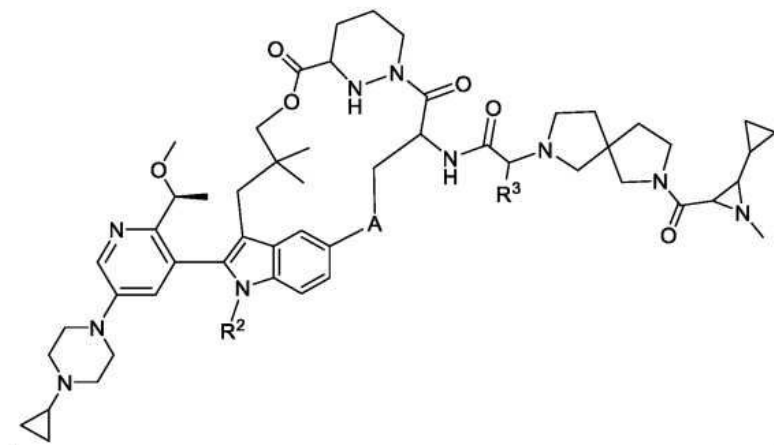
제1항에 있어서, 화학식 II의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 II.

청구항 9

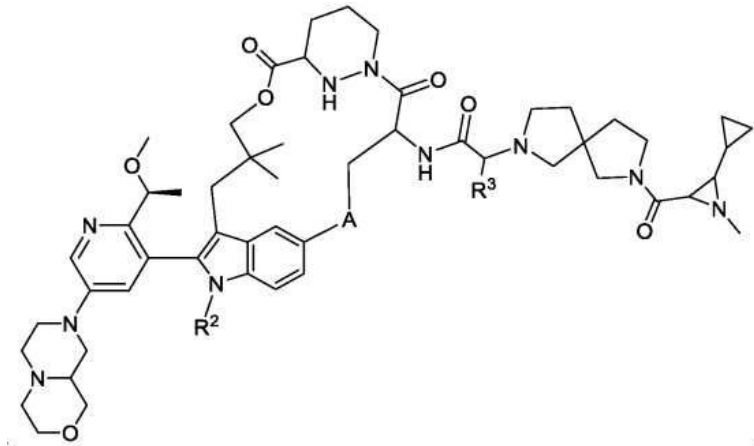
제1항에 있어서, 화학식 V의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 V.

청구항 10

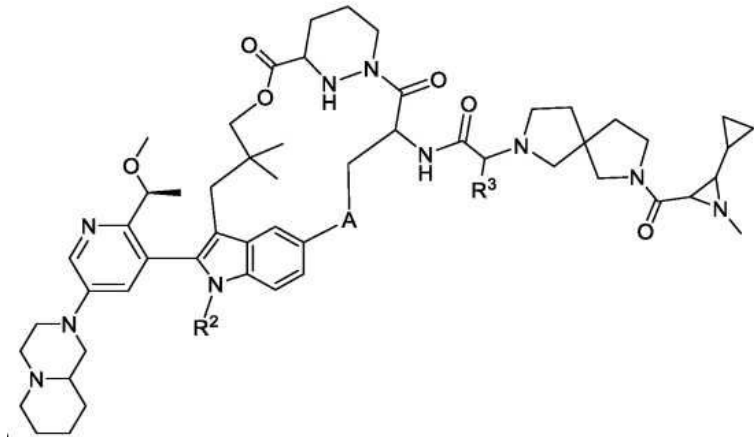
제1항에 있어서, 화학식 VI의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 VI.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 VII의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



화학식 VII.

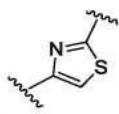
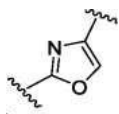
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, A는 선택적으로 치환된 티아졸-디일, 선택적으로 치환된 옥사졸-디일, 선택적으로 치환된 모폴린-디일, 선택적으로 치환된 피롤리딘-디일, 선택적으로 치환된 피페리딘-디일, 또는 선택적으로 치환된 페닐렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, A는 선택적으로 치환된 5원 내지 10-원 헤테로아릴렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

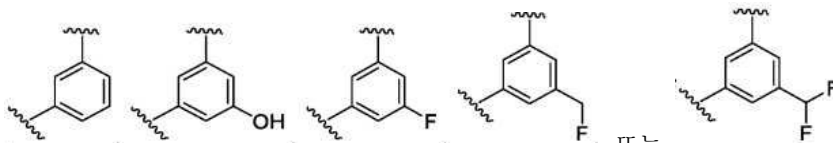
제13항에 있어서, A는  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, A는 선택적으로 치환된 페닐렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용 가능한 염.

청구항 16

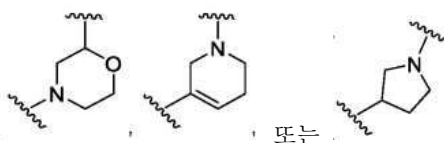


제15항에 있어서, A는 , , , , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18



제17항에 있어서, A는 , , 또는 , 또는 이의 입체이성질체로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

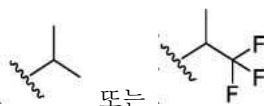
청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

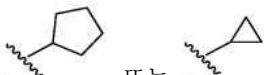


제21항에 있어서, R³은 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 또는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24



제23항에 있어서, R³은 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 표 3의 화합물이 아닌, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

표 1 또는 표 2의 화합물의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제27항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 암은 췌장암, 비-소세포폐암, 결장직장암 또는 자궁내막암인, 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 암은 Ras 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, Ras 돌연변이는 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 방법.

청구항 32

치료가 필요한 대상체에서 Ras 단백질 관련 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제27항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

세포에서 Ras 단백질을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제27항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, Ras 단백질은 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 세포는 암세포인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 암세포는 췌장암 세포, 비-소세포폐암 세포, 결장직장암 세포 또는 자궁내막 세포인, 방법.

청구항 37

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 추가적인 항암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 추가 항암 요법은 EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제,

MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제, HER2 억제제, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 39

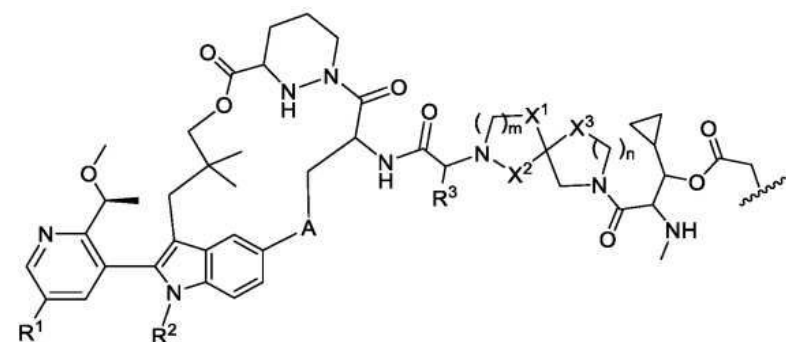
화학식 III의 구조를 포함하는 접합체 또는 이의 염:

$M-P^1$

화학식 III

여기서 P^1 은 1가 유기 모이어티이고; 그리고

M은 화학식 IV의 구조를 갖고:



화학식 IV,

식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CHF, CF_2 , C=O, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

m은 1 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

그리고 화학식 IV의 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부함.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001]

대다수의 소분자 약물은 표적 단백질에서 기능적으로 중요한 포켓을 결합시킴으로써 작용함으로써, 그 단백질의 활성을 조절한다. 예를 들어, 스타틴으로서 알려진 콜레스테롤-저하 약물은 HMG-CoA 환원효소의 효소 활성 부위를 결합시키고, 그래서 효소가 이의 기질과 관여하는 것을 방지한다. 그러한 약물/표적 상호작용 쌍이 많이 알려져 있다는 사실은 일부 사람들이 합리적인 시간, 노력 및 자원만 제공된다면, 모두는 아니지만 대부분의 단백

질에서 발견될 수 있다고 믿게 만들 수 있다. 이것은 사실과 거리가 멀다. 현재 추정치는 모든 인간 단백질의 약 10%만이 소분자에 의해 표적가능하다는 것이다. Bojadzic 및 Buchwald, Curr Top Med Chem 18: 674-699 (2019). 나머지 90%는 상기-언급된 소분자 약물 발견에 대해 다루기 어렵거나 다루기 힘든 것으로 현재 간주된다. 그러한 표적은 "약물치료할 수 없는" 것으로서 흔히 지칭된다. 이들 약물치료할 수 없는 표적은 의학적으로 중요한 인간 단백질의 방대하고 주로 미개발된 저장소를 포함한다. 그래서, 그러한 약물치료할 수 없는 표적의 기능을 조절할 수 있는 새로운 분자성 양식을 발견하는데 많은 관심이 있다.

[0002] Ras 단백질 (K-Ras, H-Ras 및 N-Ras)이 다양한 인간 암에서 필수적 역할을 하고 그러므로 항암 요법에 대하여 적합한 표적이라는 것이 문헌에서 잘 확립되었다. 실제로, Ras 단백질에서의 돌연변이는 미국에서 모든 인간 암의 대략 30%를 차지하고, 이들 중 다수는 치명적이다. 활성화 돌연변이에 의한 Ras 단백질의 조절장애, 과발현 또는 업스트림 활성화는 인간 종양에서 흔하고, Ras에서 활성화 돌연변이는 인간 암에서 빈번하게 발견된다. 예를 들어, Ras 단백질에서 코돈 12에 활성화 돌연변이는 양쪽 GTP의 GTPase-활성화 단백질 (GAP)-의존적 및 내재적 가수분해 속도를 억제시킴으로써 기능하여, Ras 돌연변이체 단백질의 집단을 "온" (GTP-결합된) 상태 (Ras(ON))로 상당히 왜곡시켜, 종양원성 MAPK 신호전달을 초래한다. 현재, Ras는 GTP에 대하여 피코몰 친화성을 나타내어, 이러한 뉴클레오타이드의 저 농도의 존재 하에서 조차 Ras를 활성화되게 한다. Ras의 코돈 13 (예를 들면, G13D) 및 61 (예를 들면, Q61K)에서의 돌연변이는 일부 암에서 종양원성 활성화의 원인이 된다.

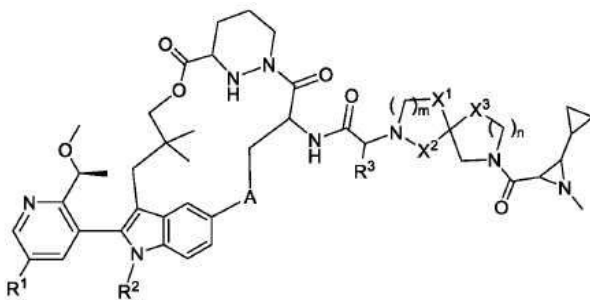
[0003] 지난 수십 년 동안 Ras에 대한 광범위한 약물 발견 노력에도 불구하고, K-Ras G12C 돌연변이를 표적으로 하는 약물(소토라십)만이 승인되었다. 다른 Ras 돌연변이로 인한 암에 대한 추가 의약을 발견하려면 추가적인 노력이 필요하다.

발명의 내용

[0004] 개요

[0005] Ras 억제제가 본원에 제공된다. 본원에 기재된 접근법은 합성 리간드와 정상 생리적 조건 하에서 상호작용하지 않는 2개 세포내 단백질: 관심의 표적 단백질 (예를 들면, Ras), 및 세포에서 널리 발현된 시토졸성 샤페론 (프리티렌 단백질) (예를 들면, 사이클로필린 A)사이 고 친화성 3-성분 복합체, 또는 접합체의 형성을 수반한다. 더욱 구체적으로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 Ras의 억제제는 Ras 단백질과 널리 발현된 시토졸성 샤페론, 사이클로필린 A (CYPA) 사이 고 친화성 3-복합체, 또는 접합체의 형성을 유발시킴으로써 Ras내 새로운 결합 포켓을 유도한다. 이론에 의한 구속됨 없이, 본 발명자는 Ras에 관한 억제성 효과가 본 발명의 화합물 및 이들이 형성하는 복합체, 또는 접합체에 의해 영향받는 하나의 방식이, 종양원성 신호를 전파하는데 필요한, Ras와 다운스트림 효과기 분자, 예컨대 RAF 및 PI3K 사이 상호작용 부위의 입체 폐색에 의한 것이라고 믿는다.

[0006] 이에 따라, 일부 구현예에서, 본 발명은 구조식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 특성화한다:



[0007]

[0008] 화학식 I

[0009] 식중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0010] X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CF_2 , $C=O$, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

[0011] m은 1 또는 2이고;

[0012] n은 0 또는 1이고;

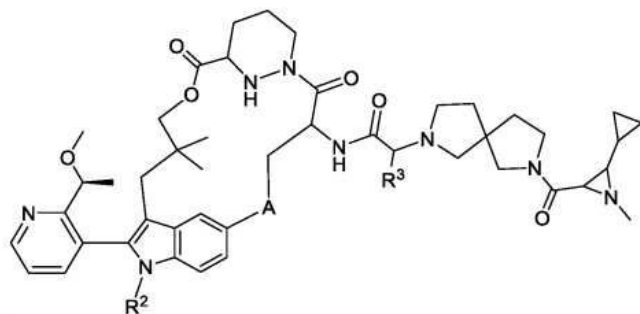
[0013] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0014] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0015] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0016] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0017] 일부 구현예에서, 본 발명은 구조식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 한다:



[0018]

[0019] 화학식 II

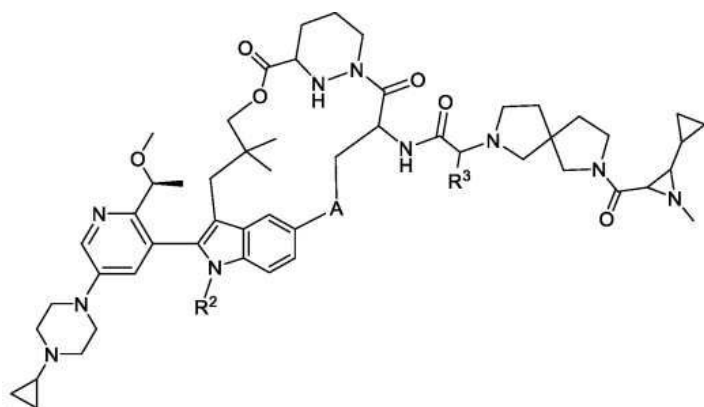
[0020] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0021] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0022] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0023] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0024] 일부 구현예에서, 본 발명은 구조식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 한다:



[0025]

[0026] 화학식 V

[0027] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0028] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0029] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고;

을 특징으로 한다.

- [0046] 또한, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또한, 표 1 또는 표 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0047] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다.
- [0048] 일부 구현예에서, 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질 관련 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0049] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다.
- [0050] 본 발명의 일 구현예에 관하여 논의된 임의의 제한이 본 발명의 임의의 기타 구현예에 적용할 수 있다는 것이 구체적으로 고려된다. 게다가, 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물은 본 발명의 임의의 방법에서 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법은 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물을 생산하는데 또는 활용하는데 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0051] 도 1은 공유 KRAS G12D 억제제, 본 발명의 대표적인 화합물인 화합물 A 및 화합물 B가 인간 췌장 선암종 HPAC KRAS^{G12D/WT} 마우스 이종이식 모델에서 강력하고 지속적인 RAS 경로 조절을 입증했음을 보여준다. RAS/ERK 신호전달 경로 조절은 qPCR 검정에서 인간 *DUSP6*의 mRNA 수준을 측정하여 평가되었다. 화합물 A 및 화합물 B 둘 다는 투약 후 4시간까지 HPAC 이종이식 종양에서 *DUSP6* mRNA 수준의 억제를 유도했는데, 이는 강력한 RAS 경로 조절을 나타낸다.
- 도 2는 화합물 A 및 화합물 B가 4시간 및 최대 24시간까지 강력한 종양 가교를 나타내었고, 이는 상당한 *DUSP6* 억제와 일치한다. 도 1의 검정으로부터 수집된 종양 샘플을 단백질 추출을 위해 균질화하였다. 단백질 용해물을 Ras Rabbit mAb(Abcam ab108602) 및 β-액틴 mAb(CST-4967)를 사용하여 웨스턴 블롯팅하였다. 고분자량(MW) 밴드(가교된 KRAS G12D 밴드)의 출현은 화합물이 KRAS G12D 단백질에 공유 결합된 종양 샘플에서 검출된다.
- 도 3a는 매일 100mg/kg po로 단일 제제로 투여된 화합물 A와 화합물 B가 이형접합성 KRAS G12D를 갖는 HPAC CDX 마우스 이종이식 모델에서 치료 종료(치료 시작 후 28일차) 시에 모든 종양의 퇴행을 가져왔다(퇴행은 기준선에서 >10% 종양 퇴행으로 정의됨)는 것을 보여준다.
- 도 3b는 화합물 A(100 mg/kg po qd) 또는 화합물 B(100 mg/kg po qd)에서 체중 감소가 관찰되지 않았음을 보여주며, 이는 100mg/kg의 두 화합물 모두 인간 췌장 선암종 HPAC KRAS^{G12D/WT} 마우스 이종이식 모델에서 내약성이 우수함을 나타낸다.
- 도 3c는 화합물 A(100 mg/kg po qd) 및 화합물 B(100 mg/kg po qd) 그룹에서 각각 10개 종양 중 8개 및 10개 종양 중 9개가 인간 췌장 선암종 HPAC KRAS^{G12D/WT} 마우스 이종이식 모델에서 28일차에 완전 퇴행(완전 퇴행은 기준선에서 >85% 종양 퇴행으로 정의됨)에 도달했음을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 정의 및 화학적 용어
- [0053] 본원에서, 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, (i) 용어 "한"은 "하나 이상"을 의미하고; (ii) 용어 "또는"은, 본 발명이 대안 및 "및/또는"만을 지칭하는 정의를 뒷받침하여도, 대안만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적임을 명시적으로 표시되지 않는 한 "및/또는"을 의미하는데 사용되고; (iii) 용어 "포함하는" 및 "포함한"은 스스로 또는 하나 이상의 추가의 성분 또는 단계와 함께 제시된 항목화된 성분 또는 단계를 포괄하는 것으로 이해되고; (iv) 범위가 제공되는 경우, 종점은 포함된다.
- [0054] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약"은 값을 결정하는데 이용되고 있는 장치 또는 방법에 대하여 오차의 표준 편차를 값이 포함한다는 것을 표시하는데 사용된다. 특정 구현예에서, 용어 "약"은, 달리 언급되지 않는 한 또는 달

리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 (예를 들면, 상기 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우), 명시된 값의 어느 한쪽 방향으로 (초과 또는 미만) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 이하에 해당하는 값의 범위를 지칭한다.

[0055] 본원에 사용된 경우에, 인접한 원자 설명하기의 맥락에서 용어 "인접한"은 공유 결합에 의해 직접적으로 연결되는 2가 원자를 지칭한다.

[0056] 본원에 사용된 경우에 "본 발명의 화합물" 및 유사 용어는, 명시적으로 언급되든 아니든, 화학식 I 내지 화학식 VII 중 어느 하나, 또는 이의 하위 화학식의 화합물, 및 표 1 또는 표 2의 화합물, 뿐만 아니라 이들의 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용 가능한 염), 용매화물, 수화물, 입체이성질체 (회전장애이성질체 포함), 및 호변이성질체를 포함하는, 본원에 기재된 Ras 억제제를 지칭한다.

[0057] 용어 "야생형"은 (돌연변이체, 이환된, 변경된, 등과 대조되는 경우에) "정상" 상태 또는 맥락으로 자연에서 발견된 대로 구조 또는 활성을 갖는 실체를 지칭한다. 당업자는 야생형 유전자 및 폴리펩타이드가 여러 상이한 형태 (예를 들면, 대립유전자)로 종종 실재한다.

[0058] 당업자는 본원에 기재된 특정 화합물이 하나 이상의 상이한 이성질체성 (예를 들면, 입체이성질체, 기하 이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체) 또는 동위원소성 (예를 들면, 하나 이상의 원자가 원자의 상이한 동위원소로 치환된 것, 예컨대 중수소에 대하여 치환된 수소) 형태로 실재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 달리 표시되지 않는 한 또는 문맥으로부터 분명하지 않는 한, 묘사된 구조는 임의의 상기 이성질체성 또는 동위원소성 형태를 개별적으로 또는 조합으로 나타내도록 이해될 수 있다.

[0059] 본원에 기재된 화합물은 비대칭적 (예를 들면, 하나 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 달리 표시되지 않는 한 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 활성 출발 물질로부터 광학적으로 활성 형태를 어떻게 제조하는 지에 관한 방법은 당업계에서, 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 알려진다. 올레핀, C=N 이중 결합, 및 기타 등등의 많은 기하 이성질체는 본원에 기재된 화합물에서 또한 존재할 수 있고, 모든 상기 안정한 이성질체는 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체는 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체성 형태로서 분리될 수 있다.

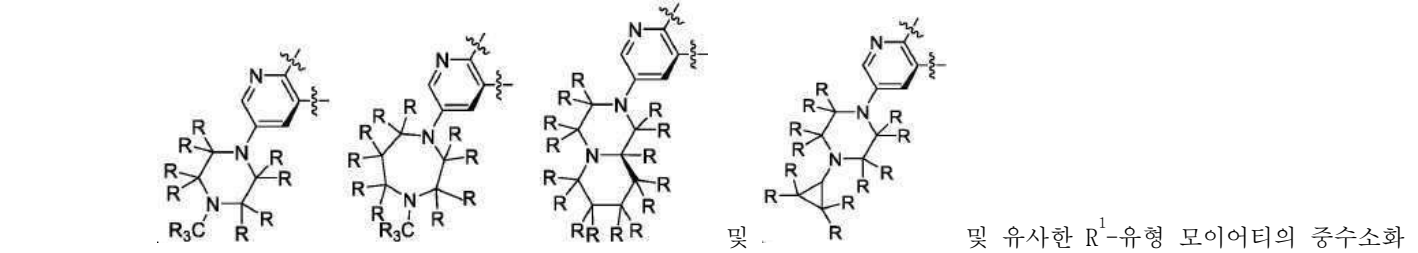
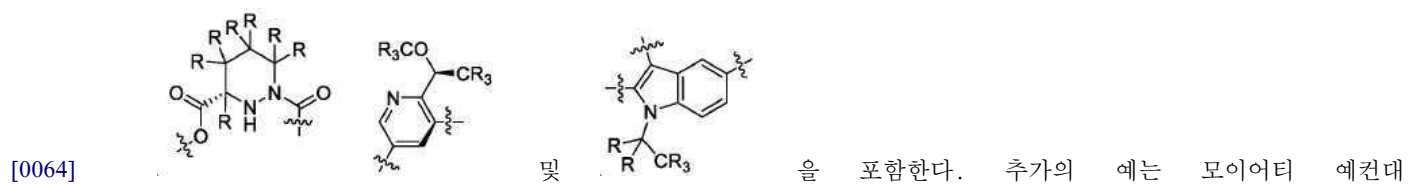
[0060] 일부 구현예에서, 본원에 묘사된 하나 이상의 화합물은 상이한 호변이성질체성 형태로 실재할 수 있다. 문맥에서 분명해질 수 있듯이, 명시적으로 제외되지 않는 한, 이러한 화합물 지칭은 모든 이러한 호변이성질체성 형태를 포괄한다. 일부 구현예에서, 호변이성질체성 형태는 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 스와핑 그리고 수반하는 양성자의 이동에서 비롯한다. 특정 구현예에서, 호변이성질체성 형태는, 참조 형태와 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체성 양성자화 상태인, 프로토티로픽 호변이성질체일 수 있다. 프로토티로픽 호변이성질체성 형태를 가진 모이어티의 예는 케톤 - 에놀 쌍, 아마이드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 아마이드 - 이미드산 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 양성자가 헤테로환식 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환상 형태, 예컨대, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸이다. 일부 구현예에서, 호변이성질체성 형태는 평형에 있을 수 있거나 적합한 치환에 의해 입체적으로 잠금될 수 있다. 특정 구현예에서, 호변이성질체성 형태는 아세탈 상호전환에서 비롯한다.

[0061] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부해진 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하도록 또한 의미된다. 본 발명의 화합물로 편입될 수 있는 예시적 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 를 포함한다. 동위원소적으로-표지화된 화합물 (예를 들면, ^3H 및 ^{14}C 로 표지화된 것들)은 화합물 또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 삼중수소 (즉, ^3H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 그들의 제조의 용이성 및 검출가능성으로 유용할 수 있다. 추가로, 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소 (즉, ^2H)를 이용한 치환은 더 큰 대사적 안정성 (예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 요건)에서 비롯하는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자는 ^2H 또는 ^3H 에 의해 대체되거나, 하나 이상의 탄소 원자는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부해진 탄소에 의해 대체된다. 양전자 방출 동위원소 예컨대 ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , 및 ^{18}F 는 기질 수용체 점유를 시험하기 위해 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용하

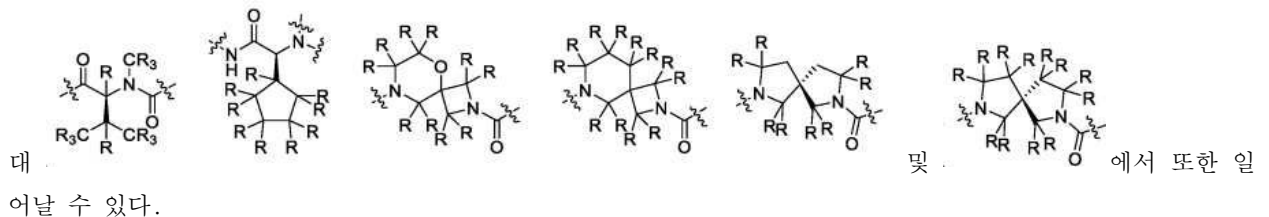
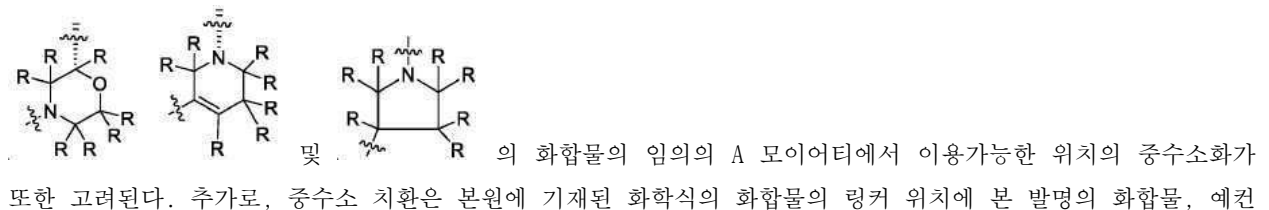
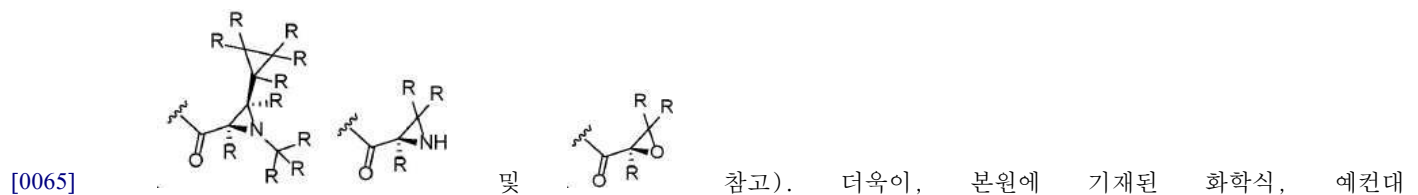
다. 동위원소적으로 표지화된 화합물의 제조는 당업자에 알려진다. 예를 들어, 동위원소적으로 표지화된 화합물은, 비-동위원소적으로 표지화된 시약을 동위원소적으로 표지화된 시약으로 치환함으로써, 본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대하여 개시된 것들과 유사한 절차를 따름으로써 일반적으로 제조될 수 있다.

[0062] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "중수소 치환된", "중수소화" 또는 "중수소 풍부한"은 중수소의 천연 존재비인 0.015% 초과로 풍부한 중수소(D 또는 ^2H) 수준을 갖는 본 발명의 화합물 또는 이의 모이어티를 지칭한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물은 적어도 5 (0.075% 중수소 혼입), 예를 들어, 적어도 10 (0.15% 중수소 혼입)의 최소 동위원소 농축 계수를 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 적어도 50 (0.75% 중수소 혼입), 적어도 500 (7.5% 중수소 혼입), 적어도 2000 (30% 중수소 혼입), 적어도 3000 (45% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 또는 적어도 6600 (99% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0063] 임의의 위치 "R"이 중수소 (D)일 수 있는 본 발명의 화합물에서 하나 이상의 중수소 치환을 함유할 수 있는 모이어티의 비-제한 예는

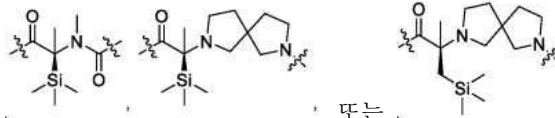


를 포함하고, 여기서 R^1 의 정의는 본원에서 (예를 들면, 화학식 I 내지 VII 중 어느 하나의 화합물에서) 발견된다. 본 발명의 화합물에서 가교기 내에 모이어티(예를 들어, 선택적으로 치환된 아지리딘 모이어티)의 중수소화는 또한 고려되고, 여기에서 가교기는 본원에 정의된다 (예를 들면, 일반화학식 I 내지 VII 및 이의 하위화학식 뿐만 아니라 본원에 기재된 W의 구체적 예, 예컨대



[0066]

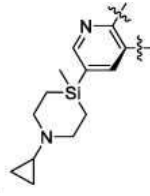
추가 구현예에서, 실릴화 치환은



또는

와 같은 링커 위치에서 또한

고려된다. 실릴화의 추가 예는 모이어티, 예컨대



및 유사한 R¹ 유형 모이어티의 실릴화 치환을

포함하고, 여기서 여기서 R¹의 정의는 본원(예를 들어, 화학식 I 내지 VII 중 어느 하나의 화합물)에서 발견된다.

[0067]

당업계에서 알려진 바와 같이, 많은 화학적 실체는 다양한 상이한 고체 형태 예컨대, 예를 들어, 무정형 형태 또는 결정형 형태 (예를 들면, 다형체, 수화물, 용매화물)를 채택할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 임의의 고체 형태를 포함하여 임의의 상이한 형태로 활용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 또는 묘사된 화합물은 수화물 또는 용매화물 형태로 제공 또는 활용될 수 있다.

[0068]

본 명세서에서 다양한 위치에, 본 발명의 화합물의 치환체는 그룹으로 또는 범위로 개시된다. 본 발명이 상기 그룹 및 범위의 구성원들의 각각 및 모든 개별 하위조합을 구체적으로 포함하기 위한 것이다. 예를 들어, 용어 "C₁-C₆ 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬, 및 C₆ 알킬을 개별적으로 개시하기 위한 것이다. 게다가, 치환체가 그룹으로 또는 범위로 개시되는 복수의 위치를 화합물이 포함하는 경우, 달리 표시되지 않는 한, 본 발명은 각 위치에 구성원들의 각각 및 모든 개별 하위조합을 함유하는 개별 화합물 및 화합물들의 그룹 (예를 들면, 속 및 아속)을 포함하기 위한 것이다.

[0069]

용어 "선택적으로 치환된 X" (예를 들면, "선택적으로 치환된 알킬")은 "X, 여기서 X는 선택적으로 치환됨" (예를 들면, "알킬, 여기서 상기 알킬은 선택적으로 치환됨")과 등가이기 위한 것이다. 속성 "X" (예를 들면, 알킬)가 그 자체로 선택적인 것을 의미하기 위한 것은 아니다. 본원에 기재된 경우에, 관심의 특정 화합물은 하나 이상의 "선택적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"에 의해 선행되든 아니든, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체, 예를 들면, 본원에 기재된 치환체 또는 기의 임의의 것으로 대체되는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 각 치환가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 특정된 기로부터 선택된 1개 초과 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 어느 한쪽 동일한 또는 상이한 것일 수 있다. 예를 들어, 용어 "선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬-C₂-C₉ 헤테로아릴"에서, 알킬 부분, 헤테로아릴 부분, 또는 양쪽은 선택적으로 치환될 수 있다. 본 발명에 의해 구성된 치환체의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 가능한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다. 용어 "안정한"은, 본원에 사용된 경우에, 본원에 개시된 목적들 중 하나 이상을 위하여 그들의 생산, 검출, 및, 특정 구현예에서 그들의 회수, 정제, 및 사용을 허용하는 조건에 적용된 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0070]

"선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자에서 적합한 1가 치환체는, 독립적으로, 중수소; 할로겐; -(CH₂)₀₋₄R⁰; -(CH₂)₀₋₄OR⁰; -O(CH₂)₀₋₄R⁰; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR⁰; -(CH₂)₀₋₄CH(OR⁰)₂; -(CH₂)₀₋₄SR⁰; R⁰으로 치환될 수 있는 -(CH₂)₀₋₄Ph; R⁰으로 치환될 수 있는 -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph; R⁰으로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R⁰으로 치환될 수 있는 -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-피리딜; 4 내지 8-원 포화 또는 불포화 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 피리딜); 3 내지 8-원 포화 또는 불포화 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸); -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R⁰)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R⁰)C(O)R⁰; -N(R⁰)C(S)R⁰; -(CH₂)₀₋₄N(R⁰)C(O)NR⁰₂; -N(R⁰)C(S)NR⁰₂; -(CH₂)₀₋₄N(R⁰)C(O)OR⁰; -N(R⁰)N(R⁰)C(O)R⁰; -N(R⁰)N(R⁰)C(O)NR⁰₂; -N(R⁰)N(R⁰)C(O)OR⁰; -(CH₂)₀₋₄C(O)R⁰; -C(S)R⁰; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR⁰; -(CH₂)₀₋₄C(O)-N(R⁰)₂; -(CH₂)₀₋₄C(O)-N(R⁰)-S(O)₂-R⁰; -C(NCN)NR⁰₂; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR⁰; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR⁰₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R⁰; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR⁰; -SC(S)SR⁰; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R⁰; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR⁰₂; -C(S)NR⁰₂;

$-C(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2^{\circ}$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR_2^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR_2^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})NR_2^{\circ}$; $-C(NH)NR_2^{\circ}$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R_2^{\circ}$; $-P(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)R_2^{\circ}$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-SiR_3^{\circ}$; $-(C_1-C_4 \text{ 직선형 또는 분지형 알킬렌})O-N(R^{\circ})_2$; 또는 $-(C_1-C_4 \text{ 직선형 또는 분지형 알킬렌})C(O)O-N(R^{\circ})_2$ 일 수 있고, 식중 각 R° 은 하기 정의된 경우에 치환될 수 있고 독립적으로 수소, C_1-C_6 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-(5 \text{ 내지 } 6 \text{ 원 헤테로아릴 고리})$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 3 내지 6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, R° 의 2개 독립적 발생은, 그들의 개재 원자(들)와 합쳐져서, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 3 내지 12-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0071] R° 에서 적합한 1가 치환체 (또는 R° 의 2개 독립적 발생을 그들의 개재 원자와 합침으로써 형성된 고리)는, 독립적으로, 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR_2^{\bullet}$, $-NO_2$, $-SiR_3^{\bullet}$, $-OSiR_3^{\bullet}$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_1-C_4 \text{ 직선형 또는 분지형 알킬렌})C(O)OR^{\bullet}$, 또는 $-SSR^{\bullet}$ 일 수 있고 식중 각 $R^{\bullet}$ 은 미치환되거나 "할로"에 의해 선행되는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, C_1-C_4 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자에서 적합한 2가 치환체는 $=O$ 및 $=S$ 를 포함한다.

[0072] "선택적으로 치환된" 기의 포화 탄소 원자에서 적합한 2가 치환체는 하기: $=O$, $=S$, $=NNR_2^*$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ 를 포함하고, 식중 R^* 의 각 독립적 발생은 수소, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 5 내지 6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 근접 치환가능한 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환체는 $-O(CR_2^*)_{2-3}O-$ 를 포함하고, 식중 R^* 의 각 독립적 발생은 수소, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 5 내지 6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0073] R^* 의 지방족 기에서 적합한 치환체는 할로젠, $-R^{\bullet}$, $-(\text{할로}R^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(\text{할로}R^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR_2^{\bullet}$, 또는 $-NO_2$ 를 포함하고, 식중 각 $R^{\bullet}$ 은 미치환되거나 "할로"로 의해 선행된 경우에 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C_1-C_4 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0074] "선택적으로 치환된" 기의 치환가능한 질소에서 적합한 치환체는 $-R^{\dagger}$, $-NR_2^{\dagger}$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR_2^{\dagger}$, $-C(S)NR_2^{\dagger}$, $-C(NH)NR_2^{\dagger}$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ 를 포함하고; 식중 각 $R^{\dagger}$ 는 독립적으로 수소, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 미치환된 $-OPh$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 3 내지 6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, $R^{\dagger}$ 의 2개 독립적 발생은 그들의 개재 원자

(들)와 합쳐져서 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 3 내지 12-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0075] R^+ 의 지방족 기에서 적합한 치환체는 독립적으로 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR_2^\bullet$, 또는 $-NO_2$ 이고, 식중 각 $R^\bullet$ 은 미치환되거나 "할로"에 의해 선행된 경우에 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C_1-C_4 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이다. R^+ 의 포화 탄소 원자에서 적합한 2가 치환체는 $=O$ 및 $=S$ 를 포함한다.

[0076] 용어 "아세틸"은, 본원에 사용된 경우에, 기 $-C(O)CH_3$ 을 지칭한다.

[0077] 용어 "알콕시"는, 본원에 사용된 경우에, $-O-C_1-C_{20}$ 알킬 기를 지칭하고, 식중 알콕시 기는 산소 원자를 통해서 화합물의 나머지에 부착된다.

[0078] 용어 "알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 1 내지 20개 (예를 들면, 1 내지 10개 또는 1 내지 6개) 탄소를 함유하는 포화, 직선형 또는 분지형 1가 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 미분지형 (즉, 선형)이고; 일부 구현예에서, 알킬 기는 분지형이다. 알킬 기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, *n*- 및 *i*-소-프로필, *n*-, *sec*-, *i*-소- 및 *tert*-부틸, 및 네오펜틸에 의해 예시된다.

[0079] 용어 "알킬렌"은, 본원에 사용된 경우에, 2개 수소 원자의 제거에 의해 직선형 또는 분지형 쇠 포화 탄화수소에서 유래된 포화 2가 탄화수소 기를 나타내고, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌, 및 기타 등등에 의해 예시된다. 용어 " C_x-C_y 알킬렌"은 x 와 y 탄소 사이 갖는 알킬렌 기를 나타낸다. x 에 대하여 예시적 값은 1, 2, 3, 4, 5, 및 6이고, y 에 대하여 예시적 값은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20 (예를 들면, C_1-C_6 , C_1-C_{10} , C_2-C_{20} , C_2-C_6 , C_2-C_{10} , 또는 C_2-C_{20} 알킬렌)이다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 본원에 정의된 경우에 1, 2, 3, 또는 4개 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0080] 용어 "알케닐"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소 (예를 들면, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개 탄소)의 1가 직선형 또는 분지형 쇠 기를 나타내고 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 및 2-부테닐에 의해 예시된다. 알케닐은 양쪽 시스 및 트랜스 이성질체를 포함한다. 용어 "알케닐렌"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소 (예를 들면, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개 탄소)의 2가 직선형 또는 분지형 쇠 기를 나타낸다.

[0081] 용어 "알키닐"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소 원자 (예를 들면, 2 내지 4개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 10개 탄소)의 1가 직선형 또는 분지형 쇠 기를 나타내고 에티닐, 및 1-프로피닐에 의해 예시된다.

[0082] 용어 "아미노"는, 본원에 사용된 경우에, $-N(R^+)_2$, 예를 들면, $-NH_2$ 및 $-N(CH_3)_2$ 를 나타낸다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은 하나 이상의 탄소 원자 상에서 하나 이상의 아미노 모이어티로 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0084] 용어 "아미노산"은, 본원에 기재된 경우에, 측쇄, 아미노 기, 및 산 기 (예를 들면, $-CO_2H$ 또는 $-SO_3H$)를 갖는 분자를 지칭하고, 여기서 아미노산은 측쇄, 아미노 기, 또는 산 기 (예를 들면, 측쇄)에 의해 모체 분자성 기에 부착된다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "아미노산"은 이의 가장 넓은 의미에서, 예를 들면, 하나 이상의 펩타이드 결합의 형성을 통해서 폴리펩타이드 쇠에 편입될 수 있는 임의의 화합물 또는 서브스텐스를 지칭한다. 일부 구현예에서, 아미노산은 일반 구조 $H_2N-C(H)(R)-COOH$ 를 갖는다. 일부 구현예에서, 아미노산은 자연-발생 아미노산이다. 일부 구현예에서, 아미노산은 합성 아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 D-아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 L-아미노산이다. "표준 아미노산"은 자연 발생 펩타이드에서 흔히 발견된 20개 표준 L-아미노산들 중 임의의 것을 지칭한다. 예시적 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 선택적으로 치환된 하이드록실노르발린, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 노르발린, 오르니틴, 페닐알라닌, 프롤린, 피롤리신, 셀레노시스테인, 세린, 타우린, 트레오닌,

트립토판, 티로신, 및 발린을 포함한다.

- [0085] 용어 "아릴"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소 원자에 의해 형성된 1가 단환식, 이환식, 또는 다환식 고리 시스템을 나타내고, 여기서 현수 기에 부착된 고리는 방향족이다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 페난트레닐, 및 안트라세닐이다. 아릴 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0086] 용어 " C_0 "은, 본원에 사용된 경우에, 결합을 나타낸다. 예를 들어, 용어 $-N(C(O)-(C_0-C_5 \text{ 알킬렌}-H))$ -의 부분은, $-N(C(O)-H)$ -에 의해 또한 표시되는, $-N(C(O)-(C_0 \text{ 알킬렌}-H))$ -를 포함한다.
- [0087] 용어 "탄소환식" 및 "카보사이클릴"은, 본원에 사용된 경우에, 브릿징될 수 있거나, 융합될 수 있거나 스피로환식일 수 있는 1가, 선택적으로 치환된 3 내지 12-원 단환식, 이환식, 또는 삼환식 고리 구조를 지칭하고, 여기에서 모든 고리는 탄소 원자에 의해 형성되고 적어도 하나의 고리는 비-방향족이다. 탄소환식 구조는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 사이클로알킬닐 기를 포함한다. 카보사이클릴 기의 예는 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로옥티닐, 1,2-디하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 인데닐, 인다닐, 데칼리닐, 및 기타 등등이다. 탄소환식 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0088] 용어 "카보닐"은, 본원에 사용된 경우에, $C=O$ 로서 또한 표시될 수 있는, $C(O)$ 기를 나타낸다.
- [0089] 용어 "카복실"은, 본원에 사용된 경우에, $-CO_2H$, $(C=O)(OH)$, $COOH$, 또는 $C(O)OH$ 또는 미양성자화된 대응물을 의미한다.
- [0090] 용어 "시아노"는, 본원에 사용된 경우에, $-CN$ 기를 나타낸다.
- [0091] 용어 "사이클로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 브릿징될 수 있거나, 융합될 수 있거나 3 내지 8개 고리 탄소를 갖는 스피로환식일 수 있는, 1가 포화 환식 탄화수소 기를 나타내고, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로헵틸에 의해 예시된다.
- [0092] 용어 "사이클로알케닐"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 브릿징될 수 있거나, 융합될 수 있거나 3 내지 8개 고리 탄소를 갖는, 그리고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 스피로환식일 수 있는, 1가, 비-방향족, 포화 환식 탄화수소 기를 나타낸다.
- [0093] 용어 "부분입체이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 서로의 거울상이 아니고 서로에서 비-중첩가능한 입체이성질체를 의미한다.
- [0094] 용어 "거울상이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 적어도 80% (즉, 하나의 거울상이성질체의 적어도 90% 및 다른 하나의 거울상이성질체의 최대 10%), 바람직하게는 적어도 90% 및 더욱 바람직하게는 적어도 98%의 (당업계에서 표준 방법에 의해 결정된 경우에) 광학 순도 또는 거울상이성질체성 과량을 갖는, 본 발명의 화합물의 각 개별 광학적으로 활성 형태를 의미한다.
- [0095] 용어 "할로아세틸"은, 본원에 사용된 경우에, 수소들 중 적어도 하나가 할로젠에 의해 대체된 아세틸 기를 지칭한다.
- [0096] 용어 "할로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 상이한 할로젠 모이어티의 동일한 것의 하나 이상으로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.
- [0097] 용어 "할로젠"은, 본원에 사용된 경우에, 브롬, 염소, 요오드, 또는 불소로부터 선택된 할로젠을 나타낸다.
- [0098] 용어 "헤테로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 적어도 하나의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들면, O, N, 또는 S 원자)로 대체된, 본원에 정의된 경우에, "알킬" 기를 지칭한다. 헤테로원자는 라디칼의 중간에서 또는 끝에 나타날 수 있다.
- [0099] 용어 "헤테로아릴"은, 본원에 사용된 경우에, 적어도 하나의 완전히 방향족 고리를 함유하는 1가, 단환식 또는 다환 고리 구조를 나타낸다: 즉, 이들은 단환식 또는 다환 고리 시스템 내에서 $4n+2$ 파이 전자를 함유하고 그 방향족 고리에서 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 함유한다. 예시적 미치환된 헤테로아릴 기는 1 내지 12개 (예를 들면, 1 내지 11개, 1 내지 10개, 1 내지 9개, 2 내지 12개, 2 내지 11개, 2 내지 10개, 또는 2 내지 9개) 탄소이다. 용어 "헤테로아릴"은 상기 헤테로방향족 고리들 중 임의의 것이 하나 이상의, 아릴 또는 탄소환식 고리, 예를 들면, 페닐 고리, 또는 사이클로헥산 고리에 융합되는 이환식, 삼환식,

및 사환식 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로, 피리딜, 피라졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 및 4-아자인돌릴을 포함한다. 헤테로아릴 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개 치환기로 치환된다.

[0100] 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 가교될 수 있거나, 융합될 수 있거나, 스피로환식일 수 있는, 1가, 단환식, 이환식 또는 다환 고리 시스템을 나타내고, 여기서 적어도 하나의 고리는 비-방향족이고 여기서 비-방향족 고리는 질소, 산소, 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개 헤테로원자를 함유한다. 5-원 고리는 0 내지 2개 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개 이중 결합을 갖는다. 예시적 미치환된 헤테로사이클로알킬 기는 1 내지 12개 (예를 들면, 1 내지 11개, 1 내지 10개, 1 내지 9개, 2 내지 12개, 2 내지 11개, 2 내지 10개, 또는 2 내지 9개) 탄소이다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자가 단환식 고리, 예를 들면, 퀴누클리디닐 기의 2개 비-인접한 구성원을 브릿징하는 브릿징된 다환식 구조를 갖는 헤테로환식 화합물을 또한 나타낸다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 상기 헤테로환식 고리의 임의의 것이 하나 이상의 방향족, 탄소환식, 헤테로방향족, 또는 헤테로환식 고리, 예를 들면, 아릴 고리, 사이클로헥산 고리, 사이클로헥센 고리, 사이클로펜탄 고리, 사이클로펜텐 고리, 피리딘 고리, 또는 피롤리딘 고리에 융합되는 이환식, 삼환식, 및 사환식 기를 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 디하이드로피롤로피리딘, 및 데카하이드로나프티리디닐이다. 헤테로사이클로알킬 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 선택적으로 치환될 수 있다.

[0101] 용어 "하이드록시"는, 본원에 사용된 경우에, -OH 기를 나타낸다.

[0102] 용어 "하이드록시알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 하나 이상의 -OH 모이어티로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0103] 용어 "이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 본 발명의 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 아트로피오머, 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심 또는 이중 결합을 가질 수 있고, 그러므로, 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하 E/Z 이성질체) 또는 부분입체이성질체 (예를 들면, 거울상이성질체 (즉, (+) 또는 (-)) 또는 시스/트랜스 이성질체)로서 실재한다는 것이 인지된다. 본 발명에 따라, 본원에 묘사된 화학적 구조, 및 그러므로 본 발명의 화합물은 모든 상응하는 입체이성질체, 즉, 양쪽 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들면, 기하적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체성 및 입체이성질체성 혼합물, 예를 들면, 라세미체를 포괄한다. 본 발명의 화합물의 거울상이성질체성 및 입체이성질체성 혼합물은 잘-알려진 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 복합체로서 화합물 결정화하기, 또는 키랄 용매에서 화합물 결정화하기에 의해 그들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 전형적으로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 잘-알려진 비대칭적 합성 방법에 의해 입체이성질체적으로 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 또한 수득될 수 있다.

[0104] 본원에 사용된 경우에, "1가 유기 모이어티"는 500 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 400 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 300 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 200 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 100 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 50 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 25 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 20 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 15 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 10 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 1 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 500 g/mol 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 500 g/mol 내지 500 kDa 범위이다.

[0105] 용어 "입체이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 모든 가능한 상이한 이성질체성 뿐만 아니라 화합물이 소유할 수 있는 형태적 형태 (예를 들면, 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물), 특히 모든 가능한 입체이성질체적으로 및 형태적으로 이성질체성 형태, 회전장애이성질체를 포함하는, 기본 분자성 구조의 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 형태이성질체를 지칭한다. 본 발명의 일부 화합물은 상이한 호변이성질체성 형태로 실재할 수 있고, 후자들 모두는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

- [0106] 용어 "술포닐"은, 본원에 사용된 경우에, $-S(O)_2-$ 기를 나타낸다.
- [0107] 용어 "티오카보닐"은, 본원에 사용된 경우에, $-C(S)-$ 기를 지칭한다.
- [0108] 당업자는, 본 발명을 관독하면, 본원에 기재된 특정 화합물이 임의의 다양한 형태 예컨대, 예를 들어, 염 형태, 보호된 형태, 전구-약물 형태, 에스테르 형태, 이성질체성 형태 (예를 들면, 광학적 또는 구조적 이성질체), 동위원소성 형태, 등으로 제공 또는 활용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 특정한 화합물 지칭은 그 화합물의 특이적 형태에 관련할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정한 화합물 지칭은 임의의 형태로 그 화합물에 관련할 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 화합물의 단일 입체이성질체의 제조물은 화합물의 라세미 혼합물보다 화합물의 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고; 화합물의 특정한 염은 화합물의 또 다른 염 형태와 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고; 이중 결합의 1개 형태적 이성질체 ((Z) 또는 (E))를 함유하는 제조물은 이중 결합의 다른 형태적 이성질체 ((E) 또는 (Z))를 함유하는 것과 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고; 하나 이상의 원자가 참조 제조물에서 존재하는 것과 상이한 동위원소인 제조물은 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있다.
- [0109] **상세한 설명**
- [0110] **화합물**
- [0111] Ras 억제제가 본원에 제공된다. 본원에 기재된 접근법은, 정상 생리적 조건 하에서 상호작용하지 않는 2개 세포 내 단백질: 관심의 표적 단백질 (예를 들면, Ras), 및 세포에서 널리 발현된 시토졸성 샤페론 (프리젠터 단백질) (예를 들면, 사이클로필린 A)과 합성 리간드 사이, 고 친화성 3-성분 복합체, 또는 접합체의 형성을 수반한다. 더욱 구체적으로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 Ras의 억제제는, Ras 단백질과 널리 발현된 시토졸성 샤페론, 사이클로필린 A (CYPA) 사이, 고 친화성 3-복합체, 또는 접합체의 형성을 구동시킴으로써 Ras에서 새로운 결합 포켓을 유도한다. 이론에 의한 구속됨 없이, 본 발명자는 Ras에 관한 억제성 효과가 이들이 형성하는 본 발명의 화합물 및 복합체, 또는 접합체에 의해 영향받는 하나의 방식이, 종양원성 신호를 전파하는데 필요한, Ras와 다운스트림 효과기 분자, 예컨대 RAF 사이 상호작용 부위의 입체 폐쇄에 의한 것이라고 믿는다.
- [0112] 이론에 의한 구속됨 없이, 본 발명자는 본 발명의 화합물의 Ras 및 샤페론 단백질 (예를 들면, 사이클로필린 A)과의 양쪽 공유 및 비-공유 상호작용이 Ras 활성의 억제에 기여할 수 있다고 가정한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Ras 단백질의 측쇄 (예를 들면, 돌연변이체 Ras 단백질의 위치 12 또는 13에서 아스파르트산의 $-CH_2-COOH$ 또는 $-CH_2-COO-$ 측쇄)와 공유 부가물을 형성한다. 공유 부가물은 Ras의 다른 측쇄와 또한 형성될 수 있다. 이외에도 또는 대안적으로, 비-공유 상호작용은 작동중일 수 있다: 예를 들어, 반 데르 발스, 소수성, 친수성, 및 수소 결합 상호작용, 그리고 이들의 조합은 복합체를 형성하고 Ras 억제제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력에 기여할 수 있다. 따라서, 다양한 Ras 단백질은 본 발명의 화합물 (예를 들면, K-Ras, N-Ras, H-Ras, 및 위치 12, 13 및 61에서 이들의 돌연변이체, 예컨대 G12C, G12D, G12V, G12S, G13C, G13D, 및 Q61L, 및 본원에 기재된 기타)에 의해 억제될 수 있다.
- [0113] 공유 부가물 형성의 결정 방법은 당업계에서 알려진다. 공유 부가물 형성의 하나의 결정 방법은 예컨대 하기에 서 기재된, "가교" 검정을 수행하는 것이다:
- [0114] 주석 - 하기 프로토콜은 본 발명의 화합물에 K-Ras G12D (GMP-PNP)의 가교를 모니터링하는 절차를 설명한다. 본 프로토콜은 다른 Ras 단백질 또는 뉴클레오타이드를 대체하여 또한 시행될 수 있다.
- [0115] 본 생화학적 검정의 목적은 뉴클레오타이드-로딩된 K-Ras 아이소폼을 공유적으로 표지화하는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이다. 12.5 mM HEPES pH 7.4, 75 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 5 μM 사이클로필린 A 및 2 μM 테스트 화합물을 함유하는 검정 완충액에서, GMP-PNP-로딩된 K-Ras (1-169) G12D의 5 μM 스톱은 10배 희석되어 0.5 μM 의 최종 농도를 산출하고; 최종 샘플 부피는 100 μL 이다.
- [0116] 샘플은 최대 24 시간의 시점(들) 동안 25°C에 인큐베이션된 다음 10 μL 의 5% 포름산의 첨가에 의해 켄칭된다. 켄칭된 샘플은 벤치탑 원심분리기에서 15 분 동안 15000 rpm으로 원심분리된 다음 10 μL 분취량을 역상 C4 컬럼에 주사되고 이동상에서 증가하는 아세토니트릴 구배로 질량 분석계에 용리된다. 미가공 데이터의 분석은, 결합된 %가 표지화된 및 미표지화된 K-Ras에 대하여 디콘볼루션된 단백질 피크로부터 계산되는, Waters MassLynx MS 소프트웨어를 이용하여 실시될 수 있다.

