



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0027650
(43) 공개일자 2025년02월27일

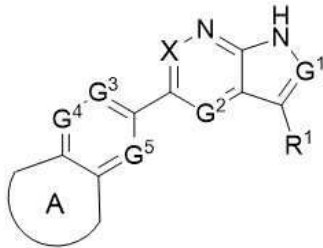
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/08 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 491/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/08 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7041573
- (22) 출원일자(국제) 2023년06월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년12월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/069124
- (87) 국제공개번호 WO 2024/006726
국제공개일자 2024년01월04일
- (30) 우선권주장
63/356,421 2022년06월28일 미국(US)
- (71) 출원인
아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
미국 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928
(우: 94545)
- (72) 발명자
비티, 조엘 윌리
미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
폴리, 코린 니콜
미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이 3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드 씨/오
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) 발명의 명칭 AXL 억제제로서의 화합물

(57) 요약

AXL을 억제하는 식 I의 화합물, 화합물(들)을 함유하는 조성물 및 화합물을 합성하는 방법이 본원에 기술되어 있다. 또한 적어도 부분적으로 AXL에 의해 매개되는 암을 포함한 다양한 일련의 질환, 장애 및 병태의 치료를 위한 이러한 화합물 및 조성물의 용도가 기술되어 있다.



(식 I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/5386 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 491/08 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

갈, 발린트

미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이
3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
씨/오

라마니, 만주나스

미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이
3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
씨/오

레레티, 만모한 레디

미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이
3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
씨/오

마일스, 딜런 하딩

미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이
3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
씨/오

팔라두구, 스리니바스

미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이
3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
씨/오

파워스, 제이 패트릭

미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이
3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
씨/오

취, 시웨이

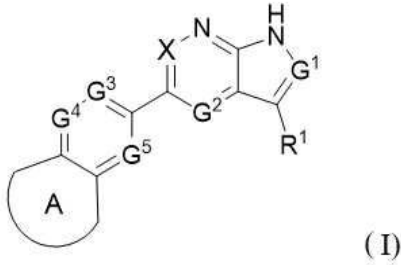
미국 94545 캘리포니아 헤이워드 포인트 이든 웨이
3928 아르커스 바이오사이언시즈 인코포레이티드
씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)로 표시되는 화합물



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염: 여기서

X는 CR⁵ 또는 N이고;

G¹은 N 또는 CR^{G1}이고;

G²는 CR^{G2} 또는 N이고;

G³은 CR^{G3} 또는 N이고;

G⁴는 CR^{G4} 또는 N이고;

G⁵는 CR^{G5} 또는 N이고;

R^{G1}은 H, C₁₋₃ 알킬, 할로젠, C₁₋₃ 할로알킬, 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} 및 R^{G5}는 H, 할로, CN, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -O-C₁₋₃ 알킬, -O-C₁₋₃ 할로알킬, -NR^aR^b, 및 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

A는 사이클로헥탄, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 아제판, 1,4-옥사제판, 1,4-디아제판, 옥세판, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 비사이클로[4.2.1]노난, 비사이클로[4.1.1]옥탄, 스피로[4.6]운데칸, 1-아자스피로[4.6]운데칸, 및 사이클로옥탄으로 구성된 군으로부터 선택된 융합된 고리이며, 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환되고, 질소 원자에 인접한 탄소 원자 상에 있는 0 또는 1개의 옥소(=O)로 추가로 치환되고;

R¹은 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 하나의 R^{1a} 및 0-3개의 R³으로 치환되고;

R^{1a}는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 0-4개의 R⁴로 치환되고;

각각의 R²는 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 알케닐, C₃₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₁₋₇ 알킬, -Y¹-O-C₃₋₇ 사이클로알킬,

$-NR^aR^b$, $-C(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-C(O)-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-C(O)NR^aR^b$, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^a-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)$, $-C(O)-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)$, $-X^1-5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬$, 및 $-O-X^1-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

각각의 R^3 은 할로젠, CN, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 할로하이드록시알킬, $-O-C_{1-7}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-S(O)_2-NR^aR^b$, $-S(O)(NH)-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, 및 $-S(O)_2-C_{1-7}$ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^4 는 C_{1-7} 알킬, 할로, C_{1-7} 할로알킬, $-O-C_{1-7}$ 알킬, $-O-C_{1-7}$ 할로알킬, CN, $-C_{1-7}$ 알킬렌-CN, 하이드록시, C_{1-7} 하이드록시알킬, $-C(O)NR^aR^b$, C_{3-7} 사이클로알킬, $-NR^a-C(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-NR^a-C(O)-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-NR^aR^b$, $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 $-O-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)$, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 $-5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬$, $-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-S(O)_2-NR^aR^b$, $-NR^a-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, 및 $-NR^a-S(O)_2-C_{3-7}$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

대안적으로, 동일한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기는 조합하여 옥소(=O)를 형성하거나; 또는

인접한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기는 조합하여 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

R^5 는 H, C_{1-4} 알킬, 및 $-NH_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

각각의 X^1 은 C_{1-7} 알킬렌 또는 C_{3-7} 사이클로알킬렌이고;

각각의 Y^1 은 C_{2-7} 알킬렌 또는 C_{3-7} 사이클로알킬렌이고;

각각의 R^a 및 R^b 는 H, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 사이클로알킬은 $-O-C_{1-3}$ 알킬로 임의적으로 치환되거나; 또는

R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 질소와 함께 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0-2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 0-3개의 기로 치환되고, 각 기는 할로, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, 및 X^1-O-C_{1-3} 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 고리 정점 상의 두 기가 조합하여 옥소(=O)를 형성함.

청구항 2

제1항 있어서,

G^3 는 CR^{G3} 이고, R^{G3} 는 H이고;

G^4 는 CR^{G^4} 이고, R^{G^4} 는 H이고;

G^5 는 각각 CR^{G^5} 이고 R^{G^5} 는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, G^1 은 N 또는 CR^{G^1} 이고 R^{G^1} 은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

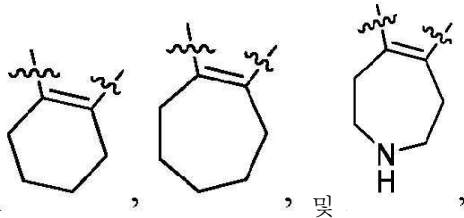
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, G^2 는 CR^{G^2} 이고 R^{G^2} 는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X는 CR^5 이고 R^5 는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

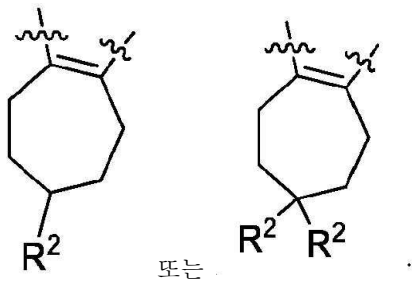
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 식을 가지고:



그 각각은 1 내지 4개의 R^2 로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서, A는 다음 식을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

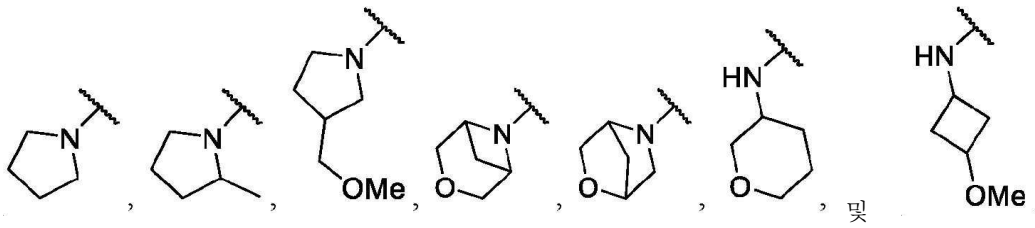


청구항 8

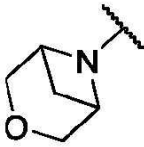
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 R^2 는 $-NR^aR^b$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 R^2 는 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 10

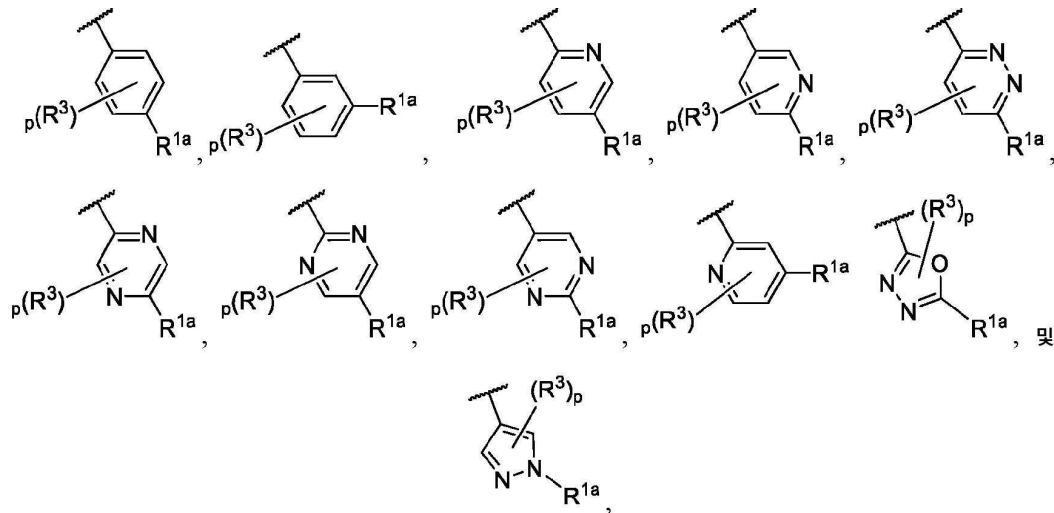
제9항에 있어서, 하나의 R²는  인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴 및 피라졸릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R¹은 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R³로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

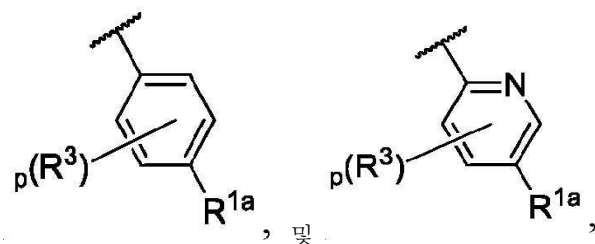
제11항에 있어서, R¹은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



여기서 하첨자 p는 0 또는 1임.

청구항 13

제11항에 있어서, R¹은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



여기서 하첨자 p는 0 또는 1임.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R³는 존재하는 경우 할로겐, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 할로하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 할로알킬, -NR^aR^b, -C(O)-NR^aR^b, -S(O)₂-NR^aR^b, -S(O)(NH)-C₁₋₄ 알킬, -S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, 및 -S(O)₂-C₁₋₄ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서, 각 R³는 존재하는 경우 할로겐, C₁₋₄ 알킬 및 -O-C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

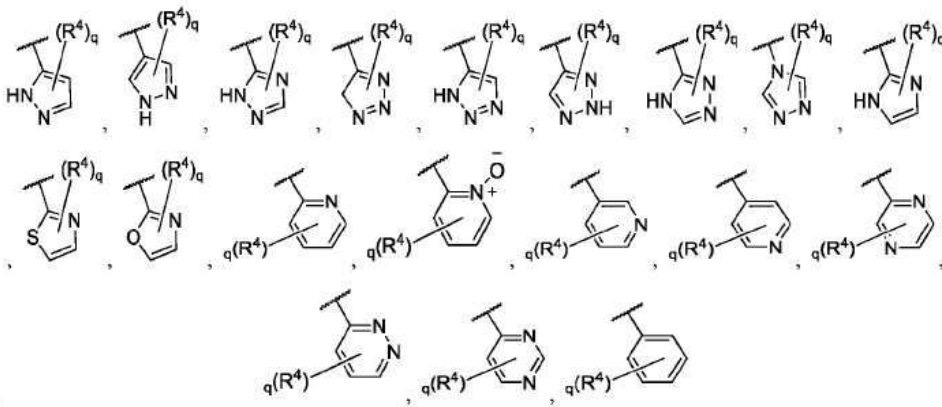
제14항에 있어서, 각 R³는 존재하는 경우 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a}는 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리딜 N-옥사이드 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되고, R^{1a}는 0-3 개의 R⁴로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

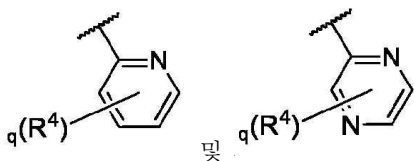
제17항에 있어서, R^{1a}는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2임.

청구항 19

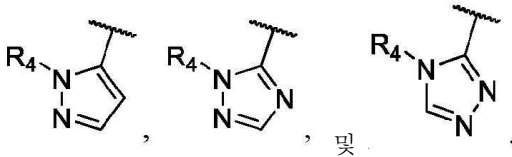
제17항에 있어서, R^{1a}는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2임.

청구항 20

제17항에 있어서, R^{1a}는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

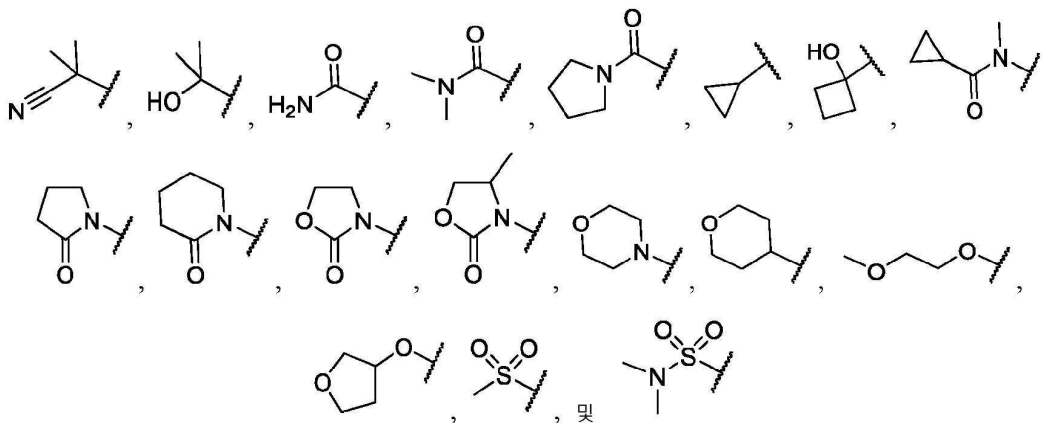


청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R⁴는 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, 할로, C₁₋₄ 할로알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 할로알킬, CN, -C₁₋₄ 알킬렌-CN, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, 및 -S(O)₂-NR^aR^b로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제21항에 있어서, 각 R⁴는 존재하는 경우 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, CN, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,



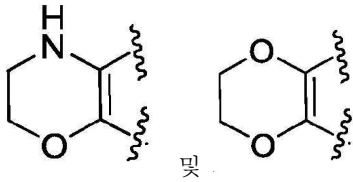
로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기가 조합하여 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

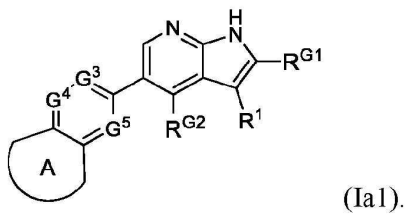
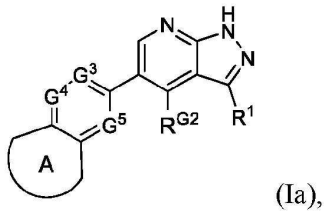
제23항에 있어서, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기가 조합하여 다음로부터 선택된 헤테로사이클로알킬을 형성하며:



여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된, 화합물.

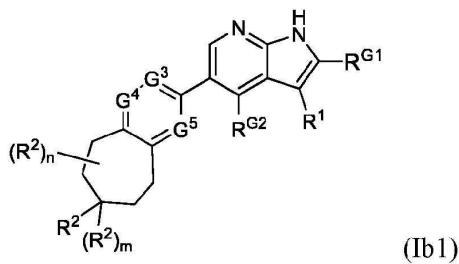
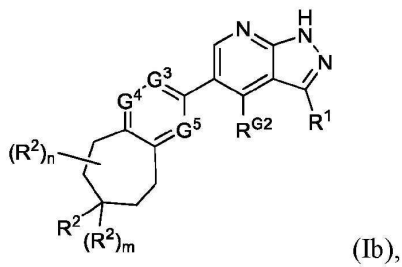
청구항 25

제1항 내지 제2항 또는 제5항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (Ia) 또는 식 (Ia1)로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 26

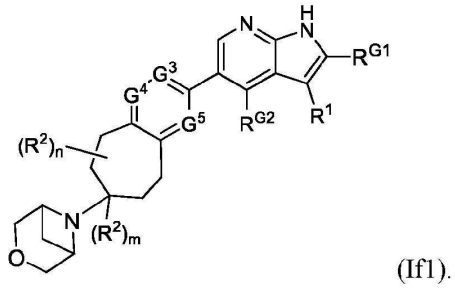
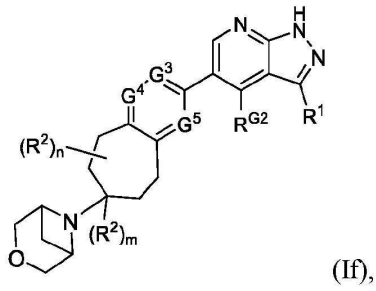
제1항 내지 제2항, 제5항 또는 제8항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (Ib) 또는 식 (Ib1)에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



여기서 식 (Ib) 및 식 (Ib1) 각각에 대해, 하첨자 m은 0 또는 1이고; n은 0, 1 또는 2이고, 각 R²는 동일하거나 상이할 수 있음.

청구항 27

제26항에 있어서, 식 (If) 또는 식 (If1)의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 28

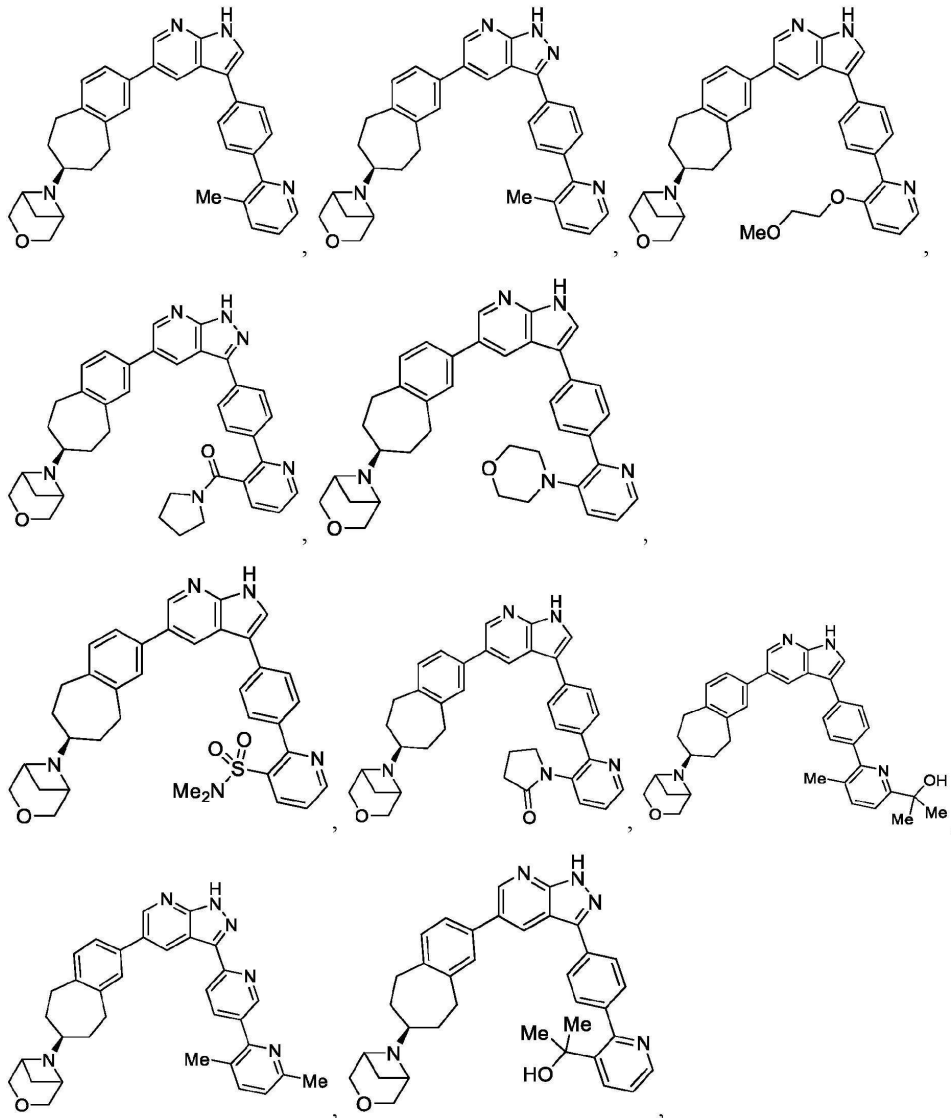
제26항 또는 제27항에 있어서, m은 0인, 화합물.

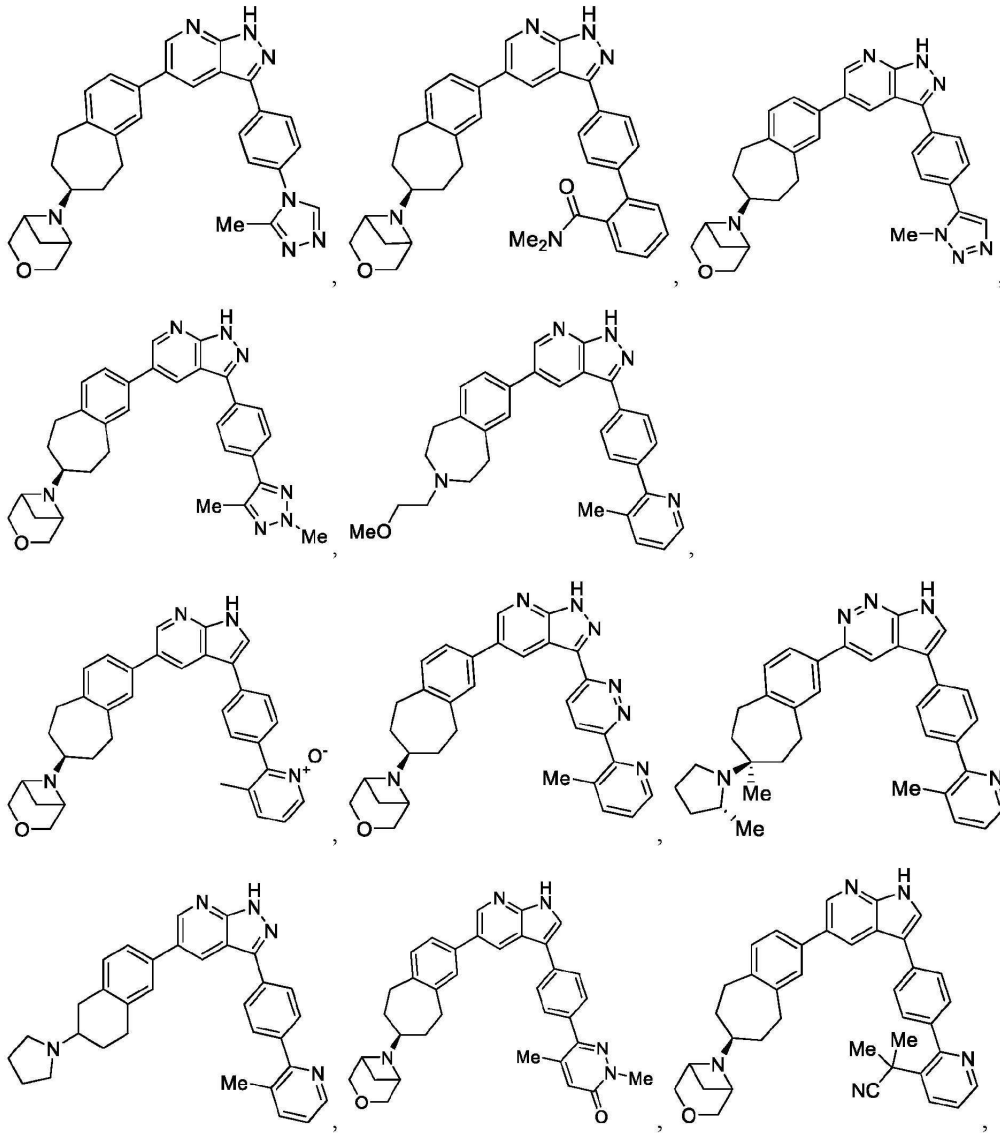
청구항 29

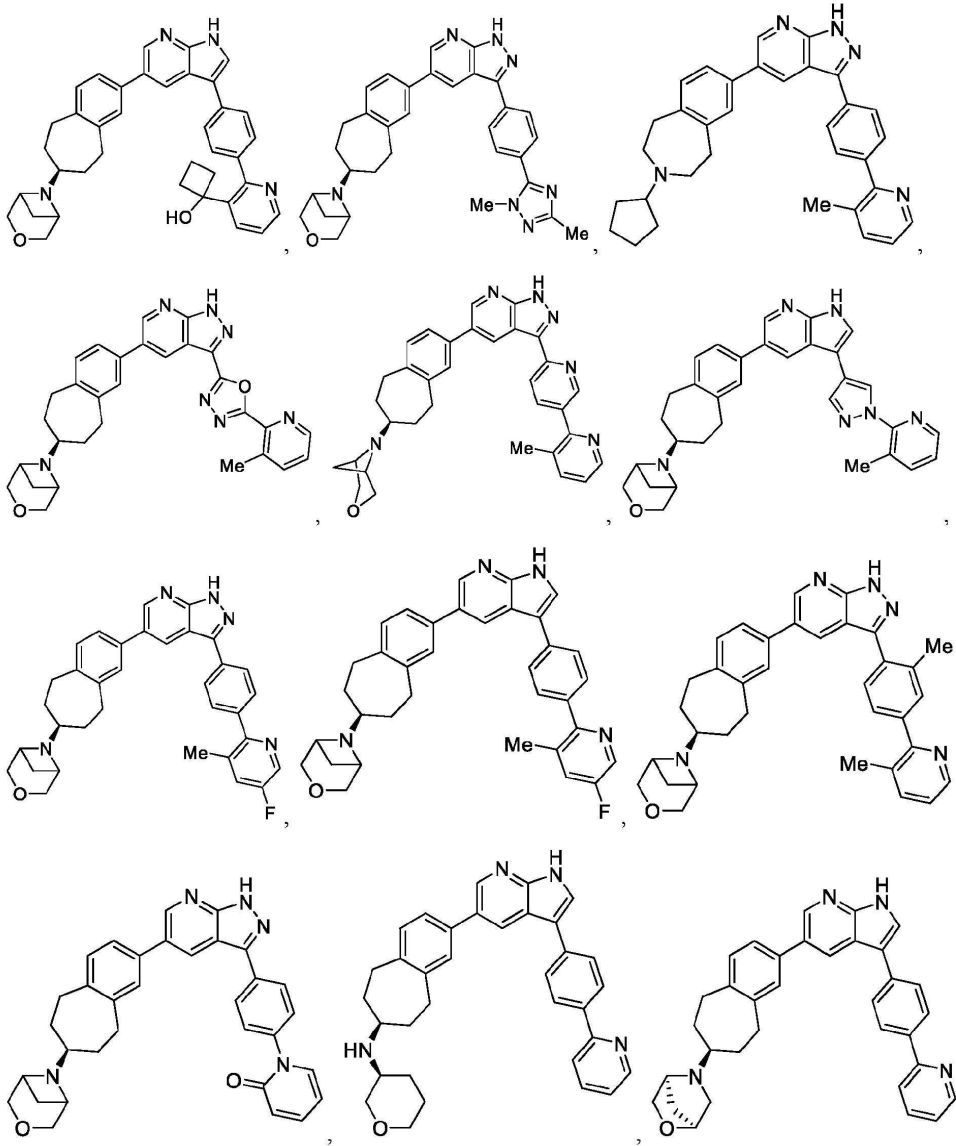
제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인, 화합물.

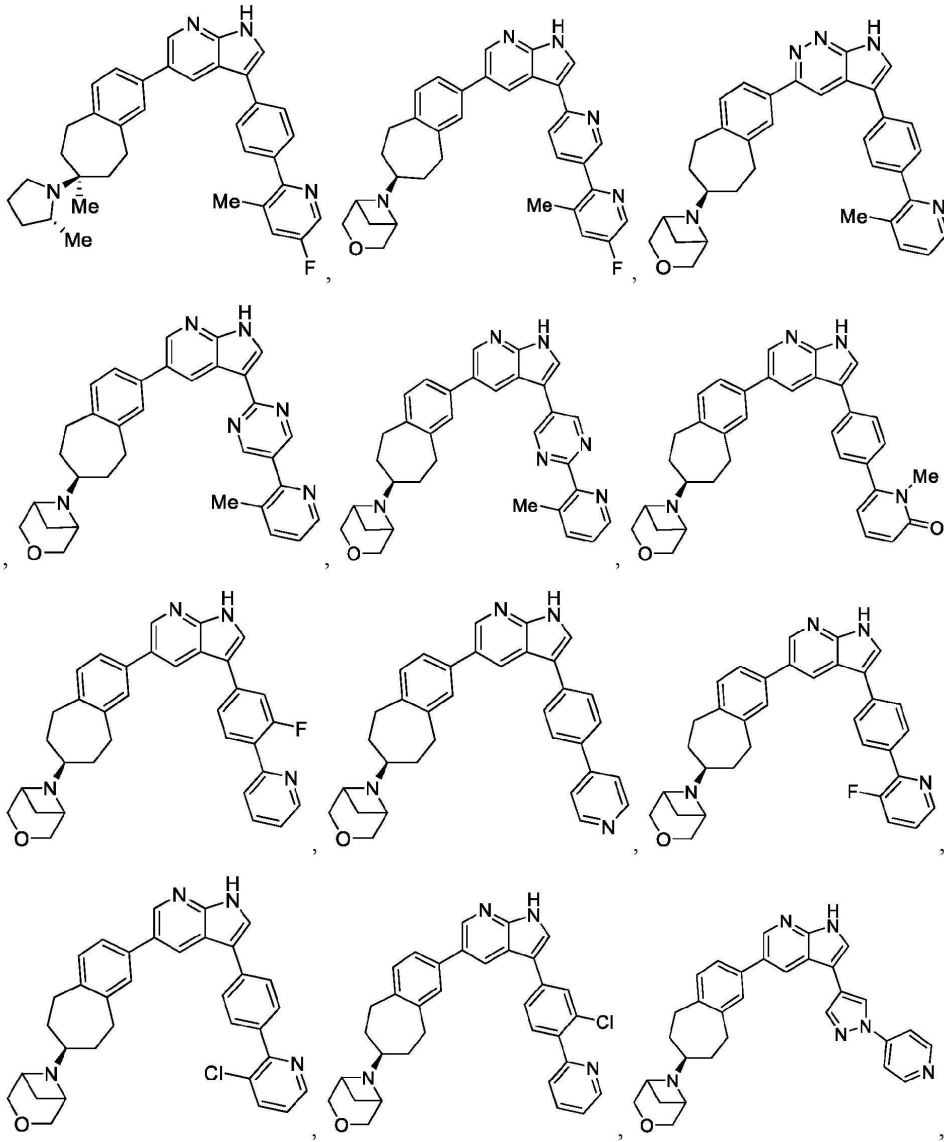
청구항 30

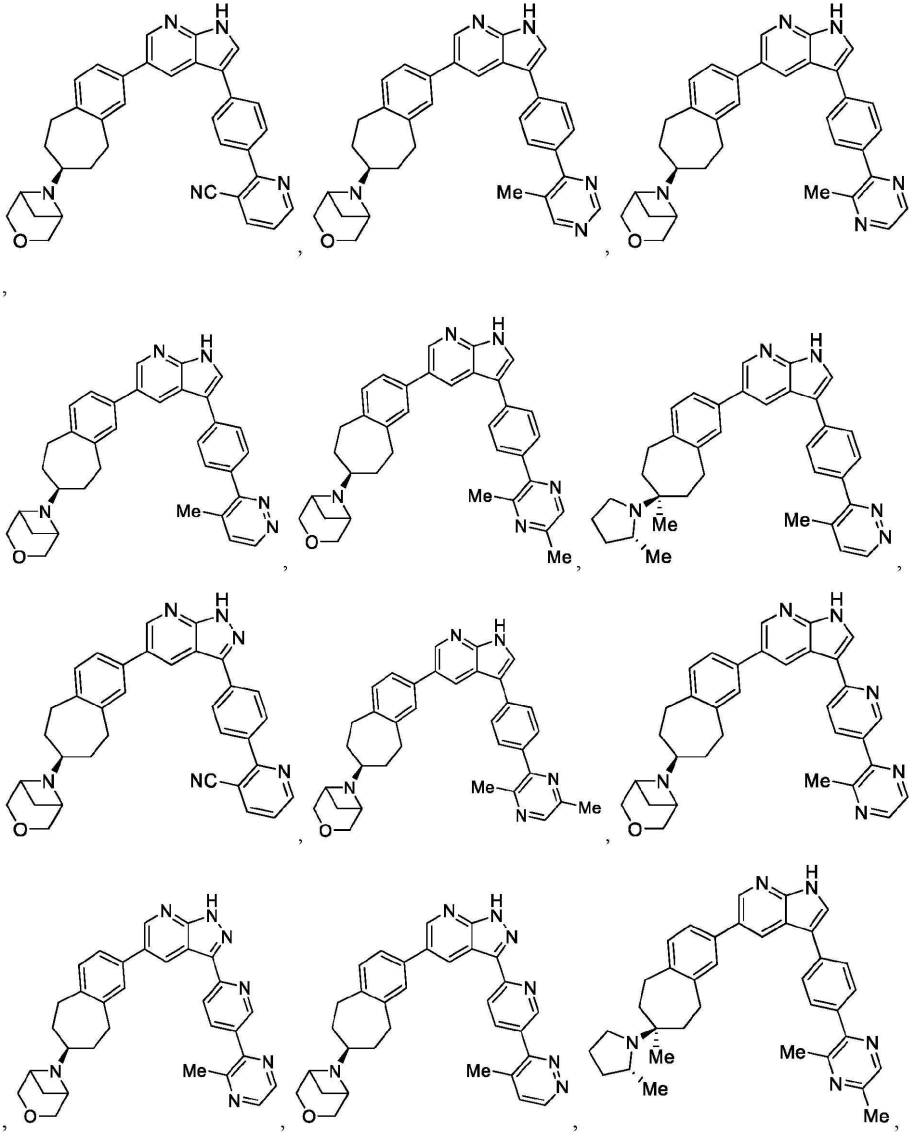
제1항 있어서, 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

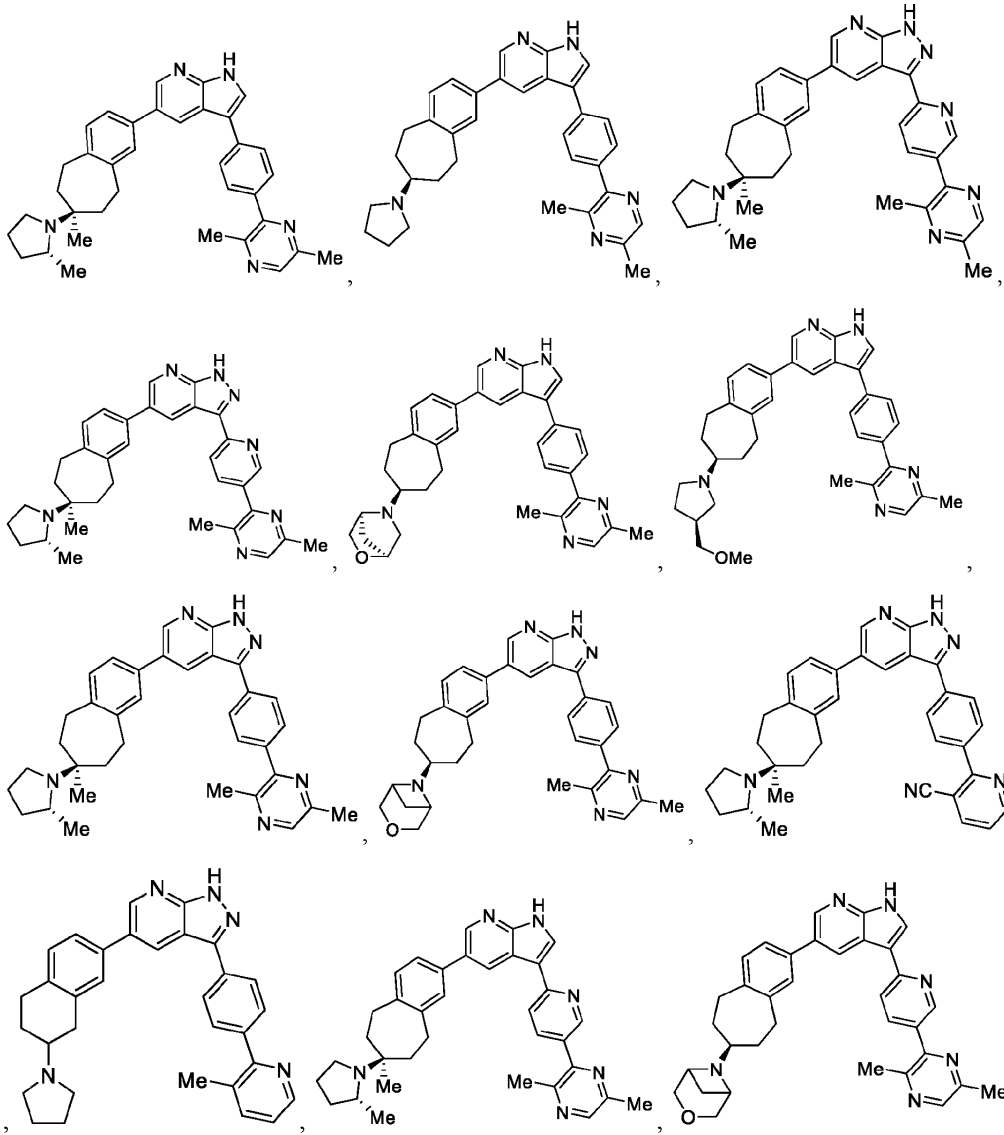


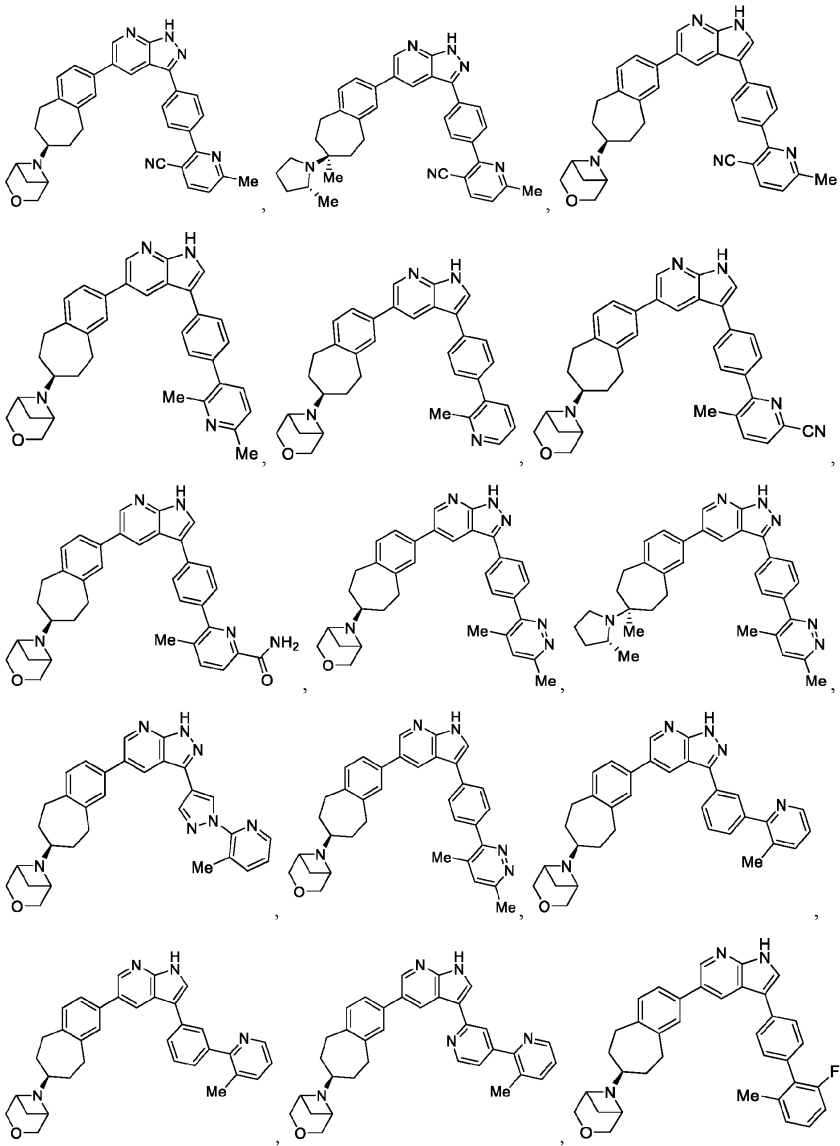


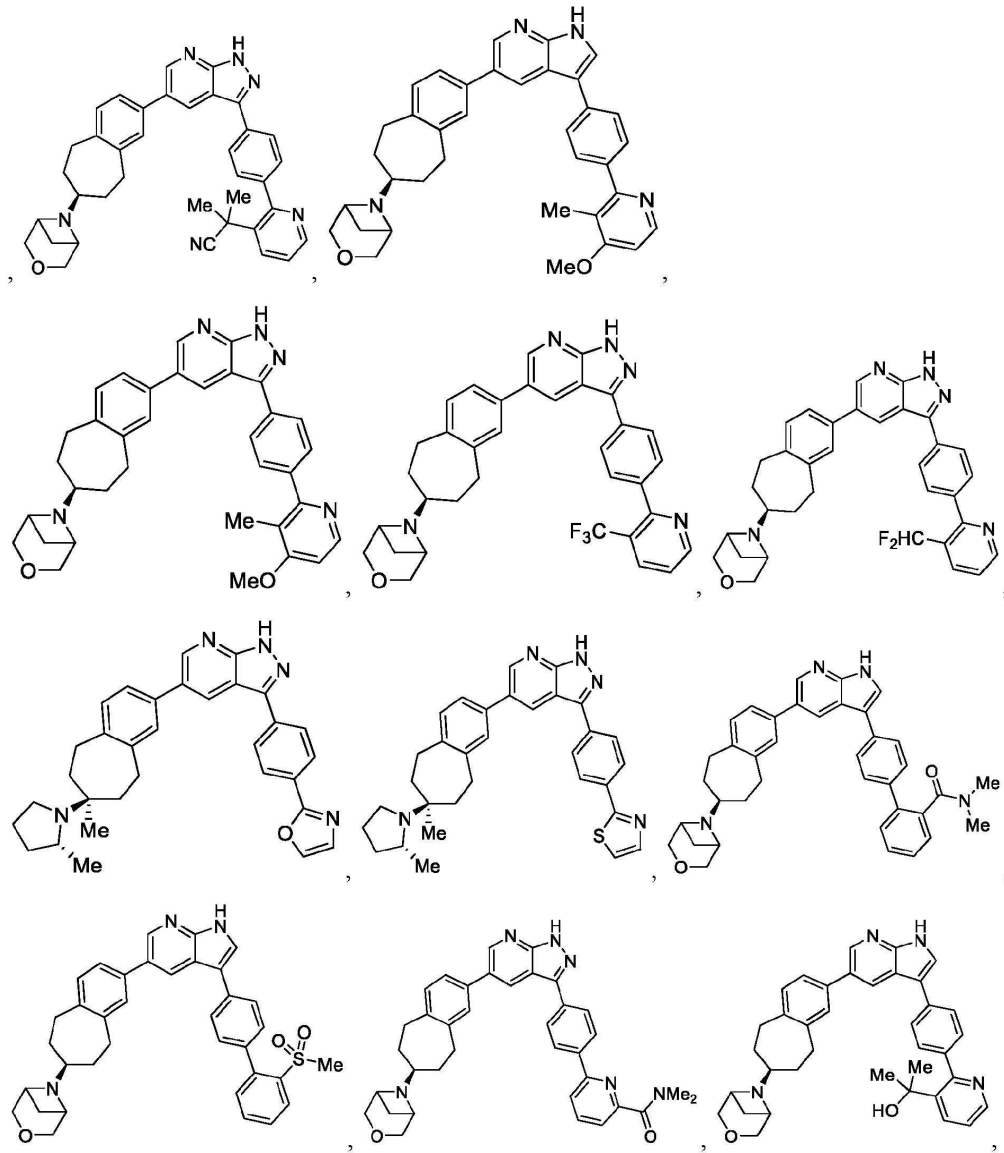


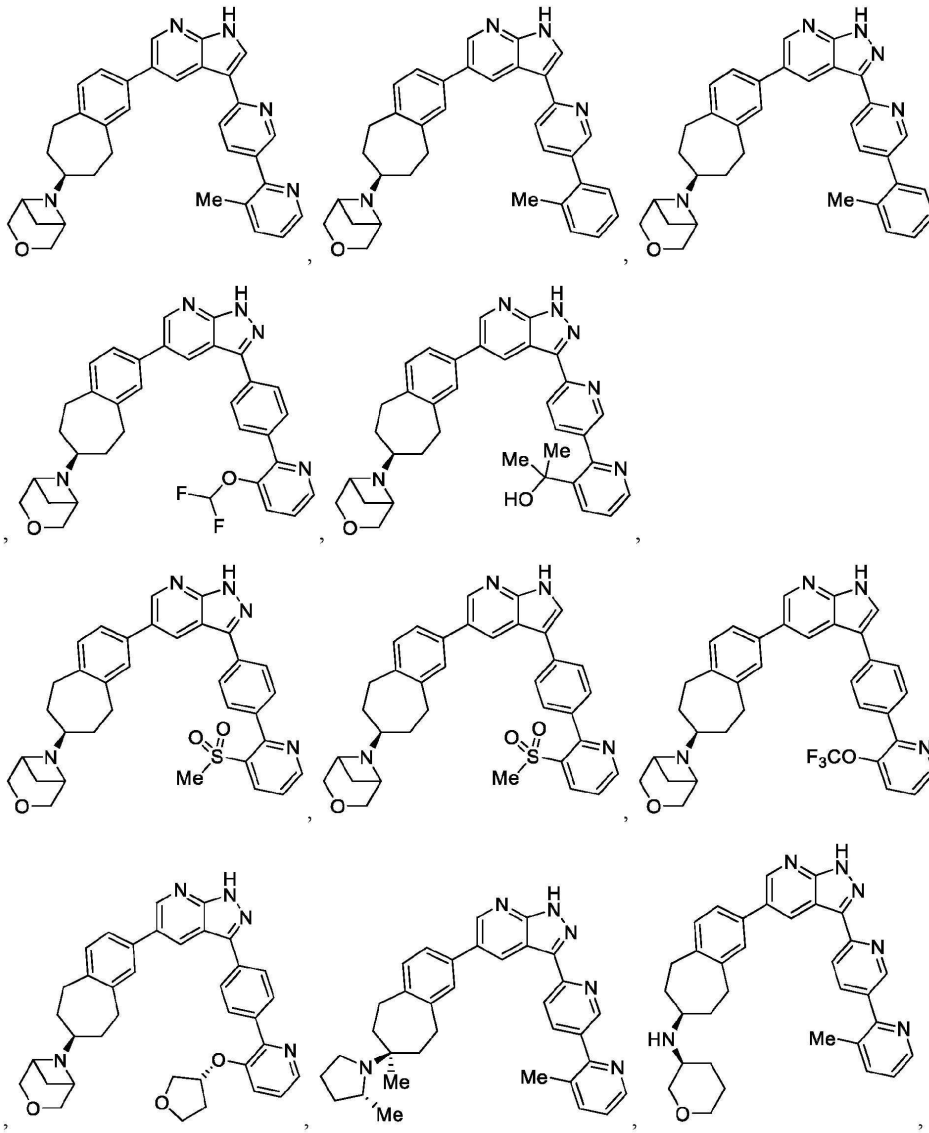


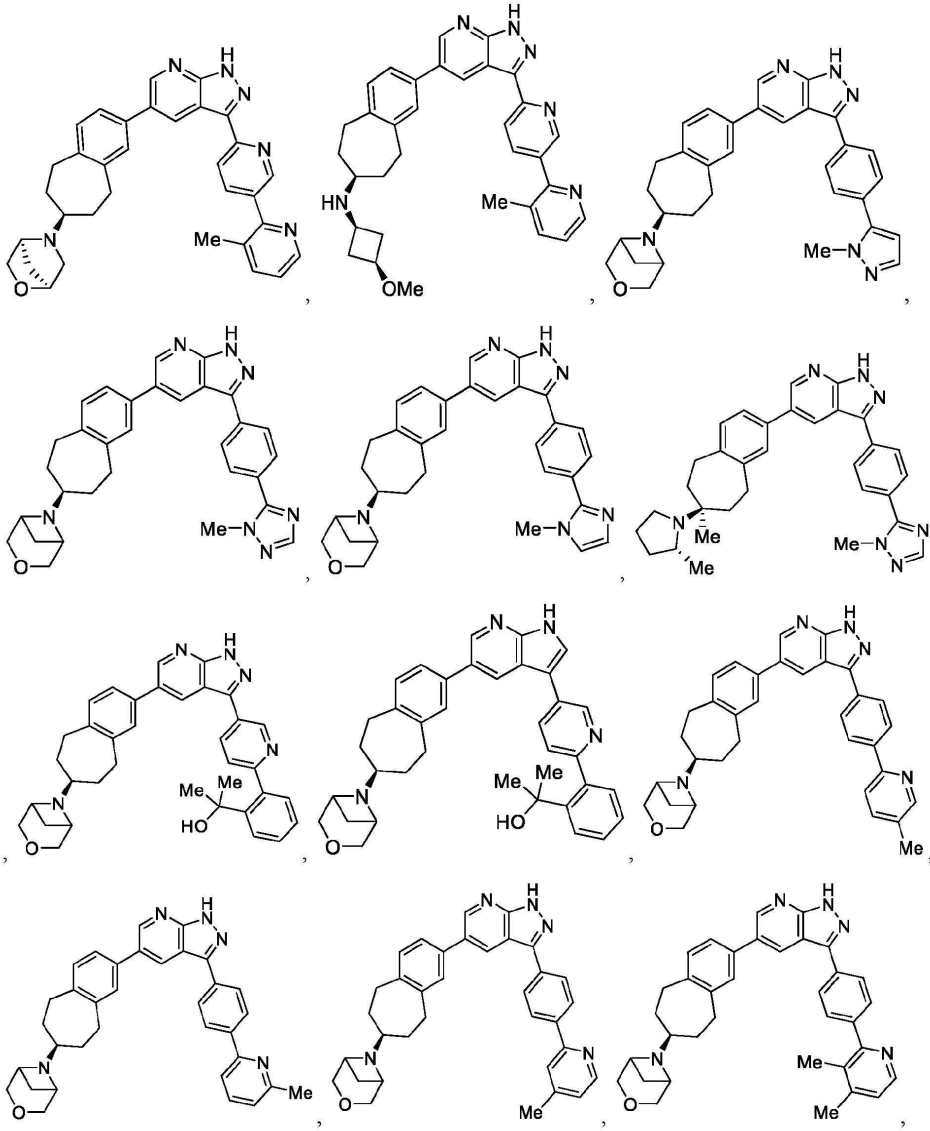


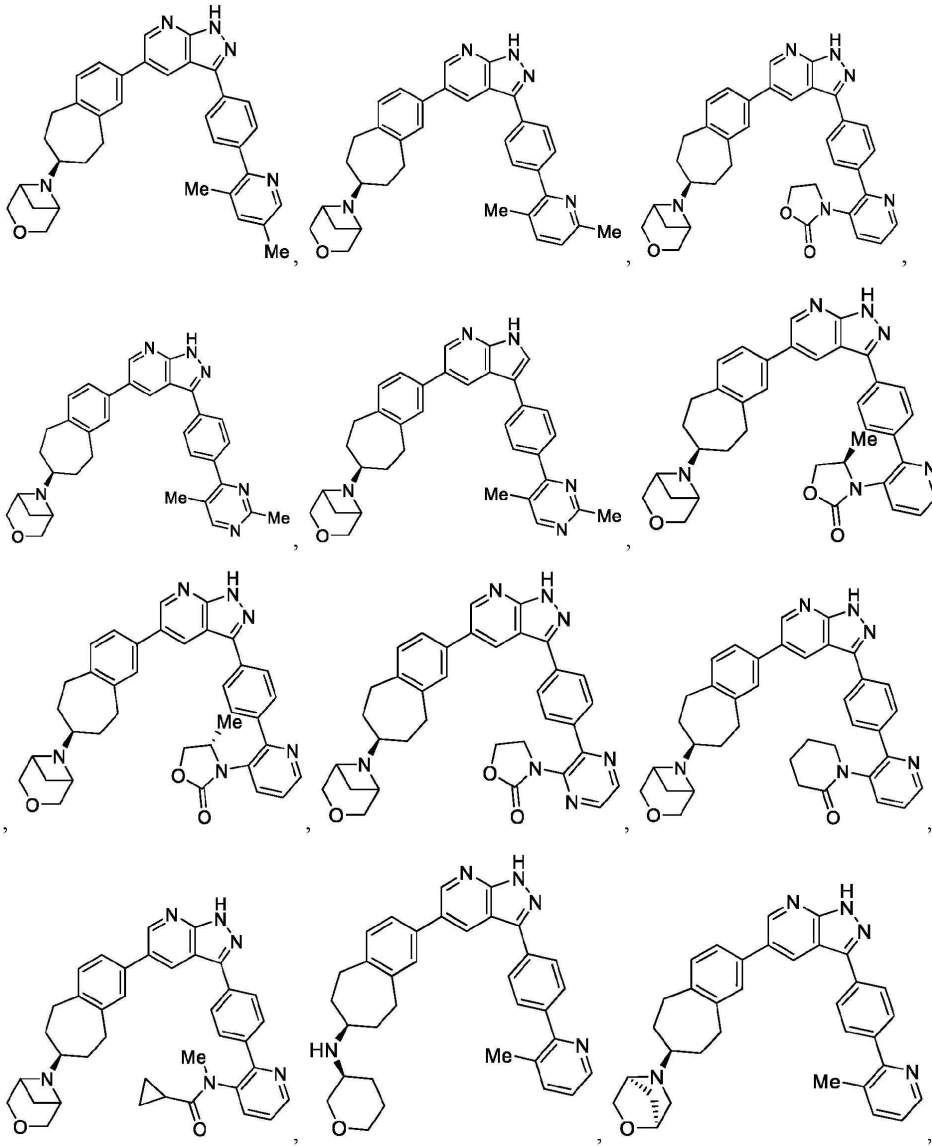


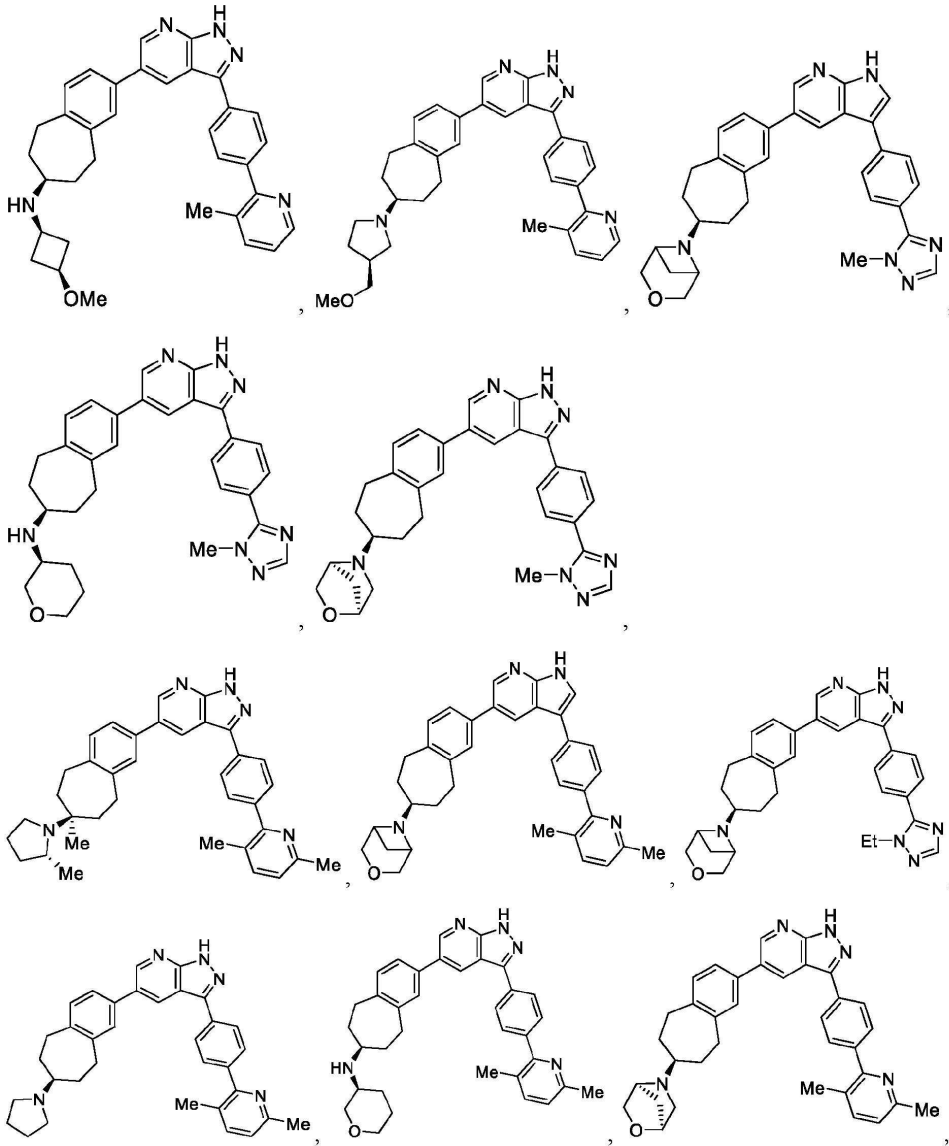


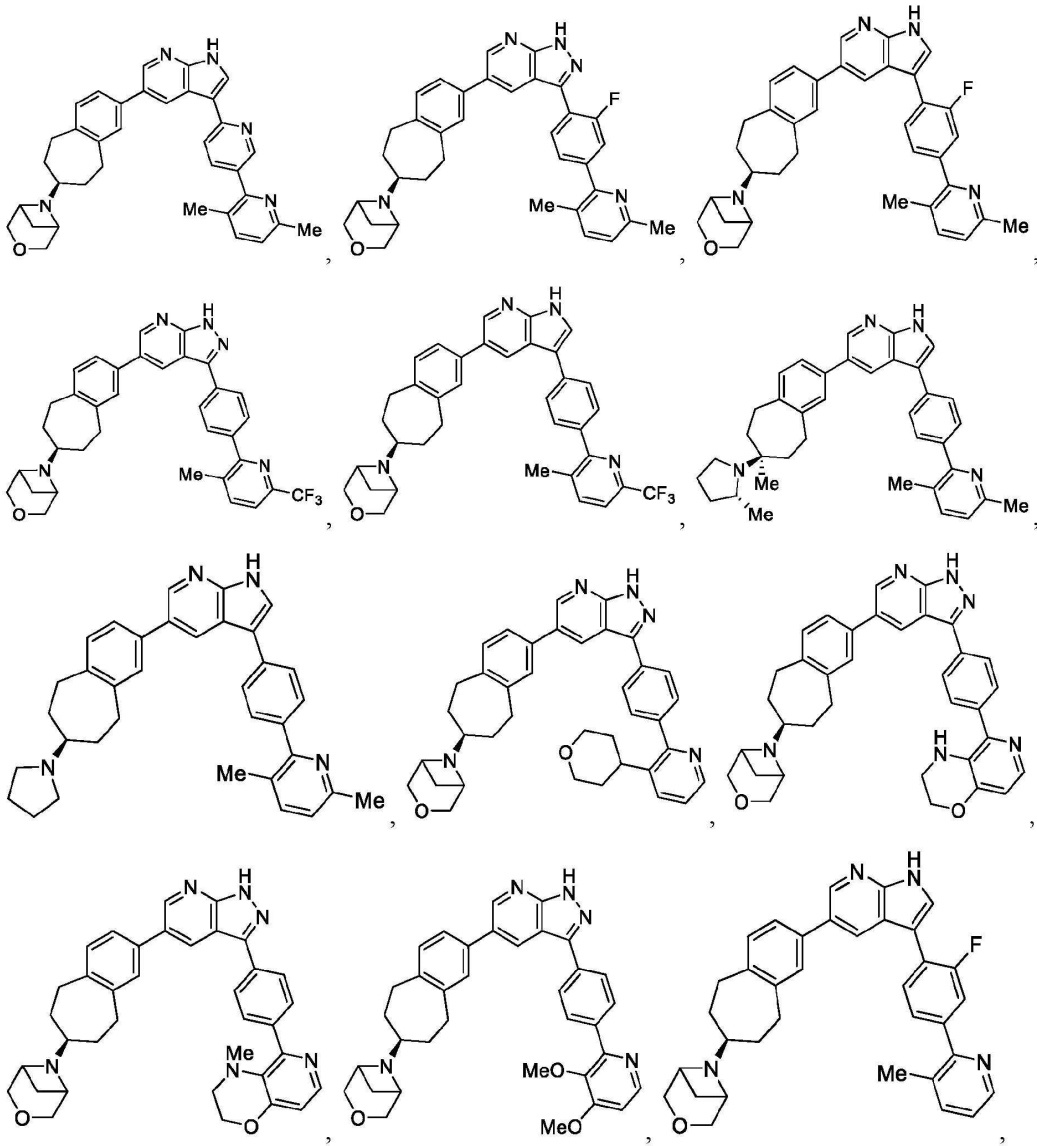


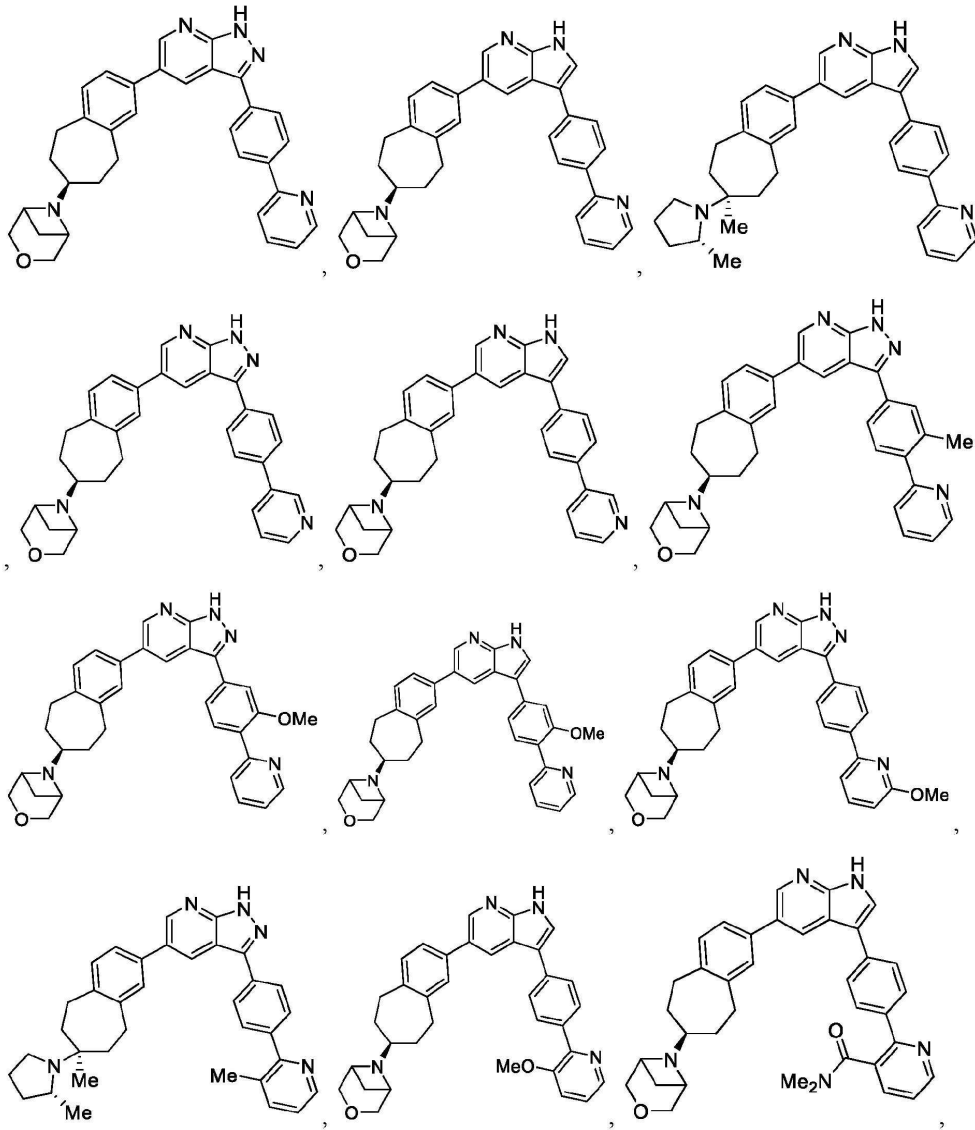


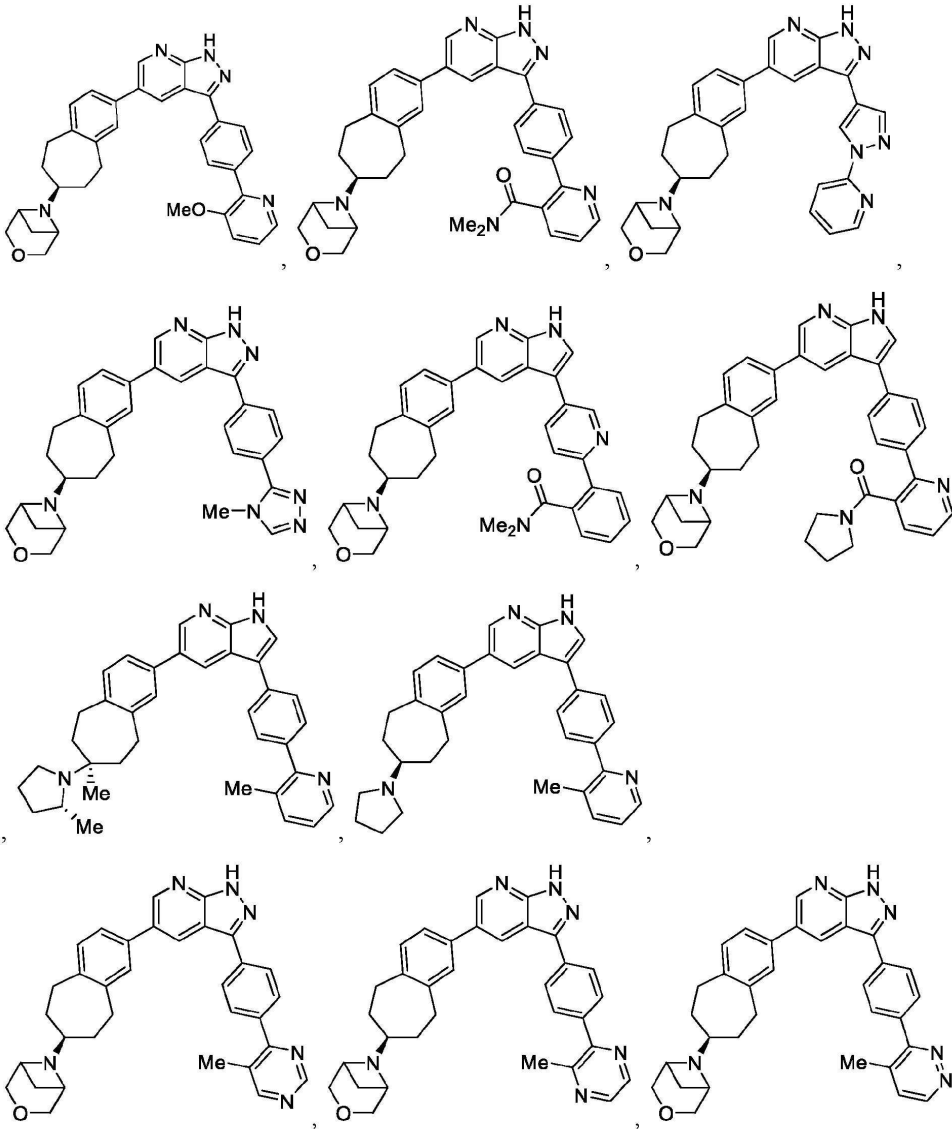


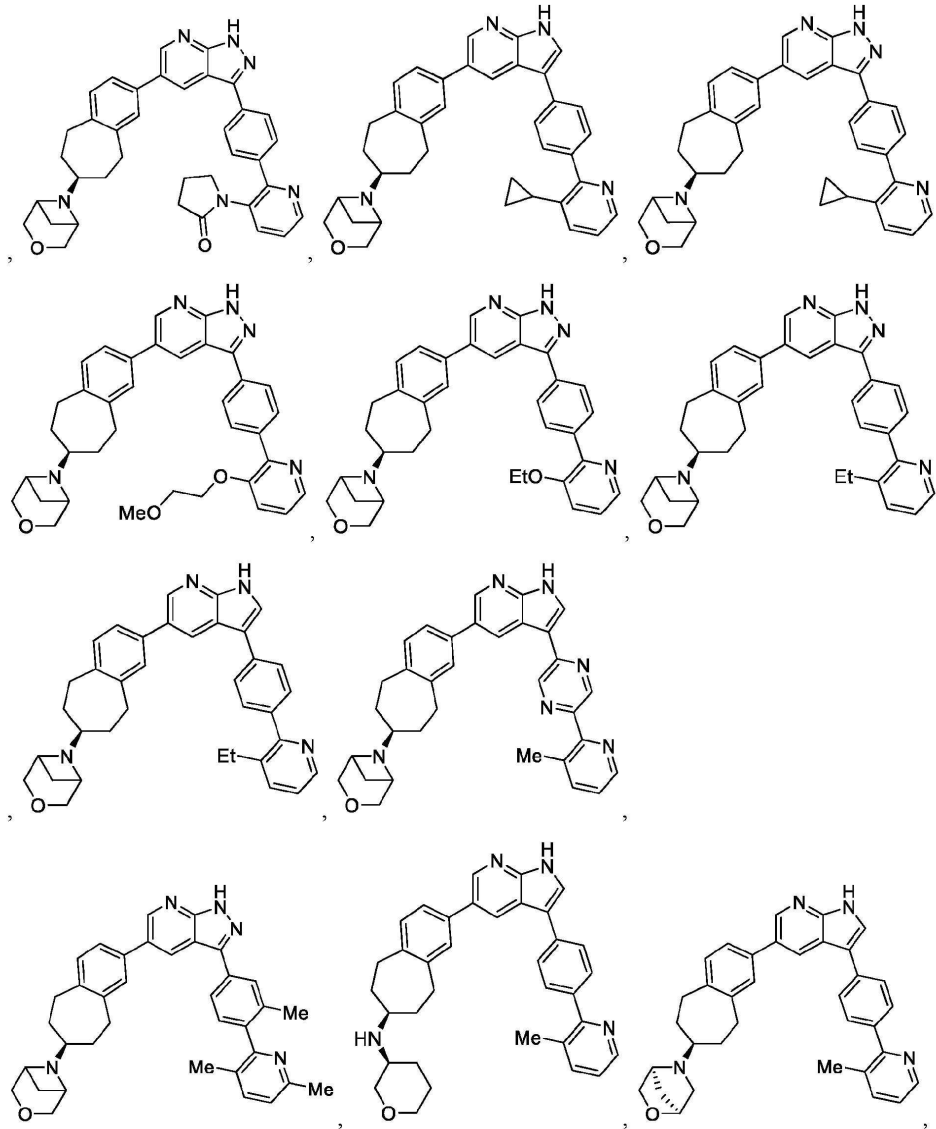


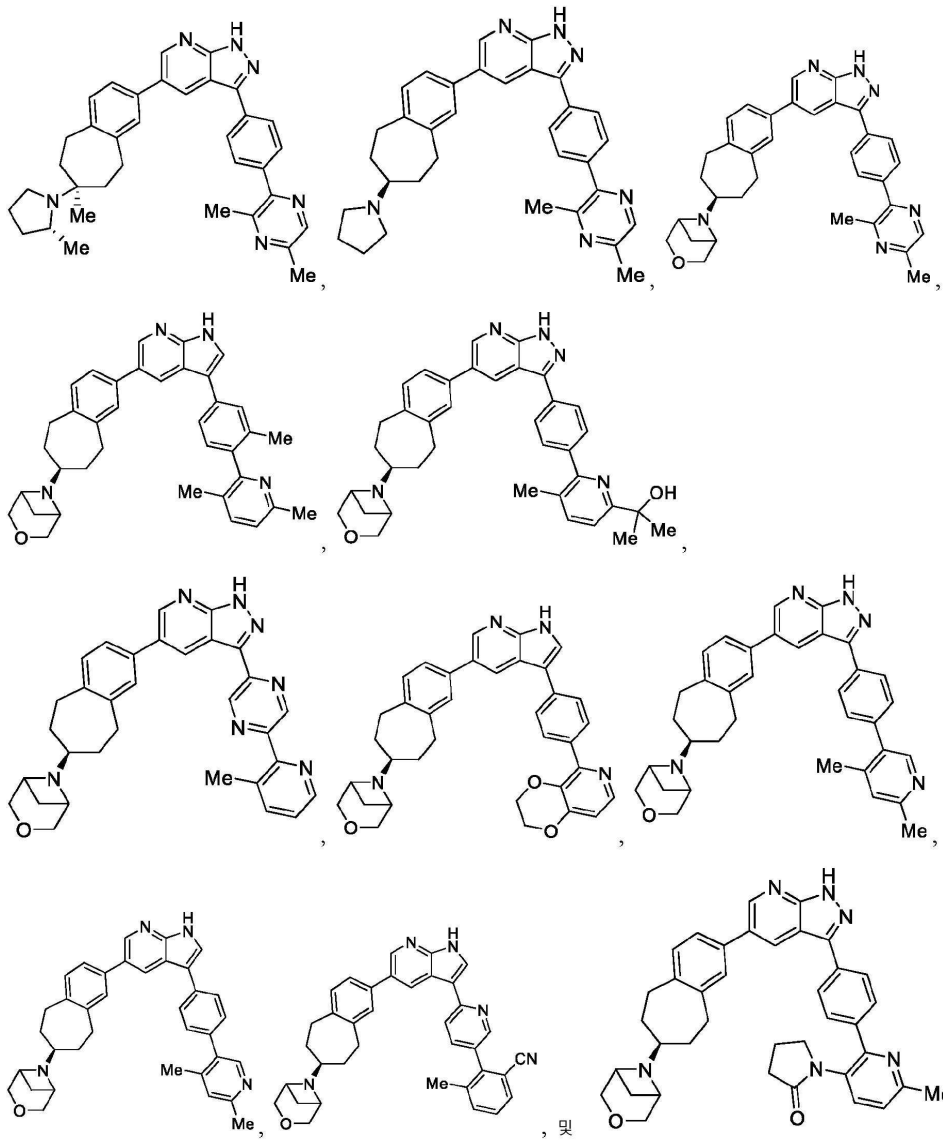






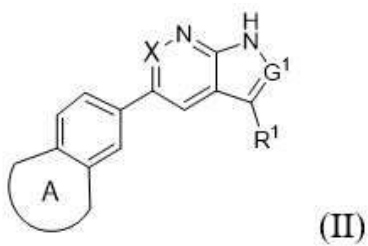






청구항 31

식 (II)로 표시되는 화합물



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염: 여기서

X는 CH 또는 N이고;

G¹은 N 또는 CH이고;

A는 사이클로헵탄, 사이클로헥산, 및 아제판으로 구성된 군으로부터 선택된 융합된 고리이며, 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환되고;

R¹은 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로

아틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아틸은 하나의 R^{1a} 및 0-3개의 R^3 으로 치환되고;

R^{1a} 는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아틸은 0-4개의 R^4 로 치환되고;

각각의 R^2 는 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-Y^1-O-C_{1-7}$ 알킬, $-NR^aR^b$, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 $-NR^a$ -(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬, 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

각각의 R^3 는 할로, C_{1-7} 알킬, 및 $-O-C_{1-7}$ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^4 는 C_{1-7} 알킬, 할로, C_{1-7} 할로알킬, $-O-C_{1-7}$ 알킬, $-O-C_{1-7}$ 할로알킬, CN, $-C_{1-7}$ 알킬렌-CN, C_{1-7} 하이드록시알킬, $-C(O)NR^aR^b$, C_{3-7} 사이클로알킬, $-NR^a-C(O)-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-NR^aR^b$, $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- $-O-C_{1-4}$ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 $-O$ -(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5 - 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, $-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, 및 $-S(O)_2-NR^aR^b$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

대안적으로, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기는 조합하여 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 0 내지 2개의 C_{1-4} 알킬로 치환되고;

각각의 X^1 은 C_{1-7} 알킬렌이고;

각각의 Y^1 은 C_{2-7} 알킬렌이고;

각각의 R^a 및 R^b 는 H, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 사이클로알킬은 $-O-C_{1-3}$ 알킬로 임의적으로 치환되거나; 또는

R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 질소와 함께 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0-2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 0-3개의 기로 치환되고, 각 기는 C_{1-4} 알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, 및 X^1-O-C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 고리 정점 상의 두 기가 조합하여 옥소(=O)를 형성함.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 조성물은 10 내지 300mg의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 34

암, 섬유증, 바이러스 감염 또는 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제32항 또는 제33항의 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 35

AXL에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 10 내지 300mg의 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 제32항 또는 제33항의 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 매일 한 번 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 암인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 대장암, 직장암, 췌장암, 자궁경부암, 위암, 자궁내막암, 자궁암, 뇌암, 간암, 방광암, 난소암, 나팔관암, 복막암, 고환암, 두암, 경부암, 피부암(흑색종 및 기저암종 포함), 중피내막암, 백혈구암(림프종 및 백혈병 포함), 식도암, 유방암, 근육암, 결합 조직암, 장암, 폐암(소세포 폐암 및 비-소세포 폐암 포함), 부신암, 갑상선암, 신장암 또는 골암이거나; 신경교종, 중피종, 신세포 암종, 위 암종, 육종(카포시 육종 포함), 융모암종, 피부 기저세포 암종, 또는 고환 세미노마, 또는 이의 임의의 조합인, 방법.

청구항 38

제36항에 있어서 상기 암은 피부암(예를 들어, 흑색종), 췌장암(예를 들어, 췌장관 선암), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 방광암, 간암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병 또는 골수이형성 증후군), 뇌종양(예를 들어, 신경교종), 난소암(예를 들어, 상피성 난소암(EOC)), 고등급 장액성 난소암(HGSOC), 또는 백금 저항성 난소암(PROC)), 신장암(예를 들어, 투명 세포 신세포 암종), 중피종 및 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포 암종)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 비-소세포 폐암, 난소암 또는 투명 세포 신세포 암종인, 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 재발되거나 또는 방사선 요법, 화학요법 또는 면역요법에 내성인, 방법.

청구항 41

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 바이러스 감염인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 SARS-CoV-2, 에볼라 바이러스, 뭉키폭스 또는 지카 바이러스에 의해 발생하는, 방법.

청구항 43

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 섬유증인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 섬유증은 신장 섬유증(예를 들어, 만성 신장 질환), 장 섬유증(예를 들어, 크론병), 간 섬유증(예를 들어, 만성 간 질환) 또는 폐 섬유증(예를 들어, 특발성 폐 섬유증)인, 방법.

청구항 45

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 것을 더 포함

하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 경로의 억제제(예를 들어, 항-CD47 항체), 키나제 억제제, HIF의 억제제(예를 들어, HIF-2α 억제제), PARP 억제제, RAS 시그널링 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 아테노신의 세포의 생성을 표적으로 하는 작용제, 방사선 요법 및 화학요법제로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 작용제를 포함하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 경로의 억제제를 포함하고, 상기 CD47-SIRP α 경로의 억제제는 항-CD47 항체인, 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 EGFR, VEGFR, HER-2, HER-3, BRAF, PDGFR, MET, MEK, ERK, ALK, RET, KIT, IGFR, TRK 및/또는 FGFR 중 하나 이상을 억제하는 하나 이상의 키나제 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, B7 계열 구성원, TIM-3, TIGIT 또는 CTLA-4 중 적어도 하나의 활성을 차단하는 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 발스틸리맙, 부디갈리맙, 캄렐리주맙, 코시벨리맙, 도스타를리맙, 두르발루맙, 에미플리맙, 엔바폴리맙, 예자벤리맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 스파르탈리주맙, 신틸맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 짐베렐리맙인, 방법.

청구항 53

제46항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 TIGIT의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, TIGIT의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 AB308, 돔바날리맙, 에티길리맙, 오시페리맙, 티라골루맙 또는 비보스톨리맙으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 억제제는 돔바날리맙 또는 AB308인, 방법.

청구항 56

제46항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 A_{2a}R/A_{2b}R 길항제, CD73 억제제 및 CD39 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 아테노신의 세포의 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제를 포함

하는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제는 AB598, 에트루마데난트, 이누과테난트, 타미나데난트, 카페인 시트르산, 이미라데난트, 시포라데난트 및 퀘플리클루스타트로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제는 AB598, 에트루마데난트 및/또는 퀘플리클루스타트인, 방법.

청구항 59

제46항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 벨주티판, ARO-HIF2, PT-2385 및 AB521로 구성된 군로부터 선택된 HIF-2 α 의 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 HIF-2 α 의 억제제는 AB521인, 방법.

청구항 61

제46항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 올라파립, 루카파립 및 니라파립으로 구성된 군으로부터 선택된 PARP의 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 62

제46항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 화학요법제를 포함하는, 방법.

청구항 63

제46항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 방사선 요법을 포함하는, 방법.

청구항 64

제46항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물과 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 65

제46항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물과 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 66

제46항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물과 적어도 하나의 추가 치료제의 투여를 위한 치료 기간은 중첩하는, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제31 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 적어도 하나의 추가 치료제를 포함하는 조합.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 의 경로 억제제(예를 들어, 항-CD47 항체), 키나제 억제제, HIF의 억제제(예를 들어, HIF-2 α 억제제), PARP의 억제제, RAS 시그널링 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 작용제, 방사선 요법 및 화학요법제로 구성된 군으로부터 독

립적으로 선택된 하나 이상의 작용제를 포함하는, 조합.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 경로의 억제제를 포함하고, 상기 CD47-SIRP α 경로의 억제제는 항-CD47 항체인, 조합.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 EGFR, VEGFR, HER-2, HER-3, BRAF, PDGFR, MET, MEK, ERK, ALK, RET, KIT, IGFR, TRK 및/또는 FGFR 중 하나 이상을 억제하는 하나 이상의 키나제 억제제를 포함하는, 조합.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, B7 계열 구성원, TIM-3, TIGIT 또는 CTLA-4 중 적어도 하나의 활성을 차단하는 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 조합.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 조합.

청구항 73

제72항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 발스틸리맙, 부디갈리맙, 캄렐리주맙, 코시벨리맙, 도스타를리맙, 두르발루맙, 에미폴리맙, 엔바폴리맙, 예자벨리맙, 니볼루맙, 켈브롤리주맙, 피딜리주맙, 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 스파르탈리주맙, 신틸맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙으로 구성된 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 74

제73항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제는 짐베렐리맙인, 조합.

청구항 75

제68항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 TIGIT의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 조합.

청구항 76

제75항에 있어서, TIGIT의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 AB308, 돔바날리맙, 에티길리맙, 오시페리맙, 티라골루맙 또는 비보스틀리맙인, 조합.

청구항 77

제76항에 있어서, TIGIT의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제는 AB308 또는 돔바날리맙인, 조합.

청구항 78

제68항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 A_{2a}R/A_{2b}R 길항제, CD73 억제제 및 CD39 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제를 포함하는, 조합.

청구항 79

제78항에 있어서, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 상기 하나 이상의 작용제는 AB598, 에트루마데난트, 이누파데난트, 타미나데난트, 카페인 시트르산, 이미라데난트, 시포라데난트 또는 퀘를리클루스타트로 구성된 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 80

제79항에 있어서, 아데노신의 세포외 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제는 에트루마데난트 및/또는 퀘플리클루스타트인, 조합.

청구항 81

제68항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 벨주티판, ARO-HIF2, PT-2385 및 AB521로 구성된 군으로부터 선택된 HIF-2 α의 억제제를 포함하는, 조합.

청구항 82

제81항에 있어서, HIF-2 α의 억제제는 AB521인, 조합.

청구항 83

제68항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 올라파닙, 루카파닙 및 니라파닙으로 구성된 군으로부터 선택된 PARP의 억제제를 포함하는, 조합.

청구항 84

제68항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 화학요법제를 포함하는, 조합.

청구항 85

제84항에 있어서, 화학요법제는 쯔시타빈, 시타라빈, 백금-기반, 탁소이드-기반 또는 안트라사이클린-기반 화학요법제를 포함하는, 조합.

청구항 86

제85항에 있어서, 화학요법제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 독소루비신, 도세탁셀 및 파클리탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 87

제68항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제는 방사선 요법을 포함하는, 조합.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 교차-참조**

[0002] 본 출원은 2022년 6월 28일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/356,421에 대한 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시내용은 본원에 그 전체가 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 다음 논의는 독자가 개시내용을 이해하는 데 도움이 되도록 제공되고 이에 대한 선행 기술을 기술하거나 구성하는 것으로 인정되지 않는다.

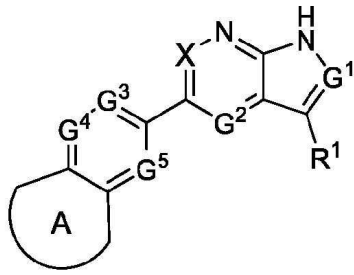
[0004] AXL은 TAM 계열에 속하는 수용체 티로신 키나제(RTK)이다. AXL은 세포 성장, 이동, 응집 및 세포자멸사와 같은 중요한 과정을 조절한다. AXL은 리간드-의존적 및 리간드-독립적 메커니즘을 포함한 다양한 메커니즘에 의해 활성화될 수 있다. 일단 활성화된 AXL은 암세포 증식으로 이어지는 RAS-RAF-MEK-ERK 경로 및 또한 여러 항-생존 단백질들을 담당하는 PI3K/AKT 경로를 포함한 다양한 시그널링 경로에 관여한다.

[0005] AXL은 다양한 악성종양에서 과발현되는 것으로 나타났다. 암 환경에서, AXL 과발현은 빈약한 환자 생존율 및 저항 메커니즘(표적화 및 비-표적화된 것 둘 모두)과 연관되어 있다.

[0006] AXL 억제제를 암과 같은 질환과 연결하는 연구를 고려할 때, 새로운 AXL 억제제에 대한 필요성이 당업계에 있다. 본 개시내용은 이 필요성을 해결하고 이전 AXL 억제제에 비해 추가적인 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0007] 한 양태에서, 본 개시내용은 AXL의 활성을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 화합물은 식 (I):



(I)

[0008]

[0009] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표시되며, 여기서

[0010] X는 CR⁵ 또는 N이고;

[0011] G¹은 N 또는 CR^{G1}이고;

[0012] G²는 CR^{G2} 또는 N이고;

[0013] G³은 CR^{G3} 또는 N이고;

[0014] G⁴는 CR^{G4} 또는 N이고;

[0015] G⁵는 CR^{G5} 또는 N이고;

[0016] R^{G1}은 H, C₁₋₃ 알킬, 할로젠, C₁₋₃ 할로알킬, 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0017] 각각의 R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} 및 R^{G5}는 H, 할로, CN, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -O-C₁₋₃ 알킬, -O-C₁₋₃ 할로알킬, -NR^{a,b}, 및 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0018] A는 사이클로헥탄, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 아제판, 1,4-옥사제판, 1,4-디아제판, 옥세판, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 비사이클로[4.2.1]노난, 비사이클로[4.1.1]옥탄, 스피로[4.6]운데칸, 1-아자스피로[4.6]운데칸, 및 사이클로옥탄으로 구성된 군으로부터 선택된 융합된 고리이며, 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환되고, 질소 원자에 인접한 탄소 원자 상에 있는 0 또는 1개의 옥소(=O)로 추가로 치환되고;

[0019] R¹은 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 하나의 R^{1a} 및 0-3개의 R³으로 치환되고;

[0020] R^{1a}는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 0-4개의 R⁴로 치환되고;

[0021] 각각의 R²는 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 알케닐, C₃₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₁₋₇ 알킬, -Y¹-O-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^{a,b}, -C(O)-C₁₋₇ 알킬, -C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -C(O)NR^{a,b}, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -NR^a-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -C(O)-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알

킬), $-X^1-5-$ 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 $-O-X^1-(5-$ 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0022] 각각의 R^3 은 할로젠, CN, C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{3-7} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 할로하이드록시알킬, $-O-C_{1-7}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-S(O)_2-NR^aR^b$, $-S(O)(NH)-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, 및 $-S(O)_2-C_{1-7}$ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0023] 각각의 R^4 는 C_{1-7} 알킬, 할로, C_{1-7} 할로알킬, $-O-C_{1-7}$ 알킬, $-O-C_{1-7}$ 할로알킬, CN, $-C_{1-7}$ 알킬렌-CN, 하이드록시, C_{1-7} 하이드록시알킬, $-C(O)NR^aR^b$, C_{3-7} 사이클로알킬, $-NR^a-C(O)-C_{1-7}$ 알킬, $-NR^a-C(O)-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-NR^aR^b$, $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- $-O-C_{1-4}$ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 $-O-(5-$ 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, $-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-S(O)_2-NR^aR^b$, $-NR^a-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, 및 $-NR^a-S(O)_2-C_{3-7}$ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

[0024] 대안적으로, 동일한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기는 조합하여 옥소(=O)를 형성하거나; 또는

[0025] 인접한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기는 조합하여 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

[0026] R^5 는 H, C_{1-4} 알킬, 및 $-NH_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0027] 각각의 X^1 은 C_{1-7} 알킬렌 또는 C_{3-7} 사이클로알킬렌이고;

[0028] 각각의 Y^1 은 C_{2-7} 알킬렌 또는 C_{3-7} 사이클로알킬렌이고;

[0029] 각각의 R^a 및 R^b 는 H, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 사이클로알킬은 $-O-C_{1-3}$ 알킬로 임의적으로 치환되거나; 또는

[0030] R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 질소와 함께 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0-2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 0-3개의 기로 치환되고, 각 기는 할로, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, 및 X^1-O-C_{1-3} 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 고리 정점 상의 두 기가 조합하여 옥소(=O)를 형성한다.

[0031] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 대한 것이다.

[0032] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기술된 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 AXL을 억제하는 방법에 대한 것이다.