[0117] 따라서, 화학식 0의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다:

[0118]

[0119] 화학식 0

[0120] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0121] X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CF_2 , $C=O$, 또는 0로부터 독립적으로 선택되고;

[0122] m은 1 또는 2이고;

[0123] n은 0 또는 1이고;

[0124] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0125] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0126] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0127] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0128] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0129]

[0130] 화학식 I

[0131] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0132] X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CF_2 , $C=O$, 또는 0로부터 독립적으로 선택되고;

[0133] m은 1 또는 2이고;

[0134] n은 0 또는 1이고;

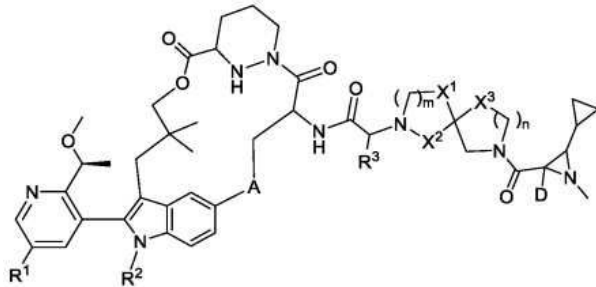
[0135] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0136] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

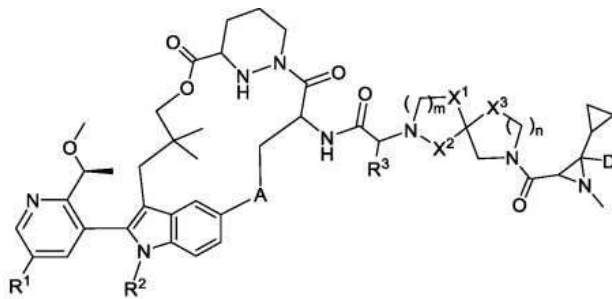
[0137] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0138] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

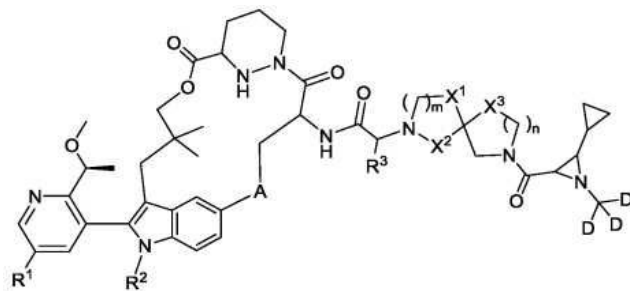
[0139] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 Ia, 화학식 Ib, 화학식 Ic의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0140] 화학식 Ia,



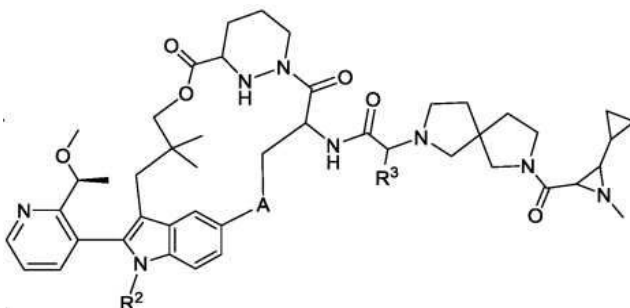
[0141] 화학식 Ib,



[0142] 화학식 Ic

[0143] 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

[0144] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 II의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0145]
[0146] 화학식 II

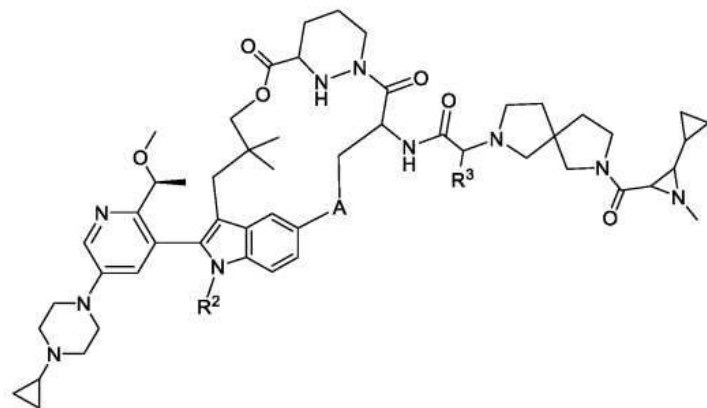
[0147] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0148] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0149] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0150] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0151] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 V의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0152]

[0153] 화학식 V

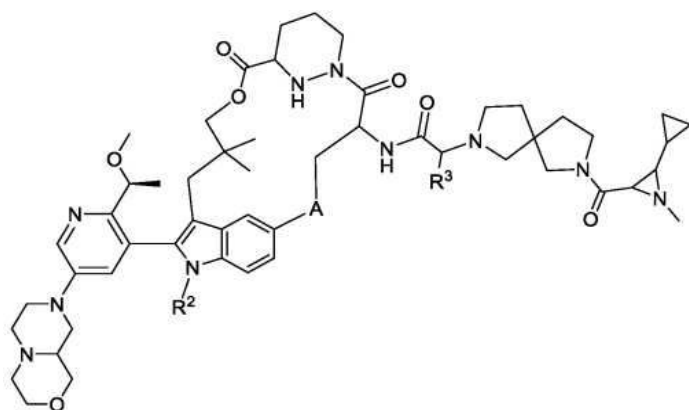
[0154] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0155] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0156] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0157] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0158] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VI의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0159]

[0160] 화학식 VI

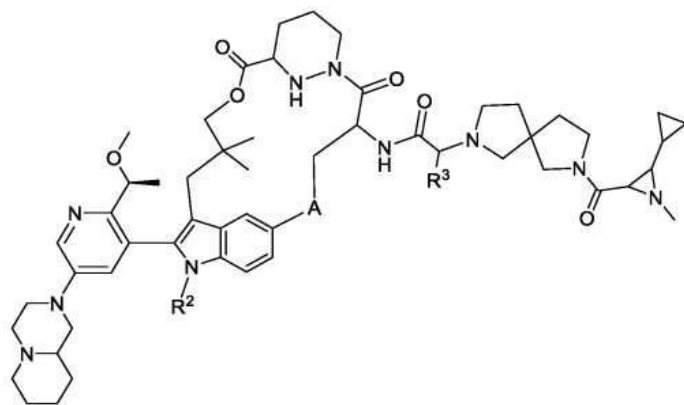
[0161] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0162] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0163] R³은 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0164] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0165] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VII의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0166]

[0167] 화학식 VII

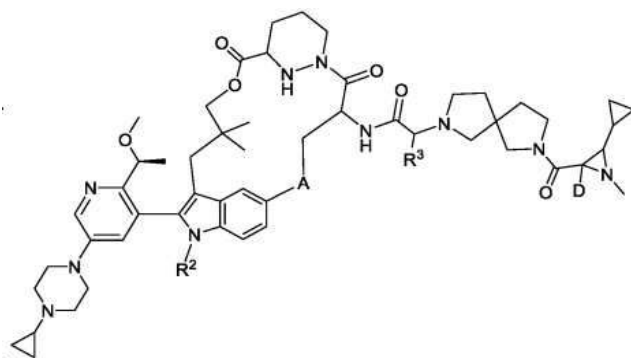
[0168] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0169] R²는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; 그리고

[0170] R³은 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

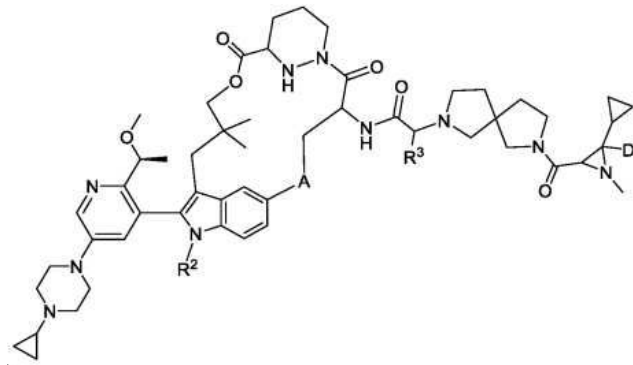
[0171] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0172] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 Va, 화학식 Vb, 화학식 Vc의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

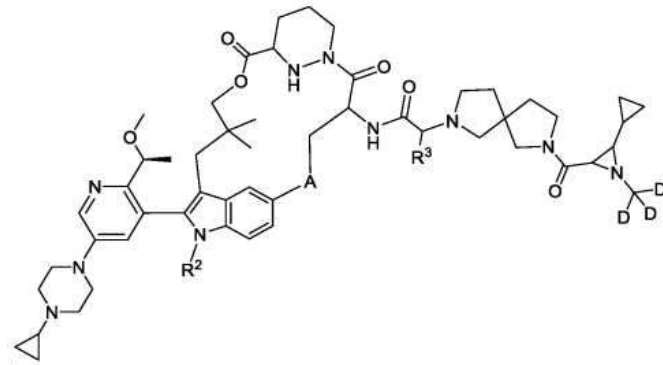


[0173]

화학식 Va,



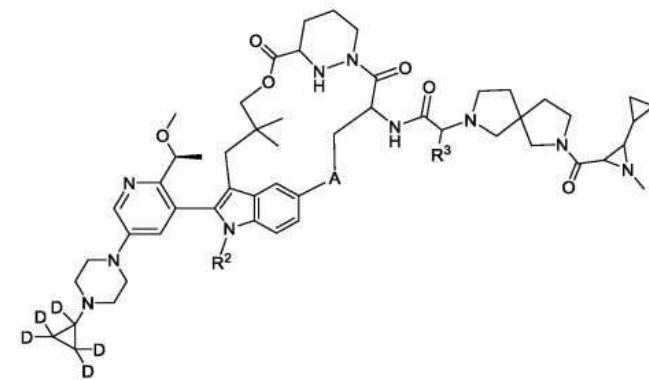
[0174] 화학식 Vb,



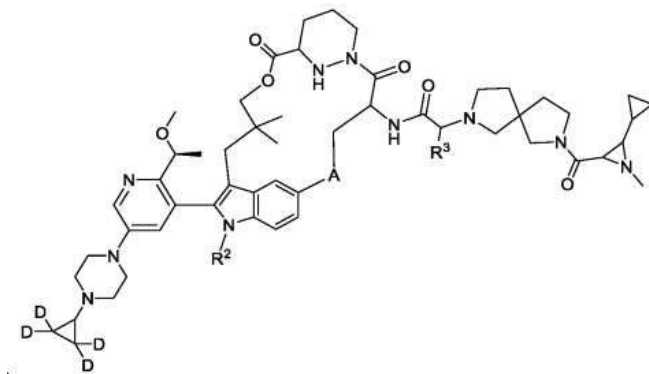
[0175] 화학식 Vc,

[0176] 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

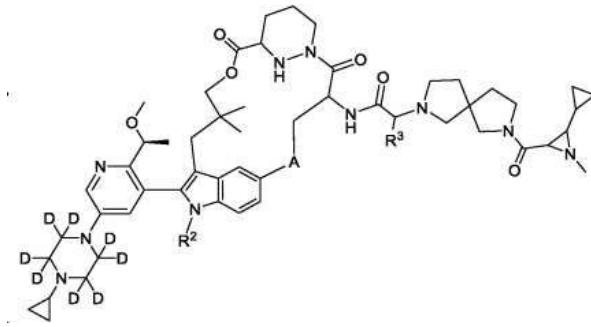
[0177] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 Vd, 화학식 Ve, 화학식 Vf의 구조 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0178] 화학식 Vd,



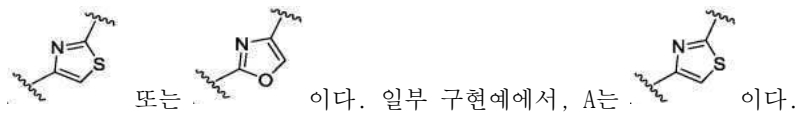
[0179] 화학식 Ve,



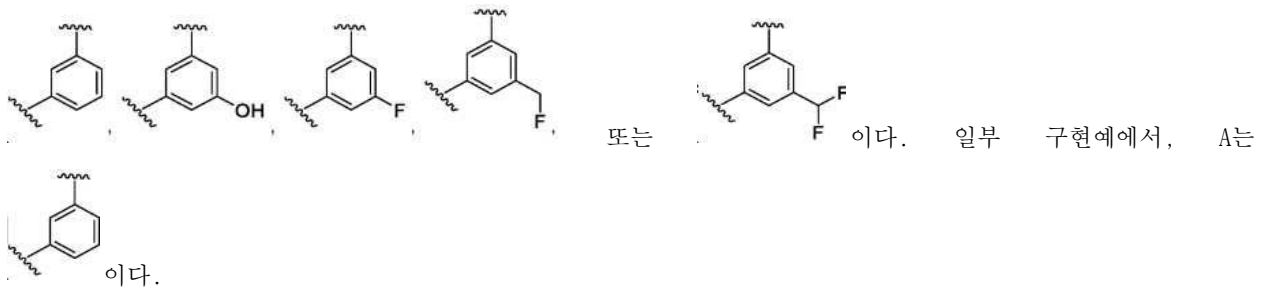
화학식 Vf,

여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

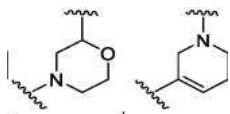
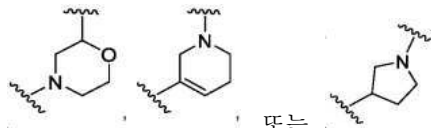
일부 구현예에서, A는 선택적으로 치환된 티아졸-디일, 선택적으로 치환된 옥사졸-디일, 선택적으로 치환된 모폴린-디일, 선택적으로 치환된 피롤리딘-디일, 선택적으로 치환된 피페리딘-디일, 또는 선택적으로 치환된 페닐렌이다. 일부 구현예에서, A는 선택적으로 치환된 티아졸-디일 또는 선택적으로 치환된 모폴린-디일이다. 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, A는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, A는



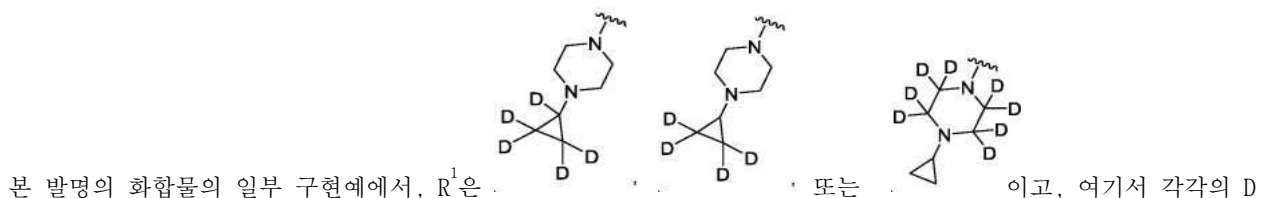
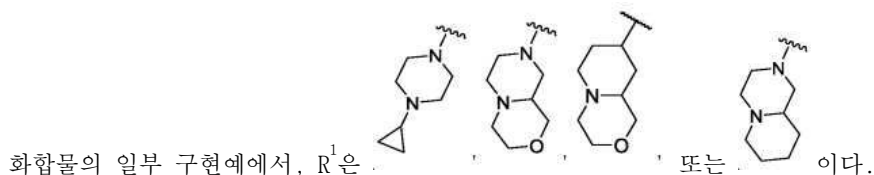
본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, A는 선택적으로 치환된 페닐렌이다. 일부 구현예에서, A는



본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌이다. 일부 구현예에서, A는 선택적으로 치환된 6-원 헤테로사이클로알킬렌이다. 일부 구현예에서, A는 다음:

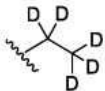
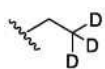
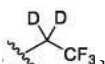


본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R¹은 수소 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이다. 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R¹은 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이다. 본 발명의

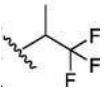
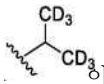


는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

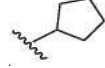
[0187] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는  또는  이다.

[0188] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는  ,  ,  , 또는  이고, 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

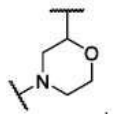
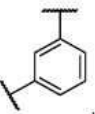
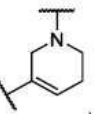
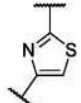
[0189] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬이다. 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예

에서, R^3 은  또는  이다. 일부 구현예에서, R^3 은  이다. 일부 구현예에서, R^3 은  이고, 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

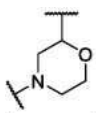
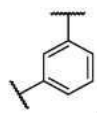
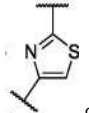
[0190] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^3 은 또는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬이다. 일부 구현예

에서, R^3 은  또는  이다. 일부 구현예에서, R^3 은  이다.

[0191] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^2 는  또는  이고; R^3 은  또는  이고; 그리고

A는  ,  ,  , 또는  이다.

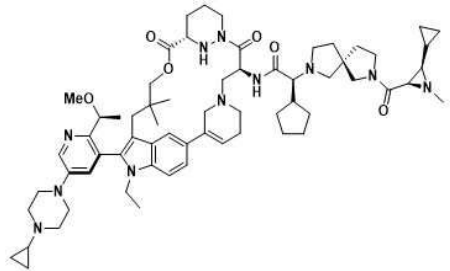
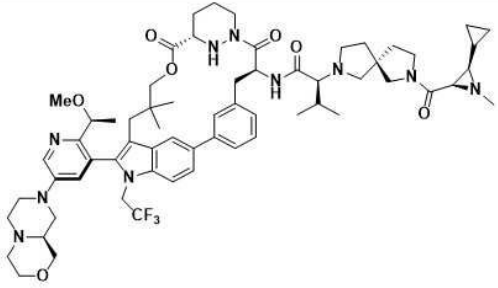
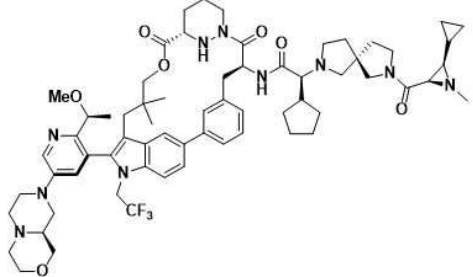
[0192] 일부 구현예에서, R^2 는  또는  이고; R^3 은  또는  이고; 그리고 A는

 ,  , 또는  이다.

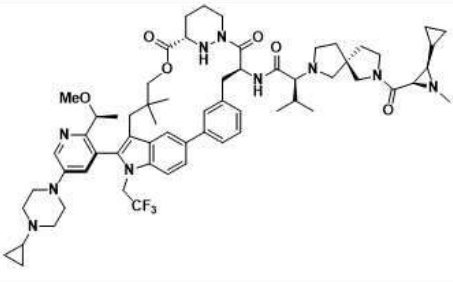
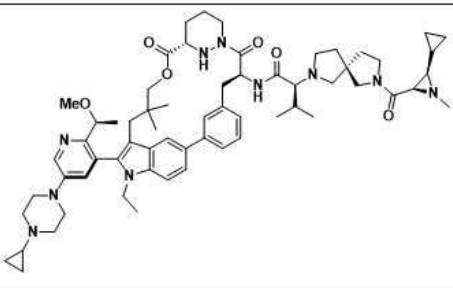
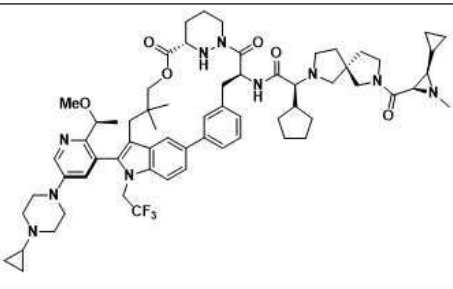
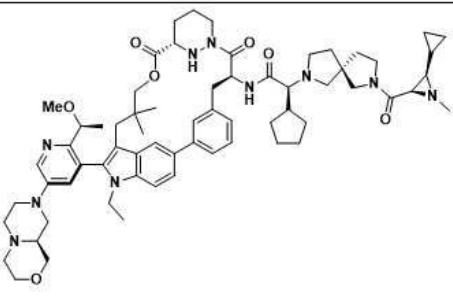
[0193] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, X^1 은 CH_2 이다. 일부 구현예에서, X^2 은 CH_2 이다. 일부 구현예에서, X^3 은 CH_2 이다. 일부 구현예에서, m은 1이고, n은 1이고, 그리고 X^1 , X^2 및 X^3 각각은 CH_2 이다.

[0194] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체는 표 1로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 회전장애 이성질체는 표 1로부터 선택된다.

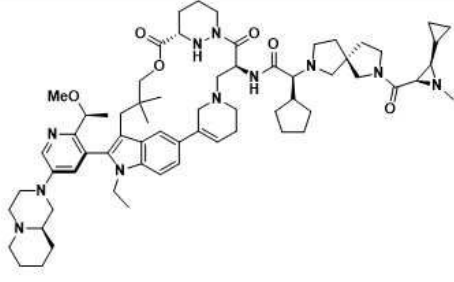
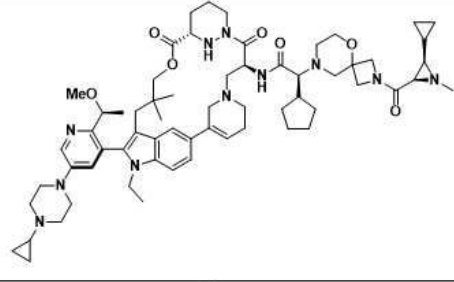
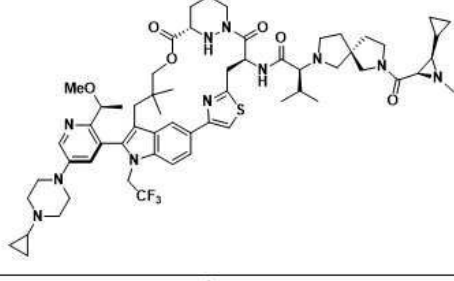
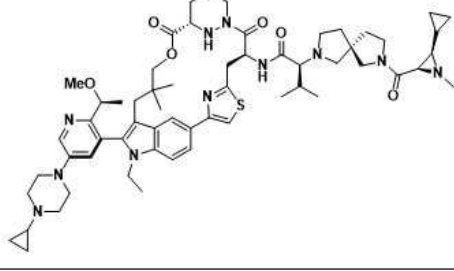
표 1: 본 발명의 특정 화합물

실시예 번호	구조
A1	
A2	
A3	

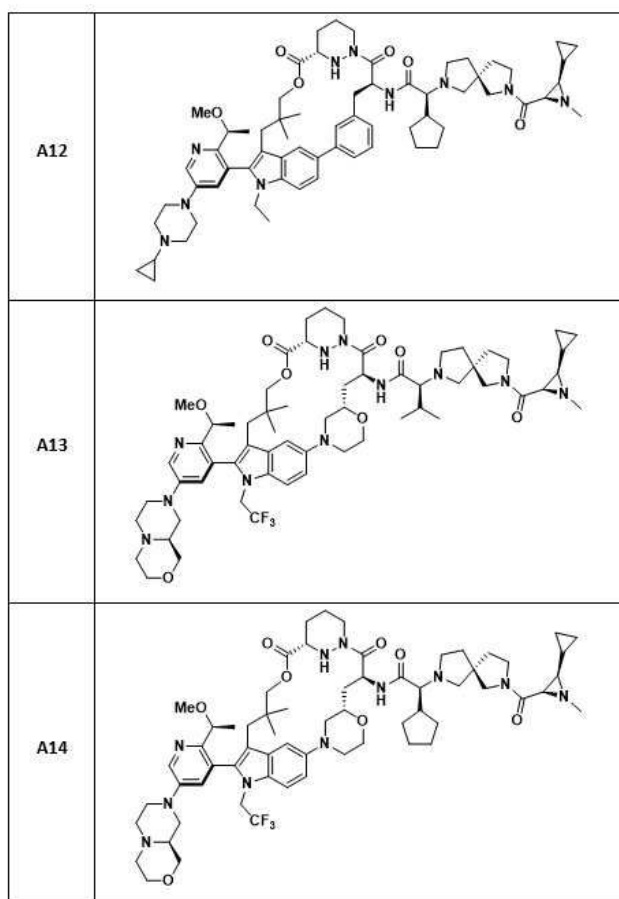
[0195]

A4	
A5	
A6	
A7	

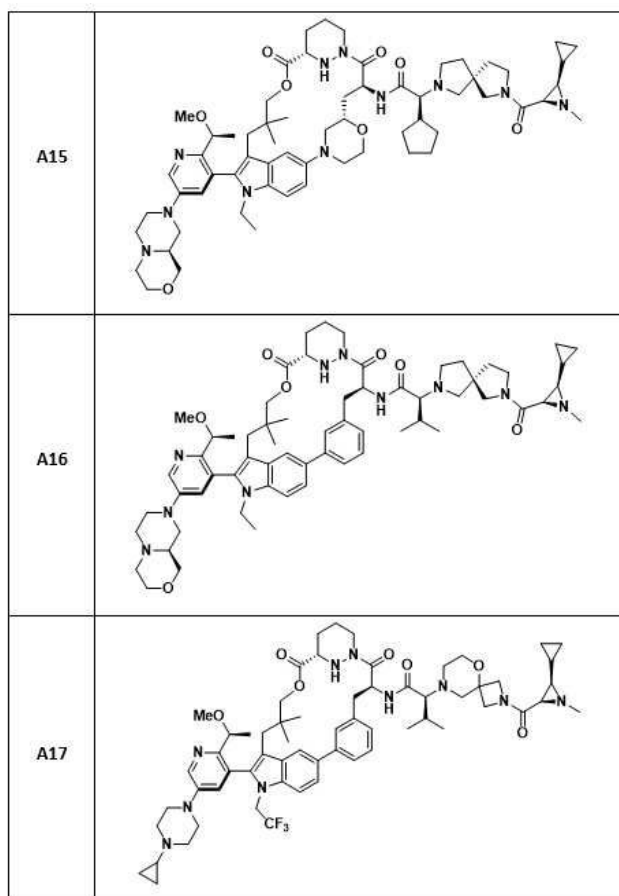
[0196]

A8	
A9	
A10	
A11	

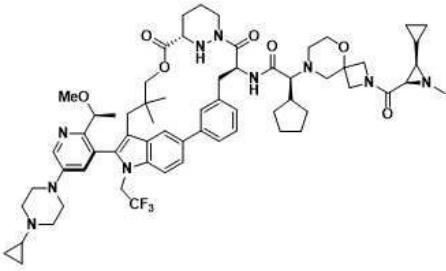
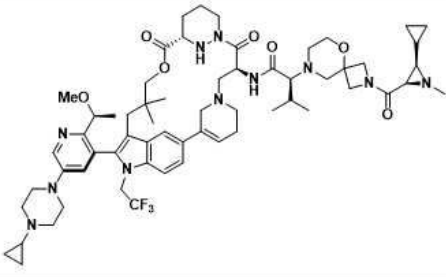
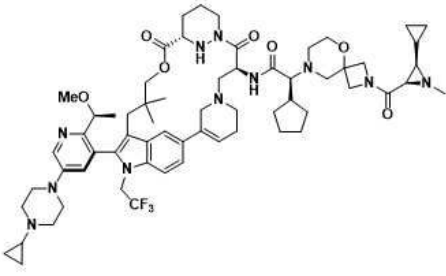
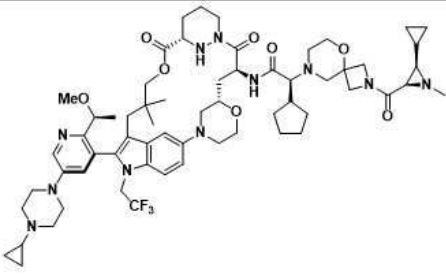
[0197]



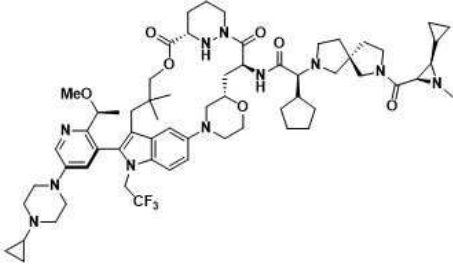
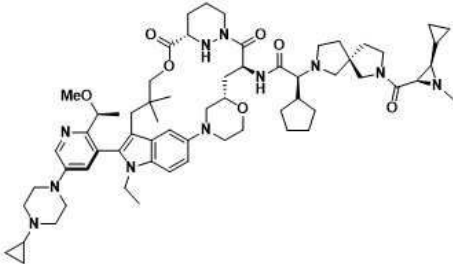
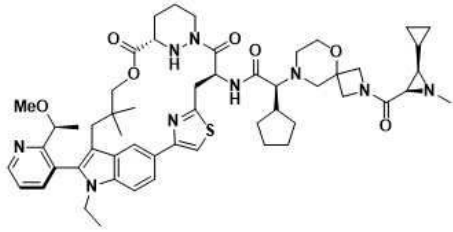
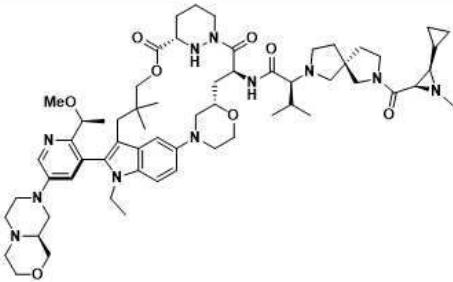
[0198]



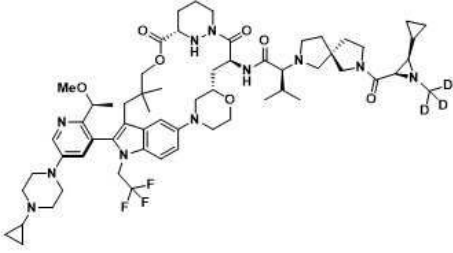
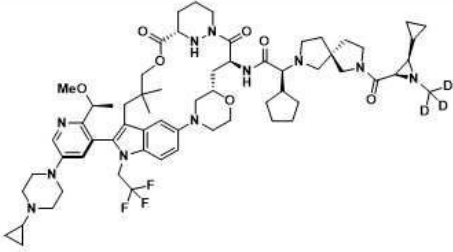
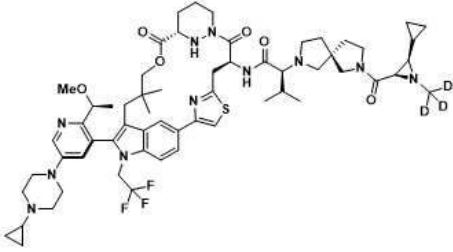
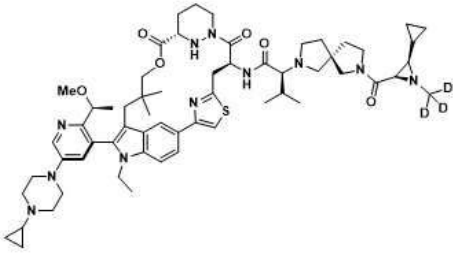
[0199]

A18	
A19	
A20	
A21	

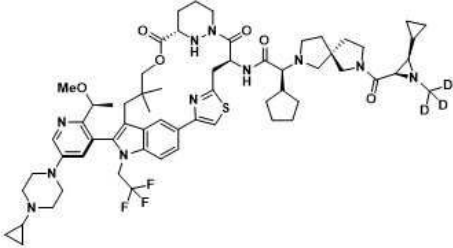
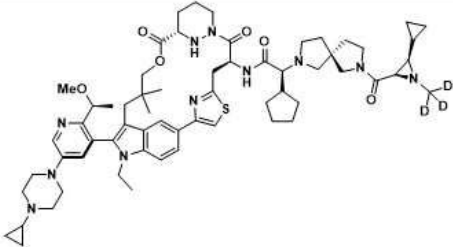
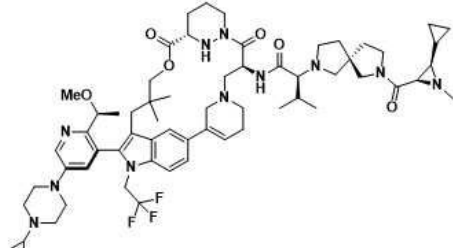
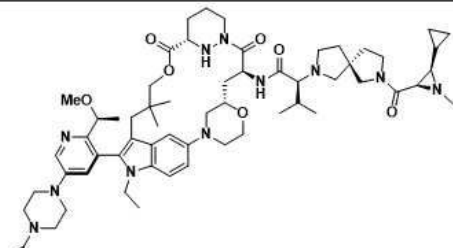
[0200]

A26	
A27	
A28	
A29	

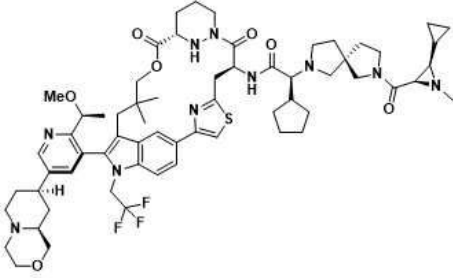
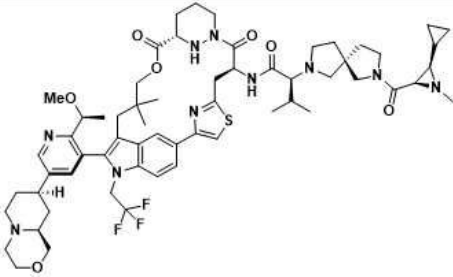
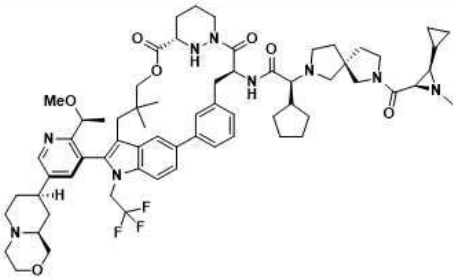
[0202]

A30	
A31	
A32	
A33	

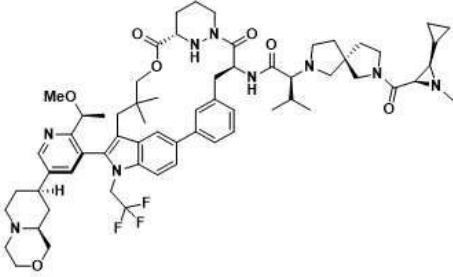
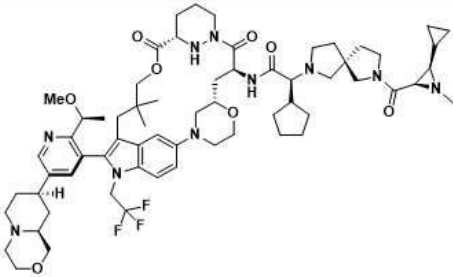
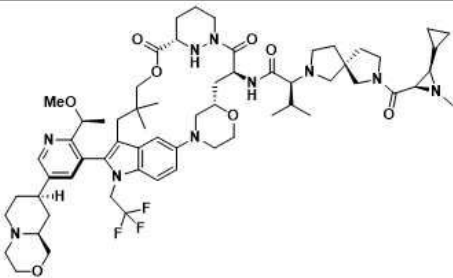
[0203]

A34	
A35	
A36	
A37	

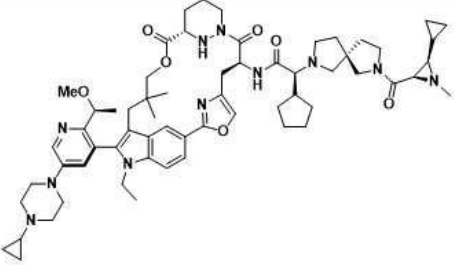
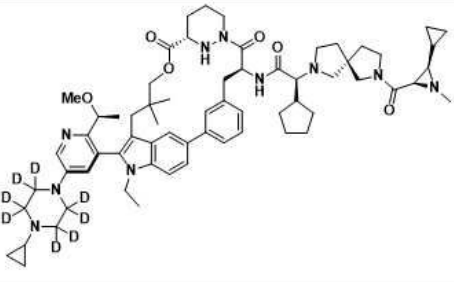
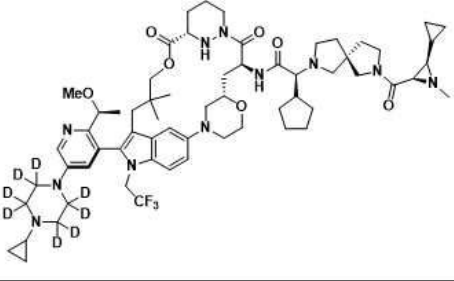
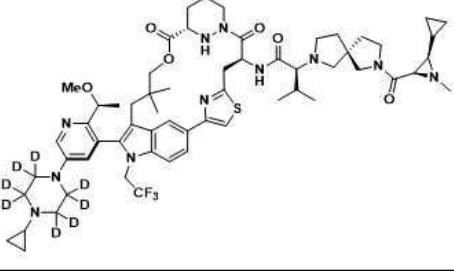
[0204]

A38	
A39	
A40	

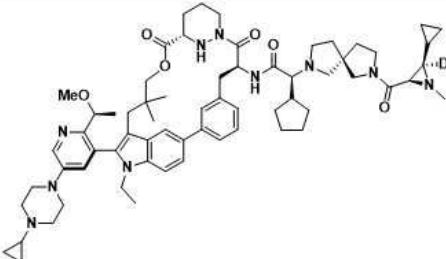
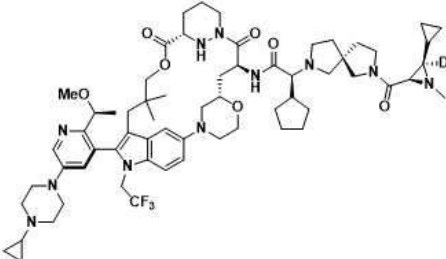
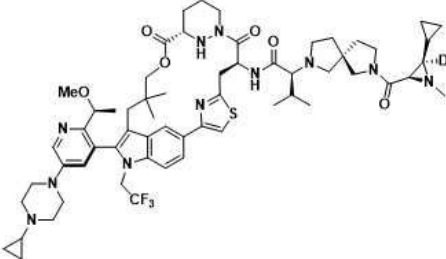
[0205]

A41	
A42	
A43	

[0206]

A44	
B7	
B8	
B9	

[0207]

B28	
B29	
B30	

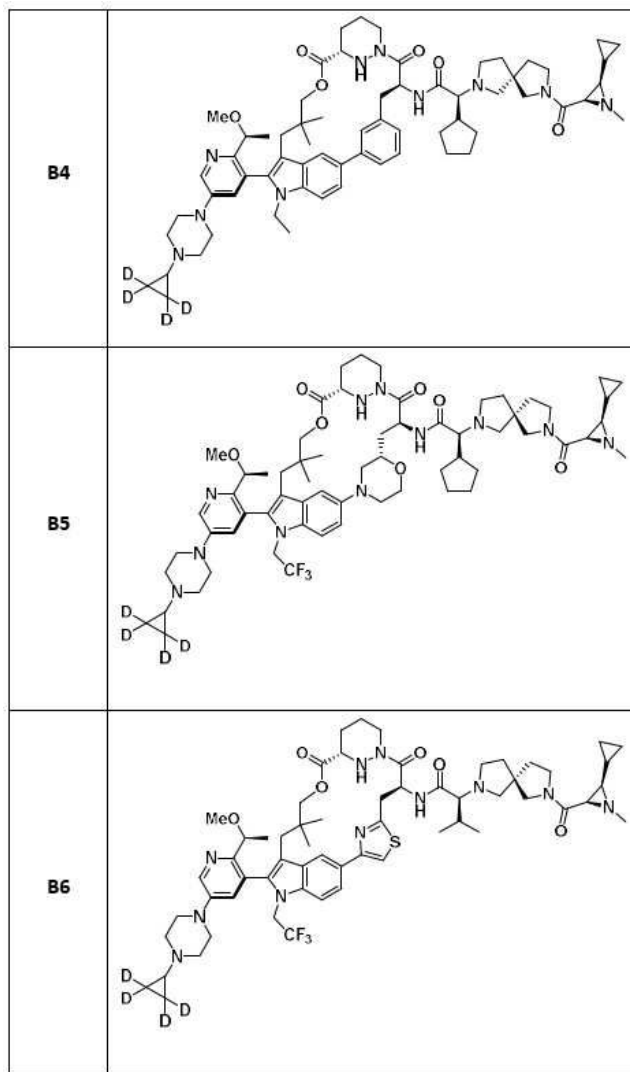
[0208]

[0209]

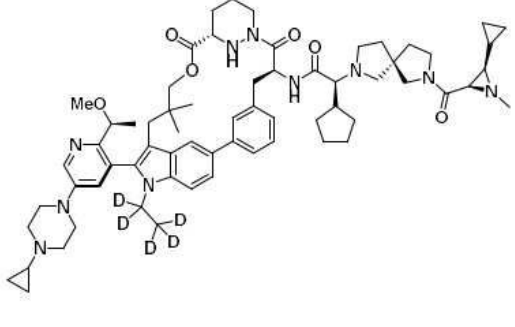
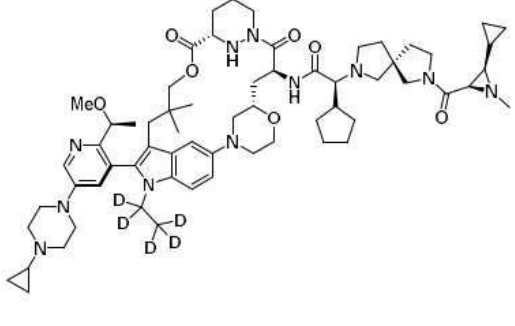
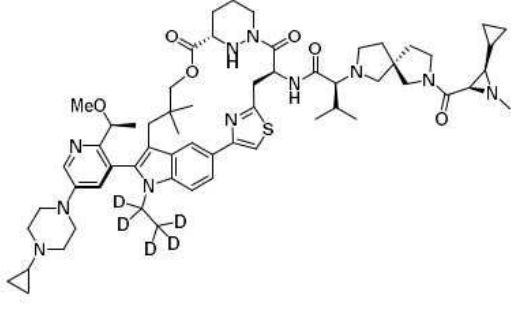
일부 화합물은 결합이 평평하거나 쉼표로 표시되어 있음에 주목한다. 일부 경우에, 입체이성질체의 상대적 입체 화학이 결정되었고; 일부 경우에, 절대적인 입체화학이 결정되었다. 일부 경우에, 단일 실시예 번호가 입체이성 질체의 혼합물에 해당한다. 전술한 표의 화합물의 모든 입체이성질체는 본 발명에 의해 고려된다. 특정 구현예 에서, 전술한 표의 화합물의 회전장애이성질체가 고려된다.

[0210]

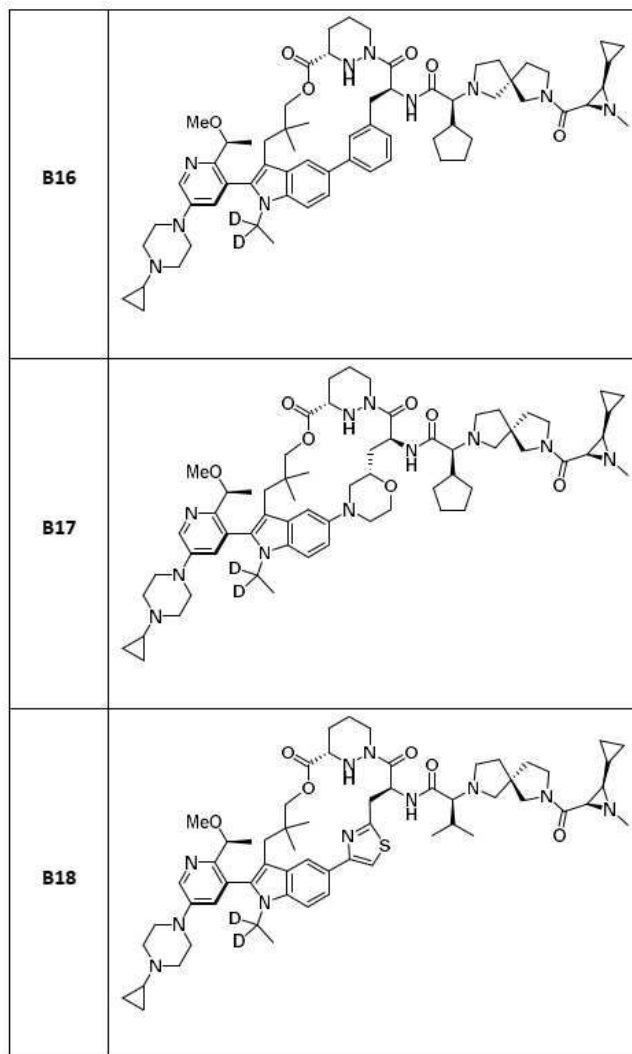
일부 구현예에서, 표 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 발 명의 화합물은 표 2로부터 선택되거나 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 회전장애이성질체이다.



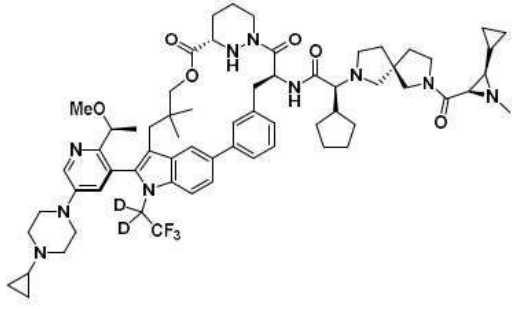
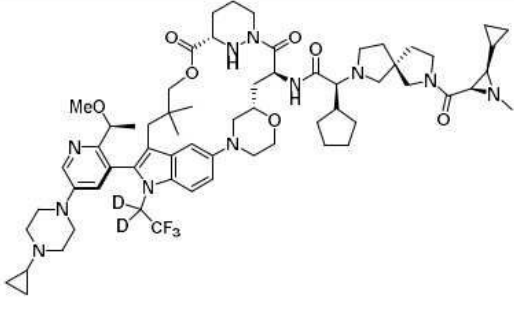
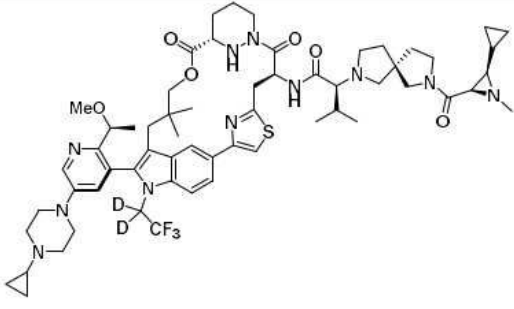
[0212]

B13	
B14	
B15	

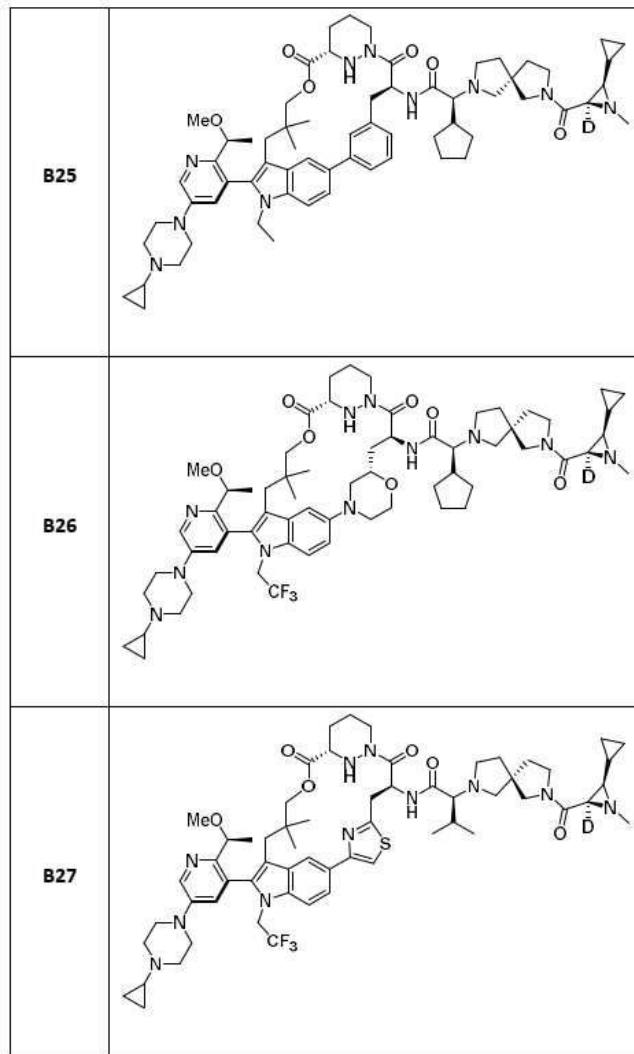
[0214]



[0215]

B22	
B23	
B24	

[0217]



[0218]

[0219]

일부 화합물은 결합이 평평하거나 켜기로 표시되어 있음에 주목한다. 일부 경우에, 단일 실시예 번호가 입체 이성질체의 혼합물에 해당한다. 전술한 표의 화합물의 모든 입체이성질체는 본 발명에 의해 고려된다. 특정 구현예에서, 전술한 표의 화합물의 회전장애이성질체가 고려된다.

[0220]

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 3으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 3으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 회전장애이성질체이다.

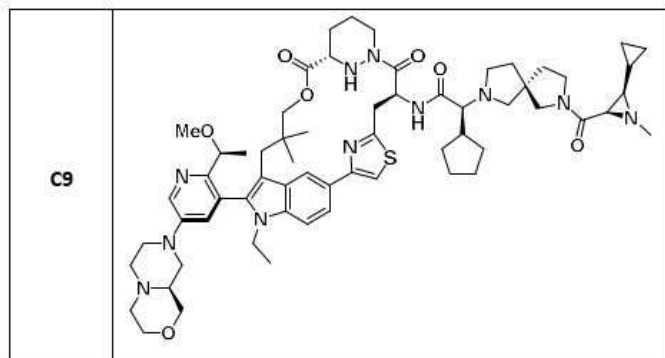
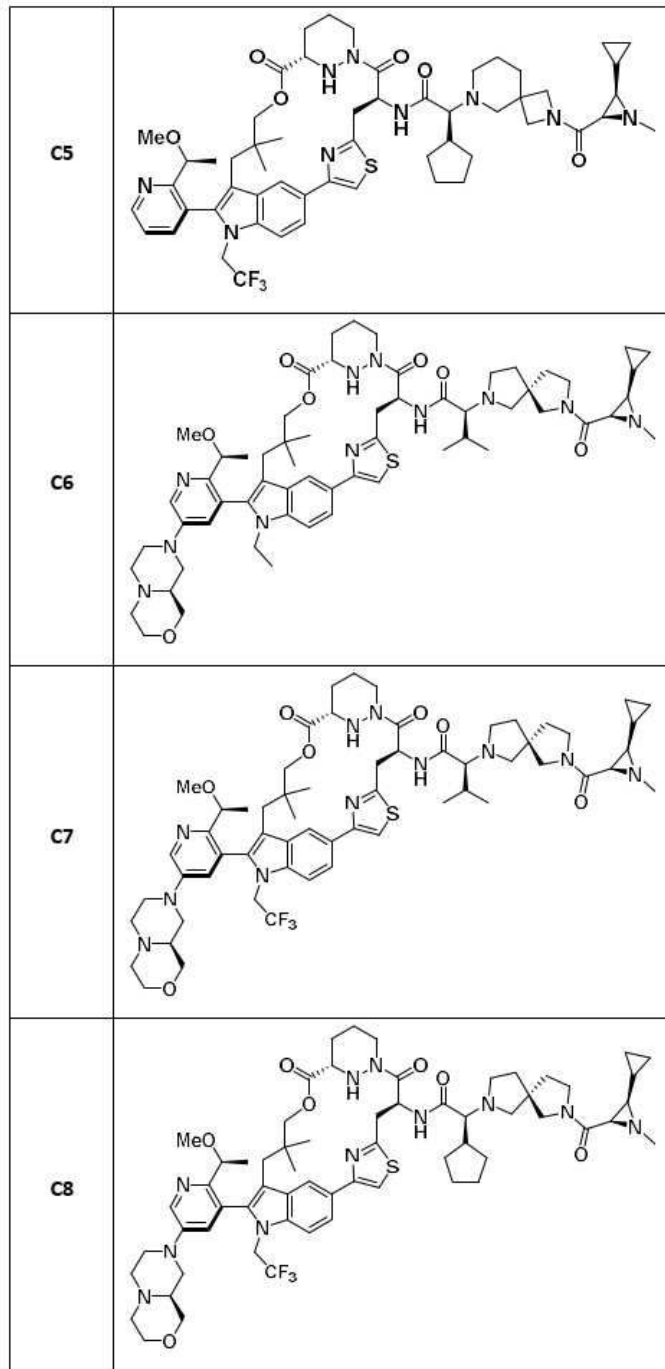
[0221]

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 3으로부터 선택된 화합물이 아니다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 3으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 입체이성질체가 아니다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 3으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 회전장애이성질체가 아니다.

표 3: 특정 화합물

실시예 번호	구조
C1	
C2	
C3	
C4	

[0222]



일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Ras 결합 모이어티인 유기 모이어티에 결합된 가교기(예를 들어, 선택적으로 치환된 아지리딘 모이어티)를 포함하며, 여기서 화합물과 Ras 단백질과의 접촉 시, 화합물은 Ras 단백질과 결합하여 접합체를 형성하다. 예를 들어, 화합물의 가교 결합기(예를 들어, 선택적으로 치환된 아지리딘 모이어

티)는 Ras 단백질의 아미노산과 결합, 예를 들어 가교하여 접합체를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, Ras 결합 모이어티는 K-Ras 결합 모이어티이다. 일부 구현예에서, K-Ras 결합 모이어티는 K-Ras 단백질의 K-Ras Switch-II 결합 포켓의 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, Ras 결합 모이어티는 H-Ras 단백질의 H-Ras Switch-II 결합 포켓의 잔기에 결합하는 H-Ras 결합 모이어티이다. 일부 구현예에서, Ras 결합 모이어티는 N-Ras 단백질의 N-Ras Switch-II 결합 포켓의 잔기에 결합하는 N-Ras 결합 모이어티이다. Ras 결합 모이어티는 전형적으로 1200 Da 미만의 분자량을 갖는다. 본원에 참고로 편입된, Ras 단백질 도메인의 설명에 대하여, 예를 들면, 문헌 [Johnson 등, 292:12981-12993 (2017)] 참고.

[0226] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 예컨대 필요로 하는 세포에 또는 대상체에 투여에 관하여 전구약물이거나 상기로서 작용한다.

[0227] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

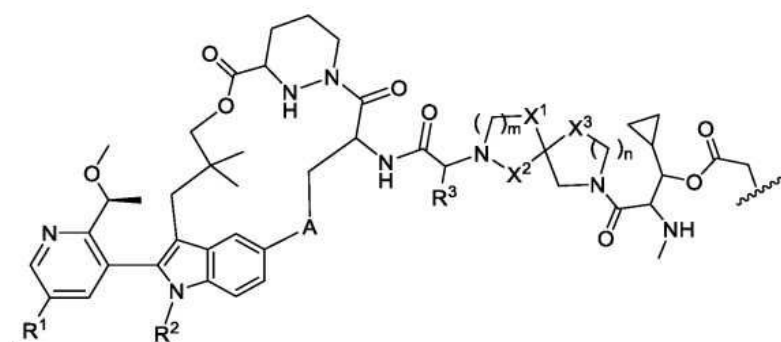
[0228] 또한, 화학식 III의 구조를 포함하는 접합체 또는 이의 염이 제공된다:

[0229] $M-P^1$

[0230] 화학식 III

[0231] 여기서 P^1 은 1가 유기 모이어티이고; 그리고

[0232] M은 화학식 IV의 구조를 갖고:



[0233]

[0234] 화학식 IV

[0235] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0236] X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CF_2 , $C=O$, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

[0237] m은 1 또는 2이고;

[0238] n은 0 또는 1이고;

[0239] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0240] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0241] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0242] 그리고 화학식 IV의 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0243] 본 발명의 접합체의 일부 구현예에서, 1가 유기 모이어티는 단백질이다. 일부 구현예에서, 단백질은 Ras 단백질이다. 일부 구현예에서, Ras 단백질은 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D이다. 본 발명의 접합체의 일부 구현예에서,

M은 1가 유기 모이어티의 아미노산 잔기에 결합된다.

[0244] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 개선된 경구 생체이용률(%F)을 갖는다. 경구 생체이용률을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이러한 방법 중 하나가 하기에 제공된다:

[0245] 경구 생체이용률은 BALB/c 마우스에서 결정될 수 있다. 테스트 화합물을 정맥내(IV) 볼루스 및 경구 위관영양법(PO) 투여한 후, 약 30 μ L의 전혈 샘플을 지정된 시점에 K₂EDTA 함유 튜브에 수집한다. 일부 화합물의 경우, 혈액 샘플을 4°C에서 4600 rpm으로 약 5분간 원심분리하고 혈장 샘플을 생물분석 전에 -80°C에 보관한다. 혈액 또는 혈장 샘플은 단백질 침전에 의해 추출되고, 예를 들어 전기분무 양이온화를 사용하는 Acquity UPLC 시스템과 커플링된 AB Sciex Triple Quad 6500+ 질량 분광분석에서 탠덤 질량 분광분석(UPLC MS/MS)으로 분석된다.

[0246] 모든 PK 매개변수는 WinNonlin을 사용한 비구획 분석을 통해 시간 경과에 따른 혈액(또는 혈장) 농도 데이터에서 유래될 수 있다. 생체이용률(F%, 또한 %F)은 다음 방정식을 사용하여 추정된다:

$$F\% = \frac{AUC_{inf,PO}}{AUC_{inf,IV}} \cdot \frac{용량_{IV}}{용량_{PO}}$$

[0247]

[0248] $AUC_{inf,PO}$ 는 PO 투여 후 0시간부터 무한대까지 시간 경과에 따른 혈액(또는 혈장) 농도 아래 면적이다.

[0249] $AUC_{inf,IV}$ 는 IV 투여 후 0시간부터 무한대까지 시간 경과에 따른 혈액(또는 혈장) 농도 아래 면적이다.

[0250] 용량_{IV}는 IV 투여의 총 용량이다.

[0251] 용량_{PO}는 PO 투여의 총 용량이다.

[0252] 일반적으로 10% 초과 F%(또는 %F) 값이 바람직하다.

[0253] 경구 생체이용률에 대해 테스트된 본원에 기재된 표 1의 19개 화합물 중, 3개를 제외한 모든 화합물은 10%보다 큰 %F를 나타내었다. 더욱이, 3개를 제외한 모든 것은 본원에 기재된 생화학적 가교 검정에서 6-시간 기간에 걸쳐 60% 초과 K-Ras의 G12D 잔기를 가교시킨다. 테스트된 화합물 중 13개는 %F가 10% 초과였고 K-Ras의 G12D 잔기가 60% 초과 가교되었다. 이론에 구애됨이 없이, 본 발명자들은 본원에 기재된 화합물의 N-메틸 아지리딘 모이어티가 이러한 예상치 못한 활성에 주로 책임이 있다고 주장한다.

[0254] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 하나 이상의 특정 Ras 돌연변이체에 대해 선택적이다. 이러한 선택성을 측정하는 방법은 Ras-Raf 결합 검정과 같이 당해 기술에 알려져 있으며 이에 대한 프로토콜은 본원에 제공된다:

[0255] 이 생화학적 검정의 목적은 뉴클레오타이드 로딩된 Ras 이소형과 사이클로필린 A 사이의 삼원 복합체 형성을 촉진하는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이고; 생성된 삼원 복합체는 BRAF^{RBD} 작제물에 대한 결합을 파괴하여 RAF 효과기를 통한 Ras 신호전달을 억제한다.

[0256] 25 mM HEPES pH 7.3, 0.002% Tween20, 0.1% BSA, 100 mM NaCl 및 5 mM MgCl₂를 함유하는 검정 완충액에서, 태그가 없는 사이클로필린 A, His6-K-Ras-GMPPNP(또는 다른 Ras 변이체) 및 GST-BRAF^{RBD}는 각각 25 μ M, 12.5 nM 및 50 nM의 최종 농도로 384-웰 검정 플레이트에 조합된다. 화합물은 30 μ M의 최종 농도에서 시작하여 10-점 3-배 희석 시리즈로 플레이트 웰에 존재한다. 25°C에서 3시간 동안 인큐베이션한 후, 항-His Eu-W1024와 항-GST 알로피코시아닌의 혼합물을 각각 10 nM 및 50 nM의 최종 농도에서 검정 샘플 웰에 첨가하고 반응을 추가 1.5시간 동안 인큐베이션한다. TR-FRET 신호는 마이크로플레이트 판독기(Ex 320 nm, Em 665/615 nm)에서 판독된다. Ras:RAF 복합체의 파괴를 촉진하는 화합물은 DMSO 대조 웰에 비해 TR-FRET 비율의 감소를 유발하는 것으로 식별된다.

[0257] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 KRAS^{G12D}에 대해 선택적이다. 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 다른 RAS 돌연변이체 또는 이들의 조합에 대해 더 큰 선택성을 나타낼 수 있다.

[0258] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해

하나 이상의 특정 Ras 돌연변이체에 대해 더 강력하다. 이러한 효능을 측정하는 방법, 예컨대 pERK 검정은 당업계에서 공지되어 있으며, 이에 대한 프로토콜은 하기 실시예에 제공되어 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 KRAS^{G12D}에 대해 당업계에 공지된 것보다 더 큰 효능을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 다른 RAS 돌연변이체 또는 이들의 조합에 대해 더 큰 효능을 나타낼 수 있다.

[0259] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 다른 Ras 돌연변이체 또는 야생형에 비해 하나 이상의 특정 Ras 돌연변이체와 관련하여 세포 생존성에 더 큰 유해한 효과를 나타낸다. 세포 생존력을 측정하는 방법은 본원에 기재된 CellTiter-Glo[®] 세포 생존력 검정 검정과 같이 당업계에 공지되어 있다:

[0260] *주목 - 다음 프로토콜은 본 발명의 화합물에 반응하여 K-Ras 돌연변이 암 세포주의 세포 생존성을 모니터링하는 절차를 설명한다. 다른 RAS 이소형도 이용될 수 있지만 시딩할 세포의 수는 사용된 세포주에 따라 달라질 것이다.*

[0261] 이 세포 검정의 목적은 CellTiter-Glo[®] 2.0 Reagent (Promega)를 사용하여 종말점에 존재하는 ATP의 양을 정량화하여 5-일의 치료 기간에 걸쳐 인간 Ras 암 세포주(예를 들어, NCI-H358 (K-Ras G12C), AsPC-1 (K-Ras G12D), 및 Capan-1 (K-Ras G12V))의 증식에 대한 테스트 화합물의 효과를 결정하는 것이다.

[0262] 세포를 384-웰 검정 플레이트의 40 µL의 성장 배지에 250개의 세포/웰로 시딩하고 37°C에서 5% CO₂의 가습된 분위기에서 밤새 인큐베이션한다. 검정 당일, 테스트 화합물의 10mM 스톱 용액을 먼저 100% DMSO를 갖는 3mM 용액으로 희석한다. 웰(well) 혼합된 화합물 용액(15 µL)을 30 µL의 100% DMSO를 함유하는 다음 웰로 옮기고 9-농도의 3-배 연속 희석이 이루어질 때까지 반복한다(시작 검정 농도 10 µM). 테스트 화합물(132.5 nL)은 세포를 함유하는 검정 플레이트에 직접 분배된다. 플레이트를 300 rpm에서 15초 동안 진탕하고, 원심분리하고, 5% CO₂의 가습된 분위기에서 37°C에서 5일 동안 인큐베이션한다. 5일차에, 검정 플레이트와 그 내용물을 약 30분 동안 실온에서 평형화한다. CellTiter-Glo[®] 2.0 Reagent(25 µL)을 첨가하고, 플레이트 내용물을 회전식 진탕기에서 2분간 혼합한 후, 실온에서 10분간 인큐베이션한다. 발광성은 PerkinElmer Enspire를 사용하여 측정된다. 데이터는 다음과 같이 정규화된다: (샘플 신호/평균 DMSO)*100. 데이터는 4개 매개변수 로지스틱 피팅을 사용하여 피팅된다.

[0263] 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 KRAS^{G12D}와 관련하여 세포 생존력의 더 큰 감소를 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 다른 RAS 돌연변이체 또는 이들의 조합에 비해 세포 생존력의 더 큰 감소를 나타낼 수 있다.

[0264] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것에 비해 더 큰 대사 안정성, 투과성, 또는 용해도, 또는 이들의 조합을 나타낼 수 있다. 본 발명의 화합물은 개선된 산 안정성, 예컨대 모의 위액 안정성 검정을 나타낼 수 있다. 이러한 특성을 측정하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 화합물보다 더 나은 Ras 가교를 나타낼 수 있다. Ras 가교를 측정하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 것과 비교하여 다음 특성 중 임의의 것 또는 이들의 조합과 관련하여 개선을 나타낼 수 있다: 선택성, 효능, 세포 생존력, 대사 안정성, 산 안정성, 가교하는, 투과성, 또는 용해도.

[0265] 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 암은, 예를 들어, 췌장암, 결장직장암, 비-소 세포 폐암, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 갑상선 선암종, 골수이형성 증후군, 또는 평평 세포 폐 암종일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D를 포함한다. 기타 Ras 돌연변이는 본원에 기재된다.

[0266] 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질 관련 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다.

[0267] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 예를 들어, Ras 단백질은 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D이다. 기타 Ras 단백질은 본원에 기재된다. 세포는 암 세포, 예컨대 췌장암 세포, 결장직장암 세포, 비-소 세포 폐암 세포, 급성 골수성 백혈병 세포, 다발성 골수종 세포, 갑상선 선암종 세포, 골수이형성 증후군 세포, 또는 평평 세포 폐 암종 세포일 수 있다. 기타 암 유형은 본원에 기재된다. 세포는 생체내 또는 시험관내

일 수 있다.

[0268] 본 발명의 화합물에 관하여, 하나의 입체이성질체는 또 다른 입체이성질체보다 양호한 억제를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 하나의 회전장애이성질체가 억제를 나타낼 수 있고, 반면에 다른 하나의 회전장애이성질체는 거의 또는 전혀 억제를 나타낼 수 없다.

[0269] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 추가의 항-암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 항-암 요법은 EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제, HER2 억제제, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 추가의 항암 요법은 SHP2 억제제이다. 기타 추가의 항-암 요법은 본원에 기재된다.

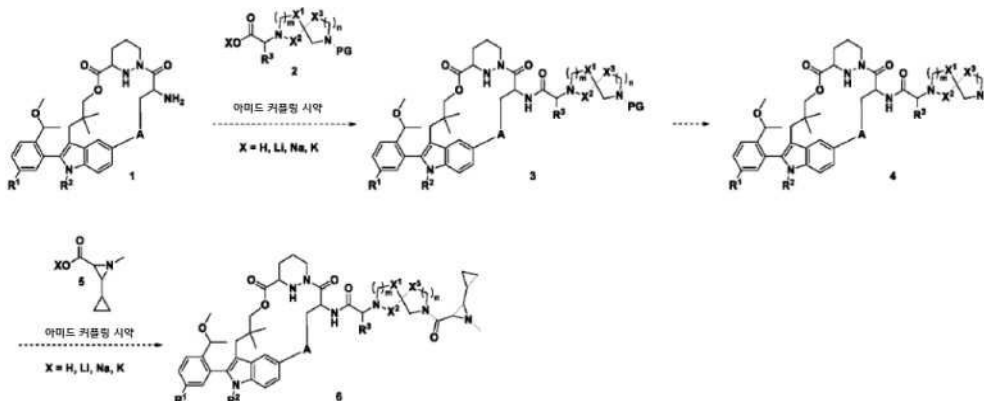
[0270] 합성의 방법

[0271] 본원에 기재된 화합물은 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 만들어질 수 있거나 알려진 유기, 무기, 또는 효소 공정을 이용하여 합성될 수 있다.

[0272] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 숙련자에게 잘 알려진 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 예로써, 본 발명의 화합물은, 합성 유기 화학의 분야에서 알려진 합성 방법, 또는 당업자에 의해 인식된 경우에 그에 관한 변형과 함께, 하기 반응식에서 기재된 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 이들 방법은 비제한적으로 하기 반응식에서 기재된 그들 방법을 포함한다.

[0273] 본원에 표 1의 화합물은 본원에 개시된 방법을 이용하여 제조되었거나 당업자의 지식과 조합된 본원에 개시된 방법을 이용하여 제조되었다. 표 2의 화합물은 본원에 개시된 방법을 이용하여 제조될 수 있거나 당업자의 지식과 조합된 본원에 개시된 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0274] 반응식 1. 아지리딘 함유 거대환의 일반 합성



[0275]

[0276] 반응식 1에서 나타난 경우에, 이러한 유형의 화합물은 표준 아미드 커플링 시약의 존재 하에서 적합한 아민 (1)의 보호된 아민을 함유하는 카복실산 (2)과의 반응에 의해 제조되어 3을 제공하고, 이어서 아민의 탈보호에 의해 4를 생산할 수 있다. 표준 아미드 커플링 시약의 존재 하에서 아지리딘 카복실레이트 (5)의 커플링을 커플링시켜 최종 화합물(6)을 얻는다.

[0277] 약제학적 조성물 및 사용 방법

[0278] 약제학적 조성물 및 투여 방법

[0279] 본 발명이 관련되는 화합물은 Ras 억제제이고, 암의 치료에서 유용하다. 따라서, 본 발명의 일 구현예는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약제학적 조성물, 뿐만 아니라 상기 조성물을 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 사용 방법을 제공한다.

[0280] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약제학적 조성물"은 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 제형화된 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭한다.

[0281] 일부 구현예에서, 화합물은 관련된 집단에 투여된 때 예정된 치료적 효과를 달성할 통계적으로 유의미한 확률을 나타내는 치료적 용법에서 투여에 적합한 단위 용량 양으로 약제학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약

제학적 조성물은, 하기에 순응된 것들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여를 위하여 특별히 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어, 드렌치 (수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들면, 협측, 설하, 및 전신 흡수를 위하여 표적화된 것들, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속된-방출 제형으로서, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여; 예를 들어, 피부, 폐, 또는 구강에 적용되는 크림, 연고, 또는 제어된-방출 패치 또는 스프레이로서 국부 적용; 예를 들어, 폐서리, 크림 또는 발포물로서 질내 또는 직장내; 설하로; 눈으로; 경피적으로; 또는 비강, 폐, 및 기타 점막 표면.