[0033] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 AXL에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. AXL에 의해 매개되는 질환, 장애 및 병태에는 예를 들어 암, 바이러스 감염

및 섬유증이 포함된다. 본 개시내용의 특정 양태는 본원에서 아래에 제시된 바와 같은 하나 이상의 추가 치료제의 투여를 더 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 본 개시내용을 더 자세히 설명하기 전에, 개시내용이 본원에 제시된 특정 구체예에 한정되지 않는다는 것을 이해해야 하고, 또한 본원에 사용된 용어법은 특정 구체예를 기술하는 데에만 목적이 있고 제한하려는 의도가 아니라는 것을 이해해야 한다.
- [0035] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥상 명확히 달리 지시되지 않는 한, 하한의 단위의 10분의 1까지, 그 범위의 상한과 하한과 그 명시된 범위의 다른 명시된 또는 개재하는 값 사이에 있는 각 개재하는 값은 개시내용에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한과 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 명시된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계에 따라 개시내용 내에 포함된다. 명시된 범위에 한계 중 하나 또는 둘 모두가 포함되는 경우, 이들 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위도 개시내용에 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0036] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학 용어 또는 용어법은 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 의미를 갖도록 의도되었다.
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 원래 대략적으로라는 의미를 가지고 있으며, 그것이 선행하는 정확한 숫자, 뿐만 아니라 용어가 선행하는 숫자에 가깝거나 대략적인 숫자에 대한 문자 그대로의 뒷받침을 제공하기 위한 것이다. 일반적으로, 용어 "약"은 이 기술적 분야에서 숙련자가 쉽게 알 수 있는 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 근사의 정도가 문맥상 명확하지 않은 경우, "약"은 제공된 값의 플러스 또는 마이너스 10% 이내, 또는 가장 가까운 유효 숫자로 반올림한 것을 의미하며, 모든 경우에서 제공된 값을 포함한다. 범위가 제공되는 경우 경계 값을 포함한다.
- [0038] **정의**
- [0039] 달리 명시되지 않는 한, 다음 용어는 아래에 제시된 의미를 갖도록 의도되었다. 다른 용어는 명세서 전반에 걸쳐 다른 곳에서 정의된다.
- [0040] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수(즉, C₁₋₈은 1 내지 8개의 탄소를 의미함)를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬은 C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ 및 C₅₋₆과 같이 임의의 수의 탄소를 포함할 수 있다. 알킬기의 예는 메틸(Me), 에틸(Et), n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 알킬기는 C₁₋₄ 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 t-부틸)이다.
- [0041] 용어 "하이드록시알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 표시된 수의 탄소 원자(예를 들어, C₁₋₆ 또는 C₁₋₈)를 갖고 하나 또는 두 개의 하이드록시(OH)기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0042] 용어 "알킬렌"은 표시된 수의 탄소 원자를 갖고 적어도 두 개의 다른 기, 즉 2가 탄화수소 라디칼을 연결하는 직쇄 또는 분지형, 포화, 지방족 라디칼을 지칭한다. 알킬렌에 연결된 두 모이어티는 알킬렌기의 동일한 원자 또는 다른 원자에 연결될 수 있다. 예로서, 직쇄 알킬렌은 -(CH₂)_n-의 2가 라디칼일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 예시적인 알킬렌기에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, sec-부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서 알킬렌기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 알킬렌을 포함하는 기가 임의적으로 치환된 경우, 임의적 치환은 모이어티의 알킬렌 부분 상에 있을 수 있다는 것이 이해된다. 일부 구체예에서, 알킬렌기는 C₁₋₃ 알킬렌기(예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 이소프로필렌)이다.
- [0043] 용어 "사이클로알킬"은 표시된 수의 고리 원자를 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 비-방향족 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다(예를 들어, C₃₋₆ 사이클로알킬은 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다). 사이클로알킬기는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있으며, 즉 사이클로알킬기는 불포화의 지점이 방향족 시스템을 초래하지 않는 한 하나 이상의 불포화의 지점으로 특징지어질 수 있다. 단환식 사이클로알킬기의 예로는 사이클로프로필,

사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 사이클로옥타디에닐 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. "사이클로알킬"은 또한 예를 들어 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄 등과 같은 이환식 및 다환식 탄화수소 고리를 지칭한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 사이클로알킬기는 단환식 C₃₋₅ 사이클로알킬 모이어티(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸)이다.

[0044] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 일부 구체예에서 3 내지 14개의 구성원(예를 들어, 3- 내지 14-원 헤테로사이클), 또는 3 내지 10개의 구성원(예를 들어, 3- 내지 10-원 헤테로사이클), 또는 3 내지 8개의 구성원(예를 들어, 3- 내지 8-원 헤테로사이클), 또는 3 내지 6개의 구성원(예를 들어, 3- 내지 6-원 헤테로사이클), 또는 5 내지 6개의 구성원(예를 들어, 5- 내지 6-원 헤테로사이클)을 갖고, 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로부터 선택된 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 내지 2개 또는 1개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 단환식, 이환식 또는 다환식 사이클로알킬 고리를 지칭한다. 일부 구체예에서, 헤테로사이클로알킬기의 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고(예를 들어, N-산화물(N⁺-O⁻), 설펡사이드(S=O), 또는 설펡(S(=O)₂)), 질소 원자(들)는 임의적으로 4차화된다. 헤테로사이클로알킬기는 불포화의 지점이 방향족 시스템을 초래하지 않는 한, 하나 이상의 불포화의 지점(예를 들어, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합, 탄소-탄소 삼중 결합, 탄소-질소 이중 결합 및/또는 질소-질소 이중 결합)에 의해 포화되거나 특징지어진다. 이환식 및 다환식 헤테로사이클로알킬기의 고리는 융합되거나, 가교되거나 또는 스피로사이클릭일 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 비-제한적 예로는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 디옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-산화물, 티오모르폴린-S,S-산화물, 피페라진, 3,4,5,6-테트라하이드로피리다진, 피란, 데카하이드로이소퀴놀린, 3-피롤린, 티오피란, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오펜, 퀴누클리딘, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 1-옥사스피로[3.3]헵탄, 6-아자스피로[3.4]옥탄, 3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄, 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄, 3-옥사-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄 등이 포함된다. 헤테로사이클로알킬기는 화학적으로 허용가능한 경우 고리 탄소 원자 또는 고리 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 헤테로사이클로알킬기는 N 및 O로부터 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로원자 또는 헤테로원자 기를 갖는 단환식 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 모이어티이다(예를 들어, 옥사졸리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 디옥산, 3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄 또는 2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄).

[0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 묘사된 임의의 화학 구조에서 단일, 이중 또는 삼중 결합을 교차하는 물결선 "~~~~"은 분자의 나머지 부분에 단일, 이중 또는 삼중 결합의 부착 지점을 나타낸다. 부가적으로, 치환기에서 고리의 중심까지 확장되는 결합(예를 들어, 페닐 고리)은, 즉 고리에 대한 치환기의 부착이 화학적으로 안정된 배열을 초래하도록, 임의의 이용가능한 고리 정점에서 고리에 대한 그 치환기의 부착을 나타내는 것을 의미한다.

[0046] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 부가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₄ 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0047] 용어 "아릴"은 하나의 고리 또는 함께 융합된 두 개 또는 세 개의 고리를 함유하고, 일부 구체예에서 6개 내지 14개(즉, C₆₋₁₄ 아릴), 또는 6개 내지 10개(즉, C₆₋₁₀ 아릴), 또는 6개(즉, C₆ 아릴)의 탄소 원자를 갖는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 나프틸 및 안트라세닐을 포함한다. 일부 구체예에서, 아릴기는 페닐이다.




[0048] 용어 "헤테로아릴"은 일부 구체예에서 5 내지 14개(즉, 5- 내지 14-원 헤테로아릴), 또는 5 내지 10개(즉, 5- 내지 10-원 헤테로아릴), 또는 5 내지 6개(즉, 5- 내지 6-원 헤테로아릴)의 구성원(즉, 고리 정점)을 갖고 질소(N), 산소(O), 황(S)으로부터 선택된 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1 내지 3개, 1 내지 2개 또는 1개의 헤테로원자를 함유하는 단환식 또는 융합된 이환식 방향족 기(또는 고리)를 지칭한다. 일부 구체예에서, 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고(예를 들어, N-산화물(N⁺-O⁻), 설펡사이드(S=O), 또는 설펡(S(=O)₂)), 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 화학적으로 허용가능한 경우, 헤테로아릴기는 헤테로아릴기의 탄소 원자나 헤테로원자를

통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴기의 비-제한적 예로는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티아크솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등이 포함된다. 헤테로아릴이 치환될 때, 그 치환기는 화학적으로 허용가능한 경우 고리 탄소 원자 또는 고리 헤테로원자를 통해 헤테로아릴에 연결된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 함유하는 단환식 5- 내지 6-원 헤테로아릴 모이어티이고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화된다(예를 들어, 피리디닐, 피리디닐 N-옥사이드, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아졸릴).

[0049] 본 개시내용의 화합물은 그 중성 형태로 존재하거나 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 다형체 또는 이의 용매화물로 존재할 수 있고, 결정 형태, 비결정 형태 또는 이의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0050] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본원에 기술된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 의존하여 상대적으로 무독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하거나 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 무기 염기에서 유래된 염의 예에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 페릭(ferric), 페로스(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망가닉(manganic), 망가노스(manganous), 칼륨, 나트륨, 아연 등이 포함된다. 약학적으로 허용가능한 유기 염기에서 유래된 염에는 치환된 아민, 환형 아민, 자연적으로-발생하는 아민 등을 포함한 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등이 포함된다. 본 개시내용의 화합물이 상대적으로 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하거나 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산 또는 인산 등과 같은 무기산에서 유래된 것들, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설포산 등과 같은 상대적으로 무독성 유기산에서 유래된 염이 포함된다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 포함된다(예를 들어, Berge, S.M., 등, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 참조). 본 개시내용의 특정 화합물은 화합물을 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 허용하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0051] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상의 방식으로 모 화합물을 단리하여 재생할 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정 물리적 특성에서 다양한 염 형태와 다르지만, 그 외에는 본 개시내용의 목적을 위해 염은 화합물의 모 형태와 동등하다.

[0052] 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 화합물의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체 및 아트로프이성질체)를 고려한다. 예를 들어, 본 개시내용의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(키랄 중심)를 보유하거나 단일 결합에 대한 방해 회전을 갖는다; 그의 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 아트로프이성질체(예를 들어, R_a, S_a, P 및 M 이성질체)는 모두 본 개시내용의 범주 내에 포함되도록 의도된다. 입체이성질체 형태는 절대 입체화학의 관점에서 (R) 또는 (S)로 정의될 수 있고/있거나 대시 및/또는 쉼기 모양을 사용하여 묘사될 수 있다. 입체화학적 묘사(예를 들어, 대시, , 및/또는 쉼기 모양,  사용)가 화학 구조에 표시되거나 입체화학적 할당(예를 들어, (R) 및 (S) 표기법 사용)이 화학 이름에 만들어지는 경우, 묘사된 이성질체가 존재하고 하나 이상의 다른 이성질체(들)(예를 들어, 존재하는 경우, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 실질적으로 없음을 나타내는 것을 의미한다. 다른 이성질체(들)가 "실질적으로 없음"은 표시된 이성질체와 다른 이성질체(들)의 비율이 적어도 70/30, 더 바람직하게는 80/20, 90/10 또는 95/5 이상임을 나타낸다. 일부 구체예에서, 표시된 이성질체는 적어도 99%의 양으로 존재한다. 실선()으로 묘사된 비대칭 탄소에 대한 화학 결합은 그 탄소 원자에서 가능한 모든 입체이성질체(예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 혼합물 등)가 포함

됨을 나타낸다. 이러한 경우 화합물은 라세미체 혼합물, 스칼레미 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0053] 본 개시내용의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 비자연적인 비율의 동위원소는 자연에서 발견되는 양에서 문제의 원자의 100%로 구성된 양까지의 범위로 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소 또는 중수소(^2H) 또는 탄소-13(^{13}C)과 같은 비-방사성 동위원소를 통합할 수 있다. 이러한 동위원소 변형은 본원의 다른 곳에서 기술된 것에 대한 추가 유용성을 제공할 수 있다. 예로서, 개시내용의 화합물의 동위원소 변형은 진단 및/또는 영상 시약 또는 세포독성/방사성독성 치료제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 유용성을 찾을 수 있다. 부가적으로, 개시내용의 화합물의 동위원소 변형은 치료 동안 증강된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 약동학적 및 약력학적 특성을 변경할 수 있다. 방사성이든 아니든 본 개시내용의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 개시내용의 범주 내에 포함되도록 의도된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 하나 이상의 중수소 원자를 특징으로 한다.

[0054] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비-인간 동물(예를 들어, 포유류)을 지칭하는 데 상호교환적으로 사용된다.

[0055] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 용어가 적용되는 질환, 장애 또는 병태 또는 이와 연관된 증상 중 적어도 하나를 일시적으로 또는 영구적으로 제거, 감소, 억제, 완화, 개선 또는 악화를 예방하는 작용의 과정을 지칭한다. 치료에는 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 활성 질환 억제(예를 들어, 질환, 장애 또는 병태 또는 이와 연관된 임상 증상의 발달 또는 추가 발달 중단), 질환 진행의 지연 또는 감속, 삶의 질 개선 및/또는 치료를 받지 않을 경우 예상 생존율과 비교하거나 특정 질환에 대한 개시된 표준 치유 요법과 비교한 대상체의 생존 연장이 포함된다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "치료를 필요로 하는"은 대상체에게 치료가 필요하거나 치료로부터 이익을 얻을 것이라는 의사 또는 유사한 전문가에 의해 이루어진 판단을 지칭한다. 이 판단은 의사의 전문 영역에 속하는 다양한 요인을 기반으로 이루어지며, 여기에는 질환, 장애 또는 병태의 긍정적인 진단이 포함될 수 있다.

[0057] 용어 "예방하다", "예방하는", "예방", "예방법" 등은 일반적으로 특정 질환, 장애 또는 병태를 갖기 쉬운 대상체의 맥락에서, (예를 들어, 임상적 증상이 없는 것으로 결정된 바와 같이) 질환, 장애, 병태 등을 발병할 대상체의 위험을 일시적으로 또는 영구적으로 예방, 억제, 저해 또는 감소시키거나, 그 발현을 지연시키기 위한 방식으로 (예를 들어, 질환, 장애, 병태 또는 그 증상의 발현 이전에) 시작된 작용의 과정을 지칭한다. 특정한 경우에, 용어는 또한 질환, 장애 또는 병태의 진행을 늦추거나 또는 해롭거나 그렇지 않으면 바람직하지 않은 상태로 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 예방은 또한 대상체가 질환, 장애, 병태 또는 이들과 연관된 증상에 대한 치료를 받은 후에 그 질환, 장애, 병태 또는 증상의 재발을 방지하기 위해 대상체에서 시작된 작용의 과정을 지칭한다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "예방을 필요로 하는"은 대상체가 예방적 치유를 필요로 하거나 이로부터 이익을 얻을 것이라는 의사 또는 다른 간병인에 의해 이루어진 판단을 지칭한다. 이 판단은 의사 또는 간병인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 요인을 기반으로 이루어진다.

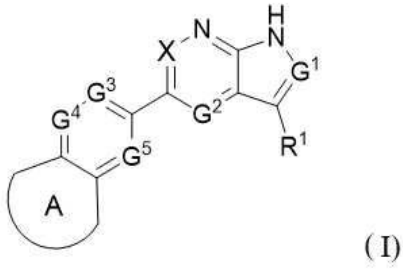
[0059] "실질적으로 순수함"은 성분(예를 들어, 본 개시내용에 따른 화합물)이 조성물의 총 함량의 약 50% 초과, 전형적으로 총 함량의 약 60% 초과를 구성함을 나타낸다. 보다 전형적으로 "실질적으로 순수함"은 총 조성물의 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90% 이상이 관심 성분인 조성물을 지칭한다. 일부 경우에, 관심 성분이 조성물의 총 함량의 약 90% 초과 또는 약 95% 초과를 구성한다.

[0060] 선택적인 화합물은 특정 장애의 치료에 특히 유용할 수 있거나 바람직하지 않은 부작용의 감소된 가능성을 제공할 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 화합물은 다른 티로신 키나제에 비해 선택적이다. 구체적인 예는 TYR03 및 MER을 포함한다. 선택성은 예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 AXL에 대한 억제를 본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 다른 단백질에 대한 억제와 비교하여 결정할 수 있다. 한 구체예에서, AXL의 선택적 억제는 다른 키나제(예를 들어, TYR03 및/또는 MER)의 억제보다 적어도 100배, 500배, 또는 100배, 또는 75배, 또는 50배, 또는 40배, 또는 30배, 또는 25배, 또는 20배 더 크다.

[0061] 본원에 제공된 화합물은 예를 들어 CYP에 대한 억제, 생물학적 이용가능성 및/또는 인간 Ether-a-go-go 관련 유전자(hERG) 칼륨 채널 억제를 포함한 유리한 약동학적 프로파일을 가질 수 있다.

[0062] 개시내용의 화합물

[0063] 일부 양태에서, 식 (I)로 표시되는 화합물



[0064]

[0065] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되며, 여기서

[0066] X는 CR⁵ 또는 N이고;

[0067] G¹은 N 또는 CR^{G1}이고;

[0068] G²는 CR^{G2} 또는 N이고;

[0069] G³은 CR^{G3} 또는 N이고;

[0070] G⁴는 CR^{G4} 또는 N이고;

[0071] G⁵는 CR^{G5} 또는 N이고;

[0072] R^{G1}은 H, C₁₋₃ 알킬, 할로젠, C₁₋₃ 할로알킬, 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0073] 각각의 R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} 및 R^{G5}는 H, 할로, CN, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -O-C₁₋₃ 알킬, -O-C₁₋₃ 할로알킬, -NR^aR^b, 및 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0074] A는 사이클로헥탄, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 아제판, 1,4-옥사제판, 1,4-디아제판, 옥세판, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 비사이클로[4.2.1]노난, 비사이클로[4.1.1]옥탄, 스피로[4.6]운데칸, 1-아자스피로[4.6]운데칸, 및 사이클로옥탄으로 구성된 군으로부터 선택된 융합된 고리이며, 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환되고, 질소 원자에 인접한 탄소 원자 상에 있는 0 또는 1개의 옥소(=O)로 추가로 치환되고;

[0075] R^{1a}는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 하나의 R^{1a} 및 0-3개의 R³으로 치환되고;

[0076] R^{1a}는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 0-4개의 R⁴로 치환되고;

[0077] 각각의 R²는 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 알케닐, C₃₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₁₋₇ 알킬, -Y¹-O-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -C(O)-C₁₋₇ 알킬, -C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -C(O)NR^aR^b, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -NR^a-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -C(O)-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -X¹-5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 -O-X¹-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터

독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0078] 각각의 R³은 할로젠, CN, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₃₋₇ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 할로하이드록시알킬, -O-C₁₋₇ 알킬, -O-C₁₋₆ 할로알킬, -NR^aR^b, -C(O)-NR^aR^b, -S(O)₂-NR^aR^b, -S(O)(NH)-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, 및 -S(O)₂-C₁₋₇ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0079] 각각의 R⁴는 C₁₋₇ 알킬, 할로, C₁₋₇ 할로알킬, -O-C₁₋₇ 알킬, -O-C₁₋₇ 할로알킬, CN, -C₁₋₇ 알킬렌-CN, 하이드록시, C₁₋₇ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₁₋₇ 알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-NR^aR^b, -NR^a-S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, 및 -NR^a-S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

[0080] 대안적으로, 동일한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기는 조합하여 옥소(=O)를 형성하거나; 또는

[0081] 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기는 조합하여 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

[0082] R⁵는 H, C₁₋₄ 알킬, 및 -NH₂로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0083] 각각의 X¹은 C₁₋₇ 알킬렌 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬렌이고;

[0084] 각각의 Y¹은 C₂₋₇ 알킬렌 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬렌이고;

[0085] 각각의 R^a 및 R^b는 H, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 사이클로알킬은 -O-C₁₋₃ 알킬로 임의적으로 치환되거나; 또는

[0086] R^a 및 R^b는 이들이 부착된 질소와 함께 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0-2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 0-3개의 기로 치환되고, 각 기는 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 X¹-O-C₁₋₃ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 고리 정점 상의 두 기가 조합하여 옥소(=O)를 형성한다.

[0087] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G¹이 N 또는 CR^{G1}이고, R^{G1}은 H인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G¹이 N인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G¹이 CR^{G1}이고, R^{G1}은 H인 화합물이다.

[0088] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G²가 CR^{G2}이고, R^{G2}는 H 또는 F인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G²가 CR^{G2}이고, R^{G2}는 H인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의

약학적으로 허용가능한 염은, 수화물 또는 이의 용매화물은 G^2 가 N인 화합물이다.

[0089] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G^3 가 N 또는 CR^{G^3} 이고 R^{G^3} 가 H 또는 CH_3 인 화합물이다.

[0090] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G^4 가 N 또는 CR^{G^4} 이고 R^{G^4} 가 H인 화합물이다.

[0091] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G^5 가 N 또는 CR^{G^5} 이고 R^{G^5} 가 H인 화합물이다.

[0092] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G^1 이 N이고 G^2 가 CR^{G^2} 이고 R^{G^2} 가 H인 화합물이다.

[0093] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G^3 가 CR^{G^3} 이고 R^{G^3} 가 H인 화합물이다.

[0094] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G^4 가 CR^{G^4} 이고 R^{G^4} 가 H인 화합물이다.

[0095] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 G^5 가 CR^{G^5} 이고 R^{G^5} 가 H인 화합물이다.

[0096] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 X가 N 또는 CR^5 이고 R^5 가 H인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 X가 CR^5 이고 R^5 가 H인 화합물이다.

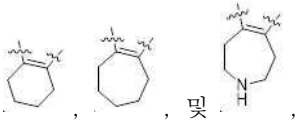
[0097] A와 관련하여, 상기에 도시된 식으로부터 A가 G^3 , G^4 및 G^5 를 포함하는 방향족 고리에 융합되고 A의 존재가 G^3 , G^4 및 G^5 를 포함하는 방향족 고리의 방향족성을 파괴하지 않는다는 것이 이해된다. 구체적으로, 두 고리를 함께 융합하는 고리 정점은 sp^2 혼성화된 탄소 원자이다. 따라서, 각각의 이들 고리 정점은 방향족 고리의 공액 파이 시스템에 참여하는 p 오비탈을 갖는다. 따라서 상기에 도시된 바와 같은 식으로부터 A 모이어티는 분자의 나머지 부분에 대한 융합 지점에서 불포화의 지점을 갖는다는 것이 이해된다. 예를 들어, A에서 사이클로펜탄은 사이클로펜텐을 지칭하며, 여기서 이중 결합은 전체에 걸쳐 추가로 예시되고 자세히 설명된 바와 같이 화합물의 나머지 부분에 융합하는 두 탄소 원자 사이에 있다.

[0098] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물이며



[0100] 그 각각은 1 내지 4개의 R^2 로 치환된다.

[0101] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물이며



[0102]

[0103] 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환된다.

[0104] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음 식을 갖는 화합물이며



[0105]

[0106] 이는 1 내지 4개의 R²로 치환된다.

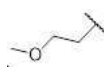

[0107] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음 식을 갖는 화합물이며



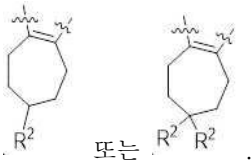
[0108]

[0109] 여기서 A는 1 내지 4개의 R²로 치환된다.

[0110] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 -C₂₋₇ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬 및 C₃₋₇ 사이클로알킬로부터 선택된 적어도 하나의 R²로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서,

식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가  및  로부터 선택된 적어도 하나의 R²로 치환된 화합물이다.

[0111] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음 식을 갖는 화합물이다:



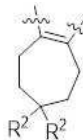
[0112]

[0113] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음 식을 갖는 화합물이다:



[0114]

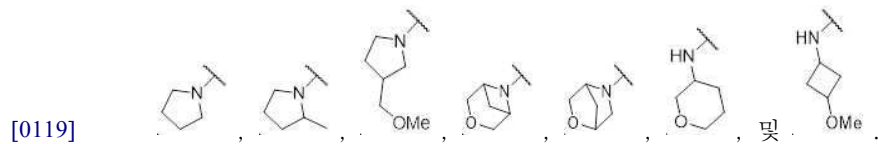
[0115] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음 식을 갖는 화합물이다:



[0116]

[0117] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각각의 R²가 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 알케닐, C₃₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₁₋₇ 알킬, -Y¹-O-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -C(O)-C₁₋₇ 알킬, -C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -C(O)NR^aR^b, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -NR^a-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -C(O)-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -X¹-5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 -O-X¹-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -NR^a-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -C(O)-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -X¹-5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 -O-X¹-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 여기서 각각의 상기 C₃₋₇ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₃₋₇ 사이클로알킬, -C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -NR^a-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -C(O)-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -X¹-5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 -O-X¹-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R²가 -NR^aR^b인 화합물이다.

[0118] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 하나의 R²가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이다



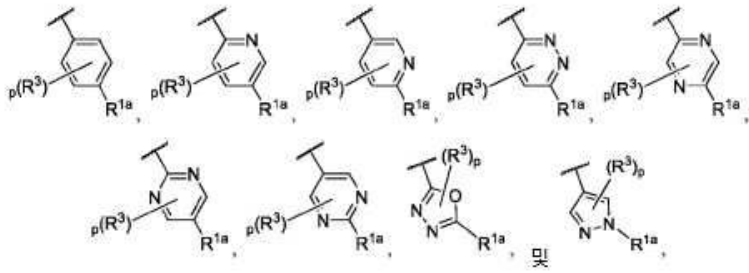
[0120] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 하나의 R²가 다음인 화합물이다



[0122] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R¹이 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴 및 피라졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, R¹이 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R³로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R¹이 페닐, 피리딜, 피리다지닐 및 피라졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, R¹이 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R³로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R¹이 피리미디닐, 피라지닐 및 옥사디아졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, R¹이 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R³로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R¹이 페닐 또는 피리딜이고, R¹이 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R³로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R¹이 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R³로 치환된 피리딜인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R¹이 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R³로 치환된 페닐인 화합물이다.

[0123] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R¹이 다음으로

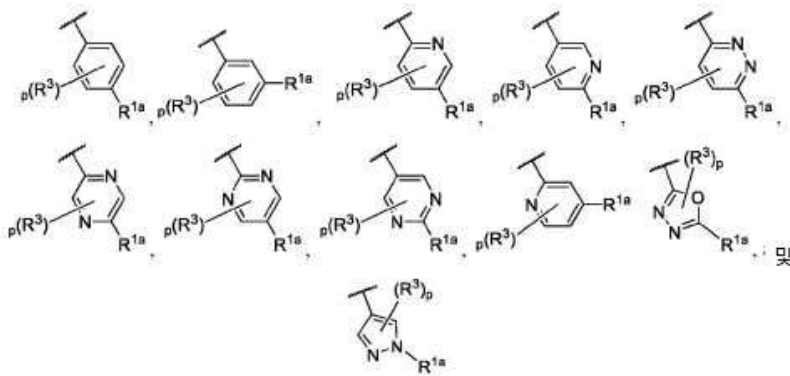
구성된 군으로부터 선택되는 화합물이며



[0124]

[0125] 여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

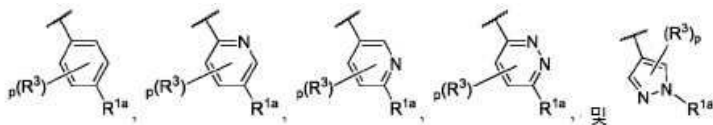
[0126] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이며



[0127]

[0128] 여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

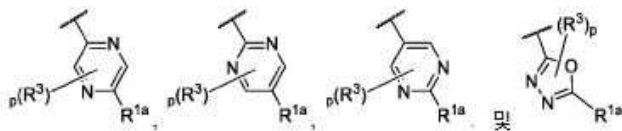
[0129] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이며



[0130]

[0131] 여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

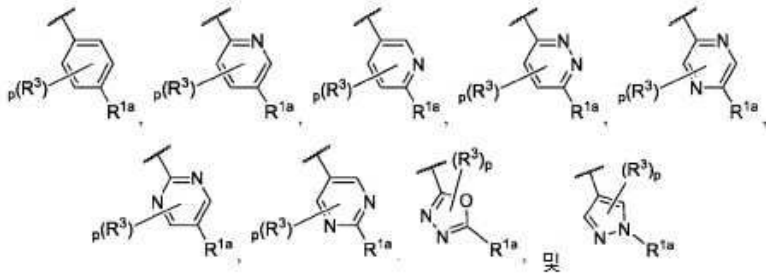
[0132] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이며



[0133]

[0134] 여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

[0135] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이며

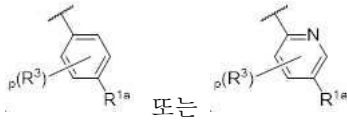


[0136]

[0137] 여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

[0138] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 다음인 화합물이며

[0139]

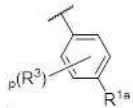


[0140]

여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

[0141] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 다음인 화합물이며

[0142]

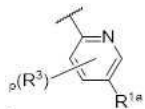


[0143]

여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

[0144] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 다음인 화합물이며

[0145]



[0146]

여기서 하첨자 p는 0 또는 1이다.

[0147] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 0개의 R^3 기로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^1 이 1개의 R^3 기로 치환된 화합물이다.

[0148] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R^3 가 존재하는 경우 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 할로하이드록시알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-S(O)_2-NR^aR^b$, $-S(O)(NH)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, 및 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물이다.

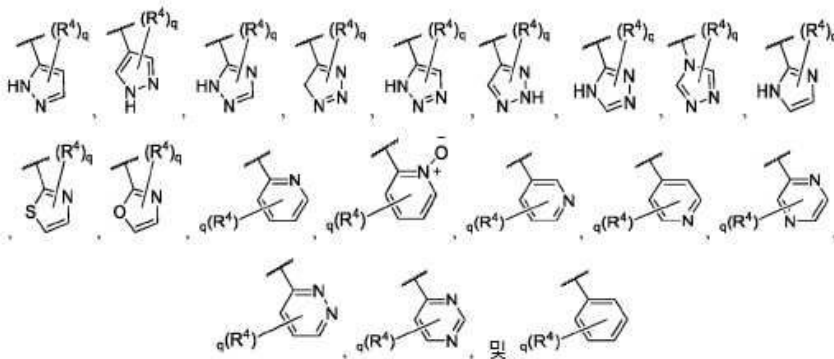
[0149] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R^3 가 존재하는 경우 할로젠, C_{1-4} 알킬 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물이다.

[0150] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R^3 가 존재하는 경우 클로로, 플루오로, 메틸 및 메톡시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물이다.

[0151] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R³가 존재하는 경우 플루오로, 메틸 및 메톡시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물이다.

[0152] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리딜 N-옥사이드 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되고, R^{1a}가 0-3개의 R⁴로 치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되고, R^{1a}가 0-3개의 R⁴로 치환된 화합물이다.

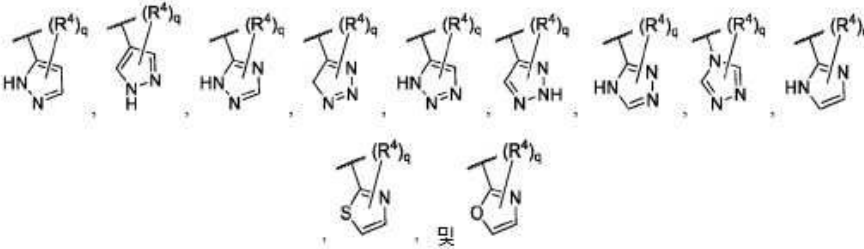
[0153] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



[0154]

[0155] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

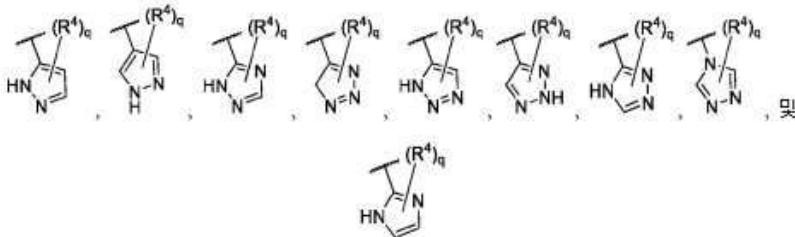
[0156] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



[0157]

[0158] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

[0159] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며

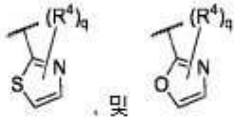


[0160]

[0161] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

[0162] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로

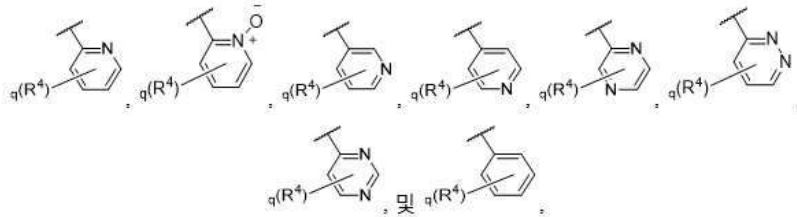
로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



[0163]

[0164] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

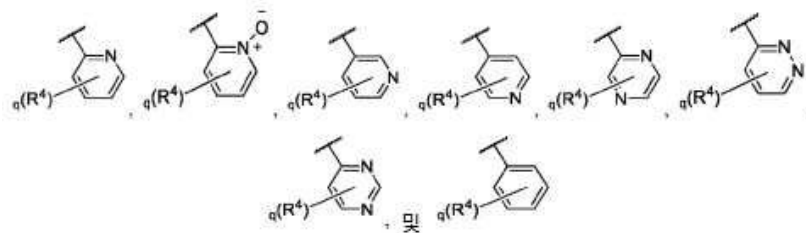
[0165] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



[0166]

[0167] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

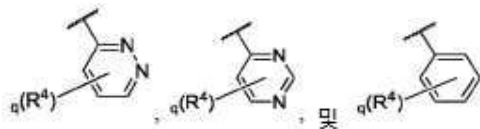
[0168] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



[0169]

[0170] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

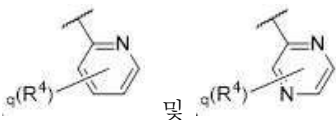
[0171] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



[0172]

[0173] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

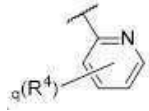
[0174] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



[0175]

[0176] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

[0177] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a}가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



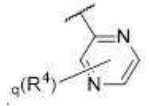
[0178]

[0179]

여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

[0180]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a} 가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



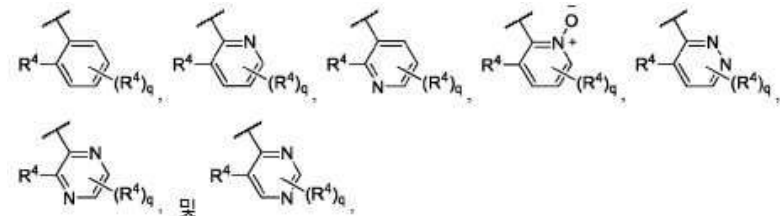
[0181]

[0182]

여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

[0183]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a} 가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이며



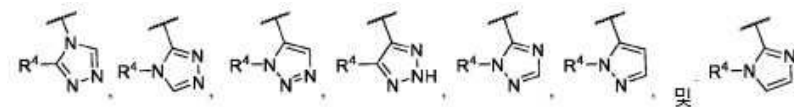
[0184]

[0185]

여기서 q는 0 또는 1이다.

[0186]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a} 가 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이며



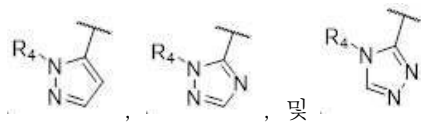
[0187]

[0188]

그 각각은 임의적으로 하나의 추가 R^4 로 치환된다.

[0189]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a} 가 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이다.



[0190]

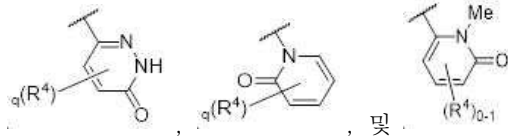
[0191]

일부 구체예에서, R^{1a} 의 헤테로아릴 모이어티는 Huckel의 규칙을 따르는 하나 이상의 옥소 치환기로 치환된 기를 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a} 의 헤테로아릴 기가, 조합하여 옥소(=O)를 형성하는 동일한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기를 포함하는 화합물이다. 예시적인 기는 피리다지노닐 및 피리디노닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은, 조합하여 옥소(=O)를 형성하는 동일한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기와 함께 R^{1a} 가 피리다지노닐 및 피리디노닐로 구성된 군로부터 선택된 헤테로아릴 모이어티를 형성하며, R^{1a} 는 0-2개의 추가 R^4 기로 치환된 화합물이다.

[0192]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R^{1a} 가 2-4개의

R⁴ 모이어티를 포함하고, 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물이며



[0193]

[0194]

[0195]

여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2이다.

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 R⁴가 C₁₋₇ 알킬, 할로, C₁₋₇ 할로알킬, -O-C₁₋₇ 알킬, -O-C₁₋₇ 할로알킬, CN, -C₁₋₇ 알킬렌-CN, 하이드록시, C₁₋₇ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₁₋₇ 알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-NR^aR^b, -NR^a-S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, 및 -NR^a-S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -O-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), 및 -5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된 화합물이다.

[0196]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, 할로, C₁₋₄ 할로알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 할로알킬, CN, -C₁₋₄ 알킬렌-CN, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, 및 -S(O)₂-NR^aR^b로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되거나; 또는 대안적으로 동일한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기는 조합하여 옥소(=O)를 형성하는 화합물이다.

[0197]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, 할로, C₁₋₄ 할로알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 할로알킬, CN, -C₁₋₄ 알킬렌-CN, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, 및 -S(O)₂-NR^aR^b로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되거나; 또는 대안적으로 동일한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기는 조합하여 옥소(=O)를 형성하는 화합물이다.

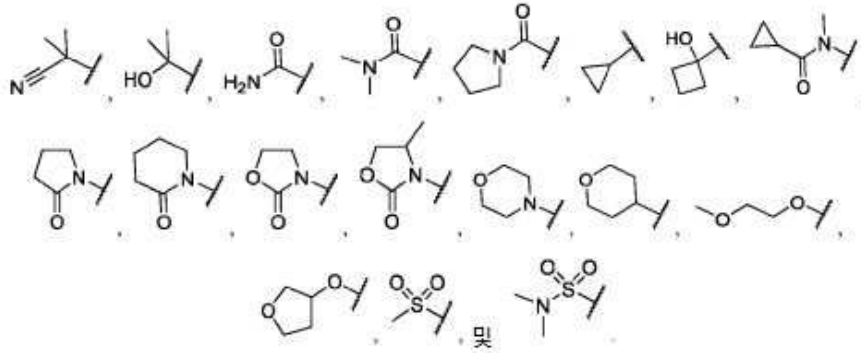
[0198]

일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, 할로, C₁₋₄ 할로알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 할로알킬, CN, -C₁₋₄ 알킬렌-CN, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), -S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, -S(O)₂-NR^aR^b로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된 화합물이다.

물이다.

[0199] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, 할로, C₁₋₄ 할로알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 할로알킬, CN, -C₁₋₄ 알킬렌-CN, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, -S(O)₂-NR^aR^b로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된 화합물이다.

[0200] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, CN, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,

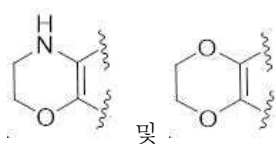


[0201] ...
 [0202] 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물이다.

[0203] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 독립적으로 메틸인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 독립적으로 에틸인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 독립적으로 플루오로인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 독립적으로 클로로인 화합물이다. 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 각 R⁴가 존재하는 경우 독립적으로 CN인 화합물이다.

[0204] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기가 조합하여 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된 화합물이다.

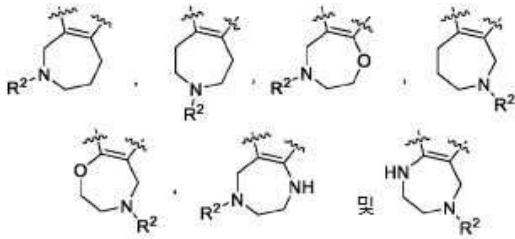
[0205] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기가 조합하여 다음로부터 선택된 헤테로사이클로알킬을 형성하며:



[0206] ... 및 ...
 [0207] 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로

치환된 화합물이다. 일부 구체예에서, 히테로사이클로알킬은 하나의 C₁₋₄ 알킬로 치환된다.

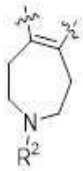
[0208] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물이며:



[0209]

[0210] 그 각각은 추가로 0 내지 2개의 독립적으로 선택된 R² 기로 치환된다.

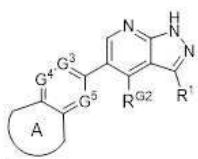
[0211] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 A가 다음 식을 갖는 화합물이다:



[0212]

[0213] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 질소에 부착된 R²가 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₁₋₄ 알킬, -Y¹-O-C₃₋₇ 사이클로알킬, -C(O)-C₁₋₇ 알킬, -C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, 5- 내지 8-원 히테로사이클로알킬, -C(O)-(5- 내지 8-원 히테로사이클로알킬) 및 -X¹-(5- 내지 8-원 히테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터 선택되고, 히테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 히테로원자 고리 정점을 가지고, 사이클로알킬 및 히테로사이클로알킬은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환된 화합물이다.

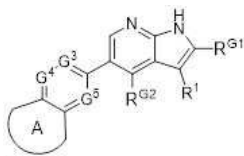
[0214] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ia)를 갖는 화합물이다:



(Ia).

[0215]

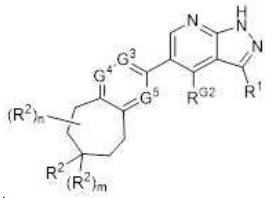
[0216] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ia1)을 갖는 화합물이다:



(Ia1).

[0217]

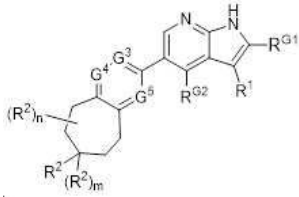
[0218] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ib)를 갖는 화합물이며:



[0219] (Ib)

[0220] 여기서, 하첨자 m은 0 또는 1이고; n은 0, 1 또는 2이고, 각 R²는 동일하거나 상이할 수 있다.

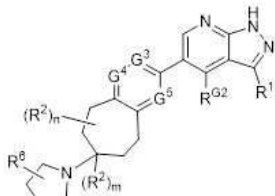
[0221] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ib1)을 갖는 화합물이며:



[0222] (Ib1)

[0223] 여기서, 하첨자 m은 0 또는 1이고; 그리고 n은 0, 1 또는 2이고, 각 R²는 동일하거나 상이할 수 있다.

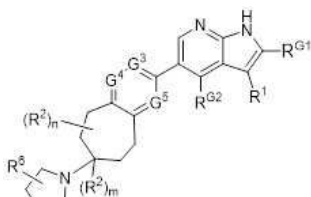
[0224] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ic)를 갖는 화합물이며:



[0225] (Ic)

[0226] 여기서 R⁶은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 옥소 및 OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

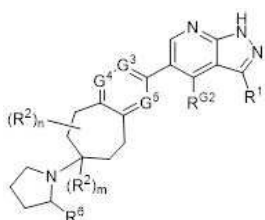
[0227] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ic1)을 갖는 화합물이며:



[0228] (Ic1)

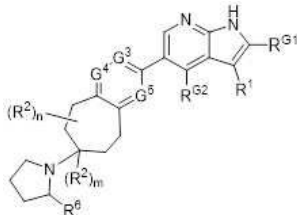
[0229] 여기서 R⁶은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 옥소 및 OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0230] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Id)를 갖는 화합물이다:



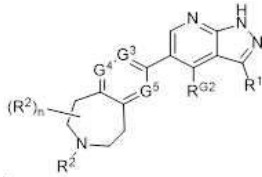
[0231] (Id).

[0232] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Id1)을 갖는 화합물이다:



[0233] (Id1).

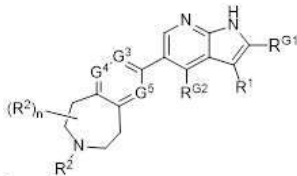
[0234] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ie)를 갖는 화합물이며:



[0235] (Ie)

[0236] 여기서 하첨자 n은 0, 1 또는 2이고, 각 R²는 동일하거나 상이할 수 있다.

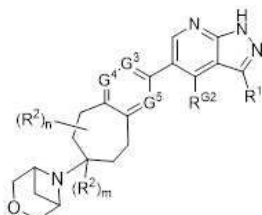
[0237] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (Ie1)을 갖는 화합물이며:



[0238] (Ie1)

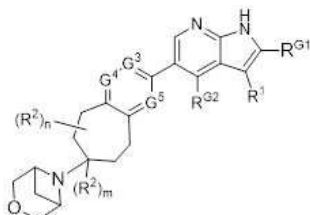
[0239] 여기서 하첨자 n은 0, 1 또는 2이고, 각 R²는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0240] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (If)를 갖는 화합물이다:



[0241] (If).

[0242] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (If1)을 갖는 화합물이다:



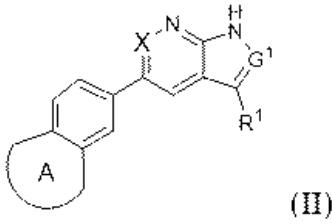
[0243] (If1).

[0244] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 m이 0인 화합물이다.

[0245] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 n이 0인 화합물이다.

물이다.

[0246] 일부 구체예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 식 (II)를 갖는 화합물



- [0247] .
- [0248] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며, 여기서
- [0249] X는 CH 또는 N이고;
- [0250] G¹은 N 또는 CH이고;
- [0251] A는 사이클로헥탄, 사이클로헥산, 및 아제판으로 구성된 군으로부터 선택된 융합된 고리이며, 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환되고;
- [0252] R¹은 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 하나의 R^{1a} 및 0-3개의 R³으로 치환되고;
- [0253] R^{1a}는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 0-4개의 R⁴로 치환되고;
- [0254] 각각의 R²는 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₁₋₇ 알킬, -NR^aR^b, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 -NR^a- (5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 및 -O-C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;
- [0255] 각각의 R³는 할로, C₁₋₇ 알킬, 및 -O-C₁₋₇ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0256] 각각의 R⁴는 C₁₋₇ 알킬, 할로, C₁₋₇ 할로알킬, -O-C₁₋₇ 알킬, -O-C₁₋₇ 할로알킬, CN, -C₁₋₇ 알킬렌-CN, C₁₋₇ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, 및 -S(O)₂-NR^aR^b로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0257] 대안적으로, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기는 조합하여 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 0 내지 2개의 C₁₋₄ 알킬로 치환되고;
- [0258] 각각의 X¹은 C₁₋₇ 알킬렌이고;
- [0259] 각각의 Y¹은 C₂₋₇ 알킬렌이고;

[0260] 각각의 R^a 및 R^b는 H, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 사이클로알킬은 -O-C₁₋₃ 알킬로 임의적으로 치환되거나; 또는

[0261] R^a 및 R^b는 이들이 부착된 질소와 함께 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0-2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 0-3개의 기로 치환되고, 각 기는 C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 X¹-O-C₁₋₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 고리 정점 상의 두 기가 조합하여 옥소(=O)를 형성한다.

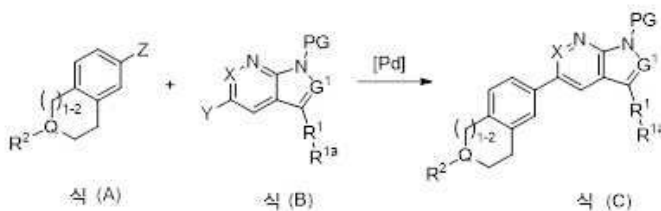
[0262] 일부 선택된 구체예에서, 실시예에 기술된 임의의 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다. 일부 구체예에서, 실시예에 기술된 임의의 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다. 추가 구체예에서, 실시예에 기술된 임의의 하나의 화합물이 제공된다.

[0263] **개시내용의 화합물을 제조하는 공정**

[0264] 일부 양태에서, 본 개시내용은 AXL의 활성을 억제하는 화합물을 제조하는 방법에 대한 것이다.

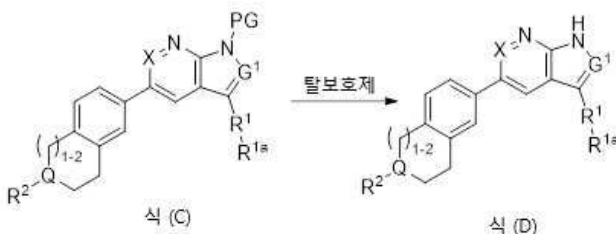
[0265] 일부 구체예에서, 본 개시내용은 다음을 포함하는 방법에 대한 것이다.

[0266] a) 제1 팔라듐 촉매의 존재에서 식 (A)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 접촉시켜 식 (C)의 화합물을 형성하는 것:



[0267] ; 및

[0268] b) 식 (C)의 화합물을 탈보호제와 접촉시켜 식 (D)의 화합물을 형성하는 것:

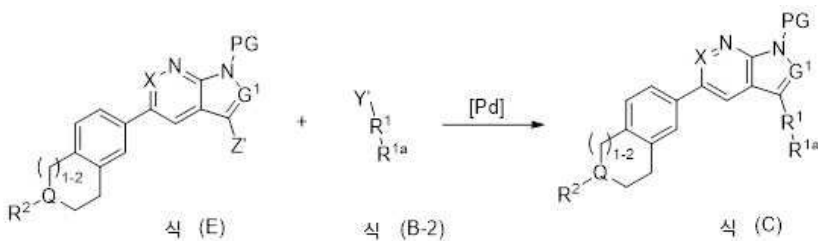


[0269] ;

[0270] 여기서 X, G¹, R¹, R^{1a}, 및 R²는 본원에서 정의한 바와 같고; Q는 N, CH 또는 CR²이고; PG는 보호기이고; 그리고 Y와 Z 중 하나는 Cl, Br, I 또는 OTf이고 다른 하나는 보로네이트 에스테르이다.

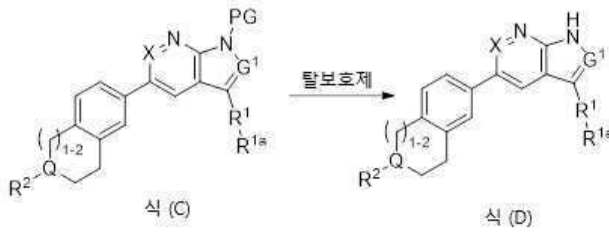
[0271] 다른 구체예에서, 본 개시내용은 다음을 포함하는 방법에 대한 것이다:

[0272] a) 제1 팔라듐 촉매의 존재에서 식 (E)의 화합물을 식 (B-2)의 화합물과 접촉시켜 식 (C)의 화합물을 형성하는 것:



[0273] ; 및

[0274] b) 식 (C)의 화합물을 탈보호제와 접촉시켜 식 (D)의 화합물을 형성하는 것:



[0275] 식 (C) ;

[0276] 여기서 X, G¹, R¹, R^{1a}, 및 R²는 본원에서 정의한 바와 같고; Q는 N, CH 또는 CR²이고; PG는 보호기이고; 그리고 Y'와 Z' 중 하나는 Cl, Br, I 또는 OTf이고 다른 하나는 보로네이트 에스테르이다.

[0277] 임의의 적합한 보로네이트 에스테르를 이용할 수 있다. 예시적인 보로네이트 에스테르에는 피나콜보란(Bpin), 카테콜보란, N-메틸이미노디아세트산 보로네이트(MIDA 보로네이트)가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 보로네이트 에스테르는 식 -B(OR^x)₂를 갖는 모이어티이며, 여기서 각 R^x는 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, 2개의 -OR^x 기가 그들이 부착된 보론 원자와 함께 취해져 피나콜 보란(Bpin)을 형성한다. 한 구체예에서, 보로네이트 에스테르는 Bpin이다.

[0278] 용어 "보호기"는 기능성 모이어티의 특성을 가리거나 변형하는 화합물의 모이어티를 지칭한다. 보호기는 기능성 모이어티를 그 원래 상태로 복원하기 위해 제거될 수 있다. 화학적 보호기와 보호/탈보호에 대한 전략은 당업계에서 잘 알려져 있다. 또한, 문헌[*Protective Groups in Organic Chemistry*, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006]을 참조한다. 보호기는 종종 특정 기능성 모이어티의 반응성을 가리고, 원하는 화학 반응의 효율성을 보조하는 데 이용되어, 즉 화학 결합을 질서 있고 계획된 양식으로 만들고 끊는다. 예를 들어, 질소 보호기는, 예를 들어, 중간 단계 동안 아민이나 질소 함유 헤테로아렌을 미반응성으로 하도록, 질소 원자를 가리는 데 유용한 보호기를 지칭한다. 예시적인 질소 보호기로는 알릴옥시카르보닐(Alloc), 벤조일카르보닐(Cbz), 벤질(Bz), 알릴(All), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐(Teoc), 트리틸(Tr), 테트라하이드로피라닐 에테르(THP), 및 설포닐(예를 들어, 메실(Ms), 토실(Ts), 노실(Ns), 트리플릴(Tf), 및 페닐 설포닐(-S(O)₂Ph)) 기가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 보호기는 페닐 설포닐(-S(O)₂Ph), 토실(Ts), 트리틸(Tr), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM), 또는 테트라하이드로피라닐 에테르(THP)이다.

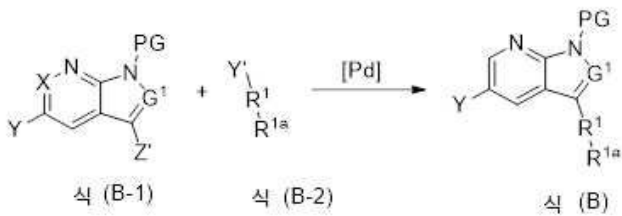
[0279] "탈보호제"는 보호기를 제거할 수 있는 화학 반응물이다. 사용되는 탈보호제는 예를 들어, 제거될 보호기의 정체성 및 분자에 존재하는 다른 작용기의 반응성에 의존한다. 전형적인 탈보호제에는 환원제, 산화제, 산, 루이스 산, 염기, 불소 시약 및 효소가 포함된다. 일반적으로, 에테르 보호기는 산성 조건 하에서 제거할 수 있다; 알킬 보호기는 환원 조건 하에서 또는 루이스 산으로 처리에 의해 제거할 수 있다; 트리틸 보호기는 산성 조건 하에서 또는 루이스 산으로 처리에 의해 제거할 수 있다; 아실 보호기는 환원 조건 하에서, 염기성 조건 하에서 또는 효소로 처리에 의해 제거할 수 있다; 그리고 벤질 보호기는 환원 조건 하에서 또는 루이스 산으로 처리에 의해 제거할 수 있다. 예시적인 환원제로는 수소, 금속 수소화물(예를 들어, 디이소부틸알루미늄 수소화물(DIBAL) 및 리튬 알루미늄 수소화물(LAH)) 또는 보로하이드라이드(예를 들어, 나트륨 보로하이드라이드)가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 염기로는 암모니아, 메틸아민, 나트륨 메톡사이드, 금속 수산화물(예를 들어, LiOH, NaOH 및 KOH) 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 산으로는 HCl, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설포산 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 루이스 산으로는 ZnCl₂, ZnBr₂, TiCl₄, BF₃, 트리메틸실릴 요오드화물(TMSI) 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 산화제로는 디시아노디클로로퀴논(DDQ), 트리에틸렌디아민(DABCO), 폴리(4-비닐피리디늄 트리브로마이드), 과산화수소 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 효소로는 에스테르 가수분해효소 또는 리파제가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0280] 일부 구체예에서, 보호기는 -S(O)₂Ph 또는 토실(Ts)이고, 탈보호제는 염기(예를 들어, NaOH)이다. 다른 구체예에서, 보호기는 테트라하이드로피라닐 에테르(THP), 트리틸(Tr) 또는 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM)이고, 탈보호제는 산(예를 들어, 트리플루오로아세트산)이다. 일부 구체예에서, 탈보호제는 더욱이 실란(예를 들어, 트리에틸실란 또는 트리메틸실란) 또는 아민(예를 들어, NH₃ 또는 N,N-디메틸에틸렌디아민)을 포함한다.

[0281] 임의의 적합한 팔라듐 촉매가 식 (C)의 화합물의 제조에 활용될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 팔라듐 촉매에는 [1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(PdCl₂(dppf)), 팔라듐(II) 아세테이트(Pd(OAc)₂), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(Pd(PPh₃)₄), 디클로로(1,5-사이클로옥타디엔)팔라듐(II)((COD)PdCl₂), 비스[1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐(0)(Pd(dppe)₂), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드((PPh₃)₂PdCl₂), (2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(SPhos Pd G3), (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(XPhos Pd G3), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃) 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 한 구체예에서, 팔라듐 촉매는 PdCl₂(dppf)이다.

[0282] 일부 구체예에서, 공정은 제1 팔라듐 촉매와 염기의 존재에서 식 (A)의 화합물을 식 (B)의 화합물과 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 임의의 적합한 염기가 사용될 수 있다. 예시적인 염기에는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨 *tert*-부톡사이드, 나트륨 *tert*-부톡사이드 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구체예에서, 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 아세트산칼륨이다.

[0283] 하나 이상의 구체예에서, 식 (B)의 화합물은 식 (B-1)의 화합물을 식 (B-2)의 화합물과 제2 팔라듐 촉매의 존재에서 접촉시킴에 의해 형성되며:

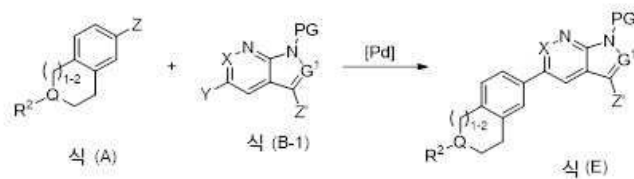


[0284] ;

[0285] 여기서 Y' 및 Z' 중 하나는 Cl, Br, I 또는 OTf이고 다른 하나는 보로네이트 에스테르이고; PG는 보호기이다. 나머지 변수는 상기 기술된 정체성을 갖는다.

[0286] 일반적으로, Y, Y' 및 Z'는 Y' 및 Z'가 Y' 및 Y보다 더 나은 커플링 파트너가 되도록 선택된다. 예를 들어, Y'가 보로네이트 에스테르이고, Y 및 Z' 각각이 Cl, Br, I 또는 OTf인 경우, Z'가 Y보다 더 반응성이 있는 것이 바람직하다. 일부 구체예에서, Y'는 보로네이트 에스테르이고; Z'는 I 또는 OTf이고; Y는 Cl 또는 Br이다. 한 구체예에서, Y'는 보로네이트 에스테르이고; Z'는 I이고; Y는 Br이다.

[0287] 다른 구체예에서, 식 (E)의 화합물은 식 (A)의 화합물을 제2 팔라듐 촉매의 존재에서 식 (B-1)의 화합물과 접촉시킴에 의해 형성되며:



[0288] ;

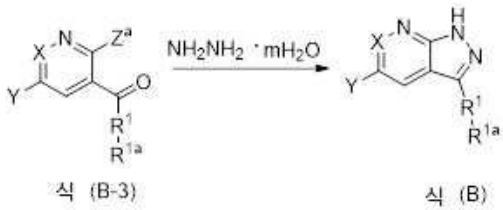
[0289] 여기서 Y 및 Z 중 하나는 Cl, Br, I 또는 OTf이고, 다른 하나는 보로네이트 에스테르이고; PG는 보호기이다. 나머지 변수는 상기 기술된 정체성을 갖는다.

[0290] 일반적으로, Y, Z 및 Z'는 Y 및 Z가 Z 및 Z'보다 더 나은 커플링 파트너가 되도록 선택된다. 예를 들어, Z가 보로네이트 에스테르이고, Y 및 Z' 각각이 Cl, Br, I 또는 OTf인 경우, Y가 Z'보다 더 반응성이 있는 것이 바람직하다. 일부 구체예에서, Z는 보로네이트 에스테르이고, Y는 I 또는 OTf이고, Z'는 Cl 또는 Br이다. 한 구체예에서, Z는 보로네이트 에스테르이고; Y는 I이고; Z'는 Br이다.

[0291] 하나 이상의 구체예에서, 보로네이트 에스테르는 식 -B(OR^x)₂을 갖는 모이어티이고, 여기서 각 R^x는 H 또는 -C₁-C₃ 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 보론 원자와 함께 취해진 2개의 -OR^x 기는 피나콜 보란(Bpin)을 형성한다. 한 구체예에서, 보로네이트 에스테르는 Bpin이다.

[0292] 임의의 적합한 팔라듐 촉매가 식 (B)의 화합물의 제조에 활용될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 팔라듐 촉매에는 [1,1'-비스(디페닐포스핀)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(PdCl₂(dppf)), 팔라듐(II) 아세테이트(Pd(OAc)₂), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(Pd(PPh₃)₄), 디클로로(1,5-사이클로옥타디엔)팔라듐(II)((COD)PdCl₂), 비스[1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐(0)(Pd(dppe)₂), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드((PPh₃)₂PdCl₂), (2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(SPhos Pd G3), (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(XPhos Pd G3), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃) 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 한 구체예에서, 팔라듐 촉매는 PdCl₂(dppf)이다.

[0293] 하나 이상의 구체예에서, G¹은 N이다. 이러한 특정 구체예에서, 식 (B)의 화합물은 식 (B-3)의 화합물을 히드라진 또는 이의 수화물과 접촉시킴에 의해 형성될 수 있으며:

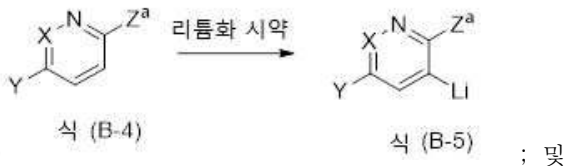


[0294] ;

[0295] 여기서 Z^a는 할로이오; m은 0 또는 1이다. 일부 구체예에서, Z^a는 F이다. 나머지 변수는 상기 정의된 정체성을 갖는다.

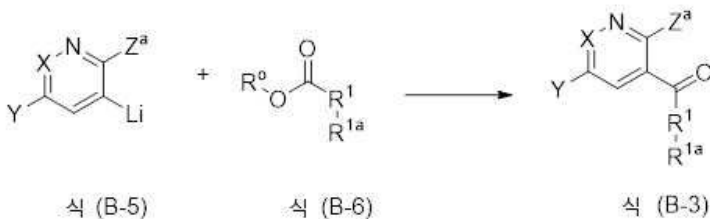
[0296] 하나 이상의 구체예에서, 식 (B-3)의 화합물은 다음에 의해 제조된다:

[0297] a) 식 (B-4)의 화합물을 리튬화 시약과 접촉시켜 식 (B-5)의 화합물을 형성하는 것:



[0298] ; 및

[0299] b) 식 (B-5)의 화합물을 식 (B-6)의 화합물과 접촉시키는 것:



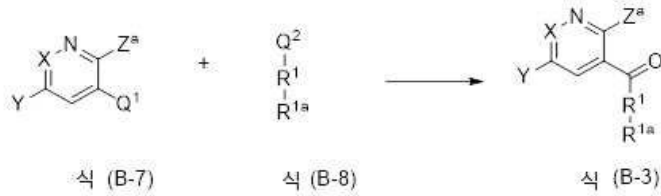
[0300] ;

[0301] 여기서 R⁰는 H 또는 C₁-C₃ 알킬이다. 나머지 변수는 상기 정의된 정체성을 갖는다.

[0302] 임의의 적합한 리튬화 시약이 사용될 수 있다. 예시적인 리튬화 시약에는 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 리튬(LTMP), 리튬 디사이클로헥실아미드, 리튬 디메틸아미드, 리튬 디에틸아미드, 리튬 아미드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구체예에서, 리튬화 시약은 LDA이다.

[0303] 추가 구체예에서, 식 (B-3)의 화합물은 다음에 의해 제조된다:

[0304] 식 (B-7)의 화합물을 식 (B-8)의 화합물과 접촉시키는 것:



[0305]

[0306] 여기서 Q¹은 할로, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₃ 알킬), -C(O)Cl, 또는 -C(O)N(C₁-C₃ 알킬)-O-(C₁-C₃ 알킬)이고; Q²는 -Li, -Mg-할로, 또는 -B(OR^x)₂이고; 각각의 R^x는 H, 또는 C₁-C₃ 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 보론 원자와 함께 취해진 2개의 -OR^x 기는 피나콜 보란(Bpin)을 형성한다. 나머지 변수는 상기 정의된 정체성을 갖는다.

[0307] 일부 구체예에서, Q¹은 -Cl, -Br, -I, -CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)Cl, 또는 -C(O)N(CH₃)OCH₃이다. 일부 구체예에서, Q²는 -Li, -MgCl, -MgBr, -B(OH)₂, 또는 -Bpin이다.

[0308] 추가 구체예에서, Q¹은 -CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)Cl, 또는 -C(O)N(CH₃)O(CH₃)이고, Q²는 -Li, -MgCl, 또는 -MgBr이다. 특정 구체예에서, Q¹은 -CN이고, Q²는 -MgCl 또는 -MgBr이고, 공정은 물의 첨가를 추가로 포함한다.

[0309] 추가 구체예에서, Q¹은 -C(O)Cl이고, Q²는 -B(OR^x)₂ (예를 들어, B(OH)₂, 또는 -Bpin)이고, 공정은 본원의 다른 곳에서 기술된 것과 같은 팔라듐 촉매의 첨가를 추가로 포함한다.

[0310] 여전히 추가 구체예에서, Q¹은 할로(예를 들어, -Cl, -Br, 또는 -I)이고, Q²는 -Li, -MgCl, 또는 -MgBr이고, 공정은 본원의 다른 곳에서 기술된 것과 같은 팔라듐 촉매, 및 CO의 첨가를 추가로 포함한다.

[0311] 본 개시내용의 임의의 특정 화합물의 가장 효율적인 제조를 위해, 단편의 연결 타이밍 및 순서와 임의의 단편에 존재하는 기능성의 변형은 다양할 수 있고 존재하는 기능성에 의존할 것이다. 상기 기술된 다양한 방법이 본 개시내용의 화합물을 제조하는 데 사용되었고 아래 실시예에서 예시되어 있다. 아래 실시예의 중수소화 형태는 적절한 중수소화 중간체를 사용하여 합성될 수 있다.

[0312] **치료적 및 예방적 용도**

[0313] 본 개시내용은 AXL의 억제를 위한 약물의 제조에서 본원에 기술된 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "억제하다", "억제" 등은 특정 표적, 예를 들어 AXL의 기능 또는 활성을 감소시키는 길항제의 능력을 지칭한다. 감소는 바람직하게는 적어도 50%이고, 예를 들어 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%일 수 있다. 본 개시내용은 또한 AXL의 억제로부터 이익을 얻을 질환, 장애 및/또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조에서 본원에 기술된 화합물의 사용을 포함한다. 한 예로서, 본 개시내용은 암의 치료를 위한 약물의 제조에서 본원에 기술된 화합물의 사용을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 개시내용은 섬유증 질환의 치료를 위한 약물의 제조에서 본원에 기술된 화합물의 사용을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 개시내용은 바이러스 감염의 치료를 위한 약물의 제조에서 본원에 기술된 화합물의 사용을 포함한다. 상기 언급된 방법의 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 적어도 하나의 추가 요법과 조합하여 사용되며, 그 예는 본원의 다른 곳에 제시되어 있다.

[0314] AXL은 암, 선택된 면역 세포 및 기질 세포에서 발현되고 화학요법, 방사선요법, 표적 요법 및 면역요법에 대한 내성/재발의 발달에 연루되어 왔다. 그 리간드인, 성장 정지 특정 단백질 6(GAS6) 또는 리간드-독립적 이량체화에 의한 AXL의 활성화는 AXL 인산화를 용이하게 하고 암 세포 증식, 생존 및 면역억제 미세 환경을 촉진하는 시그널링 캐스케이드를 개시한다. 따라서, AXL의 억제는 화학요법, 방사선요법, 표적 요법 및/또는 면역요법에 대한 내성을 극복하기 위한 유망한 치료적 전략이다.

[0315] 본원에서 입증된 바와 같이, 본 개시내용에 따른 화합물은 AXL을 강력하게 억제한다. AXL 억제로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 장애 및/또는 병태에는 AXL의 과발현을 특징으로 하는 것들이 포함될 수 있다.

- [0316] 따라서, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 AXL을 억제하는 데 효과적인 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. AXL 억제는 대상체로부터 얻은 혈장에서 가용성 AXL(sAXL) 수준 또는 AXL 발현, 또는 말초 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 종양 샘플)에서 인산-AXL(pAXL) 수준을 측정하여 평가할 수 있다. 활성은 예를 들어 대상체로부터 얻은 이전 샘플(예를 들어, AXL 억제제의 투여 이전)과 비교하거나 대조군에 대한 기준 값(예를 들어, 표준 치유, 위약 등)과 비교하여 결정할 수 있다.
- [0317] 대안적으로 또는 추가하여, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 AXL 인산화를 억제하는 데 효과적인 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. AXL 인산화(pAXL)의 억제는 대상체로부터 얻은 말초 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 종양 샘플)에서 pAXL 발현을 측정함에 의해 평가될 수 있다. 활성은 예를 들어 대상체로부터 얻은 이전 샘플(즉, 본 개시내용에 따른 화합물의 투여 이전)과 비교하거나 대조군에 대한 기준 값(예를 들어, 표준 치유, 위약 등)과 비교하여 결정할 수 있다. pAXL의 억제는 또한 대상체로부터 얻은 혈청 또는 혈장에서 sAXL, GAS6 또는 기타 인자의 수준을 측정함에 의해 평가될 수 있다.
- [0318] 대안적으로 또는 추가하여, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 암 또는 암-관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 임의적으로 적어도 하나의 추가 요법과 조합하여, 암을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되며, 그 예는 본원의 다른 곳에 제시되어 있다.
- [0319] 대안적으로 또는 추가하여, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 아래에서 더 자세히 기술된 바와 같은 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0320] 대안적으로 또는 추가하여, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 아래에서 더 자세히 기술된 바와 같은 섬유증 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0321] 대안적으로 또는 추가하여, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 아래에서 더 자세히 기술된 바와 같은 통증을 치료 및/또는 예방하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0322] 대안적으로 또는 추가하여, 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 면역-관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0323] 본 개시내용의 특정 구체예에 있어서, 화합물은 종양 또는 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증가 또는 증강시키는 데 사용된다. 특정 구체예에 있어서, 적어도 하나의 항원 또는 백신은 항원 또는 백신에 대한 면역 반응을 연장하기 위해 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물과 조합하여 대상체에게 투여된다. 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물과 조합하여, 바이러스, 박테리아 및 진균, 또는 그의 일부, 단백질, 펩티드, 종양-특이적 항원 및 핵산 백신을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 항원제 또는 백신 성분을 포함하는 치료적 조성물이 또한 제공된다.
- [0324] 종양학 및 종양학-관련된 장애. 하나 이상의 구체예에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 암(예를 들어, 암종, 육종, 백혈병, 림프종, 골수종 등)의 치료 및/또는 예방법에 유용하다. 특정 구체예에서, 암은 국소적으로 진행되었거나/되었고 절제 불가능하거나 전이성이거나 전이성이 될 위험이 있을 수 있다. 대안적으로 또는 추가하여, 암은 재발하거나 더 이상 당업계에서의 통상인에게 알려진 표준 치유의 치료와 같은 치료에 반응하지 않을 수 있다. 본 개시내용에서 고려되는 예시적인 암 유형에는 비뇨생식기암(예를 들어, 방광암, 신장암, 신세포암, 음경암, 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 폰 히켈-린다우병 등), 유방암, 위장관암(예를 들어, 식도암, 구인두암, 위암, 소장암 또는 대장암, 결장암 또는 직장암), 골암, 골수암, 피부암(예를 들어, 흑색종, 편평세포암 또는 기저세포 암종), 두경부암, 간암, 담낭암, 담관암, 심장암, 폐암, 췌장암, 타액선암, 부신암, 갑상선암, 뇌암(예를 들어, 신경교종), 신경절암, 중추신경계암(CNS), 말초신경계암(PNS), 조혈계암(예를 들어, 혈액 악성종양) 및 면역계암(예를 들어, 비장암 또는 흉선암)이 포함된다. 일부 구체예에서, 암이 있는 환자는 STK11 돌연변이가 있는 것으로 결정된다.
- [0325] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 혈액 악성종양의 치료 및/또는 예방법에 유용하다. 조혈계에 영향을 미치는 암의 예시적인 유형에는 백혈병, 림프종 및 골수종이 포함되며, 여기에는 급성 골수성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, T-세포 대형 과립 림프구 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종, 확산성 대형 B 세포 림프종 및 다발성 골수종이 포함된다. 일부 구체예에서, 혈액 악성종양은 급성 골수성 백혈병이다.
- [0326] 다른 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 고형 종양의 치료 및/또는 예방법에 유용하다. 고형 종양은 예

를 들어 난소암, 나팔관암, 원발성 복막암, 자궁내막암, 유방암, 폐암(소세포 또는 비-소세포), 대장암, 전립선암, 자궁경부암, 담관암, 췌장암, 위암, 식도암, 간암(간세포 암종), 신장암(신세포 암종), 두경부 종양, 중피종, 흑색종, 육종, 중추신경계(CNS) 혈관모세포종, 뇌종양(예를 들어, 성상세포종, 과소교세포종 및 신경교종과 같은 신경교종)일 수 있다.

- [0327] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암(NSCLC)), 췌장암(예를 들어, 췌장관선암(PDAC)), 난소암(예를 들어, 상피성 난소암(EOC), 고등급 장액성 난소암(HSOC) 또는 백금 저항성 난소암(PROC)), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암(TNBC)), 방광암, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포 암종(HNSCC)), 신장암(예를 들어, 투명 세포 신세포 암종(ccRCC)), 간암, 신경교종, 중피종, 흑색종 또는 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 골수이형성증후군)의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 암은 폐암, 췌장암, 난소암, 유방암, 두경부암, 신장암, 백혈병 또는 골수이형성증후군이다. 한 구체예에서, 암은 NSCLC, PDAC, ccRCC 또는 AML이다.
- [0328] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 신장암의 치료에 유용하다. 추가 구체예에서, 신장암은 신세포 암종이다. 여전히 추가 구체예에서, 신세포 암종은 투명 세포 신장 암종(ccRCC)이다.
- [0329] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 폐암의 치료에 유용하다. 추가 구체예에서, 폐암은 비-소세포 폐암(NSCLC)이다. 여전히 추가 구체예에서, NSCLC는 폐 편평세포 암종 또는 폐 선암이다. 일부 구체예에서, NSCLC는 EGFR 돌연변이체 NSCLC이다. 일부 구체예에서, NSCLC는 STK11 돌연변이체 NSCLC이다. 일부 구체예에서, NSCLC는 항-PD-L1 또는 기타 면역요법, 표적 요법 또는 화학요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료법으로 개발했다. 일부 구체예에서, 폐암은 편평세포 암종(SCC)이다.
- [0330] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 두경부암의 치료에 유용하다. 추가 구체예에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종(HNSCC)이다. 일부 구체예에서, HNSCC는 방사선, 화학요법 또는 면역요법에 재발하거나 내성이다.
- [0331] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 백혈병 또는 골수이형성증후군(MDS)의 치료에 유용하다. 추가 구체예에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)이다. 여전히 추가 구체예에서, AML 또는 MDS는 재발성 또는 내성성 AML 또는 MDS이다. 일부 구체예에서, AML은 FLT-3 돌연변이체 AML이다.
- [0332] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 유방암의 치료에 유용하다. 추가 구체예에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성(예를 들어, ER α-양성 유방암, PR-양성 유방암, ER α-양성 및 PR-양성 유방암), HER2 양성 유방암, HER2 과발현 유방암 또는 이의 임의의 조합이다. 여전히 추가 구체예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)이다.
- [0333] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 췌장암의 치료에 유용하다. 추가 구체예에서, 췌장암은 췌장 신경내분비 종양(PNET) 또는 췌장 선암(즉, 췌장관 선암(PDAC))이다.
- [0334] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 난소암의 치료에 유용하다. 추가 구체예에서, 난소암은 전이성이다. 추가 구체예에서, 난소암은 상피성 난소암(EOC)이다. 일부 구체예에서, 난소암은 고등급 장액성 난소암(HGSOC)이다. 일부 구체예에서, 난소암은 간엽(MES) 분자 하위형을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 난소암은 백금- 또는 탁산-기반 요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 요법에 내성이다(예를 들어, 백금-내성 난소암(PROC)).
- [0335] 하나 이상의 구체예에서, 암은 종양 유전자 중독 암이다. 종양 유전자 중독 암은 성장 및 생존을 위해 우성 종양 유전자에 의존하는 것, 예컨대, 예를 들어 ALK, ABL, AURORA, AKT, PDGFR, KIT, EGFR, VEGFR, FGFR3, FLT-3, MYC, RET, BRAF, PI3K, NF-κB, JAK, STAT, BCL-2, MCL-1, KRAS, HRAS, MEK, ERK, HER-2, HER-3 또는 MET이다. 한 구체예에서, 종양 유전자는 KRAS이다.
- [0336] 상기 언급된 구체예에서, 본 개시내용의 방법은 보조 환경 또는 신보조 환경에서 실시될 수 있다. 본원에 기술된 방법은 1차 라인, 2차 라인, 3차 라인 또는 그 이상의 치료 라인으로 표시될 수 있다.
- [0337] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 방법은 STK11 돌연변이체 암을 가진 것으로 식별된 대상체에서 1차 라인 요법으로 표시될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 개시내용의 방법은 요법에 내성(예를 들어, 화학요법, 방사선요법 등에 대한 내성)이 있는 암을 가진 것으로 식별된 대상체에서 2차 라인 요법으로 표시될 수 있다. 한 구체예에서, 표준 요법은 환자의 암을 치료하기에 효과가 없거나, 견딜 수 없거나, 부적절한 것으로 간주된다.
- [0338] 본 개시내용은 또한 다른 암-관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 암-관련된

질환, 장애 및 상태라는 용어(들)의 사용은 암 및 비-암성 증식성 질환과 직접 또는 간접적으로 연관된 병태를 광범위하게 지칭하고, 예를 들어, 혈관신생, 이형성과 같은 전암성 병태, 양성 증식성 유방 질환 및 유두종과 같은 비-암성 증식성 질환 장애 또는 병태를 포함하는 것으로 의미된다. 명확하게 말하면, 암-관련된 질환, 장애 및 상태라는 용어(들)에는 암 자체가 포함되지 않는다.

[0339] 일반적으로, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 암-관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 개시된 방법은 대상체에게 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물과 적어도 하나의 추가 요법을 사용하여 암 또는 암-관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며, 그 예는 본원의 다른 곳에 제시되어 있다.

[0340] 바이러스 감염. AXL은 예를 들어 코로나바이러스, 폭스바이러스, 레트로바이러스, 플라비바이러스, 아레나바이러스, 필로바이러스 및 알파바이러스를 포함한 광범위한 외피 바이러스의 감염을 촉진하는 것으로 밝혀졌다. 특히, 외피 바이러스는 포스포티딜세린을 나타낸다. AXL의 리간드인 GAS6는 외피 포스포티딜세린을 세포 표면 수용체 AXL에 가교하고 이에 의해 세포 안으로 외피 바이러스의 도입을 촉진한다. 특히 SARS-CoV-2의 경우, AXL은 ACE2에 대한 공동-수용체로, 바이러스의 스파이크 단백질이 여기에 부착되어 숙주 세포 안으로의 후속 도입을 허용한다. 더욱이, AXL 시그널링은 바이러스-유도된 유형 I 인터페론(IFN) 반응을 억제하여, 감염된 세포에서 증가된 바이러스 복제 및 이웃 세포의 감소된 항-바이러스 방어를 초래한다. 따라서, AXL의 억제는 바이러스 감염을 치료하는 데 유용한 전략이다.

[0341] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 바이러스 감염의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 외피 바이러스에 의해 야기된다. 예시적인 바이러스 감염에는 코로나바이러스, 폭스바이러스, 레트로바이러스, 플라비바이러스, 아레나바이러스, 필로바이러스 또는 알파바이러스에 의해 야기된 것들이 포함된다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스(예를 들어, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, 229E, NL63, OC43 또는 HKU1)에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 폭스바이러스(예를 들어, 오르토폭스, 파라포크스, 몰루시포크스, 야타포크스, 카프리포크스, 수이포크스, 레포리포크스, 몽키폭스 또는 아비포크스)에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 레트로바이러스(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-림프구 바이러스 유형 1(HTLV-1) 또는 인간 T-림프구 바이러스 유형 2(HTLV-II))에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 플라비바이러스(예를 들어, 웨스트 나일, 뎅기열, 진드기-매개 뇌염, 황열병, 지카, 고전 돼지열병, C형 간염 또는 일본 뇌염)에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 아레나바이러스(예를 들어, 사파레, 과나리토, 주닌, 라사, 마추포, 사비아, 화이트워터 아로요 또는 루조)에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 필로바이러스(예를 들어, 에볼라, 마르부르크, 케이브, 디안로, 스트리아, 또는 탐노)에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 바이러스 감염은 알파바이러스(예를 들어, 아우라, 바르마 포레스트, 베바루, 카잉구아, 카바수, 치쿤구냐, 동부 말 뇌염, 엘라트, 에버그레이즈, 포트 모건, 게타, 하이랜드 J, 마다리아가, 마야로, 미델부르크, 모소 다스 페드라스, 무감보, 은두무, 오농농, 픽수나, 리오 네그로, 로스 리버, 연어채장병, 썬리키 포레스트, 신드비스, 남방 코끼리 물범, 토나테, 트로카라, 우나, 베네수엘라 말 뇌염, 서부 말 뇌염 또는 왓아로아)에 의해 야기된다.

[0342] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 SARS-CoV-2, 에볼라바이러스, 몽키폭스 또는 지카 바이러스에 의해 야기된 감염의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 SARS-CoV-2, 에볼라바이러스 또는 지카 바이러스에 의해 야기된 감염의 치료에 유용하다. 한 구체예에서, 감염은 SARS-CoV-2에 의해 야기된다.

[0343] 섬유증. AXL은 섬유아세포에서 발현되고 근섬유아세포의 활성화에 연루되어 있다. 활성화된 근섬유아세포는 다중 기관계에서 섬유증과 연관된 핵심 이펙터 세포이다. 따라서, AXL의 억제는 항섬유증 요법에 대한 유망한 접근 방식이다.

[0344] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 섬유증의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 섬유증은 신장 섬유증(예를 들어, 만성 신장 질환), 장 섬유증(예를 들어, 크론병), 간 섬유증 또는 폐 섬유증(예를 들어, 천식 또는 특발성 폐 섬유증(IPF))이다. 일부 구체예에서, 섬유증은 암 및 종양 성장과 연관된다. 일부 구체예에서, 섬유증은 종양 관련된 조직 섬유증이다. 일부 구체예에서, 종양 관련된 조직 섬유증은 채장암과 연관된다.

[0345] 한 구체예에서, 화합물은 신장 섬유증의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 신장 섬유증은 만성 신장 질환과 연관된다. 추가 구체예에서, 화합물은 편측 요관 폐색(UUO)에 이은 신장 섬유증을 치료하는 데 유용하다. 한 구체예에서, 신장 섬유증은 IgA 신병증(즉, 버거병)과 연관된다.

- [0346] 일부 구체예에서, 화합물은 장 섬유증의 치료에 유용하다. 한 구체예에서, 장 섬유증은 크론병과 연관된다.
- [0347] 일부 구체예에서, 화합물은 간 섬유증의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 간 섬유증은 만성 간 질환과 연관된다. 한 구체예에서, 간 섬유증은 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)과 연관된다.
- [0348] 일부 구체예에서, 화합물은 폐 섬유증의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 폐 섬유증은 만성 폐 질환과 연관된다. 추가 구체예에서, 폐 섬유증은 특발성 폐 섬유증(IPF)이다. 다른 구체예에서, 폐 섬유증은 천식과 연관된다.
- [0349] 통증. AXL은 손상된 등근 신경절에서 상향조절되고 신경병성 통증에 연루되어 있다. 따라서, AXL의 억제제는 통증의 치료에 대한 유망한 전략이다.
- [0350] 한 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 통증의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 통증은 신경병성 통증이다.
- [0351] 종양학 환자의 선택. 일부 경우에, 본 개시내용에 따른 방법이 선택된 환자, 예를 들어, AXL 발현이 상승하거나 AXL 경로 활성화가 있거나 관련 조직 또는 샘플에서 높은 미세위성 불안정성 또는 높은 중앙 돌연변이의 부담이 있는 것으로 식별된 대상체에게 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 관련 조직 또는 샘플에서 AXL 발현(예를 들어, 가용성 AXL(sAXL), 세포 표면 AXL 또는 총 AXL)을 평가하여 선택된다. 일부 구체예에서, 환자는 인산-AXL 수준을 평가하여 선택된다. 일부 구체예에서, 환자는 AXL 유전자 시그니처를 평가하여 선택된다. 일부 구체예에서, 환자는 관련 조직 또는 샘플에서 GAS6 발현을 추가로 평가하여 선택된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에서 기술된 바와 같은 화합물로 상승된 AXL 발현, 인산-AXL 수준 또는 AXL 유전자 시그니처를 갖는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 개시내용은 본원에서 기술된 바와 같은 화합물로 상승된 세포 표면 AXL 발현을 갖는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 개시내용은 본원에서 기술된 바와 같은 화합물로 상승된 sAXL 발현을 갖는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 개시내용은 본원에서 기술된 바와 같은 화합물로 상승된 인산-AXL 수준을 갖는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 화합물로 상승된 AXL 유전자 시그니처를 갖는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 화합물로 sAXL 발현 대 GAS6 발현의 상승된 비율을 갖는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용은 AXL 발현의 상대적 양의 결정에 기반하여 암의 치료를 위해 개체에게 치료적으로 효과적인 양의 AXL 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 세포 표면 AXL 발현의 상대적 양의 결정에 기반하여 암의 치료를 위해 개체에게 효과적인 양의 AXL 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 sAXL 발현의 상대적 양의 결정 또는 복합 AXL(cAXL) 수준에 기반하여 암의 치료를 위해 개체에게 효과적인 양의 AXL 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 인산-AXL 수준의 상대적 양의 결정에 기반하여 암의 치료를 위해 개체에게 효과적인 양의 AXL 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 AXL 유전자 시그니처의 상대적 강도의 결정에 기반하여 암의 치료를 위해 개체에게 효과적인 양의 AXL 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 개시내용은 sAXL 발현 대 GAS6 발현의 상대적 비율의 결정에 기반하여 암의 치료를 위해 개체에게 효과적인 양의 AXL 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 STK11에서 돌연변이 또는 그의 결실의 존재의 결정에 기반하여 암의 치료를 위해 대상체에게 효과적인 양의 AXL 억제제를 투여하는 방법을 제공한다. 이러한 특정 구체예에서, 이러한 대상체는 샘플에서 차세대 시퀀싱과 같은 시퀀싱 또는 LKB1 단백질 검출을 위한 IHC에 의해 적합한 검정(예를 들어, Foundation I 액체 CDx)에서 적합한 샘플(예를 들어, 혈액 또는 혈장)을 평가함에 의해 식별될 수 있다. 특정 경우에, 대상체는 암과 연관된 적어도 하나의 유전자, 예를 들어 ALK, ABL, AURORA, AKT, PDGFR, KIT, EGFR, VEGFR, FGFR3, FLT-3, MYC, RET, BRAF, PI3K, NF- κ B, JAK, STAT, BCL-2, MCL-1, KRAS, HRAS, MEK, ERK, HER-2, HER-3 또는 MET에 돌연변이 또는 과발현이 있는 종양 유전자 구동 암을 가진 것으로 식별된다. 일부 구체예에서, 대상체는 이전 치료 라인(예를 들어, 화학요법, 방사선 등)에 대한 내성을 갖는 것으로 식별된다.
- [0352] **투여 경로**
- [0353] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 형태일 수 있다. 경구 투여는 제형을 삼키는 것을 포함할 수 있으며, 이에 의해 화합물이 위장관에서 혈류로 흡수되도록 허용할 수 있다. 대안적으로, 경구 투여는 흡입, 혀 또는 설하 투여를 포함할 수 있으며, 이에 의해 화합물이 구강 점막을 통해 혈류로 흡수되도록 허용할 수 있다.

- [0354] 다른 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 비경구 투여에 적합한 형태일 수 있다. 비경구 투여의 형태에는 정맥내, 동맥내, 근육내, 피내, 복강내, 척수내, 조내, 대뇌내, 뇌실내, 심실내 및 피하가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물은 적합한 수성 또는 비-수성 담체를 사용하여 제형화될 수 있다. 일반적으로 피하 또는 근육내로 투여되는 데포 주사도 본원에 개시된 화합물을 정의된 기간에 걸쳐 방출하는 데 이용될 수 있다.
- [0355] 비강, 질, 안내, 직장, 국소(예를 들어, 경피) 및 흡입을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 투여 경로도 본 개시내용에 의해 고려된다.
- [0356] 본 개시내용의 특정 구체예는 경구 투여 또는 비경구 투여를 고려한다.
- [0357] **병용 요법**
- [0358] 본 개시내용은 본원에 기술된 AXL 억제제를 단독으로 또는 하나 이상의 추가 요법과 조합하여 사용하는 것을 고려한다. 각 추가 요법은 치료제 또는 다른 치료 양식일 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 구체예에서, 각 작용제는 다르지만 보완적인 작용 메커니즘을 표적화할 수 있다. 본 개시내용의 화합물을 하나 이상의 추가 요법과 조합하여 사용하는 것은 기저 질환, 장애 또는 병태에 대해 상승적 치료 또는 예방 효과를 가질 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 병용 요법은 하나 이상의 요법의 용량 감소를 허용하여 하나 이상의 작용제와 연관된 부작용을 개선, 감소 또는 제거할 수 있다.
- [0359] 하나 이상의 추가 치료 양식을 포함하는 구체예에서, AXL 억제제는 추가 치료 양식으로 치료 전, 후 또는 동안 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 구체예에서, 이러한 병용 요법에 사용되는 치료제는 단일 조성물 또는 별도의 조성물로 제형화될 수 있다. 개별적으로 투여하는 경우, 조합에서의 각 치료제는 동일한 시간 또는 그 주변 시간, 또는 다른 시간에 투여될 수 있다. 더욱이, 치료제는 투여의 다른 형태를 갖더라도(예를 들어, 경구 캡슐 및 정맥내), 상이한 투약 간격이 주어지더라도, 한 치료제는 일정한 투약 섭생으로 투여되고 반면 다른 치료제는 적정량 증가, 적정량 감소 또는 중단되더라도, 또는 조합에서의 각 치료제가 환자의 요법 과정 중에 독립적으로 적정량 증가, 적정량 감소, 복용량 증가 또는 감소, 중단 및/또는 재개되더라도, "조합하여" 투여된다. 조합이 별도의 조성물로 제형화되는 경우, 일부 구체예에서, 별도의 조성물은 키트에 함께 제공된다.
- [0360] **암 요법**
- [0361] 본 개시내용은 암의 치료에 유용한 하나 이상의 추가 요법과 조합하여 본원에 기술된 AXL 억제제의 사용을 고려한다.
- [0362] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 요법은 추가 치료 방식이다. 예시적인 치료 방법으로는 종양의 수술적 절제, 골수 이식, 방사선 요법, 광역학적 요법 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0363] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 요법은 치료제이다. 예시적인 치료제에는 화학요법제, 방사성의약품, 호르몬 요법, 후성유전적 조절제, ATP-아데노신 축-표적화제, 표적 요법, 신호 전달 억제제, RAS 시그널링 억제제, PI3K 억제제, 아르기나제 억제제, HIF 억제제, PAK4 억제제, 면역치료제, 세포 요법, 유전자 요법, 면역 체크포인트 억제제 및 자극 또는 공동-자극 면역 체크포인트의 효능제가 포함된다. 하나 이상의 구체예에서, 하나 이상의 추가 요법은 CD47-SIRP α 경로의 억제제, 키나제 억제제, HIF의 억제제, PARP의 억제제, RAS 시그널링 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 아데노신의 세포외 생성을 표적화하는 작용제, 방사선 요법 및 화학요법제로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0364] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 화학요법제이다. 화학요법제의 예로는 티오테파 및 사이클로포스파마이드와 같은 알킬화제; 부설관, 임프로설관 및 피포설관과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸올로멜라미움을 포함한 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 산화물 염산염, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴과 같은 니트로소우레아; 아클라시노마이신, 액티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 카크티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 울

리보마이신, 포말리도마이드, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신과 같은 항생제; 메토틱세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU)과 같은 항대사물질; 데노프테린, 메토틱세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘, 5-FU와 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄과 같은 항부신제; 폴린산과 같은 엽산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 테포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세트산; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카바진; 라조산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미플락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드(Ara-C); 사이클로포스파마이드; 티오테과; 탁소이드, 예를 들어, 파클리탁셀, 나브-파클리탁셀 및 도세탁셀; 클로람부실; 쟈시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토틱세이트; 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴과 같은 백금 및 백금 배위 복합체; 빈블라스틴; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 보르테조미, 카르필조미 및 익사조미와 같은 프로테아좀 억제제; 이리노테칸, 토포테칸, 에토포사이드, 미톡산트론, 테니포사이드와 같은 토포이소머라제 억제제; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 안트라사이클린 및 상기 중 어느 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구체예에서, 병용 요법은 하나 이상의 화학요법제를 포함하는 화학요법 섭생을 포함한다. 한 구체예에서, 병용 요법은 FOLFOX(폴린산, 플루오로우라실 및 옥살리플라틴), FOLFIRI(예를 들어, 폴린산, 플루오로우라실 및 이리노테칸), 탁소이드(예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 나브-파클리탁셀 등), 저용량 시타라빈(LDAC) 및/또는 쟈시타빈 중 하나 이상을 포함하는 화학요법의 섭생을 포함한다. 한 구체예에서, 병용 요법은 FOLFOX(폴린산, 플루오로우라실 및 옥살리플라틴), FOLFIRI(예를 들어, 폴린산, 플루오로우라실 및 이리노테칸), 탁소이드(예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 나브-파클리탁셀 등), 저용량 시타라빈(LDAC), 쟈시타빈 및/또는 백금 기반 요법(예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴) 중 하나 이상을 포함하는 화학요법의 섭생을 포함한다.