[0282] "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는, 본원에 사용된 경우에, 대상체에서 비독성 및 비-염증성의 특성을 갖는 임의의 불활성 구성성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 분해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 전형적 부형제는, 예를 들어 접착방지제, 산화방지제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (색소), 연화제, 유화제, 충전제 (회석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 방향제, 향료, 활택제 (유동 향상제), 윤활제, 방부제, 인쇄 잉크, 흡착제, 현탁 또는 분산 제제, 감미제, 또는 수화수를 포함한다. 부형제는, 비제한적으로 부틸화된 선택 적으로 치환된 하이드록실톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 선택적으로 치환된 하이드록실프로필 셀룰로스, 선택적으로 치환된 하이드록실프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티 톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미정질 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 전호화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 시트르산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수 크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 자일리톨을 포함한다. 당업자는 부형제로서 유용한 다양한 제제 및 물질에 익숙하다. 예를 들면, 예를 들면, Ansel, 등, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, 등, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005, 참고. 일부 구현예 에서, 조성물은 적어도 2개 상이한 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0283] 본원에 기재된 화합물은, 분명하게 언급되든 아니든, 반대로 명확하게 언급되지 않는 한, 염 형태, 예를 들면, 약제학적으로 허용 가능한 염 형태로 제공 또는 활용될 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 본원 에 사용 경우에, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 기타 등등 없이 인 간 및 기타 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적당하고, 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 본원에 기재된 화합 물의 그들 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염은 Berge 등, *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 및 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl 및 C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008에 기재된다. 염은 본 원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 중 또는 별도로 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 제 자리에서 제조될 수 있다.

[0284] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있도록 이온화가능한 기를 가질 수 있다. 이 들 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 산 부가 염일 수 있거나 염은, 본 발명의 화합물의 산성 형태의 경우에 서, 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 산 또는 염기의 부가 생성물로서 제조된 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조 또는 사용된다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 산 및 염기, 예컨대 산 부가 염을 형성하기 위하여 염산, 황산, 브롬화수소산, 아세트산, 락트산, 시트르산, 또는 타르타르산, 그리고 염기성 염을 형성하기 위하여 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 카 페인, 각종 아민, 및 기타 등등이 당업계에서 잘-알려진다. 적합한 염의 제조 방법은 당업계에서 잘-확립된다.

[0285] 대표적 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이솔페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로 피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페 이트, 헤미술포네이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 2-선택적으로 치환된 하이드록실-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포 이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염, 및 기타 등등을 포함

한다. 대표적 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 기타 등등, 뿐만 아니라 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 그리고 비제한적으로 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민, 및 기타 등등을 포함하는 아민 양이온을 포함한다.

[0286] 본원에 사용된 경우에, 용어 "대상체"는 동물 왕국의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 구현예에서, "대상체"는 임의의 발달 시기에서 인간을 지칭한다. 일부 구현예에서, "대상체"는 인간 환자를 지칭한다. 일부 구현예에서, "대상체"는 비-인간 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들면, 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 또는 돼지)이다. 일부 구현예에서, 대상체는, 비제한적으로, 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 어류 또는 벌레를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 유전자이식 동물, 유전적으로-조작된 동물, 또는 클론일 수 있다.

[0287] 본원에 사용된 경우에, 용어 "투약 형태"는 대상체에 투여를 위하여 화합물의 물리적으로 별개의 단위 (예를 들면, 본 발명의 화합물)를 지칭한다. 각 단위는 화합물의 예정된 정량을 함유한다. 일부 구현예에서, 그러한 정량은 관련한 집단에 투여될 때 원하는 또는 유익한 성과와 상관관계가 있는 것으로 결정된 용량화 용법에 (즉, 치료적 용량화 용법에) 따라 투여에 적합한 단위 투약 양 (또는 이들의 전체 분획)이다. 당업자는 특정한 대상체에 투여된 치료적 조성물 또는 화합물의 총량이 1명 이상의 주치의에 의해 결정되고 다중 투약 형태의 투여를 포함할 수 있다는 것을 인식한다.

[0288] 본원에 사용된 경우에, 용어 "용량화 용법"은 시간의 기간에 의해 전형적으로 분리된, 대상체에 개별적으로 투여되는 (전형적으로 1개 초과) 단위 용량의 한 세트를 지칭한다. 일부 구현예에서, 주어진 치료적 화합물 (예를 들면, 본 발명의 화합물)은, 하나 이상의 용량을 포함할 수 있는, 권장된 용량화 용법을 갖는다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 이들의 각각이 동일한 길이의 시기만큼 서로 분리되는 복수의 용량을 포함하고; 일부 구현예에서, 용량화 용법은 복수의 용량 그리고 개별 용량을 분리시키는 적어도 2개 상이한 시기를 포함한다. 일부 구현예에서, 용량화 용법 내에서 모든 용량은 동일한 단위 용량 양이다. 일부 구현예에서, 용량화 용법 내에서 상이한 용량은 상이한 양이다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 제1 용량 양으로 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 상이한 제2 용량 양으로 하나 이상의 추가의 용량을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 제1 용량 양으로 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 동일한 제2 용량 양으로 하나 이상의 추가의 용량을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 관련한 집단에 걸쳐서 투여될 때 원하는 또는 유익한 성과와 상관관계가 있다 (즉, 치료적 용량화 용법이다).

[0289] "치료적 용법"은 관련한 집단에 걸쳐서 투여가 원하는 또는 유익한 치료적 성과와 상관관계가 있는 용량화 용법을 지칭한다.

[0290] 용어 "치료" (또한 "치료하다" 또는 "치료하기")는, 이의 가장 넓은 의미에서, 특정한 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 증상, 속성, 또는 원인을 부분적으로 또는 완전히 경감시키는, 호전시키는, 완화시키는, 억제시키는, 이의 개시를 지연시키는, 이의 중증도를 감소시키는, 또는 이의 발생을 감소시키는 서브스텐스 (예를 들면, 본 발명의 화합물)의 임의의 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, 그러한 치료는 관련한 질환, 장애 또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체에, 또는 상기 질환, 장애, 또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체의 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 일부 구현예에서, 치료는 관련한 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련한 질환, 장애, 또는 병태로 고통받는 것으로 진단된 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련한 질환, 장애, 또는 병태의 발병의 증가된 위험과 통계적으로 상관관계가 있는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 알려진 대상체의 것일 수 있다.

[0291] 용어 "치료적으로 유효량"은, 치료적 용량화 용법에 따라 질환, 장애, 또는 병태로 고통받거나 이에 취약한 집단에 투여될 때, 상기 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는데 충분한 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료적으로 유효량은 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생 또는 중증도를 감소시키는, 또는 이의 개시를 지연시키는 것이다. 당업자는 용어 "치료적으로 유효량"이 사실상 특정한 개체에서 달성되도록 성공적 치료를 요구하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 치료적으로 유효량은 그러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여될 때 상당한 수의 대상체에서 특정한 원하는 약리학적 반응을 제공하는 그 양일 수 있다. 특정한 대상체가, 사실상, "치료적으로 유효량"에 "난치성"일 수 있다는 것이 구체적으로 이해된다. 일부 구현예에서, 치료적으로 유효량 지칭은 하나 이상의 특이적 조직 (예를 들면, 질환, 장애 또는 병태에 의해 영향받은 조직) 또는 유체 (예를 들면, 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 소변)에서 측정된 경우 양의 지칭일 수 있다. 당업자는, 일부 구현예에서, 치료적으로 유효량이 단일 용량으로 제형화 또는 투여될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부

구현예에서, 치료적으로 유효량은, 예를 들어, 용량화 용법의 부분으로서 복수의 용량으로 제형화 또는 투여될 수 있다.

[0292] 대상체의 치료로서 사용을 위하여, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 또는 수의학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 치료될 대상체, 투여의 모드, 및 원하는 치료의 유형, 예를 들면, 예방, 예방법, 또는 요법에 의존하여, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 이들 파라미터와 조화하는 방식으로 제형화된다. 그러한 기법의 개요는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, (2005); 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick 및 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York에서 찾아질 수 있고, 이들의 각각은 본원에 참고로 편입된다.

[0293] 조성물은 종래 혼합, 과립화, 또는 코팅 방법, 각각에 따라 제조될 수 있고, 본 약제학적 조성물은, 중량 또는 부피 기준으로, 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 조성물, 예컨대 약제학적 조성물의 총 중량의 1-95중량%를 합계하는 양으로 존재할 수 있다.

[0294] 조성물은 관절내, 경구, 비경구 (예를 들면, 정맥내, 근육내), 직장, 피부, 피하, 국소, 경피, 설하, 비강, 질, 방광내, 요도내, 척추강내, 경막외, 귀, 또는 안구 투여에, 또는 주사, 흡입, 또는 코, 비노생식기, 생식기, 또는 구강 점막과의 직접 접촉에 의해 적합한 투약 형태로 제공될 수 있다. 그래서, 약제학적 조성물은, 예를 들면, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 현탁액, 유탁액, 용액, 하이드로겔을 포함하는 겔, 페이스트, 연고, 크림, 고약, 드렌치, 삼투성 전달 장치, 좌약, 관장제, 주사제, 임플란트, 스프레이, 이온삼투 전달에 적합한 제제물, 또는 에어로졸의 형태일 수 있다. 조성물은 종래 약제학적 관행에 따라 제형화될 수 있다.

[0295] 본원에 사용된 경우에, 용어 "투여"는 대상체 또는 시스템에 조성물 (예를 들면, 화합물, 또는 본원에 기재된 경우에 화합물을 포함하는 제제물)의 투여를 지칭한다. 동물 대상체에 (예를 들면, 인간에) 투여는 임의의 적합한 루트에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 기관지 (기관지 점적 포함), 협측, 장, 피간, 동맥내, 피내, 위내, 골수내, 근육내, 비강내, 복강내, 척추강내, 정맥내, 뇌실내, 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국부, 기관 (기관내 점적 포함), 경피, 질, 또는 유리체일 수 있다.

[0296] 제형은 전신 투여 또는 국부 또는 국소 투여에 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 전신 제형은 주사 (예를 들면, 근육내, 정맥내 또는 피하 주사)를 위하여 설계된 것들을 포함하거나 경피, 경점막, 또는 경구 투여를 위하여 제조될 수 있다. 제형은 일반적으로 희석제 뿐만 아니라, 일부 경우에서, 아췌반트, 완충액, 방부제 및 기타 등등을 포함할 것이다. 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 리포솜 조성물 또는 마이크로에멀전으로서 또한 투여될 수 있다.

[0297] 주사의 경우에, 제형은 액체 용액 또는 현탁액으로서 또는 주사에 앞서 액체내 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로서 또는 유탁액으로서 종래 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 및 기타 등등을 포함한다. 그러한 조성물은 비독성 보조 서브스틴스 예컨대 습윤 또는 유탁화 제제, pH 완충 제제, 및 기타 등등, 예컨대, 예를 들어, 나트륨 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 기타 등등의 양을 또한 함유할 수 있다.

[0298] 약물에 대하여 다양한 지속된 방출 시스템은 또한 고안되었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,677를 참고한다.

[0299] 전신 투여는 상대적으로 비침습적 방법 예컨대 좌약의 사용, 경피 패치, 경점막 전달, 및 비강내 투여를 또한 포함할 수 있다. 경구 투여는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 또한 적당하다. 적합한 형태는, 당업계에서 이해되는 바와 같이, 시럽, 캡슐, 및 정제를 포함한다.

[0300] 각 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 본원에 기재된 경우에, 당업계에서 알려지는 다양한 방식으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 병용 요법의 제1 및 제2 제제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 병용 요법의 다른 양식은 본원에 기재된다.

[0301] 개별적으로 또는 별도로 제형화된 제제는 키트로서 함께 패키징될 수 있다. 비-제한 예는, 비제한적으로, 예를 들면, 2개 환제, 환제 및 분말, 바이알내 좌약 및 액체, 2개 국부 크림, 등을 함유하는 키트를 포함한다. 키트는 대상체에 단위 용량의 투여에 일조하는 선택적 구성요소, 예컨대 분말 형태를 재구성하기 위한 바이알, 주사

를 위한 주사기, 맞춤형된 IV 전달 시스템, 흡입기, 등을 포함할 수 있다. 추가적으로, 단위 용량 키트는 조성물의 제조 및 투여를 위한 지침을 함유할 수 있다. 키트는 하나의 대상체를 위한 단일 용도 단위 용량, (일정한 용량에서 또는 요법이 진행함에 따라 개별 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 효력에서 다양할 수 있는) 특정한 대상체에 대하여 여러 용도로서 제작될 수 있거나; 키트는 여러 대상체에 투여에 적합한 다중 용량을 함유할 수 있다 ("블록 패키징"). 키트 구성요소는 카톤, 블리스터 팩, 병, 튜브, 및 기타 등등으로 조립될 수 있다.

[0302] 경구 사용을 위한 제형은 비-독성 약제학적으로 허용 가능한 부형제와의 혼합물에서 활성 구성성분(들)을 함유하는 정제를 포함한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 불활성 회석제 또는 충전제 (예를 들면, 수크로스, 소르비톨, 당, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 감자 전분을 포함하는 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토스, 인산칼슘, 황산칼슘, 또는 인산나트륨); 과립화 및 봉해 제제 (예를 들면, 미세결정성 셀룰로스를 포함하는 셀룰로스 유도체, 감자 전분을 포함하는 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 알기네이트, 또는 알긴산); 결합 제제 (예를 들면, 수크로스, 글루코스, 소르비톨, 아카시아, 알긴산, 알긴산나트륨, 젤라틴, 전분, 전호화 전분, 미세결정성 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 선택적으로 치환된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 폴리에틸렌 글리콜); 및 윤활 제제, 활택제 및 항부착제 (예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 실리카, 수소화된 식물성 오일, 또는 활석)일 수 있다. 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 착색제, 방향 제제, 가소제, 보습제, 완충 제제, 및 기타 등등일 수 있다.

[0303] 2개 이상의 화합물은 정제, 캡슐, 또는 기타 비히클에서 함께 혼합될 수 있거나, 구획될 수 있다. 하나의 예에서, 제1 화합물은 정제의 내부에서 함유되고, 제2 화합물은 외부에 있고, 이로써 제2 화합물의 실질적 부분이 제1 화합물의 방출에 앞서 방출된다.

[0304] 경구 사용을 위한 제형은 저작가능한 정제로서, 또는 활성 구성성분이 불활성 고체 회석제 (예를 들면, 감자 전분, 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린)와 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 구성성분이 물 또는 오일 매체, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 또한 제공될 수 있다. 분말, 과립, 및 펠렛은, 예를 들면, 혼합기, 유동층 기구 또는 분무 건조 장비를 이용하여 종래 방식으로 정제 및 캡슐에서 상기 언급된 구성성분을 이용하여 제조될 수 있다.

[0305] 용해 또는 확산-제어된 방출은 정제, 캡슐, 펠렛, 또는 화합물의 과립 제형의 적합하게 코팅시킴으로써, 또는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적합한 매트릭스에 편입시킴으로써 달성될 수 있다. 제어된 방출 코팅물은 상기 언급된 코팅 서브스틴스들 중 하나 이상 또는, 예를 들면, 셀락, 밀랍, 글리코왁스, 피마자 왁스, 카나우바 왁스, 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세롤 팔미토스테아레이트, 에틸셀룰로스, 아크릴 수지, dl-폴리락트산, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌, 폴리메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 2-선택적으로 치환된 하이드록시메타크릴레이트, 메타크릴레이트 하이드로겔, 1,3 부틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 메타크릴레이트, 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 제어된 방출 매트릭스 제형에서, 매트릭스 물질은, 예를 들면, 수소화된 메틸셀룰로스, 카나우바 왁스 및 스테아릴 알코올, 카보폴 934, 실리콘, 글리세릴 트리스테아레이트, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 또는 할로겐화된 플루오로카본을 또한 포함할 수 있다.

[0306] 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 발명의 조성물이 경구로 투여를 위하여 편입될 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적당히 방향화된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 식용유 예컨대 면실유, 참기름, 코코넛 오일, 땅콩 오일, 뿐만 아니라 엘릭서 및 유사한 약제학적 비히클을 가진 방향화된 유탕액을 포함한다.

[0307] 일반적으로, 인간에 투여된 경우, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 임의의 것의 경구 투약량은 화합물의 성질에 의존할 것이고, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 투약량은, 예를 들어, 1일에 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg, 1일에 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 1일에 약 5 mg 내지 약 500 mg, 1일에 약 100 mg 내지 약 1500 mg, 1일에 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 1일에 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 또는 그안에서 유도가능한 임의의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 투여를 위한 1일 용량 범위는 예를 들어 단일 또는 분할 용량으로 인간 체중 kg당 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg 범위 내에 있을 수 있다. 다른 한편으로는, 일부 경우에, 이러한 한도를 벗어나는 투약량을 사용해야 할 수도 있다.

[0308] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 항증식성 활성을 갖는 추가의 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 투여의 모드에 의존하여, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 손쉬운 전달을 허용하기에 적합한 조성물로

제형화될 것이다. 병용 요법의 각 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에서 알려지는 다양한 방식으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 병용 요법의 제1 및 제2 제제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 제1 및 제2 제제는 제제의 동시 또는 거의 동시 투여를 위하여 함께 제형화된다.

[0309] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물이 제형화될 수 있고 병용 요법에서 이용될 수 있다는 것, 즉, 화합물 및 약제학적 조성물이 하나 이상의 기타 원하는 치료학 또는 의학적 절차로 제형화될 수 있거나 이와 동시에, 이전에, 또는 이후에 투여될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 조합 용법에서 이용하기 위한 요법 (치료학 또는 절차)의 특정한 조합은 원하는 치료학 또는 절차의 달성되고자 하는 원하는 치료적 효과와의 양립성을 고려할 것이다. 이용된 요법이 동일한 장애에 대하여 원하는 효과를 달성할 수 있다는 것, 또는 이들이 상이한 효과 (예를 들면, 임의의 부작용의 제어)를 달성할 수 있다는 것이 또한 인식될 것이다.

[0310] 병용 요법에서 각 약물의 투여는, 본원에 기재된 경우에, 독립적으로, 1일 내지 1년 동안 날마다 1 내지 4회일 수 있고, 심지어 대상체의 평생 동안일 수 있다. 만성, 장기 투여가 지시될 수 있다.

[0311] 사용 방법

[0312] 일부 구현예에서, 본 발명은 Ras 돌연변이체로 인한 이상 Ras 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애의 치료 방법을 개시한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0313] 따라서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암, 비-소 세포 폐암, 소-세포 폐암, 췌장암, 충수암, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 소장암, 팽대부암, 생식 세포암, 자궁경부암, 미지 1차 기원의 암, 자궁내막암, 식도위암, GI 신경내분비암, 난소암, 성상 기질 종양 암, 간담도암, 또는 방광암이다. 일부 구현예에서, 암은 충수, 자궁내막 또는 흑색종이다. 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질 관련 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다.

[0314] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 본원에 제공된 방법은 종양 예컨대 폐, 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종, 등을 포함하는 매우 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 더욱 특히, 화합물 또는 이의 염, 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암은, 비제한적으로, 종양 유형 예컨대 성상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선, 및 갑상선 암종 및 육종을 포함한다. 기타 암은, 예를 들어:

[0315] 심장, 예를 들어: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종, 및 기형종;

[0316] 폐, 예를 들어: 기관지형성 암종 (평평 세포, 미분화된 소세포, 미분화된 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 과오종, 중피종;

[0317] 위장, 예를 들어: 식도 (평평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관샘암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 용모 선종, 과오종, 평활근종);

[0318] 비뇨생식기관, 예를 들어: 신장 (선암종, 윌름스 종양 (신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (평평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정액종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모 막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종);

[0319] 간, 예를 들어: 간암 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종;

[0320] 담도, 예를 들어: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종;

[0321] 골, 예를 들어: 골형성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 골양 골종, 및 거대 세포 종양;

[0322] 신경계, 예를 들어: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 기형 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종

증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경아교종, 뇌실막종, 배아세포종 (송과체종), 다형 교모세포종, 희소돌기 신경교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 제1형 신경섬유종증, 수막종, 신경교종, 육종);

[0323] 부인과, 예를 들어: 자궁 (자궁내막 암종, 자궁 암종, 자궁 체부 자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 종양전 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종 (장액성 낭선암, 점액성 낭선암, 미분류 암종), 과립막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 생식이상종, 악성 기형종), 외음부 (평평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 평평 세포 암종, 보트로이드 육종 (난관 횡문근육종), 나팔관 (암종);

[0324] 혈액학적, 예를 들어: 혈액 (골수양 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환 (예를 들면, 골수섬유증 및 골수증식성 신생물), 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨 병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종);

[0325] 피부, 예를 들어: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 평평 세포 암종, 카포시 육종, 두더지 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및

[0326] 부신, 예를 들어: 신경모세포종을 포함한다.

[0327] 일부 구현예에서, Ras 단백질은 야생형 (Ras^{WT})이다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Ras^{WT} (예를 들면, K- Ras^{WT} , H- Ras^{WT} 또는 N- Ras^{WT})를 포함하는 암을 갖는 환자의 치료 방법에서 이용된다. 일부 구현예에서, Ras 단백질은 Ras 증폭 (예를 들면, K- Ras^{amp})이다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Ras^{amp} (K- Ras^{amp} , H- Ras^{amp} 또는 N- Ras^{amp})를 포함하는 암을 갖는 환자의 치료 방법에서 이용된다. 일부 구현예에서, 암은 Ras 돌연변이, 예컨대 본원에 기재된 Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이는

[0328] (a) 하기 K-Ras 돌연변이체: G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, 또는 G13V, 및 이들의 조합;

[0329] (b) 하기 H-Ras 돌연변이체: Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, 또는 G12R, 및 이들의 조합; 및

[0330] (c) 하기 N-Ras 돌연변이체: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, 또는 A59T, 및 이들의 조합;

[0331] 또는 전술한 것 중 임의의 것의 조합. 일부 구현예에서, 화합물은 K-Ras G12C 및 K-Ras G12D 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 K-Ras G12D 및 K-Ras G13D 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 K-Ras G12V 및 K-Ras G12S 둘 다를 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가의 Ras 돌연변이(예를 들어, K, H 또는 N- Ras^{WT} 및 K-Ras G12D)에 더하여 Ras^{WT} 를 억제한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가의 Ras 돌연변이(예를 들어, K-, H- 또는 N- Ras^{amp} 및 K-Ras G12D)에 더하여 Ras^{amp} 를 억제한다.

[0332] Ras 돌연변이의 검출 방법은 당업계에서 알려진다. 그러한 수단은, 예를 들면, TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAClamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas; 및 TheraScreen Pyro를 포함하여, 이 전체가 참고로 본원에 편입된, Domagala, 등, Pol J Pathol 3: 145-164 (2012)에 기재된 경우에, 직접 서열분석, 및 (CE-IVD 마크가 있는) 고-감도 진단 검정의 활용을, 비제한적으로, 포함한다. 또한, 예를 들면, WO 2020/106640, 참고.

[0333] 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12D를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12D를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12D를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고 Ras 돌연변이는 N-Ras 돌연변이, 예컨대 N-Ras G12D를 포함한다. 이미 특정되지 않는다면 상술의 임의의 것에서, 화합물은 Ras^{WT} (예를 들면, K-, H- 또는 N- Ras^{WT}) 또는 Ras^{amp} (예를 들면, K-, H- 또는 N- Ras^{amp})를 또한 억제시킬 수 있다.

[0334] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 세포에서 하나 초과와 Ras 단백질 유형을 억제할 수 있다.

[0335] RAF-Ras 결합의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 세포는 암 세포일 수 있다. 암 세포는 본원에 기재된 암들 중 임의의 유형일 수 있다. 세포는 생체내 또는 시험관내일 수 있다.

[0336] 병용 요법

[0337] 본 발명의 방법은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제)과 조합하여 사용된 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제) 중 하나 이상의 투약량은 단독으로 투여될 때 표준 투약량으로부터 감소될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약물 조합 및 순열로부터 실증적으로 결정될 수 있거나 등각선 분석 (예를 들면, Black 등, *Neurology* 65:S3-S6 (2005))에 의해 추론될 수 있다.

[0338] 본 발명의 화합물은 상기 추가의 요법들 중 하나 이상 전에, 후에, 또는 동시에 투여될 수 있다. 조합된 경우, 본 발명의 화합물의 투약량 및 하나 이상의 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제)의 투약량은 치료적 효과 (예를 들면, 상승작용적 또는 부가 치료적 효과)를 제공한다. 본 발명의 화합물 및 추가의 요법, 예컨대 항암제는 함께, 예컨대 단일성 약제학적 조성물에서, 또는 별도로 투여될 수 있고, 별도로 투여된 경우, 이것은 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 그러한 순차적 투여는 시간상 가깝거나 멀 수 있다.

[0339] 일부 구현예에서, 추가의 요법은 부작용 제한 제제 (예를 들면, 치료의 부작용의 발생 또는 중증도를 약화시키기 위한 제제)의 투여이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 메스꺼움을 치료하는 치료제와 결합하여 또한 사용될 수 있다. 메스꺼움을 치료하는데 사용될 수 있는 제제의 예는 드로나비놀, 그라니세트론, 메토클로프라미드, 온단세트론, 및 프로클로르페라진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0340] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 비-약물 치료 (예를 들면, 수술 또는 방사선 요법)를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 치료제 (예를 들면, 항-혈관형성 제제, 신호 전달 억제제, 항증식성 제제, 해당작용 억제제, 또는 자가포식 억제제인 화합물 또는 생물제)를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 비-약물 치료 (예를 들면, 수술 또는 방사선 요법) 및 치료제 (예를 들면, 항-혈관형성 제제, 신호 전달 억제제, 항증식성 제제, 해당작용 억제제, 또는 자가포식 억제제인 화합물 또는 생물제)를 포함한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 2개 치료제를 포함한다. 더욱 다른 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 3개 치료제를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 4개 이상 치료제를 포함한다.

[0341] 이 병용 요법 섹션에서, 명시적으로 언급되었는지 여부에 관계없이, 모든 참고문헌은 기재된 제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체에 대해 참조로 포함된다.

[0342] 비-약물 요법

[0343] 비-약물 치료의 예는, 비제한적으로, 방사선 요법, 냉동요법, 온열요법, 수술 (예를 들면, 종양 조직의 외과적 절제), 및 T 세포 입양 전이 (ACT) 요법을 포함한다.

[0344] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 수술 후 아췌반트 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 수술에 앞서 네오-아췌반트 요법으로서 사용될 수 있다.

[0345] 방사선 요법은 대상체 (예를 들면, 포유동물 (예를 들면, 인간))에서 초증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는데 또는 비정상 세포 성장을 억제시키는데 사용될 수 있다. 방사선 요법을 투여하기 위한 기법은 당업계에서 알려진 것이다. 방사선 요법은, 제한 없이, 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 임플란트 방사선, 정위 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법, 및 영구 또는 임시 간질 브라키 요법을 포함하는 몇몇 방법들 중 하나, 또는 방법들의 조합을 통해서 투여될 수 있다. 용어 "브라키 요법"은, 본원에 사용된 경우에, 종양 또는 기타 증식성 조직 질환 부위에서 또는 근처에서 신체에 삽입된 공간적으로 국한된 방사성 물질에 의해 전달된 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는, 제한 없이, 방사성 동위원소 (예를 들면, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에 노출을 포함하기 위한 것이다. 본 발명의 세포 컨디셔너로서 사용에 적합한 방사선원은 양쪽 고체 및 액체를 포함한다. 비-제한 예의 방식으로써, 방사선원은 방사성핵종, 예컨대 고체원으로서 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체원으로서 I-125, 또는 광자, 베타 입자,

감마 선, 또는 기타 치료적 광선을 방출하는 기타 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들면, I-125 또는 I-131의 용액으로 만들어진 유체일 수 있거나, 방사성 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대 Au-198, 또는 Y-90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 이용하여 생산될 수 있다. 더욱이, 방사성핵종(들)은 겔 또는 방사성 미소 구체로 구현될 수 있다.

[0346] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 비정상 세포를 상기 세포의 성장 억제 또는 사멸의 목적을 위하여 방사선을 이용한 치료에 더욱 민감하게 만들 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로, 그 양이 방사선을 이용한 치료에 비정상 세포를 감각시키는데 효과적인, 본 발명의 화합물의 양을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 방사선을 이용한 치료에 포유동물에서의 비정상 세포를 감각시키는 방법에 관한 것이다. 본 방법에서 화합물의 양은 본원에 기재된 상기 화합물의 유효량을 확정하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법 후 아쥬반트 요법으로서 또는 방사선 요법에 앞서 네오-아쥬반트 요법으로서 사용될 수 있다.

[0347] 일부 구현예에서, 비-약물 치료는 T 세포 입양 전이 (ACT) 요법이다. 일부 구현예에서, T 세포는 활성화된 T 세포이다. T 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현시키기 위해 변형될 수 있다. CAR 변형된 T (CAR-T) 세포는 당업계에서 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, CAR-T 세포는 T 세포에 CAR을 인코딩하는 적합한 발현 벡터를 도입함으로써 생성될 수 있다. T 세포의 확장 및 유전적 변형에 앞서, T 세포의 공급원은 대상체로부터 획득된다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염의 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양을 포함하는 다수의 공급원으로부터 획득될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 당업계에서 이용가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 바람직한 단백질 (예를 들면, CAR)을 발현시키기 위해 T 세포의 유전적 변형 이전 또는 이후든, T 세포는, 예를 들어, 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 7,572,631; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 및 6,867,041에 기재된 경우에 방법을 일반적으로 이용하여 활성화 및 확장될 수 있다.

[0348] 치료제

[0349] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 사용된 화합물일 수 있다. 본 발명의 화합물은 제2, 제3, 또는 제4 치료제 또는 그 초과와 조합될 수 있다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비-약물 요법과 함께 하나 이상의 치료제와 조합될 수 있다.

[0350] 예를 들어, 치료제는 스테로이드일 수 있다. 스테로이드는 당업계에서 알려져 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 스테로이드를 포함한다. 적합한 스테로이드는, 비제한적으로, 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티마졸, 데플라자코르트, 데소니드, 데속시메타손, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코톨론, 디푸프레드네이트, 에녹솔론, 플루자코르트, 피우클로로니드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니텐 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 하이드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리벡솔론, 텍소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 헥사세토니드, 및 이들의 염 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0351] 본 발명의 화합물과 병용 요법에서 사용될 수 있는 치료제의 추가 예는 하기 특허: 미국 특허 번호 6,258,812, 6,630,500, 6,515,004, 6,713,485, 5,521,184, 5,770,599, 5,747,498, 5,990,141, 6,235,764, 및 8,623,885, 및 국제 특허 출원 W001/37820, W001/32651, W002/68406, W002/66470, W002/55501, W004/05279, W004/07481, W004/07458, W004/09784, W002/59110, W099/45009, W000/59509, W099/61422, W000/12089, 및 W000/02871에 기재된 화합물을 포함한다.

[0352] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 사용된 생물제 (예를 들면, 사이토카인 (예를 들면, 인터페론 또는 인터류킨 예컨대 IL-2))일 수 있다. 생물제는 당업계에서 알려져 있다. 일부 구현예에서, 생물제는 표적을 효능화시켜 항-암 반응을 자극시키거나 암에 중요한 항원을 길항시키는 면역글로불린-기반된 생물제, 예를 들면, 단클론성 항체 (예를 들면, 인간화된 항체, 완전히 인간 항체, Fc 융합 단백질, 또는 이들의 기능적 단편)이다. 항체-약물 접합체가 또한 포함된다.

- [0353] 치료제는 T-세포 관문 억제제일 수 있다. 이러한 관문 억제제는 당업계에 알려져 있다. 일 구현예에서, 관문 억제제는 억제성 항체 (예를 들면, 단일특이적 항체 예컨대 단클론성 항체)이다. 항체는, 예를 들면, 인간화된 또는 완전히 인간일 수 있다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 융합 단백질, 예를 들면, Fc-수용체 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 관문 단백질과 상호작용하는 제제, 예컨대 항체이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 관문 단백질의 리간드와 상호작용하는 제제, 예컨대 항체이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 CTLA-4 (예를 들면, 항-CTLA-4 항체 또는 융합 단백질)의 억제제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 PD-L1의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 PD-L2 (예를 들면, PD-L2/Ig 융합 단백질)의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 Fc 융합 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드, 또는 이들의 조합의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 펌프롤리주맵, 니볼루맵, PDR001 (NVS), REGN2810 (Sanofi/Regeneron), PD-L1 항체 예컨대, 예를 들면, 아벨루맵, 두르발루맵, 아테졸리주맵, 피딜리주맵, JNJ-63723283 (JNJ), BGB-A317 (BeiGene & Celgene), 또는, 제한 없이, 이필리무맵, 트레멜리무맵, 니볼루맵, 펌프롤리주맵, AMP224, AMP514/MEDI0680, BMS936559, MEDI4736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016, IMP321, 티리루맵, IPH2101, 1-7F9, 및 KW-6002를 포함하는, Preusser, M. 등. (2015) Nat. Rev. Neurol.에 개시된 관문 억제제이다.
- [0354] 치료제는 항-TIGIT 항체, 예컨대 MBSA43, BMS-986207, MK-7684, COM902, AB154, MTIG7192A, 또는 OMP-313M32 (에티길리맵)일 수 있다. 기타 항-TIGIT 항체는 당업계에 알려져 있다.
- [0355] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상을 치료하는 제제 (예를 들면, 세포독성 제제, 비-펩타이드 소 분자, 또는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 유용한 기타 화합물, 집합적으로, "항암제")일 수 있다. 항암제는, 예를 들면, 화학치료제 또는 표적화된 요법 제제일 수 있다. 이러한 제제는 당업계에 알려져 있다.
- [0356] 항암제는 유사분열 억제제, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 알킬화 제제, 대사 억제제, 염산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 빈카 알칼로이드, 에피도도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포이소머라제 억제제, 인터페론, 백금 배위 복합체, 안트라센디온 치환된 요소, 메틸 하이드라진 유도체, 부신피질 억압제, 부신피질 스테로이드, 프로게스틴, 에스트로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 항안드로겐, 및 성선자극호르몬-방출 호르몬 유사체를 포함한다. 추가 항암제는 류코보린 (LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀, 및 도세탁셀을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 2개 이상의 항암제를 포함한다. 2개 이상의 항암제는 조합으로 투여되도록 또는 별도로 투여되도록 각테일에서 사용될 수 있다. 조합 항암제의 적합한 용량화 용법은 당업계에서 알려지고, 예를 들어, Saltz 등, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999), 및 Douillard 등, *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000)에 기재된다.
- [0357] 항암제의 기타 비-제한 예는 Gleevec® (이마티닙 메실레이트); Kyprolis® (카르필조밍); Velcade® (보르테조밍); Casodex (비칼루타미드); Iressa® (제피티닙); 알킬화 제제 예컨대 티오테파 및 사이클로스포스파미드; 알킬 술포네이트 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 그리고 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸렌로멜라민을 포함하는 메틸아멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토포신(특히 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴 A; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들면, 칼리케아미신, 예컨대 칼리케아미신 감마1 및 칼리케아미신 오메가1 (예를 들면, Agnew, *Chem. Int'l. Ed Engl.* 33:183-186 (1994) 참고); 다이네미신 예컨대 다이네미신 A; 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 발색단백질 에네디인 항생물질 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조- 5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신 (독소루비신), 모르폴리노-독소루비

신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 테옥시독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르보푸르, 사이타라빈, 디테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항- 부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 테포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론 예컨대 에포틸론 B; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라죽산; 리죽신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 예컨대 T- 2 독신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안퀴딘; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, Taxol® (파클리탁셀), Abraxane® (파클리탁셀의 크로모포-없는, 알부민-조작된 나노입자 제형), 및 Taxotere® (독세탁셀); 클로란부실; 타목시펜 (Nolvadex™); 할록시펜; 아로마타제 억제제 4(5)-이미다졸; 4-하이드록시타목시펜; 트리옥시펜; 케옥시펜; LY 117018; 오나프리스톤; 토레미펜 (Fareston®); 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 고세렐린; 클로람부실; Gemzar® 젬시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 백금 배위 복합체 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; Navelbine® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 이리노테칸 (예를 들면, CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈 (예를 들면, Xeloda®); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0358]

항암제의 추가의 비-제한 예는 트라스투주맵 (Herceptin®), 베바시주맵 (Avastin®), 세룩시맵 (Erbix®), 리툽시맵 (Rituxan®), Taxol®, Arimidex®, ABVD, 아비신, 아바코보맵, 아크리딘 카복사미드, 아데카투무맵, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신, 알파라딘, 알보시딕, 3-아미노피리딘-2-카복살데하이드 티오세미카르바존, 아모나피드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항종양제 (예를 들면, 세포-주기 비특이적 항신생물성 제제, 및 본원에 기재된 기타 항신생물제), 항종양원성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스타리신, 브리오스타틴, 부티오닌 술폰시딘, CBV (화학요법), 칼리쿨린, 디클로로아세트산, 디스코더몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에리블린, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 용법, IT-101, 이맥손, 이미퀴모드, 인돌로카르바졸, 이로폴벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토줄로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포, 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포르아미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루린, ZD6126, 및 조수퀴다르를 포함한다.

[0359]

항암제의 추가 비-제한 예는 자연 산물 예컨대 빈카 알칼로이드 (예를 들면, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈), 에피디포도필로톡신 (예를 들면, 에토포시드 및 테니포시드), 항생제 (예를 들면, 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 다우노루비신, 및 이다루비신), 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신), 미토마이신, 효소 (예를 들면, L-아스파라긴을 전신적으로 대사하고 그들의 자체 아스파라긴을 합성하는 능력을 갖지 않는 세포를 박탈하는 L-아스파라기나아제), 항혈소판 제제, 항증식성/항유사분열성 알킬화 제제 예컨대 질소 머스타드 (예를 들면, 메클로레타민, 사이클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란, 및 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를 들면, 헥사아메틸멜라민 및 티오테파), CDK 억제제 (예를 들면, CDK4/6 억제제 예컨대 아베마시클립, 리보시클립, 팔보시클립; 셀리시클립, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, 디나시클립, P27-00, AT-7519, RGB286638, 및 SCH727965), 알킬 술포네이트 (예를 들면, 부술폰), 니트로소우레아 (예를 들면, 카르무스틴 (BCNU) 및 유사체, 및 스트렙토조신), 트라젠-다카르바지딘 (DTIC), 항증식성/항유사분열 항대사물질 예컨대 엽산 유사체, 피리미딘 유사체 (예를 들면, 플루오로우라실, 플록수리딘, 및 사이타라빈), 퓨린 유사체 및 관련된 억제제 (예를 들면, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴, 및 2-클로로테옥시아데노신), 아로

마타제 억제제 (예를 들면, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 및 레트로졸), 및 백금 배위 복합체 (예를 들면, 시스플라틴 및 카보플라틴), 프로카르바진, 하이드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제 (예를 들면, 트리코스타틴, 나트륨 부티레이트, 아피시단, 수베로일 아닐리드 하이드로암산, 보리노스타트, 벨리노스타트, LBH 589, 로미렙신, ACY-1215, 및 파노비노스타트), mTOR 억제제 (예를 들면, 비스투저팁, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다포롤리무스, 및 시롤리무스), KSP(Eg5) 억제제 (예를 들면, Array 520), DNA 결합 제제 (예를 들면, Zalypsis®), PI3K 억제제 예컨대 PI3K 델타 억제제 (예를 들면, GS-1101 및 TGR-1202), PI3K 델타 및 감마 억제제 (예를 들면, CAL-130), 코판리십, 알렐리십 및 이렐랄리십; 다중-키나제 억제제 (예를 들면, TG02 및 소라페닙), 호르몬 (예를 들면, 에스트로겐) 및 호르몬 효능제 예컨대 황체형성호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 효능제 (예를 들면, 고세렐린, 류프롤리드 및 트립토텔린), BAF-중화 항체 (예를 들면, LY2127399), IKK 억제제, p38MAPK 억제제, 항-IL-6 (예를 들면, CNT0328), 텔로머라제 억제제 (예를 들면, GRN 163L), 오로라 키나제 억제제 (예를 들면, MLN8237), 세포 표면 단클론성 항체 (예를 들면, 항-CD38 (HUMAX-CD38), 항-CSI (예를 들면, 엘로투주맙), HSP90 억제제 (예를 들면, 17 AAG 및 KOS 953), P13K / Akt 억제제 (예를 들면, 페리포신), Akt 억제제 (예를 들면, GSK-2141795), PKC 억제제 (예를 들면, 엔자스타우린), FTI (예를 들면, Zarnestra™), 항-CD138 (예를 들면, BT062), Torc1/2 특이적 키나제 억제제 (예를 들면, INK128), ER/UPR 표적화 제제 (예를 들면, MKC-3946), cFMS 억제제 (예를 들면, ARRY-382), JAK1/2 억제제 (예를 들면, CYT387), PARP 억제제 (예를 들면, 올라파립 및 벨리파립 (ABT-888)), 및 BCL-2 길항제를 포함한다.

[0360] 일부 구현예에서, 항암제는 메클로레타민, 캄프토텐신, 이포스파미드, 타목시펜, 알록시펜, 켄시타빈, Navelbine®, 소라페닙, 또는 상술의 임의의 유사체 또는 유도체 변이체로부터 선택된다.

[0361] 일부 구현예에서, 항암제는 HER2 억제제이다. HER2 억제제는 당업계에 알려져 있다. HER2 억제제의 비-제한 예는 단클론성 항체 예컨대 트라스투주맙 (Herceptin®) 및 퍼투주맙 (Perjeta®); 소 분자 티로신 키나제 억제제 예컨대 제피티닙 (Iressa®), 에를로티닙 (Tarceva®), 필리티닙, CP-654577, CP-724714, 카네티닙 (CI 1033), HKI-272, 라파티닙 (GW-572016; Tykerb®), PKI-166, AEE788, BMS-599626, HKI-357, BIBW 2992, ARRY-334543, 및 JNJ-26483327을 포함한다.

[0362] 일부 구현예에서, 항암제는 ALK 억제제이다. ALK 억제제는 당업계에 알려져 있다. ALK 억제제의 비-제한 예는 세리티닙, TAE-684 (NVP-TAE694), PF02341066 (크리조티닙 또는 1066), 알렉티닙; 브리가티닙; 엔트렉티닙; 엔사르티닙 (X-396); 로를라티닙; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005, 및 AP26113을 포함한다. ALK 키나제 억제제의 추가의 예는 WO05016894의 실시예 3-39에 기재된다.

[0363] 일부 구현예에서, 항암제는 수용체 티로신 키나제(RTK)/성장 인자 수용체의 하류 구성원의 억제제(예를 들어, SHP2 억제제 (예를 들어, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB-3068, JAB-3312, RLY-1971, ERAS-601, SH3809, PF-07284892, 또는 BBP-398, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체), SOS1 억제제 (예를 들어, BI-1701963, BI-3406, SDR5, BAY-293 또는 RMC-5845, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체)), Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, 또는 mTOR 억제제 (예를 들어, mTORC1 억제제 또는 mTORC2 억제제)이다. 일부 구현예에서, 항암제는 JAB-3312이다.

[0364] 일부 구현예에서, 항암제는 SOS1 억제제이다. SOS1 억제제는 당업계에 알려져 있다. 일부 구현예에서, SOS1 억제제는 WO 2022146698, WO 2022081912, WO 2022058344, WO 2022026465, WO 2022017519, WO 2021173524, WO 2021130731, WO 2021127429, WO 2021092115, WO 2021105960, WO 2021074227, WO 2020180768, WO 2020180770, WO 2020173935, WO 2020146470, WO 2019201848, WO 2019122129, WO 2018172250, 및 WO 2018115380에 개시된 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 K-Ras G12D 암을 치료하기 위해 SOS1 억제제와 조합하여 사용된다.

[0365] 일부 구현예에서, 항암제는 추가의 Ras 억제제 또는 Ras 백신, 또는 Ras의 종양원성 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키도록 고안된 또 다른 치료적 양상이다. 이러한 제제는 당업계에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 항암제는 추가의 Ras 억제제이다. 일부 구현예에서, Ras 억제제는 활성 상태 또는 GTP 결합 상태의 Ras를 표적으로 한다. 일부 구현예에서, Ras 억제제는 불활성 상태 또는 GDP 결합 상태의 Ras를 표적으로 한다. 일부 구현예에서, Ras 억제제는 K-Ras G12C의 억제제, 예컨대 AMG 510 (소토라십), MRTX1257, MRTX849 (아다그라십), JNJ-74699157, LY3499446, ARS-1620, ARS-853, BPI-421286, LY3537982, JDQ443, AZ4625, JAB-21822,

JAB-21000, IBI351, ERAS-3490, RMC-6291 또는 GDC-6036, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, Ras 억제제는 K-Ras G12D의 억제제, 예컨대 MRTX1133 또는 JAB-22000, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, Ras 억제제는 K-Ras G12V 억제제, 예컨대 JAB-23000, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, Ras 억제제는 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 하기에 개시된 Ras(ON) 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체로부터 선택된다: WO 2021091982, WO 2021091967, WO 2021091956 및 WO 2020132597. Ras 억제제의 다른 예는 다음과 같이 당업계에 공지되어 있으며, 이는 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함된다: WO 20220133038, WO 2022133345, WO 2022132200, WO 2022119748, WO 2022109485, WO 2022109487, WO 2022066805, WO 2021190467, WO 2021185233, WO 2021180181, WO 2021175199, WO 2021173923, WO 2021169990, WO 2021169963, WO 2021168193, WO 2021158071, WO 2021155716, WO 2021152149, WO 2021150613, WO 2021147967, WO 2021147965, WO 2021143693, WO 2021142252, WO 2021141628, WO 2021139748, WO 2021139678, WO 2021129824, WO 2021129820, WO 2021127404, WO 2021126816, WO 2021126799, WO 2021124222, WO 2021121371, WO 2021121367, WO 2021121330, WO 2020050890, WO 2020047192, WO 2020035031, WO 2020028706, WO 2019241157, WO 2019232419, WO 2019217691, WO 2019217307, WO 2019215203, WO 2019213526, WO 2019213516, WO 2019155399, WO 2019150305, WO 2019110751, WO 2019099524, WO 2019051291, WO 2018218070, WO 2018217651, WO 2018218071, WO 2018218069, WO 2018206539, WO 2018143315, WO 2018140600, WO 2018140599, WO 2018140598, WO 2018140514, WO 2018140513, WO 2018140512, WO 2018119183, WO 2018112420, WO 2018068017, WO 2018064510, WO 2017201161, WO 2017172979, WO 2017100546, WO 2017087528, WO 2017058807, WO 2017058805, WO 2017058728, WO 2017058902, WO 2017058792, WO 2017058768, WO 2017058915, WO 2017015562, WO 2016168540, WO 2016164675, WO 2016049568, WO 2016049524, WO 2015054572, WO 2014152588, WO 2014143659, 및 WO 2013155223, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체.

[0366] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료제는 MAP 키나제 (MAPK) 경로의 억제제 (또는 "MAPK 억제제")이다. 이러한 제제는 당업계에 알려져 있다. MAPK 억제제는, 비제한적으로, Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784에 기재된 하나 이상의 MAPK 억제제를 포함한다. 예를 들어, MAPK 억제제는 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, LEraFAON (NeoPharm), ISIS 5132; 베무라페닙, 피마세르티프, TAK733, R04987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; 레파메티닙 (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); R05126766 (Roche, PLoS One. 2014 Nov 25;9(11)에 기재됨); 및 GSK1120212 (또는 JTP-74057, Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989-1000에 기재됨) 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. MAPK 억제제는 PLX8394, LXH254, GDC-5573, 또는 LY3009120일 수 있다.

[0367] 일부 구현예에서, 항암제는 RAS-RAF-ERK 또는 PI3K-AKT-TOR 또는 PI3K-AKT 신호전달 경로의 붕괴제 또는 억제제이다. 이러한 제제는 당업계에 알려져 있다. PI3K/AKT 억제제는, 비제한적으로, Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784에 기재된 하나 이상의 PI3K/AKT 억제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, PI3K/AKT 억제제는 NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0368] 일부 구현예에서, 항암제는 PD-1 또는 PD-L1 길항제이다. 이러한 제제는 당업계에 알려져 있다.

[0369] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 ALK 억제제, HER2 억제제, EGFR 억제제, IGF-1R 억제제, MEK 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, TOR 억제제, MCL-1 억제제, BCL-2 억제제, SHP2 억제제, 프로테아솜 억제제, 및 면역 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 FGFR 억제제, PARP 억제제, BET 억제제, PRMT5i 억제제, MAT2A 억제제, VEGF 억제제, 및 HDAC 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료제는 범-RTK 억제제, 예컨대 아파티닙일 수 있다.

[0370] IGF-1R 억제제는 당업계에 알려져 있고, 린시티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0371] EGFR 억제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, 소 분자 길항제, 항체 억제제, 또는 특이적 안티센스 뉴클레오타이드 또는 siRNA를 포함한다. EGFR의 유용한 항체 억제제는 세톡시맵 (Erbix®), 파니투무맵 (Vectibix®), 잘루투무맵, 니모투주맵, 및 마투주맵을 포함한다. 추가 항체-기반된 EGFR 억제제는 이의 자연 리간드에

의해 EGFR 활성화를 부분적으로 또는 완전히 차단시킬 수 있는 임의의 항-EGFR 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 항체-기반된 EGFR 억제제의 비-제한 예는 Modjtahedi 등, Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto 등, Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein 등, Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318; Huang 등, 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; 및 Yang 등, Cancer Res. 1999, 59:1236-1243에 기재된 것들을 포함한다. EGFR 억제제는 단클론성 항체 Mab E7.6.3 (Yang, 1999 상동), 또는 Mab C225 (ATCC Accession No. HB-8508), 또는 이들의 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항체 단편일 수 있다.

[0372] EGFR의 소 분자 길항제는 제피티닙 (Iressa®), 에를로티닙 (Tarceva®), 및 티카티닙 (TykerB®)을 포함한다. 예를 들면, Yan 등, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8; 및 Paez 등, EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500, 참고. 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 오시머티닙 (Tagrisso®)이다. 소 분자 EGFR 억제제의 추가 비-제한 예는 하기 특허 공보에 기재된 EGFR 억제제들 중 임의의 것, 및 상기 EGFR 억제제의 모든 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; 미국 특허 번호 5,747,498; WO96/30347; EP 0787772; WO97/30034; WO97/30044; WO97/38994; WO97/49688; EP 837063; WO98/02434; WO97/38983; WO95/19774; WO95/19970; WO97/13771; WO98/02437; WO98/02438; WO97/32881; DE 19629652; WO98/33798; WO97/32880; WO97/32880; EP 682027; WO97/02266; WO97/27199; WO98/07726; WO97/34895; WO96/31510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; 미국 특허 번호 5,789,427; 미국 특허 번호 5,650,415; 미국 특허 번호 5,656,643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; 및 WO92/20642. 소 분자 EGFR 억제제의 추가의 비-제한 예는 Traxler 등, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625에 기재된 EGFR 억제제들 중 임의의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 ERBB 억제제이다. 인간에서, ERBB 패밀리는 HER1 (EGFR, ERBB1), HER2 (NEU, ERBB2), HER3 (ERBB3), 및 HER (ERBB4)을 함유한다.

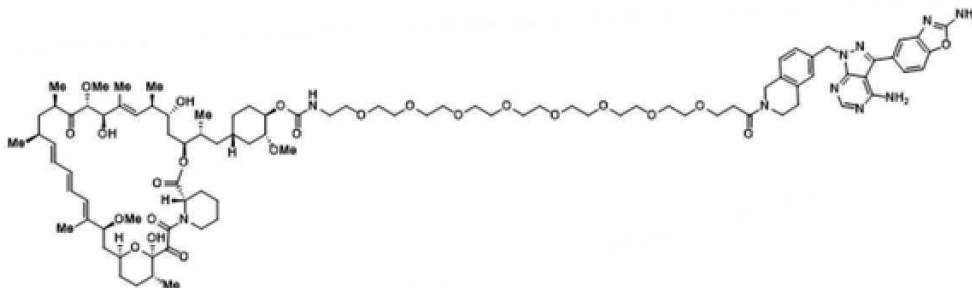
[0373] MEK 억제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, 피마세르티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙 (Cotellic®), 트라메티닙 (Mekinist®) 및 비니메티닙 (Mektovi®)을 포함한다. 일부 구현예에서, MEK 억제제는 D67N; P124L; P124S; 및 L177V로부터 선택된 부류 I MEK1 돌연변이인 MEK 돌연변이를 표적화한다. 일부 구현예에서, MEK 돌연변이는 Δ E51-Q58; Δ F53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; 및 K57N으로부터 선택된 부류 II MEK1 돌연변이이다.

[0374] PI3K 억제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, 보르트만닌; WO06/044453에 기재된 17-하이드록시보르트만닌 유사체; (픽틸리십 또는 GDC-0941로서 또한 알려지고 WO09/036082 및 WO09/055730에 기재된) 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린; (BEZ 235 또는 NVP-BEZ 235로서 또한 알려지고, WO06/122806에 기재된) 2-메틸-2-[4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐]프로피오나이트릴; (WO08/070740에 기재된) (S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온; LY294002 (2-(4-모르폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온 (Axon Medchem으로부터 이용가능); PI 103 하이드로클로라이드 (3-[4-(4-모르폴리닐피리도-[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일] 페놀 하이드로클로라이드 (Axon Medchem으로부터 이용가능); PIK 75 (2-메틸-5-니트로-2-[(6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸렌]-1-메틸하이드라지드-벤젠설포산, 모노하이드로클로라이드 (Axon Medchem으로부터 이용가능); PIK 90 (N-(7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-니코틴아미드 (Axon Medchem으로부터 이용가능); AS-252424 (5-[1-[5-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리텐]-티아졸리딘-2,4-디온 (Axon Medchem으로부터 이용가능); TGX-221 (7-메틸-2-(4-모르폴리닐)-9-[1-(페닐아미노)에틸]-4H-피리도-[1,2-a]피리르니딘-4-온 (Axon Medchem으로부터 이용가능); XL-765; 및 XL-147을 포함한다. 기타 PI3K 억제제는 데메톡시비리딘, 페리포신, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TGI 00-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907, 및 AEZS-136을 포함한다.

[0375] AKT 억제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, Akt-1-1 (Akt1 억제시킴) (Barnett 등, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); Akt-1-1,2 (Akt1 및 2 억제시킴) (Barnett 등, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome (예를 들면, Jin 등, Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12); 1-H-이미다조[4,5-c]피리디닐 화합물 (예를 들면, WO 05/011700); 인돌-3-카르비놀 및 이의 유도체 (예를 들면, 미국 특허 번호 6,656,963; Sarkar 및 Li J Nutr. 2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S); 페리포신 (예를 들면, Akt 막 국소화 방해; Dasmahapatra 등, Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52); 포스파티딜이노시톨 에테르 지질 유사체 (예를

들면, Gills and Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97); 및 트리시리빈 (TCN 또는 API-2 또는 NCI 식별자: NSC 154020; Yang 등, Cancer Res. 2004, 64:4394-9)을 포함한다.

[0376] mTOR 억제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, ATP-경쟁적 mTORC1/mTORC2 억제제, 예를 들면, PI-103, PP242, PP30; Torin 1; FKBP12 향상제; 4H-1-벤조피란-4-온 유도체; 및 텀시롤리무스 (Torisel®); 에베롤리무스 (Afinitor®; W094/09010); (테로롤리무스 또는 AP23573으로서 또한 알려진) 리다포롤리무스를 포함하는 (시롤리무스로서 또한 알려진) 라파마이신 및 이의 유도체; 예를 들면, W098/02441 및 W001/14387에 개시된 경우에 라팔로그, 예를 들면 AP23464 및 AP23841; 40-(2-하이드록시에틸)-라파마이신; (CC1779로서 또한 알려진) 40-[3-하이드록시(하이드록시메틸)메틸프로파노에이트]-라파마이신; (ABT578로서 또한 불리는) 40-에피-(테트라졸리트)-라파마이신; 32-데옥소라파마이신; 16-펜티닐옥시-32(S)-디하이드로라파나인; W005/005434에 개시된 유도체; 미국 특허 번호 5,258,389, 5,118,677, 5,118,678, 5,100,883, 5,151,413, 5,120,842, 및 5,256,790에, 그리고 W094/090101, W092/05179, W093/111130, W094/02136, W094/02485, W095/14023, W094/02136, W095/16691, W096/41807, W096/41807, 및 W02018204416에 개시된 유도체; 및 인-함유 라파마이신 유도체 (예를 들면, W005/016252)를 포함한다. 일부 구현예에서, mTOR 억제제는 비스테릭 억제제 (예를 들면, W02018204416, W02019212990 및 W02019212991, 참고), 예컨대 다음 구조를 갖는 RMC-5552이다



[0377]

[0378] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 BRAF 억제제는 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, 베무라페닙, 다브라페닙, 및 엔코라페닙을 포함한다. BRAF는 부류 3 BRAF 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 부류 3 BRAF 돌연변이는 인간 BRAF에서 하기 아미노산 치환들 중 하나 이상으로부터 선택된다: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R; 및 A762E.

[0379] MCL-1 억제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, AMG-176, MIK665, 및 S63845를 포함한다. 골수양 세포 백혈병-1 (MCL-1) 단백질은 B-세포 림프종-2 (BCL-2) 단백질 패밀리의 핵심 항-세포자살 구성원들 중 하나이다. MCL-1의 과-발현은 전통적 화학요법 뿐 아니라 BCL-2 억제제 예컨대 ABT-263을 포함하는 표적화된 치료제에 대한 내성과 뿐만 아니라 종양 진행과 밀접하게 관련되어 있다.

[0380] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 SHP2 억제제이다. SHP2 억제제는 당업계에 알려져 있다. SHP2는 증식, 분화, 세포 주기 유지 및 이주를 포함하는 여러 세포성 기능에 기여하는 PTPN11 유전자에 의해 인코딩된 비-수용체 단백질 티로신 포스파타제이다. SHP2는 2개 N-말단 Src 상동성 2 도메인 (N-SH2 및 C-SH2), 촉매적 도메인 (PTP), 및 C-말단 꼬리를 갖는다. 2개 SH2 도메인은 SHP2의 아세포성 국소화 및 기능적 조절을 제어한다. 분자는 양쪽 N-SH2 및 PTP 도메인으로부터 잔기를 포함하는 결합 네트워크에 의해 안정화된 비활성, 자가-억제된 형태로 실재한다. 예를 들어, 수용체 티로신 키나제 (RTK)를 통해서 작용하는 사이토카인 또는 성장 인자에 의한 자극은 SHP2의 효소적 활성화를 초래하는 촉매적 부위의 노출로 이어진다.

[0381] SHP2는 RAS-미토젠-활성화된 단백질 키나제 (MAPK), JAK-STAT 또는 포스포이노시톨 3-키나제-AKT 경로를 통해서 신호전달에 관여한다. PTPN11 유전자에서 그리고 후속적으로 SHP2에서 돌연변이는 몇몇 인간 발달성 질환, 예컨대 누난 증후군 및 레오파드 증후군, 뿐만 아니라 인간 암, 예컨대 소아 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수양 백혈병 및 유방, 폐 및 결장의 암에서 식별되었다. 이들 돌연변이의 일부는 SHP2의 자동-억제된 형태를 불안정하게 만들고 SHP2의 자동활성화 또는 향상된 성장 인자 구동된 활성화를 촉진시킨다. SHP2는, 그러므로, 암을 포함하는 다양한 질환의 치료를 위하여 신규한 요법의 개발에 대하여 매우 매력적인 목표를 나타낸다. RAS 경로 억제제 (예를 들면, MEK 억제제)와 결합하여 SHP2 억제제 (예를 들면, RMC-4550 또는 SHP099)는 시험관내 여러 암 세포주 (예를 들면, 췌장, 폐, 난소, 및 유방 암)의 증식을 억제시키는 것으로 나타났다. 그래서, RAS 경로 억제제와 SHP2 억제제를 포함하는 병용 요법은 넓은 범위의 악성종양에서 종양 내성

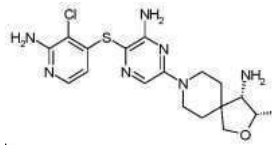
을 예방하기 위한 일반 전략일 수 있다.

[0382]

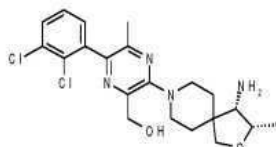
당업계에서 알려지는 상기 SHP2 억제제의 비-제한 예는 하기를 포함한다: Chen 등, *Mol Pharmacol.* 2006, 70, 562; Sarver 등, *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie 등, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; 및 Igbe 등, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; 및 PCT 출원: WO 2022135568, WO 2021176072, WO 2021171261, WO 2021149817, WO 2021148010, WO 2021147879, WO 2021143823, WO 2021143701, WO 2021143680, WO 2021121397, WO 2021119525, WO 2021115286, WO 2021110796, WO 2021088945, WO 2021073439, WO 2021061706, WO 2021061515, WO 2021043077, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021033153, WO 2021028362, WO 2021018287, WO 2020259679, WO 2020249079, WO 2020210384, WO 2020201991, WO 2020181283, WO 2020177653, WO 2020165734, WO 2020165733, WO 2020165732, WO 2020156243, WO 2020156242, WO 2020108590, WO 2020104635, WO 2020094104, WO 2020094018, WO 2020081848, WO 2020073949, WO 2020073945, WO 2020072656, WO 2020065453, WO 2020065452, WO 2020063760, WO 2020061103, WO 2020061101, WO 2020033828, WO 2020033286, WO 2020022323, WO 2019233810, WO 2019213318, WO 2019183367, WO 2019183364, WO 2019182960, WO 2019167000, WO 2019165073, WO 2019158019, WO 2019152454, WO 2019051469, WO 2019051084, WO 2018218133, WO 2018172984, WO 2018160731, WO 2018136265, WO 2018136264, WO 2018130928, WO 2018129402, WO 2018081091, WO 2018057884, WO 2018013597, WO 2017216706, WO 2017211303, WO 2017210134, WO 2017156397, WO 2017100279, WO 2017079723, WO 2017078499, WO 2016203406, WO 2016203405, WO 2016203404, WO 2016196591, WO 2016191328, WO 2015107495, WO 2015107494, WO 2015107493, WO 2014176488, WO 2014113584, US 20210085677, US 10858359, US 10934302, US 10954243, US 10988466, US 11001561, US 11033547, US 11034705, 또는 US 11044675, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체, 이들의 각각은 본원에 참고로 편입됨.