[0365] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 방사성의약품이다. 방사성의약품은 방사선원(즉, 하나 이상의 방사성 핵종)을 대상체의 신체 내부에 넣는 내부 방사선 요법의 형태이다. 방사선원은 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 방사성의약품의 비-제한적 예로는 요오드화 나트륨 I-131, 라듐-223 디클로라이드, 로벤구안 요오드-131, 방사성 요오드화 소포(예를 들어, 사포신 C-디오레오일포스파티딜세린(SapC-DOPS) 나노소포), 다양한 형태의 근접치료 및 다양한 형태의 표적화된 방사성 핵종이 포함된다. 표적화된 방사성 핵종은 세포, 전형적으로 암세포 또는 면역 세포 상의 표적에 특이적으로 결합하는 분자("표적화제")와 회합된(예를 들어, 공유결합 또는 이온 상호작용에 의한) 방사성 핵종을 포함한다. 표적화제는 소분자, 사카라이드(올리고사카라이드 및 폴리사카라이드 포함), 항체, 지질, 단백질, 펩티드, 비-천연 중합체 또는 압타머일 수 있다. 일부 구체예에서, 표적화제는 사카라이드(올리고사카라이드 및 폴리사카라이드 포함), 지질, 단백질 또는 펩티드이고 표적은 중앙-회합된 항원(암 세포에 대해 농후화되지만 특이적이지 않음), 중앙-특이적 항원(정상 조직에서 발현이 최소이거나 전혀 없음) 또는 신항원(중앙 세포 계놈에서의 비-동의적 돌연변이에 의해 생성된 암 세포의 계놈에 특이적인 항원)이다. 일부 구체예에서, 표적화제는 항체이고 표적은 중앙-회합된 항원(즉, 암 세포에 대해 농후화되지만 특이적이지 않은 항원), 중앙-특이적 항원(즉, 정상 조직에서 발현이 최소이거나 전혀 없는 항원), 또는 신항원(즉, 중앙 세포 계놈에서의 비-동의적 돌연변이에 의해 생성된 암 세포의 계놈에 특이적인 항원)이다. 표적 방사성 핵종의 비-제한적 예는 다음에 부착된 방사성 핵종을 포함한다: 소마토스타틴 또는 이의 펩티드 유사체(예를 들어, 177Lu-도타테이트 등); 전립선 특이적 막 항원 또는 이의 펩티드 유사체(예를 들어, 177Lu-PSMA-617, 225Ac-PSMA-617, 177Lu-PSMA-I&T, 177Lu-MIP-1095 등); 수용체의 동족 리간드, 리간드에서 유래된 펩티드 또는 이의 변이체(예를 들어, 188Re-표지된 VEGF₁₂₅₋₁₃₆ 또는 VEGF 수용체에 대한 친화도가 더 높은 이의 변이체 등); 중앙 항원을 표적화하는 항체(예를 들어, 131I-토시투모맵, 90Y-이브리투모맵 티옥세탄, CAM-H2-I131(Precirix NV), I131-옴부르타맵 등).

[0366] 일부 구체예에서, 추가 치료제 중 하나 이상은 호르몬 요법이다. 호르몬 요법은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 한다. 호르몬 요법의 예로는 풀베스트란트, 기레데스트란트, SAR439859, RG6171, AZD9833, 린토테스트란트, ZN-c5, LSZ102, D-0502, LY3484356, SHR9549와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 분해

제; 타목시펜, 탈록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, 토레미펜과 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제; 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸 및 기타 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸과 같은 아로마타제 억제제; 나파렐린, 트립토텔린, 고세렐린과 같은 고나트로핀-방출 호르몬 효능제; 데가렐릭스와 같은 고나트로핀-방출 호르몬 길항제; 아비라테론, 엔잘루타미드, 아팔루타미드, 다롤루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프플라이드와 같은 항안드로겐; 피나스테라이드, 두타스테라이드와 같은 5 α -환원효소 억제제; 및 이와 유사한 것이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 구체예에서, 병용 요법은 호르몬 또는 관련된 호르몬제의 투여를 포함한다. 한 구체예에서, 병용 요법은 엔잘루타미드의 투여를 포함한다.

[0367] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 후생유전적 조절제이다. 후생유전적 조절제는 유전자 발현을 제어하는 후생유전적 메커니즘을 변경하고, 예를 들어 후생유전적 효소의 억제제 또는 활성제일 수 있다. 후생유전적 조절제의 비-제한적 예로는 DNA 메틸트랜스퍼라제(DNMT) 억제제, 저메틸화제 및 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제가 포함된다. 하나 이상의 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 DNA 메틸트랜스퍼라제(DNMT) 억제제 또는 저메틸화제와 조합된다. 예시적인 DNMT 억제제로는 데시타빈, 제볼라린 및 아자시타딘이 포함된다. 하나 이상의 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물과 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제의 조합도 고려된다. 예시적인 HDAC 억제제로는 보리노스타트, 기비노스타트, 아백시노스타트, 파노비노스타트, 벨리노스타트 및 트리코스타틴 A가 포함된다.

[0368] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 ATP-아데노신 축-표적화제이다. ATP-아데노신 축-표적화제는 아데닌 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드(예를 들어, 아데노신, AMP, ADP, ATP)에 의해 매개되는 시그널링, 예를 들어, 아데노신의 수준을 조절하거나 아데노신 수용체를 표적화함에 의해 시그널링을 변경한다. 서로 다른 부류의 수용체에서 작용하는 아데노신과 ATP는 종종 염증, 세포 증식 및 세포 사멸에 반대 효과를 미친다. 예로서, ATP 및 기타 아데닌 뉴클레오티드는 PS2Y1 수용체 하위유형의 활성화를 통해 항종양 효과를 가지는 반면, 종양 미세환경에서 아데노신의 축적은 다양한 면역 세포의 항종양 기능을 억제하고 골수세포 및 조절 T 세포의 면역억제 활성을 세포 표면 아데노신 수용체에 결합함에 의해 증강시키는 것으로 나타났다. 특정 구체예에서, ATP-아데노신 축-표적화제는 ATP를 아데노신으로 전환하는 데 관여하는 액토뉴클레오티다제의 억제제이거나 아데노신 수용체의 길항제이다. ATP를 아데노신으로 전환하는 데 관여하는 액토뉴클레오티다제에는 액토뉴클레오시드 트리포스페이트 디포스포하이드롤라제 1(ENTPD1, CD39 또는 분화 클러스터 39로도 알려짐) 및 액토-5'-뉴클레오티다제(NT5E 또는 5NT, CD73 또는 분화 클러스터 73으로도 알려짐)가 포함된다. 예시적인 소분자 CD73 억제제로는 CB-708, ORIC-533, LY3475070 및 케틀리클루스타트(AB680)가 포함된다. 예시적인 항-CD39 및 항-CD73 항체로는 ES002023, TTX-030, IPH-5201, SRF-617, CPI-006, 울레크루맵(MEDI9447), NZV930, IPH5301, GS-1423, 울리드 리맵(TJD5, TJ004309), AB598 및 BMS-986179가 포함된다. 한 구체예에서, 본 개시내용은 WO 2017/120508, WO 2018/067424, WO 2018/094148 및 WO 2020/046813에 기술된 것과 같은 CD73 억제제와 본원에 기술된 AXL 억제제의 조합을 고려한다. 추가 구체예에서, CD73 억제제는 케틀리클루스타트이다. 아데노신은 4가지 다른 G-단백질 커플링된 수용체인 A₁R, A_{2A}R, A_{2B}R, 및 A₃R에 결합하여 활성화할 수 있다. A₂R 길항제에는 에트루마데난트, 이누파데난트, 타미나데난트, 카페인 시트르산, NUV-1182, TT-702, DZD-2269, INCB-106385, EVOEXS-21546, AZD-4635, 이미라데난트, RVU-330, 시포라데난트, PBF-509, PBF-999, PBF-1129 및 CS-3005가 포함된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 AXL 억제제와 A_{2A}R 길항제, A_{2B}R 길항제 또는 A_{2A}R과 A_{2B}R의 길항제의 조합을 고려한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 화합물과 WO 2018/136700, WO 2018/204661, WO 2018/213377 또는 WO 2020/023846에 기술된 아데노신 수용체 길항제의 조합을 고려한다. 한 구체예에서, 아데노신 수용체 길항제는 에트루마데난트이다.

[0369] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 표적화된 요법이다. 한 양태에서, 표적화된 요법은 표적화제에 부착된 화학요법제, 방사성 핵종, 호르몬 요법 또는 다른 소분자 약물을 포함할 수 있다. 표적화제는 소분자, 사카라이드(올리고사카라이드 및 폴리사카라이드 포함), 항체, 지질, 단백질, 펩티드, 비-천연 중합체 또는 압타머일 수 있다. 일부 구체예에서, 표적화제는 사카라이드(올리고사카라이드 및 폴리사카라이드 포함), 지질, 단백질 또는 펩티드이고 표적은 종양-회합된 항원(암 세포에 대해 농후화되지만 특이적이지 않음), 종양-특이적 항원(정상 조직에서 발현이 최소이거나 전혀 없음) 또는 신항원(종양 세포 계능에서의 비-동의적 돌연변이에 의해 생성된 암 세포의 계능에 특이적인 항원)이다. 일부 구체예에서, 표적화제는 항체이고 표적은 종양-회합된 항원(암 세포에 대해 농후화되지만 특이적이지 않음), 종양-특이적 항원(정상 조직에서 발현이 최소이거나 전혀 없음), 또는 신항원(종양 세포 계능에서의 비-동의적 돌연변이에 의해 생성된 암 세포의 계능에 특이적인 항원)이다. 구체적인 예로는 파트리투맵 더록스테칸 및 텔리소투주맵 베도틴이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 다른 양태에서, 표적화된 요법은 종양의 성장 및/또는 확산을 돕는 특정한 단백질을 억제하거나 방해할 수

있다. 이러한 표적화된 요법의 비-제한적 예로는 신호 전달 억제제, RAS 시그널링 억제제, 종양 유발 전사 인자의 억제제, 종양 유발 전사 인자 억제제의 활성화제, 혈관 생성 억제제, 면역요법제, 키나제 억제제, ATP-아데노신 축-표적화제, PARP 억제제, PAK4 억제제, PI3K 억제제, HIF-2 α 억제제, CD39 억제제, CD73 억제제, A2R 길항제, TIGIT 길항제 및 PD-1 길항제가 포함된다. ATP-아데노신 축-표적화제는 상기에 기술되어 있고, 다른 작용제는 아래에 더 자세히 설명되어 있다.

[0370] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 신호 전달 억제제이다. 신호 전달 억제제는 시그널링 경로에서 하나 이상의 단계를 선택적으로 억제하는 작용제이다. 본 개시내용에서 고려하는 신호 전달 억제제(STI)는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: (i) BCR-ABL 키나제 억제제(예를 들어, 이마티닙); (ii) 소분자 억제제(예를 들어, CLN-081, 게피티닙, 엘로티닙, 아파티닙, 이코티닙 및 오시메르티닙) 및 항-EGFR 항체를 포함하는 상피 성장 인자 수용체 티로신 키나제 억제제(EGFR TKI); (iii) 막관통 티로신 키나제의 인간 상피 성장 인자(HER) 계열의 억제제, 예를 들어, HER-2/neu 수용체 억제제(예를 들어, 트라스투주맙) 및 HER-3 수용체 억제제; (iv) 소분자 억제제(예를 들어, 악시티닙, 수니티닙 및 소라페닙), VEGF 키나제 억제제(예를 들어, 렌바티닙, 카보잔티닙, 파조파닙, 티보자닙, XL092 등) 및 항-VEGF 항체(예를 들어, 베바시주맙)를 포함한 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 억제제; (v) AKT 계열 키나제 또는 AKT 경로의 억제제(예를 들어, 라파마이신); (vi) 세린/트레오닌-단백질 키나제 B-Raf(BRAF)의 억제제, 예컨대 예를 들어 베무라페닙, 다브라페닙 및 엔코라페닙; (vii) 예를 들어 셀피카티닙 및 프랄세티닙을 포함한 형질전환 동안 재배열(RET) 억제제; (viii) 티로신-단백질 키나제 Met(c-MET) 억제제(예를 들어, 테포티닙, 티반티닙, 카보잔티닙 및 크리조티닙); (ix) 이형성 림프종 키나제(ALK) 억제제(예를 들어, 엔사르티닙, 세리티닙, 로를라티닙, 크리조티닙 및 브리가티닙); (x) 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같은 RAS 시그널링 경로의 억제제(예를 들어, KRAS, HRAS, RAF, MEK, ERK의 억제제); (xi) FLT-3 억제제(예를 들어, 길테리티닙); (xii) Trop-2의 억제제, 예컨대, 예를 들어 항체 약물 접합체 사시투주맙 고비테칸-hzyi; (xiii) JAK/STAT 경로의 억제제, 예를 들어 토파시티닙 및 록소리티닙을 포함하는 JAK 억제제, 또는 나파부카신과 같은 STAT 억제제; (xiv) NF- κ B 억제제; (xv) 세포 주기 키나제 억제제(예를 들어, 플라보피리돌); (xvi) 포스파티딜 이노시톨 키나제(PI3K) 억제제; (xix) 단백질 키나제 B(AKT) 억제제(예를 들어, 카피바세르티닙, 미란세르티닙); (xx) 혈소판-유래된 성장 인자 수용체(PDGFR) 억제제(예를 들어, 이마티닙, 수니티닙, 레고라페닙, 아바프리티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 파미티닙, 포나티닙, 악시티닙, 레프레티닙 등); 및 (xxi) 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGFR) 억제제(예를 들어, 에를로티닙, 아파티닙, 게피티닙, 오시메르티닙, 다코미티닙). 하나 이상의 구체예에서, 추가 치료제는 EGFR, VEGFR, PDGFR, IGFR, HER-2, HER-3, BRAF, RET, MET, ALK, RAS(예를 들어, KRAS, MEK, ERK), FLT-3, JAK, STAT, NF- κ B, PI3K 및/또는 AKT의 억제제 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 하나의 구체예에서, 추가 치료제는 EGFR, VEGFR, HER-2, HER-3, BRAF, PDGFR, c-MET, MEK, ERK, ALK, RET, KIT, IGFR, TRK 및/또는 FGFR 중 하나 이상을 억제하는 키나제 억제제를 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 치료제는 EGFR, VEGFR 및/또는 c-MET 중 하나 이상을 억제하는 키나제 억제제를 포함한다.

[0371] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 자가포식을 예방, 억제 또는 늦추는 작용제이다. 자가포식은 다양한 종양 환경에서 증가되고, 주요 조직적합성 복합체 클래스 I 분자(MHC-I) 및 회합된 항원 제시 기구의 하향조절을 구동한다. 항원 제시의 하향조절은 T 세포-매개된 사멸에 대한 암 세포의 민감성을 감소시킬 수 있다. 자가포식을 예방, 억제 또는 늦추는 한 가지 전략은 Unc-51 유사 자가포식 활성화 키나제 1/2(ULK1 및/또는 ULK2)를 표적화하는 것이다. ULK1 및/또는 ULK2의 예시적인 억제제는 DC-3116, ERAS-5 및 ENV-201을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 ULK1, ULK2 또는 ULK1과 ULK2 둘 모두의 억제제이다.

[0372] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 RAS 시그널링 억제제이다. RAS 유전자 계열, 예를 들어, HRAS, KRAS 및 NRAS에서 종양 유발 돌연변이는 다양한 암과 연관되어 있다. 예를 들어, KRAS 유전자 계열에서 G12C, G12D, G12V, G12A, G13D, Q61H, G13C 및 G12S 등의 돌연변이는 다중 종양 유형에서 관찰되었다. 돌연변이체 RAS 시그널링을 억제하기 위해 직접 및 간접 억제 전략이 조사되었다. 간접 억제제는 RAS 시그널링 경로에서 RAS 이외의 이펙터를 표적화하고, RAF, MEK, ERK, PI3K, PTEN, SOS(예를 들어, SOS1), mTORC1, SHP2(PTPN11) 및 AKT의 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 개발 중인 간접 억제제의 비-제한적 예로는 RMC-4630, RMC-5845, RMC-6291, RMC-6236, JAB-3068, JAB-3312, TN0155, RLY-1971, BI1701963, 에베롤리무스가 포함된다. RAS 돌연변이체의 직접 억제제도 탐구되었으며, 일반적으로 KRAS-GTP 복합체 또는 KRAS-GDP 복합체를 표적화한다. 개발 중인 예시적인 직접 RAS 억제제로는 소토라십(AMG510), 아다그라십(MRTX849), mRNA-5671 및 ARS1620이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 RAS 시그널링 억제제는 RAF 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, SOS1 억제제, mTORC1 억제제, SHP2 억제제 및 AKT 억제제로 구성된 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서 하나 이상의 RAS 시그널링 억제제는 RAS 돌연변이체를 직접적으로

로 억제한다.

- [0373] 일부 구체예에서 하나 이상의 추가 치료제는 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)의 억제제, 특히 PI3K γ 및/또는 PI3K δ 이소형의 억제제이다. PI3K γ 억제제는 억제성 골수세포를 억제하거나, 면역-억제성 종양-침윤 대식세포를 둔화시키거나, 대식세포와 수지상 세포를 자극하여 효과적인 T 세포 반응에 기여하는 사이토카인을 생성함에 의해 암 발달과 확산을 감소시키는 것과 같이 골수세포의 조절을 통해 항암 면역 반응을 자극할 수 있다. 예시적인 PI3K γ 억제제에는 코판리십, 두벨리십, AT-104, ZX-101, 테날리십, 예간리십, SF-1126, AZD3458 및 픽틸리십이 포함된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 WO 2020/0247496A1에 기술된 하나 이상의 PI3K γ 억제제와 조합된다. 부가적으로, PI3K δ 는 악성 B 세포에서 발현되고 B 세포 활성화, 분화, 증식 및 생존을 촉진하는 역할을 한다. 예시적인 PI3K δ 억제제에는 두벨리십, 레니올리십, 이텔라리십, 파사클리십, 코판리십, 움브랄리십, 잔텔리십, 예간엘리십, 린퍼리십, 필라랄리십, 및 테날리십이 포함된다.
- [0374] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 아르기나아제의 억제제이다. 아르기나아제는 염증-촉발된 면역 기능장애, 종양 면역 회피, 면역억제 및 감염성 질환의 면역병리학에 책임이 있거나 이에 참여하는 것으로 나타났다. 예시적인 아르기나아제 화합물에는 CB-1158 및 OAT-1746이 포함된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 WO/2019/173188 및 WO 2020/102646에 기술된 하나 이상의 아르기나아제 억제제와 조합된다.
- [0375] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 종양 유발 전사 인자의 억제제 또는 종양 유발 전사 인자 억제제의 활성제이다. 적합한 작용제는 단백질/단백질 수준, 단백질/DNA 수준에서, 물리적 분해를 통해 발현 수준(예를 들어, RNAi, siRNA 등)에서 작용하거나, 활성화/억제 포켓에서 결합함에 의해 작용할 수 있다. 비-제한적인 예로는 MLL 복합체의 하나 이상의 서브유닛(예를 들어, HDAC, DOT1L, BRD4, Menin, LEDGF, WDR5, KDM4C(JMJD2C) 및 PRMT1)의 억제제, 저산소-유도성 인자(HIF) 전사 인자의 억제제 등이 포함된다.
- [0376] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 저산소-유도성 인자(HIF) 전사 인자, 특히 HIF-2 α 의 억제제이다. 예시적인 HIF-2 α 억제제로는 벨주티관, ARO-HIF2, PT-2385, 및 WO 2021113436 및 WO 2021188769에 기술된 것들이 포함된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 WO 2021188769에 기술된 하나 이상의 HIF-2 α 억제제와 조합된다. 한 구체예에서, HIF-2 α 억제제는 AB521이다.
- [0377] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 p21-활성화 키나제 4(PAK4)의 억제제이다. PAK4 과발현은, 현저하게 PD-1 요법에 내성이 있는 것을 포함한 다양한 암 유형에 걸쳐서 나타났다. PAK4 억제제는 승인되지 않았지만, 일부는 개발 중이고, 예를 들어, ATG-019 및 KPT-9274로, 이중 PAK4/NAMPT 억제제 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 PAK4 선택적 억제제와 조합된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 화합물은 PAK4/NAMPT 이중 억제제, 예를 들어, ATG-019 또는 KPT-9274와 조합된다.
- [0378] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 (i) 효소 폴리(ADP-리보스) 중합효소를 억제하는 작용제(예를 들어, 올라파립, 니라파립 및 루카파립 등); (ii) 단백질의 Bcl-2 계열의 억제제(예를 들어, 베네토클락스, 나비토클락스 등); (iii) MCL-1의 억제제; (iv) CD47-SIRP α 경로의 억제제(예를 들어, 항-CD47 항체, 마그롤리맵 등); (v) 이소시트르산 탈수소효소(IDH) 억제제, 예를 들어 IDH-1 또는 IDH-2 억제제(예를 들어, 이보시테닙, 에나시테닙 등)이다.
- [0379] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역치료제이다. 면역치료제는 면역 체계를 자극하거나 억제함에 의해 질환을 치료한다. 암의 치료에 유용한 면역치료제는 전형적으로 암 세포에 대한 면역 반응을 유발하거나 증폭시킨다. 적합한 면역치료제의 비-제한적 예로는 면역조절제; 세포 면역요법; 백신; 유전자 요법; ATP-아데노신 축-표적화제; 면역 체크포인트 조절제; 및 특정 신호 전달 억제제가 포함된다. ATP-아데노신 축-표적화제 및 신호 전달 억제제는 상기에 기술되어 있다. 면역조절제, 세포 면역요법, 백신, 유전자 요법 및 면역 체크포인트 조절제는 아래에 더 자세히 기술되어 있다.
- [0380] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역치료제, 보다 구체적으로는 사이토카인 또는 케모카인, 예컨대 IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, TNF, IL-15, MDC, IFNa/b, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13, 및 항-IL-10; 박테리아 리포폴리사카라이드(LPS); 항원-제시 세포를 활성화하고 톨-유사 수용체(TLR) 효능제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 주요 조직적합 복합체 분자 효능제, 메발로네이트 경로의 길항제, STING의 효능제에 대한 항원 에피토프의 제시를 촉진하는 유기 또는 무기 보조제; 인돌아민 2,3-디옥시제나아제 1(IDO1) 억제제 및 면역-자극 올리고뉴클레오타이드, 뿐만 아니라 기타 T 세포 보조제이다.
- [0381] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역치료제, 보다 구체적으로 세포 요법이다. 세포 요법은 생존 가능한 세포를 대상체에게 투여하는 치료의 형태이다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역 체계를

활성화하거나 억제하는 세포 면역요법이다. 암의 치료에 유용한 세포 면역요법은 전형적으로 면역 반응을 유발하거나 증폭시킨다. 세포는 하나 이상의 대상체로부터 수집된 자가 또는 이종 면역 세포(예를 들어, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, NK 세포, T 세포 등)일 수 있다. 대안적으로, 세포는 면역 전구 세포(예를 들어, 림프계 전구체 세포, 골수계 전구체 세포, 공통 수지상 세포 전구 세포, 줄기 세포, 유도 다능성 줄기 세포 등)로부터 생성된 "(재)프로그래밍된" 이종 면역 세포일 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 세포는 뚜렷한 이펙터 기능 및/또는 성숙 마커(예를 들어, 적응 기억 NK 세포, 중앙 침윤 림프구, 미성숙 수지상 세포, 단핵구-유래 수지상 세포, 형질세포양 수지상 세포, 통상적인 수지상 세포(때로는 고전적 수지상 세포로 지칭됨), M1 대식세포, M2 대식세포 등)를 갖는 세포의 확장된 하위집합일 수 있거나, 세포를 특정 항원에 표적화하고/하거나 세포의 항종양 효과를 고양하도록 유전적으로 변형될 수 있거나(예를 들어, 조작된 T 세포 수용체(TCR) 세포 요법, 키메라 항원 수용체(CAR) 세포 요법, 항원-장입된 수지상 세포의 림프절 귀소 등), 중앙-회합된 항원의 발현을 증가시키거나 발현하도록 조작될 수 있거나, 이들의 임의의 조합일 수 있다. 세포 요법의 비제한적 유형에는 CAR-T 세포 요법, CAR-NK 세포 요법, TCR 요법 및 수지상 세포 백신이 포함된다. 예시적인 세포 면역치료제에는 시푸류셀-T, 티사겐레클루셀, 리소캅타젠 마라류셀, 이데캅타젠 비클루셀, 브렉스캅타젠 오토류셀, 및 악시캅타젠 실로류셀, 뿐만 아니라 CTX110, JCAR015, JCAR017, MB-CART19.1, MB-CART20.1, MB-CART2019.1, UniCAR02-T-CD123, BMCA-CAR-T, JNJ-68284528, BNT211, 및 NK-92/5.28.z가 포함된다.

[0382] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역치료제, 보다 구체적으로는 유전자 요법이다. 유전자 요법은 내인성 유전자의 발현을 변형하거나 단백질의 이종 발현을 초래하기 위해 대상체 또는 대상체의 세포에 체외에서 투여되는 재조합 핵산(예를 들어, 소형 간섭 RNA(siRNA) 작용제, 이중-가닥 RNA(dsRNA) 작용제, 마이크로 RNA(miRNA) 작용제, 바이러스 또는 박테리아 유전자 전달 등), 뿐만 아니라 핵산 성분(예를 들어, 메가뉴클레아제, 징크 핑거 뉴클레아제, TAL 뉴클레아제, CRISPR/Cas 뉴클레아제 등), 중앙 용리성 바이러스 등을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있는 유전자 편집 요법을 포함한다. 암 치료에 유용할 수 있는 유전자 요법의 비제한적 예로는 Gendicine®(rAd-p53), Oncorine®(rAd5-H101), 탈리모젠 라헤르파렘백, Mx-dnG1, ARO-HIF2(Arrowhead), 쿠라투수진 오제플라스미드(Immunogene), CTX110(CRISPR Therapeutics), CTX120(CRISPR Therapeutics) 및 CTX130(CRISPR Therapeutics)이 포함된다.

[0383] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역치료제, 보다 구체적으로는 면역 체크포인트를 조절하는 작용제이다. 면역 체크포인트는 면역 세포(예를 들어, B 세포, T 세포, NK 세포 등)의 기능에 직접적으로 영향을 미치는 일련의 저해 및 자극 경로이다. 면역 체크포인트는 그 동종 리간드에 면역 세포의 표면 상의 단백질이 인지하고 결합할 때 결합한다. 본 발명은 자극 또는 공동-자극 경로의 효능제 및/또는 억제 경로의 길항제와 조합하여 본원에 기술된 AXL 억제제의 사용을 고려한다. 자극 또는 공동-자극 경로의 효능제 및 억제 경로의 길항제는 중앙 미세 환경 내의 별개의 면역 억제 경로를 극복하거나, T 조절 세포를 억제하거나, T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하거나, 선천적 면역 활성화 및/또는 중앙 부위에서 염증을 촉발하기 위한, 또는 이의 조합을 위한 작용제로서 유용성을 가질 수 있다.

[0384] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 본원에서 사용되는 용어 "면역 체크포인트 억제제"는 억제 또는 공동-억제 면역 체크포인트의 길항제를 지칭한다. 용어 "면역 체크포인트 억제제", "체크포인트 억제제" 및 "CPI"는 본원에서 상호 교환가능하게 사용될 수 있다. 면역 체크포인트 억제제는 수용체-리간드 결합을 방해하고/하거나 수용체 시그널링을 변경함에 의해 억제 또는 공동-억제 면역 체크포인트를 길항할 수 있다. 길항될 수 있는, 그 중 일부가 다양한 유형의 암 세포에서 선택적으로 상향조절되는, 면역 체크포인트(리간드 및 수용체)의 예는 PD-1(프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1); PD-L1(PD1 리간드); BTLA(B 및 T 림프구 감쇠제); CTLA-4(세포독성 T-림프구 회합된 항원 4); TIM-3(T세포 면역글로불린 및 접액 도메인 함유 단백질 3); LAG-3(림프구 활성화 유전자 3); TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체); CD276(B7-H3), PD-L2, 갈락틴 9, CEACAM-1, CD69, 갈락틴-1, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1과 TIM-4, 및 그 구조적 특성에 기반하여 2가지 부류인: i) 킬러 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR) 및 ii) C-유형 렉틴 수용체(유형 II 막관통 수용체 계열의 구성원)로 나눌 수 있는 킬러 억제 수용체를 포함한다. 또한 문헌에 기술된 덜 잘 정의된 다른 면역 체크포인트도 고려되는데, 여기에는 수용체(예를 들어, 2B4(CD244로도 알려짐) 수용체)와 리간드(예를 들어, 특정 B7 계열 억제 리간드 예컨대 B7-H3(CD276으로도 알려짐) 및 B7-H4(B7-S1, B7x 및 VCTN1로도 알려짐)) 둘 모두가 포함된다. [Pardoll, (April 2012) Nature Rev. Cancer 12:252-64 참조].

[0385] 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 길항제이다. 추가 구체예에서, CTLA-4 길항제는 길항적 CTLA-4 항체일 수 있다. 적합한 길항적 CTLA-4 항체에는 예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙과 같은 단일

특이적 항체, 뿐만 아니라 MEDI5752 및 KN046과 같은 이중특이적 항체가 포함된다.

- [0386] 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 길항제이다. 추가 구체예에서, PD-1 길항제는 길항적 PD-1 항체, 소분자 또는 펩티드일 수 있다. 적합한 길항적 PD-1 항체에는 예를 들어, 발스틸리맙, 부디갈리맙, 캄렐리주맙, 코시벨리맙, 도스타리맙, 세미플리맙, 예자벤리맙(BI-754091), MEDI-0680(AMP-514; WO2012/145493), 니블루맙, 켈브롤리주맙, 피딜리주맙(CT-011), 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 스파탈리주맙, 신틸리맙, 티슬레리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙과 같은 단일특이적 항체; 뿐만 아니라 LY3434172와 같은 이중-특이적 항체가 포함된다. 여전히 추가 구체예에서, PD-1 길항제는 IgG1(AMP-224)의 Fc 부분에 융합된 PD-L2(B7-DC)의 세포 외 도메인으로 구성된 재조합 단백질일 수 있다. 특정 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 짐베렐리맙이다.
- [0387] 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1 길항제이다. 추가 구체예에서, PD-L1 길항제는 길항적 PD-L1 항체일 수 있다. 적합한 길항적 PD-L1 항체에는 예를 들어, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 두르발루맙, BMS-936559 및 엔바폴리맙과 같은 단일특이적 항체뿐만 아니라 LY3434172 및 KN046과 같은 이중-특이적 항체가 포함된다.
- [0388] 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 TIGIT 길항제이다. 추가 구체예에서, TIGIT 길항제는 길항적 TIGIT 항체일 수 있다. 적합한 길항적 항-TIGIT 항체에는 AGEN1327, AB308(WO2021247591), BMS 986207, COM902, 돔바날리맙, EOS-448, 에티질리맙, IBI-929, JS006, M6223, 오시페르리맙, SEA-TGT, 티라골루맙, 비보스톨리맙과 같은 단일특이적 항체뿐만 아니라 AGEN1777 및 AZD2936과 같은 이중-특이 항체가 포함된다. 특정 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 WO2017152088 또는 WO2021247591에 개시된 길항적 항-TIGIT 항체이다. 특정 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 돔바날리맙 또는 AB308이다.
- [0389] 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 LAG-3 길항제이다. 추가 구체예에서, LAG-3 길항제는 길항적 LAG-3 항체일 수 있다. 적합한 길항적 LAG-3 항체에는 예를 들어, BMS-986016(WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321(WO08/132601, WO09/44273)이 포함된다.
- [0390] 특정 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 B7-H3 길항제이다. 추가 구체예에서, B7-H3 길항제는 길항적 B7-H3 항체이다. 적합한 길항적 B7-H3 항체에는 예를 들어, 에노블리투주맙(MGA271; WO11/109400), 움부르투맙, DS-7300a, ABBV-155 및 SHR-A1811이 포함된다.
- [0391] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 자극성 또는 공동-자극성 면역 체크포인트를 활성화한다. 자극성 또는 공동-자극성 면역 체크포인트(리간드 및 수용체)의 예로는 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB(CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD2가 포함된다.
- [0392] 일부 구체예에서, 자극성 또는 공동-자극성 면역 체크포인트를 활성화하는 작용제는 CD137(4-1BB) 효능제이다. 추가 구체예에서, CD137 효능제는 효능성 CD137 항체일 수 있다. 적합한 CD137 항체에는 예를 들어, 우렐루맙 및 유토밀루맙(PF-05082566; WO12/32433)이 포함된다. 일부 구체예에서, 자극성 또는 공동-자극성 면역 체크포인트를 활성화하는 작용제는 GITR 효능제이다. 추가 구체예에서, GITR 효능제는 효능성 GITR 항체일 수 있다. 적합한 GITR 항체에는 예를 들어, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518(WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166(WO11/028683)이 포함된다. 일부 구체예에서, 자극성 또는 공동-자극성 면역 체크포인트를 활성화하는 작용제는 OX40 효능제이다. 추가 구체예에서, OX40 효능제는 효능성 OX40 항체일 수 있다. 적합한 OX40 항체에는 예를 들어 MEDI-6383, MEDI-6469, MEDI-0562, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 및 MOXR0916이 포함된다. 일부 구체예에서, 자극성 또는 공동-자극성 면역 체크포인트를 활성화하는 작용제는 CD40 효능제이다. 추가 구체예에서, CD40 효능제는 효능성 CD40 항체일 수 있다. 일부 구체예에서, 자극성 또는 공동-자극성 면역 체크포인트를 활성화하는 작용제는 CD27 효능제이다. 추가 구체예에서, CD27 효능제는 효능성 CD27 항체일 수 있다. 적합한 CD27 항체에는 예를 들어, 바틸루맙이 포함된다.
- [0393] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 면역-억제성 면역 세포를 억제하거나 고갈시키는 작용제이다. 예를 들어, 면역억제성 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키기 위해 작용제는 RG7155(WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008(WO11/140249; WO13169264)을 포함한 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제일 수 있다. 또 다른 예로 WO14/036357). Treg의 체외 항-CD25 비드 고갈.
- [0394] 일부 구체예에서, 각각의 추가 치료제는 독립적으로 화학요법제, 방사성의약품, 호르몬 요법, 후생유전적 조절제, 표적화된 작용제, 면역치료제, 세포 요법 또는 유전자 요법일 수 있다. 예를 들어, 한 구체예에서, 본 개시 내용은 하나 이상의 화학요법제 및 임의적으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 본원에 기술된 AXL 억제제의 사용을 고려하며, 여기서 각각의 추가 치료제는 독립적으로 방사성의약품, 호르몬 요법, 표적화된 작용제,

면역치료제, 세포 요법 또는 유전자 요법이다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 하나 이상의 화학요법제 및 임의적으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 본원에 기술된 AXL 억제제의 사용을 고려하며, 여기서 각각의 추가 치료제는 독립적으로 표적화된 작용제, 면역치료제 또는 세포 요법이다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 하나 이상의 면역치료제 및 임의적으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 본원에 기술된 AXL 억제제의 사용을 고려하며, 여기서 각각의 추가 치료제는 독립적으로 화학요법제, 표적화된 작용제 또는 세포 요법이다. 다른 구체예에서, 본 개시내용은 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제 및/또는 하나 이상의 ATP-아데노신 축-표적화제 및 임의적으로 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 본원에 기술된 AXL 억제제의 사용을 고려하며, 여기서 각각의 추가 치료제는 독립적으로 화학요법제, 표적화된 작용제, 면역치료제 또는 세포 요법이다. 상기의 추가 구체예에서 (a) 표적화된 작용제는 PI3K 억제제, 아르기나제 억제제, HIF2 α 억제제, CD47-SIRP α 경로의 억제제, 키나제 억제제, PARP 억제제 또는 PAK4 억제제일 수 있다; (b) 키나제 억제제는 EGFR, VEGF, HER-2, HER-3, BRAF, PDGFR, MET, MEK, ERK, ALK, RET, KIT, IGFR, TRK 및/또는 FGFR 중 하나 이상을 억제할 수 있다; (c) 키나제 억제제는 EGFR, VEGFR 및/또는 c-MET 중 하나 이상을 억제할 수 있다; (d) 면역치료제는 ATP-아데노신 축-표적화제 또는 면역 체크포인트 억제제이다; (e) ATP-아데노신 축-표적화제는 A_{2A}R 및/또는 A_{2B}R 길항제, CD73 억제제 또는 CD39 억제제이다; (f) ATP-아데노신 축-표적화제는 에트루마테난트, 퀘플리클루스타트 또는 AB598이다; (g) 면역치료제는 항-PD-1 길항제 항체 또는 항-TIGIT 길항제 항체이다; (h) 면역치료제는 짐베렐리맙, 도미바나리맙 또는 AB308이다; 또는 (i) 이의 임의의 조합. 상기의 추가 구체예에서, 본 개시내용은 도미바나리맙, 에트루마테난트, 퀘플리클루스타트, 짐베렐리맙, AB308, AB598, AB521 또는 이의 임의의 조합과 조합하여 본원에 기술된 AXL 억제제의 사용을 고려한다.

[0395]

하나 이상의 구체예에서, 하나 이상의 추가 요법은 CD47-SIRP α 경로의 억제제, 키나제 억제제, HIF의 억제제, PARP의 억제제, RAS 시그널링 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 작용제, 방사선 요법 및 화학요법제로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, CD47-SIRP α 경로의 억제제는 항-CD47 항체이다. 일부 구체예에서, 키나제 억제제는 EGFR, VEGF, HER-2, HER-3, BRAF, PDGFR, MET, MEK, ERK, ALK, RET, KIT, IGFR, TRK 및/또는 FGFR 중 하나 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 키나제 억제제는 EGFR, VEGF 및/또는 c-MET의 억제제이다. 일부 구체예에서, 키나제 억제제는 오시메티닙, 렌바티닙, 악시티닙, 수니티닙, 카보잔티닙, XL092 또는 베바시주맙이다. 일부 구체예에서, HIF의 억제제는 HIF-2 α 의 억제제를 포함한다. 특정 구체예에서, HIF-2 α 억제제는 AB521이다. 일부 구체예에서, PARP 억제제는 올라파립, 루카파립 또는 니라파립이다. 일부 구체예에서, RAS 시그널링 억제제는 KRAS의 억제제이다. 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3 및/또는 TIGIT 중 하나 이상을 억제한다. 특정 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 TIGIT 중 하나 이상을 억제한다. 일부 구체예에서, 면역 체크포인트 억제제는 짐베렐리맙, 도미바나리맙 및/또는 AB308 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 작용제는 CD73 억제제, CD39 억제제, A_{2A}R 억제제, A_{2B}R 억제제 및/또는 A_{2A}R 및 A_{2B}R 억제제 중 하나 이상을 포함한다. 특정 구체예에서, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 작용제는 에트루마테난트, 퀘플리클루스타트 및/또는 AB598 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 화학요법제는 백금-기반, 탁소이드-기반, 안트라사이클린-기반 화학요법제, 저-용량 시타라빈(LDAC) 또는 젠시타빈 중 하나 이상을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학요법제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 독소루비신, 도세탁셀, 파클리탁셀, 나브-파클리탁셀, 저-용량 시타라빈(LDAC) 및 젠시타빈으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 AXL 억제제는 도세탁셀과 함께 투여된다. 또 다른 구체예에서, AXL 억제제는 체크포인트 억제제와 함께 투여된다. 또 다른 구체예에서, AXL 억제제는 도세탁셀 및 체크포인트 억제제, 예를 들어, 짐베렐리맙과 조합하여 투여된다.

[0396]

추가 치료제(들)의 선택은 특정 암에 대한 현재 표준 치유 및/또는 대상체의 암의 돌연변이 상태 및/또는 질환의 단계에 의해 알려질 수 있다. 자세한 표준 치유 지침은 예를 들어 National Comprehensive Cancer Network(NCCN)에서 발표한다. 예로서, NCCN 급성 골수성 백혈병 v1.2022, NCCN 편평세포 피부암 v.2.2022, NCCN 두경부암 v.2.2022, NCCN 난소암/난관암/원발성 복막암 v.1.2022, NCCN 채장선암 v.1.2022, NCCN 방광암 v.1.2022, NCCN 악성 복막 증피종 v.1.2022, NCCN 악성 흉막 증피종 v.1.2022, NCCN 흑색종: 피부 v.2.2022, NCCN 흑색종: 포도막 v2.2022, NCCN 비-소세포 폐암 v.3.2022, NCCN 신장암 v.4.2022를 참조한다.

[0397] **약학적 조성물**

[0398] 본 개시내용의 AXL 억제제는 대상체에게 투여하기에 적합한 조성물의 형태일 수 있다. 일반적으로, 이러한 조성물은 본 개시내용에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다. 특정 구체예에서, AXL 억제제는 유효량으로 존재할 수 있다. 약학적 조성물은 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다; 따라서, 예를 들어, 본 개시내용에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 본원에 기술된 치료적 및 예방적 방법과 용도를 실행하기 위해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0399] 하나 이상의 구체예에서, 약학적 조성물은 본 개시내용에 따른 AXL 억제제를 약 10mg 내지 약 1,000mg 사이의 양으로 포함한다. 하나 이상의 구체예에서, 약학적 조성물은 본 개시내용에 따른 AXL 억제제를 약 10mg 내지 약 500mg 사이의 양으로 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 10mg 내지 약 300mg 사이, 예컨대, 예를 들어 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, 100mg, 105mg, 110mg, 115mg, 120mg, 125mg, 130mg, 135mg, 140mg, 145mg, 150mg, 155mg, 160mg, 165mg, 170mg, 175mg, 180mg, 185mg, 190mg, 195mg, 200mg, 205mg, 210mg, 215mg, 220mg, 225mg, 230mg, 235mg, 240mg, 245mg, 250mg, 255mg, 260mg, 265mg, 270mg, 275mg, 280mg, 285mg, 290mg, 295mg, 또는 300mg, 305mg, 310mg, 315mg, 320mg, 325mg, 330mg, 335mg, 340mg, 345mg, 350mg, 355mg, 360mg, 365mg, 370mg, 375mg, 380mg, 385mg, 390mg, 395mg, 400mg, 405mg, 410mg, 415mg, 420mg, 425mg, 430mg, 435mg, 440mg, 445mg, 450mg, 455mg, 460mg, 465mg, 470mg, 475mg, 480mg, 485mg, 490mg, 495mg, 또는 500mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 10mg 내지 약 50mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 25mg 내지 약 75mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 25mg 내지 약 50mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 50mg 내지 약 100mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 100mg 내지 약 200mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 100mg 내지 약 150mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 150mg 내지 약 200mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 200mg 내지 약 300mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 200mg 내지 약 250mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 250mg 내지 약 300mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 300mg 내지 약 400mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 300mg 내지 약 350mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 350mg 내지 약 400mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 400mg 내지 약 500mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 400mg 내지 약 450mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 약 450mg 내지 약 500mg의 양으로 존재한다.

[0400] 본 개시내용의 약학적 조성물은 의도된 방법 또는 투여 경로와 호환가능하도록 제형화될 수 있다. 투여 경로에는 당업계에 공지된 것이 포함될 수 있다. 예시적인 투여 경로는 경구 및 비경구이다. 더욱이, 약학적 조성물은 본 개시내용에 의해 고려된 질환, 장애 및 병태를 치료 또는 예방하기 위해 본원에 기술된 하나 이상의 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 본 개시내용에 의해 고려된 하나 이상의 다른 치료제는 본 개시내용에 따른 AXL 억제제를 포함하는 동일한 약학적 조성물에 포함된다. 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 다른 치료제는 본 개시내용에 따른 AXL 억제제를 포함하는 약학적 조성물과 별도인 조성물에 있다.

[0401] 한 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 예를 들어 캡슐 또는 정제를 통해 이루어질 수 있다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제조할 때, 정제 또는 캡슐은 전형적으로 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 비-제한적 예로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알긴산염, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스가 포함된다. 추가 약학적으로 허용가능한 부형제로는 활석, 스테아르산마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화 및 현탁제; 메틸 및 프로필하이드록시-벤조에이트와 같은 보존제가 포함된다.

[0402] 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어 정맥내 주사에 의해 비경구로 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물은 주사용 용액으로 제형화되거나 생리학 적 용액과 같은 적절한 시스템에서 주사용으로 재구성될 수 있다. 이러한 용액에는 주사용 멸균수, 염, 완충액 및 등장성 부형제가 적절한 생리학 적 등장성

을 달성하기에 적절한 양으로 포함될 수 있다.

[0403] 본원에 기술된 약학적 조성물은 적절한 평균 용기 또는 용기들에 보관될 수 있다. 일부 구체예에서, 용기는 주어진 기간에 걸쳐서 약학적 조성물에 대한 안정성을 유지하도록 설계되었다.

[0404] **투여**

[0405] 일반적으로, 개시된 방법은 본원에 기술된 AXL 억제제 또는 이의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 AXL 억제제와 관련하여 "유효량"은 화합물의 효력을 나타내는 수준에서 (표적을 억제하거나 길항함으로써) 표적을 결합하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. AXL의 경우, 표적 결합은 화합물의 효력의 일 평가로서 사용될 수 있는 EC50, ED50, EC90, IC50 또는 유사한 값을 생성하는 하나 이상의 생화학적 또는 세포적 검정에 의해 결정될 수 있다. 표적 결합을 결정하기 위한 검정에는 실시예에 기술된 것들이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 유효량은 단일 양 또는 다중의 더 작은 양(예를 들어, "x" 양의 정제 1개, 각각 "x/2" 양의 정제 2개 등)으로 투여될 수 있다.

[0406] 일부 구체예에서, 개시된 방법은 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, AXL과 관련하여 "치료적 유효량"이라는 문구는 화합물이 그러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 것에 대한 특정한 약리학적 효과를 제공하는 화합물의 용량 섭생(즉, 양 및 간격)을 의미한다. 예방적 용도의 경우, 치료적 유효량은 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 징후 또는 증상을 포함하여 질환의 위험을 제거 또는 감소시키거나, 중증도를 완화시키거나, 발병을 지연시키는 데 효과적일 수 있다. 치료의 경우, 치료적 유효량은 질환과 연관된 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소, 개선 또는 제거하거나, 질환 진행을 지연시키거나, 생존을 연장시키거나, 질환을 치료하는 데 필요한 다른 약물(들)의 용량을 감소시키거나, 이들의 조합에 효과적일 수 있다. 특히 암과 관련하여, 치료적 유효량은 예를 들어 암 세포의 사멸을 초래하거나, 암 세포 계수를 줄이거나, 종양 부담을 줄이거나, 종양 부피를 줄이거나, 종양이나 전이를 제거하거나, 전이 확산을 줄일 수 있다. 치료적 유효량은 예를 들어 다음 중 하나 이상에 기반하여 달라질 수 있다: 대상체의 나이 및 체중, 대상자의 전반적인 건강 상태, 대상자의 질환의 단계, 투여 경로, 이전 또는 동시 치료.

[0407] 투여는 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3회 이상)의 투약 주기를 포함할 수 있다.

[0408] 특정 구체예에서, 본 개시내용에 의해 고려되는 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상, 1일당 대상체의 체중의 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg, 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg, 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 25mg/kg, 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 15mg/kg, 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg, 또는 약 0.1mg/kg 내지 약 5mg/kg으로 (예를 들어, 경구로, 비경구로, 등) 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 의해 고려되는 화합물의 적절한 체중-기반 용량은 대상체의 체중과 무관하게 투여되는 용량을 결정하는 데 사용된다. 특정 구체예에서, 본 개시내용의 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 약 1mg 내지 약 1000mg의 고정된 복용량 수준으로 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 (예를 들어, 경구로, 비경구로, 등) 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 약 10mg 내지 약 500mg의 고정된 복용량 수준으로 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 약 10mg 내지 약 300mg, 특히 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, 100mg, 105mg, 110mg, 115mg, 120mg, 125mg, 130mg, 135mg, 140mg, 145mg, 150mg, 155mg, 160mg, 165mg, 170mg, 175mg, 180mg, 185mg, 190mg, 195mg, 200mg, 205mg, 210mg, 215mg, 220mg, 225mg, 230mg, 235mg, 240mg, 245mg, 250mg, 255mg, 260mg, 265mg, 270mg, 275mg, 280mg, 285mg, 290mg, 295mg 또는 300mg의 고정된 복용량 수준으로 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 약 10mg 내지 약 50mg의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 약 25mg에서 약 75mg 사이의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 약 50mg에서 약 100mg 사이의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 약 100mg에서 약 200mg 사이의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 약 100mg에서 약 150mg 사이의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 약 200mg에서 약 300mg 사이의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위

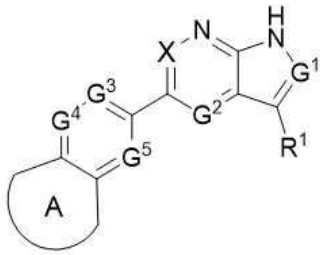
해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 약 250mg에서 약 300mg 사이의 양으로 투여된다.

[0409] 일부 구체예에서, 본 개시내용에 따른 AXL 억제제는 원하는 효과를 얻기 위해 하루, 일주일 또는 한 달에 한 번 이상 투여된다. 일부 구체예에서, AXL 억제제는 하루에 한 번 또는 두 번 투여된다. 한 구체예에서, AXL 억제제는 매일 두 번 투여된다. 다른 구체예에서, AXL 억제제는 매일 한 번 투여된다.

[0410] 특정 구체예에서, AXL 억제제는 "단위 복용량 형태"에 함유된다. "단위 복용량 형태"라는 문구는 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 원하는 효과를 생성하기에 충분한 AXL 억제제의 사전결정된 양을 단독으로 또는 하나 이상의 추가 작용제와 조합하여 함유한다. 단위 복용량 형태의 매개변수는 특정 작용제와 달성하려는 효과에 의존할 것이라는 것이 인식될 것이다.

[0411] **구체예**

[0412] 구체예 1. 식 (I)로 표시되는 화합물



(I)

[0413]

[0414] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염: 여기서

[0415] X는 CR⁵ 또는 N이고;

[0416] G¹은 N 또는 CR^{G1}이고;

[0417] G²는 CR^{G2} 또는 N이고;

[0418] G³은 CR^{G3} 또는 N이고;

[0419] G⁴는 CR^{G4} 또는 N이고;

[0420] G⁵는 CR^{G5} 또는 N이고;

[0421] R^{G1}은 H, C₁₋₃ 알킬, 할로젠, C₁₋₃ 할로알킬, 및 CN으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0422] 각각의 R^{G2}, R^{G3}, R^{G4} 및 R^{G5}는 H, 할로, CN, C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₃ 할로알킬, -O-C₁₋₃ 알킬, -O-C₁₋₃ 할로알킬, -NR^aR^b, 및 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0423] A는 사이클로헥탄, 사이클로헥산, 사이클로펜탄, 아제판, 1,4-옥사제판, 1,4-디아제판, 옥세판, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 비사이클로[4.2.1]노난, 비사이클로[4.1.1]옥탄, 스피로[4.6]운데칸, 1-아자스피로[4.6]운데칸, 및 사이클로옥탄으로 구성된 군으로부터 선택된 융합된 고리이며, 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환되고, 질소 원자에 인접한 탄소 원자 상에 있는 0 또는 1개의 옥소(=O)로 추가로 치환되고;

[0424] R¹은 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 하나의 R^{1a} 및 0-3개의 R³으로 치환되고;

[0425] R^{1a}는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로

아틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아틸은 0-4개의 R⁴로 치환되고;

[0426] 각각의 R²는 C₁₋₇ 알킬, C₃₋₇ 알케닐, C₃₋₇ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, -Y¹-O-C₁₋₇ 알킬, -Y¹-O-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -C(O)-C₁₋₇ 알킬, -C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -C(O)NR^aR^b, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -NR^a-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -C(O)-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), -X¹-5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 -O-X¹-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;

[0427] 각각의 R³은 할로겐, CN, C₁₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐, C₃₋₇ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, C₁₋₄ 할로하이드록시알킬, -O-C₁₋₇ 알킬, -O-C₁₋₆ 할로알킬, -NR^aR^b, -C(O)-NR^aR^b, -S(O)₂-NR^aR^b, -S(O)(NH)-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, 및 -S(O)₂-C₁₋₇ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0428] 각각의 R⁴는 C₁₋₇ 알킬, 할로, C₁₋₇ 할로알킬, -O-C₁₋₇ 알킬, -O-C₁₋₇ 할로알킬, CN, -C₁₋₇ 알킬렌-CN, 하이드록시, C₁₋₇ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₁₋₇ 알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, -S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, -S(O)₂-NR^aR^b, -NR^a-S(O)₂-C₁₋₇ 알킬, 및 -NR^a-S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

[0429] 대안적으로, 동일한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기는 조합하여 옥소(=O)를 형성하거나; 또는

[0430] 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기는 조합하여 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;

[0431] R⁵는 H, C₁₋₄ 알킬, 및 -NH₂로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0432] 각각의 X¹은 C₁₋₇ 알킬렌 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬렌이고;

[0433] 각각의 Y¹은 C₂₋₇ 알킬렌 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬렌이고;

[0434] 각각의 R^a 및 R^b는 H, C₁₋₇ 알킬, C₁₋₇ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시C₁₋₄알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 사이클로알킬은 -O-C₁₋₃ 알킬로 임의적으로 치환되거나; 또는

[0435] R^a 및 R^b는 이들이 부착된 질소와 함께 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0-2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 0-3개의 기로 치환되고, 각 기는 할로, CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, 및 X¹-O-C₁₋₃ 알킬, 및 OH로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 고리 정점 상의 두 기가 조합하여 옥소(=O)를 형성함.

[0436] 구체예 2. 구체예 1에 있어서:

[0437] G^3 는 CR^{G3} 이고, R^{G3} 는 H이고;

[0438] G^4 는 CR^{G4} 이고, R^{G4} 는 H이고;

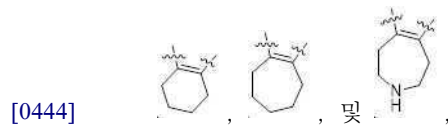
[0439] G^5 는 각각 CR^{G5} 이고 R^{G5} 는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0440] 구체예 3. 구체예 1 또는 구체예 2에 있어서, G^1 은 N 또는 CR^{G1} 이고 R^{G1} 은 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0441] 구체예 4. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 여기서 G^2 는 CR^{G2} 이고 R^{G2} 는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

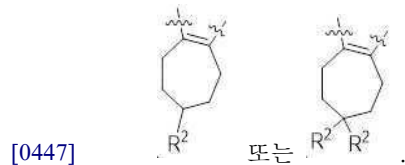
[0442] 구체예 5. 구체예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, X는 CR^5 이고 R^5 는 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0443] 구체예 6. 구체예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 식을 가지고:



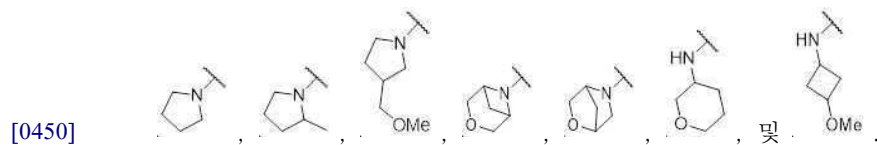
[0445] 그 각각은 1 내지 4개의 R^2 로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0446] 구체예 7. 구체예 6에 있어서, A는 다음 식을 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0448] 구체예 8. 구체예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^2 는 $-NR^aR^b$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0449] 구체예 9. 구체예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 하나의 R^2 는 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



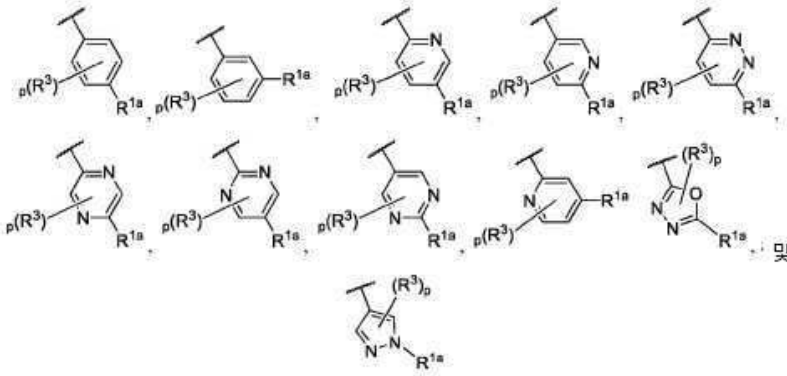
[0451] 구체예 10. 구체예 9에 있어서, 하나의 R^2 는



[0453] 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0454] 구체예 11. 구체예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 페닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사디아졸릴 및 피라졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^1 은 하나의 R^{1a} 및 0-2개의 R^3 로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0455] 구체예 12. 구체예 11에 있어서, R^1 은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0456]

[0457] 여기서 하첨자 p는 0 또는 1임.

[0458] 구체예 13. 구체예 11에 있어서, R^1 은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



[0459]

[0460] 여기서 하첨자 p는 0 또는 1임.

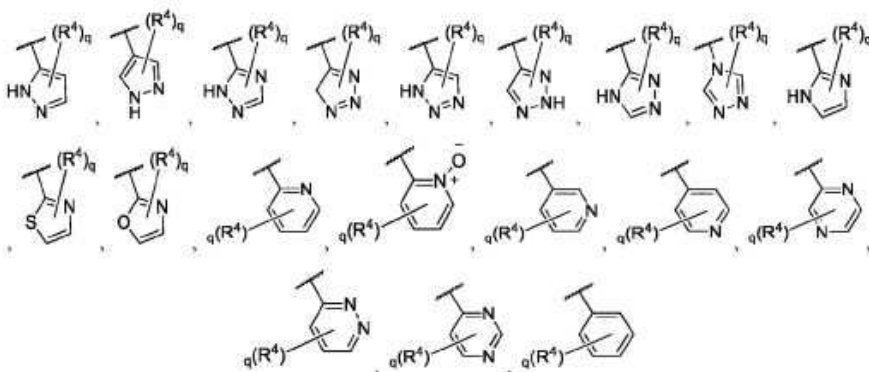
[0461] 구체예 14. 구체예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 각 R^3 는 존재하는 경우 할로젠, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{1-4} 할로하이드록시알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-S(O)_2-NR^aR^b$, $-S(O)(NH)-C_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_2-C_{1-4}$ 알킬, 및 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 할로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0462] 구체예 15. 구체예 14에 있어서, 각 R^3 는 존재하는 경우 할로젠, C_{1-4} 알킬 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0463] 구체예 16. 구체예 14에 있어서, 각 R^3 는 존재하는 경우 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0464] 구체예 17. 구체예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, R^{1a} 는 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리딘 N-옥사이드 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되고, R^{1a} 는 0-3개의 R^4 로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

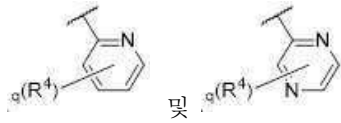
[0465] 구체예 18. 구체예 17에 있어서, R^{1a} 는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



[0466]

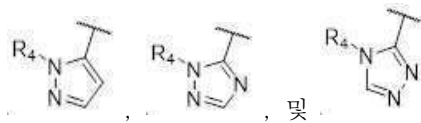
[0467] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2임.

[0468] 구체예 19. 구체예 17에 있어서, R^{1a}는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



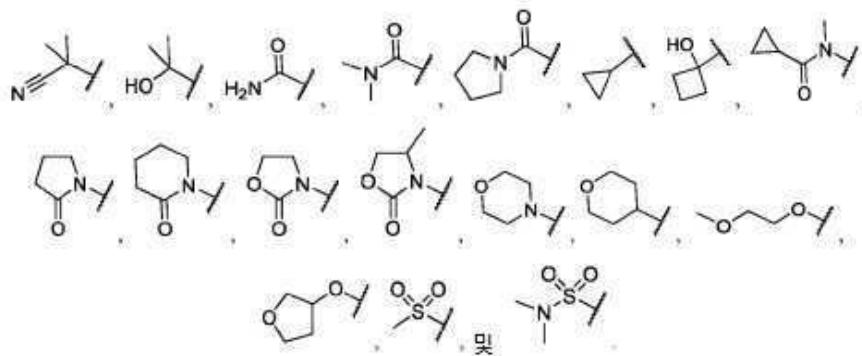
[0470] 여기서 하첨자 q는 0, 1 또는 2임.

[0471] 구체예 20. 구체예 17에 있어서, R^{1a}는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



[0473] 구체예 21. 구체예 1 내지 20 중 하나에 있어서, R⁴는 존재하는 경우 C₁₋₄ 알킬, 할로, C₁₋₄ 할로알킬, -O-C₁₋₄ 알킬, -O-C₁₋₄ 할로알킬, CN, -C₁₋₄ 알킬렌-CN, C₁₋₄ 하이드록시알킬, -C(O)NR^aR^b, C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^a-C(O)-C₃₋₇ 사이클로알킬, -NR^aR^b, -O-C₁₋₄ 알킬렌-O-C₁₋₄ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -O-(5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 -5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, -S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, 및 -S(O)₂-NR^aR^b로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬, 할로, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

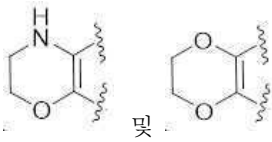
[0474] 구체예 22. 구체예 21에 있어서, 각 R⁴는 존재하는 경우 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, CN, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,



[0476] 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0477] 구체예 23. 구체예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기가 조합하여 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0478] 구체예 24. 구체예 23에 있어서, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R⁴ 기가 조합하여 다음로부터 선택된 헤테로사이클로알킬을 형성하며:



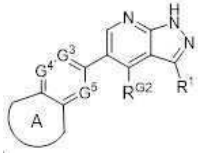
[0479]

[0480]

여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₄ 알킬 및 할로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환된, 화합물.

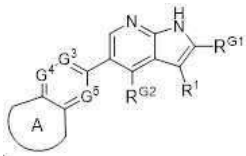
[0481]

구체에 25. 구체에 1 내지 2 또는 5 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 식 (Ia) 또는 식 (Ia1)로부터 선택된 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0482]

(Ia),

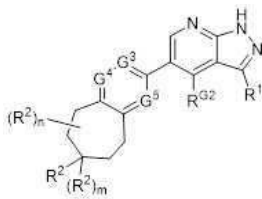


[0483]

(Ia1).

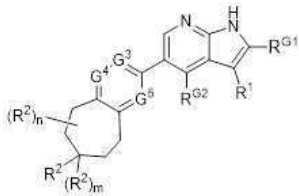
[0484]

구체에 26. 구체에 1 내지 2, 5 또는 8 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 식 (Ib) 또는 식 (Ib1)에 따른 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0485]

(Ib),



[0486]

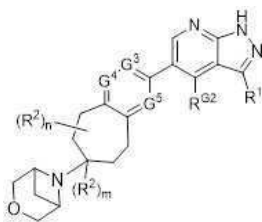
(Ib1)

[0487]

여기서 식 (Ib) 및 식 (Ib1) 각각에 대해, 하첨자 m은 0 또는 1이고; n은 0, 1 또는 2이고, 각 R²는 동일하거나 상이할 수 있음.

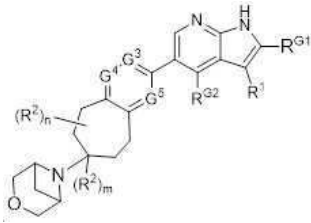
[0488]

구체에 27. 구체에 26에 있어서, 식 (If) 또는 식 (If1)의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0489]

(If),



(If1).

[0490]

[0491]

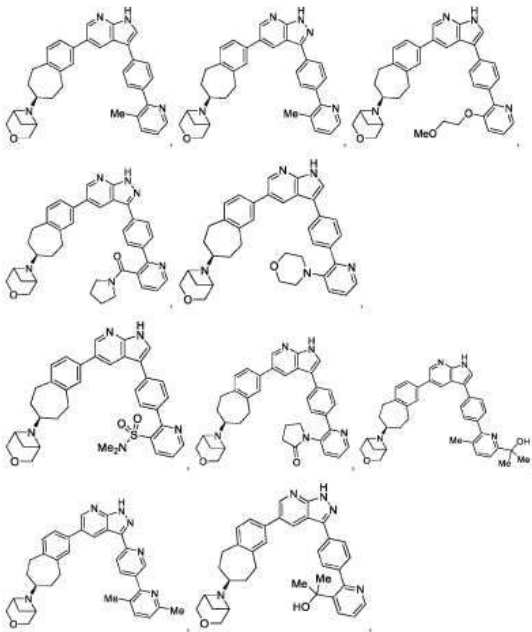
[0492]

[0493]

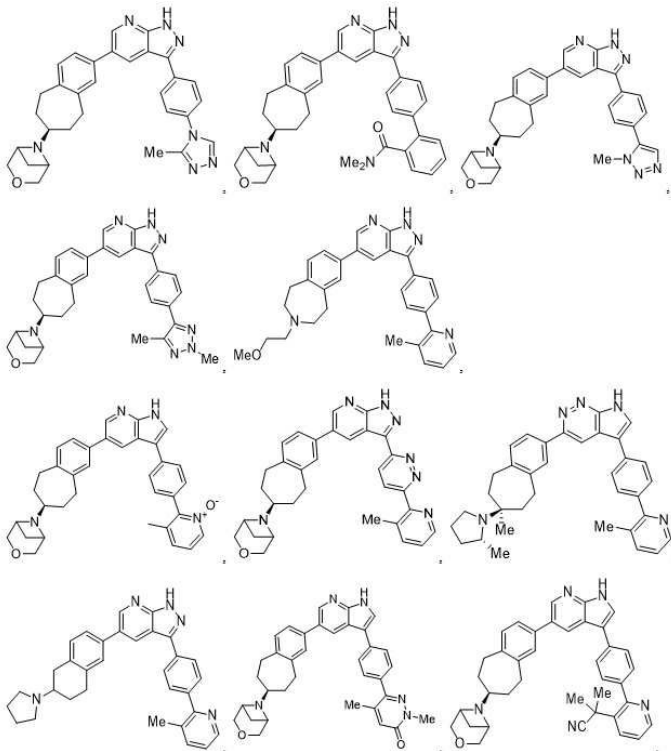
구체에 28. 구체에 26 또는 27에 있어서, m은 0인, 화합물.

구체에 29. 구체에 26-28 중 어느 하나에 있어서, n은 0인, 화합물.

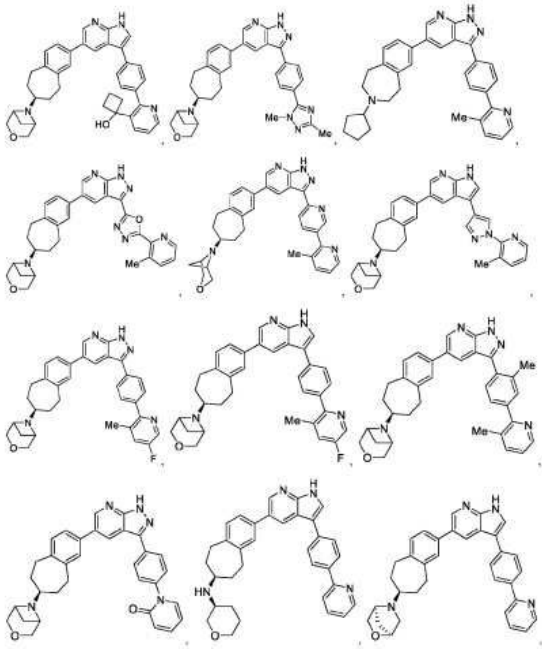
구체에 30. 구체에 1에 있어서, 다음으로 구성된 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



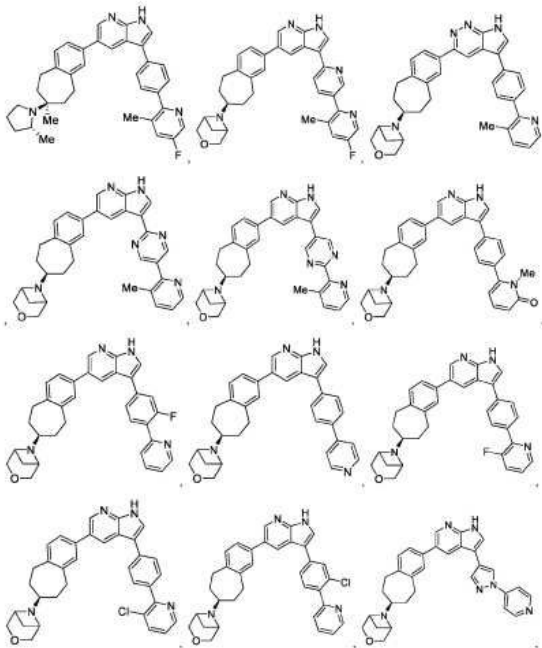
[0494]



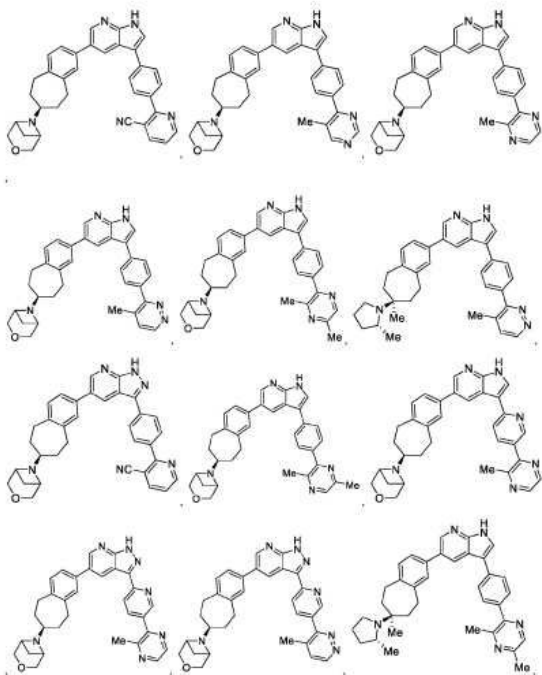
[0495]



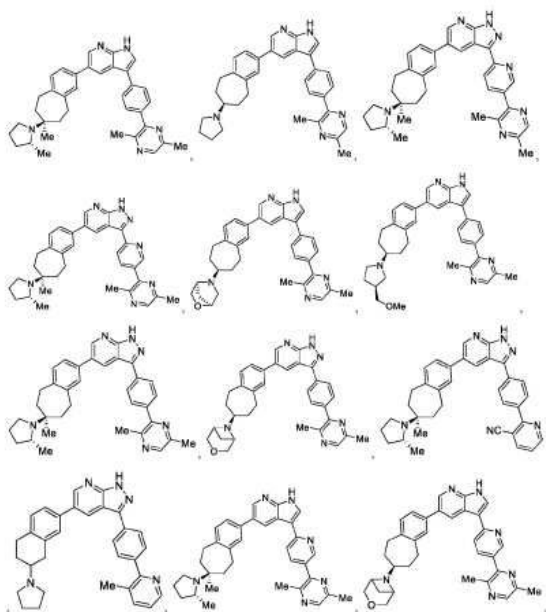
[0496]



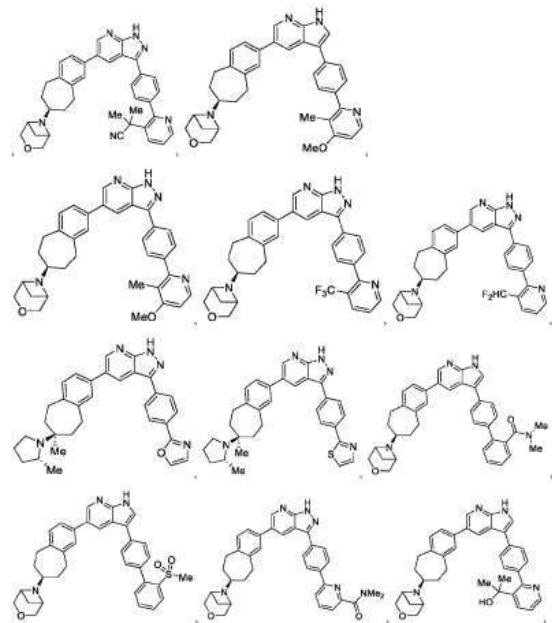
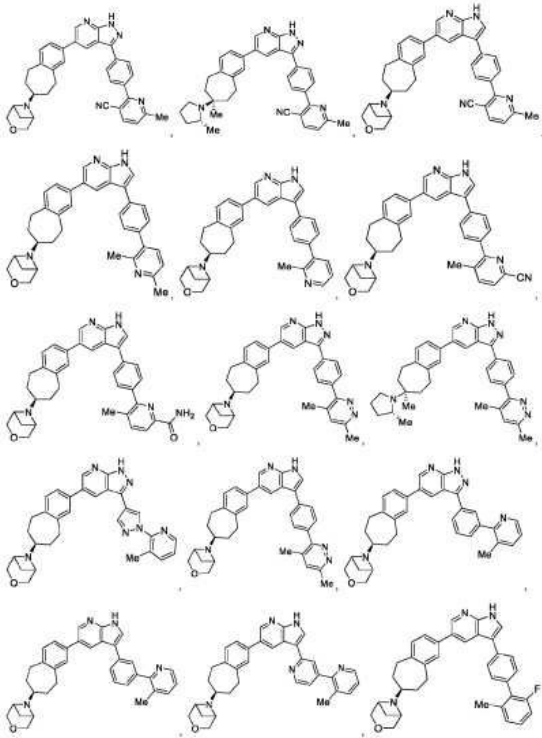
[0497]

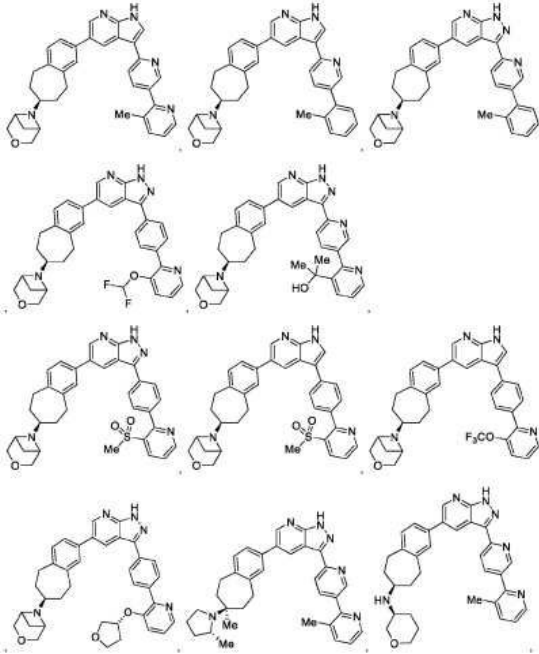


[0498]

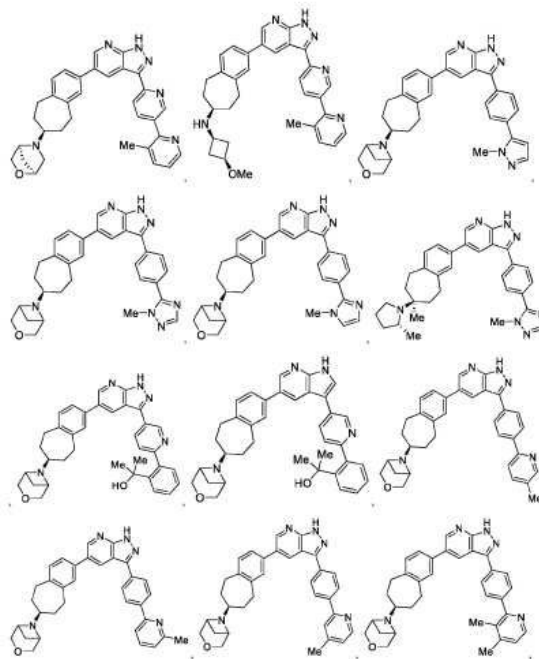


[0499]

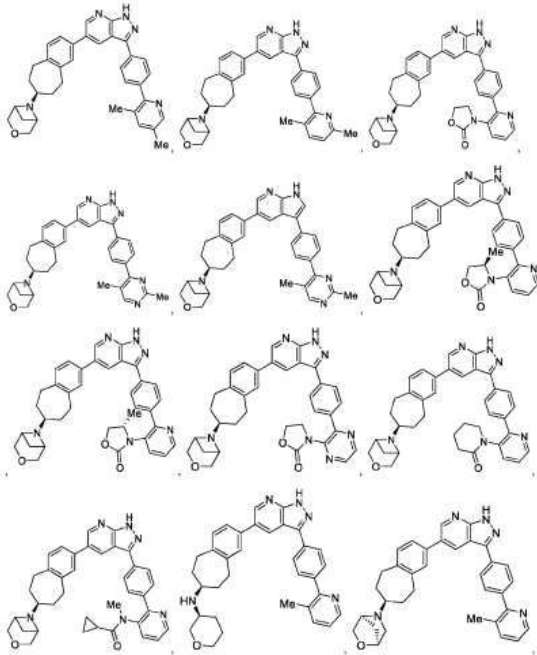




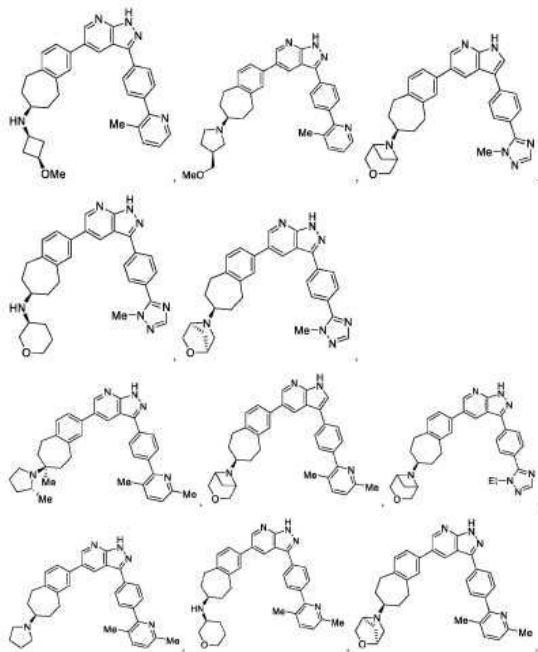
[0502]



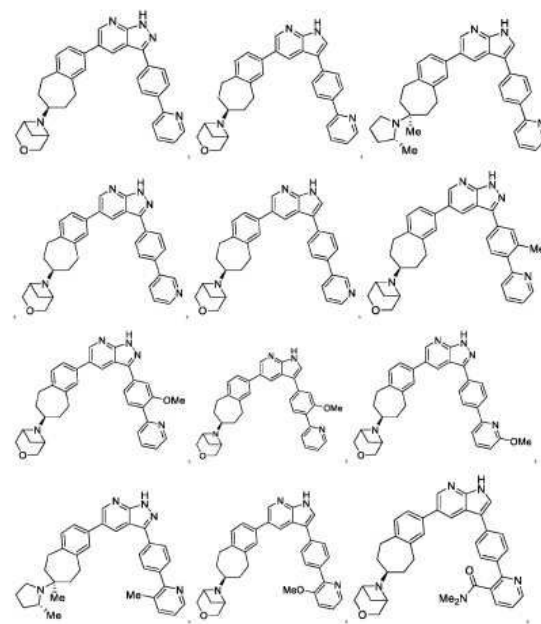
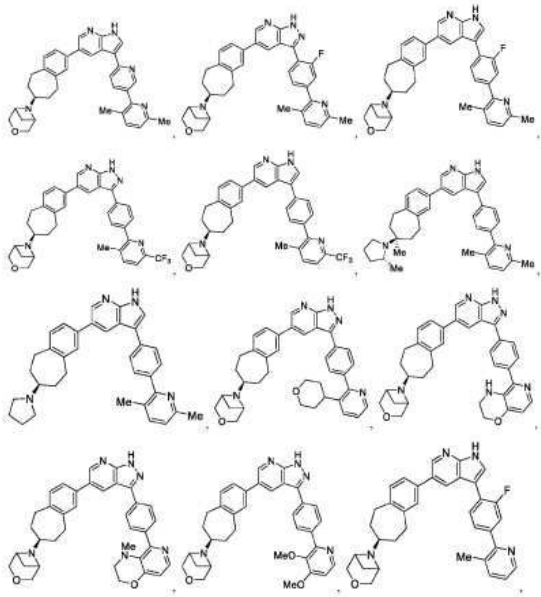
[0503]

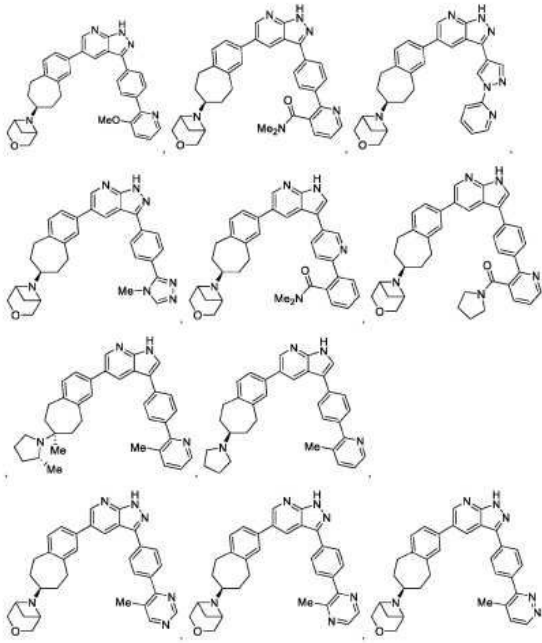


[0504]

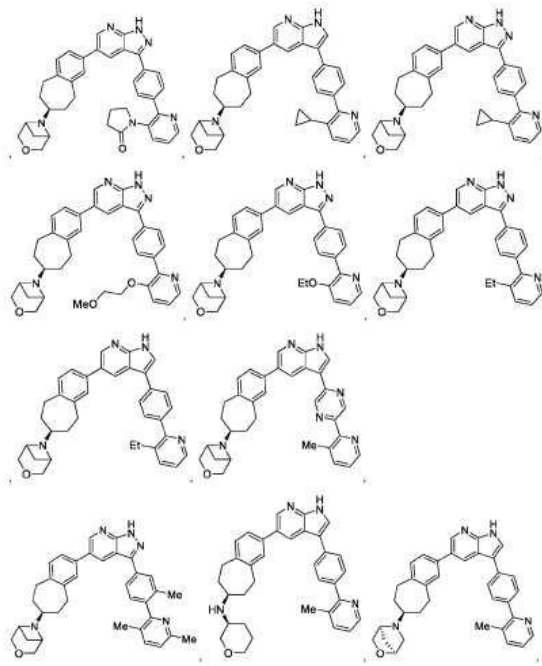


[0505]

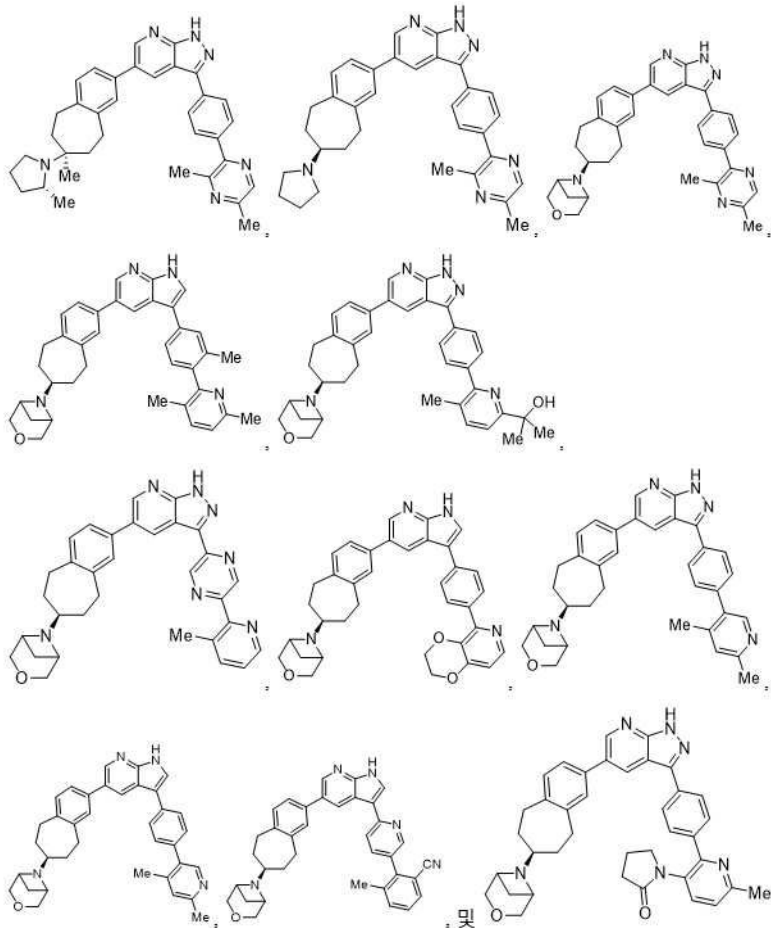




[0508]



[0509]



[0510]

[0511]

구체에 31. 식 (II)로 표시되는 화합물



[0512]

[0513]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염: 여기서

[0514]

X는 CH 또는 N이고;

[0515]

G¹은 N 또는 CH이고;

[0516]

A는 사이클로헥탄, 사이클로헥산, 및 아제판으로 구성된 군으로부터 선택된 융합된 고리이며, 그 각각은 1 내지 4개의 R²로 치환되고;

[0517]

R¹은 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 하나의 R^{1a} 및 0-3개의 R³으로 치환되고;

[0518]

R^{1a}는 페닐과 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 N 원자는 존재하는 경우 임의적으로 산화되고, 여기서 각 페닐과 헤테로아릴은 0-4개의 R⁴로 치환되고;

- [0519] 각각의 R^2 는 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, $-Y^1-O-C_{1-7}$ 알킬, $-NR^aR^b$, 5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, 및 $-NR^a-$ (5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 가지고, 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬, 및 $-O-C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 0-3개의 기로 치환되고;
- [0520] 각각의 R^3 는 할로, C_{1-7} 알킬, 및 $-O-C_{1-7}$ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0521] 각각의 R^4 는 C_{1-7} 알킬, 할로, C_{1-7} 할로알킬, $-O-C_{1-7}$ 알킬, $-O-C_{1-7}$ 할로알킬, CN, $-C_{1-7}$ 알킬렌-CN, C_{1-7} 하이드록시알킬, $-C(O)NR^aR^b$, C_{3-7} 사이클로알킬, $-NR^a-C(O)-C_{3-7}$ 사이클로알킬, $-NR^aR^b$, $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- $O-C_{1-4}$ 알킬, O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 $-O-$ (5- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬), O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 $-5-$ 내지 8-원 헤테로사이클로알킬, $-S(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, 및 $-S(O)_2-NR^aR^b$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬, 및 하이드록시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0522] 대안적으로, 인접한 고리 정점 상의 2개의 R^4 기는 조합하여 O, N, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 여기서 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬은 0 내지 2개의 C_{1-4} 알킬로 치환되고;
- [0523] 각각의 X^1 은 C_{1-7} 알킬렌이고;
- [0524] 각각의 Y^1 은 C_{2-7} 알킬렌이고;
- [0525] 각각의 R^a 및 R^b 는 H, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 사이클로알킬은 $-O-C_{1-3}$ 알킬로 임의적으로 치환되거나; 또는
- [0526] R^a 및 R^b 는 이들이 부착된 질소와 함께 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0-2개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4- 내지 8-원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며, 여기서 헤테로사이클로알킬 고리는 0-3개의 기로 치환되고, 각 기는 C_{1-4} 알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, 및 X^1-O-C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 고리 정점 상의 두 기가 조합하여 옥소(=O)를 형성함.
- [0527] 구체예 32. 구체예 1-31 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0528] 구체예 33. 구체예 32에 있어서, 조성물은 10 내지 300mg의 구체예 1-31 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0529] 구체예 34. 암, 섬유증, 바이러스 감염 또는 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 구체예 1-31 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구체예 32 또는 33의 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0530] 구체예 35. AXL에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 10 내지 300mg의 구체예 1-31 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구체예 32 또는 33의 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 매일 한 번 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0531] 구체예 36. 구체예 34 또는 35에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 암인, 방법.
- [0532] 구체예 37. 구체예 36에 있어서, 상기 암은 전립선암, 대장암, 직장암, 췌장암, 자궁경부암, 위암, 자궁내막암, 자궁암, 뇌암, 간암, 방광암, 난소암, 나팔관암, 복막암, 고환암, 두암, 경부암, 피부암(흑색종 및 기저암종 포함), 중피내막암, 백혈구암(림프종 및 백혈병 포함), 식도암, 유방암, 근육암, 결합 조직암, 장암, 폐암(소세포 폐암 및 비-소세포 폐암 포함), 부신암, 갑상선암, 신장암 또는 골암이거나; 신경교종, 중피종, 신세포 암종,

위 암종, 육종(카포시 육종 포함), 용모암종, 피부 기저세포 암종, 또는 고환 세미노마, 또는 이의 임의의 조합인, 방법.