[0383]

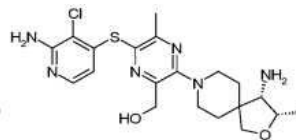
일부 구현예에서, SHP2 억제제는 활성 부위에서 결합한다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 혼합된-유형 비가역적 억제제이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 알로스테릭 부위 예를 들면, 비-공유 알로스테릭 억제제를 결합시킨다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 공유 SHP2 억제제, 예컨대 포스파타제의 활성 부위 밖에 있는 시스테인 잔기 (C333)를 표적하는 억제제이다. 일부 구현예에서 SHP2 억제제는 가역적 억제제이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 비가역적 억제제이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 SHP099이다. 일부 구현예에



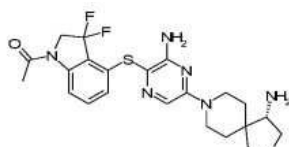
서, SHP2 억제제는 하기 구조를 갖는 TN0155: 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, SHP2 억



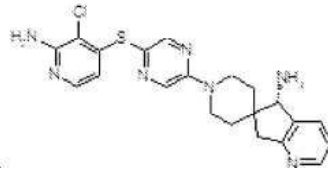
제제는 하기 구조를 갖는 RMC-4550: 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는



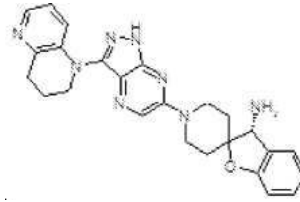
하기 구조를 갖는 RMC-4630: 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 하기 구



조를 갖는 JAB-3068: 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체 (예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 JAB-3312이다.



일부 구현예에서, SHP2 억제제는 하기 화합물: 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서,



SHP2 억제제는 하기 구조를 갖는 RLY-1971: 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 ERAS-601, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 BBP-398, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어 입체이성질체), 전구약물 또는 호변이성질체이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 SH3809이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 PF-07284892, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 전구약물, 또는 호변이성질체이다.

[0384] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제, HER2 억제제, SHP2 억제제, CDK4/6 억제제, mTOR 억제제, SOS1 억제제, 및 PD-L1 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제, SHP2 억제제, 및 PD-L1 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 예를 들면, Hallin 등, Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290 (2019년 10월 28일) 및 Canon 등, Nature, 575:217 (2019), 참고. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 MEK 억제제 및 SOS1 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 PD-L1 억제제 및 SOS1 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 PD-L1 억제제 및 SHP2 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 MEK 억제제 및 SHP2 억제제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 SHP2 억제제 및 다중 Ras 이소형 및/또는 돌연변이를 억제하는 Ras 억제제(예를 들어, RMC-6236)와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이고, 치료는 SHP2 억제제 및 다중 Ras 이소형 및/또는 돌연변이를 억제하는 Ras 억제제와 같은 제2 또는 제3 치료제와 조합하여 본 발명의 Ras 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 담관암종이고 치료는 본 발명의 Ras 억제제, 소라페닙 및 화학요법제의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 위암이고 치료는 본 발명의 Ras 억제제 및 FGFR 억제제(예를 들어, FGFR2i 또는 FGFR4i)의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 면역요법과 조합하여, 선택적으로 화학요법제와 조합하여 사용된다.

[0385] 프로테아솜 억제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, 카르필조립 (Kyprolis®), 보르테조립 (Velcade®), 및 오프로조립을 포함한다.

[0386] 면역 요법은, 비제한적으로, 단클론성 항체, 면역조절성 이미드 (IMiD), G1TR 효능제, 유전적으로 조작된 T-세포 (예를 들면, CAR-T 세포), 이중특이적 항체 (예를 들면, BiTE), 및 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-CTLA4, 항-LAG1, 및 항-OX40 제제)를 포함한다. 기타 면역 치료제는 당업계에 알려져 있다.

[0387] 면역조절성 제제 (IMiD)는 이미드 기를 함유하는 면역조절성 약물 (면역 반응을 조정하는 약물)의 한 부류이다. IMiD 부류는 탈리도미드 및 이의 유사체 (레날리도미드, 포말리도미드, 및 아프레밀라스트)를 포함한다.

[0388] 예시적 항-PD-1 항체 및 그들의 사용 방법은 Goldberg 등, Blood 2007, 110(1):186-192; Thompson 등, Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761; 및 W006/121168 A1에 의해 기재되고, 뿐만 아니라 본원에 다른 곳에 기재된다.

[0389] FGFR2 억제제 및 FGFR4 억제제를 포함하는 페미가티닙 및 에르다피티닙과 같은 FGFR 억제제는 당업계에 알려져 있다. 예를 들어 문헌[Cancers (Basel), 2021 Jun; 13(12) 2968] 참조한다.

[0390] 로미테신, 파노비노스타트 및 벨리노스타트와 같은 BET 억제제는 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [British J. Cancer 124:1478 (2021)] 참조.

[0391] PF-0693999, PJ-68 및 MRTX1719와 같은 PRMT5i 억제제는 당업계에 알려져 있다. 예를 들어 문헌[Biomed.

Pharmacotherapy 144:112252 (2021)] 참조.

- [0392] AG-270 및 IDE397과 같은 MAT2A 억제제는 당업계에 알려져 있다. 예를 들어 문헌[Exp Opin Ther Patents (2022) DOI: 10.1080/13543776.2022.2119127] 참조.
- [0393] G1TR 효능제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, G1TR 융합 단백질 및 항-G1TR 항체 (예를 들면, 2가 항-G1TR 항체), 예컨대, 미국 특허 번호 6,111,090, 미국 특허 번호 8,586,023, W02010/003118 및 W02011/090754 에 기재된 G1TR 융합 단백질; 또는 예를 들면, 미국 특허 번호 7,025,962, EP 1947183, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국 특허 번호 8,388,967, 미국 특허 번호 8,591,886, 미국 특허 번호 7,618,632, EP 1866339, 및 W02011/028683, W02013/039954, W005/007190, W007/133822, W005/055808, W099/40196, W001/03720, W099/20758, W006/083289, W005/115451, 및 W02011/051726에 기재된 항-G1TR 항체를 포함한다.
- [0394] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 항-혈관형성 제제이다. 항-혈관형성 제제는 당업계에 알려져 있고, 비제한적으로, 시험관내 합성적으로 제조된 화학적 조성물, 항체, 항원 결합 영역, 방사성핵종, 그리고 이들의 조합 및 접합체를 포함한다. 항-혈관형성 제제는 효능제, 길항제, 알로스테릭 조절제, 독소일 수 있거나, 더욱 일반적으로, 이의 표적 (예를 들면, 수용체 또는 효소 활성화 또는 억제)을 억제 또는 자극하는 역할을 할 수 있고, 이에 의해 세포 사멸을 촉진 또는 세포 성장을 정지시킬 수 있다. 일부 구현 예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 항-혈관형성 제제를 포함한다.
- [0395] 항-혈관형성 제제는 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, 및 COX-II (사이클로옥시게나제 11) 억제제일 수 있다. 항-혈관형성 제제의 비-제한 예는 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), 소라페닙, 수니티닙, 및 베바시주맙을 포함한다. 유용한 COX-II 억제제의 예는 알레코십, 발데코십, 및 로페코십을 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 W096/33172, W096/27583, W098/07697, W098/03516, W098/34918, W098/34915, W098/33768, W098/30566, W090/05719, W099/52910, W099/52889, W099/29667, W099007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442, EP1004578, 및 US20090012085, 그리고 미국 특허 번호 5,863,949 및 5,861,510에 기재된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제시키는 활성을 거의 또는 전혀 없는 것들이다. 더욱 바람직하게는, 기타 매트릭스-메탈로프로테이나제 (즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 또는 AMP-9를 선택적으로 억제시키는 것들이다. MMP 억제제의 일부 특이적 예는 AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.
- [0396] 추가 예시적 항-혈관형성 제제는 KDR (키나제 도메인 수용체) 억제성 제제 (예를 들면, 키나제 도메인 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원 결합 영역), 항-VEGF 제제 (예를 들면, VEGF (예를 들면, 베바시주맙), 또는 가용성 VEGF 수용체를 특이적으로 결합시키는 항체 또는 항원 결합 영역 또는 이들의 리간드 결합 영역) 예컨대 VEGF-TRAP™, 및 항-VEGF 수용체 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), VEGF 억제제, EGFR 억제성 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 예컨대 Vectibix® (파니투무맙), 에를로티닙 (Tarceva®), 항-Ang1 및 항-Ang2 제제 (예를 들면, 거기에 또는 그들의 수용체, 예를 들면, Tie2/Tek에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), 및 항-Tie2 키나제 억제성 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다. 기타 항-혈관형성 제제는 Campath, IL-8, B-FGF, Tek 길항제 (US2003/0162712; US6,413,932), 항-TWEAK 제제 (예를 들면, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 TWEAK 수용체 길항제; US6,727,225 참고), 인테그린의 이의 리간드에의 결합을 길항시키는 ADAM 디스트린테그린 도메인 (US 2002/0042368), 특이적으로 결합하는 항-eph 수용체 또는 항-에프린 항체 또는 항원 결합 영역 (미국 특허 번호 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 및 이들의 특허 패밀리 구성원), 및 항-PDGF-BB 길항제 (예를 들면, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 뿐만 아니라 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 및 PDGFR 키나제 억제성 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다. 추가의 항-혈관형성 제제는 SD-7784 (Pfizer, USA); 실렌지티드 (Merck KGaA, Germany, EP 0770622); 페갑타닙 옥타소듐, (Gilead Sciences, USA); 알파스타틴, (BioActa, UK); M-PGA, (Celgene, USA, US 5712291); 일로마스타트, (Arriva, USA, US5892112); 에막사닙, (Pfizer, USA, US 5792783); 바탈라닙, (Novartis, Switzerland); 2-메톡시에스트라디올 (EntreMed, USA); TLC ELL-12 (Elan, Ireland); 아네코르타브 아세테이트 (Alcon, USA); 알파-D148 Mab (Amgen, USA); CEP-7055 (Cephalon, USA); 항-Vn Mab (Crucell, Netherlands), DAC항혈관신생 (ConjuChem, Canada); 안지오시딘 (InKine Pharmaceutical, USA); KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan); SU-0879 (Pfizer, USA); CGP-79787 (Novartis, Switzerland, EP 0970070); ARGENT 테크놀로지 (Ariad, USA); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, USA); 피브리노겐-E 단편 (BioActa, UK); 혈관형성 억제제

(Trigen, UK); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, USA); SC-236 (Pfizer, USA); ABT-567 (Abbott, USA); 메타스타틴 (EntreMed, USA); 마스핀 (Sosei, Japan); 2-메톡시에스트라디올 (Oncology Sciences Corporation, USA); ER-68203-00 (IV AX, USA); BeneFin (Lane Labs, USA); Tz-93 (Tsumura, Japan); TAN-1120 (Takeda, Japan); FR-111142 (Fujisawa, Japan, JP 02233610); 혈소판 인자 4 (RepliGen, USA, EP 407122); 혈관 내피 성장 인자 길항제 (Boreau, Denmark); 베바시주맵 (pINN) (Genentech, USA); 혈관형성 억제제 (SUGEN, USA); XL 784 (Exelixis, USA); XL 647 (Exelixis, USA); MAb, 알파5베타3 인테그린, 2 세대 (Applied Molecular Evolution, USA and MedImmune, USA); 엔자스타우린 하이드로클로라이드 (Lilly, USA); CEP 7055 (Cephalon, USA and Sanofi-Synthelabo, France); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy); rBPI 21 및 BPI-유래된 항혈관형성 (XOMA, USA); PI 88 (Progen, Australia); 실렌지티드 (Merck KGaA, German; Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA); AVE 8062 (Ajinomoto, Japan); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, New Zealand); SG 292, (Telios, USA); 엔도스타틴 (Boston Childrens Hospital, USA); ATN 161 (Attenuon, USA); 2-메톡시에스트라디올 (Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474, (AstraZeneca, UK); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458, (Praecis, USA); AZD 9935, (AstraZeneca, UK); AZD 2171, (AstraZeneca, UK); 바탈라닙 (pINN), (Novartis, Switzerland and Schering AG, Germany); 조직 인자 경로 억제제, (EntreMed, USA); 폐갑탄닙 (Pinn), (Gilead Sciences, USA); 크산토르히졸, (Yonsei University, South Korea); 백신, 유전자-기반된, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5.2, (Supratek, Canada); SDX 103, (University of California at San Diego, USA); PX 478, (ProIX, USA); METASTATIN, (EntreMed, USA); 트로포닌 I, (Harvard University, USA); SU 6668, (SUGEN, USA); OXI 4503, (OXIGENE, USA); o-구아니딘, (Dimensional Pharmaceuticals, USA); 모투 포라민 C, (British Columbia University, Canada); CDP 791, (Celltech 그룹, UK); 아티프리모드 (pINN), (GlaxoSmithKline, UK); E 7820, (Eisai, Japan); CYC 381, (Harvard University, USA); AE 941, (Aeterna, Canada); 백신, 혈관형성, (EntreMed, USA); 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 억제제, (Dendreon, USA); 오글루파나이드 (pINN), (Melmotte, USA); HIF-1 α 억제제, (Xenova, UK); CEP 5214, (Cephalon, USA); BAY RES 2622, (Bayer, Germany); 안지오시딘, (InKine, USA); A6, (Angstrom, USA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea); GW 2286, (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101, (ExonHit, France); CP 868596, (Pfizer, USA); CP 564959, (OSI, USA); CP 547632, (Pfizer, USA); 786034, (GlaxoSmithKline, UK); KRN 633, (Kirin Brewery, Japan); 약물 전달 시스템, 안내, 2-메톡시에스트라디올; 안지넥스 (Maastricht University, Netherlands, 및 Minnesota University, USA); ABT 510 (Abbott, USA); AAL 993 (Novartis, Switzerland); VEGI (ProteomTech, USA); 종양 괴사 인자-알파 억제제; SU 11248 (Pfizer, USA 및 SUGEN USA); ABT 518, (Abbott, USA); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, USA and EntreMed, USA); MAb, KDR (ImClone Systems, USA); MAb, 알파5 베타 (Protein Design, USA); KDR 키나제 억제제 (Celltech Group, UK, and Johnson & Johnson, USA); GFB 116 (South Florida University, USA 및 Yale University, USA); CS 706 (Sankyo, Japan); 콤프레타스타틴 A4 전구약물 (Arizona State University, USA); 콘드로이티나제 AC (IBEX, Canada); BAY RES 2690 (Bayer, Germany); AGM 1470 (Harvard University, USA, Takeda, Japan, 및 TAP, USA); AG 13925 (Agouron, USA); 테트라티오몰리브데이트 (University of Michigan, USA); GCS 100 (Wayne State University, USA) CV 247 (Ivy Medical, UK); CKD 732 (Chong Kun Dang, South Korea); 이르소글라딘, (Nippon Shinyaku, Japan); RG 13577 (Aventis, France); WX 360 (Wilex, Germany); 스쿠알라민, (Genaera, USA); RPI 4610 (Sirna, USA); 헤파라나제 억제제 (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, South Korea); Honokiol (Emory University, USA); ZK CDK (Schering AG, Germany); ZK Angio (Schering AG, Germany); ZK 229561 (Novartis, Switzerland, and Schering AG, Germany); XMP 300 (XOMA, USA); VGA 1102 (Taisho, Japan); VE-카드헤린-2 길항제 (ImClone Systems, USA); 바소스타틴 (National Institutes of Health, USA); Flk-1 (ImClone Systems, USA); TZ 93 (Tsumura, Japan); 톱스타틴 (Beth Israel Hospital, USA); 절두된 가용성 FLT 1 (혈관 내피 성장 인자 수용체 1) (Merck & Co, USA); Tie-2 리간드 (Regeneron, USA); 및 트롬보스폰딘 1 억제제 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)를 포함한다.

[0397] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 추가 예는 성장 인자의 활성을 특이적으로 결합시키고 억제시키는 제제 (예를 들면, 항체, 항원 결합 영역, 또는 가용성 수용체), 예컨대 간세포 성장 인자 (HGF, 산란 인자로서 또한 알려짐)의 길항제, 그리고 이의 수용체, c-Met를 특이적으로 결합시키는 항체 또는 항원 결합 영역을 포함한다. 이러한 제제는 당업계에 알려져 있다.

[0398] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 자가포식 억제제이다. 자가포식 억제제는

당업계에 알려져 있고, 비제한적으로 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸 (Plaquenil™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복사미드 리보시드 (AICAR), 오카다산, 유형 2A 또는 유형 1의 단백질 포스포타제를 억제시키는 자가포식-억압성 조류 독소, cAMP의 유사체, 및 cAMP 수준의 상승시키는 약물 예컨대 아데노신, LY204002, N6-메르캅토피리 리보시드, 및 빈블라스틴을 포함한다. 이외에도, (자가포식에 연루되는) ATG5를 비제한적으로 포함하는 단백질의 발현을 억제시키는 안티센스 또는 siRNA가 또한 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 자가포식 억제제를 포함한다.

[0399]

본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 당업계에 알려져 있는 항-신생물성 제제이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 항-신생물성 제제를 포함한다. 항-신생물성 제제의 비-제한 예는 아세만난, 아클라루비신, 알테스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안세르, 안세스틴, 아르글라빈, 삼산화비소, BAM-002 (Novelos), 백사로텐, 비칼루타미드, 브록수리딘, 카페시타빈, 셀물류킨, 세트로렐릭스, 클라드리빈, 클로트리마졸, 사이타라빈 옥포스페이트, DA 3030 (Dong-A), 다클리주맙, 데닐류킨 디프티톡스, 데슬로렐린, 텍스라족산, 딜라제프, 도세탁셀, 도코사놀, 독서칼시페롤, 독시플루리딘, 독소루비신, 브로모크립틴, 카르무스틴, 사이타라빈, 플루오로우라실, HIT 디클로페낙, 인터페론 알파, 다우노루비신, 독소루비신, 트레티노인, 에텔포신, 에드레콜로맙, 에플로르니틴, 에미에푸르, 에피루비신, 에포에틴 베타, 에토포시드 포스페이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 파드로졸, 필그라스티م, 피나스테리드, 플루다라빈 포스페이트, 포르메스탄, 포테무스틴, 질산갈륨, 쟈시타빈, 쟈투주맙 조가미신, 기메라실/오테라실/테가푸르 조합, 글리코핀, 고세렐린, 헵타플라틴, 인간 옴모막 성선자극호르몬, 인간 태아 알파 태아단백질, 이반트론산, 이다루비신, (이미퀴모드, 인터페론 알파, 인터페론 알파, 자연, 인터페론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-NI, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파, 자연, 인터페론 베타, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 베타-Ib, 인터페론 감마, 자연 인터페론 감마-Ia, 인터페론 감마-Ib, 인터류킨-1 베타, 아이오벤구안, 이리노테칸, 이르소글라딘, 란레오티드, LC 9018 (Yakult), 레플루노미드, 레노그라스티م, 황산렌티난, 레트로졸, 백혈구 알파 인터페론, 류프로렐린, 레바미솔 + 플루오로우라실, 리아로졸, 로바플라틴, 로니다민, 로바스타틴, 마소프로콜, 멜라르소프롤, 메토클로프라미드, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스틴, 미스매치된 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미토라톨, 미톡산트론, 몰그라모스틴, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 나르토그라스티م, 네다플라틴, 닐루타미드, 노스카핀, 신규 적혈구생성 자극 단백질, NSC 631570 옥테로티드, 오프렐베킨, 오사테론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드론산, 페가스파르가제, 페그인터페론 알파-2b, 펜토산 폴리술페이트 나트륨, 펜토스타틴, 피시바닐, 피라루비신, 토끼 항흉선세포 다클론성 항체, 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a, 포르피머 나트륨, 탈록시펜, 탈티트렉스드, 라스부리엠보디멘트, 레늄 Re 186 에티드로네이트, RII 레티나미드, 리톡시맙, 로무르티드, 사마륨 (153 Sm) 렉시드로남, 사르그라모스틴, 시조피란, 소부족산, 소네르민, 스트론튬-89 클로라이드, 수라민, 타소네르민, 타자로텐, 테가푸르, 테모포르핀, 테모졸로미드, 테니포시드, 테트라클로로데카옥시드, 탈리도미드, 티말파신, 티로트로핀 알파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙-요오드 131, 트라스투주맙, 트레오술판, 트레티노인, 트리로스탄, 트리메트렉세이트, 트립토헤린, 중앙 피사 인자 알파, 자연, 우베니맥스, 방광암 백신, 마루야마 백신, 흑색종 용해물 백신, 발루비신, 베르테포르핀, 비노렐빈, 비를리진, 지노스타틴 스티말라머, 또는 졸레드론산; 아바렐릭스; AE 941 (Aeterna), 암바무스틴, 안티센스 올리고뉴클레오티드, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), 데시타빈, 텍사미노글루테티미드, 디아지쿤, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), 에닐우라실, 에타니다졸, 펜레티니드, 필그라스티م SD01 (Amgen), 플베스트란트, 갈로시타빈, 가스트린 17 면역원, HLA-B7 유전자 요법 (Vical), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스타민 다하이드로클로라이드, 이브리투모맙 티옥세탄, 일로마스타트, IM 862 (Cytran), 인터류킨-2, 이프록시펜, LDI 200 (Milkhaus), 레리디스틴, 린투주맙, CA 125 MAb (Biomira), 암 MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 및 Fc MAb (Medarex), 유전자형 105AD7 MAb (CRC Technology), 유전자형 CEA MAb (Trilex), LYM-1-요오드 131 MAb (Techni clone), 다형성 상피 뮤신-이트륨 90 MAb (Antisoma), 마리마스타트, 메노가릴, 미투모맙, 모텍사핀 가들리늄, MX 6 (Galderma), 넬라라빈, 놀라트렉스드, P 30 단백질, 페그비소만트, 페메트렉세드, 포르피로마이신, 프리노마스타트, RL 0903 (Shire), 루비테칸, 사트라플라틴, 페닐아세트산나트륨, 스파르포산, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), 테트라티오몰리브데이트, 탈리블라스틴, 트롬보포이에틴, 주석 에틸 에티오프루핀, 티라파자민, 암 백신 (Biomira), 흑색종 백신 (New York University), 흑색종 백신 (Sloan Kettering Institute), 흑색종 중앙용해물 백신 (New York Medical College), 바이러스성 흑색종 세포 용해물 백신 (Royal Newcastle Hospital), 또는 발스포다르를 포함한다.

[0400]

본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 추가의 예는 이필리무맙 (Yervoy®); 트레멜리무맙; 갈릭시맙; BMS-936558 (Opdivo®)로서 또한 알려진, 니볼루맙; 켈브룰리주맙 (Keytruda®); 아벨루맙 (Bavencio

®); AMP224; BMS-936559; RG7446으로서 또한 알려진, MPDL3280A; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; 항-OX40 (Providence Health Services); huMAbOX40L; 아타시셉트; CP-870893; 루카투무맙; 다세투주맙; 무로모넵-CD3; 이필루무맙; MEDI4736 (Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; 아달리무맙 (Humira®); 아도-트라스투주맙 엠탄신 (Kadcyla®); 아플리버셉트 (Eylea®); 알렘투주맙 (Campath®); 바실릭시맙 (Simulect®); 벨리무맙 (Benlysta®); 바실릭시맙 (Simulect®); 벨리무맙 (Benlysta®); 브렌투시맙 베도틴 (Adcetris®); 카나키누맙 (Ilaris®); 세르톨리주맙 페콜 (Cimzia®); 다클리주맙 (Zenapax®); 다라투무맙 (Darzalex®); 데노수맙 (Prolia®); 에쿨리주맙 (Soliris®); 에팔리주맙 (Raptiva®); 켄투주맙 오조가미신 (Mylotarg®); 골리무맙 (Simponi®); 이브리투모맙 티옥세탄 (Zevalin®); 인플릭시맙 (Remicade®); 모타비주맙 (Numax®); 나탈리주맙 (Tysabri®); 오비누투주맙 (Gazyva®); 오파투무맙 (Arzerra®); 오말리주맙 (Xolair®); 팔리비주맙 (Synagis®); 페르투주맙 (Perjeta®); 페르투주맙 (Perjeta®); 라니비주맙 (Lucentis®); 락시바쿠맙 (Abthrax®); 토실리주맙 (Actemra®); 토시투모맙; 토시투모맙-i-131; 토시투모맙 및 토시투모맙-i-131 (Bexxar®); 우스테키누맙 (Stelara®); AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745; 및 AMG 951을 포함한다.

[0401] 본원에 기재된 화합물은, 치료 중인 병태에 의존하여, 본원에 개시된 제제 또는 기타 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 그래서, 일부 구현예에서 본 발명의 하나 이상의 화합물은 본원에 기재된 경우에 기타 요법과 공-투여될 것이다. 병용 요법에서 사용된 경우, 본원에 기재된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 별도로 투여될 수 있다. 이러한 조합으로의 투여는 동일한 투약 형태로 2개 제제의 동시 투여, 별도 투약 형태로 동시 투여, 및 별도 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 본원에 기재된 제제들 중 임의의 것은 동일한 투약 형태로 함께 제형화될 수 있고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것은 동시에 투여될 수 있고, 여기서 양쪽 제제는 별도 제형으로 존재한다. 또 다른 대안으로, 본 발명의 화합물 이어서 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것이 투여될 수 있고, 그 반대도 마찬가지이다. 별도 투여 프로토콜의 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것은 몇 분 떨어져서, 또는 몇 시간 떨어져서, 또는 몇 일 떨어져서 투여된다.

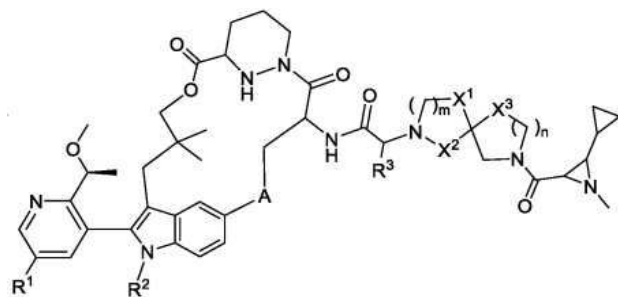
[0402] 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 제1 요법 (예를 들면, 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 추가의 요법은 동시에 또는, 어느 한쪽 순서로 순차적으로 투여된다. 제1 치료제는 하나 이상의 추가의 요법 이전 또는 이후 즉시, 최대 1 시간, 최대 2 시간, 최대 3 시간, 최대 4 시간, 최대 5 시간, 최대 6 시간, 최대 7 시간, 최대 8 시간, 최대 9 시간, 최대 10 시간, 최대 11 시간, 최대 12 시간, 최대 13 시간, 14 시간, 최대 16 시간, 최대 17 시간, 업 18 시간, 최대 19 시간 최대 20 시간, 최대 21 시간, 최대 22 시간, 최대 23 시간, 최대 24 시간, 또는 최대 1-7, 1-14, 1-21 또는 1-30 일 투여될 수 있다.

[0403] 본 발명은 또한 (a) 본원에 기재된 제제 (예를 들면, 본 발명의 화합물)를 포함하는 약제학적 조성물, 및 (b) 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것을 수행하기 위한 지침이 있는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특성화한다. 일부 구현예에서, 키트는 (a) 본원에 기재된 제제 (예를 들면, 본 발명의 화합물)를 포함하는 약제학적 조성물, (b) 하나 이상의 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료제), 및 (c) 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것을 수행하기 위한 지침이 있는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0404] 본 발명의 일 양태가 별도로 투여될 수 있는 약제학적으로 활성 화합물들의 조합으로 질환 또는 이와 연관된 증상의 치료를 고려함에 따라, 본 발명은 추가로 키트 형태로 별도 약제학적 조성물들을 조합하는 것에 관련한다. 키트는 2개 별도 약제학적 조성물: 본 발명의 화합물, 및 하나 이상의 추가의 요법을 포함할 수 있다. 키트는 별도 조성물을 함유하기 위한 용기 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함할 수 있다. 용기의 추가의 예는 주사기, 박스, 및 백을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 별도 성분의 사용을 위하여 지시를 포함할 수 있다. 키트 형태는 별도 성분이 상이한 투약 형태 (예를 들면, 경구 및 비경구)로 바람직하게는 투여되는, 상이한 투약 간격으로 투여되는 경우, 또는 조합의 개별 성분들의 적정이 처방 건강 관리 전문가에 의해 요구되는 경우 특히 유리하다.

[0405] *넘버링된 구현예*

[0406] 1. 화학식 I의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0407]

[0408] 화학식 I

[0409] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0410] X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CHF, CF_2 , C=O, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

[0411] m은 1 또는 2이고;

[0412] n은 0 또는 1이고;

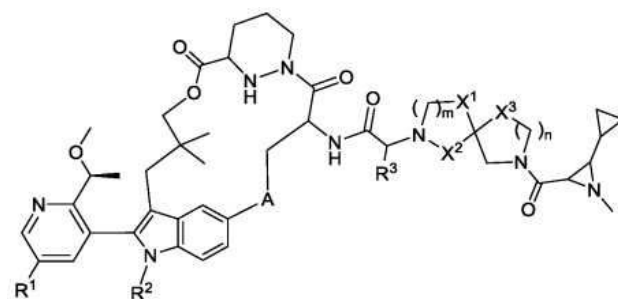
[0413] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0414] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0415] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0416] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0417] 2. 화학식 I의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0418]

[0419] 화학식 I

[0420] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0421] X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CF_2 , C=O, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

[0422] m은 1 또는 2이고;

[0423] n은 0 또는 1이고;

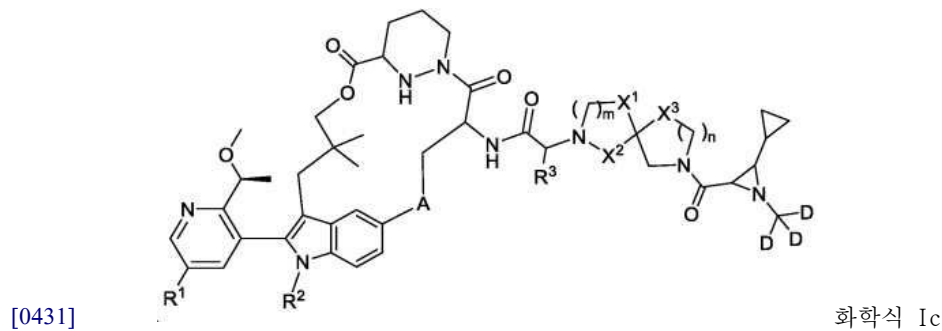
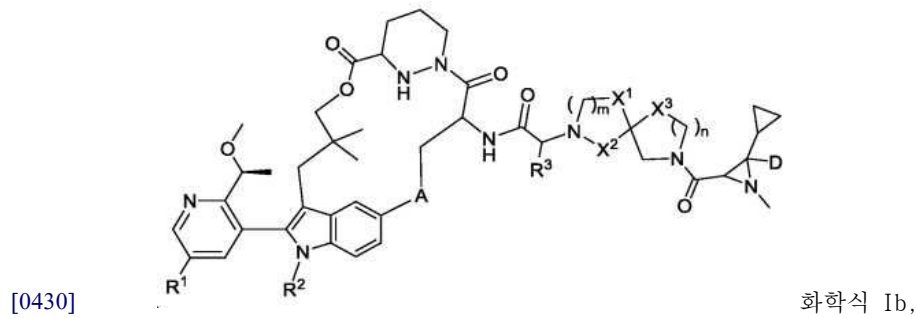
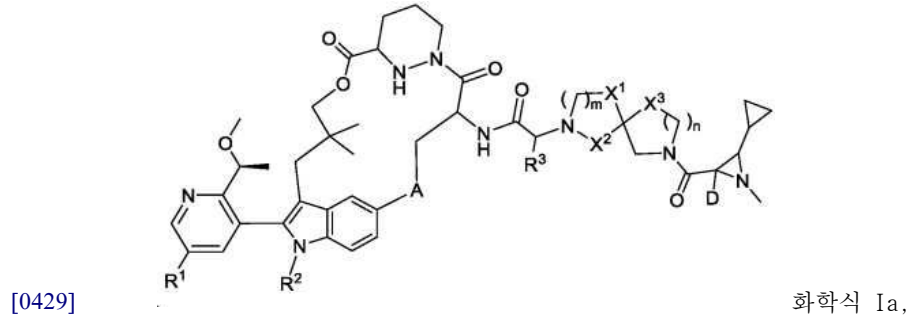
[0424] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0425] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0426] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0427] 그리고 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

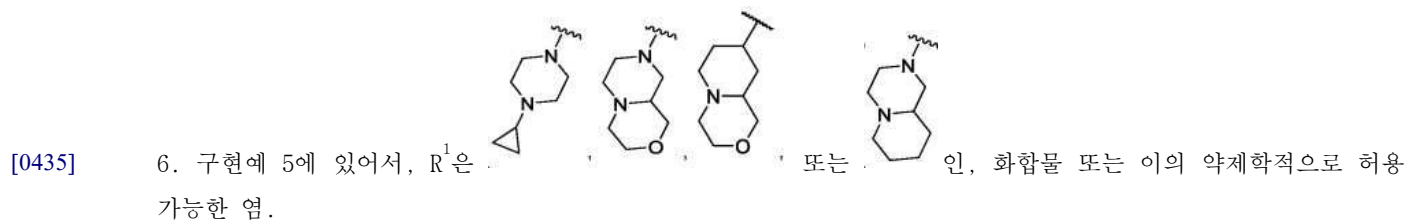
[0428] 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, 화학식 Ia, 화학식 Ib, 또는 화학식 Ic 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

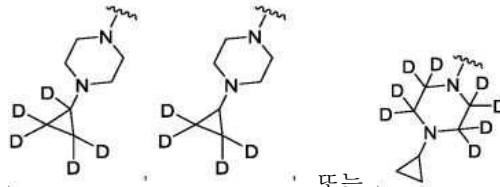


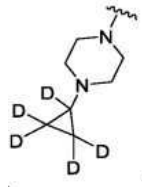
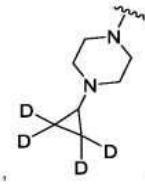
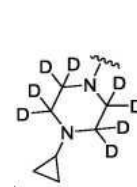
[0432] 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

[0433] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 수소 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0434] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.





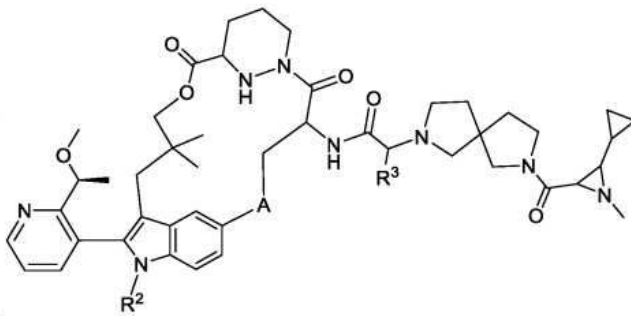
[0436] 7. 구현예 5에 있어서, R^1 은 , , 또는  이고, 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0437] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, m은 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0438] 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, n은 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0439] 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

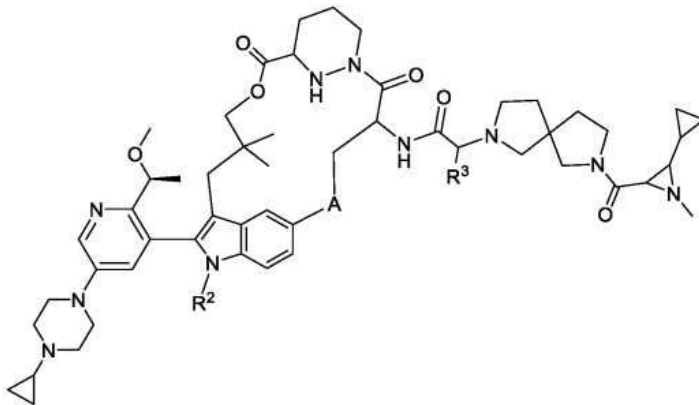
[0440] 11. 구현예 1에 있어서, 화학식 II의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0441]

[0442] 화학식 II

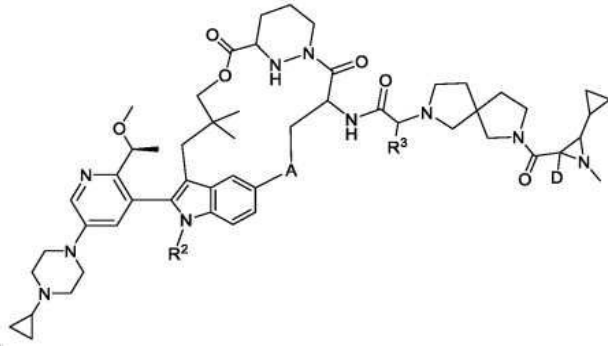
[0443] 12. 구현예 1에 있어서, 화학식 V의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



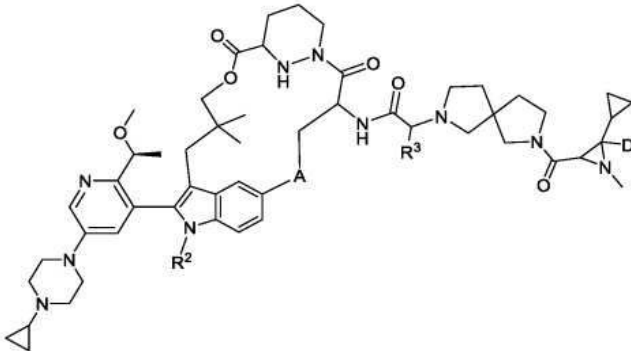
[0444]

[0445] 화학식 V

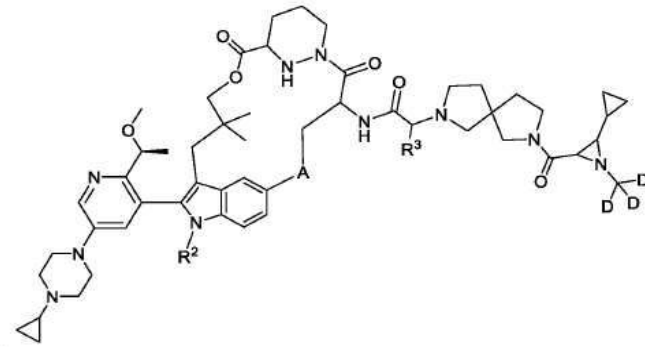
[0446] 13. 구현예 12에 있어서, 화학식 Va, 화학식 Vb, 또는 화학식 Vc 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염: 화학식 Va,



[0447] 화학식 Va,



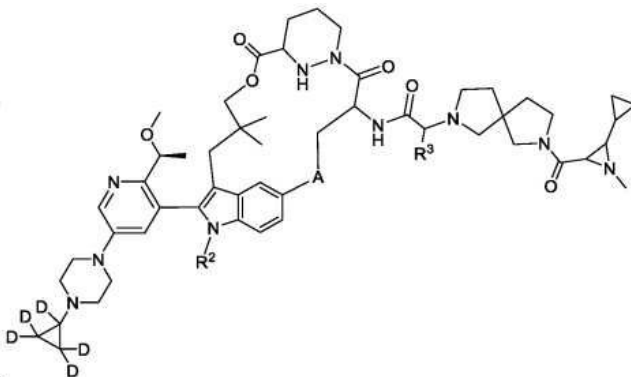
[0448] 화학식 Vb,



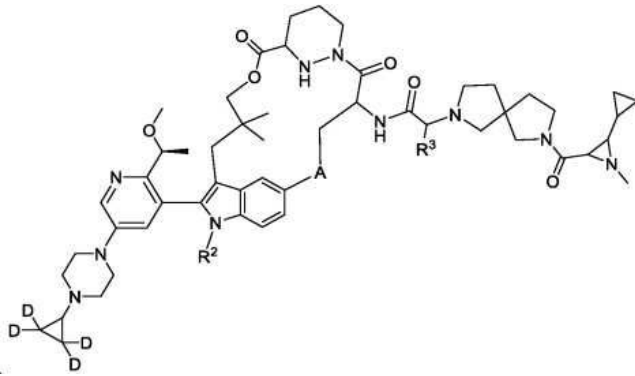
[0449] 화학식 Vc,

[0450] 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

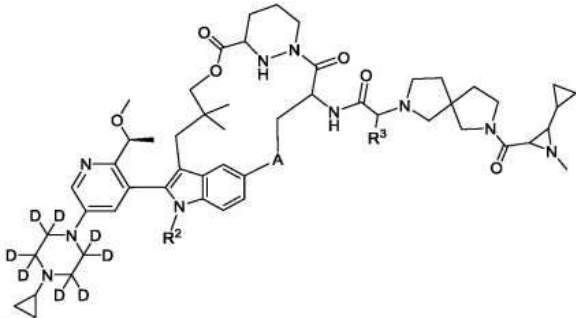
[0451] 14. 구현에 12에 있어서, 화학식 Vd, 화학식 Ve, 또는 화학식 Vf 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0452] 화학식 Vd,



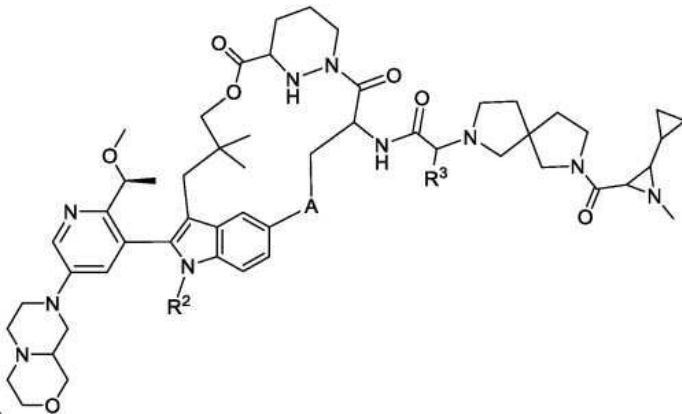
[0453] 화학식 Ve,



[0454] 화학식 Vf,

[0455] 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타낸다.

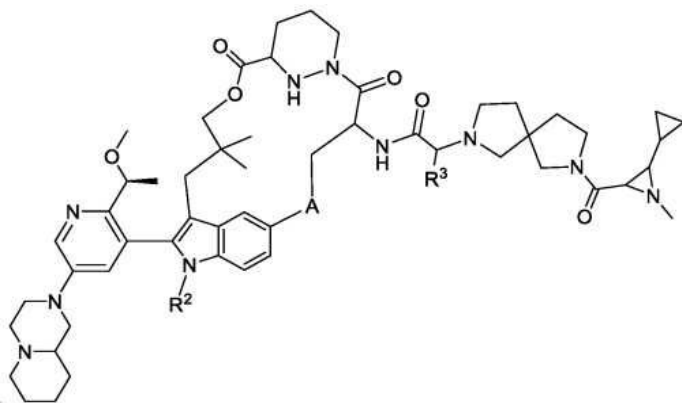
[0456] 15. 구현예 1에 있어서, 화학식 VI의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0457]

[0458] 화학식 VI

[0459] 16. 구현예 1에 있어서, 화학식 VII의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



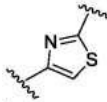
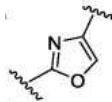
[0460]

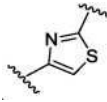
[0461] 화학식 VII

[0462] 17. 구현에 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, A는 선택적으로 치환된 티아졸-디일, 선택적으로 치환된 옥사졸-디일, 선택적으로 치환된 모폴린-디일, 선택적으로 치환된 피롤리딘-디일, 선택적으로 치환된 피페리딘-디일, 또는 선택적으로 치환된 페닐렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

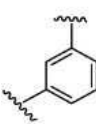
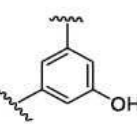
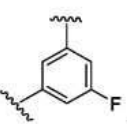
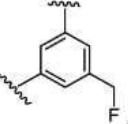
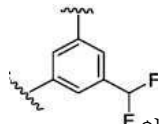
[0463] 18. 구현에 17에 있어서, A는 선택적으로 치환된 티아졸-디일 또는 선택적으로 치환된 모폴린-디일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

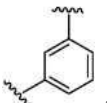
[0464] 19. 구현에 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, A는 선택적으로 치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0465] 20. 구현에 19에 있어서, A는  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0466] 21. 구현에 20에 있어서, A는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

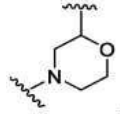
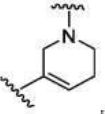
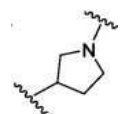
[0467] 22. 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, A는 선택적으로 치환된 페닐렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

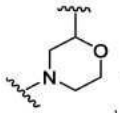
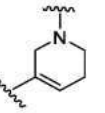
[0468] 23. 구현에 22에 있어서, A는  ,  ,  ,  , 또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

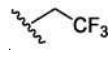
[0469] 24. 구현에 23에 있어서, A는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

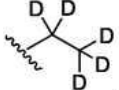
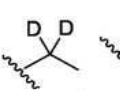
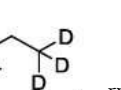
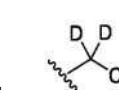
[0470] 25. 구현에 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0471] 26. 구현에 25에 있어서, A는 선택적으로 치환된 6-원 헤테로사이클로알킬렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0472] 27. 구현에 25에 있어서, A는  ,  , 또는  또는 이의 입체이성질체로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0473] 28. 구현에 26에 있어서, A는  ,  또는 이의 입체이성질체로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

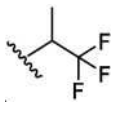
[0474] 29. 구현에 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R²는  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0475] 30. 구현에 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, R²는  ,  ,  , 또는  이고, 여기

서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0476] 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0477] 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0478] 33. 구현예 32에 있어서, R^3 은  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

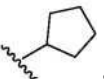
[0479] 34. 구현예 33에 있어서, R^3 은  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0480] 35. 구현예 32에 있어서, R^3 은  이고, 여기서 각각의 D는 적어도 5의 중수소에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는 수소를 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0481] 36. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 또는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

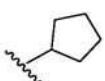
[0482] 37. 구현예 36에 있어서, R^3 은  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

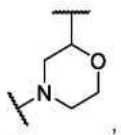
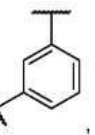
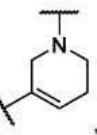
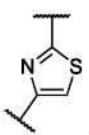
[0483] 38. 구현예 36에 있어서, R^3 은 선택적으로 치환된 5-원 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0484] 39. 구현예 38에 있어서, R^3 은  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

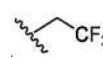
[0485] 40. 구현예 11 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 하기인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

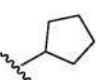
[0486] R^2 은  또는  이고;

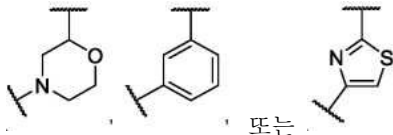
[0487] R^3 은  또는  이고; 그리고

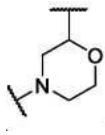
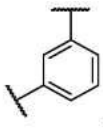
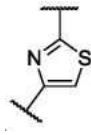
[0488] A는 , , , 또는  이다.

[0489] 41. 구현예 11 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 하기인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0490] R^2 은  또는  이고;

[0491] R^3 은  또는  이고; 그리고



A는 , , 또는  이다.

42. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 표 3의 화합물이 아닌, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

43. 표 1 또는 표 2의 화합물의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

45. 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 구현예 1 내지 43 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 구현예 44의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

46. 구현예 45에 있어서, 암은 췌장암, 비-소세포폐암, 결장직장암 또는 자궁내막암인, 방법.

47. 구현예 45 또는 46에 있어서, 암은 Ras 돌연변이를 포함하는, 방법.

48. 구현예 48에 있어서, Ras 돌연변이는 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 방법.

49. 치료가 필요한 대상체에서 Ras 단백질 관련 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 구현예 1 내지 43 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 구현예 44의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

50. 세포에서 Ras 단백질을 억제하는 방법으로서, 세포를 유효량의 구현예 1 내지 43 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 구현예 44의 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

51. 구현예 49 또는 50에 있어서, Ras 단백질은 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 방법.

52. 구현예 50 또는 51에 있어서, 세포는 암세포인, 방법.

53. 구현예 52에 있어서, 암세포는 췌장암 세포, 비-소세포폐암 세포, 결장직장암 세포 또는 자궁내막 세포인, 방법.

54. 구현예 45 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 추가적인 항암 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

55. 구현예 54에 있어서, 추가 항암 요법은 EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제, HER2 억제제, 또는 이들의 조합인, 방법.

56. 구현예 54 또는 55에 있어서, 추가 항암 요법은 SHP2 억제제인, 방법.

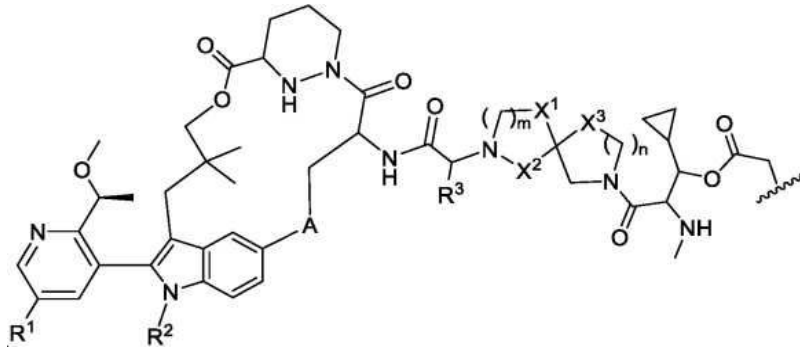
57. 화학식 III의 구조를 포함하는 접합체 또는 이의 염:

M-P¹

화학식 III

여기서 P¹은 1가 유기 모이어티이고; 그리고

[0512] M은 화학식 IV의 구조를 갖고:



[0513]

[0514] 화학식 IV

[0515] 식 중 A는 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 선택적으로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 선택적으로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0516] X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 , CHF, CF_2 , C=O, 또는 O로부터 독립적으로 선택되고;

[0517] m은 1 또는 2이고;

[0518] n은 0 또는 1이고;

[0519] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이고;

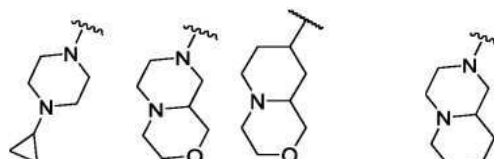
[0520] R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0521] R^3 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[0522] 그리고 화학식 IV의 각각의 수소는 독립적으로, 선택적으로, 중수소 동위원소가 풍부하다.

[0523] 58. 구현예 57에 있어서, A는 선택적으로 치환된 티아졸-디일, 선택적으로 치환된 옥사졸-디일, 선택적으로 치환된 모폴린-디일, 선택적으로 치환된 피롤리딘-디일, 선택적으로 치환된 피페리딘-디일, 또는 선택적으로 치환된 페닐렌인, 접합체 또는 이의 염.

[0524]

59. 구현예 57 또는 58에 있어서, R^1 은  인, 접합체 또는 이의 염.

[0525] 60. 구현예 57 내지 59 중 어느 하나에 있어서, m은 1이고, n은 1이고, 그리고 X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 CH_2 인, 접합체 또는 이의 염.

[0526] 61. 구현예 57 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 1가 유기 모이어티는 단백질인, 접합체 또는 이의 염.

[0527] 62. 구현예 61에 있어서, 단백질은 Ras 단백질인, 접합체 또는 이의 염.

[0528] 63. 구현예 62에 있어서, Ras 단백질은 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 접합체 또는 이의 염.

[0529] 64. 구현예 57 내지 63 중 어느 하나에 있어서, M은 1가 유기 모이어티의 아미노산 잔기에 결합되는, 접합체.

[0530] 실시예

[0531] 본 발명은, 본원에 기재된 구체적 절차로 범위 또는 사상에서 본 발명을 제한하는 것으로서 해석되지 않는, 하기 실시예 및 합성예에 의해 추가로 예시된다. 실시예가 특정 구현예를 예시하도록 제공되는 것 그리고 본 발명

의 범위에 대한 제한이 이에 의해 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명의 사상 또는 첨부된 청구항의 범위를 벗어남이 없이 당업자에 제안할 수 있는 이들의 다양한 기타 구현예, 수정, 및 등가물에 의지할 수 있음이 추가로 이해되어야 한다.

[0532] 화학적 합성

[0533] 하기 실시예 및 본원에 다른 곳에 사용된 정의는 다음과 같다:

[0534] CH_2Cl_2 , DCM 염화메틸렌, 디클로로메탄

[0535] CH_3CN , MeCN 아세토니트릴

[0536] CuI 요오드화구리 (I)

[0537] DIPEA 디이소프로필에틸 아민

[0538] DMF *N,N*-디메틸포름아미드

[0539] EtOAc 에틸 아세테이트

[0540] h 시간

[0541] H_2O 물

[0542] HCl 염산

[0543] K_3PO_4 인산칼륨 (3염기성)

[0544] MeOH 메탄올

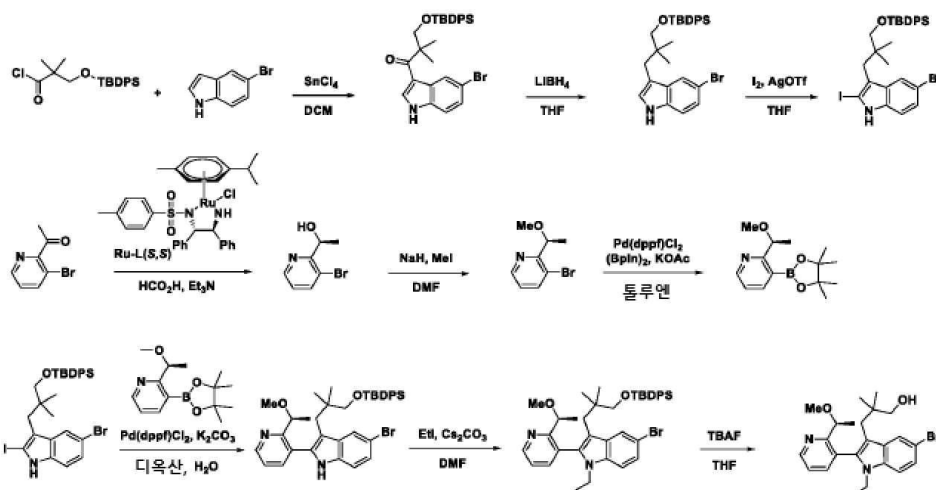
[0545] Na_2SO_4 황산나트륨

[0546] NMP *N*-메틸 피롤리돈

[0547] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2[1,1'\text{-비스(디페닐포스피노)페로센}]$ 디클로로팔라듐(II)

[0548] 중간체의 합성

[0549] 중간체 1: 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성



[0550] 단계 1: 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[0552] 0℃에 N_2 의 대기 하에서 DCM (120 mL) 중 3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-올 클로라이드 (65 g, 137 mmol, 미정제)의 혼합물에 DCM (137 mL, 137 mmol) 중 1M SnCl_4 가 느리게 첨가되었다. 혼합물은 0℃에 30 분 동안 교반되었고, 그 다음 DCM (40 mL) 중 5-브로모-1*H*-인돌 (26.8 g, 137 mmol)의 용액이 적가되었다. 혼합물은 0℃에 45 분 동안 교반되었고, 그 다음 EtOAc (300 mL)로 희석되었고, 염수 (4 x 100 mL)로 세정되었

고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물 (55 g, 75% 수율)로 정제되었다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] C₂₉H₃₂BrNO₂SiNa에 대한 계산치 556.1; 측정치 556.3.

[0553] 단계 2: 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온의 합성

[0554] 0℃에 N₂의 대기 하에서 THF (100 mL) 중 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온 (50 g, 93.6 mmol)의 혼합물에 LiBH₄ (6.1 g, 281 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 60℃로 가열되었고 20 시간 동안 교반되었고, 그 다음 MeOH (10 mL) 및 EtOAc (100 mL)가 첨가되었고 혼합물은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 DCM (50 mL)으로 희석되었고, 10℃로 냉각되었고 딜루딘 (9.5 g, 37.4 mmol) 및 TsOH·H₂O (890 mg, 4.7 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 10℃에 2 시간 동안 교반되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (41 g, 84% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₂₉H₃₄BrNOSi에 대한 계산치: 519.2; 측정치: 520.1

[0555] 단계 3: 5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌의 합성

[0556] 실온에 THF (15 mL) 중 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온 (1.5 g, 2.9 mmol) 및 I₂ (731 mg, 2.9 mmol)의 혼합물에 AgOTf (888 mg, 3.5 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 EtOAc (200 mL)로 희석되었고 포화 수성 Na₂S₂O₃ (100 mL)으로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (900 mg, 72% 수율)을 고체로서 제공하였다.

[0557] 단계 4: (1*S*)-1-(3-브로모피리딘-2-일)에탄올의 합성

[0558] 0℃에 Ar의 대기 하에서 Et₃N (728 g, 7.2 mol) 중 HCO₂H (66.3 g, 1.44 mol)의 교반된 혼합물에 (4*S*,5*S*)-2-클로로-2-메틸-1-(4-메틸벤젠술포닐)-4,5-디페닐-1,3-디아자-2-루테나사이클로펜탄 사이멘 (3.9 g, 6.0 mmol)이 나누어서 첨가되었다. 혼합물은 40℃로 가열되었고 15 분 동안 교반되었고, 그 다음 실온으로 냉각되었고 1-(3-브로모피리딘-2-일)에탄올 (120 g, 600 mmol)이 나누어서 첨가되었다. 혼합물은 40℃로 가열되었고 추가의 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 용매는 감압 하에서 농축되었다. 염수 (2 L)는 잔류물에 첨가되었고, 혼합물은 EtOAc (4 x 700 mL)로 추출되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (100 g, 74% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₇H₈BrNO에 대한 계산치: 201.98; 측정치: 201.9.

[0559] 단계 5: 3-브로모-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘의 합성

[0560] 0℃에 DMF (1 L) 중 (1*S*)-1-(3-브로모피리딘-2-일)에탄올 (100 g, 495 mmol)의 교반된 혼합물에 오일내 NaH, 60% 분산액 (14.25 g, 594 mmol)이 나누어서 첨가되었다. 혼합물은 0℃에 1 시간 동안 교반되었다. MeI (140.5 g, 990 mmol)는 0℃에 적가되었고 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 0℃로 냉각되었고 포화 수성 NH₄Cl (5 L)이 첨가되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (90 g, 75% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₈H₁₀BrNO에 대한 계산치: 215.99; 측정치: 215.9.

[0561] 단계 6: 2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 합성

[0562] 실온에 Ar의 대기 하에서 톨루엔 (900 mL) 중 3-브로모-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘 (90 g, 417 mmol)의 교반된 혼합물에 비스(피나콜라토)디보론 (127 g, 500 mmol) 및 KOAc (81.8 g, 833 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (30.5 g, 41.7 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 100℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 Al₂O₃ 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (100 g, 63% 수율)을 반-고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₁₄H₂₂BN₂O₃에 대한 계산치: 264.17; 측정치: 264.1.

[0563] 단계 7: 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌의 합성

[0564] 실온에 Ar의 대기 하에서 디옥산 (1.4 L) 중 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌 (140 g, 217 mmol) 및 2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (100 g, 380 mmol)의 교반된 혼합물에 K₂CO₃ (74.8 g, 541 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15.9 g, 21.7 mmol) 및 H₂O (280 mL)가 나누어서 첨가되었다. 혼합물은 85℃로 가열되었고 4 시간 동안 교반되었고, 그 다음 냉각된 H₂O (5 L)가 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (3 x 2 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (71 g, 45% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₇H₄₃BrN₂O₂Si에 대한 계산치: 655.23; 측정치: 655.1.

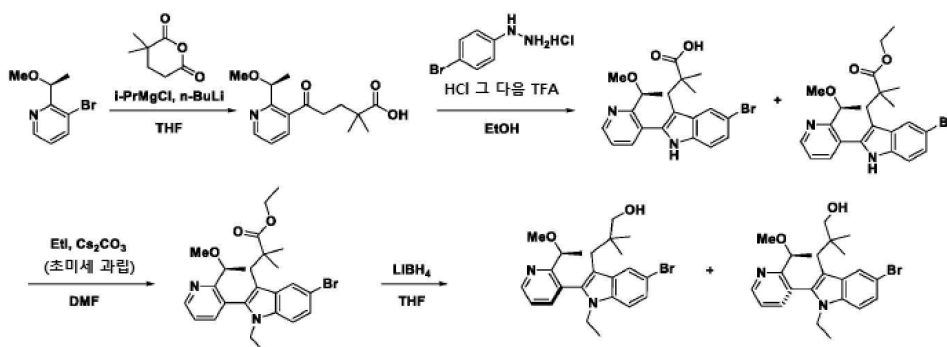
[0565] 단계 8: 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌의 합성

[0566] 0℃에 N₂의 대기 하에서 DMF (0.8 L) 중 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌 (71 g, 108 mmol)의 교반된 혼합물에 Cs₂CO₃ (70.6 g, 217 mmol) 및 EtI (33.8 g, 217 mmol)가 나누어서 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 H₂O (4 L)가 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (66 g, 80% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₉H₄₇BrN₂O₂Si에 대한 계산치: 683.26; 측정치: 683.3.

[0567] 단계 9: 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[0568] 실온에 N₂의 대기 하에서 THF (660 mL) 중 TBAF (172.6 g, 660 mmol)의 교반된 혼합물에 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌 (66 g, 97 mmol)이 나누어서 첨가되었다. 혼합물은 50℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었고, 냉각되었고, H₂O (5 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (30 g, 62% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₃H₂₉BrN₂O₂에 대한 계산치: 445.14; 측정치: 445.1.

[0569] 중간체 2: 피셔 인돌 루트를 통한 대안적 합성.



[0570]

[0571] 단계 1: 5-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-2,2-디메틸-5-옥소펜탄산의 합성

[0572] -10℃에 N₂의 대기 하에서 *i*-PrMgCl (THF내 내 2M, 0.5 L)의 혼합물에 15 분 동안 hexane *n*-BuLi, 2.5 M (333 mL, 833 mmol)이 적가되었다. 혼합물은 30 분 동안 -10℃에 교반되었고 그 다음 THF (0.5 L) 중 3-브로모-2-

[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘 (180 g, 833 mmol)이 30 분 동안 -10℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 -5℃로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 THF (1.2 L) 중 3,3-디메틸옥산-2,6-디온 (118 g, 833 mmol)이 30 분 동안 -5℃에 적가되었다. 혼합물은 0℃로 가온되었고 1.5 시간 동안 교반되었고, 그 다음 0℃에 디옥산 (0.6 L) 중 사전-냉각된 4M HCl의 첨가로 켄칭되어 pH ~5 조정하였다. 혼합물은 0℃에 H₂O (3 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 2.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (87 g, 34% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₁₅H₂₁NO₄에 대한 계산치: 280.15; 측정치: 280.1.