- [0533] 구체에 38. 구체에 36에 있어서 상기 암은 피부암(예를 들어, 흑색종), 췌장암(예를 들어, 췌장관 선암), 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 방광암, 간암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병 또는 골수이형성 증후군), 뇌종양(예를 들어, 신경교종), 난소암(예를 들어, 상피성 난소암 (EOC), 고등급 장액성 난소암 (HGSOC), 또는 백금 저항성 난소암(PROC)), 신장암(예를 들어, 투명 세포 신세포 암종), 중피종 및 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포 암종)으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0534] 구체에 39. 구체에 38에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 비-소세포 폐암, 난소암 또는 투명 세포 신세포 암종인, 방법.
- [0535] 구체에 40. 구체에 36-39 중 어느 하나에 있어서, 암은 재발되거나 방사선 요법, 화학요법 또는 면역요법에 내성인, 방법.
- [0536] 구체에 41. 구체에 34 또는 35에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 바이러스 감염인, 방법.
- [0537] 구체에 42. 구체에 41에 있어서, 상기 바이러스 감염은 SARS-CoV-2, 에볼라 바이러스, 뮂기폭스 또는 지카 바이러스에 의해 발생하는, 방법.
- [0538] 구체에 43. 구체에 34 또는 35에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 섬유증인, 방법.
- [0539] 구체에 44. 구체에 43에 있어서, 섬유증은 신장 섬유증(예를 들어, 만성 신장 질환), 장 섬유증(예를 들어, 크론병), 간 섬유증(예를 들어, 만성 간 질환) 또는 폐 섬유증(예를 들어, 특발성 폐 섬유증)인, 방법.
- [0540] 구체에 45. 구체에 35-40 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.
- [0541] 구체에 46. 구체에 45에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 경로의 억제제(예를 들어, 항-CD47 항체), 키나제 억제제, HIF의 억제제(예를 들어, HIF-2 α 억제제), PARP 억제제, RAS 시그널링 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 아데노신의 세포의 생성을 표적으로 하는 작용제, 방사선 요법 및 화학요법제로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 작용제를 포함하는, 방법.
- [0542] 구체에 47. 구체에 46에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 경로의 억제제를 포함하고, 상기 CD47-SIRP α 경로의 억제제는 항-CD47 항체인, 방법.
- [0543] 구체에 48. 구체에 46 또는 47에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 EGFR, VEGFR, HER-2, HER-3, BRAF, PDGFR, MET, MEK, ERK, ALK, RET, KIT, IGFR, TRK 및/또는 FGFR 중 하나 이상을 억제하는 하나 이상의 키나제 억제제를 포함하는, 방법.
- [0544] 구체에 49. 구체에 46-48 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, B7 계열 구성원, TIM-3, TIGIT 또는 CTLA-4 중 적어도 하나의 활성을 차단하는 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 방법.
- [0545] 구체에 50. 구체에 49에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 방법.
- [0546] 구체에 51. 구체에 50에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 발스틸리맙, 부디갈리맙, 캄렐리주맙, 코시벨리맙, 도스타를리맙, 두르발루맙, 에미플리맙, 엔바폴리맙, 예자벤리맙, 니볼루맙, 팜브롤리주맙, 피딜리주맙, 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙, 스파르탈리주맙, 신틸맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0547] 구체에 52. 구체에 50에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 짐베렐리맙인, 방법.
- [0548] 구체에 53. 구체에 46-52 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 TIGIT의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 방법.
- [0549] 구체에 54. 구체에 53에 있어서, TIGIT의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 AB308, 돔바날리맙, 에티길리맙, 오시페리맙, 티라골루맙 또는 비보스톨리맙으로부터 선택되는, 방법.

- [0550] 구체에 55. 구체에 53에 있어서, 상기 면역 체크포인트 억제제는 돌바날리맙 또는 AB308인, 방법.
- [0551] 구체에 56. 구체에 46-55 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 A_{2a}R/A_{2b}R 길항제, CD73 억제제 및 CD39 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제를 포함하는, 방법.
- [0552] 구체에 57. 구체에 56에 있어서, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제는 AB598, 에트루마데난트, 이누파데난트, 타미나데난트, 카페인 시트르산, 이미라데난트, 시포라데난트 및 퀘플리클루스타트로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0553] 구체에 58. 구체에 56에 있어서, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제는 AB598, 에트루마데난트 및/또는 퀘플리클루스타트인, 방법.
- [0554] 구체에 59. 구체에 46-58 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 벨주티판, ARO-HIF2, PT-2385 및 AB521로 구성된 군로부터 선택된 HIF-2 α 의 억제제를 포함하는, 방법.
- [0555] 구체에 60. 구체에 59에 있어서, 상기 HIF-2 α 의 억제제는 AB521인, 방법.
- [0556] 구체에 61. 구체에 46-60 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 올라파립, 루카파립 및 니라파립으로 구성된 군으로부터 선택된 PARP의 억제제를 포함하는, 방법.
- [0557] 구체에 62. 구체에 46-61 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 화학요법제를 포함하는, 방법.
- [0558] 구체에 63. 구체에 46-62 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 방사선 요법을 포함하는, 방법.
- [0559] 구체에 64. 구체에 46-63 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물과 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 조합하여 투여되는, 방법.
- [0560] 구체에 65. 구체에 46-64 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물과 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 순차적으로 투여되는, 방법.
- [0561] 구체에 66. 구체에 46-64 중 어느 하나에 있어서, 화합물과 적어도 하나의 추가 치료제의 투여를 위한 치료 기간은 중첩하는, 방법.
- [0562] 구체에 67. 구체에 1-31 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 적어도 하나의 추가 치료제를 포함하는 조합.
- [0563] 구체에 68. 구체에 67에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 의 경로 억제제(예를 들어, 항-CD47 항체), 키나제 억제제, HIF의 억제제(예를 들어, HIF-2 α 억제제), PARP의 억제제, RAS 시그널링 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 아데노신의 세포의 생성을 표적화하는 작용제, 방사선 요법 및 화학요법제로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 작용제를 포함하는, 조합.
- [0564] 구체에 69. 구체에 68에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 CD47-SIRP α 경로의 억제제를 포함하고, 상기 CD47-SIRP α 경로의 억제제는 항-CD47 항체인, 조합.
- [0565] 구체에 70. 구체에 68 또는 69에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 EGFR, VEGFR, HER-2, HER-3, BRAF, PDGFR, MET, MEK, ERK, ALK, RET, KIT, IGFR, TRK 및/또는 FGFR 중 하나 이상을 억제하는 하나 이상의 키나제 억제제를 포함하는, 조합.
- [0566] 구체에 71. 구체에 68-70 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, B7 계열 구성원, TIM-3, TIGIT 또는 CTLA-4 중 적어도 하나의 활성을 차단하는 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 조합.
- [0567] 구체에 72. 구체에 71에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 조합.
- [0568] 구체에 73. 구체에 72에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 아벨루맙, 아테졸리주맙, 발스틸리맙, 부디갈리맙, 캄델리주맙, 코시벨리맙, 도스타를리맙, 두르발루맙, 에미플리맙, 엔바폴리맙, 에자벤리맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, 피미발리맙, 레티판리맙, 사산리맙,

스파르탈리주맙, 신틸맙, 티스렐리주맙, 토리팔리맙 및 짐베렐리맙으로 구성된 군으로부터 선택되는, 조합.

- [0569] 구체에 74. 구체에 73에 있어서, PD-1 또는 PD-L1의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제는 짐베렐리맙인, 조합.
- [0570] 구체에 75. 구체에 68-74 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제는 TIGIT의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는, 조합.
- [0571] 구체에 76. 구체에 75에 있어서, TIGIT의 활성을 차단하는 상기 면역 체크포인트 억제제는 AB308, 돔바날리맙, 에티길리맙, 오시페리맙, 티라골루맙 또는 비보스톨리맙인, 조합.
- [0572] 구체에 77. 구체에 76에 있어서, TIGIT의 활성을 차단하는 면역 체크포인트 억제제는 AB308 또는 돔바날리맙인, 조합.
- [0573] 구체에 78. 구체에 68-77 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 A_{2a}R/A_{2b}R 길항제, CD73 억제제 및 CD39 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 아데노신의 세포외 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제를 포함하는, 조합.
- [0574] 구체에 79. 구체에 78에 있어서, 아데노신의 세포외 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제는 AB598, 에트루마데난트, 이누파데난트, 타미나데난트, 카페인 시트르산, 이미라데난트, 시포라데난트 또는 퀘블리클루스타트로 구성된 군으로부터 선택되는, 조합.
- [0575] 구체에 80. 구체에 79에 있어서, 아데노신의 세포외 생성을 표적화하는 하나 이상의 작용제는 에트루마데난트 및/또는 퀘블리클루스타트인, 조합.
- [0576] 구체에 81. 구체에 68-80 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 벨주티판, ARO-HIF2, PT-2385 및 AB521로 구성된 군으로부터 선택된 HIF-2 α 의 억제제를 포함하는, 조합.
- [0577] 구체에 82. 구체에 81에 있어서, HIF-2 α 의 억제제는 AB521인, 조합.
- [0578] 구체에 83. 구체에 68-82 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 올라파닙, 루카파닙 및 니라파닙으로 구성된 군으로부터 선택된 PARP의 억제제를 포함하는, 조합.
- [0579] 구체에 84. 구체에 68-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 치료제는 화학요법제를 포함하는, 조합.
- [0580] 구체에 85. 구체에 84에 있어서, 화학요법제는 잼시타빈, 시타라빈, 백금-기반, 탁소이드-기반 또는 안트라사이클린-기반 화학요법제를 포함하는, 조합.
- [0581] 구체에 86. 구체에 85에 있어서, 화학요법제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 독소루비신, 도세탁셀 및 파클리탁셀로 구성된 군으로부터 선택되는, 조합.
- [0582] 구체에 87. 구체에 68-86 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제는 방사선 요법을 포함하는, 조합.

[0583] **실험**

[0584] 다음 실시예는 본 개시내용을 만들고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시내용 및 설명을 당업계의 통상의 기술자에게 제공하기 위해 제시되고, 발명자가 자신의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하려는 것이 아니다. 본 개시내용의 범주 내의 추가 화합물은 이들 실시예에서 예시된 것에 기반한 방법 또는 당업계에 알려진 다른 방법에 기반한 방법을 사용하여 만들어 질 수 있다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력이 기울여졌지만, 일부 실험 오류와 편차는 고려해야 한다.

[0585] 모든 반응은 표시된 온도에서 테프론-코팅된 자기 교반 막대를 사용하여 수행되었고 언급된 경우 불활성 분위기 하에서 수행되었다. 모든 화학물질은 받은 그대로 사용했다. 반응은 TLC(형광 F254가 있는 실리카겔 60, 단파/장파 UV 램프로 시각화됨) 및/또는 LCMS(다음 컬럼: Agilent Eclipse Plus C18[3.5 μ m, 4.6mm i.d. \times 100mm], Waters XSelect HSS C18[3.5 μ m, 2.1mm i.d. \times 75mm] 중 하나를 사용한 이원 용매 시스템[MeCN에 0.1% 포름산/H₂O에 0.1% 포름산]을 사용하는 254 또는 220nm에서 UV 검출을 갖는 Agilent 1100 또는 1200 시리즈 LCMS)에 의해 모니터링되었다. 플래시 크로마토그래피는 254 및 280nm의 검출 파장을 가지고, 임의적으로 증발성 광산란 검출기가 장착된, 자동화된 시스템(Teledyne ISCO에서 제조한 CombiFlash RF+)을 사용하여 실리카 겔 상에서 수행되었다. 역상 분취 HPLC는 Agilent 1260 또는 1290 Infinity 시리즈 HPLC에서 수행되었다. 샘플은 가변 파장

검출을 갖는 Gemini C18 110Å 컬럼(21.2mm i.d. ×x 250mm)에서 그래디언트 용리로 이원 용매 시스템(필요에 따라 산 개질제 - 예를 들어, 0.1% TFA 또는 0.1% 포름산을 갖는 MeCN/H₂O)을 사용하여 용리되었다. 분취 HPLC를 통해 얻은 최종 화합물은 동결건조를 통해 농축되었다. 보고된 모든 수율은 단리된 수율이다. 모든 검정된 화합물은 ¹H NMR 또는 LCMS(다음 컬럼: Agilent Eclipse Plus C18[3.5µm, 4.6mm i.d. × 100mm], Waters XSelect HSS C18[3.5µm, 2.1mm i.d. × 75mm] 중 하나를 사용한 이원 용매 시스템[MeCN에 0.1% 포름산/H₂O에 0.1% 포름산]을 사용하는 254 또는 220nm에서 UV 검출을 갖는 Agilent 1100 또는 1200 시리즈 LCMS)에 의해 결정된 바와 같이 ≥95% 순도로 정제되었다. ¹H NMR 스펙트럼은 Oxford AS400 자석 또는 Bruker AVANCE NEO 400 MHz NMR이 장착된 Varian 400 MHz NMR 분광기 상에서 기록되었다. 화학적 이동(δ)은 내부 기준으로 잔류 중수 소화되지 않은 용매 또는 테트라메틸실란에 대한 백만 분의 1(ppm)로 보고된다. 약어 s, br s, d, t, q, dd, dt, ddd, dddd, 및 m은 각각 싱글렛, 브로드 싱글렛, 더블렛, 트리플렛, 콰르텟, 더블렛의 더블렛, 트리플렛의 더블렛, 더블렛의 더블렛의 더블렛, 멀티플렛을 나타낸다.

[0586]

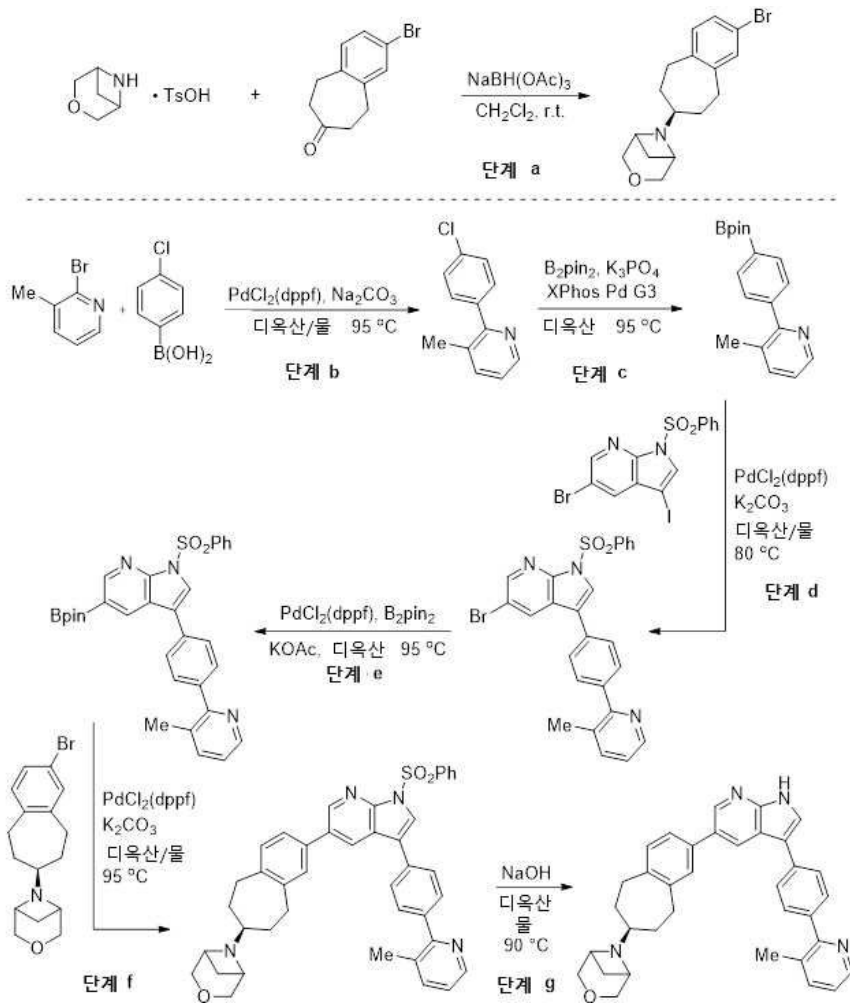
달리 명시되지 않는 한, 온도는 섭씨(°C)이고, 압력은 대기압 또는 그에 가깝다. 다음을 포함한 표준 약어가 사용된다: rt 또는 r.t.=실온; min=분(들); h 또는 hr=시간(들); t=경과 시간; mg=밀리그램; g=그램; µl 또는 µL=마이크로리터; ml 또는 mL=밀리리터; l 또는 L=리터; mM=밀리몰; M=몰; mol=몰; mmol=밀리몰; aq.=수용성; calcd=계산치; sat.=포화됨; DCM 또는 CH₂Cl₂=디클로로메탄; DCE=1,2-디클로로에탄; MTBE=메틸 *tert*-부틸 에테르; THF=테트라하이드로푸란; Et₂O=디에틸에테르; EtOAc=에틸 아세테이트; ACN=아세토니트릴; AcOH=아세트산; TFA=트리플루오르아세트산; NMP=*N*-메틸-2-피롤리돈; DMF=*N,N*-디메틸포름아미드; DMSO=디메틸 설펍사이드; IPA=이소프로판올; EtOH=에탄올; MeOH=메탄올; *m*-CPBA=메타-클로로퍼옥시벤조산; H₂=수소가스; N₂=질소가스; NH₃=암모니아; Cs₂CO₃=탄산세슘; NaH=수소화나트륨; NaBH(OAc)₃=트리아세톡시보로하이드라이드나트륨; NaOH=수산화나트륨; Na₂SO₄=황산나트륨; MgSO₄=황산마그네슘; Na₂CO₃=탄산나트륨; NaHCO₃=중탄산나트륨; Et₃N=트리에틸아민; MeMgBr=메틸마그네슘 브로마이드; LDA=리튬 디이소프로필아미드; DIPEA=*N,N*-디이소프로필에틸아민; DMEDA=*N,N*-디메틸에탄-1,2-디아민; SEMCl=2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드; HATU=*N*-(디메틸아미노)-1*H*-1,2,3-트리아졸로-[4,5-*b*]피리딘-1-일메틸렌]-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 *N*-산화물; EDC=1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드; HOBt=하이드록시벤조트리아졸; NBS=*N*-브로모숙신이미드; KOAc=아세트산 칼륨; K₃PO₄=인산 칼륨; K₂CO₃=탄산 칼륨; TFA=트리플루오르아세트산; MeI=요오드메탄; PdCl₂(dppf) 또는 (dppf)PdCl₂=[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드; XPhos Pd G3=(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포네이트; Xantphos=(9,9-디메틸-9*H*-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀); Pd₂dba₃=트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0); Pd(PPh₃)₄=테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0); B₂pin₂=비스(피나콜라토)디보론; MHz=메가헤르츠; Hz=헤르츠; ppm=백만 분의 일; ESI-MS=전기분무 이온화 질량 분석법; NMR=핵자기공명.

[0587]

실시예

[0588]

실시예 1: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0589]

[0590]

단계 a: CH_2Cl_2 (92mL) 내 3-옥사-6-아자-비사이클로[3.1.1]헵탄 4-메틸벤젠설포산(5.00g, 18.4mmol)의 혼합물에 실온에서 2-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-벤조사이클로헵텐-7-온(4.63g, 19.4mmol)에 이어서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.69g, 22.1mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 추가 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (각각 4.69g)를 $t = 4$ 시간 및 $t = 8$ 시간에 첨가했다. 최종 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (250mL), 물(250mL), 및 2M $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (100mL 또는 pH > 12가 될 때까지)로 희석하고 교반했다. 유기상을 4:1:1 물:염수:2M $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (300mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(핵산:(EtOAc + 1% Et_3N) 0 내지 100% 구배)로 정제하여 라세미 생성물을 백색 고체(5.13g, 86%)로 얻었다. 라세미 혼합물은 키랄 HPLC(Daicel CHIRALPAK IA; MeOH/DEA 100/0.1 v/v; 1.0 mL/min; UV 230nm; 5.3분(원하는 이성질체), 7.0분(다른 이성질체))를 사용하여 해상했다.

[0591]

단계 b: 2-브로모-3-메틸피리딘(2.0g, 12mmol), (4-클로로페닐)보론산(1.82g, 11.6mmol), 및 Na_2CO_3 (2.46g, 23.2mmol)의 혼합물에 디옥산(64mL)과 물(14mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (425mg, 0.581mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 95°C 에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, EtOAc(15mL)로 희석하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(핵산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 회백색 고체(2.0g, 86%)로 얻었다.

[0592]

단계 c: 단계 b로부터 생성물(2.0g, 9.8mmol), B_2pin_2 (5g, 20mmol), K_3PO_4 (5.22g, 24.6mmol)의 혼합물에 디옥산(100mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 XPhos Pd G3 (834mg, 0.985mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 95°C 에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, EtOAc(15mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 d에서 조생성물로 사용되었다.

[0593]

단계 d: 단계 c의 생성물(4.9mmol), 1-(벤젠설포닐)-5-브로모-3-요오도피롤로[2,3-b]피리딘(2.26g, 4.88mmol)

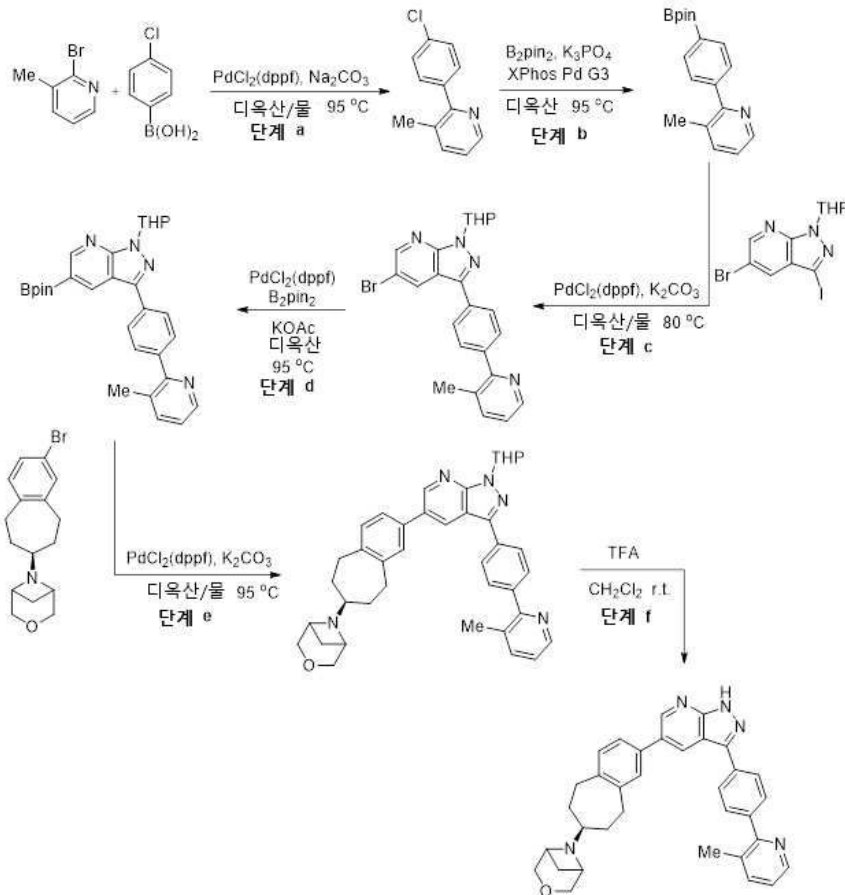
및 K_2CO_3 (1.35g, 9.77mmol)의 혼합물에 디옥산(30mL) 및 물(5mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 $PdCl_2(dppf)$ (180mg, 0.245mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하고 냉각시키고 CH_2Cl_2 (15mL)로 희석하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 희백색 고체(1.8g, 73%, 2단계)로 얻었다.

[0594] **단계 e:** 단계 d로부터 생성물(350mg, 0.694mmol), B_2pin_2 (353mg, 1.39mmol), 및 KOAc(136mg, 1.39mmol)의 혼합물에 디옥산(7mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 $PdCl_2(dppf)$ (26mg, 0.035mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 95°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이를 단계 f에서 조물질로 사용했다.

[0595] **단계 f:** 단계 e의 생성물(0.694mmol), 6-[(7S)-3-브로모-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄(222mg, 0.689mmol) 및 K_2CO_3 (192mg, 1.39mmol)의 혼합물에 디옥산(5.8mL) 및 물(1.2mL)을 첨가하였다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 $PdCl_2(dppf)$ (26mg, 0.035mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, CH_2Cl_2 (15mL)로 희석하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피($(CH_2Cl_2:MeOH) + 1\% NH_3(aq, 28\% wt.)$) 0 내지 10% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(302mg, 65%, 2단계)로 얻었다.

[0596] **단계 g:** 디옥산(4mL) 내 단계 f로부터 생성물(280mg, 0.420mmol)의 용액에 6M NaOH(aq) (84mg, 2.1mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 물로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 x 50mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 C18 역상 크로마토그래피((물:ACN) + 1% TFA 0 내지 70% 구배)로 정제하고 이어서 부분적으로 농축시키고 K_2CO_3 를 첨가했다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x 50mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하여 원하는 생성물을 백색 고체(199mg, 90%)로 얻었다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.78 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.55 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 11.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.83 (q, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.37 (m, 2H). $C_{35}H_{35}N_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 527.3, 측정값 527.3.

[0597] **실시예 2:** 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-2H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0598]

[0599] 단계 a 및 b: 단계 b로부터 형성된 화합물은 실시예 1의 단계 b 및 c에 대해 기술된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0600] 단계 c: 단계 b로부터 생성물(4.9mmol), 5-브로모-3-요오도-1-(옥산-2-일)피라졸로[3,4-b]피리딘(2.0g, 4.9mmol), 및 K₂CO₃(1.35g, 9.8mmol)의 혼합물에 디옥산(30mL) 및 물(5mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 PdCl₂(dppf)(180mg, 0.245mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하고, 냉각시키고, CH₂Cl₂(15mL)로 희석하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 회백색 고체(1.5g, 68%, 2 단계)로 얻었다.

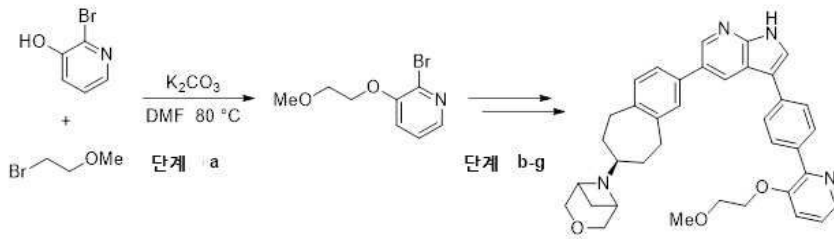
[0601] 단계 d: 단계 c로부터 생성물(250mg, 0.556mmol), B₂pin₂(283mg, 1.11mmol), 및 KOAc(110mg, 1.11mmol)의 혼합물에 디옥산(6mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 PdCl₂(dppf)(20mg, 0.027mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 95°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc(10mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이를 단계 c에서 조물질로 사용했다.

[0602] 단계 e: 단계 d로부터 생성물(0.556mmol), 6-[(7S)-3-브로모-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄(177mg, 0.549mmol) 및 K₂CO₃(153mg, 1.11mmol)의 혼합물에 디옥산(5mL) 및 물(1mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 PdCl₂(dppf)(20mg, 0.027mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 95°C에서 3시간 동안 교반하고 냉각시키고 CH₂Cl₂(15mL)로 희석하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피((CH₂Cl₂:MeOH) + 1% NH₃(aq, 28% wt.) 0 내지 10% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(218mg, 65%, 2단계)로 얻었다.

[0603] 단계 f: CH₂Cl₂(4mL) 내 단계 e로부터 생성물(200mg, 0.327mmol)의 용액에 TFA(2mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 물질을 C18 역상 크로마토그래피((물:ACN) + 1% TFA 0 내지 70%

구배)로 정제하고 이어 부분적으로 농축하고 K₂CO₃를 첨가했다. 혼합물을 CH₂Cl₂(3 x 50mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하여 원하는 생성물을 백색 고체(152mg, 88%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.87 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.60 (ddt, *J* = 7.7, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.37 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H). C₃₄H₃₄N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 528.3, 측정값 528.2.

[0604] 실시예 3: 6-[(7*S*)-2-(3-{4-[3-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일]페닐}-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

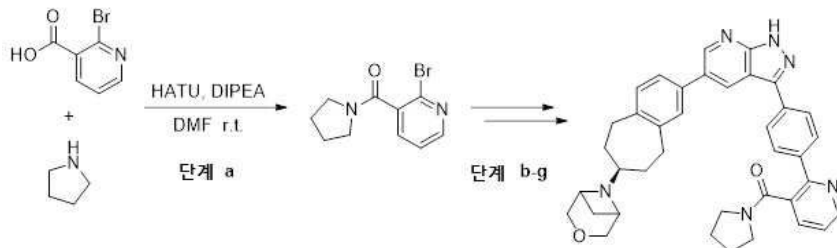


[0605]

[0606] 단계 a: DMF(25mL) 내 2-브로모피리딘-3-올(2.0g, 11mmol)의 용액에 실온에서 K₂CO₃(3.17g, 22.9mmol)와 1-브로모-2-메톡시에탄(2.4g, 17mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, MTBE로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 물로 2회 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 생성물을 얻었으며 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다(11mmol로 가정).

[0607] 단계 b-g: 표제 화합물은 단계 b-g를 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dq, *J* = 3.4, 2.0 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.84 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.34 (p, *J* = 10.0 Hz, 2H). C₃₇H₃₉N₄O₃에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 587.3, 측정값 587.3.

[0608] 실시예 4: 6-[(7*S*)-2-(3-{4-[3-(피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-2-일]페닐}-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



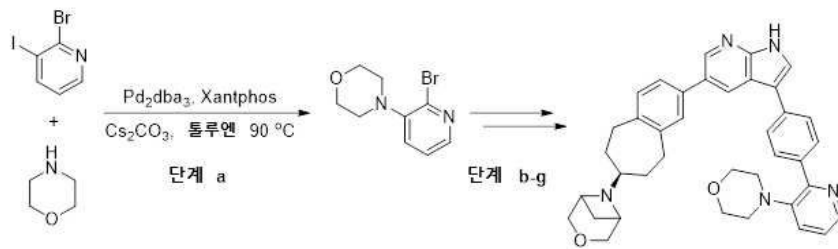
[0609]

[0610] 단계 a: DMF(10mL) 내 2-브로모피리딘-3-카르복실산(1.0g, 5.0mmol)의 교반된 용액에 실온에서 HATU(2.48g, 6.52mmol), 디이소프로필에틸아민(1.3mL, 7.5mmol), 피롤리딘(0.45mL, 5.5mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물(50mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 50mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는

생성물을 백색 고체(755mg, 60%)로 얻었다.

[0611] **단계 b-g:** 표제 화합물은 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.15 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.51 (bs, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 2.73 (m, 5H), 2.57 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 5H), 1.54 (bs, 1H), 1.36 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H). C₃₈H₃₉N₆O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 611.3, 측정값 611.3.

[0612] **실시예 5:** 6-[(7*S*)-2-(3-{4-[3-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]페닐}-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

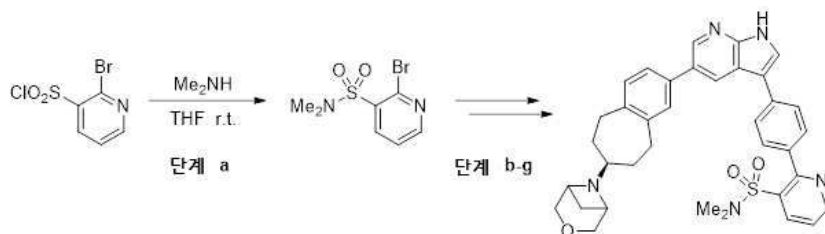


[0613]

[0614] **단계 a:** 2-브로모-3-요오드피리딘(2.0g, 7.0mmol), 모르폴린(668 μL, 7.75mmol), Cs₂CO₃(2.52g, 7.75mmol)의 혼합물에 톨루엔(20mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 Xantphos(611mg, 1.06mmol)와 Pd₂dba₃(322mg, 0.352mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc(10mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물(342mg, 20%)을 얻었다.

[0615] **단계 b-g:** 표제 화합물은 단계 b-g를 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dq, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 6H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.05 - 2.78 (m, 8H), 2.54 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.93 (bs, 2H), 1.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.33 (p, *J* = 10.0 Hz, 2H). C₃₈H₄₀N₅O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 598.3, 측정값 598.3.

[0616] **실시예 6:** *N,N*-디메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일}-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-설폰아מיד



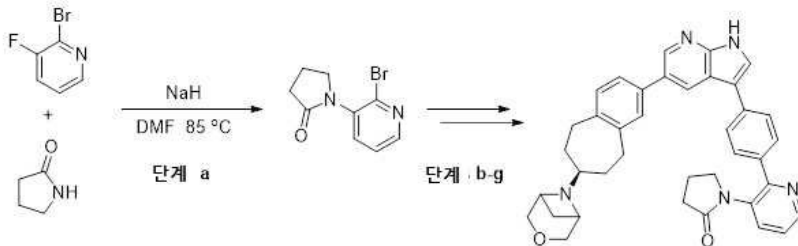
[0617]

[0618] **단계 a:** 0°C에서 THF(50mL) 내 2-브로모피리딘-3-설폰일 클로라이드(2.5g, 9.7mmol)의 교반된 용액에 *N,N*-디메틸아민(5.89mL, 11.8mmol, THF 내 2M)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 70% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 회백색 고체(1.1g, 35%)로 얻었다.

[0619] **단계 b-g:** 표제 화합물은 단계 b-g를 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.52 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.47 - 8.39 (m,

2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 4H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 2.76 (m, 4H), 2.60 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.36 (p, $J = 10.6$ Hz, 2H). $C_{36}H_{38}N_5O_3S$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 620.3, 측정값 620.3.

[0620] 실시예 7: 1-[2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-일]피롤리딘-2-온

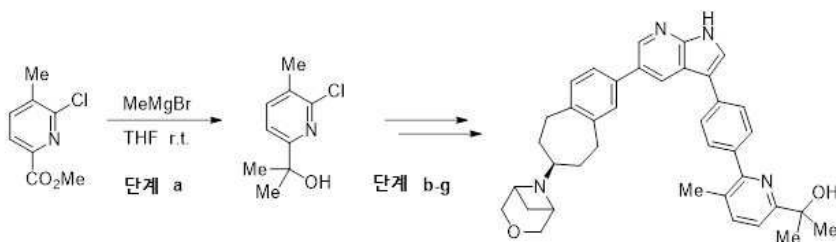


[0621]

[0622] 단계 a: 0°C에서 DMF(60mL) 내 2-브로모-3-플루오로피리딘(5.0g, 28mmol)의 교반된 용액에 2-피롤리돈(3.62g, 42.5mmol)과 NaH(1.5g, 38mmol, 오일 내 60% wt.)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분간 교반하고, 85°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 물(50mL)로 조심스럽게 희석하고, EtOAc(3 x 50mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물(3.8g, 55%)을 얻었다.

[0623] 단계 b-g: 표제 화합물은 단계 b-g를 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.17 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.01 - 2.70 (m, 5H), 2.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.97 (m, 5H), 1.52 (s, 2H). $C_{38}H_{38}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 596.3, 측정값 596.3.

[0624] 실시예 8: 2-[5-메틸-6-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-2-일]프로판-2-올



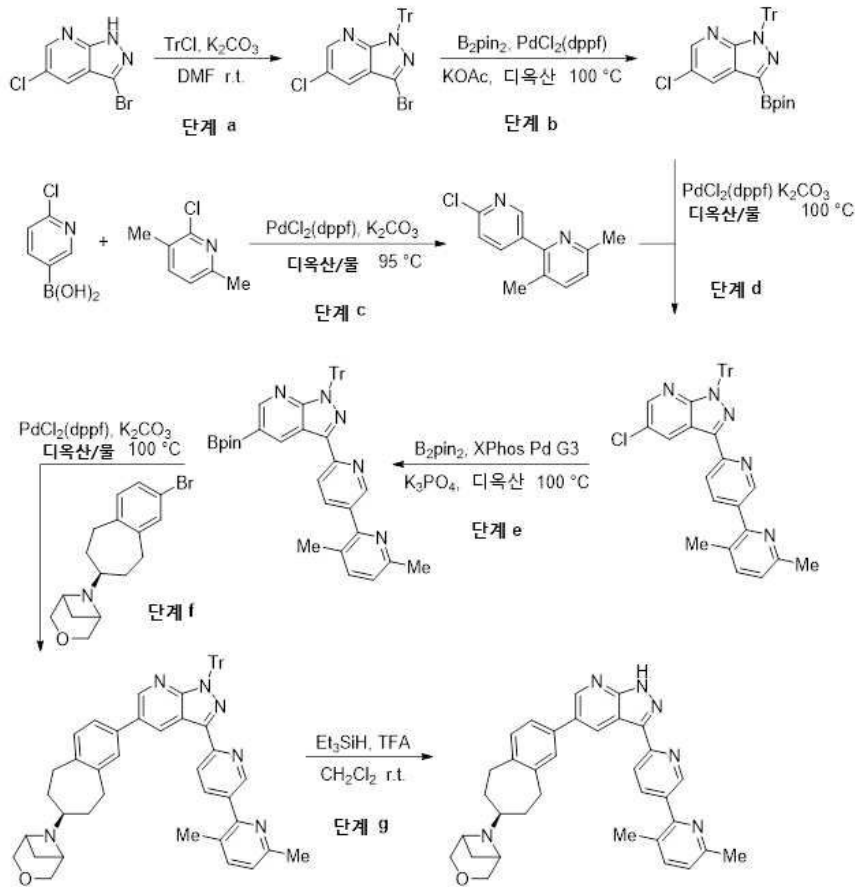
[0625]

[0626] 단계 a: -15°C에서 THF(20mL) 내 메틸 6-클로로-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(1.0g, 5.4mmol)의 교반된 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드(8.9mL, 27mmol, 디에틸 에테르 내 3M)를 첨가했다. 반응 혼합물을 -15°C에서 15분 동안 교반하고, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 $NH_4Cl(aq)$ (50mL)로 켄칭시키고, EtOAc(3 x 50mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켜 원하는 생성물을 얻었으며 이는 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다(5.4mmol로 추정).

[0627] 단계 b-g: 표제 화합물은 단계 b-g를 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.88 (s, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 4H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 2.99 - 2.75 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.02

- 1.88 (m, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.46 (bs, 2H). C₃₈H₄₁N₄O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 585.3, 측정값 585.3.

[0628] 실시예 9: 3,6-디메틸-6'--(5-[(7S)-7-[(1R)-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘



[0629] [0630] 단계 a: 0°C에서 DMF(150mL) 내 3-브로모-5-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(10g, 43mmol)의 용액에 K₂CO₃(17.88g, 129.6mmol)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30분간 교반했다. 트리페닐클로로메탄(14.45g, 51.84mmol)을 0°C에서 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 물(100mL)을 첨가했다. 수성상을 EtOAc(3 x 60mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 염수(50mL)로 세정하고 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 20% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(15.98g, 78%)로 얻었다.

[0631] 단계 b: 단계 a로부터 생성물(269mg, 0.566mmol), B₂pin₂(144mg, 0.566mmol), PdCl₂(dppf)(20.7mg, 0.0283mmol), 및 KOAc(111mg, 1.13mmol)의 혼합물을 질소 하에 두었다. 탈기된 디옥산(20mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축하고 CH₂Cl₂(50mL)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하여 고형물을 제거하고 다시 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 d에서 조 생성물로 사용하였다.

[0632] 단계 c: 2-클로로-5-피리딘보론산(789mg, 5.01mmol), 2-클로로-3,6-디메틸피리딘(708mg, 5.00mmol), PdCl₂(dppf)(183mg, 0.250mmol), 및 K₂CO₃(1.38g, 10.0mmol)의 혼합물에 질소 하에 탈기된 디옥산(20mL) 및 탈기된 물(5mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하고, CH₂Cl₂(25mL)로 희석하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 20% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(547mg, 50%)로 얻었다.

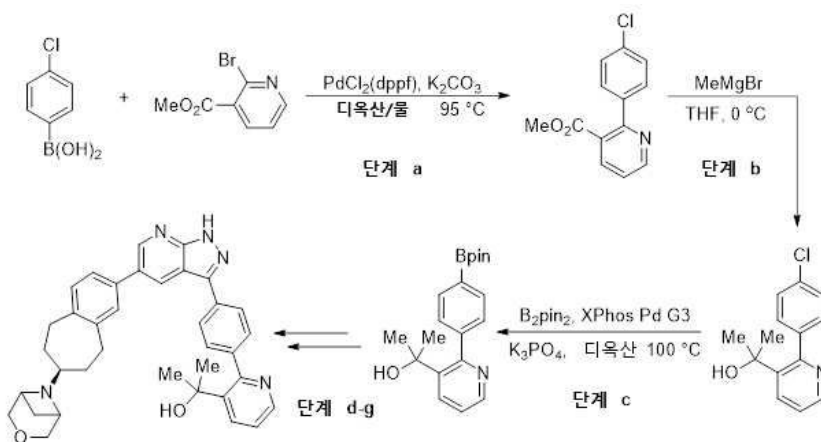
[0633] **단계 d:** b 단계로부터 생성물(0.566mmol 가정), 단계 c로부터 생성물(103mg, 0.471mmol), PdCl₂(dppf)(17.2mg, 0.0236mmol), K₂CO₃(130mg, 0.942mmol)의 혼합물에 탈기된 디옥산(2.4mL)과 탈기된 물(0.48mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하고, CH₂Cl₂(25mL)로 희석하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 20% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(81.2mg, 30%)로 얻었다.

[0634] **단계 e:** 단계 d로부터 생성물(81.2mg, 0.140mmol), B₂pin₂(42.7mg, 0.168mmol), K₃PO₄(59.4mg, 0.280mmol), 및 XPhos Pd G3(5.9mg, 0.0070mmol)의 혼합물을 질소 하에 두었다. 탈기된 디옥산(0.7mL)을 첨가하고 혼합물에 10분 동안 질소를 스프레이했다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하고, CH₂Cl₂(10mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하여 고형물을 제거하고, 다시 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 f에서 조물질로 사용하였다.

[0635] **단계 f:** 단계 e로부터 생성물(0.140mmol 가정), 6-[(7S)-3-브로모-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄(45.1mg, 0.140mmol), PdCl₂(dppf)(5.1mg, 0.0070mmol) 및 K₂CO₃(38.7mg, 0.280mmol)의 혼합물에 질소 하에 탈기된 디옥산(0.7mL) 및 탈기된 물(0.14mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하고, CH₂Cl₂(10mL)로 희석하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH 0 내지 15% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 회색 고체(89mg, 81%)로 얻었다.

[0636] **단계 g:** 단계 f로부터 생성물(89mg, 0.11mmol) 및 CH₂Cl₂(10mL)의 혼합물에 0℃에서 트리에틸실란(66.3mg, 0.570mmol)을 첨가하고 이어서 TFA(65.0mg, 0.570mmol)를 천천히 점적 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH 0 내지 15% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(42.3mg, 수율 69%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 18.8, 8.3 Hz, 4H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (q, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H). C₃₄H₃₅N₆O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

[0637] **실시예 10:** 2-[2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피리졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)페닐)피리딘-3-일]프로판-2-올



[0638]

[0639] **단계 a:** 메틸 2-브로모니코티네이트(1.71g, 10.0mmol), 4-클로로페닐보론산(1.56g, 10.0mmol), K₂CO₃(2.76g, 20.0mmol), 및 PdCl₂(dppf)(365mg, 0.500mmol)의 혼합물을 질소 하에 두었다. 탈기된 디옥산(25mL)과 탈기된 물(25mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 95℃에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축하고

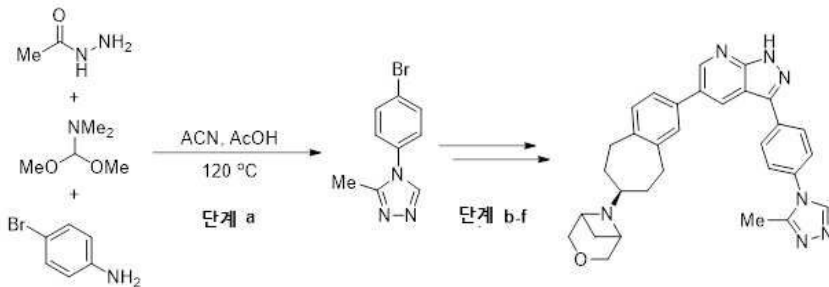
CH₂Cl₂(25mL)로 희석하고 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 20% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 액체(2g, 80%)로 얻었다.

[0640] **단계 b:** 0℃에서 THF(20mL) 내 단계 a로부터 생성물(2g, 8mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(8.0mL, 24mmol, 디에틸 에테르 내 3M)를 점적 부가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 포화 NH₄Cl(aq)(20mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc(2 x 20mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 염수(20mL)로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 여과하고 농축하여 원하는 생성물(1.6g, 65%)을 얻었다.

[0641] **단계 c:** 단계 b로부터 생성물(1.3g, 5.2mmol), B₂pin₂(2.66g, 10.4mmol), K₃PO₄(2.77g, 13.1mmol), XPhos Pd G3(221mg, 0.260mmol) 및 디옥산(50mL)의 혼합물을 10분 동안 질소로 스파징했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 농축하고, CH₂Cl₂(50mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하여 고형물을 제거하고, 다시 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 다음 단계에서 조물질로 사용하였다.

[0642] **단계 d-g:** 표제 화합물을 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.53 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.94 (brs, 2H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.41 - 1.23 (m, 2H), 0.91 - 0.82 (m, 1H). C₃₆H₃₈N₅O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 572.3, 측정값 572.3.