[0573] 단계 2: 3-(5-브로모-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판산 및 에틸 (S)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판오에이트의 합성

[0574] 실온에 N₂의 대기 하에서 EtOH (0.78 L) 중 5-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-2,2-디메틸-5-옥소펜탄산 (78 g, 279 mmol)의 혼합물에 (4-브로모페닐)하이드라진 HCl 염 (68.7 g, 307 mmol)이 나누어서 첨가되었다. 혼합물은 85℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었고, 실온으로 냉각되었고, 그 다음 디옥산내 4M HCl (69.8 mL, 279 mmol)이 적가되었다. 혼합물은 85℃로 가열되었고 추가의 3 시간 동안 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 TFA (0.78 L)에서 용해되었다. 혼합물은 60℃로 가열되었고 1.5 시간 동안 교반되었고, 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH ~5로 조정되었고, 그 다음 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물 (78 g, 미정제)로 정제되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₁H₂₃BrN₂O₃에 대한 계산치: 430.1 및 C₂₃H₂₇BrN₂O₃에 대한 계산치: 459.12; 측정치: 431.1 (카복실산) 및 459.1.

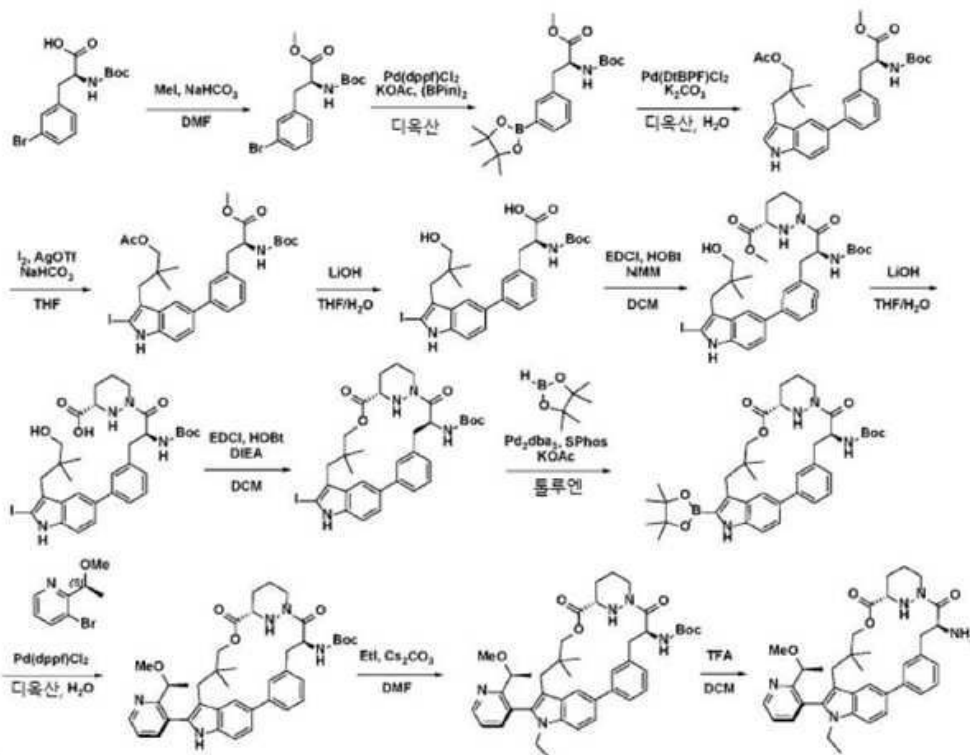
[0575] 단계 3: 에틸 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판오에이트의 합성

[0576] 0℃에 N₂의 대기 하에서 DMF (1.8 L) 중 3-(5-브로모-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판산 및 에틸 (S)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판오에이트 (198 g, 459 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃ (449 g, 1.38 mol)이 나누어서 첨가되었다. DMF (200 mL) 중 EtI (215 g, 1.38 mmol)가 그 다음 0℃에 적가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었고 그 다음 염수 (5 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 2.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1.5 L)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (160 g, 57% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₅H₃₁BrN₂O₃에 대한 계산치: 487.17; 측정치: 487.2.

[0577] 단계 4: 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[0578] 0℃에 N₂의 대기 하에서 THF (1.6 L) 중 에틸 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판오에이트 (160 g, 328 mmol)의 혼합물에 LiBH₄ (28.6 g, 1.3 mol)가 첨가되었다. 혼합물은 60℃로 16 시간 동안 가열되었고, 냉각되었고, 사전-냉각된 (0℃) 포화 수성 NH₄Cl (5 L)로 켄칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 2 L)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (단일 회전장애이성질체로서) 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 2개 회전장애이성질체 (60 g, 38% 수율) 및 (40 g, 26% 수율) 양쪽을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₃H₂₉BrN₂O₂에 대한 계산치: 445.14; 측정치: 445.2.

[0579] 중간체 3: (6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0580]

[0581]

[0582]

단계 1: 메틸 (S)-3-(3-브로모페닐)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판오에이트의 합성

실온에 DMF (1 L) 중 (2S)-3-(3-브로모페닐)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]프로판산 (100 g, 290 mmol)의 용액에 NaHCO₃ (48.8 g, 581.1 mmol) 및 MeI (61.9 g, 435.8 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 H₂O (1 L)로 킨칭되었고 EtOAc (3 x 1 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 500 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (13% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 최종 생성물 (109 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] C₁₅H₂₀BrNO₄에 대한 계산치 380.05; 측정치: 380.0.

[0583]

단계 2: 메틸 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로판오에이트의 합성

[0584]

디옥산 (3.2 L) 중 메틸 (2S)-3-(3-브로모페닐)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]프로판오에이트 (108 g, 301.5 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (99.53 g, 391.93 mmol)의 교반된 용액에 KOAc (73.97 g, 753.70 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (22.06 g, 30.15 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 90°C로 3 시간 동안 가열되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고 EtOAc (2 x 3 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 800 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (96 g, 78.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] C₂₁H₃₂BN₂O₆에 대한 계산치 428.22; 측정치: 428.1.

[0585]

단계 3: 메틸 (S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)페닐)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판오에이트의 합성

[0586]

디옥산 (1.5 L) 및 H₂O (300 mL) 중 메틸 (2S)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로판오에이트 (94 g, 231.9 mmol) 및 3-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (75.19 g, 231.93 mmol)의 혼합물에 K₂CO₃ (64.11 g, 463.85 mmol) 및 Pd(DtBPF)Cl₂ (15.12 g, 23.19 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 70°C로 가열되었고 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (2 x 2 L)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 600 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정

제되어 생성물 (130 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{30}H_{38}N_2O_6$ 에 대한 계산치 523.28; 측정치: 523.1.

[0587] 단계 4: 메틸 (S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노에이트의 합성

[0588] -10℃에 THF (1 L) 중 메틸 (2S)-3-(3-[3-(3-아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1H-인돌-5-일]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]프로파노에이트 (95.0 g, 181.8 mmol) 및 요오드 (36.91 g, 145.41 mmol)의 용액에 AgOTf (70.0 g, 272.7 mmol) 및 NaHCO₃ (22.9 g, 272.65 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 0℃에 포화 수성 Na₂S₂O₃ (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 1 L)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 500 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (49.3 g, 41.8% 수율)을 얻었다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{30}H_{37}IN_2O_6$ 에 대한 계산치: 649.18; 측정치: 649.1.

[0589] 단계 5: (S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로판산의 합성

[0590] THF (600 mL) 중 메틸 (2S)-3-(3-[3-(3-아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1H-인돌-5-일]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]프로파노에이트 (60 g, 92.5 mmol)의 용액에 H₂O (460 mL) 중 LiOH·H₂O (19.41 g, 462.5 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 용액은 밤새 교반되었고 그 다음 pH는 HCl (1 M)을 이용하여 6으로 조정되었다. 생성된 용액은 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 500 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 생성물 (45 g, 82.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] $C_{27}H_{33}IN_2O_6$ 에 대한 계산치 615.13; 측정치: 615.1.

[0591] 단계 6: 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0592] DCM (400 mL) 중 (2S)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일]페닐]프로판산 (30 g, 50.6 mmol) 및 메틸 (3S)-1,2-디아지난-3-카복실레이트 (10.9 g, 75.9 mmol)의 용액에 NMM (40.97 g, 405.08 mmol), HOBt (2.05 g, 15.19 mmol), 및 EDCI (19.41 g, 101.27 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 혼합물은 포화 수성 NH₄Cl (2 x 200 mL) 및 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고, 혼합물은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 생성물 (14 g, 38.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{33}H_{43}IN_4O_6$ 에 대한 계산치 718.23; 측정치: 719.4.

[0593] 단계 7: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0594] 0℃에 THF (920 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (92 g, 128.0 mmol)의 용액에 H₂O (640 mL) 중 LiOH·H₂O (26.86 g, 640.10 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 생성물 (90 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{32}H_{41}IN_4O_6$ 에 대한 계산치 705.22; 측정치: 705.1.

[0595] 단계 8: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤젠나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0596] 0℃에 DCM (10 L) 중 (3S)-1-[(2S)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실산 (90 g, 127.73 mmol)의 용액에 HOBt (34.52 g, 255.46 mmol), DIPEA (330.17 g, 2554.62 mmol) 및 EDCI (367.29 g, 1915.96 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 혼합물은 DCM (2 x 2 L)으로 추출되었고 조

합된 유기 층들은 염수 (3 x 1 L)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (70 g, 79.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₂H₃₉IN₄O₅에 대한 계산치 687.21; 측정치: 687.1.

[0597] 단계 9: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-12-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0598] 1 L 둥근-바닥 플라스크는 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (22.0 g, 32.042 mmol), 톨루엔 (300.0 mL), Pd₂(dba)₃ (3.52 g, 3.845 mmol), S-Phos (3.95 g, 9.613 mmol), 및 KOAc (9.43 g, 96.127 mmol)로 실온에 충전되었다. 혼합물에 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (26.66 g, 208.275 mmol)이 실온에 교반하면서 적가되었다. 생성된 용액은 3 시간 동안 60℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 남은 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (22 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₈H₅₁BN₄O₇에 대한 계산치 687.3; 측정치: 687.4.

[0599] 단계 10: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0600] N₂의 대기 하에서 디옥산 (50 mL) 및 H₂O (10 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1²-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (2.0 g, 2.8 mmol), 3-브로모-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘 (0.60 g, 2.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.39 g, 0.5 mmol), 및 K₃PO₄ (1.2 g, 6.0 mmol)의 혼합물은 70℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 H₂O (50 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (1.5 g, 74% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₀H₄₉N₅O₆에 대한 계산치 695.4; 측정치: 696.5.

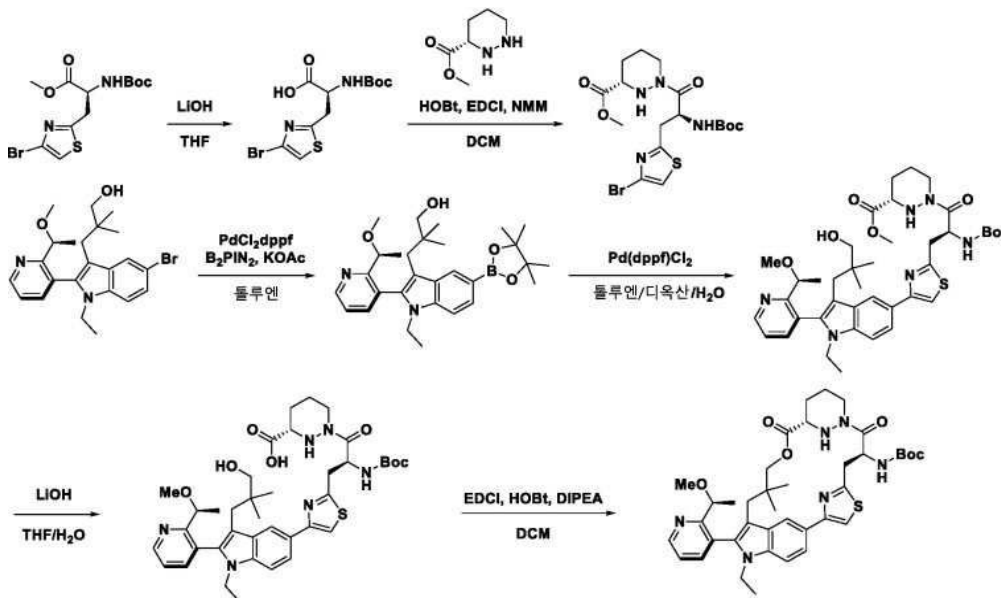
[0601] 단계 11: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0602] 0℃에 DMF (150 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸) 피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일) 카르바메이트 (20 g, 28.7 mmol) 및 Cs₂CO₃ (18.7 g, 57.5 mmol)의 용액에 DMF (50 mL) 중 EtI (13.45 g, 86.22 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 35℃에 교반되었고 그 다음 H₂O (500 mL)로 희석되었다. 혼합물은 EtOAc (2 x 300 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (4.23 g, 18.8% 수율) 및 회전장애이성질체 (5.78 g, 25.7% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₂H₅₃N₅O₆에 대한 계산치 724.4; 측정치: 724.6.

[0603] 단계 12: (6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0604] TFA (10 mL) 및 DCM (20 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1.3 g, 1.7 mmol)의 혼합물은 0°C에 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (1.30 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₇H₄₅N₅O₄에 대한 계산치 623.3; 측정치: 624.4.

[0605] 중간체 4: *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*,*Z*)-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카바메이트의 합성



[0606]

[0607] 단계 1: (*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산의 합성

[0608] 실온에 THF (500 mL) 및 H₂O (200 mL) 중 메틸 (2*S*)-3-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]프로판산에이트 (110 g, 301.2 mmol)의 용액에 LiOH (21.64 g, 903.6 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 1 M HCl을 이용하여 pH 6으로 조정되었고 그 다음 DCM (3 x 500 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (108 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₁₁H₁₅BrN₂O₄에 대한 계산치: 351.00; 측정치: 351.0.

[0609] 단계 2: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0610] 0°C에 DCM (500 mL) 중 (*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산 (70 g, 199.3 mmol)의 용액에 메틸 (3*S*)-1,2-디아지난-3-카복실레이트 비스(트리플루오로아세트산) 염 (111.28 g, 298.96 mmol), NMM (219.12 mL, 1993.0 mmol), EDCI (76.41 g, 398.6 mmol) 및 HOBT (5.39 g, 39.89 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 H₂O (500 mL)로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감소된 가압된 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (88.1 g, 93% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₁₇H₂₅BrN₄O₅에 대한 계산치: 477.08; 측정치: 477.1.

[0611] 단계 3: (*S*)-3-(1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[0612] 실온에 톨루엔 (500 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메

틸프로판-1-올 (60 g, 134.7 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (51.31 g, 202.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (9.86 g, 13.48 mmol) 및 KOAc (26.44 g, 269.4 mmol)가 첨가되었다. 그 다음 반응 혼합물은 그 다음 90℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 용액은 그 다음 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0→50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (60.6 g, 94% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₂₉H₄₁BN₂O₄에 대한 계산치: 493.32; 측정치: 493.3.

[0613] 단계 4: 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0614] 실온에 톨루엔 (600 mL), 디옥산 (200 mL), 및 H₂O (200 mL) 중 (S)-3-(1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (30 g, 60.9 mmol)의 용액에 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (43.62 g, 91.4 mmol), K₃PO₄ (32.23 g, 152.3 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (8.91 g, 12.18 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 70℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 H₂O (200 mL)로 켄칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 1000 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0→90% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (39.7 g, 85% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₄₀H₅₄N₆O₇S에 대한 계산치: 763.39; 측정치: 763.3.

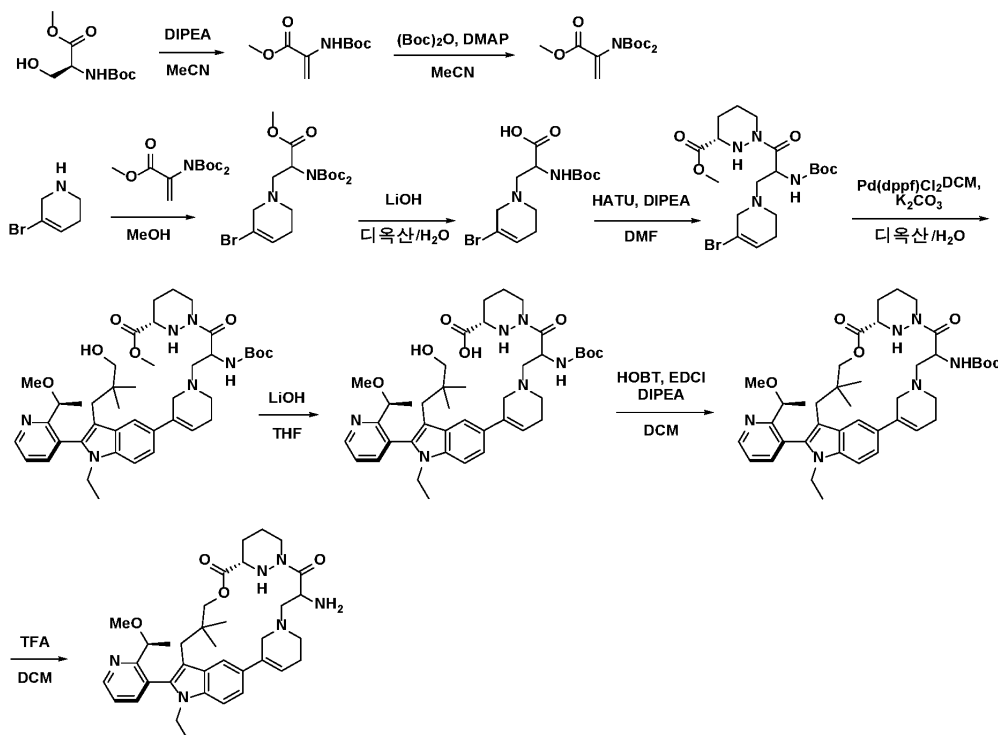
[0615] 단계 5: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0616] 실온에 THF (400 mL) 및 H₂O (100 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (39.7 g, 52.0 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (3.74 g, 156.2 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1.5 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 1 M HCl을 이용하여 pH 6으로 산성화되었고 DCM (3 x 1000 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (37.9 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₃₉H₅₂N₆O₇S에 대한 계산치: 749.37; 측정치: 749.4.

[0617] 단계 6: *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0618] 0℃에 DCM (4 L) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (37.9 g, 50.6 mmol), HOBt (34.19 g, 253.0 mmol) 및 DIPEA (264.4 mL, 1518 mmol)의 용액에 EDCI (271.63 g, 1416.9 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H₂O로 켄칭되었고 1 M HCl (4 x 1 L)로 세정되었다. 유기 층은 분리되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0→70% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (30 g, 81% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₃₉H₅₀N₆O₆S에 대한 계산치: 731.36; 측정치: 731.3.

[0619] 중간체 5: (6³S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0620]

[0621] 단계 1: 메틸 2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)아크릴레이트의 합성

[0622] 무수 MeCN (150 mL) 중 메틸 (*tert*-부톡시카보닐)-*L*-세리네이트 (10 g, 45 mmol)의 용액에, DIPEA (17 g, 137 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 45°C에 2 시간 동안 교반되어 용액내 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] $C_9H_{15}NO_4$ 에 대한 계산치 201.1; 측정치: 224.1.

[0623] 단계 2: 메틸 2-(비스(*tert*-부톡시카보닐)아미노)아크릴레이트의 합성

[0624] 0°C에 무수 MeCN (150 mL) 중 메틸 2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)아크릴레이트 (12 g, 60 mmol)의 용액에, DMAP (13 g, 90 mmol) 및 $(Boc)_2O$ (26 g, 120 mmol)가 첨가되었다. 반응은 6 시간 동안 교반되었고, 그 다음 H_2O (100 mL)로 켄칭되었고 DCM (3 x 200 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (150 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (12.5 g, 65% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] $C_{14}H_{23}NO_6$ 에 대한 계산치 301.2; 측정치: 324.1.

[0625] 단계 3: 메틸 2-(비스(*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로판오에이트의 합성

[0626] Ar의 대기 하에서 MeOH (120 mL) 중 5-브로모-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 (8.0 g, 49 mmol)의 혼합물에 메틸 2-비스[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}프로판-2-오에이트 (22 g, 74 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 16 시간 동안 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (12 g, 47% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{19}H_{31}BrN_2O_6$ 에 대한 계산치 462.1; 측정치: 463.1.

[0627] 단계 4: 3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산의 합성

[0628] 디옥산 (30 mL) 및 H_2O (12 mL) 중 메틸 2-(비스(*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로판오에이트 (14 g, 30 mmol)의 혼합물에 LiOH (3.6 g, 151 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 35°C로 가열되었고 12 시간 동안 교반되었고, 그 다음 1M HCl이 첨가되었고 ~3-4로 pH 조정되었다. 혼합물은 DCM (2 x 300 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (10 g, 85% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{13}H_{21}BrN_2O_4$ 에 대한 계

산치 348.1; 측정치: 349.0.

[0629] 단계 5: 메틸 (3S)-1-(3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0630] Ar의 대기 하에서 0℃에 DMF (100 mL) 중 3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로판산 (10 g, 30 mmol), DIPEA (12 g, 93 mmol) 및 메틸 (3S)-1,2-디아지난-3-카복실레이트 (5.4 g, 37 mmol)의 혼합물에 HATU (13 g, 34 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 0℃에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 H₂O가 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (2 x 300 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 역상 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (9.0 g, 55% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₁₉H₃₁BrN₄O₅에 대한 계산치 474.1; 측정치: 475.1.

[0631] 단계 6: 메틸 (3S)-1-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일))-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0632] Ar의 대기 하에서 디옥산 (90 mL) 및 H₂O (10 mL) 중 메틸 (3S)-1-(3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (9.0 g, 18 mmol), K₂CO₃ (4.5 g, 32 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (1.4 g, 2 mmol), 3-(1-에틸-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (9.8 g, 20 mmol)의 혼합물은 75℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었다. H₂O가 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (4.0 g, 25% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₂H₆₀N₆O₇에 대한 계산치 760.5; 측정치: 761.4.

[0633] 단계 7: (3S)-1-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일))-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0634] 0℃에 THF (35 mL) 중 메틸 (3S)-1-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일))-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (4.1 g, 5.0 mmol)의 혼합물에 LiOH (0.60 g, 27 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 0℃에 1.5 시간 동안 교반되었고, 그 다음 1M HCl이 첨가되어 pH를 ~6-7로 조정하였고 혼합물은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (3.6 g, 80% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₁H₅₈N₆O₇에 대한 계산치 746.4; 측정치: 747.4.

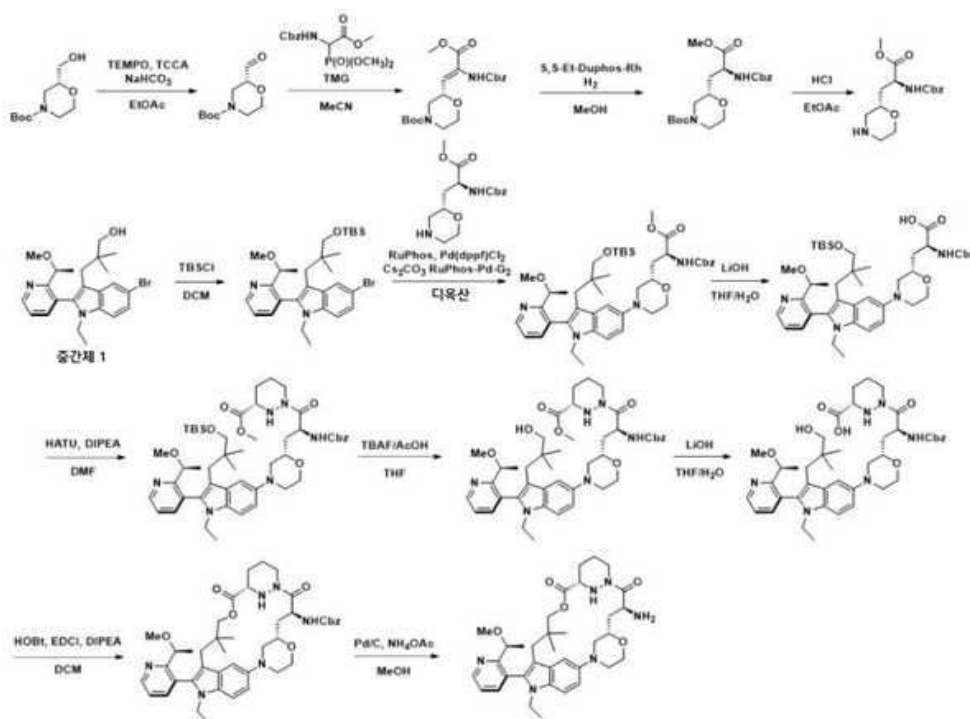
[0635] 단계 8: *tert*-부틸 ((6³S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-테카하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0636] Ar의 대기 하에서 DCM (700 mL) 중 (3S)-1-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일))-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (3.6 g, 5.0 mmol) 및 DIPEA (24 g, 190 mmol)의 혼합물에 EDCI · HCl (28 g, 140 mmol) 및 HOBt (6.5 g, 50 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 30℃로 가열되었고 16 시간 동안 30℃에 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc (200 mL)로 희석되었고 H₂O (2 x 200 mL), 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (1.45 g, 40% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₁H₅₆N₆O₆에 대한 계산치 728.4; 측정치: 729.4.

[0637] 단계 9: (6^3S) -4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^{1,2,2,2,6,6,6,6}-테카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0638] 0℃에 DCM (1.0 mL) 중 *tert*-부틸 ((6^3S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{1,2,2,2,6,6,6,6}-테카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (130 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 TFA (0.3 mL)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 생성물을 제공하였고, 이것은 직접적으로 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{36}H_{48}N_6O_4$ 에 대한 계산치 628.4; 측정치: 629.4.

[0639] 중간체 6: $(2^2S,6^3S,4S)$ -4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^{1,6,2,6,3,6,4,6,5,6,6}-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0640] 단계 1: *tert*-부틸 (2*R*)-2-포르밀모르폴린-4-일 포르메이트의 합성

[0641] EtOAc (1 L) 중 *tert*-부틸 (2*R*)-2-(하이드록시메틸)모르폴린-4-일 포르메이트 (50 g, 230 mmol)의 용액에 TEMPO (715 mg, 4.6 mmol) 및 NaHCO₃ (58 g, 690 mmol)이 실온에 첨가되었다. 혼합물은 -50℃로 냉각되었고, 그 다음 EtOAc (100 mL) 중 TCCA (56 g, 241mmol)가 30 분 동안 적가되었다. 반응 혼합물은 5℃로 2 시간 동안 가온되었고, 그 다음 10% Na₂S₂O₃ (200 mL)으로 킨칭되었고 20 분 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고 유기 상은 분리되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H₂O (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정되었고, 그 다음 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 유기 층은 감압 하에서 농축되어 생성물 (50 g, 미정제)을 오일로서 제공하였다.

[0642] 단계 2: *tert*-부틸 (*S,Z*)-2-(2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)모르폴린-4-카복실레이트 제공하기의 합성

[0643] MeCN (300 mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*)-2-포르밀모르폴린-4-일 포르메이트 (49 g, 153 mmol) 및 메틸 2-[[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-2-(디메톡시포스포릴)아세테이트 (60 g, 183 mmol)의 용액에 테트라메틸구아니딘 (35 g, 306 mmol)이 0-10℃에 첨가되었다. 반응 혼합물은 10℃에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 2 시간 동안

실온으로 가온되었다. 반응 혼합물은 DCM (200 mL)으로 희석되었고 10% 시트르산 (200 mL) 및 10% NaHCO₃ 수성 (200 mL)으로 세정되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되었고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (36 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] C₂₁H₂₈N₂O₄에 대한 계산치 420.2; 측정치: 443.1

[0645] 단계 3: *tert*-부틸 (S)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필)모르폴린-4-카복실레이트의 합성

[0646] MeOH (500 mL) 중 *tert*-부틸 (S,Z)-2-(2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)모르폴린-4-카복실레이트 (49 g, 0.12 mol)의 용액에 (S,S)-Et-DUPHOS-Rh (500 mg, 0.7 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 H₂ (60 psi) 대기 하에서 48 시간 동안 교반되었다. 반응은 농축되었고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (44 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + Na] C₂₁H₃₀N₂O₇에 대한 계산치 422.2; 측정치: 445.2.

[0647] 단계 4: 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-모르폴린-2-일)프로판노에이트의 합성

[0648] EtOAc (2 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-2-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필)모르폴린-4-카복실레이트 (2.2 g, 5.2 mmol)의 교반된 용액에 HCl/EtOAc (25 mL)가 15°C에 첨가되었다. 반응은 15°C에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 생성물 (1.51 g, 90% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₁₆H₂₂N₂O₅에 대한 계산치 322.1; 측정치: 323.2.

[0649] 단계 5: (S)-5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌의 합성

[0650] DCM (800 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (100 g, 0.22 mol) 및 이미다졸 (30.6 g, 0.45 mol)의 용액에 DCM (200 mL) 중 TBSCl (50.7 g, 0.34 mol)이 0°C에 첨가되었다. 반응은 실온에 2 시간 동안 교반되었다. 생성된 용액은 H₂O (3 x 300 mL) 및 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제되어 생성물 (138 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₂₉H₄₃BrN₂O₂Si에 대한 계산치 558.2; 측정치: 559.2.

[0651] 단계 6: 메틸 (2S)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일)모르폴린-2-일]프로판노에이트의 합성

[0652] 디옥산 (500 mL) 중 (S)-5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌 (50 g, 89.3 mmol)의 교반된 용액에 메틸 (2S)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-3-[(2S)-모르폴린-2-일]프로판노에이트 (31.7 g, 98.2 mmol), RuPhos (16.7 g, 35.7 mmol), 디-μ-클로로비스(2-아미노-1,1-비페닐-2-일-C,N)디팔라듐(II) (2.8 g, 4.4 mmol) 및 탄산세슘 (96 g, 295 mmol) 이어서 RuPhos-Pd-G2 (3.5 g, 4.4 mmol)가 105°C에 N₂ 대기 하에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 6 시간 동안 105°C에 N₂ 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (55 g, 73% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₄₅H₆₄N₄O₇Si에 대한 계산치 800.5; 측정치: 801.5.

[0653] 단계 7: (2S)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일)모르폴린-2-일]프로판산의 합성

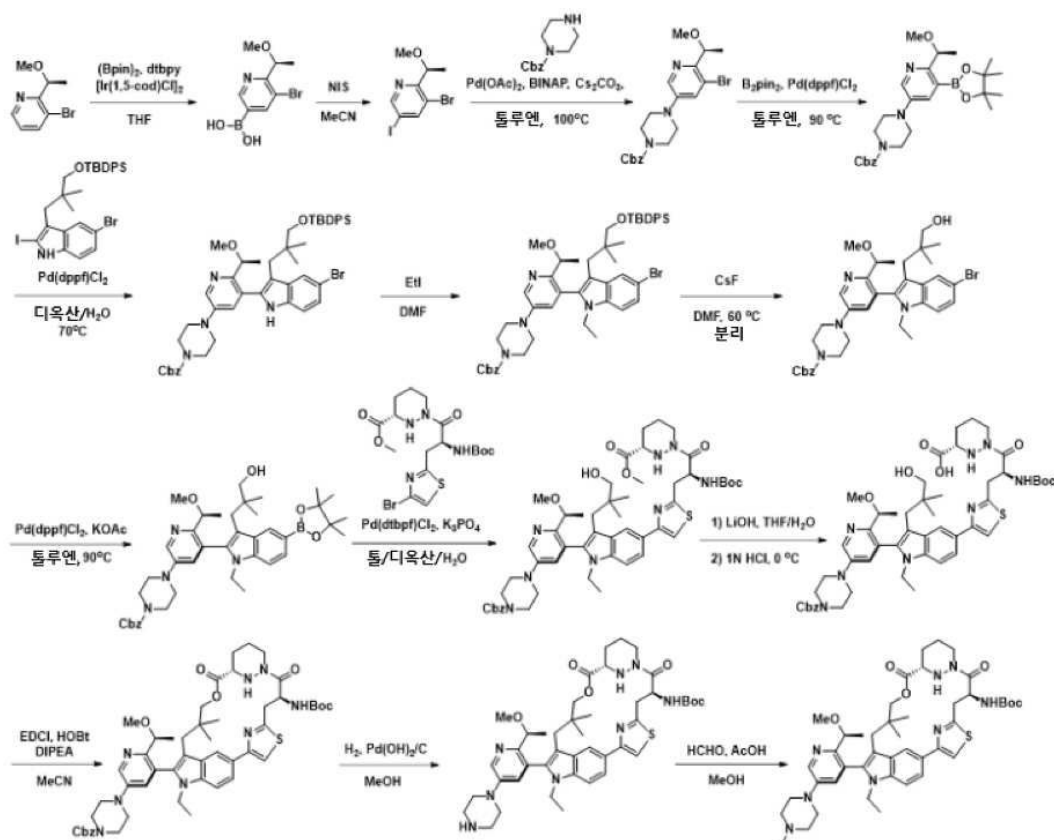
[0654] THF (270 mL) 중 메틸 (2S)-2-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}-3-[(2S)-4-(3-{3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일)모르폴린-2-일]프로판노에이트 (10 g, 12 mmol)의 용액에 H₂O (45 mL) 중 LiOH (1.3 g, 31 mmol)가 실온에 첨가되었다. 반응은 실온에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 1N HCl로 처리되어 0~5°C에 pH를 4~5로 조정하였다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 유기 상은 그 다음 감압 하에서 농축되어 생성물 (9.5 g, 97% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₄₄H₆₂N₄O₇Si에 대한 계산치 786.4; 측정치: 787.4.

- [0655] 단계 8: 메틸 (S)-1-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성
- [0656] DMF (150 mL) 중 (2S)-2-[(벤질옥시)카보닐]아미노-3-[(2S)-4-(3-{3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필}-1-에틸-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-5-일)모르폴린-2-일]프로판산 (10 g, 12.7 mmol)의 교반된 용액에, 메틸 (S)-헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (2 g, 14 mmol)가 첨가되었고, 그 다음 0 °C로 냉각되었고, DIPEA (32.8 g, 254 mmol) 이어서 HATU (9.7 g, 25.4 mmol)가 0~5°C에 첨가되었다. 반응 혼합물은 0~5°C에 1 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (500 mL) 및 H₂O (200 mL)로 희석되었다. 유기 층은 H₂O (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정되었고, 무수 황산나트륨 상에서 건조되었다. 용액은 여과되었고 감압 하에서 농축되었고, 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₀H₇₂N₆O₈Si에 대한 계산치 912.5; 측정치: 913.4.
- [0657] 단계 9: 메틸 (S)-1-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성
- [0658] THF (8 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (8.5 g, 9 mmol)의 용액은 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (THF내 1M, 180 mL, 180 mmol) 및 AcOH (11 g, 200 mmol)의 혼합물이 실온에 첨가되었다. 반응 혼합물은 75°C에 3 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (150 mL)로 희석되었고 H₂O (6 x 20 mL)로 세정되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되어 생성물 (7.4 g, 100% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₄H₅₈N₆O₈에 대한 계산치 799.4; 측정치: 798.4.
- [0659] 단계 10: (S)-1-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성
- [0660] THF (200 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (8 g, 10 mmol)의 용액에 H₂O (30 mL) 중 LiOH (600 mg, 25 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 1N HCl로 처리되어 0~5°C에 pH를 4~5로 조정하였고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출되었다. 유기 상은 염수로 세정되었고 감압 하에서 농축되어 생성물 (8 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₃H₅₆N₆O₈에 대한 계산치 784.4; 측정치: 785.4.
- [0661] 단계 11: 벤질 ((2^S,6³,4S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 제공하기의 합성
- [0662] DCM (800 mL) 중 (S)-1-((S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (8 g, 10.2 mmol) 및 DIPEA (59 g, 459 mmol)의 교반된 용액에 EDCI (88 g, 458 mmol) 및 HOBt (27.6 g, 204 mmol)가 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 16 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고, 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 생성물 (5 g, 66% 수율)을 고체로서 제공하였다; LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₃H₅₄N₆O₇에 대한 계산치 766.4; 측정치: 767.4.
- [0663] 단계 12: (2^S,6³,4S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성
- [0664] MeOH (20 mL) 중 벤질 ((2^S,6³,4S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-

6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (400 mg, 0.5 mmol)의 용액에 Pd/C (200 mg) 및 아세트산암모늄 (834 mg, 16 mmol)이 실온에 H₂ 대기 하에서 첨가되었고 혼합물은 2 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 DCM (20 mL)에 재용해되었고 H₂O (5 mL x 2)로 세정되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 생성물 (320 mg, 97% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₅H₄₈N₆O₅에 대한 계산치 632.4; 측정치: 633.3.

[0665]

중간체 7: *tert*-부틸 ((6³S,4S,*Z*)-11-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성



[0666]

[0667]

단계 1: (*S*)-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)붕산의 합성

[0668]

THF (320 mL) 중 (*S*)-3-브로모-2-(1-메톡시에틸)피리딘 (80.0 g, 370.24 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (141.03 g, 555.3 mmol)의 교반 용액에 dtbpy (14.91 g, 55.5 mmol) 및 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)이리듐 (I) 이량체 (7.46 g, 11.1 mmol)를 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 75°C에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 생성된 잔류물을 EtOAc (200 mL)에 용해시키고 H₂O (600 mL) 중 Na₂CO₃ (40 g) 및 NaOH (10 g)의 용액으로 pH 10으로 조정하였다. 수성층을 EtOAc (800mL)로 추출한 다음, 수성 상을 HCl (6 N)로 pH 6으로 산성화하여 원하는 생성물 (50 g, 52% 수율)을 고체로서 침전시켰다. LCMS (ESI) *m/z* C₈H₁₁BBN₃O₃에 대한 [M + H] 계산치: 260.01; 실측치: 260.0.

[0669]

단계 2: (*S*)-3-브로모-5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘의 합성

[0670]

MeCN (230 mL) 중 (*S*)-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)붕산 (23.0 g, 88.5 mmol)의 교반 용액에 실온에서 NIS (49.78 g, 221.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 80°C에서 아르곤 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 DCM (2.1 L)에 용해시키고, Na₂S₂O₃ (3 x 500 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카

겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (20 g, 66% 수율)을 얻었다. LCMS (ESI) m/z C_8H_9BrINO 에 대한 $[M + H]$ 계산치: 341.90; 실측치: 341.7.

[0671] 단계 3: 벤질 (S)-4-(5-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0672] 아르곤의 불활성 대기로 정화되고 유지된 3-L 3-목 둥근-바닥 플라스크에, 3-브로모-5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘 (147 g, 429.8 mmol) 벤질 피페라진-1-카복실레이트 (94.69 g, 429.8 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4.83 g, 21.4 mmol), BINAP (5.35 g, 8.6 mmol), Cs_2CO_3 (350.14 g, 1074.6 mmol), 톨루엔 (1 L)이 배치되었다. 생성된 용액은 밤새 100℃에 오일 바스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉동되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 생성물 (135 g, 65% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ $C_{20}H_{24}BrN_3O_3$ 에 대한 계산치 433.1; 측정치: 434.1.

[0673] 단계 4: 벤질 (S)-4-(6-(1-메톡시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0674] 아르곤의 불활성 대기로 정화되고 유지된 3-L 3-목 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 4-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]피페라진-1-카복실레이트 (135 g, 310.8 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (86.82 g, 341.9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22.74 g, 31.0 mmol), KOAc (76.26 g, 777.5 mmol), 톨루엔 (1 L)이 배치되었다. 생성된 용액은 2 일 동안 90℃에 오일 바스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 중성 알루미늄 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc//헥산)에 의해 정제되어 생성물 (167 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ $C_{26}H_{36}BN_3O_5$ 에 대한 계산치 481.3; 측정치: 482.1.

[0675] 단계 5: 벤질 (S)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0676] 아르곤의 불활성 대기로 정화되고 유지된 3-L 3-목 둥근-바닥 플라스크에, (S)-4-(6-(1-메톡시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (167 g, 346.9 mmol), 5-브로모-3-[3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1H-인돌 (224.27 g, 346.9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25.38 g, 34.6 mmol), 디옥산 (600 mL), H_2O (200 mL), K_3PO_4 (184.09 g, 867.2 mmol), 톨루엔 (200 mL)이 배치되었다. 생성된 용액은 밤새 70℃에 오일 바스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 생성물 (146 g, 48% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ $C_{49}H_{57}BrN_4O_4Si$ 에 대한 계산치 872.3; 측정치: 873.3.

[0677] 단계 6: 벤질 (S)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0678] DMF (1200 mL) 중 벤질 (S)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (146 g, 167.0 mmol) 및 Cs_2CO_3 (163.28 g, 501.1 mmol)의 교반된 혼합물에 요오드화에틸 (52.11 g, 334.0 mmol)이 부분으로 0℃에 N_2 대기 하에서 첨가되었다. 최종 반응 혼합물은 실온에 12시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (1 L)로 희석되었고 염수 (3 x 1.5L)로 세정되었다. 유기 층들은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (143 g, 미정제)을 직접적으로 다음 단계에 추가 정제 없이 사용된 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z $[M + H]$ $C_{51}H_{61}BrN_4O_4Si$ 에 대한 계산치 900.4; 측정치: 901.4.

[0679] 단계 7: 벤질 (S)-4-(5-(5-브로모-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0680] DMF (1250 mL) 중 벤질 (S)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (143 g, 158.5 mmol)의 교반된 혼합물에 CsF (72.24 g, 475.5 mmol)가 첨가되었다. 그 다음 반응 혼합물은 60℃에 2 일 동안 N_2 대기 하에서

교반되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (1 L)로 희석되었고 염수 (3 x 1 L)로 세정되었다. 그 다음 유기 상은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 2개 회 전장애이성질체 **A** (38 g, 36% 수율) 및 **B** (34 g, 34% 수율) 양쪽을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{35}H_{43}BrN_4O_4$ 에 대한 계산치 663.2; 측정치: 662.2.

[0681] 단계 8: 벤질 (S)-4-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0682] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 500-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 (S)-4-(5-(5-브로모-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (14 g, 21.1 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (5.89 g, 23.21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.54 g, 2.1 mmol), KOAc (5.18 g, 52.7 mmol), 톨루엔 (150 mL)이 배치되었다. 생성된 용액은 5 시간 동안 90°C에 오일 바스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (12 g, 76% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{41}H_{55}BN_4O_6$ 에 대한 계산치 710.4; 측정치: 711.3.

[0683] 단계 9: 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카보닐)피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0684] 아르곤의 불활성 대기로 정화되고 유지된 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 (S)-4-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (10.8 g, 15.2 mmol), 메틸 (3S)-1-[(2S)-3-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일]-1,2-디아지닌-3-카복실레이트 (7.98 g, 16.7 mmol), Pd(dtbpf)Cl₂ (0.99 g, 1.52 mmol), K₃PO₄ (8.06 g, 37.9 mmol), 톨루엔 (60 mL), 디옥산 (20 mL), H₂O (20 mL)가 배치되었다. 생성된 용액은 3 시간 동안 70°C에 오일 바스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었다. 생성된 용액은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)에 의해 정제되었다. 용매는 감압 하에서 제거되어 생성물 (8 g, 51% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{52}H_{68}N_8O_9S$ 에 대한 계산치 980.5; 측정치: 980.9.

[0685] 단계 10: (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카보닐)피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0686] THF (100 mL)/H₂O (100 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카보닐)피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (12 g, 12.23 mmol)의 교반된 혼합물에 LiOH (2.45 g, 61.1 mmol)가 N₂ 대기 하에서 첨가되었고 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. THF는 감압 하에서 제거되었다. 수성 상의 pH는 0°C에 1N HCl을 이용하여 5로 산성화되었다. 수성 층은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되어 생성물 (10 g, 85% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{51}H_{66}N_8O_9S$ 에 대한 계산치 966.5; 측정치: 967.0.

[0687] 단계 11: 벤질 4-(5-((6³S,4S,Z)-4-((tert-부톡시카보닐)아미노)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-1²-일)-6-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[0688] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 3-L 둥근-바닥 플라스크에, (S)-1-((S)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카보닐)피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (18 g, 18.61 mmol), MeCN (1.8 L), DIPEA (96.21 g, 744.4 mmol), EDCI (107.03 g, 558.3 mmol), 및 HOBt (25.15 g, 186.1 mmol)가 배치되었다. 생성된 용액은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 생성된 용액은 DCM (1 L)으로 희석되었고 1M HCl (3 x 1 L) 및 H₂O (3 x 1 L)로 세정되었다. 그 다음 유기 층은 감압 하에서

농축되었고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 생성물 (10.4 g, 55% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{51}H_{64}N_8O_8S$ 에 대한 계산치 948.5; 측정치: 949.3.

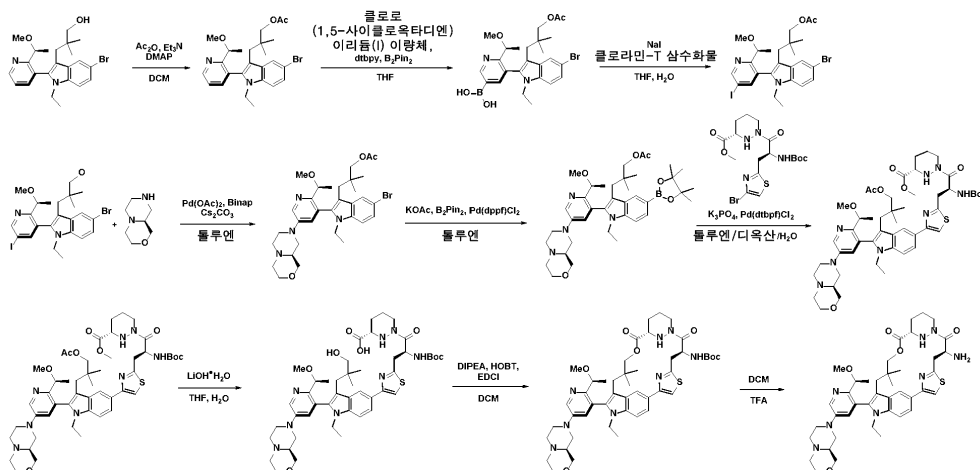
[0689] 단계 12: *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-11-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0690] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 4-(5-((6³S,4S,Z)-4-((*tert*-부톡시 카보닐)아미노)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-1²-일)-6-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (10.40 g, 10.9 mmol), Pd(OH)₂/C (5 g, 46.9 mmol), MeOH (100 mL)가 배치되었다. 생성된 용액은 3 시간 동안 실온에 2 atm H₂ 대기 하에서 교반되었다. 고체는 여과 제거되었고 필터 케이크는 MeOH (3 x 100 mL)로 세정되었다. 조합된 유기 상들은 감압 하에서 농축되어 생성물 (8.5 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{43}H_{58}N_8O_6S$ 에 대한 계산치 814.4; 측정치: 815.3.

[0691] 단계 13: *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0692] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 1000-mL 둥근-바닥 플라스크에, *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (8.5 g, 10.4 mmol), MeOH (100 mL), AcOH (1.88 g, 31.2 mmol)가 배치되었다. 용액은 15 분 동안 교반되었고 그 다음 HCHO (1.88 g, 23.15 mmol, 37% 수용액) 및 NaBH₃CN (788 mg, 12.5 mmol)이 실온에 첨가되었다. 생성된 용액은 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 H₂O (100 mL)로 켄칭되었고 감압 하에서 농축되어 MeOH를 제거하였다. 생성된 용액은 DCM (300 mL)으로 희석되었고 H₂O (3 x 100 mL)로 세정되었다. 용액은 감압 하에서 농축되어 생성물 (8.2 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{44}H_{60}N_8O_6S$ 에 대한 계산치 828.4; 측정치: 829.3.

[0693] 중간체 8: (6³S,4S,Z)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0694]

[0695] 단계 1: (S)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트

의 합성

- [0696] DCM (1 L) 중 (S)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (100 g, 224.517 mmol) 및 Et₃N (45.44 g, 449.034 mmol)의 교반된 용액에 DMAP (2.74 g, 22.452 mmol) 및 Ac₂O (27.50 g, 269.420 mmol)가 부분들로 0℃에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 그 다음 EtOAc (1000 mL)로 희석되었다. 생성된 혼합물은 1M HCl (500 mL)로 세정되었고 그 다음 포화 NaHCO₃ (500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 석유 에테르 (500 mL)로 분쇄에 의해 정제되어 생성물 (93.3 g, 85% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₅H₃₁BrN₂O₃에 대한 계산치: 487.16; 측정치: 489.2
- [0697] 단계 2: (S)-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-에틸-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산의 합성
- [0698] THF (370 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (93.3 g, 191.409 mmol) 및 B₂PIN₂ (72.91 g, 287.113 mmol)의 교반된 용액에 dtbpy (7.71 g, 28.711 mmol) 및 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)이리듐(I) 이량체 (6.43 g, 9.570 mmol)가 부분들로 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 75℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (190 g, 미정제)을 오일로서 제공하였다. LCMS(ESI) *m/z* [M + H]; C₂₅H₃₂BBrN₂O₅에 대한 계산치: 531.17; 측정치: 533.3
- [0699] 단계 3: (S)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성
- [0700] THF (550 mL) 중 (S)-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-에틸-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산 (110 g, 207.059 mmol) 및 클로라민-T 삼수화물 (349.96 g, 1242.354 mmol)의 교반된 용액에 H₂O (225 mL) 중 NaI (186.22 g, 1242.354 mmol)의 용액이 부분들로 0℃에 공기 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 50℃에 아르곤 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 그 다음 CHCl₃ (500 mL)으로 세정되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 CHCl₃ (3 x 250 mL)으로 세정되었다. 여과물은 CHCl₃ (3 x 500 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na₂S₂O₃ (500 mL)으로 세정되었고, 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, (18% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (24 g, 18% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI) *m/z* [M + H]; C₂₅H₃₀BrIN₂O₃에 대한 계산치: 613.06; 측정치: 614.7
- [0701] 단계 4: 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성
- [0702] 톨루엔 (63 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (9 g, 14.674 mmol), (S)-옥타하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진 (2.469 g, 17.609 mmol), Cs₂CO₃ (11.953 g, 36.685 mmol,) 및 BINAP (456.9 mg, 0.734 mmol)의 교반된 용액에 Pd(OAc)₂ (329.44 mg, 1.467 mmol)가 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 6 시간 동안 100℃에 교반되었다. 여과 후, 필터 케이크는 EtOAc (100 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (6.9 g, 75% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₂H₄₃BrN₄O₄에 대한 계산치: 627.25; 측정치: 627.4.
- [0703] 단계 5: 3-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성
- [0704] 톨루엔 (48 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (3.2 g, 5.115 mmol), KOAc (1.51 g, 15.345 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (2.60 g, 10.230 mmol)의 교반된 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (0.37 g, 0.512 mmol)가 부분들로 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가

되었다. 생성된 혼합물은 1.5 시간 동안 90℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (100 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (3.0 g, 88% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{38}H_{55}BN_4O_6$ 에 대한 계산치: 675.43; 측정치: 675.1

[0705] 단계 6: 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0706] 톨루엔 (54 mL) 중 3-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (5 g, 7.433 mmol) 및 K_3PO_4 (4.26 g, 20.067 mmol)의 교반된 혼합물에 디옥산 (17.82 mL, 210.307 mmol) 및 H_2O (17.82 mL)가 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 70℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (100 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (4.6 g, 66% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{49}H_{68}N_8O_9S$ 에 대한 계산치: 945.49; 측정치: 945.7

[0707] 단계 7: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0708] THF (43 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (6 g, 6.361 mmol)의 교반된 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (573.92 mg, 13.677 mmol)가 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 HCl (수성)을 이용하여 pH 6으로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (4 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{45}H_{60}N_8O_9S$ 에 대한 계산치 : 889.43; 측정치: 889.7

[0709] 단계 8: tert-부틸 ((6³S,4S,Z)-1¹-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

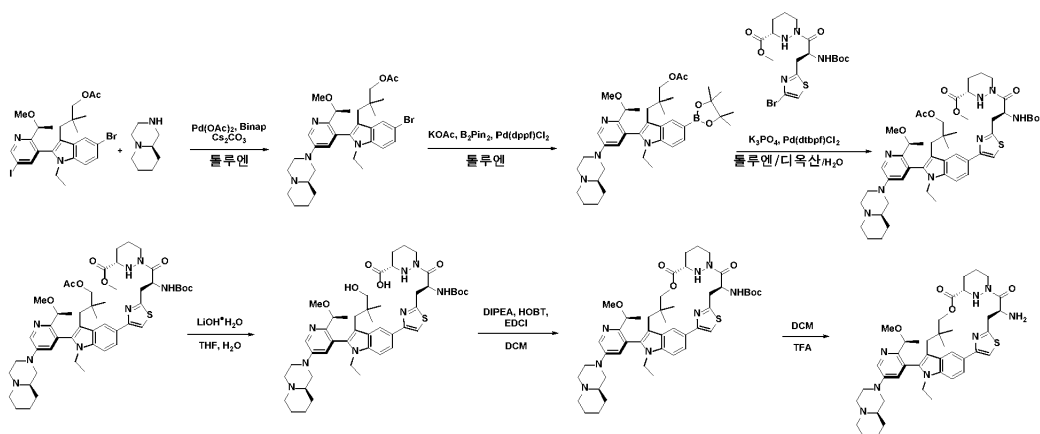
[0710] DCM (200 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (4 g, 4.51 mmol), HOBt (6.09 g, 45.09 mmol) 및 DIPEA (23.31 g, 180.36 mmol)의 교반된 용액에 DCM (200 mL) 중 EDCI (25.93 g, 135.27 mmol)가 0℃에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 반응은 0℃에 H_2O 로 퀀칭되었고 EtOAc (500 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (2.0 g, 52% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{46}H_{62}N_8O_7S$ 에 대한 계산치: 870.4; 측정치: 871.8

[0711] 단계 9: (6³S,4S,Z)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0712] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 ((6³S,4S,Z)-1¹-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-

일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (316 mg, 0.345 mmol)의 교반된 용액에 TFA (1 mL)가 0℃에 아르곤 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 40 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물 혼합물은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₁H₅₄N₈O₅S에 대한 계산치: 771.4; 측정치: 771.6

[0713] **중간체 9: (6³S,4S,Z)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**



[0714]

[0715] **단계 1: 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성**

[0716] 톨루엔 (63 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-{5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (9 g, 14.674 mmol), (R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진 (2.469 g, 17.609 mmol), Cs₂CO₃ (11.9523 g, 36.685 mmol) 및 BINAP (456.85 mg, 0.734 mmol)의 교반된 용액에 Pd(OAc)₂ (329.44 mg, 1.467 mmol)가 부분들로 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 6 시간 동안 100℃에 교반되었고 그 다음 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (100 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (6 g, 65% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₃H₄₅BrN₄O₃ 계산치: 625.28; 측정치: 627.4.

[0717] **단계 2: 3-(1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성**

[0718] 톨루엔 (48 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (3.2 g, 5.115 mmol), KOAc (1.51 g, 15.345 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (2.60 g, 10.230 mmol)의 교반된 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (0.37 g, 0.512 mmol)가 부분들로 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1.5 시간 동안 90℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (100 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (3.1 g, 81% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₉H₅₇BN₄O₅ 계산치: 673.45; 측정치: 673.4

[0719] **단계 3: 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트에 대한 합성**

[0720] 톨루엔 (54 mL), 디옥산 (18 mL) 및 H₂O (18 mL) 중 3-(1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-

2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (5 g, 7.433 mmol), 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (3.89 g, 8.176 mmol) 및 K₃PO₄ (4.26 g, 20.067 mmol)의 교반된 혼합물에 Pd(dtbpf)Cl₂ (969 mg, 1.486 mmol)가 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 70℃에 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (100 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 생성된 혼합물은 EtOAc (200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (6.8 g, 83% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₀H₇₀N₈O₈S 계산치: 943.51; 측정치: 943.4

[0721] 단계 4: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0722] THF (43 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (6 g, 6.361 mmol)의 교반된 용액에 LiOH · H₂O (573.92 mg, 13.677 mmol)가 0℃에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 HCl (수성)을 이용하여 pH 6으로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (4 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₇H₆₆N₈O₇S 계산치: 887.49; 측정치: 887.6

[0723] 단계 5: *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0724] DCM (200 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (4 g, 4.509 mmol), HOBt (6.09 g, 45.090 mmol) 및 DIPEA (23.31 g, 180.360 mmol)의 교반된 용액에 DCM (200 mL) 중 EDCI (25.93 g, 135.270 mmol)가 0℃에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 0℃에 H₂O로 킨칭되었고 EtOAc (500 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (2.0 g, 49% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₇H₆₄N₈O₆S에 대한 계산치: 869.47; 측정치: 869.8

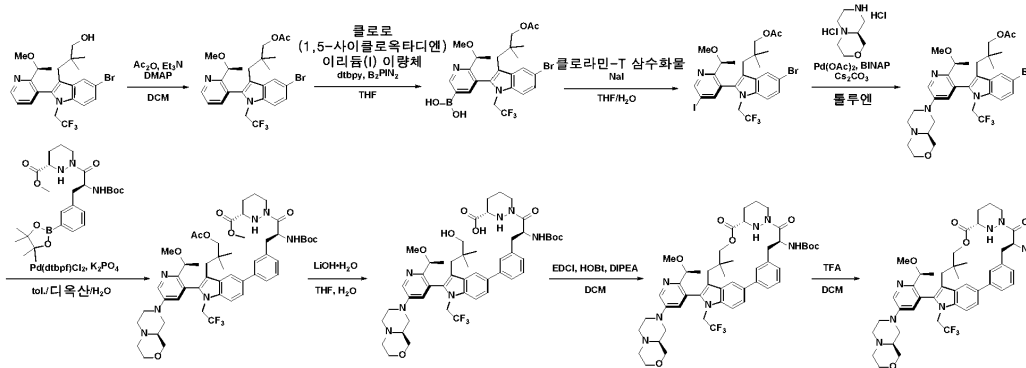
[0725] 단계 6: (6³S,4S,Z)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0726] DCM (9 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (900 mg, 1.035 mmol)의 교반된 용액에 TFA (3 mL)가 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH=8로 염기성화되었고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (800 mg)을 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₂H₅₆N₈O₄S

에 대한 계산치: 769.42; 측정치: 769.5

[0727]

중간체 10: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0728]

[0729]

단계 1: (S)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0730]

DCM (600 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (60 g, 0.12 mol) 및 Et₃N (24.33 g, 0.24 mol)의 교반된 용액에 DMAP (1.46 g, 0.012 mol) 및 아세트산 무수물 (14.7 g, 144 mmol)이 0°C에 아르곤 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 HCl (500 mL)로 세정되었다. 생성된 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃ (500 mL)으로 세정되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (500 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (59.6 g, 92% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₅H₂₈BrF₃N₂O₅ 계산치: 541.13; 측정치: 543.2

[0731]

단계 2: (S)-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산의 합성

[0732]

THF (40 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (55.1 g, 101.771 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (38.77 g, 152.656 mmol)의 교반된 혼합물에 dtbpy (4.10 g, 15.266 mmol) 및 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)이리듐(I) 이량체 (3.42 g, 5.089 mmol)가 부분들로 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 5 시간 동안 75°C에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (102.4 g, 미정제)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₅H₂₉BBBrF₃N₂O₅ 계산치: 585.14; 측정치: 585.2

[0733]

단계 3: (S)-3-(5-브로모-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0734]

THF (258 mL) 중 (S)-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산 (51.2 g, 87.487 mmol) 및 나트륨 클로로[(4-메틸벤젠)술포닐]아자니드 (197 g, 699.896 mmol)의 교반된 용액에 H₂O (129 mL) 중 NaI (104.91 g, 699.896 mmol)가 0°C에 아르곤 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 55°C에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 CH₂Cl₂ (2 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (15.3 g, 26% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₂H₄₀BrF₃N₄O₄ 계산치: 666.0; 측정치: 667.3

[0735]

단계 4: 메틸 (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-

c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0736] 톨루엔(18.9 mL) 중 (*S*)-3-(5-브로모-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (2.70 g, 4.046 mmol) 및 (*S*)-옥타하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진 디하이드로클로라이드 (1.044 g, 4.855 mmol)의 교반된 혼합물에 Cs₂CO₃ (5932.38 mg, 18.207 mmol) 및 BINAP (125.97 mg, 0.202 mmol)가 부분들로 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 상기 혼합물에 Pd(OAc)₂ (90.84 mg, 0.405 mmol)가 부분들로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 16 시간 동안 90℃에 교반되었다. 혼합물은 실온으로 냉각되었고 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (2 x 20 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (2.3 g, 83% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₂H₄₀BrF₃N₄O₄ 계산치: 681.23; 측정치: 681.4

[0737] 단계 5: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0738] 250 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (2.33 g, 4.512 mmol) 및 K₃PO₄ (1.59 g, 7.490 mmol)가 실온에 공기 대기 하에서 첨가되었다. 톨루엔내 H₂O (8.20 mL), 및 디옥산 (8.20 mL)의 교반된 혼합물에 Pd(dtbpf)Cl₂ (0.29 g, 0.451 mmol)가 부분들로 실온에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 65℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (2 x 100 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 150 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3→4% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (2.7 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] 계산치 C₅₂H₆₈F₃N₇O₉: 991.5; 측정치: 992.7

[0739] 단계 6: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0740] 100 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (3 g, 3.024 mmol) 및 THF (30 mL)가 실온에 첨가되었다. 이어서 H₂O (12.7 mL) 중 LiOH (0.30 g, 12.701 mmol)가 부분들로 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 1N HCl을 이용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (2.7 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₄F₃N₇O₈에 대한 계산치: 936.48; 측정치: 936.7

[0741] 단계 7: *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-12-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤젠사사이클로온데카판-4-일)카르바메이트의 합성

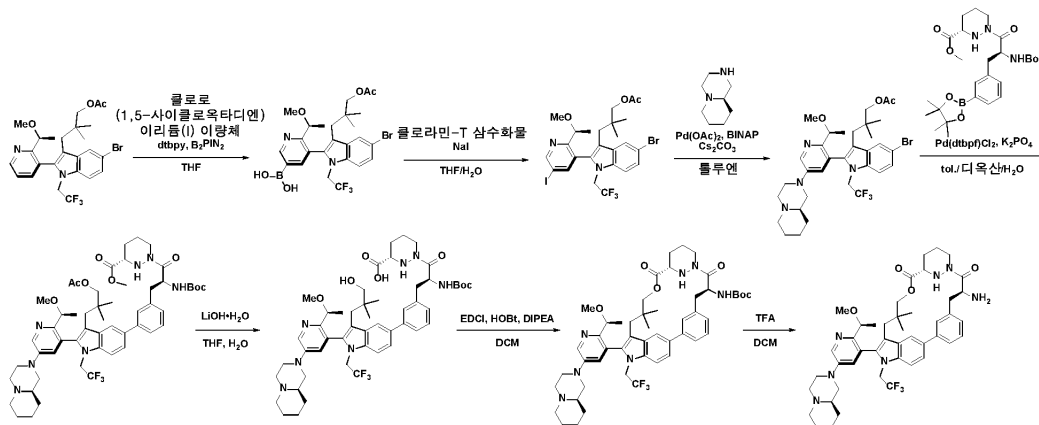
[0742] 2 L 3-목 둥근-바닥 플라스크에 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (3.12 g, 3.333 mmol) 및 DCM (624 mL)이 실온에 첨가되었다. 상기 혼합물에 DIPEA (17.23 g, 133.320 mmol) 및 HOBt (4.50 g, 33.330 mmol)가 부분들로 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 30 분 동안 교반되었다. 상기 혼합물에 EDCI (19.17 g, 99.990 mmol)가 부분들로 16 시간 동안 실온에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축

되었다. 반응은 0℃에 H₂O로 켄칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3→4% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (3 g, 98% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₂F₃N₇O₇ 계산치: 918.47; 측정치: 918.8

[0743] 단계 8: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0744] DCM (15 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-12-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (930 mg, 1.013 mmol)의 교반된 용액에 DCM (5 mL)에 용해된 TFA (5 mL, 67.315 mmol)가 0℃에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0℃에 교반되었다. 잔류물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM으로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (880 mg, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₄H₅₄F₃N₇O₅에 대한 계산치: 818.42; 측정치: 818.6

[0745] 중간체 11: (6³S,4S)-4-아미노-12-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0746] 단계 1: (S)-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산의 합성

[0747] 100 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 3-(5-브로모-2-{2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일}-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (10 g, 18.470 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (8.44 g, 33.25 mmol) 및 dtbpy (0.89 g, 3.325 mmol)가 실온에 첨가되었다. 상기 혼합물에 클로로(1,5-사이클로옥타디엔)이리듐(I) 이량체 (0.74 g, 1.108 mmol) 및 THF (40 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 16 시간 동안 80℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₅H₂₉BBBrF₃N₂O₅에 대한 계산치: 585.14; 측정치: 585.0

[0748] 단계 2: (S)-3-(5-브로모-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0750] THF (89.5 mL,) 중 (S)-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-

2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산 (17.9 g, 30.586 mmol)의 교반된 용액에 H₂O (44.75 mL) 중 나트륨 클로로[(4-메틸벤젠)술폰]아자니드 (68.93 g, 244.688 mmol) 및 NaI (36.68 g, 244.688 mmol)가 0℃에 질소 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 20 분 동안 실온에 교반되었고 그 다음 16 시간 동안 50℃로 가열되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 CHCl₃ (300 mL)으로 세정되었다. 여과 후, 필터 케이크는 CHCl₃ (3 x 100 mL)으로 세정되었다. 여과물은 CHCl₃ (3 x 200 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na₂S₂O₃ (300 mL), 및 염수 (2 x 150 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (16% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (6.6 g, 32% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₅H₂₇BrF₃IN₂O₃에 대한 계산치: 667.03; 측정치: 668.7

[0751] 단계 3: 3-(5-브로모-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0752] 톨루엔 (10 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (1.4 g, 2.098 mmol) 및 (R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진 (353.04 mg, 2.518 mmol)의 교반된 혼합물에 Cs₂CO₃ (3076.05 mg, 9.441 mmol), BINAP (65.32 mg, 0.105 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (47.10 mg, 0.210 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 90℃에 아르곤 대기 하에서 교반되었다. 반응은 H₂O (100 mL)로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H₂O (3 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (1 g, 49% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₃H₄₂BrF₃N₄O₃에 대한 계산치: 679.25; 측정치: 679.5

[0753] 단계 4: 메틸 (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)페닐)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0754] 톨루엔 (9 mL) 중 3-(5-브로모-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (1 g, 1.471 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (913.62 mg, 1.765 mmol)의 교반된 혼합물에 디옥산 (6 mL), H₂O (3 mL), K₃PO₄ (780.82 mg, 3.678 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl₂ (95.90 mg, 0.147 mmol)가 첨가되었고, 생성된 혼합물은 2 시간 동안 70℃에 질소 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 30 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H₂O (3 x 30 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (1.2 g, 74% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₃H₇₀F₃N₇O₈에 대한 계산치: 990.53; 측정치: 990.8

[0755] 단계 5: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0756] THF (6 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)페닐)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (1.2 g, 1.212 mmol) 및 LiOH (252 mg, 10.523 mmol)의 교반된 혼합물에 H₂O (6 mL)가 부분들로 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 0℃에 교반되었다. 혼합물은 1 N HCl (수성)을 이용하여 pH 7로 산성화되었다. 수성 층은 DCM (3 x 30 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H₂O (30 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (1.2 g, 84% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₀H₆₆F₃N₇O₇에

대한 계산치: 934.51; 측정치: 935.0

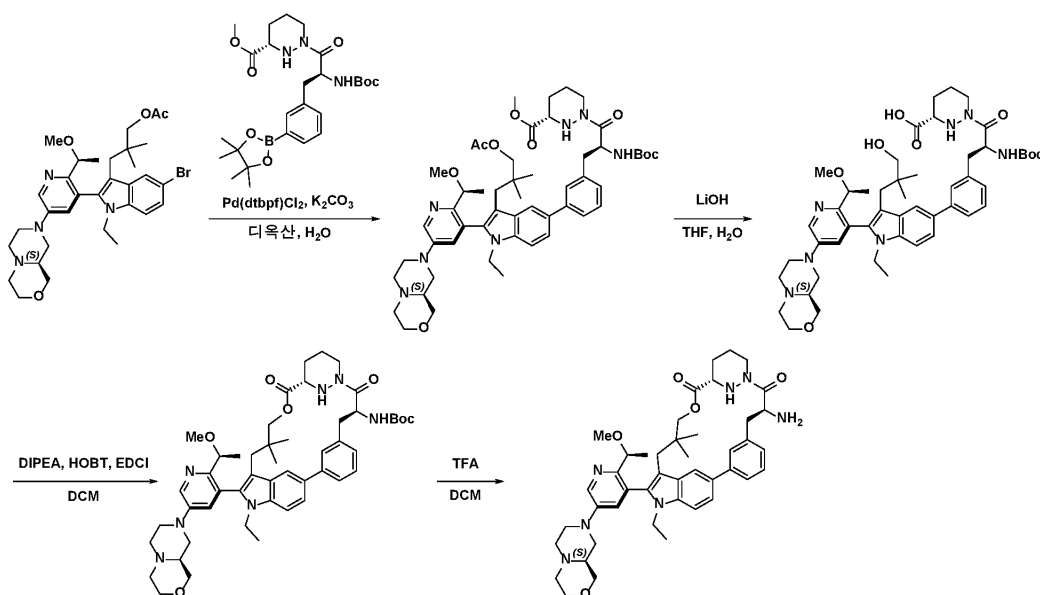
[0757] 단계 6: *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0758] DCM (100 mL) 중 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (1.2 g, 1.285 mmol) 및 DIPEA (7.83 mL, 44.975 mmol)의 교반된 혼합물에 HOBt (0.87 g, 6.425 mmol) 및 EDCI·HCl (5.58 g, 35.980 mmol)이 부분들로 0°C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 0°C에 교반되었다. 혼합물은 DCM (30 mL)으로 희석되었다. 조합된 유기 층들은 H₂O (3 x 30 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (850 mg, 65% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₀H₆₄F₃N₇O₆에 대한 계산치: 916.49; 측정치: 917.0

[0759] 단계 7: (6³*S*,4*S*)-4-아미노-12-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0760] DCM (4 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-12-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1000 mg, 1.092 mmol) 교반된 혼합물에 TFA (4 mL)가 0°C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 0°C에 질소 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 수성 층은 DCM (3 x 30 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (800 mg, 80% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₅H₅₆F₃N₇O₄에 대한 계산치: 816.44 측정치: 816.6

[0761] 중간체 12: (6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0762]

[0763] 단계 1: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노

[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0764] 500 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (14.2 g, 22.625 mmol), 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (17.56 g, 33.938 mmol), 디옥산 (150 mL) 중 H₂O (30 mL), Pd(dtbpf)Cl₂ (1.47 g, 2.263 mmol)가 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 65°C에 교반되었고 그 다음 실온으로 냉각되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (2 x 200 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 그 다음 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 250 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3→4% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (17.2 g, 81% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₂H₇₁N₇O₉에 대한 계산치: 938.54; 측정치: 938.8

[0765] 단계 2: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0766] 250 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (17.2 g, 18.33 mmol) 및 THF (175 mL)가 실온에 첨가되었다. 0°C에 부분들로 H₂O (78.34 mL, 4348.526 mmol) 중 LiOH (1.88 g, 78.343 mmol)의 교반된 혼합물에. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 1N HCl을 이용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 고체로서 미정제 혼합물 (17 g, 미정제)은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₇N₇O₈에 대한 계산치: 882.51; 측정치: 882.8

[0767] 단계 3: *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-11*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0768] 5 L 3-목 둥근-바닥 플라스크에 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-2-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (16.8 g, 19.045 mmol) 및 DCM (2.52 L)이 실온에 첨가되었다. 상기 혼합물에 DIPEA (98.46 g, 761.800 mmol) 및 HOBt (25.73 g, 190.450 mmol)가 부분들로 0°C 첨가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 30 분 동안 0°C에 교반되었다. 이어서 EDCI (109.53 g, 571.350 mmol)가 부분들로 0°C에 첨가되었다. 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 반응은 0°C에 차가운 H₂O (500 mL)로 켄칭되었고 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 500 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3→4% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (13.4 g, 81% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₅N₇O₇에 대한 계산치: 864.50; 측정치: 864.8

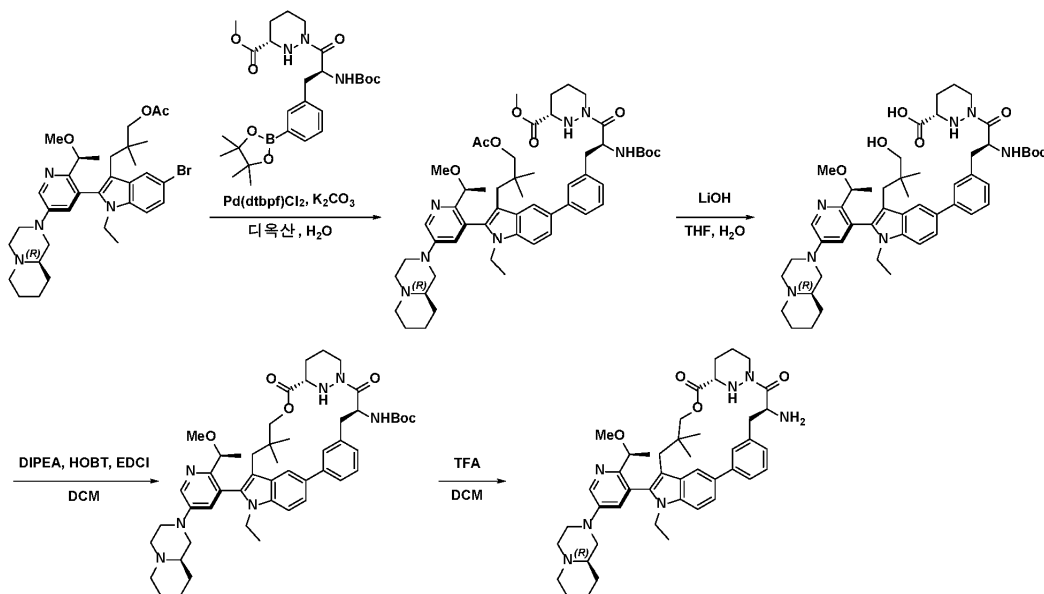
[0769] 단계 4: (6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0770] 100 mL 둥근-바닥 플라스크에 *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트부틸 (300 mg,

0.347mmol) 및 DCM (3 mL)이 첨가되었고, TFA (1.5 mL)가 상기 용액에 0℃에 첨가되었다. 1시간 후, 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 9로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (242 mg, 미정제)을 고체로서 제공하였다. 미정제 생성물은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₄H₅₇N₇O₅에 대한 계산치: 764.45; 측정치: 764.4

[0771]

중간체 13: (6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로데카판-5,7-디온의 합성



[0772]

[0773]

단계 1: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0774]

40 mL 바이알에 디옥산 (20 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (2 g, 3.196 mmol), 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실레이트 (1.98 g, 3.836 mmol) 및 H₂O (5 mL)가 실온에 첨가되었다. 상기 혼합물에 K₂CO₃ (883 mg, 6.392 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl₂ (208 mg, 0.32 mmol)가 부분들로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 4 시간 동안 65℃에 교반되었고, 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (2 x 200 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (50% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (2.11 g, 70% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₃H₇₃N₇O₈에 대한 계산치: 936.56; 측정치: 936.7

[0775]

단계 2: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0776]

100 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (2.1 g, 2.245 mmol) 및 THF (21 mL)가 실온에 첨가되었다. 상기 혼합물에 H₂O (7 mL) 중 LiOH·H₂O (283 mg, 6.735 mmol)가 부분들로 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 혼합물은 1N HCl을 이용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된

혼합물은 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 150 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (1.8 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₀H₆₉N₇O₇에 대한 계산치: 880.53; 측정치: 880.8

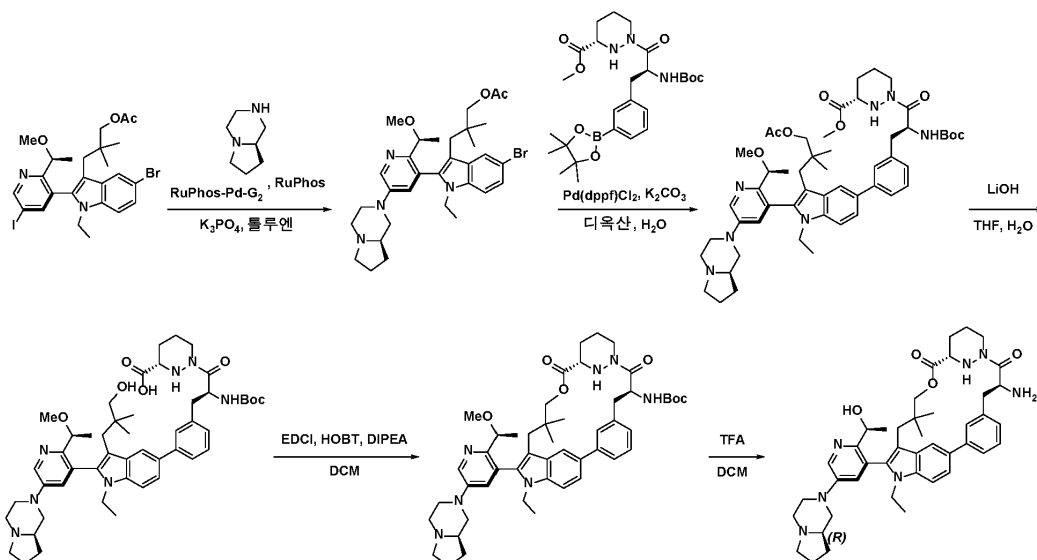
[0777] 단계 3: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)페닐)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0778] 2 L 3-목 둥근-바닥 플라스크에 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (1.8 g, 2.09 mmol) 및 DCM (360 mL)이 실온에 이어서 DIPEA (24.28 mL, 139.394 mmol) 및 HOBt (4.71 g, 34.857 mmol)가 부분들로 0°C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 30 분 동안 0°C에 교반되었다. 상기 혼합물에 EDCI (8.67 g, 37.63 mmol)가 부분들로 5 분 동안 0°C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 반응은 0°C에 H₂O로 켄칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 250 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (623 mg, 34% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₁H₆₈N₆O₆에 대한 계산치: 861.53; 측정치: 862.8

[0779] 단계 4: (6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0780] 100 mL 둥근-바닥 플라스크에 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)페닐)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (350 mg, 0.406 mmol) 및 DCM (4 mL)이 0°C에 첨가되었다. 그 다음 TFA (1 mL)가 상기 혼합물에 첨가되었다. 1 시간 후, 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 9로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 5mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 30 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (300 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₅H₅₉N₇O₄에 대한 계산치: 762.47; 측정치: 762.3

[0781] 중간체 14: (6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((R)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0782]

[0783]

단계 1: 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0784]

100 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 톨루엔 (100 mL) 중 (*S*)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (10 g, 16.304 mmol), K₃PO₄ (8.65 g, 40.760 mmol), (*R*)-옥타하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진 (2.67 g, 21.195 mmol)이 실온에 첨가되었다. 상기 혼합물에 RuPhos-Pd-G2 (2.53 g, 3.261 mmol), RuPhos (2.28 g, 4.891 mmol)가 부분들로 1 분 동안 첨가되었다. 생성된 혼합물은 추가의 3 시간 동안 90°C에 교반되었다. 반응은 실온에 H₂O (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 600 mL)로 추출되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (12% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (7 g, 70% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₂H₄₃BrN₄O₃에 대한 계산치: 611.26; 측정치: 611.3

[0785]

단계 2: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0786]

디옥산 (125 mL) 및 H₂O (25 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (5 g, 8.175 mmol) 및 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로파노일]-1,2-디아지란-3-카복실레이트 (5.07 g, 9.81 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (2824 mg, 20.438 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1196 mg, 1.635 mmol)가 첨가되었다. 2 시간 동안 70°C에 질소 대기 하에서 교반 후, 침전된 고체는 여과에 의해 수집되었고 EtOAc (3 x 100 mL)로 세정되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (13% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (4 g, 53% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₂H₇₁N₇O₈에 대한 계산치: 922.54; 측정치: 922.6

[0787]

단계 3: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-2-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0788]

100 mL 둥근-바닥 플라스크에 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (3 g, 3.2501 mmol) 및 THF (30 mL) 및 LiOH·H₂O (0.55 g, 13.012 mmol)가 0°C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 아르곤 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 HCl (수성)을 이용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (2.96 g, 92% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M

+ H] C₄₉H₆₇N₇O₇에 대한 계산치: 866.52; 측정치: 866.6

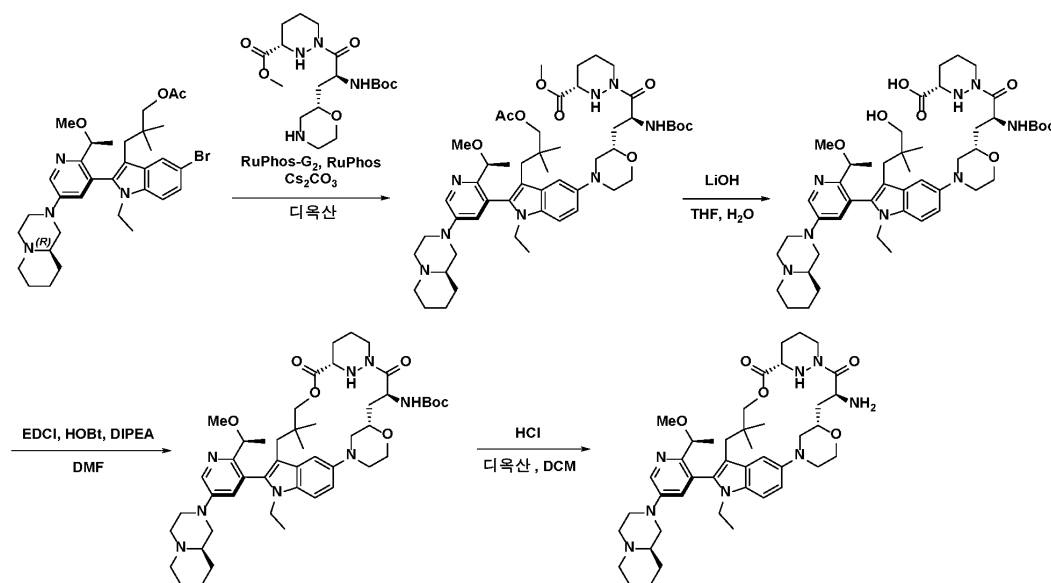
[0789] 단계 4: *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0790] 500 mL 둥근-바닥 플라스크에 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-2-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (2.9 g, 3.348 mmol), DCM (200 mL), 및 DIPEA (8.65 g, 66.960 mmol)가 0℃에 첨가되었다. 상기 혼합물에 HOBt (2.26 g, 16.740 mmol), EDCI (6.42 g, 33.480 mmol)가 부분들로 5 분 동안 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 H₂O (3 x 200 mL)로 세정되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (1.2 g, 42% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₅N₇O₆에 대한 계산치: 848.51; 측정치: 847.6

[0791] 단계 5: (6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0792] 40 mL 바이알에 *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*R*)-헥사하이드로피롤로[1,2-*a*]피라진-2(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (400 mg, 0.472 mmol) DCM (8 mL), 및 TFA (4 mL)가 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 0℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (300 mg, 85% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₄H₅₇N₇O₄에 대한 계산치: 747.4; 측정치: 748.4

[0793] 중간체 15: (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



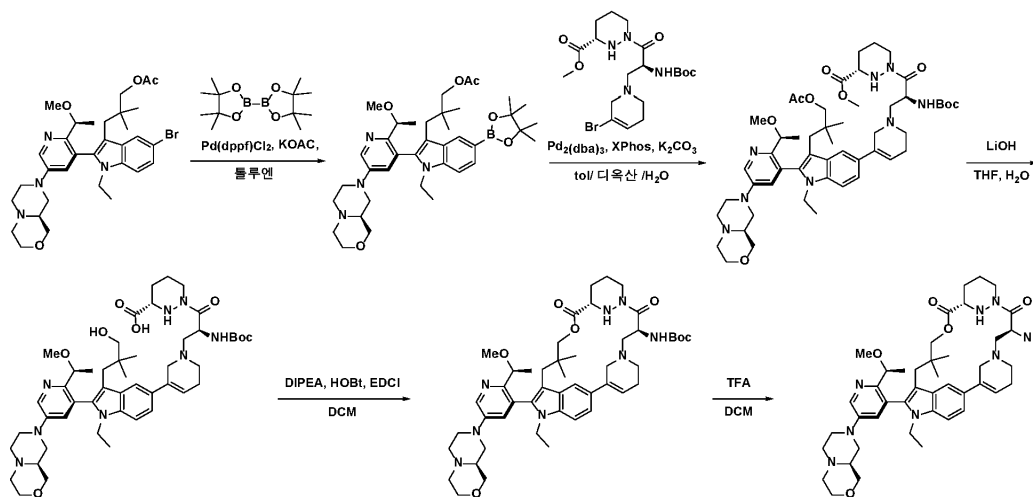
[0794]

[0795] 단계 1: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-((*S*)-1-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)피페리딘-3-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

- [0796] 디옥산 (130 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (13 g, 20.778 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (10.82 g, 27.011 mmol)의 교반된 용액에 클로로(2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) (1.61 g, 2.078 mmol), RuPhos (1.94 g, 4.156 mmol) 및 Cs₂CO₃ (13.54 g, 41.556 mmol)이 실온에 질소 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 80℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 H₂O (300 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (18.8 g, 95% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₂H₇₈N₆O₈에 대한 계산치: 945.58; 측정치: 945.5
- [0797] 단계 2: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성
- [0798] THF (85 mL) 및 H₂O (85 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-((S)-1-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-3-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (18.8 g, 19.890 mmol)의 교반된 용액에 LiOH·H₂O (4.17 g, 99.450 mmol)가 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 교반되었고 그 다음 H₂O (300 mL)로 희석되었다. 생성된 혼합물은 MTBE (3 x 100 mL)로 세정되었고 DCM (3 x 200 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H₂O (200 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (11.2 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. 미정제 생성물은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₈H₇₂N₈O₈에 대한 계산치: 889.56; 측정치: 889.5
- [0799] 단계 3: tert-부틸 ((2²S,6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성
- [0800] DMF (557 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (5.57 g, 6.264 mmol) 및 DIPEA (64.77 g, 501.120 mmol)의 교반된 용액에 HOBt (33.86 g, 250.560 mmol) 및 EDCI (72.05 g, 375.840 mmol)가 0℃에 질소 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 H₂O (1 L)로 희석되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 1 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (5 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (4 g, 73% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₈H₇₀N₈O₇에 대한 계산치: 871.54; 측정치: 871.6
- [0801] 단계 4: (2²S,6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성
- [0802] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 ((2²S,6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (750 mg, 0.861 mmol)의 교반된 혼합물에 HCl (디옥산내 4 M) (5 mL)이 0℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 이로써 생성물 (830 mg, 미정제) 고체로서 생성되었다. LCMS

(ESI) m/z [M + H] $C_{43}H_{62}N_8O_5$ 에 대한 계산치: 771.49; 측정치: 771.7

[0803] 중간체 16: (6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-12-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다나사이클로데카판-5,7-디온의 합성



[0804]

[0805] 단계 1: 3-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0806]

톨루엔 (40 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (2.16 g, 3.45 mmol)의 교반된 용액에 KOAc (0.78 g, 7.967 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란 (1.314 g, 5.175 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.23 g, 0.319 mmol, 0)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 90°C에 질소 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 40 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (2 g, 86% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{38}H_{55}BN_4O_6$ 에 대한 계산치: 675.43; 측정치: 675.5

[0807]

단계 2: 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0808]

톨루엔 (12.5 mL), 디옥산 (8.3 mL), 및 H₂O (4.1 mL) 중 3-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (2 g, 2.964 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (2.25 g, 4.742 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃ (1.02 g, 7.410 mmol), X-Phos (0.57 g, 1.186 mmol), 및 Pd₂(dba)₃ (0.81 g, 0.889 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 70°C에 질소 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (1.7 g, 55% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{51}H_{74}N_8O_9$ 에 대한 계산치: 943.57; 측정치: 943.7

[0809]

단계 3: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-

일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0810] THF (9 mL) 및 H₂O (9 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (1.7 g, 1.802 mmol)의 교반된 용액에 LiOH (0.19 g, 8.109 mmol)가 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0℃에 교반되었다. 혼합물은 진한 HCl을 이용하여 pH 6으로 산성화되었다. 혼합물은 그 다음 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (1.2 g, 67% 수율)을 고체로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₈H₇₀N₈O₈에 대한 계산치: 887.54; 측정치: 887.6

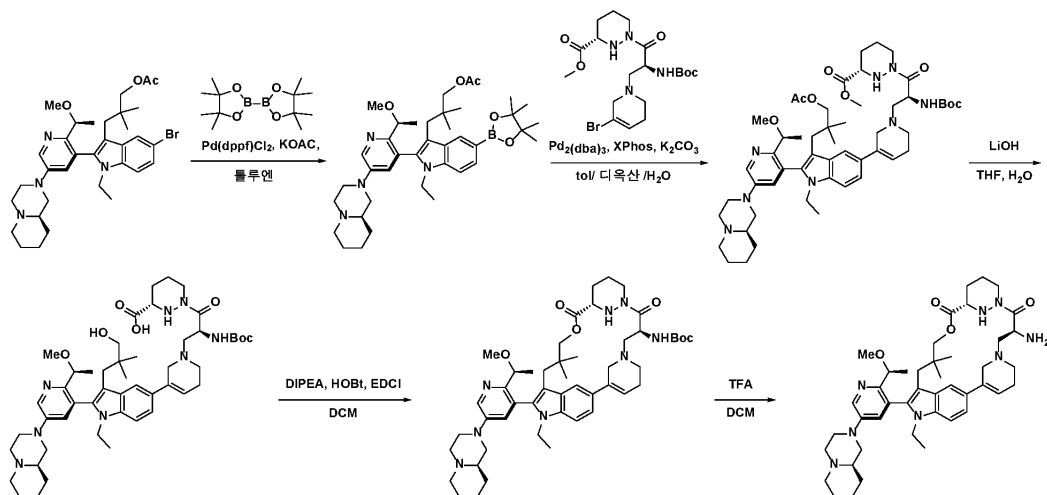
[0811] 단계 4: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0812] DCM (120 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (1.2 g, 1.353 mmol) 및 HOBt (0.91 g, 6.765 mmol)의 교반된 용액에 EDC·HCl (7.26 g, 37.884 mmol) 및 DIPEA (6.12 g, 47.355 mmol)가 0℃에 질소 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0℃에 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (880 mg, 67% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₈H₆₈N₈O₇에 대한 계산치: 869.53; 측정치: 869.4

[0813] 단계 5: (6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-12-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0814] DCM (8 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (880 mg, 1.013 mmol)의 교반된 용액에 TFA (8 mL)가 0℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 0℃에 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (720 mg, 83% 수율)을 고체로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₃H₆₀N₈O₅에 대한 계산치: 769.48; 측정치: 769.6

[0815] 중간체 17: (6³S,4S)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0816]

[0817]

단계 1: 3-(1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0818]

톨루엔 (20 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (1 g, 1.598 mmol) 및 B_2Pin_2 (0.81 g, 3.196 mmol)의 교반된 용액에 KOAc (0.39 g, 3.995 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g, 0.16 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 2 시간 동안 90°C에 질소 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ 을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 40 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 40 mL)로 세정되었고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (0.9 g, 83% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{39}H_{57}BN_4O_5$ 에 대한 계산치: 673.45; 측정치: 673.6

[0819]

단계 2: 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0820]

톨루엔 (13.5 mL), 디옥산 (90 mL), 및 H_2O (4.5 mL) 중 3-(1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (0.9 g, 1.338 mmol), 메틸 (3S)-1-[(2S)-3-(3-브로모-5,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일]-1,2-디아지난-3-카복실레이트 (1.02 g, 2.141 mmol), K_2CO_3 (0.46 g, 3.345 mmol), 및 X-Phos (0.26 g, 0.535 mmol)의 교반된 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (0.37 g, 0.401 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 2 시간 동안 70°C에 질소 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ 을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (1.1 g, 87% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{52}H_{76}N_8O_8$ 에 대한 계산치: 941.59; 측정치: 941.8

[0821]

단계 3: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0822]

THF (8 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((R)-옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (1.1 g, 1.169 mmol)의 교반된 용액에 H_2O (8 mL) 중 LiOH (0.14 g, 5.845 mmol)의 용액이 0°C에 질소 대기 하에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 16 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 진한 HCl을 이용하여 pH 6으로 산성화되었다. 생성된 혼합물

은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (1.0 g, 96% 수율)을 고체로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₇₂N₈O₇에 대한 계산치: 885.56; 측정치: 885.5

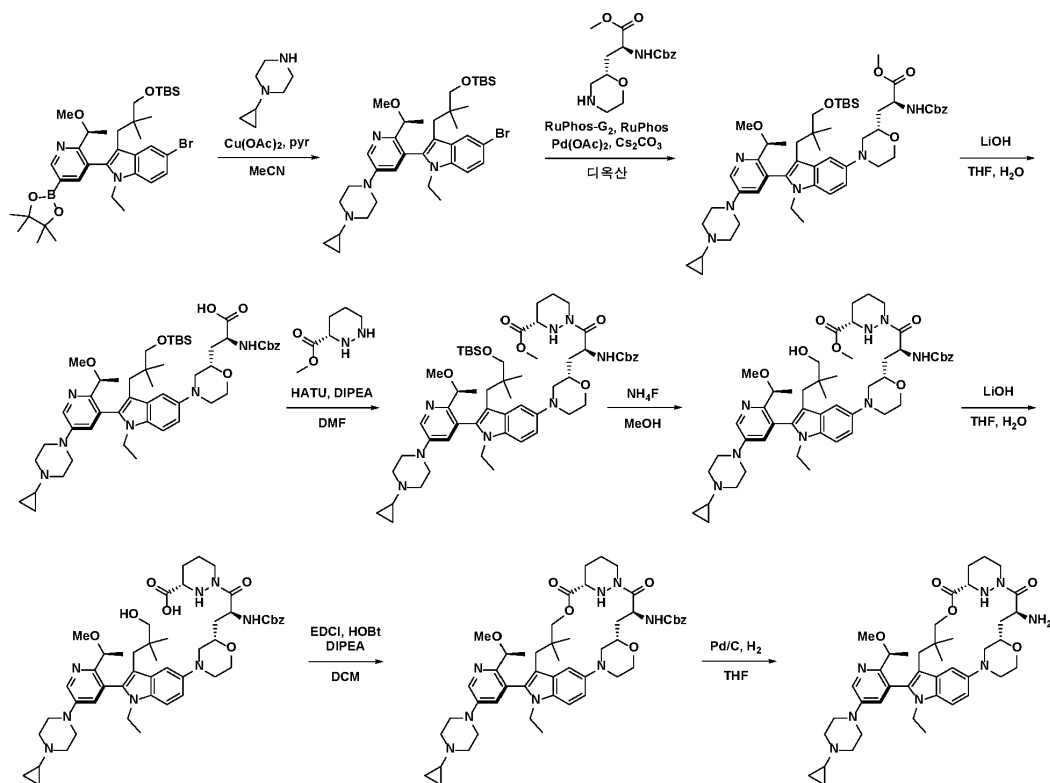
[0823] 단계 4: *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0824] DCM (100 mL) 중 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (1.0 g, 1.13 mmol) 및 HOBt (0.76 g, 5.65 mmol)의 교반된 용액에 EDC·HCl (6.06 g, 31.64 mmol) 및 DIPEA (5.11 g, 39.55 mmol)가 0℃에 질소 대기 하에서 적가되었다. 반응 혼합물은 16 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 생성물 (650 mg, 66% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₇₀N₈O₆에 대한 계산치: 867.55; 측정치: 867.5

[0825] 단계 5: (6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0826] DCM (3 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-((*R*)-옥타하이드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라진-2-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (300 mg, 0.346 mmol)의 교반된 용액에 TFA (3 mL)가 0℃에 질소 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 0℃에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (260 mg, 98% 수율)을 고체로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₄H₆₂N₈O₄에 대한 계산치: 767.50; 측정치: 767.2

[0827] 중간체 18: (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0828]

[0829]

단계 1: (S)-5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인도의 합성

[0830]

MeCN (100 mL) 중 (S)-5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-일)-1*H*-인돌 (20 g, 29.2 mmol)의 용액에 1-사이클로프로필피페라진 (5.53 g, 43.8 mmol), 피리딘 (6.93 g, 87.6 mmol) 및 Cu(OAc)₂ (10.61 g, 58.4 mmol)가 첨가되었고, 이어서 4Å MS (20 g)가 첨가되었다. 반응은 60℃에 16 시간 동안 O₂ 하에서 교반되었다. 혼합물은 그 다음 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/석유 에테르 2:1 그 다음 EtOAc/MeOH 10:1)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (6 g, 30% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₆H₅₅BrN₄O₂Si에 대한 계산치: 683.34; 측정치: 683.3.

[0831]

단계 2: 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로판노에이트의 합성

[0832]

디옥산 (40 mL) 중 (S)-5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌 (4 g, 5.8 mmol)의 용액에 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-모르폴린-2-일)프로판노에이트 (2.8 g, 8.7 mmol), RuPhos (0.81 g, 1.7 mmol), Cs₂CO₃ (5.67 g, 17.4 mmol), RuPhos Pd G2 (0.45 g, 0.6 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (0.13 g, 0.6 mmol)가 첨가되었다. 반응은 105℃에 4 시간 동안 N₂ 하에서 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (염기성 Al₂O₃, EtOAc/석유 에테르 1:1)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 38% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₂H₇₆N₆O₇Si에 대한 계산치: 925.56; 측정치: 925.5.

[0833]

단계 3: (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로판산의 합성

[0834]

THF (20 mL) 및 H₂O (6 mL) 중 메틸 (S)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로

파노에이트 (2 g, 2.2 mmol)의 용액에 LiOH (0.26 g, 11 mmol)가 0℃에 첨가되었다. 반응은 실온에 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 1N HCl을 이용하여 pH 6으로 조정되었고 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 (1.8 g 미정제)를 고체로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₅₁H₇₄N₆O₇Si에 대한 계산치: 911.55; 측정치: 911.5.

[0835] 단계 4: 메틸 (S)-1-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0836] DMF (15 mL) 중 (S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로판산 (1.8 g, 2.0 mmol)의 용액에 DMF (5 mL) 중 메틸 (3S)-1,2-디아지딘-3-카복실레이트 (0.43 g, 3 mmol) 및 DIPEA (1.3 g, 10 mmol)의 용액이 0℃에, 이어서 HATU (0.91 g, 2.4 mmol)가 첨가되었다. 반응은 0℃에 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 EtOAc (40 mL)로 희석되었고 H₂O (30 mL)로 켄칭되었다. 유기 층은 H₂O (2 x 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH 20:1)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.8 g, 85% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M/2 + H] C₅₇H₈₄N₈O₈Si에 대한 계산치: 519.32; 측정치: 519.4.

[0837] 단계 5: 메틸 (S)-1-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0838] MeOH (20 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(3-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (1.8 g, 1.7 mmol)의 용액에 NH₄F (2.52 g, 67.9 mmol)가 첨가되었다. 반응은 80℃에 16 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고, 잔류물은 DCM (30 mL)으로 희석되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.7 g 미정제)을 고체로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₅₁H₇₀N₈O₈에 대한 계산치: 923.54; 측정치: 923.4.

[0839] 단계 6: (S)-1-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0840] THF (20 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (1.8 g, 1.9 mmol)의 용액에 LiOH (0.23 g, 9.5 mmol)가 0℃에 첨가되었다. 반응은 실온에 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 1N HCl을 이용하여 pH~7로 조정되었다. 생성된 용액은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.8 g 미정제)을 고체로서 제공하였고, 이것은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₅₀H₆₈N₈O₈에 대한 계산치: 909.53; 측정치: 909.5.

[0841] 단계 7: 벤질 ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

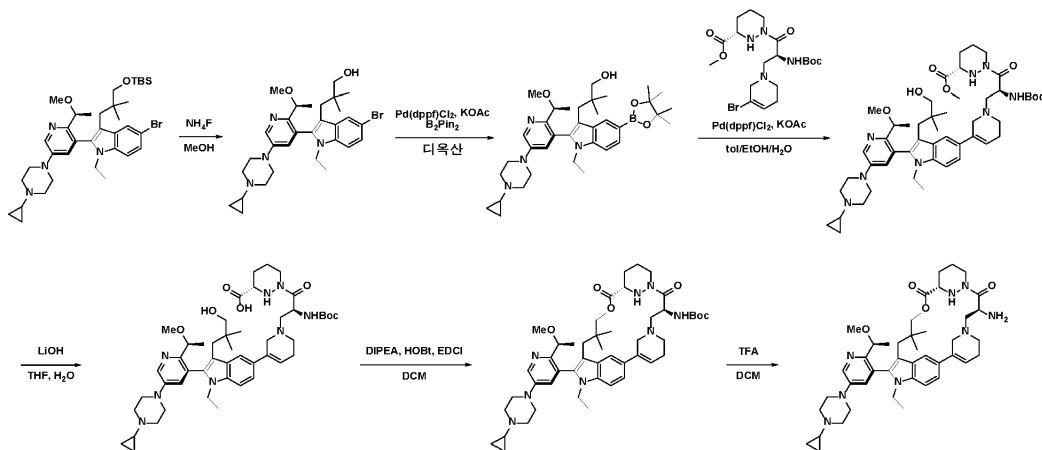
[0842] DCM (160 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((벤질옥시)카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일))-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (1.6 g, 1.8 mmol)의 용액에 DIPEA (6.98 g, 54 mmol), HOBt (2.43 g, 18 mmol) 및 EDCI (10.4 g, 54 mmol)가 첨가되었다. 반응은 30℃에 16 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고, 잔류물은 EtOAc (50 mL)로 희석되었다. 유기 층은 H₂O (2 x 40 mL) 및 염수 (40 mL)로

세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH 10:1)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (0.8 g, 50% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₀H₆₆N₈O₇에 대한 계산치: 891.52; 측정치: 891.6.

[0843] 단계 8: (2²S,6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0844] THF (10 mL) 중 벤질 ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카바메이트 (700 mg, 0.79 mmol)의 용액에 10% Pd/C (350 mg)가 첨가되었다. 반응은 6 시간 동안 H₂ (1 atm) 하에서 교반되었다. 혼합물은 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc (1% NH₃H₂O)/MeOH (1% NH₃H₂O) 10:1)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (420 mg, 71% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₂H₆₀N₈O₅에 대한 계산치: 757.48; 측정치: 757.5.

[0845] 중간체 19: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0846]

[0847] 단계 1: (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[0848] MeOH (30 mL) 중 (S)-5-브로모-3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1H-인돌 (3 g, 4 mmol) 및 NH₄F (6.5 g, 176 mmol, 40 당량)의 용액은 16시간 동안 80℃에 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (50 mL)로 희석되었고 H₂O (2 x 50 mL)로 세정되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되어 (4.2 g, 95% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₃₀H₄₁BrN₄O₂에 대한 계산치: 569.25; 측정치: 569.3.

[0849] 단계 2: (S)-3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[0850] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (3 g, 5.3 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.5 g, 5.8 mmol)의 용액에 KOAc (1 g, 10.5 mmol) 이어서 Pd(dppf)Cl₂ · DCM (860 mg, 1.1 mmol)이 N₂ 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 6 시간 동안 85℃에 교반되었다. 혼합물은 가압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/

석유 에테르 5:1)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 61% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{36}H_{53}BN_4O_4$ 에 대한 계산치: 617.43; 측정치: 617.3.

[0851] 단계 3: 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0852] 톨루엔 (20 mL), EtOH (4 mL), 및 H_2O (1 mL) 중 (S)-3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (1.7 g, 2.8 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-브로모-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (1.4 g, 3 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.2 g, 8.4 mmol) 이어서 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (230 mg, 0.28 mmol)이 N_2 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 6 시간 동안 85°C에 N_2 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/석유 에테르 5:1)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1 g, 40% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{49}H_{72}N_8O_7$ 에 대한 계산치: 885.56; 측정치: 885.5.

[0853] 단계 4: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0854] THF (4 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (900 mg, 1 mmol)의 용액에 H_2O (1 mL) 중 수산화리튬 (260 mg, 6.1 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0°C에 pH 4로 1N HCl을 이용하여 처리되었다. 혼합물은 DCM (2 x 20 mL)으로 추출되었고 유기 층은 염수로 세정되었다. 용액은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.0 g)을 고체로서 제공하였고, 이것은 직접적으로 다음 단계에서 사용되었다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{48}H_{70}N_8O_7$ 에 대한 계산치: 871.55; 측정치: 871.5.

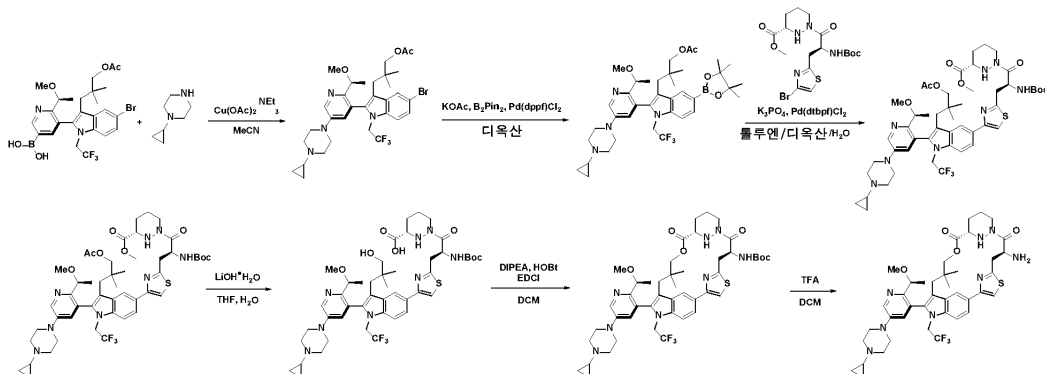
[0855] 단계 5: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0856] DCM (100 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (900 mg, 1 mmol) 및 DIPEA (4 g, 30 mmol)의 교반된 용액에 EDCI (5.9 g, 30 mmol) 및 HOBt (1.4 g, 10 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 35°C에 아르곤 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc/ $NH_3 \cdot H_2O$ (1:5:0.05)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (450 mg, 53% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{48}H_{68}N_8O_6$ 에 대한 계산치: 853.54; 측정치: 853.4.

[0857] 단계 6: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0858] DCM (1.5 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (230 mg, 0.024 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL)가 첨가되었다. 용액은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (280 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{43}H_{60}N_8O_4$ 에 대한 계산치: 753.48; 측정치: 753.5.

[0859] 중간체 20: (6³S,4S,2)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0860]

[0861] 단계 1: (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0862] MeCN (1000 mL) 중 (S)-5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산 (40 g, 61.514 mmol) 및 NEt₃ (12.45 g, 123.028 mmol)의 교반된 용액에 4Å MS (8 g) 및 1-사이클로프로필피페라진 (38.82 g, 307.570 mmol)이 부분들로 산소 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 산소 대기 하에서 교반되었다. 상기 혼합물에 Cu(OAc)₂ (22.35 g, 123.028 mmol)가 첨가되었고 그 다음 용기는 비워졌고, 산소로 다시 채워졌고, 그 다음 밤새 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc (300 mL)로 희석되었고 유기 층은 NH₃·H₂O (4 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (23.7 g, 56% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₃₂H₄₀BrF₃N₄O₃에 대한 계산치 665.23; 측정치: 666.0.

[0863] 단계 2: (S)-3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0864] 디옥산 (260 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (26 g, 39.063 mmol) 및 KOAc (13.42 g, 136.721 mmol)의 용액에 B₂Pin₂ (37.7 g, 148.4mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (2.86 g, 3.906 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 비워졌고, 아르곤으로 다시 채워졌고 그 다음 90℃에 3 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (2 x 200 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, (80% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (17 g, 61% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₃₈H₅₂BF₃N₄O₅에 대한 계산치 713.41; 측정치: 713.3.

[0865] 단계 3: 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0866] 톨루엔 (170 mL), 디옥산 (57 mL) 및 H₂O (57 mL) 중 (S)-3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (17 g, 23.854 mmol), 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (13.66 g, 28.625 mmol) 및 K₃PO₄ (12.66 g, 59.635 mmol)의 용액에 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노) 페로센 팔라듐 디클로라이드 (1.55 g, 2.385 mmol)가 부분들로 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 혼합물에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 70℃에 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 100 mL)로 세정되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되

었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (20.4 g, 87% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{49}H_{65}F_3N_8O_8S$ 에 대한 계산치 983.47; 측정치: 983.6.

[0867] 단계 4: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0868] THF (200 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (20 g, 20.343 mmol)의 용액에 H_2O (61 mL) 중 LiOH (2.56 g, 61.029 mmol)의 용액이 0°C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 1 N HCl (수성)을 이용하여 pH 6으로 산성화되었고 그 다음 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (18.8 g)을 제공하였고, 이것은 직접적으로 다음 단계에서 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{46}H_{61}F_3N_8O_7S$ 에 대한 계산치 927.44; 측정치: 927.3.

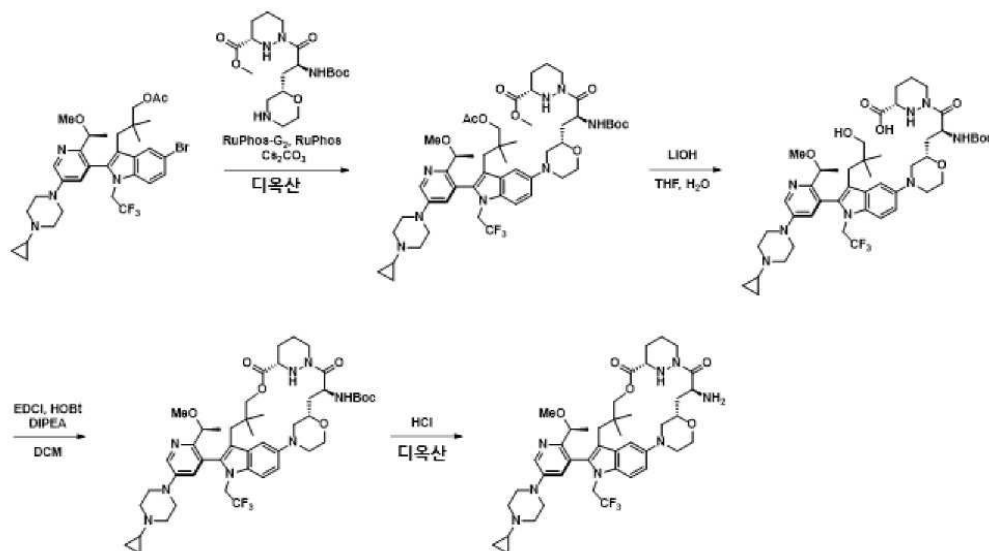
[0869] 단계 5: *tert*-부틸 ((6³S,4S,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0870] 0°C에 DCM (768 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (15 g, 16.179 mmol), DIPEA (112.73 mL, 647.160 mmol), 및 HOBt (43.72 g, 323.580 mmol)의 용액에 EDCI (93.05 g, 485.370 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 반응 혼합물은 차가운 H_2O (500 mL)의 첨가에 의해 켄칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 500 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (7.5 g, 51% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{46}H_{59}F_3N_8O_6S$ 에 대한 계산치 909.43; 측정치: 909.3.

[0871] 단계 6: (6³S,4S,*Z*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0872] 0°C에 DCM (80 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (8.2 g, 9.02 mmol)의 용액에 TFA (40 mL, 538.52 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 포화 $NaHCO_3$ (수성)을 이용하여 pH 8로 조정되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 300mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (8.0 g, 98% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{41}H_{51}F_3N_8O_4S$ 에 대한 계산치 809.38; 측정치: 809.5.

[0873] 중간체 21: (2²S,6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0874]

[0875]

단계 1: 메틸 (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0876]

디옥산 (650 mL) 중 3(S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (65.0 g, 97.66 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (78.2 g, 0.195 mol)의 용액에 RuPhos (27.3 g, 58.60 mmol), RuPhos-G2-Pd (22.7 g, 29.30 mmol), 및 Cs₂CO₃ (95.5 g, 0.29 mol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 80°C에 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 300 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 생성물 (63 g, 65% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₅₀H₇₁F₃N₈O₉에 대한 계산치 985.54; 측정치: 985.8.

[0877]

단계 2: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0878]

THF (700 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (79 g, 80.19 mmol)의 용액에 H₂O (150 mL) 중 LiOH·H₂O (16.7 g, 0.398 mol)의 용액이 0°C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 5 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 1M HCl을 이용하여 pH 5로 산성화되었다. 수성 층은 DCM (3 x 500 mL)으로 추출되었고 유기 층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (70 g, 미정 제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] 에 대한 계산치 C₄₇H₆₇F₃N₈O₈ 929.51; 측정치: 929.4.

[0879]

단계 3: tert-부틸 ((2^S,6^{3S},4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1^{1H}-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0880]

0°C에 DCM (6500 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (55.7 g, 59.95 mmol) 및 DIPEA (208.8 mL, 1.199 mol)의 용액에 EDCI (229.9 g, 1.199 mol) 및 HOBt (40.5 g, 0.299 mol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 반응 혼합물은 차가운 H₂O (500 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었고 수성 층은 EtOAc (3 x 800 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 500 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되

었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 생성물 (35.0 g, 64% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{47}H_{65}F_3N_8O_7$ 에 대한 계산치 911.50; 측정치: 911.3.

[0881]

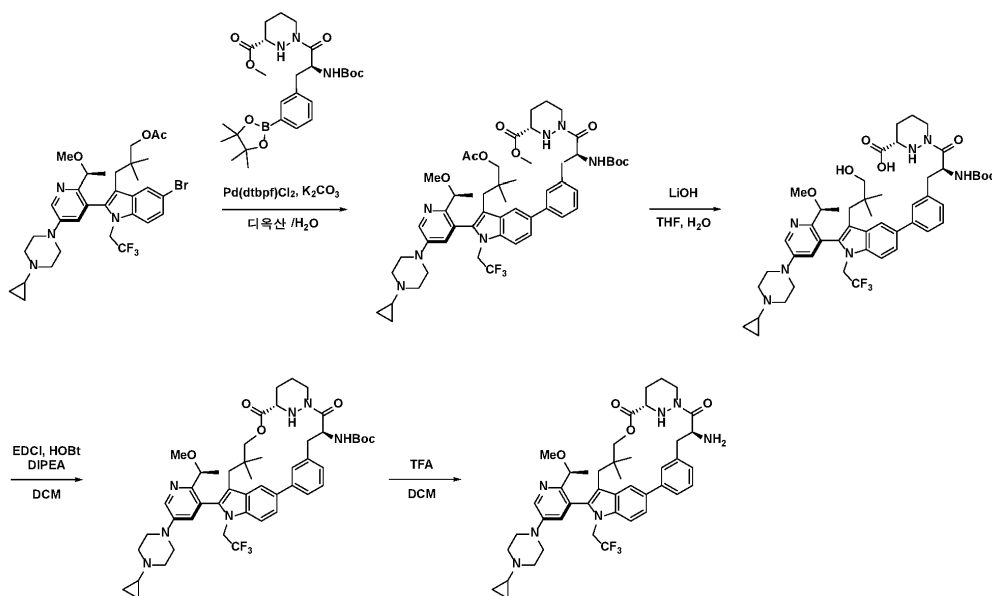
단계 4: $(2^2S,6^3S,4S)$ -4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1^{1H}-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0882]

0°C에 DCM (180 mL) 중 *tert*-부틸 $((2^2S,6^3S,4S)$ -1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1^{1H}-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (33 g, 36.07 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (180 mL) 중 HCl이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (33 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{42}H_{57}F_3N_8O_5$ 에 대한 계산치 811.45; 측정치: 811.3.

[0883]

중간체 24: $(6^3S,4S)$ -4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1^{1H}-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0884]

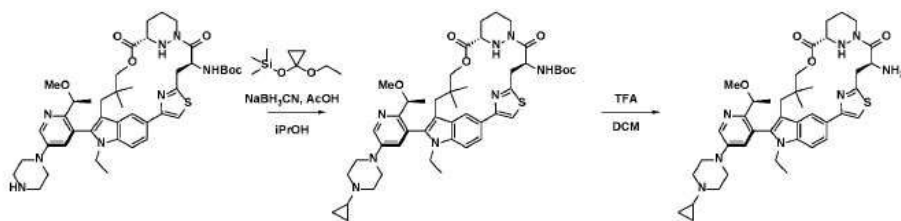
[0885]

단계 1: 메틸 (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0886]

1,4-디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 중 3(S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (1 g, 1.502 mmol) 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (1.14 g, 2.253 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (415.28 mg, 3.004 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl₂ (97.92 mg, 0.150mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 65°C에 교반되었다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되었고 DCM (30 mL)으로 세정되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (860 mg, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] $C_{52}H_{68}F_3N_7O_8$ 에 대한 계산치 976.52; 측정치: 976.9.

- [0887] 단계 2: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성
- [0888] THF (68 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (6.8 g, 6.963 mmol)의 용액에 H₂O (13.9 mL) 중 LiOH·H₂O (4.096 mmol)의 용액이 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 1M HCl을 이용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (6 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₄F₃N₇O₇에 대한 계산치 920.49; 측정치: 920.9.
- [0889] 단계 3: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성
- [0890] 0℃에 DCM (40 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (5 g, 5.434 mmol)의 용액에 DIPEA (28.09 g, 217.360 mmol) 및 HOBt (7.34 g, 54.34mmol)가 첨가되었다. 혼합물에 DCM (10 mL) 중 EDCI (31.25 g, 163.020 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 EtOAc (100 mL)에 녹아졌다. 유기 층은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (4.2 g, 79% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₂F₃N₇O₆에 대한 계산치 902.48; 측정치: 902.1.
- [0891] 단계 4: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성
- [0892] 0℃에 DCM (16 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1.8 g, 1.995mmol)의 용액에 TFA (4 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 혼합물은 포화 NaHCO₃ (수성)을 이용하여 pH 7로 중화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.5 g, 89% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₄H₅₄F₃N₇O₄에 대한 계산치 802.43; 측정치: 802.8.
- [0893] 중간체 25: (6³S,4S,2*Z*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0894]

[0895]

단계 1: *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0896]

실온에 2-프로판올 (20 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*,*Z*)-1¹-에틸-1²-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (2 g, 2.454 mmol) 및 (1-메톡시사이클로프로폭시)트리메틸실란 (0.86 g, 4.908 mmol)의 용액에 NaBH₃CN (0.46 g, 7.362 mmol) 및 AcOH (0.28 mL, 4.908 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 50℃에 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 반응 혼합물은 0℃로 냉각되었고 포화 NH₄Cl (30 mL)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.5 g, 71% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₆H₆₂N₈O₆S에 대한 계산치 855.46; 측정치: 856.4.

[0897]

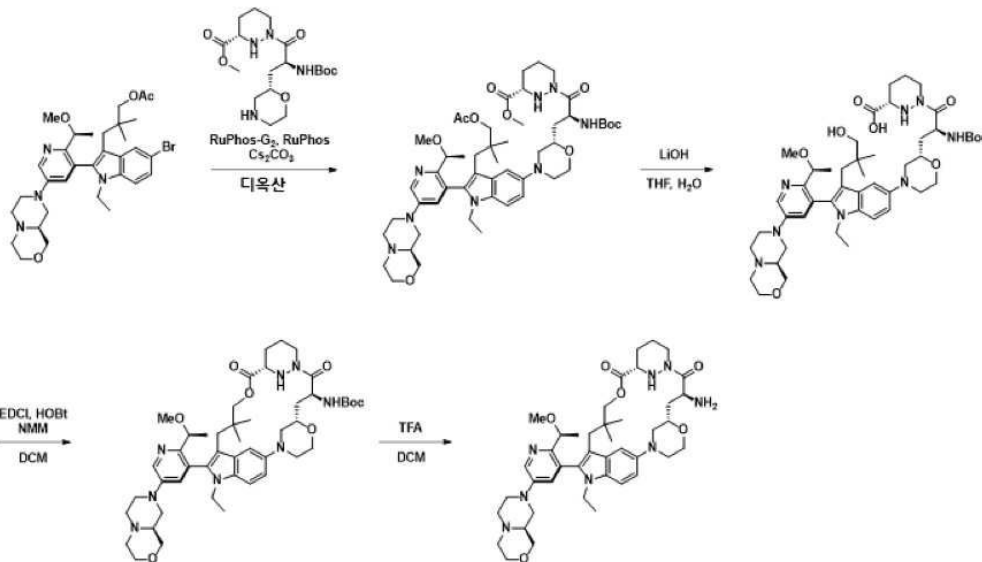
단계 2: (6³*S*,4*S*,*Z*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0898]

DCM (16 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1.56 g, 1.824 mmol) 및 TFA (4 mL)의 용액은 실온에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc (30 mL)에 용해되었고 혼합물은 포화 NaHCO₃ (수성)을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.36 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₁H₅₄N₈O₄S에 대한 계산치 755.41; 측정치: 755.3.

[0899]

중간체 26: (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0900]

[0901]

단계 1: 메틸 (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0902]

디옥산 (150 mL) 중 3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (15 g, 23.900 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (12.44 g, 31.070 mmol)의 용액에 RuPhos (2.23 g, 4.780 mmol), RuPhos-G2-Pd (1.86 g, 2.390 mmol), 및 Cs₂CO₃ (3.64 g, 47.800 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 90℃에 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 100 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (9% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (15.3 g, 33% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₅₀H₇₄N₈O₁₀에 대한 계산치 947.56; 측정치: 947.4.

[0903]

단계 2: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0904]

THF (34 mL) 및 H₂O (34) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (7.6 g, 8.024 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.96 g, 40.120 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 HCl (1M)을 이용하여 pH 5로 산성화되었다. 수층은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 유기 층은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (6.4 g, 89% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₄₇H₇₀N₈O₉에 대한 계산치 891.54; 측정치: 891.5.

[0905]

단계 3: tert-부틸 ((2^S,6³S,4S)-1¹-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0906]

0℃에 DCM (640 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(1-에틸-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (6.4 g, 7.182 mmol) 및 NMM (58.11 g, 574.560 mmol)의 용액에 EDCI (82.61 g, 430.920 mmol) 및 HOBt (14.6 g, 75.9 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 EtOAc (3 x 300 mL)에 녹아졌

다. 유기 층은 염수 (3 x 200 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3.2 g, 51% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₇H₆₈N₈O₈에 대한 계산치 873.53; 측정치: 873.4.

[0907]

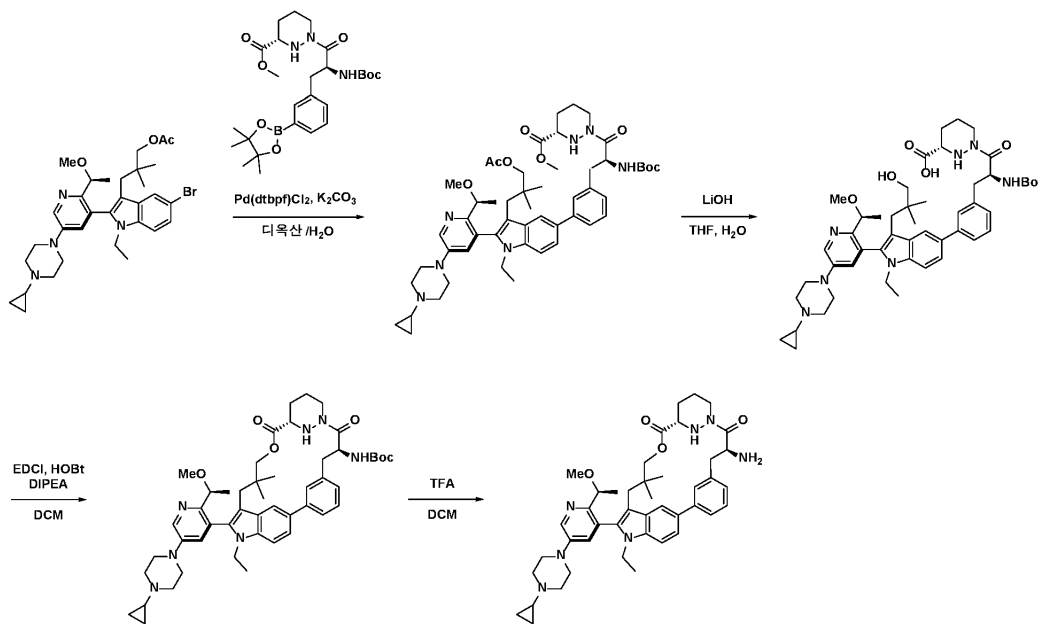
단계 4: (2²S,6³S,4S)-4-아미노-1²-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0908]

0°C에 DCM (20 mL) 중 *tert*-부틸 ((2²S,6³S,4S)-1²-에틸-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1 g, 1.145 mmol) 용액에 TFA (10 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0°C에 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 감소된 하에서 농축되어 원하는 생성물을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₂H₆₀N₈O₆에 대한 계산치 773.47; 측정치: 773.5.

[0909]

중간체 27: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0910]

[0911]

단계 1: 메틸 (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0912]

1,4-디옥산 (110 mL) 및 H₂O (20 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (10 g, 16.350 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (12.69 g, 24.525 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (4.52 g, 32.700 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl₂ (1.07 g, 1.635 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 70°C에 교반되었다. 침전된 고체는 여과에 의해 수집되었고 DCM (2 x 200 mL)으로 세정되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (8.5 g, 56% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₂H₇₁N₇O₈에 대한 계산치 922.55; 측정치:

922.7.

[0913] 단계 2: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0914] THF (70 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1*H*-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (7 g, 7.591 mmol)의 용액에 H₂O (22 mL) 중 LiOH·H₂O (0.96 g, 22.773)의 용액이 0℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 1M HCl을 이용하여 pH 6으로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₇N₇O₇에 대한 계산치 866.52; 측정치: 866.4.

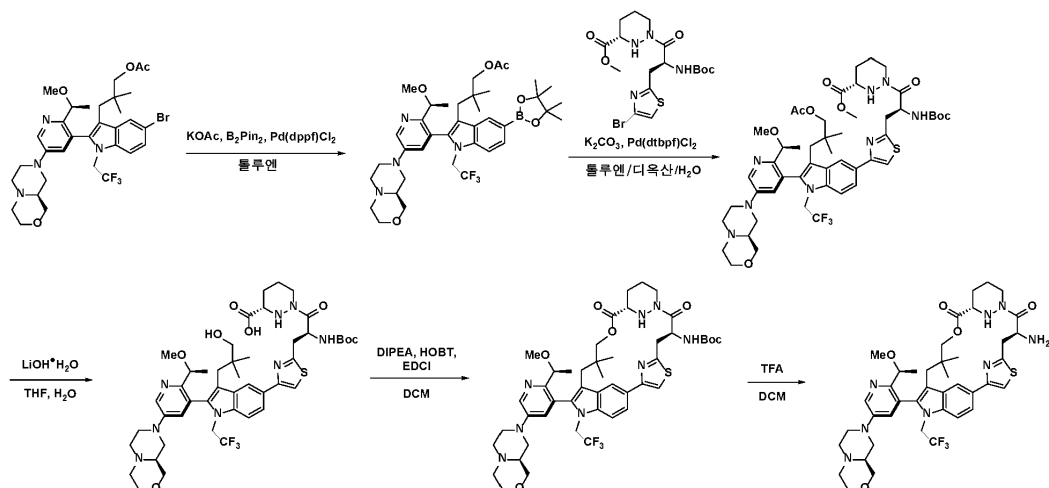
[0915] 단계 3: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0916] 0℃에 DCM (240 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(3-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (6 g, 6.927 mmol)의 용액에 DIPEA (35.81 g, 277.080 mmol) 및 HOBt (9.36 g, 69.270 mmol)가 첨가되었다. 혼합물에 DCM (240 mL) 중 EDCI (39.84 g, 207.810 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 EtOAc (200 mL)에 녹아졌다. 유기 층은 염수로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취형-TLC (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (43.8 g, 64% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₉H₆₅N₇O₆에 대한 계산치 848.51; 측정치: 848.7.

[0917] 단계 4: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0918] 0℃에 DCM (15 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1.5 g, 1.769 mmol)의 용액에 TFA (7 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 혼합물은 포화 NaHCO₃ (수성)을 이용하여 pH 8로 중화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₄H₅₇N₇O₄에 대한 계산치 748.45; 측정치: 748.4.

[0919] 중간체 28: (6³S,4S,*Z*)-4-아미노-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0920]

[0921]

단계 1: 3-(2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0922]

톨루엔 (300 mL) 중 3-(5-브로모-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (26.5 g, 38.879 mmol), KOAc (9.54 g, 97.197 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (19.75 g, 77.758 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (2.84 g, 3.888 mmol)가 부분들로 실온에 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 90℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 DCM (3 x 500 mL)으로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (325 g, 83% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₃₈H₅₂BF₃N₄O₆에 대한 계산치: 729.40; 측정치: 729.5.

[0923]

단계 2: 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0924]

톨루엔 (200 mL) 중 3-(2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (25 g, 34.310 mmol), 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (19.65 g, 41.172 mmol), 및 K₂CO₃ (11.85 g, 85.775 mmol)의 교반된 혼합물에 디옥산 (100 mL) 및 H₂O (50 mL)가 첨가되었고 Pd(dtbpf)Cl₂ (2.24 g, 3.431 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 70℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 DCM (3 x 500 mL)으로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 200 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (32 g, 84% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₄₉H₆₅F₃N₈O₅S에 대한 계산치: 999.46; 측정치: 999.8.

[0925]

단계 3: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0926]

0℃에 THF (320 mL) 및 H₂O (300 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (32 g, 32.027 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (5.38 g, 128.108 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은

밤새 실온에 교반되었다. 혼합물은 HCl (수성)을 이용하여 pH 7로 중화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 500 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 500 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (30 g, 89% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₆H₆₁F₃N₈O₈S에 대한 계산치: 943.43; 측정치: 943.8

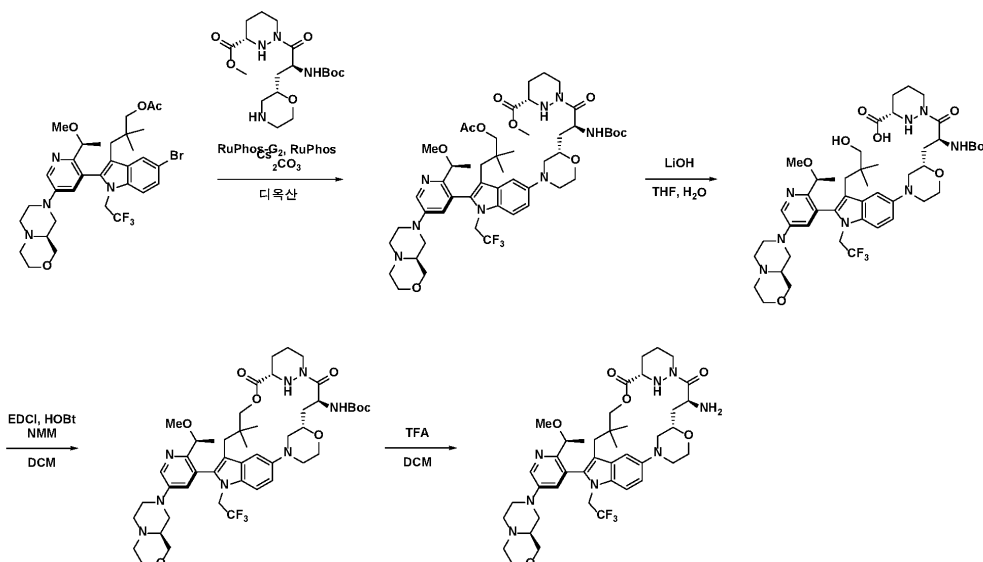
[0927] 단계 4: *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-12-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0928] 0°C에 DCM (3 L) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-(2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (30 g, 31.810 mmol), HOBt (25.79 g, 190.860 mmol) 및 DIPEA (164.45 g, 1272.400 mmol)의 용액에 EDCI (182.94 g, 954.300 mmol)가 아르곤 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 동안 실온에 교반되었고 그 다음 차가운 H₂O (5 L)가 첨가되었다. 그 다음 혼합물은 DCM (3 x 1 L)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 1 L)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (20 g, 64% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₆H₅₉F₃N₈O₇S에 대한 계산치: 925.43; 측정치: 925.5

[0929] 단계 5: (6³S,4S,Z)-4-아미노-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0930] DCM (8 mL,) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S,Z)-12-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (977 mg, 0.843 mmol)의 용액에 TFA (8 mL)가 0°C에 아르곤 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 0°C에 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 포화 수성 NaHCO₃을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (766 mg, 88% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₁H₅₁F₃N₈O₅S에 대한 계산치: 825.38; 측정치: 825.6.

[0931] 중간체 29: (2²S,6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성



[0932]

[0933]

단계 1: 메틸 (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0934]

디옥산 (95 mL) 중 3-(5-브로모-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (9.5 g, 13.938 mmol) 및 메틸 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (11.16 g, 27.876 mmol)의 용액에 RuPhos (1.30 g, 2.788 mmol), RuPhos-G2-Pd (1.08 g, 1.394 mmol), 및 Cs₂CO₃ (9.08 g, 27.876 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 80℃에 3 시간 동안이었다. 반응 혼합물은 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 300 mL)로 세정되었고, 여과물은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (10 g, 70% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₅₀H₇₁F₃N₈O₁₀에 대한 계산치 1001.53; 측정치: 1001.7.

[0935]

단계 2: (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0936]

0℃에 THF (50 mL) 및 H₂O (50 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-((S)-4-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (10 g, 9.988 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (2.10 g, 49.940 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 H₂O (100 mL)가 첨가되었다. 수성 층은 MTBE (3 x 300 mL)로 추출되었고 그 다음 수성 층은 HCl (1M)을 이용하여 pH 6으로 산성화되었고 DCM (3 x 500 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 200 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (7.1 g)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₄₇H₆₇F₃N₈O₉에 대한 계산치 945.51; 측정치: 945.3.

[0937]

단계 3: tert-부틸 ((2^S,6^S,4S)-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0938]

0℃에 DCM (710 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-((S)-4-(2-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)모르폴린-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (7.1 g,

7.512 mmol) 및 NMM (12.16 g, 120.192 mmol)의 용액에 EDCI (11.52 g, 60.096 mmol) 및 HOBt (4.06 g, 30.048 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 밤새 교반되었고 그 다음 H₂O (500 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 500 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 1 L)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3 g, 48% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₇H₆₅F₃N₈O₈에 대한 계산치 927.50; 측정치: 927.3.

[0939]

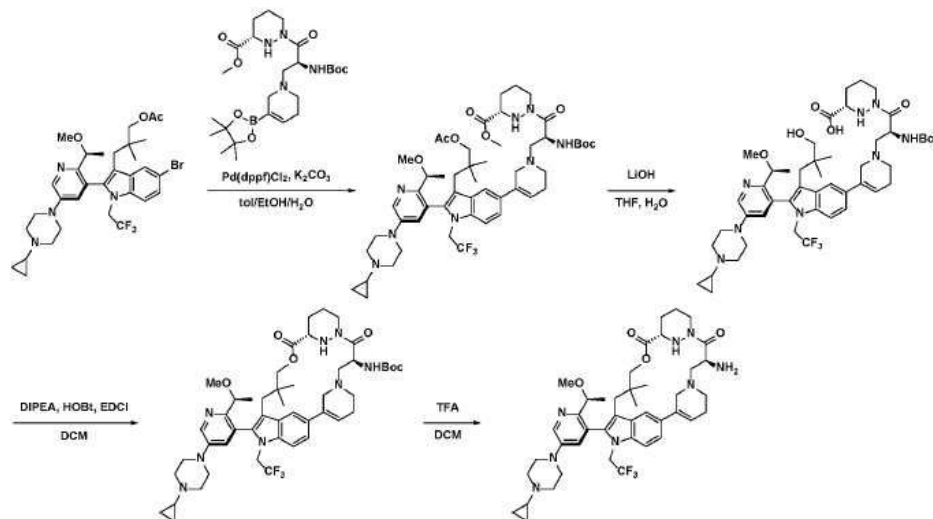
단계 4: (2²S,6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카관-5,7-디온의 합성

[0940]

0°C에 DCM (30 mL) 중 *tert*-부틸 ((2²S,6³S,4S)-1²-(5-((S)-헥사하이드로피라지노[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모르폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카관-4-일)카르바메이트 (3 g, 3.236 mmol) 용액에 TFA (15 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0°C에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 NaHCO₃ (수성)을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₂H₅₇F₃N₈O₆에 대한 계산치 827.45; 측정치: 827.5.

[0941]

중간체 30: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다지나사이클로운데카관-5,7-디온의 합성



[0942]

[0943]

단계 1: 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트의 합성

[0944]

톨루엔 (90 mL), 디옥산 (60 mL), 및 H₂O (30 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (9 g, 13.522 mmol), 메틸 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (7.14 g, 16.226 mmol), 및 K₂CO₃ (8.41 g, 60.849 mmol)의 용액에 및 Pd(dtbpf)Cl₂ (2.97 g, 4.057 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 70°C에 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 차가운 H₂O (1 L). 생성된 혼합물은 DCM (3 x 500 mL)으로 추

출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 300 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (9 g, 67% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₅₁H₇₁F₃N₈O₈에 대한 계산치: 981.54; 측정치: 981.3.

[0945] 단계 2: (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산의 합성

[0946] 0°C에 THF (70 mL) 및 H₂O (50 mL) 중 메틸 (S)-1-((S)-3-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실레이트 (9 g, 9.173 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (0.88 g, 36.692 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 HCl (수성)을 이용하여 pH 7로 중화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 200 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 200 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (7.5 g, 88% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₈H₆₇F₃N₈O₇에 대한 계산치: 925.52; 측정치: 925.6.

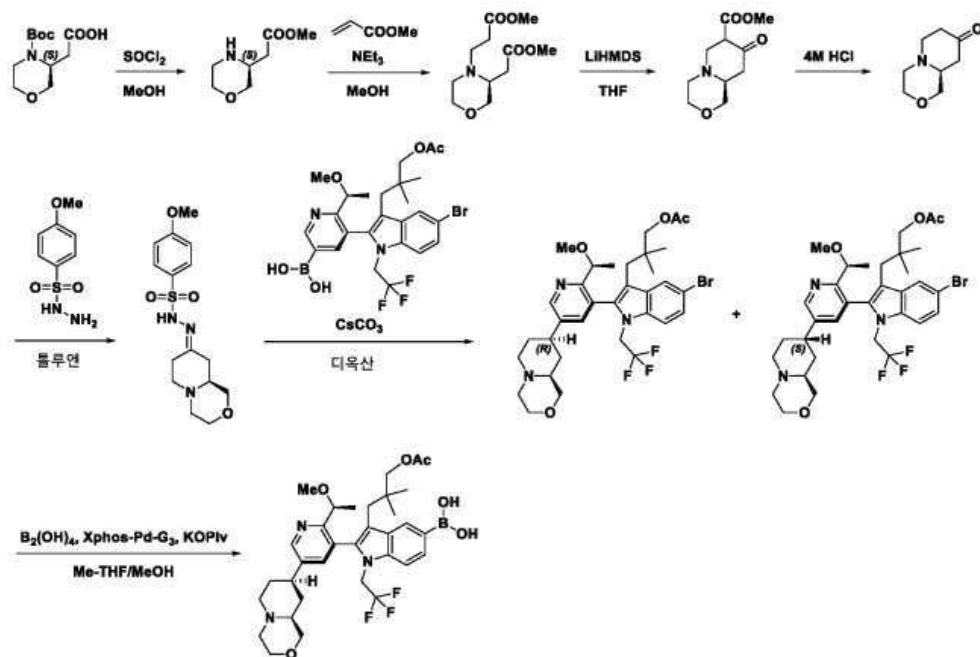
[0947] 단계 3: *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-테카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[0948] 0°C에 DCM (750 mL) 중 (S)-1-((S)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-(5-(2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카복실산 (7.5 g, 8.107 mmol) 및 DIPEA (41.91 g, 324.280 mmol)의 용액에 EDCI (46.62 g, 243.210 mmol) 및 HOBt (16.57 g, 48.642 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 차가운 H₂O (1 L)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 500 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 500 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (6 g, 73% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₈H₆₅F₃N₈O₆에 대한 계산치: 907.51; 측정치: 907.6

[0949] 단계 4: (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-테카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[0950] 0°C에 DCM (15 mL) 중 *tert*-부틸 ((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-테카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (2 g, 2.205 mmol)의 용액에 TFA (15 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0°C에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 혼합물은 포화 NaHCO₃ (수성)을 이용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.65 g, 83% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₄₃H₅₇F₃N₈O₄에 대한 계산치: 807.46; 측정치: 807.7.

[0951] 중간체 31. (3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((8*R*,9*aS*)-옥타하이드로피리도[2,1-*c*][1,4]옥사진-8-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-5-일)붕산의 합성



[0952]

[0953] 단계 1: 메틸 (S)-2-(모폴린-3-일)아세테이트의 합성

[0954] MeOH (415 mL) 중 (S)-2-(4-(*tert*-부톡시카보닐)모폴린-3-일)아세트산 (41.5 g, 169.198 mmol)의 용액에 실온에서 SOCl_2 (415 mL, 5721.251 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (38 g, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 에 대한 $[\text{M} + \text{H}]$ 계산치: 160.10; 실측치: 160.0.

[0955] 단계 2: 메틸 (S)-3-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)모폴리노)프로파노에이트의 합성

[0956] MeOH (380 mL) 중 메틸 (S)-2-(모폴린-3-일)아세테이트 (38 g, 238.716 mmol) 및 NEt_3 (72.47 g, 716.148 mmol)의 용액에 실온에서 메틸 아크릴레이트 (41.10 g, 477.432 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (75 g, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ 에 대한 $[\text{M} + \text{H}]$ 계산치: 246.13; 실측치: 246.0.

[0957] 단계 3: 메틸 (9aS)-8-옥소옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-7-카복실레이트의 합성

[0958] 750 mL THF 중 메틸 (S)-3-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)모폴리노)프로파노에이트 (75 g, 305.779 mmol)의 용액에 -78°C에서 LiHMDS (611 mL, 611.558 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 추가 3시간 동안 -78°C에서 교반하였다. 반응을 포화 NH_4Cl (500 mL)의 첨가로 0°C에서 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (38 g, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 에 대한 $[\text{M} + \text{H}]$ 계산치: 214.11; 실측치: 214.0.

[0959] 단계 4: (S)-헥사하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-온의 합성

[0960] 4M HCl (380 mL) 중 메틸 (9aS)-8-옥소옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-7-카복실레이트 (38 g, 178.209 mmol, 1 equiv)의 용액을 3시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, NaHCO_3 (수성)로 pH 7로 중화하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (4 x 500 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (22.4 g, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 에 대한 $[\text{M} + \text{H}]$ 계산치: 156.10; 실측치: 155.9.

[0961] 단계 5: (S,E)-N'-(헥사하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일리텐)-4-메톡시벤젠설포노하이드라자이드의 합성

[0962] 톨루엔 (224 mL) 중 (S)-헥사하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-온 (22.4 g, 144.333 mmol)의 용액에 4-

메톡시벤젠설포노하이드라자이드 (29.19 g, 144.333 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (31 g, 66% 수율)을 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₁₅H₂₁N₃O₄S에 대한 [M + H] 계산치: 340.13; 실측치: 340.0.

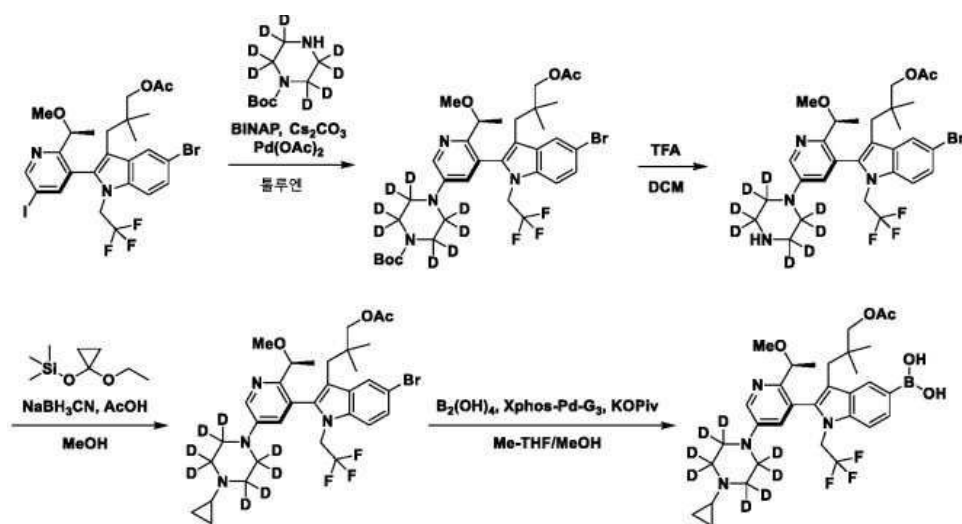
[0963] 단계 6: 3-(5-브로모-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((8R,9aS)-옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 및 3-(5-브로모-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((8S,9aS)-옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0964] 디옥산 (290 mL) 중 (S,E)-N'-(헥사하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8(1H)-일리덴)-4-메톡시벤젠설포노하이드라자이드 (31 g, 100.174 mmol) 및 Cs₂CO₃ (48.96 g, 150.261 mmol)의 용액에 (S)-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)붕산 (117.25 g, 200.348 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 110℃에서 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (500 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20% MeOH/DCM)로 정제하여 부분입체이성질체의 혼합물 (38 g, 61% 수율)을 오일로서 얻었다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃))로 정제하여 3-(5-브로모-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((8R,9aS)-옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (26 g) 및 3-(5-브로모-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((8S,9aS)-옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (11 g)을 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₃₃H₄₂BrF₃N₃O₄에 대한 [M + H] 계산치: 680.23; 실측치: 680.3.

[0965] 단계 7: (3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((8R,9aS)-옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)붕산의 합성

[0966] 2-메틸THF (26.4 mL) 및 MeOH (8.8 mL) 중 3-(5-브로모-2-(2-((S)-1-메톡시에틸)-5-((8R,9aS)-옥타하이드로피리도[2,1-c][1,4]옥사진-8-일)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (4.29 g, 6.303 mmol) 및 B₂(OH)₄ (0.68 g, 7.564 mmol)의 용액에 실온에서 XPhos Pd G3 (0.16 g, 0.189 mmol) 및 KO₂Piv (1.77 g, 12.606 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 H₂O (3 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (5.2 g, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₃₃H₄₃BF₃N₃O₆에 대한 [M + H] 계산치: 646.33; 실측치: 646.0.

[0967] 중간체 32. (S)-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)붕산의 합성



[0968]

[0969]

단계 1: *tert*-부틸 (S)-4-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈의 합성

[0970]

톨루엔 (35 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (5 g, 7.493 mmol) 및 *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈ (1.31 g, 6.744 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (168.22 mg, 0.749 mmol)의 용액에 실온에서 BINAP (233.28 mg, 0.375 mmol) 및 Cs₂CO₃ (8.54 g, 26.226 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 82°C에서 교반하였다. 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (300 mL)로 0°C에서 켄칭하고, 생성된 혼합물을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (70% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (4.2 g, 69% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₃₄H₃₆D₈BrF₃N₄O₅에 대한 [M + H] 계산치: 733.30; 실측치: 735.2

[0971]

단계 2: (S)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0972]

DCM (14 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈ (2 g, 2.726 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (7 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 H₂O (3 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 미정제 생성물 (1.8 g, 70% 수율)을 고체로서 얻었고, 이것을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (ESI) *m/z* C₂₉H₂₈D₈BrF₃N₄O₃에 대한 [M + H] 계산치: 633.25; 실측치: 633.3

[0973]

단계 3: (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0974]

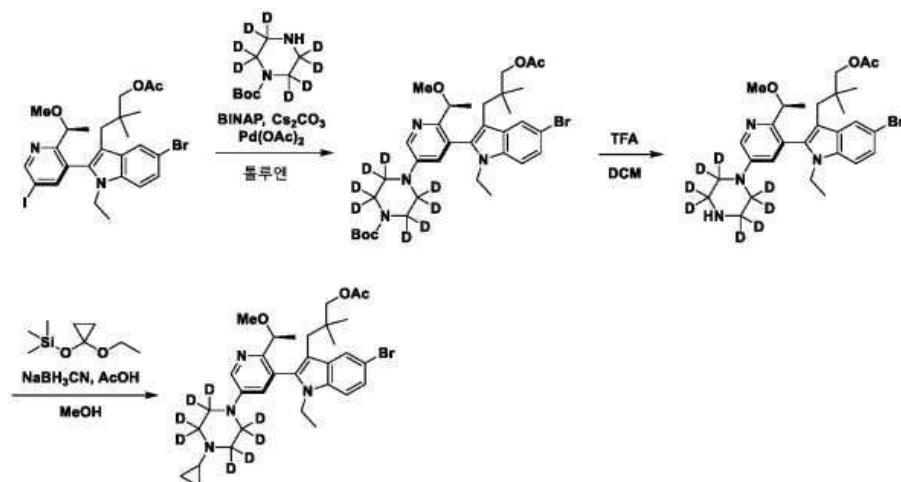
MeOH (16 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (1.6 g, 2.525 mmol)의 용액에 0°C에서 AcOH (0.45 g, 7.575 mmol) 및 (1-메톡시사이클로프로폭시)트리메틸실란 (1.10 g, 6.313 mmol)를 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 0°C에서 교반한 다음, NaBH₃CN (0.48 g, 7.575 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 0°C에서 교반한 다음, 포화 NH₄Cl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 H₂O (3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.4 g, 82% 수율)을 고체로서 얻었다.

LCMS (ESI) m/z $C_{32}H_{32}D_8BrF_3N_4O_3$ 에 대한 $[M + H]$ 계산치: 673.28; 실측치: 673.3.

[0975] 단계 4: (S)-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)붕산의 합성

[0976] MeOH (3 mL) 및 2-메틸THF (9 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (1.56 g, 2.316 mmol) 및 $B_2(OH)_4$ (249.13 mg, 2.779 mmol)의 용액에 실온에서 XPhos Pd G3 (117.61 mg, 0.139 mmol) 및 KOPiv (648.41 mg, 4.632 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, H_2O (10 mL)의 첨가로 0°C에서 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 H_2O (3 x 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (2% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.72g, 70% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z $C_{32}H_{34}D_8BF_3N_4O_5$:639.38에 대한 $[M + H]$ 계산치; 실측치: 639.4.

[0977] 중간체 33. (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성



[0978]

[0979] 단계 1: *tert*-부틸 (S)-4-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-에틸-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 의 합성

[0980] 톨루엔 (16 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (5 g, 7.493 mmol) 및 *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (0.51 g, 2.609 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (0.03 g, 0.130 mmol)의 용액에 실온에서 BINAP (0.16 g, 0.261 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.55 g, 7.827 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 75°C에서 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, H_2O (500 mL)로 0°C에서 켄칭하고, DCM (3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (8% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.20 g, 62% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z $C_{34}H_{39}D_8BrN_4O_5$ 에 대한 $[M + H]$ 계산치: 679.33; 실측치: 379.3.

[0981] 단계 2: (S)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

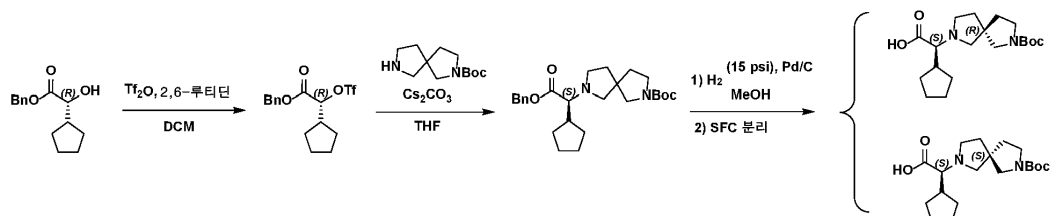
[0982] DCM (6 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(5-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-5-브로모-1-에틸-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (1.2 g, 1.765 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (2.7 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ (수정)로 pH 8로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수

(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. prep-TLC (9% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.0 g, 88% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₂₉H₃₁D₈BrN₄O₃에 대한 [M + H] 계산치: 579.28; 실측치: 579.3.

[0983] 단계 3: (S)-3-(5-브로모-2-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[0984] MeOH (12 mL) 중 (S)-3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)피리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (1.2 g, 2.070 mmol)의 용액에 0°C에서 AcOH (1.24 g, 20.70 mmol), (1-에톡시사이클로프로폭시)트리메틸실란 (541.34 mg, 3.105 mmol), 및 NaBH₃CN (1.30 g, 20.700 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한 다음, 포화 NH₄Cl을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (1200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (9% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.0 g, 78% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₃₂H₃₅D₈BrN₄O₃에 대한 [M + H] 계산치: 619.31; 실측치: 619.3.

[0985] 중간체 A-1 및 A-2: (S)-2-((R)-7-(tert-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 및 (S)-2-((S)-7-(tert-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산의 합성



[0986]

[0987] 단계 1: 벤질 (R)-2-사이클로펜틸-2-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)아세테이트의 합성

[0988] DCM (50 mL) 중 벤질 (R)-2-사이클로펜틸-2-하이드록시아세테이트 (3 g, 12.8 mmol)의 용액에 Tf₂O (3.79 g, 13.44 mmol) 및 2,6-루티딘 (1.51 g, 14.09 mmol)이 0°C에 N₂ 하에서 첨가되었고 혼합물은 0°C에 2 시간 동안 교반되었다. 잔류물은 H₂O (30 mL)로 희석되었고 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물을 제공하였고, 이것은 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다.

[0989] 단계 2: tert-부틸 7-((S)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[0990] THF (20 mL) 중 벤질 (R)-2-사이클로펜틸-2-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)아세테이트 (4.86 g, 13.26 mmol)의 용액에 tert-부틸 2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (2 g, 8.84 mmol) 및 Cs₂CO₃ (8.64 g, 26.51 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 실온에 30 분 동안 교반되었다. 잔류물은 H₂O (30 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 40 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20→100% EtOAc/헥사 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (2.6 g, 66% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z [M + H] C₂₆H₃₈N₂O₄에 대한 계산치: 443.3; 측정치: 443.2.

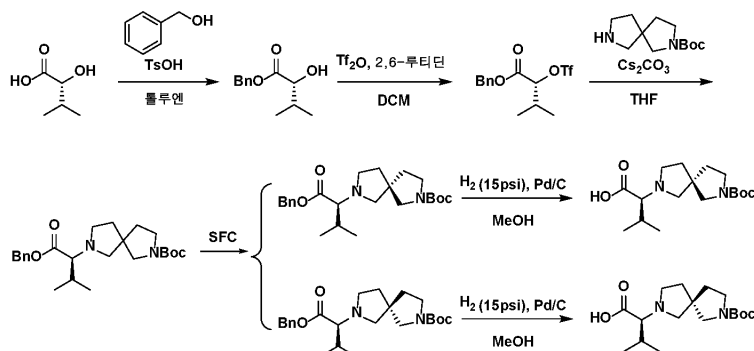
[0991] 단계 3: (S)-2-((R)-7-(tert-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 및 (S)-2-((S)-7-(tert-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산의 합성

[0992] MeOH (30 mL) 중 tert-부틸 7-((S)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (2.6 g, 5.87 mmol)의 용액에 Pd/C (0.5 g, 탄소 상의 10% w/w)가 N₂ 대기 하에서 첨가되었다. 현탁액은 탈기되었고 H₂로 정화되었다. 혼합물은 H₂ (15 psi) 하에서 실온에 4 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과

되었고 여과물은 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 잔류물은 EtOAc (5 mL)에 용해되었고 혼합물은 10 분 동안 교반되었다. 그 다음 혼합물은 여과되었고 필터 케이크는 감압 하에서 건조되었다. 고체는 SFC-분리 (CO₂/MeOH (0.1% NH₄O))에 의해 정제되어 (S)-2-((R)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (450 mg, 22% 수율) 및 (S)-2-((S)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (450 mg, 22% 수율)을 제공하였다.

[0993]

중간체 A-3 및 A-4: (S)-2-((S)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 및 (S)-2-((R)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산



[0994]

[0995]

단계 1: 벤질 (R)-2-하이드록시-3-메틸부타노에이트의 합성

[0996]

톨루엔 (200 mL) 중 벤질 알코올 (19.22 g, 177.77 mmol)의 교반된 용액에 TsOH · H₂O (2.92 g, 16.93 mmol)가 부분들로 실온에 N₂ 하에서 첨가되었다. 혼합물은 80℃에 30 분 동안 교반되었고, 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 (R)-2-하이드록시-3-메틸부탄산 (20 g, 169.30 mmol, 1 당량)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 80℃에 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물을 무색 오일로서 제공하였다. 미정제 생성물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20→100% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (25 g, 71% 수율)을 오일로서 제공하였다.

[0997]

단계 2: 벤질 (R)-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)부타노에이트의 합성

[0998]

DCM (225 mL) 중 벤질 (R)-2-하이드록시-3-메틸부타노에이트 (15 g, 72.03 mmol)의 용액은 0℃로 냉각되었고 그 다음 N₂ 하에서 Tf₂O (21.34 g, 75.63 mmol) 및 2,6-루티딘 (8.49 g, 79.23 mmol)으로 처리되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 0℃에 교반되었다. 반응 혼합물은 H₂O (300 mL)에 첨가되었다. 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (400 mL)로 세정되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물을 제공하였다. 미정제 생성물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (5→10% EtOAc/석유 에테르: EtOAc)에 의해 정제되어 생성물 (20 g, 82% 수율)을 오일로서 제공하였다.

[0999]

단계 3: *tert*-부틸 7-((S)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로 [4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1000]

0℃에 THF (300 mL) 중 벤질 (R)-3-메틸-2-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)부타노에이트 (20 g, 58.77 mmol) 및 *tert*-부틸 2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (11.08 g, 48.97 mmol), Cs₂CO₃ (47.87 g, 146.92 mmol)의 용액에. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 반응 혼합물은 여과되었고 필터 케이크는 THF (3 x 100 mL)로 세정되었다. 그 다음 여과물은 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물을 오일로서 제공하였다. 오일은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (10→30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (13.2 g, 64% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₂₄H₃₇N₂O₄에 대한 계산치: 417.27; 측정치: 417.2

[1001]

단계 4: *tert*-부틸 (S)-7-((S)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 및 *tert*-부틸 (R)-7-((S)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 합성

[1002]

tert-부틸 7-((S)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (10 g)는 SFC 분리에 의해 정제되어 *tert*-부틸 (S)-7-((S)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로

[4.4]노난-2-카복실레이트 (3.4 g) 및 *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (3.9 g)를 제공하였다.

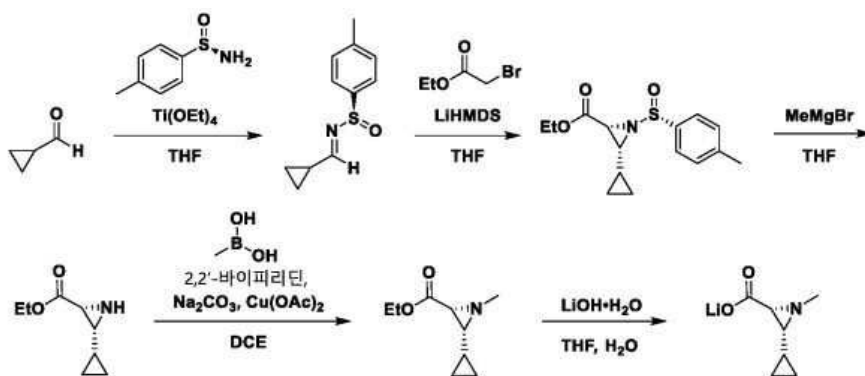
[1003] 단계 5: (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산의 합성

[1004] MeOH (25 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (2.5 g, 6.00 mmol)의 용액에 Pd/C (1.5 g, 10% 순도)가 Ar 하에서 첨가되었다. 현탁액은 감압 하에서 탈기되었고 H₂로 수 회 정화되었다. 혼합물은 H₂ (15 psi) 하에서 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 여과되었고 그 다음 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (1.9 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다.

[1005] 단계 6: (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산의 합성

[1006] MeOH (5 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (3 g, 7.20 mmol)의 용액에 Pd/C (1 g, 10% 순도)가 Ar 하에서 첨가되었다. 현탁액은 감압 하에서 탈기되었고 H₂로 수 회 정화되었다. 혼합물은 H₂ (15 psi) 하에서 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 여과되었고 그 다음 여과물은 감압 하에서 농축되어 생성물 (2.3 g, 98% 수율)을 고체로서 제공하였다.

[1007] 중간체 B-1: 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트의 합성



[1008] 단계 1: (*R,E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-4-메틸벤젠술폰아미드의 합성

[1010] THF (120 mL) 중 사이클로프로판카르보알데하이드 (6 g, 85.60 mmol)의 용액에 (*R*)-4-메틸벤젠술폰아미드 (13.29 g, 85.60 mmol) 및 Ti(OEt)₄ (39.05 g, 171.21 mmol)가 실온에 N₂ 하에서 첨가되었다. 혼합물은 75℃에 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0-15℃에 염수/H₂O (1:1, 600 mL)에 부어졌다. 혼합물은 셀라이트의 패드를 통해서 여과되었고 패드는 EtOAc (6 x 200 mL)로 세정되었다. 조합된 여과물은 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 미정제 생성물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피. (0→10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (14.6 g, 82% 수율)을 고체로서 제공하였다.

[1011] 단계 2: 에틸 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-((*R*)-*p*-톨릴술폰닐)아지리딘-2-카복실레이트의 합성

[1012] THF (700 mL) 중 에틸 2-브로모아세테이트 (23.52 g, 140.86 mmol)의 용액에 LiHMDS (1 M, 140.86 mL)가 -70℃에 10 분 동안 N₂ 하에서 첨가되었다. 혼합물은 -70℃에 20 분 동안 교반되었다. THF (150 mL) 중 (*R,E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-4-메틸벤젠술폰아미드 (14.6 g, 70.43 mmol)의 용액은 70℃에 10 분 동안 반응 용액에 첨가되었다. 그 다음 혼합물은 -70℃에 1 시간 20 분 동안 N₂ 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 차가운 H₂O (1.2 L)에 부어졌고 실온에 5 분 동안 교반되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (300 mL)로 세정되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 미정제 생성물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피. (0→10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (11 g, 53% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₁₅H₂₀NO₃S에 대한 계산치: 294.11; 측정치: 294.1.

[1013] 단계 3: 에틸 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카복실레이트의 합성

[1014] 에틸 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-[(*R*)-*p*-톨릴술폰닐]아지리딘-2-카복실레이트 (6 g, 20.45 mmol)는 무수 THF

(300 mL)에 용해되었다. MeMgBr (3 M, 13.63 mL)은 -65℃에 40 분 동안 N₂ 하에서 적가되었다. 반응 혼합물은 5 분 동안 교반되었다. 포화 수성 NH₄Cl (90 mL)은 -65℃에 적가되었다. 냉각 바스는 제거되었고, 반응 혼합물은 실온으로 가온되었다. EtOAc (300 mL)는 첨가되었고 유기 층은 분리되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물을 오일로서 제공하였다.

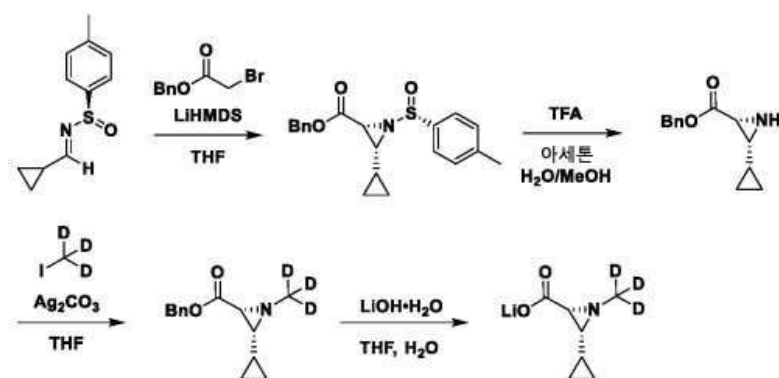
[1015] 단계 4: 에틸 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트

[1016] DCE (8 mL) 중 에틸 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카복실레이트 (400 mg, 2.58 mmol)의 용액에 메틸보론산 (462.85 mg, 7.73 mmol), 2,2'-비피리딘 (402.54 mg, 2.58 mmol), Cu(OAc)₂ (468.14 mg, 2.58 mmol), 및 Na₂CO₃ (819.54 mg, 7.73 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 45℃에 40 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 수성 NH₄Cl (15 mL)에 부어졌고 DCM (3 x 15 mL)으로 추출되었고, 조합된 유기 상들은 염수 (20 mL)로 세정되었고, 무수 Na₂SO₄로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (230 mg, 53% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* [M + H] C₉H₁₆NO₂에 대한 계산치: 170.1; 측정치: 170.1.

[1017] 단계 5: 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트

[1018] THF (2 mL) 중 에틸 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (230 mg, 1.36 mmol)의 용액에 H₂O (1 mL) 중 LiOH·H₂O (114.07 mg, 2.72 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었다. pH는 0℃에 0.5 N HCl을 이용하여 약 8로 조정되었고, 용액은 직접적으로 동결건조되어 생성물 (230 mg, 미정제)을 고체로서 제공하였다.

[1019] 중간체 B-2: 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트의 합성



[1020]

[1021] 단계 1: 벤질 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-((*R*)-*p*-톨릴설피닐)아지리딘-2-카복실레이트의 합성

[1022] 벤질 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-((*R*)-*p*-톨릴설피닐)아지리딘-2-카복실레이트의 제조는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질을 사용하여 중간체 B-1, 단계 2 에 기재된 것과 비슷한 절차를 사용하여 달성될 수 있다.

[1023] THF (1 L) 중 (*R*)-*N*-(사이클로프로필메틸리덴)-4-메틸벤젠설피나미드 (100 g, 482.4 mmol) 및 벤질 2-브로모아세테이트 (143.66 g, 627.1 mmol)의 용액에 -60℃에서 LiHMDS (627.1 mL, 627.1 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O (1.5 L)을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc (2 x 1 L)로 추출하고, 조합된 유기층을 H₂O (2 x 2 L) 및 염수 (2 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (137 g, 80% 수율)을 오일로서 얻었다.

[1024] 단계 2: 벤질 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카복실레이트의 합성

[1025] 아세톤 (786 mL), H₂O (131 mL) 및 MeOH (102 mL) 중 벤질 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-((*R*)-*p*-톨릴설피닐)아지리딘-2-카복실레이트 (60 g, 168.80 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (96.24 g, 844.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 60분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 NH₃·H₂O (1 L의 H₂O 중 500 mL의 28% NH₃·H₂O)에

0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 700 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 H₂O (3 x 400 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (9% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₁₃H₁₅NO₂ 218.12에 대한 [M + H]⁺ 계산치; 실측치: 218.3.

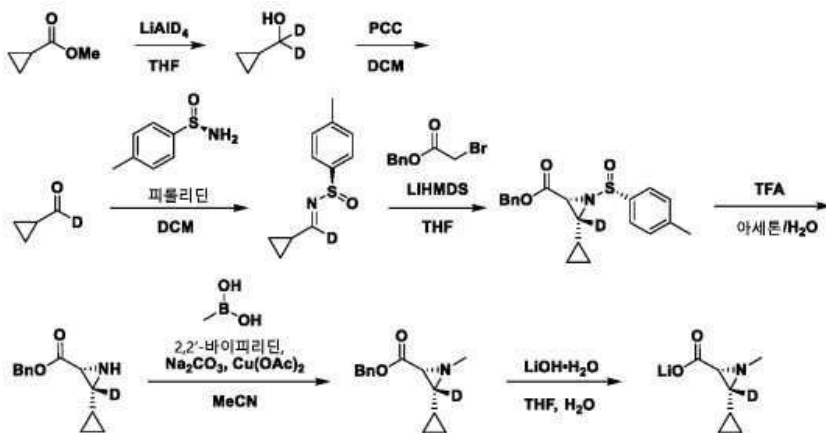
[1026] 단계 3: 벤질 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트의 합성

[1027] THF (50 mL) 중 벤질 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카복실레이트 (3.0 g, 13.81mmol)의 용액에 0°C에서 4Å MS (3 g) 및 Ag₂CO₃ (9.45 g, 34.54 mmol), CD₃I (5.0 g, 34.54 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (20→60% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (1.80 g, 56% 수율)을 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₁₄H₁₄D₃NO₂에 대한 [M + H] 계산치 235.15; 실측치: 235.2.

[1028] 단계 4: 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트의 합성

[1029] THF (20 mL) 중 벤질 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트 (1.80 g, 7.69mmol)의 용액에 0℃에서 H₂O (20 mL) 중 LiOH·H₂O (0.48 g, 11.54 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, H₂O (40 mL). 혼합물을 DCM (3 x 100 mL)로 추출한 다음, 수성상을 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (1.0 g, 87% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₇H₈D₃NO₂에 대한 [M + H] 계산치 145.11; 실험치: 145.2.

[1030] 중간체 B-3: 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트-3-*d*의 합성



[1031]

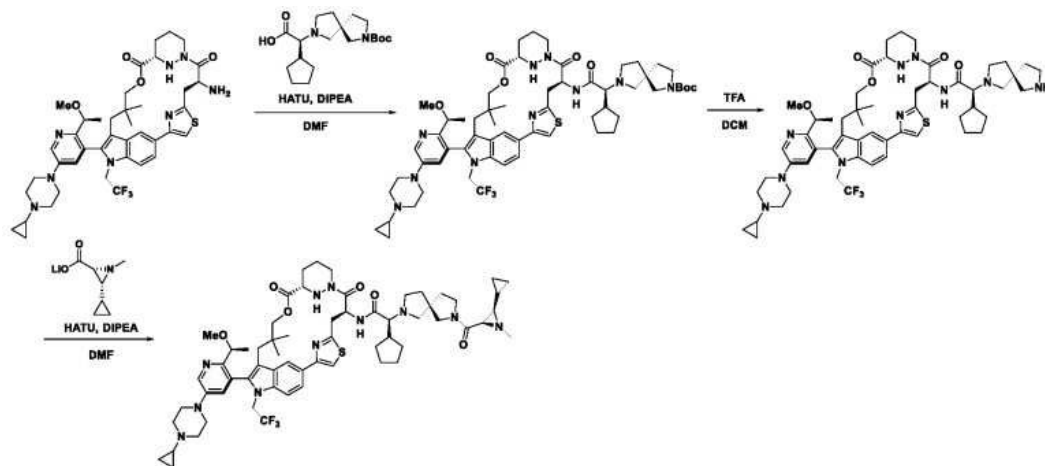
[1032] 단계 1: 사이클로프로필메탄- d_9 -올의 합성

[1033] THF (200 mL) 중 메틸 사이클로프로판카복실레이트 (20 g, 199.77 mmol)의 용액에 -19°C 에서 LiAlD_4 (10.30 mL, 199.77 mmol)을 2.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -19°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, H_2O (20 mL) 및 15% NaOH 용액 (20 mL)을 첨가하였다. 추가의 H_2O (60 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 여과하였다. 여액을 DCM (1000 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (12.3 g, 83% 수율)을 오일로서 얻었다.

[1034] 단계 2: 사이클로프로판카르보알데하이드-*d*의 합성

[1035] DCM (120 mL) 중 사이클로프로필메탄- d_2 -올 (12 g, 161.90 mmol)의 용액에 0℃에서 PCC (52.35 g, 242.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16℃에서 18시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (5 g, 미정제)을 오일로서 얻었다.

- [1036] 단계 3: (R,E)-N-(사이클로프로필메틸렌-d)-4-메틸벤젠설피나미드의 합성
- [1037] DCM (18 mL) 중 4 Å MS (3.6 g)의 현탁액에 사이클로프로판카브알데하이드-d (4.95 g, 69.58 mmol) 그 다음 피롤리딘 (96.80 μL, 1.16 mmol) 및 (R)-4-메틸벤젠설피나미드 (3.6 g, 23.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 여과하고, 조합된 유기 상을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (4.42 g, 92% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₁₁H₁₂DNOS에 대한 [M + H] 계산치: 209.09; 실측치: 209.1.
- [1038] 단계 4: 벤질 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-((R)-p-톨릴설피닐)아지리딘-2-카복실레이트-3-d의 합성
- [1039] THF (16.4 mL) 중 벤질 2-브로모아세테이트 (879.78 mg, 3.84 mmol)의 용액에 LiHMDS (1 M, 3.84 mL)을 -70℃에서 20분에 걸쳐 N₂ 하에 첨가한 다음, 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF (3.6 mL) 중 (R,E)-N-(사이클로프로필메틸렌-d)-4-메틸벤젠설피나미드 (0.4 g, 1.92 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 -70℃에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O (10 mL)에 부었고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피. (0→17% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (354.7 mg, 52% 수율)을 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₂₀H₂₀DNO₃S에 대한 [M + H] 계산치: 357.14; 실측치: 357.2.
- [1040] 단계 5: 벤질 (2R,3R)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카복실레이트-3-d의 합성
- [1041] 아세톤 (4 mL) 및 H₂O (662 μL,) 중 벤질 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-((R)-p-톨릴설피닐)아지리딘-2-카복실레이트-3-d (350 mg, 854.24 μmol)의 용액에 0℃에서 TFA (316.2 μL, 4.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, NH₃·H₂O (0.92 mL, 25%)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, 여과하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (133 mg, 65% 수율)을 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₁₃H₁₄DNO₂에 대한 [M + H] 계산치: 219.12; 실측치: 219.2.
- [1042] 단계 6: 벤질 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트-3-d의 합성
- [1043] MeCN (2 mL) 중 벤질 (2R,3R)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카복실레이트-3-d (100 mg, 458.15 μmol)의 용액에 메틸붕산 (82.27 mg, 1.37 mmol), 2,2'-바이피리딘 (71.56 mg, 458.15 μmol), Cu(OAc)₂ (83.22 mg, 458.15 μmol), Na₂CO₃ (145.68 mg, 1.37 mmol), 및 4 Å MS (400 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl (5 mL)에 부었고, DCM (3 x 5 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1→14% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (72 mg, 63% 수율)을 오일로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₁₄H₁₆DNO₂에 대한 [M + H] 계산치: 233.14; 실측치: 233.2.
- [1044] 단계 7: 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트-3-d의 합성
- [1045] THF (5.85 mL) 및 H₂O (1.85 mL) 중 벤질 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트-3-d (0.77 g, 2.92 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O (244.81 mg, 5.83 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음, H₂O (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 직접 동결건조하여 생성물 (570 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다.
- [1046] 실시예 A22: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1047]

[1048]

단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1049]

DMF (10 mL) 중 (6³*S*,4*S*,*Z*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (1.0 g, 1.236 mmol) 및 DIPEA (798.84 mg, 6.18 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (653.5 mg, 1.854 mmol) 및 HATU (611 mg, 1.61 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.27 g, 90% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₀H₈₁F₃N₁₀O₇S에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1143.61; 실측치: 1143.3.

[1050]

단계 2: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1051]

DCM (15 mL) 중 *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (1.27 g, 1.11 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (7 mL, 71.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에 용해시키고 EtOAc (30 mL) 및 포화 NaHCO₃ (수성)으로 pH 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (1.1 g, 95% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₅H₇₃F₃N₁₀O₅S에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1043.55; 실측치: 1043.7.

[1052]

단계 3: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아

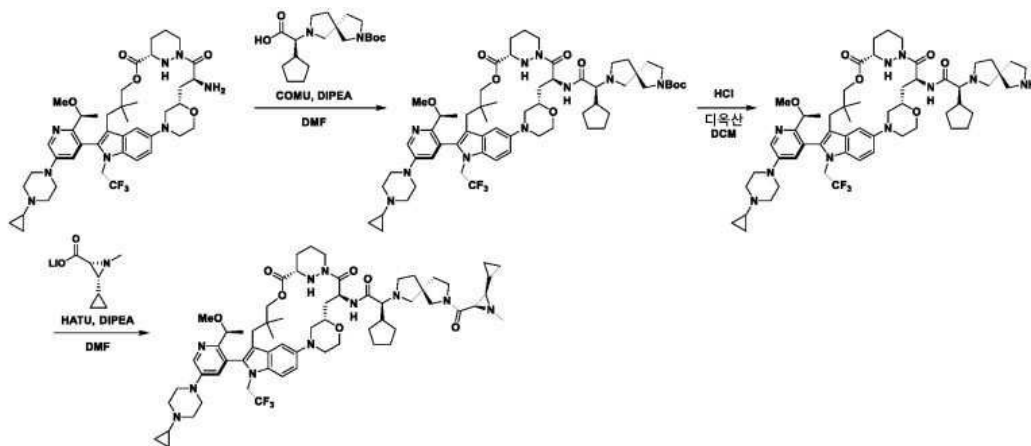
졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1053]

DMF (6 mL) 중 (2S)-2-사이클로펜틸-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (610 mg, 0.585 mmol) 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (169 mg, 1.150 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA (755 mg, 5.85 mmol) 및 HATU (267 mg, 0.702 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 차가운 H₂O (30 mL)의 첨가로 퀀칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (350 mg, 51% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₆₂H₈₂F₃N₁₁O₆에 대한 [M + H] 계산치 1166.62; 실측치: 1166.7.

[1054]

실시예 A26: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1055]

[1056]

단계 1: tert-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1057]

DMF (300 mL) 중 (2²S,6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (28 g, 34.43 mmol) 및 (S)-2-((S)-7-(tert-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (18.27 g, 51.76 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (240.4 mL, 1.381 mol) 및 COMU (19.21g, 44.88 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 H₂O로 퀀칭하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (2150 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (10% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (24.4 g, 62% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₆₁H₈₇F₃N₁₀O₈에 대한 [M + H] 계산치 1145.68; 실측치: 1145.5.

[1058]

단계 2: (2S)-2-사이클로펜틸-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-

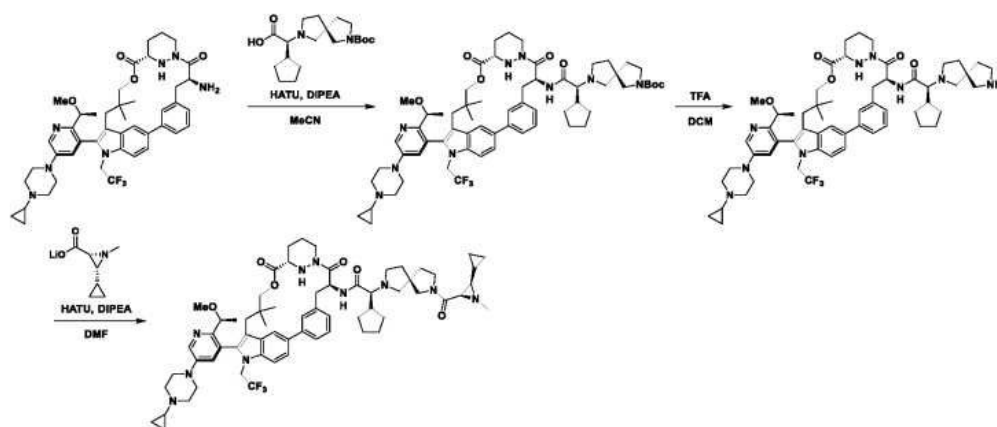
2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1059] DCM (200 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (27.2 g, 23.76 mol)의 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 (240 mL) 중 HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 혼합물을 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (28 g, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₆H₇₉F₃N₁₀O₆에 대한 [M + H] 계산치 1045.62; 실측치: 1045.5.

[1060] 단계 3: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1061] DMF (400mL) 중 (2S)-2-사이클로펜틸-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (22 g, 21.05 mmol), DIPEA (13.57 g, 0.105 mol) 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (6.18 g, 42.1 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (8.79 g, 23.15 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 그 다음 혼합물을 10% MeOH/DCM (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (10.1 g, 41% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₈₈F₃N₁₁O₇에 대한 [M + H] 계산치 1168.69; 실측치: 1168.8.

[1062] 실시예 A6: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1063]

[1064] 단계 1: *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((2²S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1065] MeCN (10 mL) 중 (S)-2-((S)-7-((*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산

(534.46 mg, 1.517 mmol) 및 DIPEA (734.89 mg, 5.688mmol)의 용액에 0℃에서 MeCN (5 mL) 중 (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (760 mg, 0.948 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물에 MeCN (5 mL) 중 HATU (468.44 mg, 1.232 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (10% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.06 g, 93% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₈₄F₃N₉O₇에 대한 [M + H] 계산치 1136.65; 실측치: 1136.4.

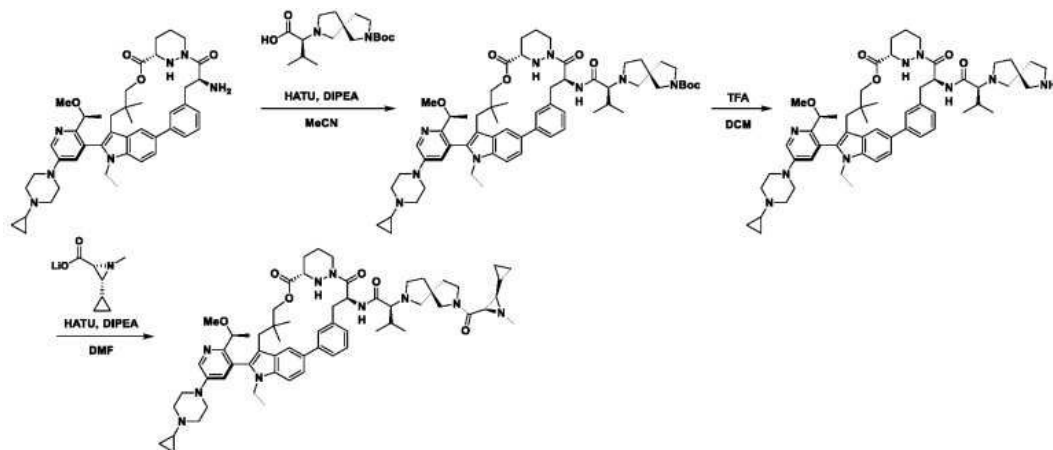
[1066] 단계 2: (2S)-2-사이클로펜틸-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1067] DCM (16 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (1.03 g, 0.906 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (4 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 7로 중화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (890 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₈H₇₆F₃N₉O₅에 대한 [M + H] 계산치 1036.60; 실측치: 1036.6.

[1068] 단계 3: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1069] DMF (4 mL) 중 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (113.48 mg, 0.772 mmol) 및 DIPEA (299.32 mg, 2.316 mmol)의 용액에 0℃에서 DMF (4 mL) 중 HATU (190.79 mg, 0.502 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물에 DMF (4 mL) 중 (2S)-2-사이클로펜틸-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (400 mg, 0.386 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (183 mg, 67% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₅H₈₅F₃N₁₀O₆에 대한 [M + H] 계산치 1159.67; 실측치: 1159.8.

[1070] 실시예 A5: (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



[1071]

[1072]

단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1073]

MeCN (5 mL) 중 (6³*S*,4*S*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (500 mg, 0.668 mmol) 및 DIPEA (863.94 mg, 6.680 mmol)의 용액에 0°C에서 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 (327.32 mg, 1.002 mmol) 및 HATU (330.42 mg, 0.868 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (10% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (620 mg, 87% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₁H₈₅N₉O₇에 대한 [M + H] 계산치 1056.67; 실측치: 1056.9.

[1074]

단계 2: (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성

[1075]

DCM (12 mL) 중 *tert*-부틸 (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (610 mg, 0.577 mmol) 및 TFA (6.00 mL)의 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 중화시키고, 수성층을 DCM (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (620 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₆H₇₇N₉O₅에 대한 [M + H] 계산치 956.61; 실측치: 956.8.

[1076]

단계 3: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

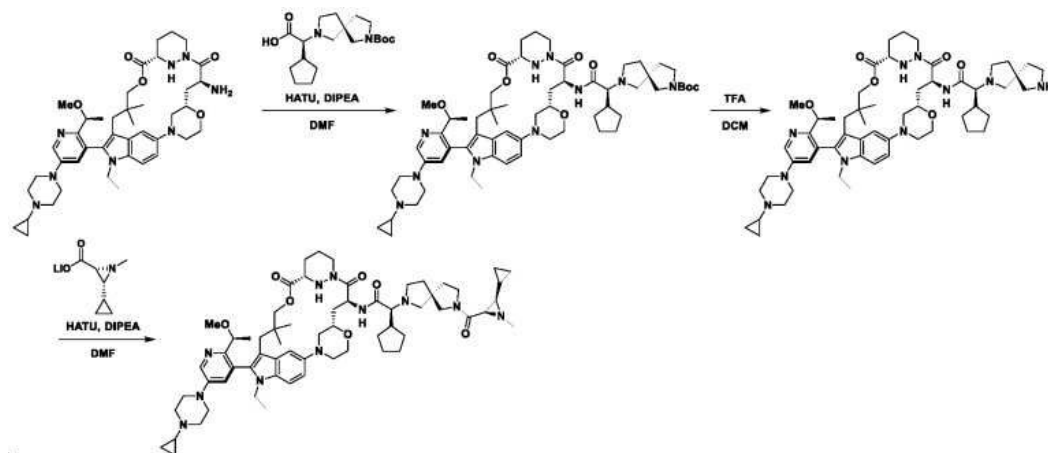
[1077]

DCM (8 mL) 중 (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-

2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (400 mg, 0.418 mmol) 및 DIPEA (270.30 mg, 2.090 mmol)의 용액에 0°C에서 DCM (4 mL) 중 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (184.59 mg, 1.254 mmol) 및 COMU (232.88 mg, 0.543 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (10% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (127.4 mg, 28% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₈₆N₁₀O₆에 대한 [M + H] 계산치 1079.68; 실측치: 1079.9.

[1078]

실시예 A27: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((2²S,6³S,4⁵S)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1079]

[1080]

단계 1: *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((2²S,6³S,4⁵S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1081]

DMF (5 mL) 중 (S)-2-((S)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (236.07 mg, 0.670 mmol) 및 DIPEA (332.93 mg, 2.575 mmol)의 용액에 0°C에서 HATU (235.07 mg, 0.618 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 (2²S,6³S,4⁵S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (390 mg, 0.515 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (H₂O 중 0→100% MeCN/NH₄HCO₃)로 정제하여 원하는 생성물 (400 mg, 71% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₁H₉₀N₁₀O₈에 대한 [M + H] 계산치 1091.70; 실측치: 1091.5.

[1082]

단계 2: (2S)-2-사이클로펜틸-N-((2²S,6³S,4⁵S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1083]

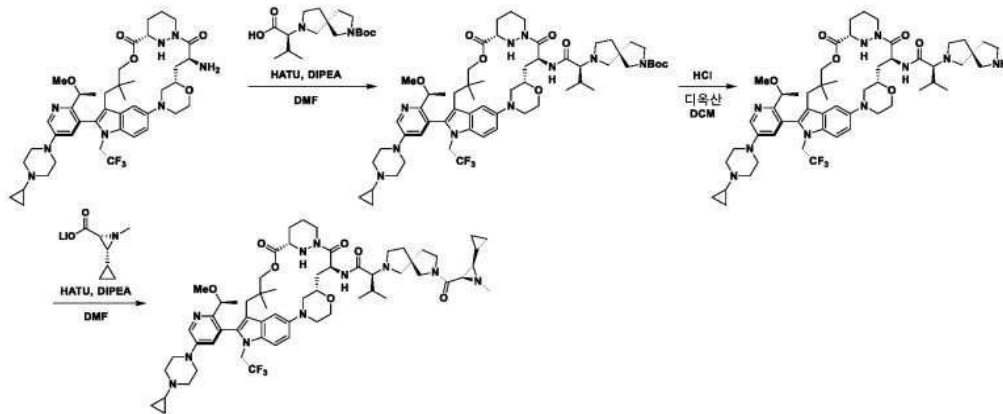
DCM (3 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((2²S,6³S,4⁵S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (400 mg, 0.366 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 생

성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 7로 중화하였다. 생성된 혼합물을 10% MeOH/DCM (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (350 mg, 96% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₆H₈₂N₁₀O₆에 대한 [M + H]⁺ 계산치 991.65; 실측치: 991.5.

[1084] 단계 3: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1085] DMF (7 mL) 중 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (350 mg, 0.353 mmol), DIPEA (456.30 mg, 3.530 mmol), 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (103.87 mg, 0.706 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (201.37 mg, 0.529 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (H₂O 중 0→100% MeCN/NH₄HCO₃)로 정제하여 원하는 생성물 (93 mg, 21% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₉₁N₁₁O₇에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1114.72; 실측치: 1114.8.

[1086] 실시예 A25: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



[1087]

[1088] 단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((2*S*)-1-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1089] DMF (50 mL) 중 (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (4 g, 4.932 mmol) 및 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시 카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 (2.42 g, 7.398 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (12.89 mL, 73.980 mmol) 및 HATU (2.25 g, 5.918 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC로 정제하여 원하는 생성물

(3.2 g, 58% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z $C_{59}H_{85}F_3N_{10}O_8$ 에 대한 $[M + H]$ 계산치 1119.66; 실측치: 1119.4.

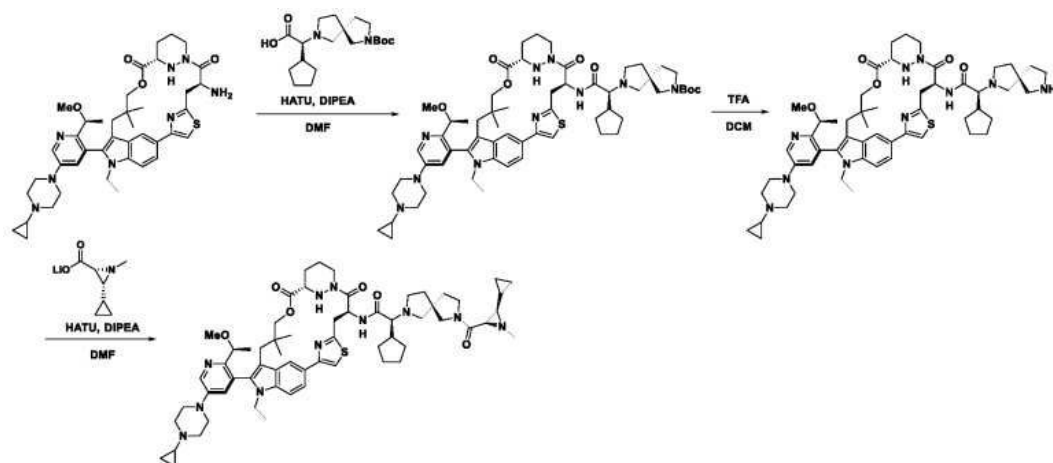
[1090] 단계 2: (2S)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성

[1091] DCM (5 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((2S)-1-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (500 mg, 0.447 mmol)의 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 중 HCl 용액 (5 mL, 164.679 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS (ESI) m/z $C_{54}H_{77}F_3N_{10}O_6$ 에 대한 $[M + H]$ 계산치 1019.61; 실측치: 1019.7.

[1092] 단계 3: (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[1093] DMF (7 mL) 중 (2S)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (700 mg, 0.687 mmol) 및 리튬 ((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (202.05 mg, 1.374 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (4.78 mL, 27.480 mmol) 및 HATU (391.69 mg, 1.030 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 유기층을 염수 (2 x 80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM) 그 다음 역상 크로마토그래피 (0.1% 포름산을 갖는 18→20% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (175.6 mg, 22% 수율)을 얻었다. LCMS (ESI) m/z $C_{61}H_{86}F_3N_{11}O_7$ 에 대한 $[M + H]$ 계산치 1142.68; 실측치: 1142.7.

[1094] 실시예 A23: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S,2)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1095]

[1096]

단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1097]

DMF (3 mL) 중 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (245.10 mg, 0.696 mmol) 및 DIPEA (599.14 mg, 4.640 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (229.15 mg, 0.603 mmol) 및 (6³*S*,4*S*,*Z*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (350 mg, 0.464 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (440 mg, 87% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₀H₈₄N₁₀O₇S에 대한 [M + H] 계산치 1089.63; 실측치: 1089.5.

[1098]

단계 2: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1099]

DCM (4.5 mL) 중 *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (420 mg, 0.386 mmol)의 용액에 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (400 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₅H₇₆N₁₀O₅S에 대한 [M + H] 계산치 989.58; 실측치: 990.0.

[1100]

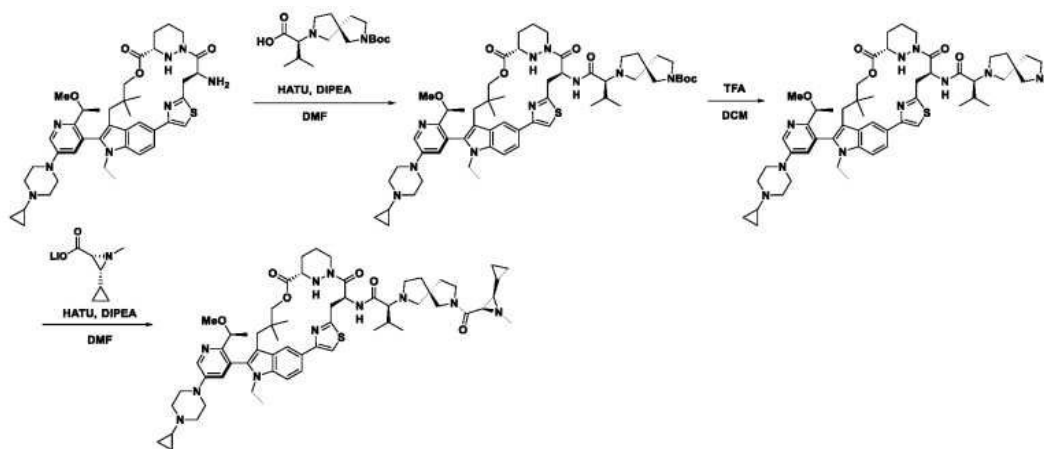
단계 3: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1101]

DMF (4 mL) 중 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에

틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (350 mg, 0.354 mmol) 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (104.08 mg, 0.708 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (457.23 mg, 3.540 mmol) 및 COMU (227.26 mg, 0.531 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (8% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (130 mg, 33% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₂H₈₅N₁₁O₆S에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1112.65; 실측치: 1112.7.

[1102] 실시예 A11: (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



[1103]

[1104] 단계 1: *tert*-부틸 (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1105] DMF (4 mL) 중 (6³S,4S,Z)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (400 mg, 0.530 mmol) 및 (S)-2-((S)-7-((*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 (259.42 mg, 0.795 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (2.74 g, 21.200 mmol) 및 HATU (261.88 mg, 0.689 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (520 mg, 92% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₈H₈₂N₁₀O₇S에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1063.62; 실측치: 1063.5.

[1106] 단계 2: (2S)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성

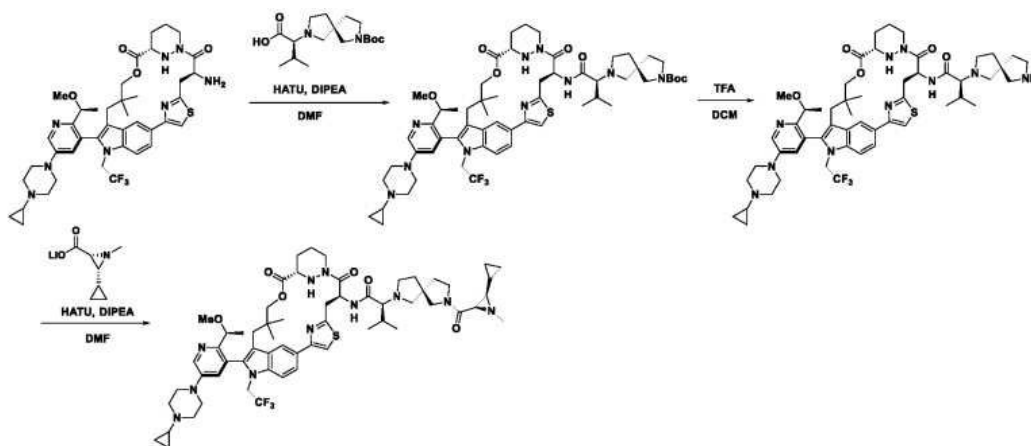
[1107] DCM (6 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아

졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (500 mg, 0.470 mmol) 및 TFA (2 mL)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)에서 취하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (483 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₃H₇₄N₁₀O₅S에 대한 [M + H] 계산치 963.57; 실측치: 963.6.

[1108] 단계 3: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-11-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[1109] DMF (4 mL) 중 (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (400 mg, 0.415 mmol) 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (122.16 mg, 0.830 mmol)의 용액에 0°C에서 DIPEA (536.67 mg, 4.150 mmol) 및 COMU (231.18 mg, 0.539 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O(40 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (8% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (151.7 mg, 34% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₀H₈₃N₁₁O₆S에 대한 [M + H] 계산치 1086.63; 실측치: 1086.6.

[1110] 실시예 A10: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



[1111]

[1112] 단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((2*S*)-1-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1113] DMF (11 mL) 중 (6³*S*,4*S*,*Z*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-

6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (1 g, 1.236 mmol) 및 (S)-2-((S)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 (605.28 mg, 1.854 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (1.60 g, 12.360 mmol) 및 HATU (611.03 mg, 1.607 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O(50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 25mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피, (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (1.2 g, 87% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₈H₇₉F₃N₁₀O₇S에 대한 [M + H] 계산치 1117.59; 실측치: 1117.8.

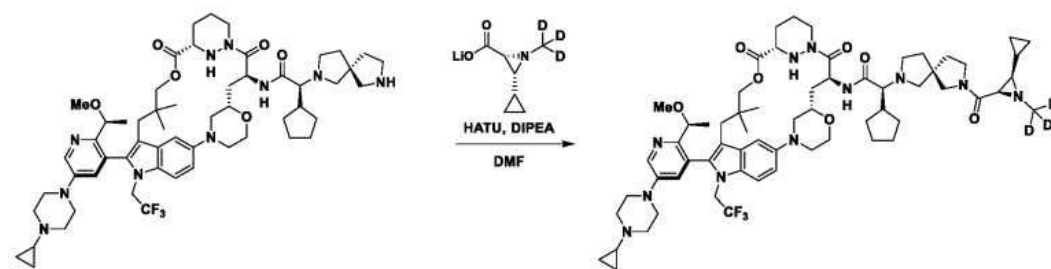
[1114] 단계 2: (2S)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성

[1115] DCM (12 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((2S)-1-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (1.2 g, 1.074 mmol) 및 TFA (6 mL)의 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (987 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₃H₇₁F₃N₁₀O₅S에 대한 [M + H] 계산치 1017.54; 실측치: 1017.3.

[1116] 단계 3: (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[1117] DMF (10 mL) 중 (2S)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (977 mg, 0.960 mmol) 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (282.55 mg, 1.920 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (1.24 g, 9.600 mmol) 및 HATU (438.22 mg, 1.152 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O (50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (5→30% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (413 mg, 38% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₀H₈₀F₃N₁₁O₆S에 대한 [M + H] 계산치 1140.61; 실측치: 1140.7.

[1118] 실시예 A31: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



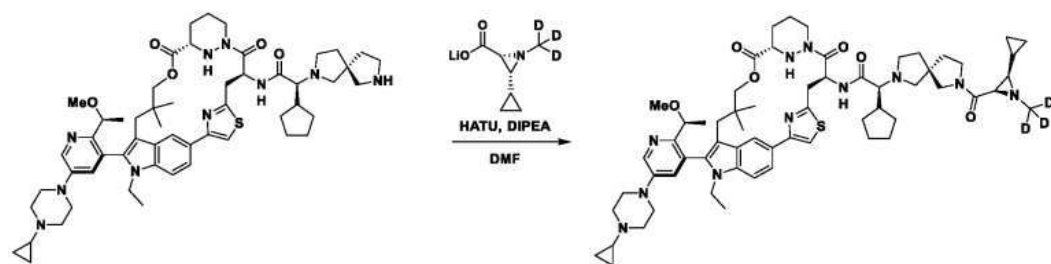
[1119]

[1120]

DMF (6 mL) 중 (2S)-2-사이클로펜틸-N-((2²S,6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (350 mg, 0.335 mmol) 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-(메틸-d₃)아지리딘-2-카복실레이트 (57.4 mg, 0.38 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (216.38 mg, 1.675 mmol) 및 HATU (140.05 mg, 0.369 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (11→17% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (150 mg, 37% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₆₃H₈₅D₃F₃N₁₁O₇에 대한 [M + H] 계산치 1171.71; 실측치: 1172.0.

[1121]

실시예 A35: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-(메틸-d₃)아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



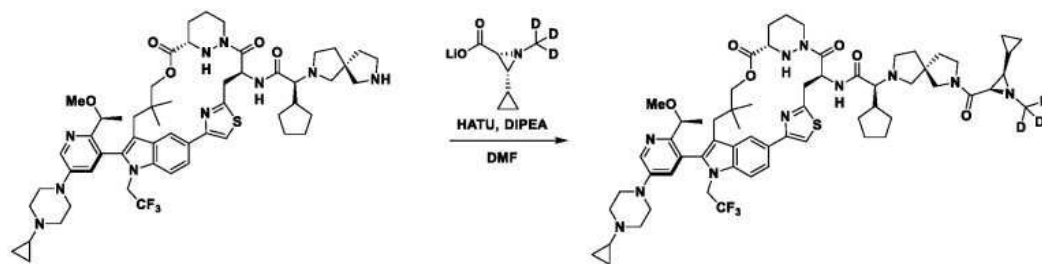
[1122]

[1123]

DMF (3 mL) 중 (2S)-2-사이클로펜틸-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (300 mg, 0.303 mmol) 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-(메틸-d₃)아지리딘-2-카복실레이트 (87.44 mg, 0.606 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (195.96 mg, 1.515 mmol) 및 HATU (138.36 mg, 0.364 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (20→25% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (156.3 mg, 46% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) m/z C₆₂H₈₂D₃N₁₁O₆S에 대한 [M + H] 계산치 1115.67; 실측치: 1115.8.

[1124]

실시예 A34: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-(메틸-d₃)아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S,Z)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



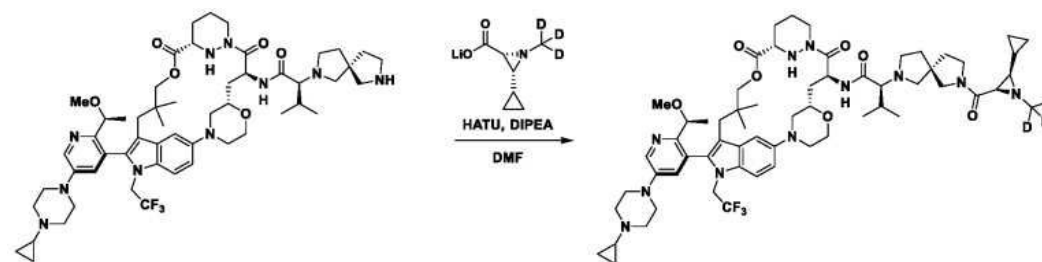
[1125]

[1126]

DMF (3 mL) 중 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (300 mg, 0.288 mmol) 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트 (82.92 mg, 0.576 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (185.82 mg, 1.440 mmol) 및 HATU (131.20 mg, 0.346 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (20→25% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (147.6 mg, 44% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₂H₇₉D₃F₃N₁₁O₆S에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1169.64; 실측치: 1169.7.

[1127]

실시예 A30: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



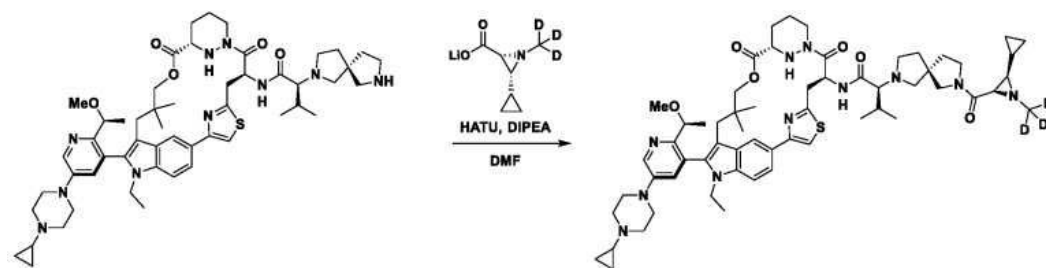
[1128]

[1129]

DMF (3 mL) 중 (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드 (330 mg, 0.324 mmol) 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트 (93.37 mg, 0.648 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (209.23 mg, 1.620 mmol) 및 HATU (147.73 mg, 0.389 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (20→30% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (218.1 mg, 58% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₁H₈₃D₃F₃N₁₁O₇에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1145.70; 실측치: 1145.8.

[1130]

실시예 A33: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



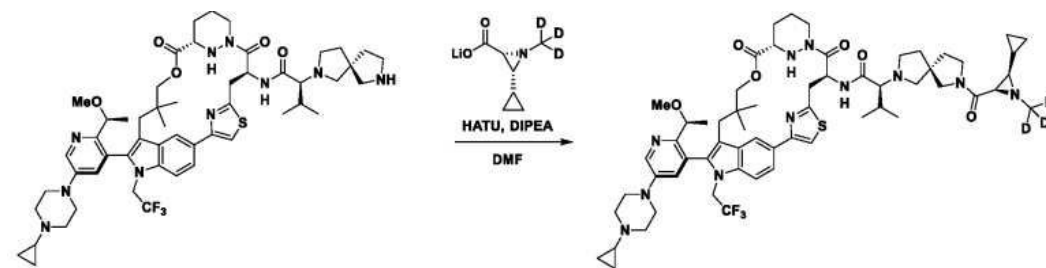
[1131]

[1132]

DMF (5 mL) 중 (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (300 mg, 0.311 mmol) 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트 (93.50 mg, 0.622 mmol)의 용액에 0°C에서 DIPEA (195.9 mg, 1.515 mmol) 및 HATU (142.10 mg, 0.373 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (7% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (147 mg, 43% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₀H₈₀D₃N₁₁O₆S에 대한 [M + H] 계산치 1089.65; 실험치: 1089.8.

[1133]

실시예 A32: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



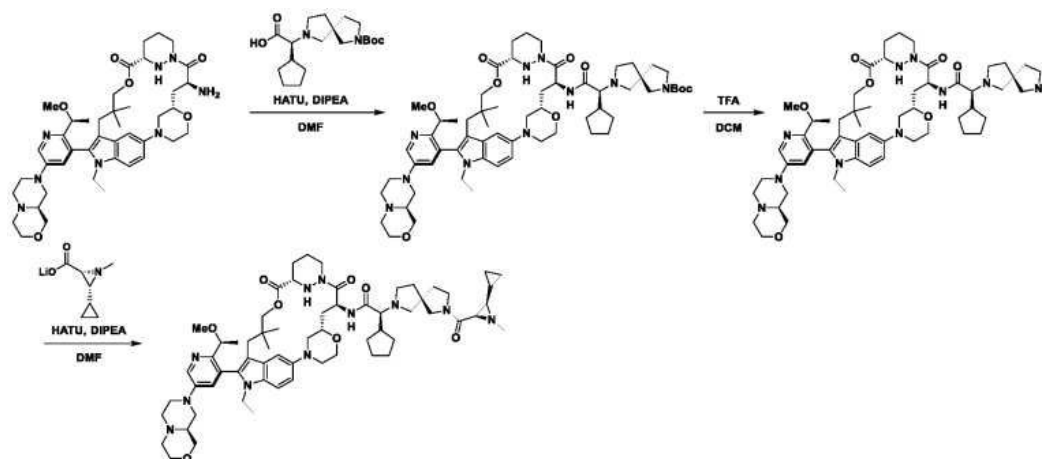
[1134]

[1135]

DMF (4 mL) 중 (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*,*Z*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (300 mg, 0.295 mmol) 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-(메틸-*d*₃)아지리딘-2-카복실레이트 (88.54 mg, 0.590 mmol)의 용액에 0°C에서 DIPEA (762.32 mg, 5.900 mmol) 및 DMF (1 mL) 중 HATU (134.56 mg, 0.354 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, H₂O로 희석한 다음, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (7% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (139 mg, 40% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₀H₇₇D₃F₃N₁₁O₆S에 대한 [M + H] 계산치 1143.63; 실험치: 1143.8.

[1136]

실시예 A15: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1137]

[1138]

단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1139]

DMF (6 mL) 중 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (547.19 mg, 1.552 mmol)의 용액에 0°C에서 DIPEA (5.40 mL, 30.993 mmol) 및 HATU (442.70 mg, 1.164 mmol) 그 다음 (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-아미노-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (600 mg, 0.776 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, H₂O를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 70 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (700 mg, 81% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₁H₉₀N₁₀O₉에 대한 [M + H] 계산치 1107.70; 실측치: 1107.7.

[1140]

단계 2: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1141]

DCM (7 mL) 중 *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (700 mg, 0.632 mmol) 및 TFA (3 mL)의 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (700 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₆H₈₂N₁₀O₇에 대한 [M + H] 계산치 1007.65; 실측치: 1007.7.

[1142]

단계 3: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

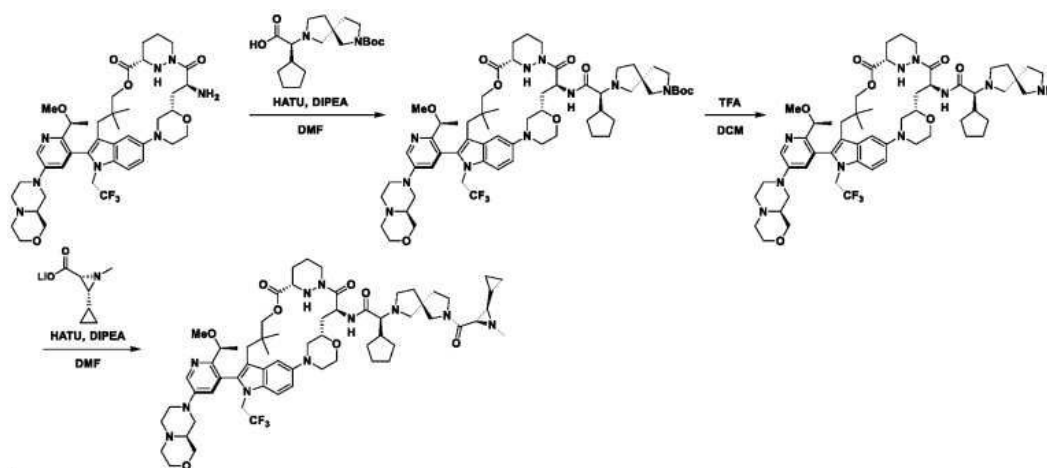
[1143]

DMF (6 mL) 중 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1¹-에틸-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사

진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (600 mg, 0.596 mmol) 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (175.23 mg, 1.192 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (769.81 mg, 5.960 mmol) 및 HATU (271.77 mg, 0.715 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O (50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (8% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (150 mg, 22% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₉₁N₁₁O₈에 대한 [M + H] 계산치 1130.72; 실측치: 1130.8.

[1144]

실시예 A14: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1145]

[1146]

단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1147]

DMF (22 mL) 중 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (1.8 g, 5.107 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (3.4 g, 26.306 mmol) 및 HATU (1.5 g, 3.945 mmol) 그 다음 (2²*S*,6³*S*,4*S*)-4-아미노-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온 (2.2 g, 2.660 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, H₂O를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (2 g, 61% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₁H₈₇F₃N₁₀O₉에 대한 [M + H] 계산치 1161.67; 실측치: 1161.8.

[1148]

단계 2: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-

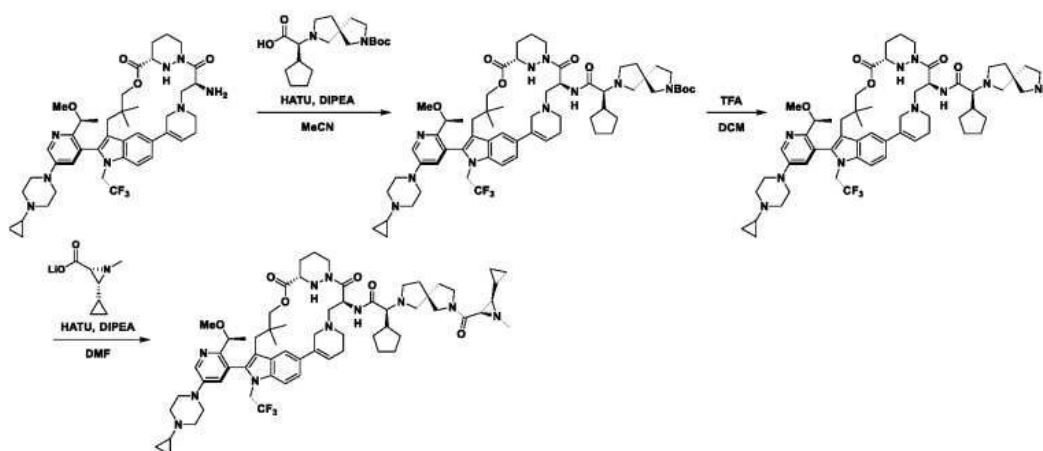
2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1149] DCM (20 mL) 중 *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (1.8 g, 1.550 mmol) 및 TFA (10 mL)의 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (3 x 80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₆H₇₉F₃N₁₀O₇에 대한 [M + H] 계산치 1061.62; 실측치: 1061.4.

[1150] 단계 3: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1151] DMF (6 mL) 중 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((2²*S*,6³*S*,4*S*)-1²-(5-((*S*)-헥사하이드로피라지노[2,1-*c*][1,4]옥사진-8(1*H*)-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹*H*-8-옥사-2(4,2)-모폴리나-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (600 mg, 0.565 mmol) 및 리튬 (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (207.90 mg, 1.412 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (730.67 mg, 5.650 mmol) 및 HATU (257.95 mg, 0.678 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 차가운 H₂O (50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (8% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (150 mg, 19% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₈₈F₃N₁₁O₈에 대한 [M + H] 계산치 1184.69; 실측치: 1184.7.

[1152] 실시예 A24: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1153]

[1154] 단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-

2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1155] MeCN (10 mL) 중 (S)-2-((S)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (332.54 mg, 0.944 mmol), HATU (310.89 mg, 0.818 mmol), 및 DIPEA (812.89 mg, 6.290 mmol)의 용액에 0℃에서 (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-5,7-디온 (500 mg, 0.629 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (0→100% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (600 mg, 78% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₂H₈₇F₃N₁₀O₇에 대한 [M + H] 계산치 1141.68; 실측치: 1141.9.

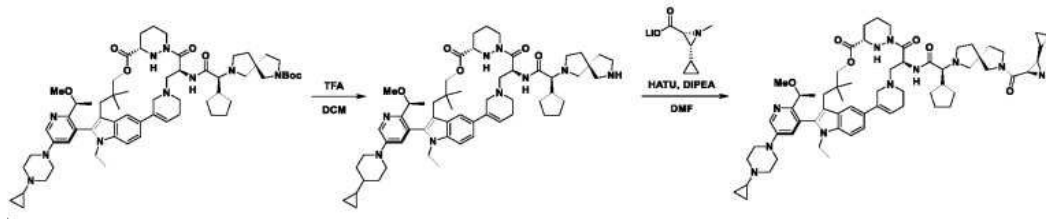
[1156] 단계 2: (2S)-2-사이클로펜틸-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1157] DCM (6 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (600 mg, 0.526 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (6 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (503 mg, 92% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₇H₇₉F₃N₁₀O₅에 대한 [M + H] 계산치 1041.63; 실측치: 1041.8.

[1158] 단계 3: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1159] DMF (6 mL) 중 (2S)-2-사이클로펜틸-N-((6³S,4S)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (300 mg, 0.288 mmol), DIPEA (372.34 mg, 2.880 mmol), 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (63.5 mg, 0.432 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (142.41 mg, 0.374 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (8→23% MeCN/H₂O)로 정제하여 원하는 생성물 (100 mg, 27% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₄H₈₈F₃N₁₁O₆에 대한 [M + H] 계산치 1164.70; 실측치: 1164.9.

[1160] 실시예 A1: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1161]

[1162]

단계 1: (2S)-2-사이클로헥틸-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페리딘-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{1,2,2,3,2,6,6,6,6,6}-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1163]

DCM (9 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로헥틸-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페리딘-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{1,2,2,3,2,6,6,6,6,6,6}-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (900 mg, 0.828 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (4.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 150 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 120 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (750 mg, 92% 수율)을 고체로 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₈H₈₃N₉O₅에 대한 [M + H] 계산치 986.66; 실측치: 987.5.

[1164]

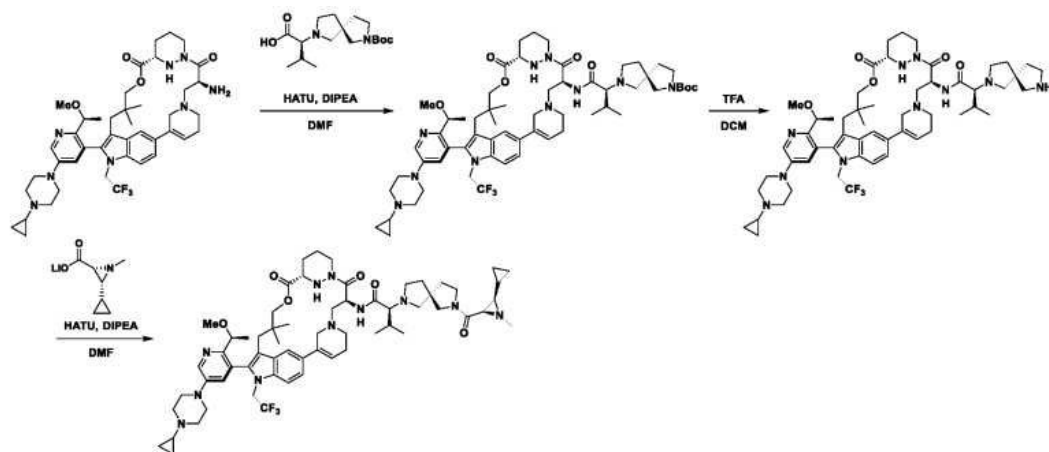
단계 2: (2S)-2-사이클로헥틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페리딘-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{1,2,2,3,2,6,6,6,6,6,6}-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1165]

DMF (4 mL) 중 (2S)-2-사이클로헥틸-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페리딘-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{1,2,2,3,2,6,6,6,6,6,6}-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (300 mg, 0.304 mmol), DIPEA (196.35 mg, 1.520 mmol), 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (89.39 mg, 0.608 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (150.19 mg, 0.395 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, H₂O (3 mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 수성층을 DCM/MeOH (10/1; 3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (9% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (155 mg, 43% 수율)을 고체로 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₄H₉₁N₁₁O₆에 대한 [M + H] 계산치 1110.73; 실측치: 1110.8.

[1166]

실시예 A36: (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페리딘-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2^{1,2,2,3,2,6,6,6,6,6,6}-데카하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



[1167]

[1168]

단계 1: *tert*-부틸 (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1169]

DMF (20 mL) 중 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 (318.6 mg, 1.40 mmol), HATU (451.0 mg, 1.19 mmol), 및 DIPEA (1393.6 mg, 10.78 mmol)의 용액에 0°C에서 (6³*S*,4*S*)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-5,7-디온 (800.00 mg, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 반응을 H₂O (3 mL)로 0°C에서 냉각하였다. 수성층을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (9% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 원하는 생성물 (800 mg, 78% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₀H₈₅F₃N₁₀O₇에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1115.66; 실측치: 1115.6.

[1170]

단계 2: (2*S*)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성

[1171]

DCM (6 mL) 중 *tert*-부틸 (5*S*)-7-((2*S*)-1-(((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리디나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (560 mg, 0.528 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (6 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 7로 염기화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (486 mg, 96% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₅H₇₇F₃N₁₀O₅에 대한 [M/2 + H]⁺ 계산치 508.31; 실측치: 508.5.

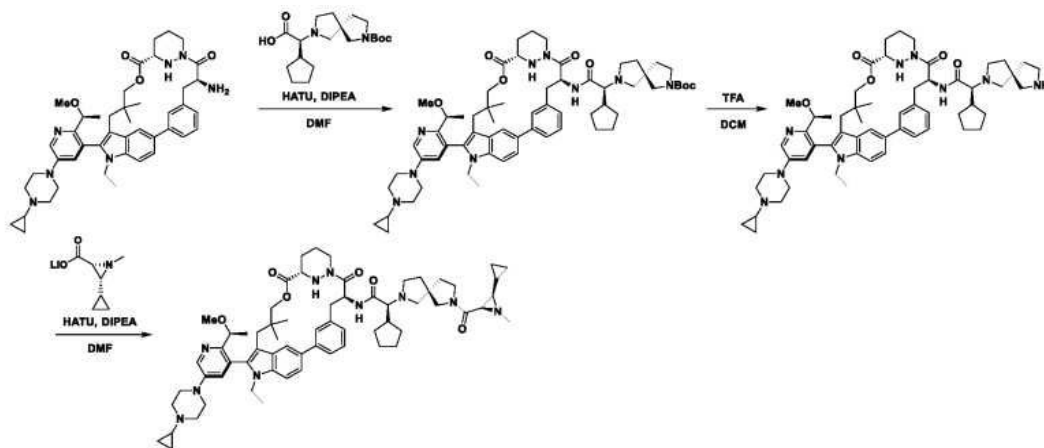
[1172]

단계 3: (2*S*)-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6³*S*,4*S*)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-데카하이드로-1¹*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피

리다지나-2(5,1)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[1173] DMF (5 mL) 중 (2S)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2¹,2²,2³,2⁶,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(5,1)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (250 mg, 0.246 mmol), DIPEA (159.12 mg, 1.230 mmol), 및 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (52.14 mg, 0.369 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (121.71 mg, 0.320 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, H₂O (3 mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 수성층을 DCM/MeOH (10/1; 3 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (9% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (140 mg, 47% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₂H₈₆F₃N₁₁O₆에 대한 [M + H] 계산치 1138.68; 실측치: 1138.8.

[1174] 실시예 A12: (2S)-2-사이클로헥틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성



[1175]

[1176] 단계 1: tert-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로헥틸-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

[1177] DMF (4.5 mL) 중 (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (420 mg, 0.562 mmol) 및 DIPEA (725.71 mg, 5.620 mmol)의 용액에 0℃에서 (S)-2-((S)-7-(tert-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로헥틸아세트산 (296.88 mg, 0.843 mmol) 및 HATU (312.62 mg, 0.731 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, H₂O (100 mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (600 mg, 98% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₈₇N₉O₇에 대한 [M + H] 계산치 1082.68; 실측치: 1082.7.

[1178] 단계 2: (2S)-2-사이클로헥틸-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피

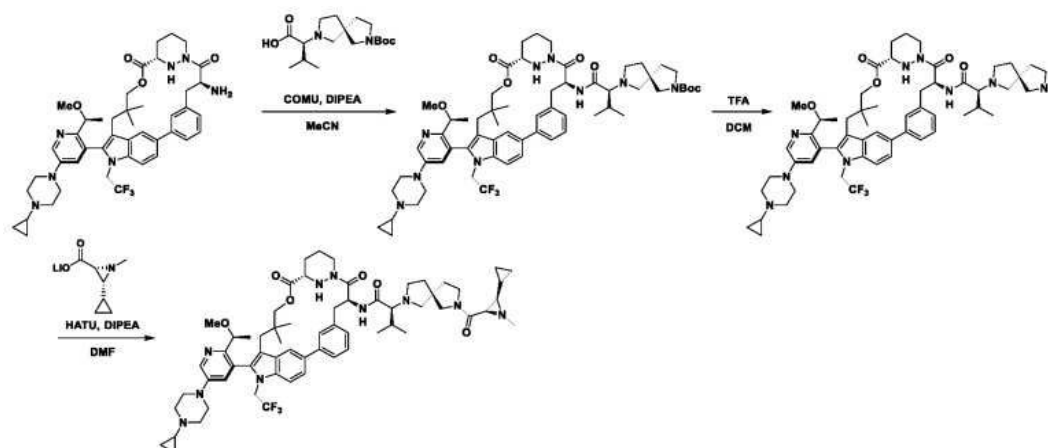
리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[1179] DCM (7 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((1S)-1-사이클로펜틸-2-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (680 mg, 0.628 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (2.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 8로 중화시키고, 수성층을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (600 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₈H₇₉N₉O₅에 대한 [M + H] 계산치 982.63; 실측치: 982.6.

[1180] 단계 3: (2S)-2-사이클로펜틸-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[1181] DMF (4 mL) 중 (2S)-2-사이클로펜틸-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1¹-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (440 mg, 0.448 mmol) 및 DIPEA (578.90 mg, 4.480 mmol)의 용액에 0℃에서 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (131.78 mg, 0.896 mmol) 및 HATU (221.40 mg, 0.582 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, H₂O (40 mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (8% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (200.3 mg, 40% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₅H₈₈N₁₀O₆에 대한 [M/2 + H] 계산치 553.36; 실측치: 553.7.

[1182] 실시예 A4: (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성



[1183]

[1184] 단계 1: *tert*-부틸 (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성

- [1185] MeCN (20 mL) (S)-2-((S)-7-(*tert*-부톡시카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 (610.58 mg, 1.871 mmol) 및 DIPEA (966.96 mg, 7.482 mmol)의 용액에 0℃에서 MeCN (10 mL) 중 (6³S,4S)-4-아미노-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (760 mg, 0.948 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물에 MeCN (10 mL) 중 COMU (694.24 mg, 1.621 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, H₂O (20 mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 그 다음 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (8% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (952 mg, 63%)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₁H₈₂F₃N₉O₇에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1110.64; 실측치: 1110.6.
- [1186] 단계 2: (2S)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성
- [1187] DCM (9 mL) 중 *tert*-부틸 (5S)-7-((2S)-1-(((6³S,4S)-12-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트 (490 mg, 0.441 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)로 pH 7로 중화하였다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 30 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (410 mg, 미정제)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₅₆H₇₄F₃N₉O₅에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1010.58; 실측치: 1010.6.
- [1188] 단계 3: (2S)-2-((S)-7-((2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성
- [1189] DMF (4 mL) 중 리튬 (2R,3R)-3-사이클로프로필-1-메틸아지리딘-2-카복실레이트 (111.79 mg, 0.792 mmol) 및 DIPEA (307.03 mg, 2.376 mmol)의 용액에 0℃에서 DMF (4 mL) 중 HATU (195.71 mg, 0.515 mmol)의 용액을 첨가하고. 혼합물에 DMF (4 mL) 중 (2S)-N-((6³S,4S)-1²-(5-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-2-((S)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1¹-(2,2,2-트리플루오로에틸)-6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-헥사하이드로-1¹H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((S)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (400 mg, 0.396 mmol)의 용액을 첨가하고. 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 다음, H₂O (20 mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 그 다음 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (6% MeOH/DCM)로 정제하여 원하는 생성물 (98.9 mg, 20% 수율)을 고체로서 얻었다. LCMS (ESI) *m/z* C₆₃H₈₃F₃N₁₀O₆에 대한 [M + H]⁺ 계산치 1133.65; 실측치: 1133.8.

표 4: 본 발명의 방법에 의해 제조된 예시적인 화합물

실시예 번호	분자식	계산된 MW	관찰된 MW LCMS (ESI) m/z
A1	$C_{64}H_{91}N_{11}O_8$	$[M + H] = 1110.73$	$[M + H] = 1110.8$
A2	$C_{83}H_{83}F_3N_{10}O_7$	$[M + H] = 1149.65$	$[M + H] = 1149.8$
A3	$C_{85}H_{85}F_3N_{10}O_7$	$[M + H] = 1175.67$	$[M + H] = 1175.7$
A4	$C_{83}H_{83}F_3N_{10}O_8$	$[M + H] = 1133.65$	$[M + H] = 1133.8$
A5	$C_{63}H_{88}N_{10}O_8$	$[M + H] = 1079.68$	$[M + H] = 1079.9$
A6	$C_{85}H_{85}F_3N_{10}O_6$	$[M + H] = 1159.67$	$[M + H] = 1159.8$
A7	$C_{85}H_{88}N_{10}O_7$	$[M/2 + H] = 561.35$	$[M/2 + H] = 561.7$
A8	$C_{85}H_{93}N_{11}O_8$	$[M + H] = 1124.74$	$[M + H] = 1124.8$
A9	$C_{83}H_{89}N_{11}O_7$	$[M + H] = 1112.70$	$[M + H] = 1112.5$
A10	$C_{80}H_{80}F_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1140.61$	$[M + H] = 1140.7$
A11	$C_{80}H_{83}N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1086.63$	$[M + H] = 1086.6$
A12	$C_{85}H_{88}N_{10}O_8$	$[M/2 + H] = 553.36$	$[M/2 + H] = 553.7$
A13	$C_{81}H_{88}F_3N_{11}O_8$	$[M + H] = 1158.67$	$[M + H] = 1158.7$
A14	$C_{83}H_{88}F_3N_{11}O_8$	$[M + H] = 1184.69$	$[M + H] = 1184.7$
A15	$C_{83}H_{91}N_{11}O_8$	$[M + H] = 1130.72$	$[M + H] = 1130.8$
A16	$C_{83}H_{88}N_{10}O_7$	$[M + H] = 1095.68$	$[M + H] = 1095.9$
A17	$C_{82}H_{81}F_3N_{10}O_7$	$[M + H] = 1135.63$	$[M + H] = 1135.8$
A18	$C_{84}H_{83}F_3N_{10}O_7$	$[M + H] = 1161.65$	$[M + H] = 1161.9$
A19	$C_{81}H_{84}F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1140.66$	$[M + H] = 1140.8$
A20	$C_{83}H_{88}F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1166.68$	$[M + H] = 1166.9$
A21	$C_{82}H_{88}F_3N_{11}O_8$	$[M + H] = 1170.67$	$[M + H] = 1170.9$
A22	$C_{82}H_{82}F_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1166.62$	$[M + H] = 1166.7$
A23	$C_{82}H_{85}N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1112.65$	$[M + H] = 1112.7$
A24	$C_{84}H_{88}F_3N_{11}O_8$	$[M + H] = 1164.70$	$[M + H] = 1164.9$
A25	$C_{81}H_{88}F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1142.68$	$[M + H] = 1142.7$
A26	$C_{83}H_{88}F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1168.69$	$[M + H] = 1168.8$
A27	$C_{83}H_{91}N_{11}O_7$	$[M + H] = 1114.72$	$[M + H] = 1114.8$
A28	$C_{54}H_{71}N_9O_7S$	$[M + H] = 990.53$	$[M + H] = 990.3$
A29	$C_{81}H_{89}N_{11}O_8$	$[M + H] = 1104.70$	$[M + H] = 1104.9$
A30	$C_{81}H_{83}D_3F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1145.70$	$[M + H] = 1145.8$
A31	$C_{83}H_{85}D_3F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1171.71$	$[M + H] = 1172.0$
A32	$C_{80}H_{77}D_3F_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1143.63$	$[M + H] = 1143.8$
A33	$C_{80}H_{80}D_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1089.65$	$[M + H] = 1089.8$
A34	$C_{82}H_{79}D_3F_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1169.64$	$[M + H] = 1169.7$
A35	$C_{82}H_{82}D_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1115.67$	$[M + H] = 1115.8$
A36	$C_{82}H_{88}F_3N_{11}O_8$	$[M + H] = 1138.68$	$[M + H] = 1138.8$
A37	$C_{82}H_{82}F_3N_{11}O_7S$	$[M + H] = 1182.62$	$[M + H] = 1182.8$

[1190]

실시예 번호	분자식	계산된 MW	관찰된 MW LCMS (ESI) m/z
A38	$C_{63}H_{83}F_3N_{10}O_7S$	$[M + H] = 1181.62$	$[M + H] = 1182.1$
A39	$C_{61}H_{81}F_3N_{10}O_7S$	$[M + H] = 1155.61$	$[M + H] = 1155.7$
A40	$C_{66}H_{86}F_3N_9O_7$	$[M/2 + H] = 587.84$	$[M/2 + H] = 588.3$
A41	$C_{64}H_{84}F_3N_9O_7$	$[M + H] = 1148.65$	$[M + H] = 1148.9$
A42	$C_{64}H_{89}F_3N_{10}O_8$	$[M + H] = 1183.69$	$[M + H] = 1183.9$
A43	$C_{62}H_{87}F_3N_{10}O_8$	$[M + H] = 1157.68$	$[M + H] = 1157.9$
A44	$C_{62}H_{85}N_{11}O_7$	$[M + H] = 1096.67$	$[M + H] = 1096.9$
B7	$C_{65}H_{88}N_{10}O_6$	$[M + H] = 1113.7$	$[M + H] = 1113.7$
B8	$C_{63}H_{88}F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1176.7$	$[M + H] = 1176.8$
B9	$C_{60}H_{80}F_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1148.7$	$[M + H] = 1148.8$
B28	$C_{65}H_{88}N_{10}O_6$	$[M + H] = 1106.7$	$[M + H] = 1106.7$
B29	$C_{63}H_{88}F_3N_{11}O_7$	$[M + H] = 1169.7$	$[M + H] = 1169.7$
B30	$C_{60}H_{80}F_3N_{11}O_6S$	$[M + H] = 1141.6$	$[M + H] = 1141.7$

[1191]

[1192]

생물학적 검정

[1193]

본원의 모든 화합물은 아래 기재된 AsPC-1(K-Ras G12D) pERK 효능 검정에서 1.1 μM 이하의 IC_{50} 을 나타내었다.

[1194]

효력 검정: pERK

[1195]

본 검정의 목적은 세포에서 K-Ras를 억제시키는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이다. 활성화된 K-Ras는 트레오닌 202 및 티로신 204 (pERK)에서 ERK의 증가된 인산화를 유도한다. 이러한 절차는 테스트 화합물에 반응하여 세포성 pERK에서 감소를 측정한다. AsPC-1 세포에서 하기 기재된 절차는 K-Ras G12D에 적용가능하다.

[1196]

주석: 본 프로토콜은, 예를 들어, H358 (K-Ras G12C), Capan-1 (K-Ras G12V), 또는 NCI-H1355 (K-Ras G13C)를 포함하는, 다른 RAS 변이체의 억제제를 특성규명하기 위해 다른 세포주를 치환하여 시행될 수 있다.

[1197]

AsPC-1 세포는 ATCC에 의해 권장된 배지 및 절차를 이용하여 성장 및 유지되었다. 화합물 첨가 전날에, 세포는 384-웰 세포 배양 플레이트 (40 μl /웰)에 플레이팅되었고 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 밤새 성장되었다. 테스트 화합물은, 10 mM의 고 농도로, DMSO에 10, 3-배 희석으로 제조되었다. 검정의 당일, 40 nL의 테스트 화합물은 Echo550 액체 핸들러 (LabCyte®)를 이용하여 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 테스트 화합물의 농도는 이중으로 테스트되었다. 화합물 첨가 후, 세포는 37°C, 5% CO₂에 4 시간 인큐베이션되었다. 인큐베이션 이후, 배양 배지는 제거되었고 세포는 인산염 완충된 식염수로 1회 세정되었다.

[1198]

세포성 pERK 수준은 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 Assay Kit (PerkinElmer)를 이용하여 결정되었다. 세포는, 600 RPM으로 실온에 진탕하면서, 25 μL 용해 완충액에서 용해되었다. 용해물 (10 μL)은 384-웰 Opti-플레이트 (PerkinElmer)로 옮겨졌고 5 μL 수령체 믹스가 첨가되었다. 어둠에서 2-시간 인큐베이션 후, 5 μL 공여체 믹스가 첨가되었고, 플레이트는 밀봉되었고, 실온에 2 시간 인큐베이션되었다. 신호는 표준 AlphaLISA 셋팅을 이용하여 Envision 플레이트 판독기 (PerkinElmer)에서 판독되었다. 미가공 데이터의 분석은 Excel (Microsoft) 및 Prism (GraphPad)에서 실시되었다. 신호는 화합물 농도의 10년 로그에 대해 플롯팅되었고, IC_{50} 은 4-파라미터 S자형 농도 반응 모델을 맞춤화시킴으로써 결정되었다.

[1199]

본 발명의 대표적인 KRAS G12D 억제제인 화합물 A 및 화합물 B는 생체 내 인간 체장 선암종 이종이식 종양에서 강력하고 지속적인 RAS 경로 조절을 입증하였다.

[1200]

방법: 인간 체장 선암종 HPAC KRAS^{G12D/wt} 이종이식 마우스 모델을 단일 용량 PK/PD 연구에 사용하였다. 화합물 A 및 화합물 B를 각각 100 mg/kg으로 경구 위관영양법(po)으로 투여하였다. 다양한 시점에서 샘플 수집을 갖는 치료군은 아래 표 5에 요약되어 있다. qPCR 검정에서 인간 DUSP6의 mRNA 수준을 측정하여 RAS/ERK 신호 전달 경로 조절을 평가하기 위해 종양 샘플을 수집하였다. LC-MS 생체분석 검정으로 비결합 혈장 농도를 평가하기 위해 혈액 샘플을 수집하였다.

[1201] 결과: 도 1에서, 두 공유 KRAS^{G12D} 억제제, 화합물 A 및 화합물 B는 투약 후 4시간까지 HPAC 이종이식 종양에서 *DUSP6* mRNA 수준의 억제를 유도했는데, 이는 강력한 RAS 경로 조절을 나타낸다. *DUSP6* mRNA 수준에 대한 화합물 A 및 화합물 B 둘 다의 억제 효과는 약물 투여 후 최대 48시간까지 지속되었다.

표 5. HPAC 종양을 사용하는 단일 용량 PD 연구에 대한 치료군, 용량 및 시점의 요약.

화합물/그룹	용량/폐지점	PD, n = 3/시점	PK, n = 3/시점
비히클 대조군	10 ml/kg po	1h, 24h	1h, 24h
화합물 A	100 mg/kg po	1h, 4h, 8h, 24h, 48h	0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h, 48h
화합물 B	100 mg/kg po	1h, 4h, 8h, 24h, 48h	0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h, 48h

[1202]

[1203] 본 발명의 대표적인 KRAS G12D 억제제인 화합물 A 및 화합물 B는 상당한 *DUSP6* 억제와 일치하는 강력한 종양 가교를 나타내었다.

[1204] 방법: 상기 도 1에 기재된 바와 같이 단일 용량 PK/PD 검정으로부터 지정된 시점에 수집된 종양 샘플을 단백질 추출을 위해 균질화하였다. 그 다음 단백질 용해물을 Ras Rabbit mAb(Abcam ab108602) 및 β -액틴 mAb(CST-4967)를 사용하여 웨스턴 블롯팅하였다. 고분자량(MW) 밴드(가교된 KRAS G12D 밴드)의 출현은 화합물이 KRAS G12D 단백질에 공유 결합된 종양 샘플에서 검출되었다.

[1205] 결과: 도 2에서 나타낸 바와 같이, 화합물 A 및 B 둘 다 4시간 및 최대 24시간까지 강력한 종양 가교를 나타내었고, 이는 상당한 *DUSP6* 억제와 일치한다.

[1206] 본 발명의 대표적인 KRAS G12D 억제제인 화합물 A 및 화합물 B는 심부 종양 퇴행을 유도하고 HPAC KRAS G12D CDX 모델에서 용인되었다.

[1207] 방법: 생체내 종양 세포 성장에 대한 화합물 A 및 화합물 B의 효과를 암컷 BALB/c 누드 마우스(6-8주령)를 사용하여 인간 췌장 선암종 HPAC KRAS^{G12D/WT} 이종이식 모델에서 평가하였다. 마우스의 옆구리에 피하로 PBS 중 HPAC 종양 세포(3×10^6 개 세포/마우스)를 이식하였다. 종양이 $\sim 130 \text{ mm}^3$ 의 평균 크기에 도달하면, 마우스를 치료군으로 무작위화하여 테스트 물품 또는 비히클의 투여를 시작하였다. 화합물 A 및 화합물 B 각각을 100 mg/kg으로 1일 1회 경구 위관영양법(po)으로 투여하였다. 체중 및 종양 부피(캘리퍼스 사용)를 연구 종료점까지 매주 2회 측정하였다.

[1208] 결과: 도 3a는 매일 100mg/kg po로 투여된 화합물 A와 화합물 B 단일 제제가 이형접합성 KRAS^{G12D}를 갖는 HPAC CDX 모델에서 치료 종료(치료 시작 후 28일차) 시에 그룹 중 모든 종양의 퇴행을 가져왔다(퇴행은 기준선에서 >10% 종양 퇴행으로 정의됨)는 것을 보여준다. 실제로, 화합물 A(100 mg/kg po qd) 및 화합물 B(100 mg/kg po qd) 그룹에서 각각 10개 종양 중 8개 및 10개 종양 중 9개가 28일차에 완전 퇴행(완전 퇴행은 기준선에서 >85% 종양 퇴행으로 정의됨)에 도달했음을 보여준다 (도 3c). 두 화합물의 항종양 활성은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의미하였다(*** $p < 0.001$, 사후 Tukey 테스트를 통한 다중 비교를 통상적인 일원 ANOVA).

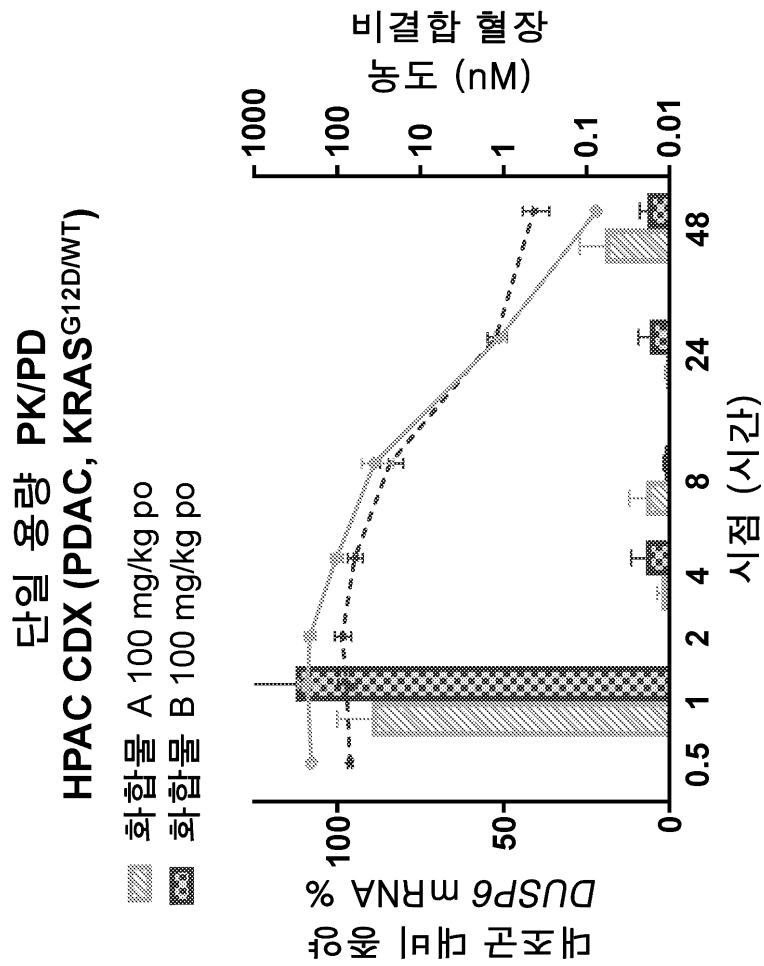
[1209] 도 3b의 체중 변화 백분율(%BWC) 플롯은 화합물 A(100 mg/kg po qd) 또는 화합물 B(100 mg/kg po qd)에서 체중 감소가 관찰되지 않았음을 보여주고, 이는 100mg/kg의 두 화합물 모두 잘 용인됨을 나타낸다.

[1210] 본 발명이 이의 구체적 구현예와 관련하여 설명되었어도, 추가 수정이 가능하고 본 출원이, 일반적으로, 본 발명의 원리에 따르고 본 발명이 속하며 본원에 제시된 필수 속성에 적용될 수 있는 기술 분야 내에서 공지되거나 관례적인 관행 내에 있는 본 개시내용으로부터의 그러한 이탈을 포함하는 본 발명의 임의의 변형, 용도, 또는 개조를 포함하기 위한 것이 이해될 것이다.

[1211] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 이의 전체가 참고로 편입되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 그들 전체가 참고로 본원에 편입된다.

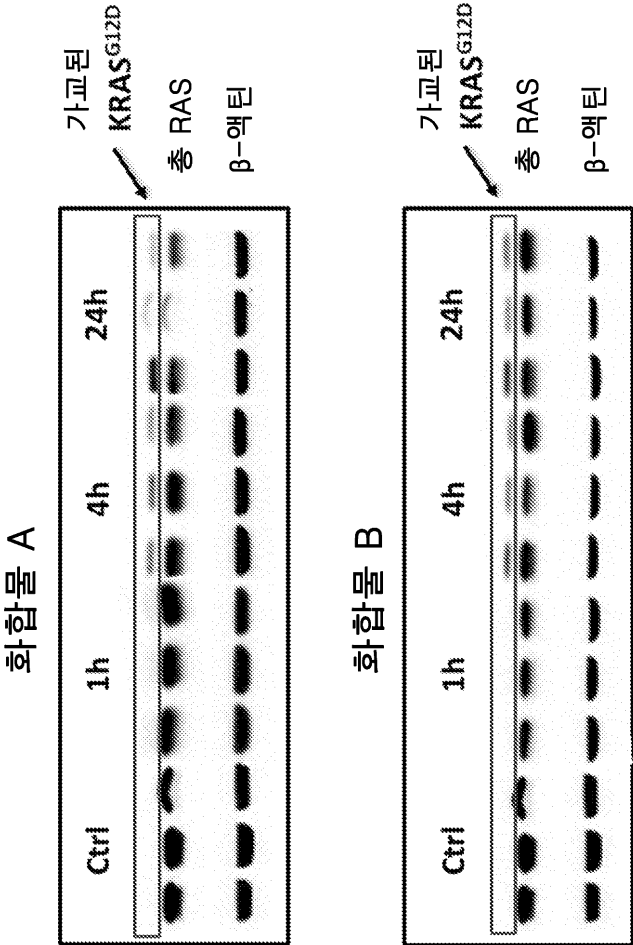
도면

도면1

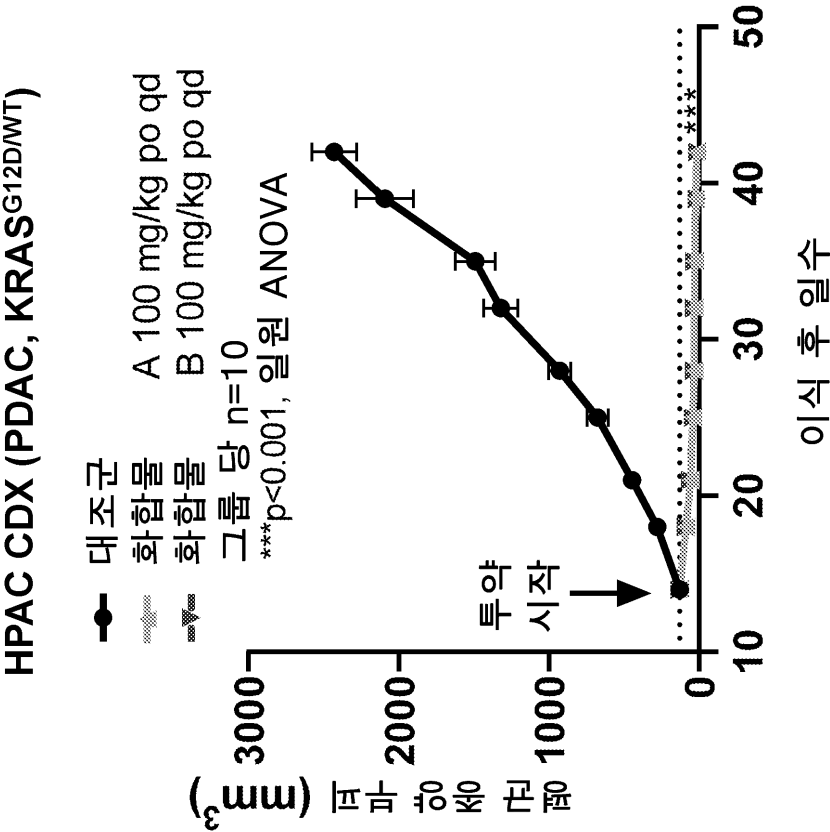


도면2

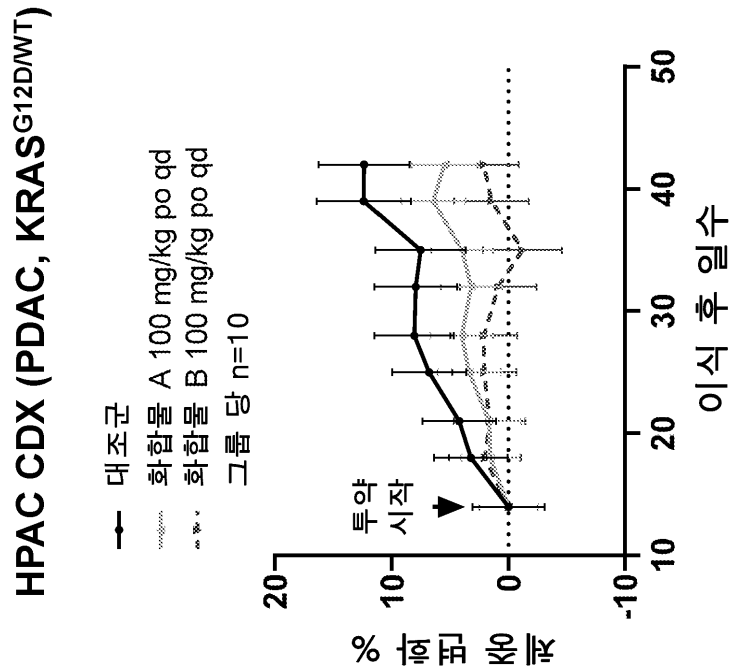
KRAS 표적 참여



도면3a



도면3b



도면3c