[0643] **실시예 11:** 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

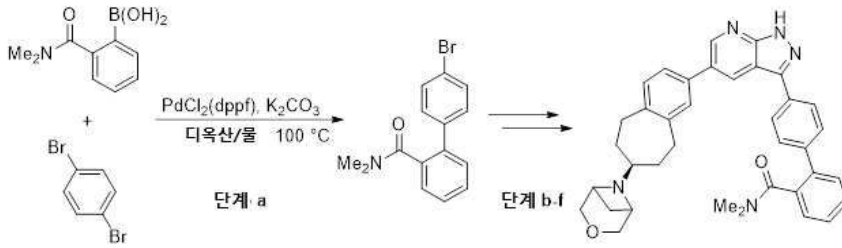


[0644]

[0645] **단계 a:** 아세트산 히드라이드(740mg, 10.0mmol) 및 ACN(4mL)의 용액에 실온에서 디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈(1.2g, 10mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반했다. ACN(4mL) 내 4-브로모아닐린(1.72mg, 10.0mmol)의 용액을 첨가하고 이어서 아세트산(3mL)을 첨가했다. 그런 다음 반응 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하고 냉각하고 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(메탄올 내 100% EtOAc에 이어서 95% EtOAc/5% 0.7M 암모니아)로 정제하여 원하는 생성물(832mg, 35%)을 얻었다.

[0646] **단계 b-f:** 표제 화합물은 실시예 2, 단계 b-f와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.17 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.28 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.04 - 2.75 (m, 4H), 2.59 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.25 (m, 2H). C₃₁H₃₂N₇O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 518.3, 측정값 518.3.

[0647] **실시예 12:** *N,N*-디메틸-4'-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-2H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드



[0648]

[0649]

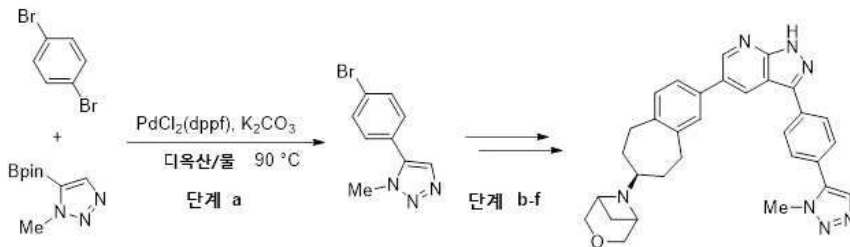
단계 a: 메틸 [2-(디메틸카바모일)페닐]보론산(1.25g, 6.48mmol), 1,4-디브로모벤젠(1.52g, 6.44mmol), K_2CO_3 (1.76g, 12.8mmol), $PdCl_2(dppf)$ (234mg, 0.324mmol)의 혼합물에 질소 하에 탈기된 디옥산(16mL)과 탈기된 물(16mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 농축하고, CH_2Cl_2 (25mL)로 희석하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 20% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 액체(700mg, 35%)로 얻었다.

[0650]

단계 b-f: 표제 화합물은 실시예 2, 단계 b-f와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.30 (brs, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 - 7.92 (m, 2H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 4H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.48 - 2.47 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.44 - 1.19 (m, 2H), 0.89 - 0.75 (m, 1H). $C_{37}H_{38}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 584.3, 측정값 584.4.

[0651]

실시예 13: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(1-메틸-1*H*,2,3-트리아졸-5-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0652]

[0653]

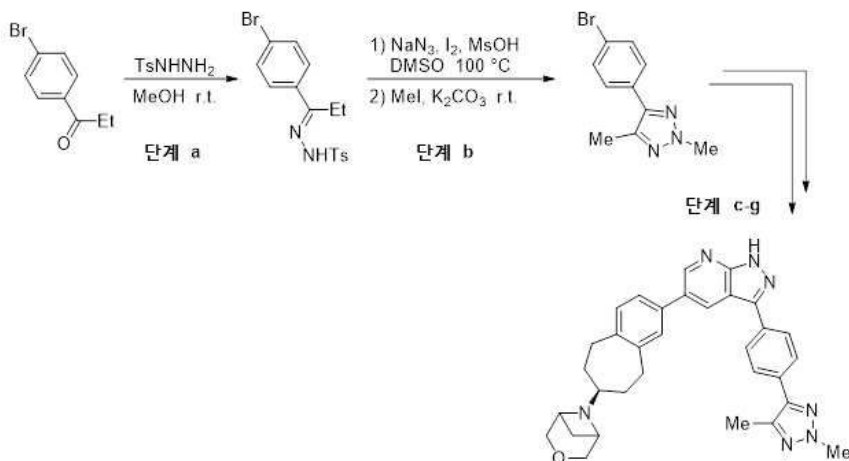
단계 a: 1,4-디브로모벤젠(944mg, 4.00mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-1,2,3-트리아졸(836mg, 4.00mmol), $PdCl_2(dppf)$ (293mg, 0.400mmol), 및 K_2CO_3 의 혼합물에 질소 분위기 하에서 실온에서 탈기된 디옥산(16mL)과 탈기된 물(4mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90°C에서 14시간 동안 교반하고, 냉각하고, CH_2Cl_2 (200mL)로 희석하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 옅은 황색 오일(390mg, 41%)로 얻었다.

[0654]

단계 b-f: 표제 화합물은 실시예 2, 단계 b-f와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 시트레이트 염) δ 14.03 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.01 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.51 - 3.16 (m, 3H), 3.06 - 2.83 (m, 4H), 2.62 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 2.21 - 1.93 (m, 2H), 1.27 - 1.13 (m, 2H). $C_{31}H_{32}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 518.3, 측정값 518.3.

[0655]

실시예 14: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(2,5-디메틸-2*H*,1,2,3-트리아졸-4-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



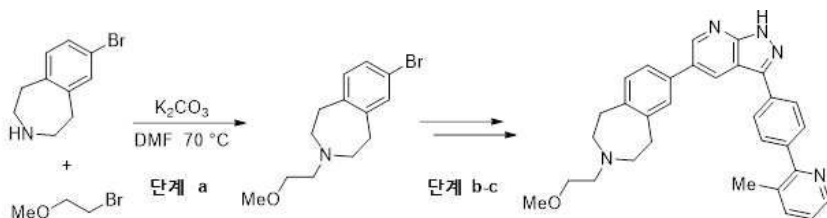
[0656]

[0657] **단계 a:** 실온에서 MeOH(88mL) 내 4-메틸벤젠설포닐 히드라지드(16.4g, 88.2mmol)의 용액에 4'-브로모프로피오페논(18.8g, 88.2mmol)을 한 번에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 농축하여 원하는 생성물을 백색 고체(33.5g, 99%)로 얻었다.

[0658] **단계 b:** 실온에서 단계 a로부터 생성물(7.63g, 20.0mmol), 아지드하나트륨(1.56g, 24.0mmol) 및 DMSO(100mL)의 혼합물에 요오드(5.08g, 20.0mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고 메탄설포산(1.30mL, 20.0mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하고 냉각했다. 혼합물에 K₂CO₃(13.8g, 100mmol)를 첨가하고 이어서 메틸 요오드화물(2.49mL, 40.0mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 EtOAc(1.0L)로 희석하고 물(1 x 1.0L)로 세정하고 3:2 물:염수(2 x 1.0L)로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 얻은 황색 오일(439mg, 9%)로 얻었다.

[0659] **단계 c-g:** 표제 화합물을 실시예 2, 단계 b-f와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 시트레이트 염) δ 13.93 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.20 (m, 3H), 3.07 - 2.83 (m, 4H), 2.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 2.20 - 1.91 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 2H). C₃₂H₃₄N₇O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 532.3, 측정값 532.4.

[0660] **실시예 15:** 3-(2-메톡시에틸)-7-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-3-벤즈아제핀



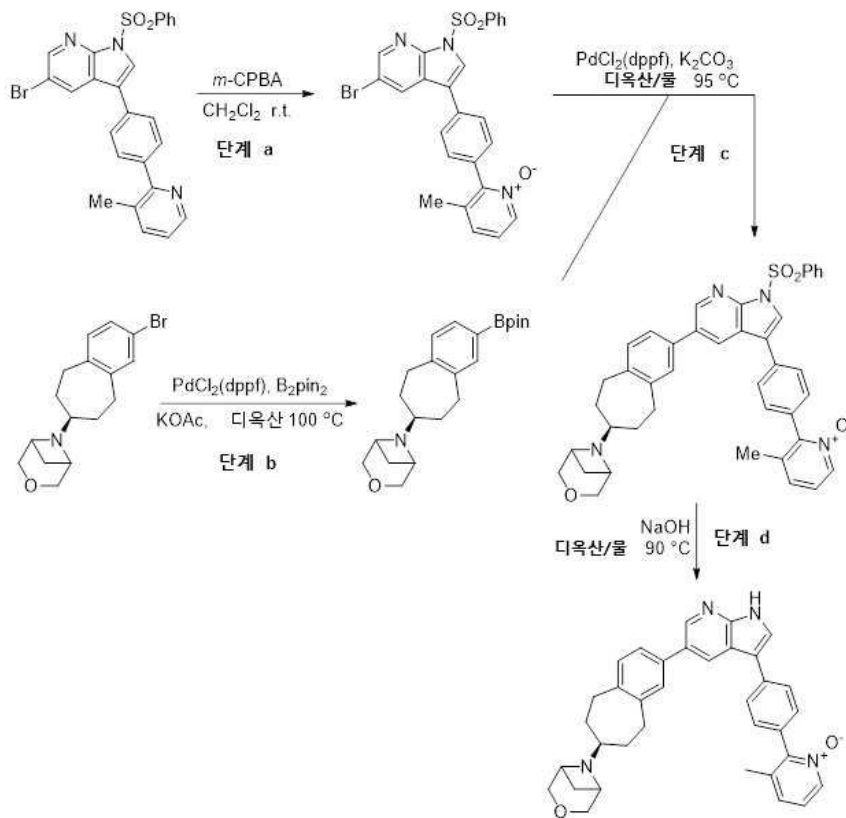
[0661]

[0662] **단계 a:** 7-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-3-벤즈아제핀(565mg, 2.50mmol), K₂CO₃(691mg, 5.00mmol), 및 DMF(13mL)의 혼합물에 실온에서 2-브로모에틸 메틸 에테르(235 μL, 2.50mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc(125mL)로 희석하고, 0.2M NaOH(aq)(4 x 100mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 C18 역상 크로마토그래피((물:ACN) + 1% TFA 5 내지 35% 구배)로 정제하고 이어서 포화 NaHCO₃(aq)로 중화하고 부분적으로 농축하여 ACN

을 제거했다. 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석하고, 0.2M NaOH(aq)(2 x 200mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻은 황색 오일(342mg, 48%)로 얻었다.

[0663] **단계 b-c:** 표제 화합물은 실시예 2, 단계 e 및 f와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 시트레이트 염) δ 13.97 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 4H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 8H), 2.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). C₃₁H₃₂N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 490.3, 측정값 490.3.

[0664] **실시예 16:** 3-메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-1-이움-1-올레이트



[0665]

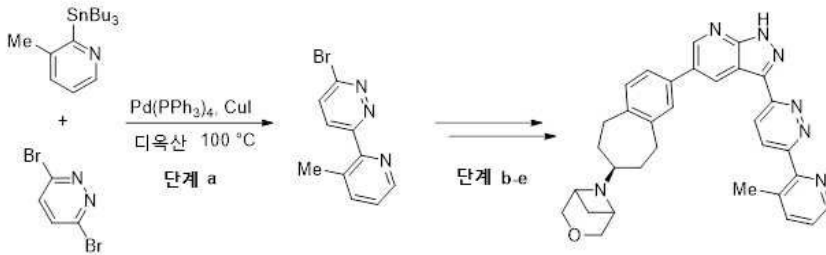
[0666] **단계 a:** CH₂Cl₂(5.0mL) 내 실시예 1, 단계 d로부터 생성물(504mg, 1.00mmol)의 용액에 실온에서 *m*-CPBA(230mg, 1.00mmol, 물 내 75% wt.)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고 추가 *m*-CPBA(115mg, 0.500mmol, 물 내 75% wt.)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH 0 내지 10% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 밝은 갈색 고체(350mg, 67%)로 얻었다.

[0667] **단계 b:** 실시예 1, 단계 a로부터 생성물(64mg, 0.20mmol), B₂pin₂(51mg, 0.20mmol), PdCl₂(dppf)(7mg, 0.01mmol), 및 KOAc(39mg, 0.40mmol)의 혼합물에 질소 하에 실온에서 탈기된 디옥산(1.0mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100 °C에서 14시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc(10mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 c에서 조물질로 사용하였다.

[0668] **단계 c-d:** 표제 화합물은 실시예 1, 단계 f 및 g와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 시트레이트 염) δ 12.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22

(t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.37 - 4.06 (m, 3H), 4.00 - 3.77 (m, 2H), 3.68 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.24 (m, 3H), 3.05 - 2.80 (m, 4H), 2.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.11 - 1.88 (m, 2H), 1.41 - 1.09 (m, 2H). $C_{35}H_{35}N_4O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

[0669] 실시예 17: 6-[(7S)-3-[3-[6-(3-메틸피리딘-2-일)피리다진-3-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

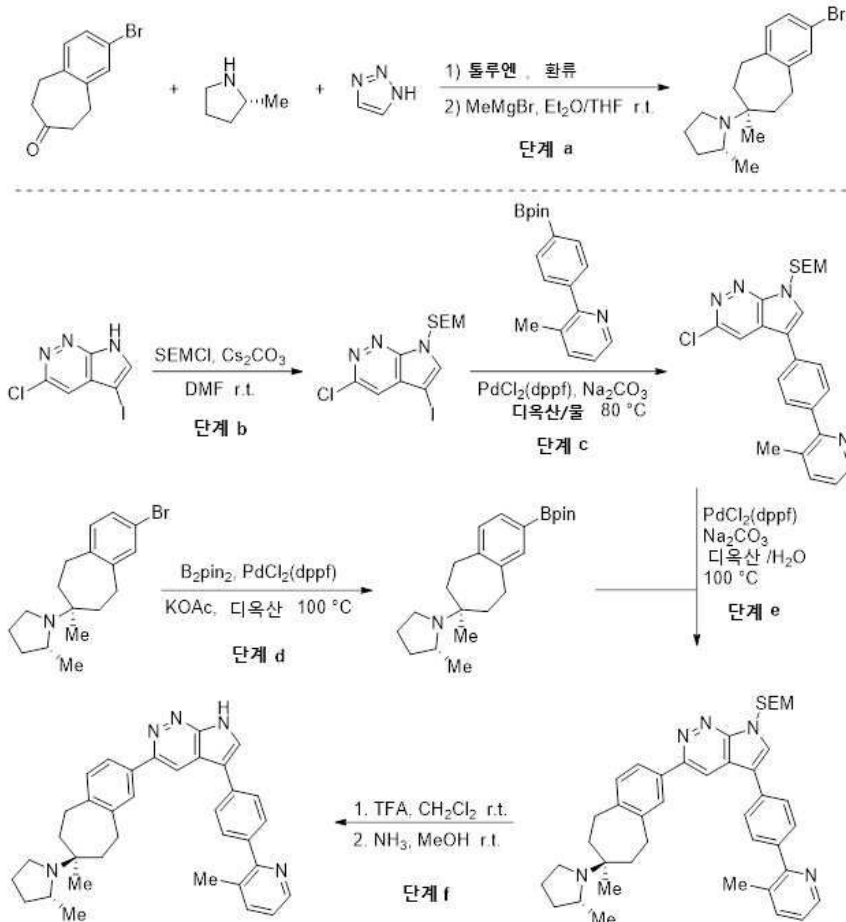


[0670]

[0671] 단계 a: 3-메틸-2-(트리부틸스타닐)피리딘(1.91g, 5.00mmol), 3,6-디브로모피리다진(1.19g, 5.00mmol), CuI(190mg, 0.997mmol), 및 Pd(PPh₃)₄(578mg, 0.501mmol)의 혼합물에 디옥산(25mL)을 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 질소로 스파징하고, 100°C에서 3.5시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물(590mg, 47%)을 얻었다.

[0672] 단계 b-e: 표제 화합물을 실시예 9, 단계 d-g와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 11.27 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.99 (td, $J = 23.8, 23.0, 14.5$ Hz, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.26 (m, 1H). $C_{32}H_{32}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 530.3, 측정값 530.3.

[0673] 실시예 18: 3-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-5,6,8,9-테트라하이드로벤조[7]아놀렌-3-일]-5-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진



[0674]

[0675]

단계 a: 2-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-벤조사이클로헵텐-7-온(23.9g, 100mmol), (*R*)-2-메틸피롤리딘(9.06mL, 105mmol), 1,2,3-트리아졸(7.60g, 110mmol), 및 툴루엔(100mL)을 함유하는 플라스크에 Dean-Stark 트랩을 장착하고 물의 공비 제거로 18시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각하고 0°C에서 MeMgBr(133mL, 400mmol, Et₂O 내 3M) 및 THF(400mL)의 혼합물에 점적 부가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(7.2mL)로 조심스럽게 킨칭하였다. 혼합물을 1M HCl(aq)(500mL) 및 MTBE(250mL)로 회석하고 진탕했다. 유기상을 1M HCl(aq)(500mL)로 한 번 추출했다. 산성 수성상을 조합하여 CH₂Cl₂(2 x 500mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 농축하였다. 물(500mL)을 첨가하고 2M NaOH(aq)(100mL)를 첨가하여 용액을 염기성화했다. MTBE(500mL)를 첨가하고 상을 진탕하고 분리했다. 유기상을 2M NaOH(aq)(3 x 250mL)로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하여 조 생성물을 밝은 주황색 고체(21.2g, NMR에 의한 1:1 d.r.)로 얻었다.

[0676]

부분입체이성체의 혼합물을 이소프로판올(424mL)에 점진적인 가열로 용해했다. 고체가 용해되면 용액을 냉각시켰다. 혼합물을 24시간 동안 방치한 후 고체를 여과에 의해 수집하여(세정은 수행하지 않음) 부분입체이성질체적으로 농후화된 생성물(5.12g, 24% 회수, NMR에 의한 83:17 d.r.)을 얻었다. 농후화된 물질을 이소프로판올(102mL)에 점진적인 가열로 용해했다. 고체가 용해되면 용액을 냉각시켰다. 혼합물을 24시간 동안 방치한 후 고체를 여과에 의해 수집하여(세정은 수행하지 않음) 원하는 생성물을 백색 고체(3.60g, 70% 회수, NMR에 의한 ≥ 95:5 d.r.)로 얻었다.

[0677]

부분입체이성질체 혼합물은 또한 키랄 HPLC(YMC Amylose-SA; MeOH/DEA 100/0.1 v/v; 0.5mL/분; UV 227nm; 10.7분(원하는 이성질체), 12.2분(다른 이성질체))를 사용하여 분해될 수 있다.

[0678]

단계 b: 3-클로로-5-요오도-7H-피롤로[2,3-c]피리다진(1.40g, 5.01mmol), Cs₂CO₃(3.26g, 10.0mmol), 및 DMF(7mL)의 혼합물에 실온에서 SEMCl(1.33mL, 7.51mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, EtOAc(70mL)로 회석하고, 물(3 x 70mL)로 세정하고, 염수(70mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였

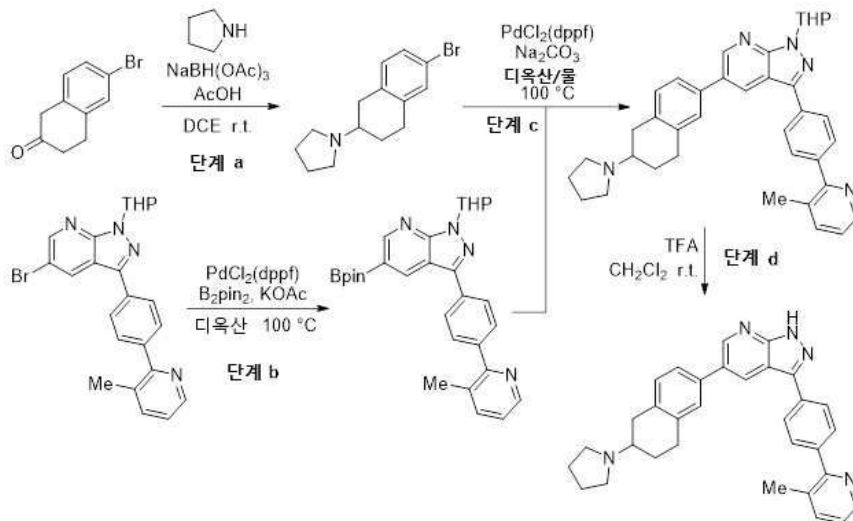
다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 50% 구배)로 정제하여 원하는 생성물(1.44g, 70%)을 얻었다.

[0679] 단계 c: 원하는 생성물을 실시예 1, 단계 d와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0680] 단계 d-e: 원하는 생성물을 실시예 16, 단계 b-c와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0681] 단계 f: CH₂Cl₂(1mL) 내 단계 e의 생성물(129mg, 0.207mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물에 NH₃(2mL, MeOH 내 7M 용액)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 물질을 C18 역상 크로마토그래피((물:ACN) + 1% TFA 20 내지 80% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 밝은 황색 고체(10mg, 9%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.07 (s, 1H), 8.63 - 8.56 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 3H), 7.74 - 7.59 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 3.41 (br s, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H). C₃₅H₃₈N₅에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[0682] 실시예 19: 3-메틸-2-(4-(5-[6-(피롤리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)피리딘



[0683]

[0684] 단계 a: 6-브로모-3,4-디하이드로-2(1H)-나프탈레논(440mg, 1.95mmol), 피롤리딘(0.16ml, 2.0mmol), 및 dce(9.8ml)의 혼합물에 acoh(0.11ml, 2.0mmol)를 첨가하고 이어서 nabh(oac)₃(820mg, 3.90mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 물로 조심스럽게 켄칭하고 이어서 포화 NaHCO_{3(aq)}로 켄칭했다. 상을 분리하고 수성상을 ch₂cl₂(2 x 15ml)로 추출했다. 조합한 유기상을 염수로 세정하고 na₂so₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(ch₂cl₂:meoh 0 내지 10% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 갈색 오일(376mg, 69%)로 얻었다.

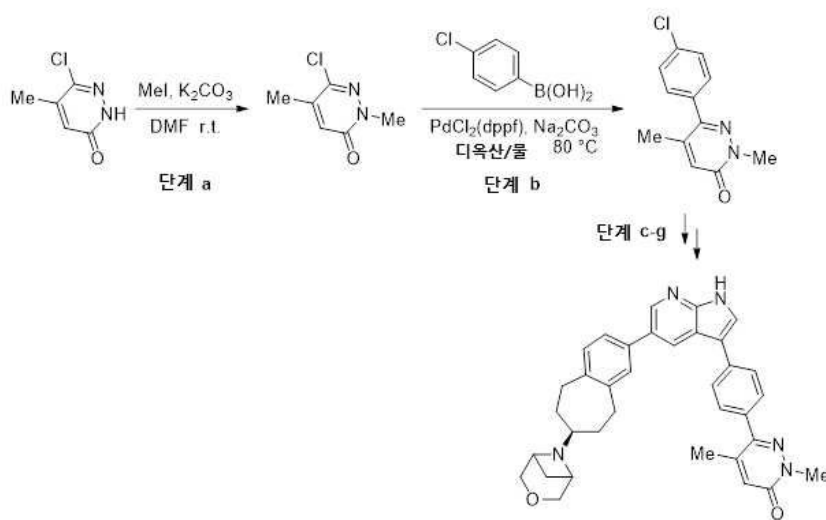
[0685] 단계 b: 실시예 2, 단계 c로부터 생성물(132mg, 0.294mmol), B₂pin₂(97mg, 0.83mmol) 및 KOAc(37mg, 0.83mmol)의 혼합물에 디옥산(2.9mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 5분간 탈기하고 PdCl₂(dppf)(11mg, 0.015mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고 냉각하고 EtOAc(15mL)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 c에서 조물질로 사용하였다.

[0686] 단계 c: 단계 a로부터 생성물(87mg, 0.30mmol), 단계 b의 생성물(0.294mmol), Na₂CO₃(62mg, 0.59mmol)의 혼합물에 디옥산(2.7mL)과 물(0.30mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 5분간 탈기하고 PdCl₂(dppf)(11mg, 0.015mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고 냉각하고 CH₂Cl₂(15mL)로 희석하고 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피((CH₂Cl₂:MeOH) + 1% NH_{3(aq)}, 28% wt.) 0 내지 10% 구배)로 정

제하여 원하는 생성물을 갈색 고체(64mg, 38%, 2단계)로 얻었다.

[0687] **단계 d:** 단계 c로부터 생성물(64mg, 0.11mmol) 및 CH₂Cl₂(1.2mL)의 혼합물에 TFA(1.2mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 농축하였다. 조 물질을 C18 역상 크로마토그래피((물:ACN) + 1% TFA 5 내지 50% 구배)로 정제하고 이어서 부분적으로 농축하고 K₂CO₃를 첨가했다. 혼합물을 CH₂Cl₂(3 x 10mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하여 원하는 생성물을 백색 고체(17mg, 31%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.10 (m, 2H), 7.85 - 7.69 (m, 3H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.10 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 5H), 2.20 - 2.00 (m, 1H), 1.81 - 1.51 (m, 5H). C₃₂H₃₂N₅에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 486.3, 측정값 486.3.

[0688] **실시예 20:** 2,5-디메틸-6-(4-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐)-2,3-디하이드로피리다진-3-온



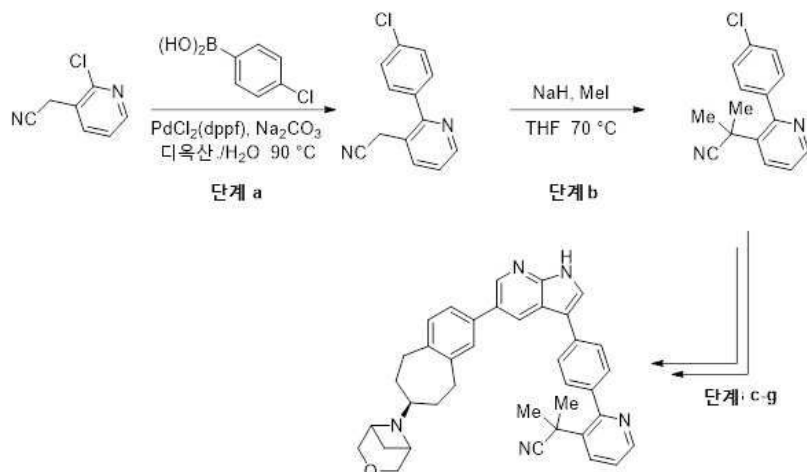
[0689]

[0690] **단계 a:** 6-클로로-5-메틸-3(2*H*)-피리다지논(952mg, 6.59mmol), K₂CO₃(1.18g, 8.57mmol), 및 DMF(13mL)의 혼합물에 MeI(0.45mL, 7.2mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물(30mL)로 희석하고, MTBE(3 x 20mL)와 EtOAc(1 x 20mL)로 추출했다. 조합한 유기상을 물(20mL)로 세정하고, 염수(20mL)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(816mg, 78%)로 얻었다.

[0691] **단계 b:** 단계 a로부터 생성물(816mg, 5.15mmol), (4-클로로페닐)보론산(671mg, 4.29mmol), 및 Na₂CO₃(1.19g, 8.58mmol)의 혼합물에 디옥산(17.2mL)과 물(4.3mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 PdCl₂(dppf)(157mg, 0.215mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하고 냉각하고, EtOAc(20mL)로 희석했다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 50% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 밝은 황색 고체(1.09g, 90%)로 얻었다.

[0692] **단계 c-g:** 표제 화합물을 실시예 1, 단계 c-g와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.99 (td, *J* = 15.1, 8.5 Hz, 2H), 2.86 (q, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.34 (p, *J* = 10.6 Hz, 2H). C₃₅H₃₆N₅O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 558.3, 측정값 558.3.

[0693] 실시예 21: 2-메틸-2-[2-[4-[5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]페닐]피리딘-3-일]프로판니트릴



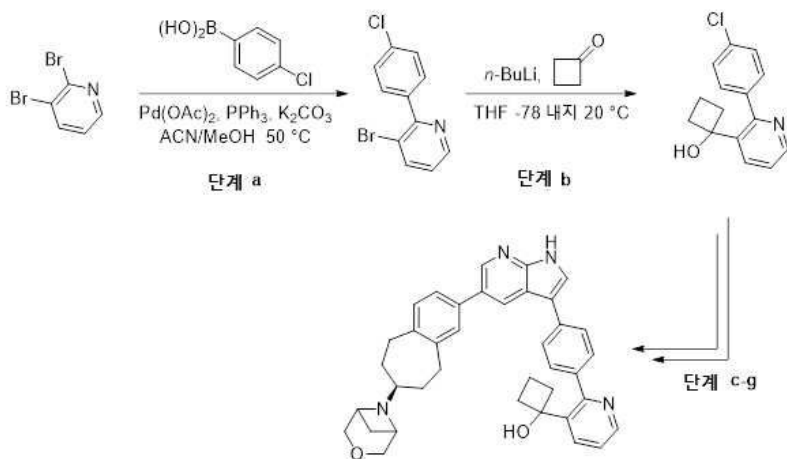
[0694]

[0695] 단계 a: 2-클로로-3-피리딘아세토니트릴(5.0g, 33mmol), 4-클로로페닐 보론산(7.7g, 49mmol), 2M Na₂CO_{3(aq)}(49.2mL, 98.3mmol), 및 디옥산(164mL)의 혼합물을 10분 동안 질소를 스파징한 후 PdCl₂(dppf)(2.4g, 3.3mmol)를 첨가했다. 생성된 용액을 90°C로 가열했다. 반응 혼합물을 90°C에서 36시간 동안 교반하고, 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과하여 고형물을 제거하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0696] 단계 b: 단계 a로부터 생성물(1.14g, 4.98mmol), 요오드화 메틸(1.09mL, 17.5mmol), 및 THF(8.5mL)의 혼합물을 수소화나트륨(0.60g, 15mmol, 미네랄 오일 내 60% w/w)과 THF(8.5mL)의 환류 혼합물에 점적 부가했다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 포화 NH₄Cl(aq)로 조심스럽게 퀘칭했다. 반응물을 EtOAc로 추출하고, 유기물을 농축 전에 MgSO₄ 상에서 건조했다. 물질은 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용했다.

[0697] 단계 c-g: 표제 화합물을 실시예 1, 단계 c-g와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.56 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.01 (dd, = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.29 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.02-2.77 (m, 4H), 2.54 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 1.69 (s, 6H), 1.34-1.25 (m, 2H). C₃₈H₃₈N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 580.3, 측정값 580.3.

[0698] 실시예 22: 1-[2-[4-[5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]페닐]피리딘-3-일]사이클로부탄-1-올



[0699]

[0700]

단계 a: 2,3-디브로모피리딘(11.8g, 49.8mmol), 4-클로로페닐 보론산(8.21g, 52.5mmol), 트리페닐포스핀(1.31g, 5.00mmol), K₂CO₃(13.8g, 100mmol), 및 2:1 ACN:물(375mL)의 혼합물을 10분 동안 질소를 스파징한 후 Pd(OAc)₂(561mg, 2.50mmol)를 첨가했다. 반응물을 4시간 동안 50°C로 가열하고, 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:EtOAc 0 내지 50% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0701]

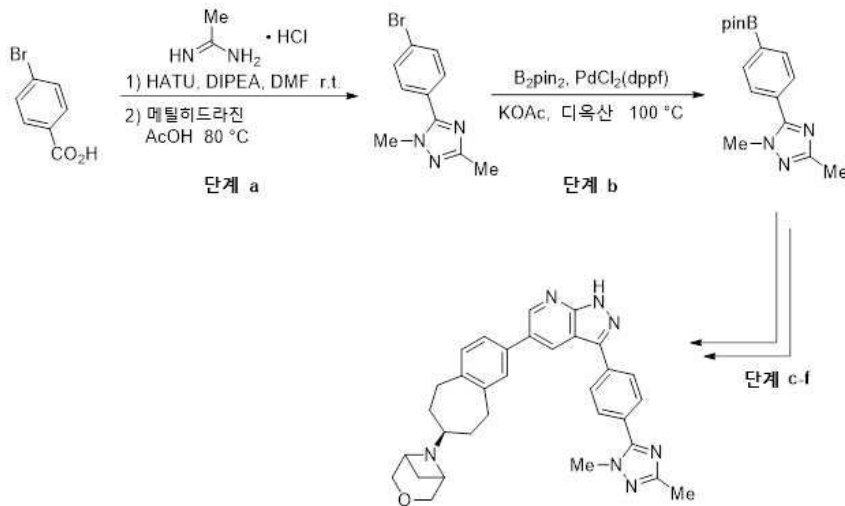
단계 b: 단계 a로부터 생성물(999mg, 3.72mmol) 및 THF(11.2mL)의 혼합물을 -78°C로 냉각하였다. *n*-BuLi(1.63mL, 4.08mmol, 헥산 내 2.5M)를 점적 부가하고 반응물을 -78°C에서 90분 동안 교반했다. 사이클로부타논(822 μL, 11.2mmol)을 천천히 첨가하고 혼합물을 2시간에 걸쳐 천천히 실온으로 따뜻하게 했다. 반응을 포화 NaHCO_{3(aq)}로 퀘칭하고 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:EtOAc 0 내지 50% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

[0702]

단계 c-g: 표제 화합물을 실시예 1, 단계 c-g와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.97 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 3.98-3.82 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.02-2.77 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 3H). C₃₈H₃₉N₄O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 583.3, 측정값 583.3.

[0703]

실시예 23: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(1,3-디메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



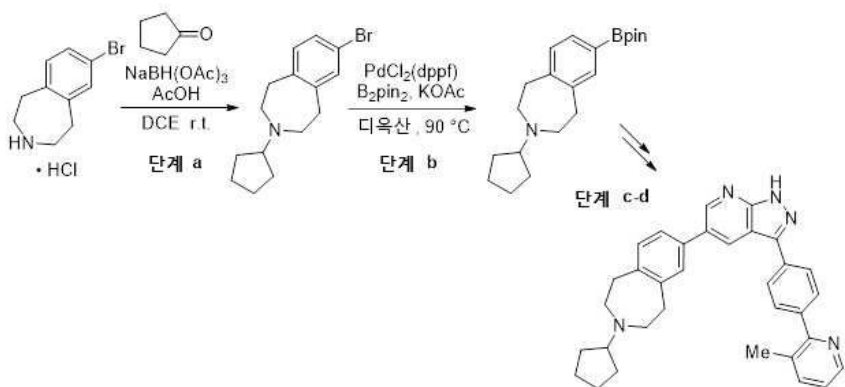
[0704]

[0705] **단계 a:** DMF(18mL) 내 4-브로모벤조산(1.01g, 5.02mmol)의 용액에 아세트아미딘 염산염(709mg, 7.50mmol), HATU(2.09g, 5.50mmol), 및 DIPEA(2.61mL, 15.0mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 메틸히드라진(0.40mL, 7.5mmol)과 아세트산(2.86mL, 50.0mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, EtOAc(200mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_{3(aq)}(1 x 200mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(895mg, 71%)로 얻었다.

[0706] **단계 b:** 원하는 생성물을 실시예 1, 단계 e와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0707] **단계 c-f:** 원하는 생성물을 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.99 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 18.8, 8.3 Hz, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (q, *J* = 14.7, 14.2 Hz, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.25 - 1.04 (m, 2H). C₃₂H₃₄N₇O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 532.3, 측정값 532.3.

[0708] **실시예 24: 3-사이클로펜틸-7-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-3-벤즈아제핀**



[0709]

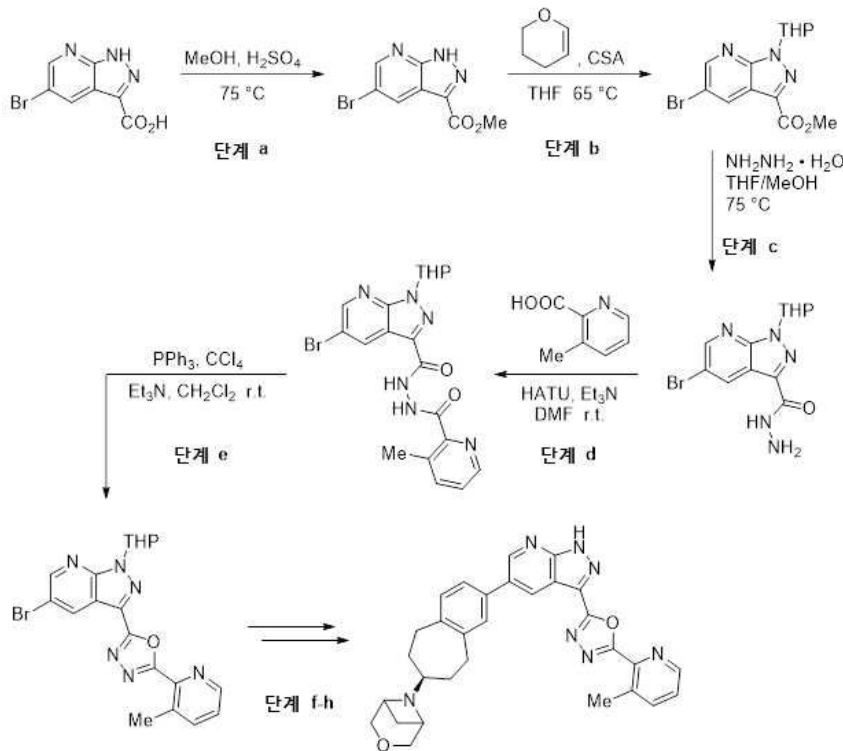
[0710] **단계 a:** 7-브로모-2,3,4,5-테트라하이드로-1*H*-3-벤즈아제핀 하이드로클로라이드(272mg, 1.04mmol), 사이클로펜타논(0.11mL, 1.3mmol), DCE(5.2mL)의 혼합물에 AcOH(60 μL, 1.0mmol)를 첨가하고 이어서 NaBH(OAc)₃(331mg, 1.56mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO_{3(aq)}로 조심스럽게 퀀칭했다.

층을 분리하고, 수성층을 CH₂Cl₂(2 x 10mL)로 추출했다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축하여 원하는 생성물을 무색 오일(293mg, 96%)로 얻었다.

[0711] **단계 b:** 단계 a로부터 생성물(111mg, 0.377mmol), B₂pin₂(129mg, 0.490mmol), 및 KOAc(48mg, 0.49mmol)의 혼합물에 디옥산(3.8mL)을 첨가했다. 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하고 PdCl₂(dppf)(14mg, 0.019mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc(15mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 c에서 조물질로 사용했다.

[0712] **단계 c-d:** 원하는 생성물을 실시예 2, 단계 c에서 형성된 브로모아자인다졸 중간체를 사용하여 실시예 2, 단계 e 및 f와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.94 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 1H). C₃₃H₃₄N₅에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 500.3, 측정값 500.3.

[0713] **실시예 25:** 6-[(7S)-2-{3-[5-(3-메틸피리딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0714] .

[0715] **단계 a:** 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-카르복실산(1.21g, 5.00mmol)과 MeOH(12.5mL)의 혼합물에 황산(0.5mL, 98% wt.)을 첨가했다. 반응 혼합물을 75°C에서 18시간 동안 교반하고 냉각하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 b에서 조물질로 사용했다.

[0716] **단계 b:** 단계 a로부터 생성물(5.00mmol), 캄포르설폰산(117mg, 0.504mmol), 및 THF(12.5mL)의 혼합물에 실온에서 3,4-디하이드로-2H-피란(0.92mL, 10mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 65°C에서 4시간 동안 교반하고, 냉각하고, NH₃(aq)(10mL, 28% wt.)로 켄칭하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 50% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(1.20g, 70%, 2단계)로 얻었다.

[0717] **단계 c:** 1:1 THF/MeOH(10mL) 내 단계 b로부터 생성물(1.20g, 3.52mmol)의 혼합물에 히드라진 모노하이드레이트(0.86mL, 18mmol)를 첨가했다. 혼합물을 75°C에서 18시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축하였다. 조 물질을 실

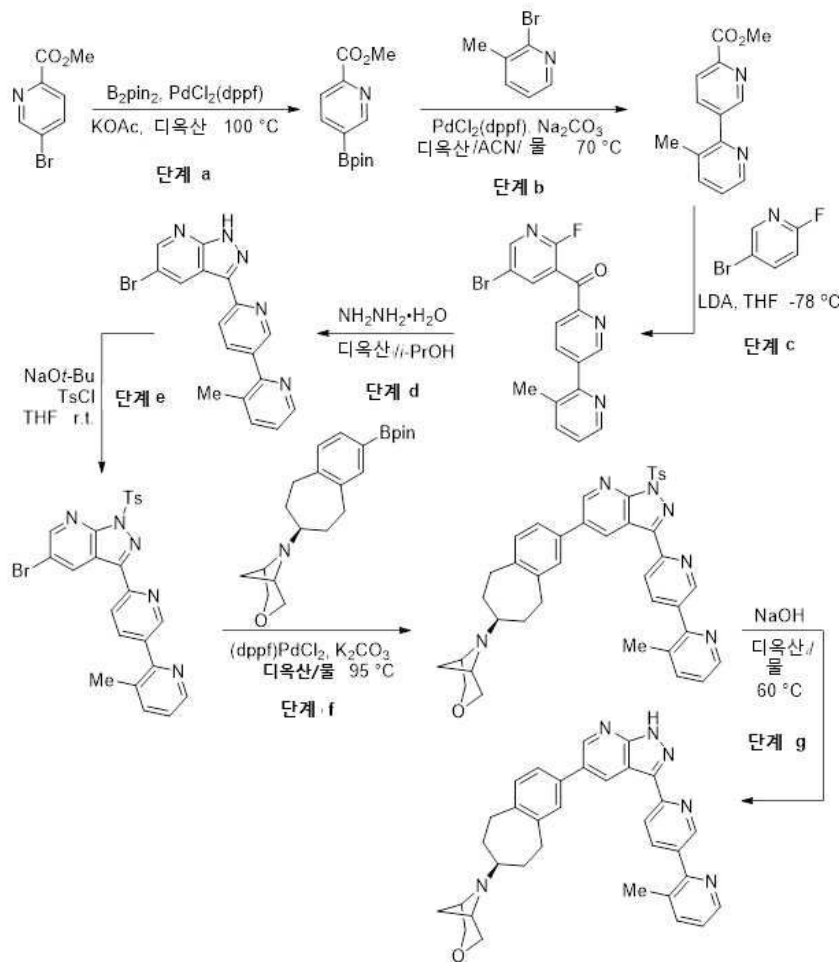
리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 50% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(1.16g, 97%)로 얻었다.

[0718] **단계 d:** 단계 c로부터 생성물(579mg, 1.70mmol)과 DMF(5.1mL)의 혼합물에 3-메틸피리딘-2-카르복실산(280mg, 2.04mmol), HATU(2.09g, 2.55mmol) 및 트리에틸아민(0.47mL, 3.4mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, EtOAc(100mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_{3(aq)}(1 x 20mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일(711mg, 91%)로 얻었다.

[0719] **단계 e:** 단계 d로부터 생성물(711mg, 1.55mmol)과 CH₂Cl₂(20mL)의 혼합물에 트리에틸아민(1.08mL, 7.75mmol), 트리페닐포스핀(509mg, 1.94mmol) 및 사업화탄소(0.19mL, 2.0mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, EtOAc(100mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_{3(aq)}(1 x 20mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일(499mg, 73%)로 얻었다.

[0720] **단계 f-h:** 원하는 생성물을 실시예 2, 단계 d-f와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 2H), 7.94 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 3.20 - 2.10 (m, 1H), 3.06 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 5H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.25 - 1.04 (m, 2H). C₃₀H₃₀N₇O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 520.3, 측정값 520.3.

[0721] **실시예 26:** 3-메틸-6'-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}-2,3'-비피리딘



[0722]

[0723] **단계 a:** 메틸 5-브로모-2-피리딘카르복실레이트(648mg, 3.00mmol), B₂pin₂(762mg, 3.00mmol), PdCl₂(dppf)(110mg, 0.150mmol), 및 KOAc(589mg, 6.00mmol)의 혼합물에 질소 하에 실온에서 탈기된 디옥산(15mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc(30mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었으며 이는 단계 b에서 조물질로 사용했다.

[0724] **단계 b:** 단계 a로부터 생성물(3.00mmol 가정), 2-브로모-3-메틸피리딘(774mg, 4.50mmol), PdCl₂(dppf)(110mg, 0.150mmol), 및 Na₂CO₃(636mg, 6.00mmol)의 혼합물에 질소 하에 실온에서 탈기된 톨루엔(9.0mL), ACN(6.0mL), 및 물(3.0mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각하고, EtOAc(30mL)로 희석하고, 물로 세정하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 100% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 밝은 갈색 고체(524mg, 76%)로 얻었다.

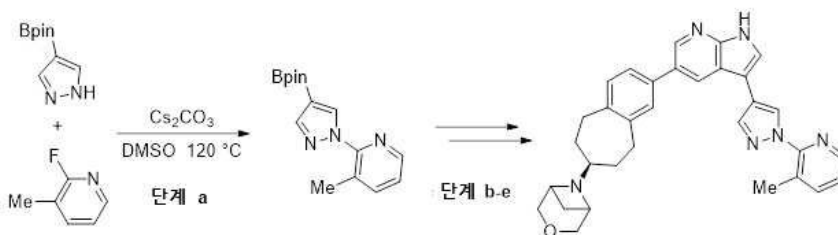
[0725] **단계 c:** THF(16mL) 내 2-플루오로-6-브로모피리딘(823 μL, 8.00mmol)의 용액에 -78℃에서 LDA(4.00mL, 8.00mmol, 에틸벤젠/THF/헵탄 내 2M)를 점적 부가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반하였다. -78℃에서 혼합물에 THF(4.0mL) 내 단계 b로부터 생성물(913mg, 4.00mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 교반하고, -78℃에서 포화 NH₄Cl(aq)로 퀀칭하고, 실온으로 따뜻하게 하고 EtOAc(20mL)로 희석하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축하고 헥산으로 마쇄하여 원하는 생성물을 갈색 고체(872mg, 59%)로 얻었다.

[0726] **단계 d:** 1:1 *i*-PrOH:디옥산(2.5mL) 내 단계 c로부터 생성물(186mg, 0.500mmol)의 혼합물에 실온에서 히드라진 모노하이드레이트(24 μL, 0.50mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반했다. 혼합물에 실온에서 트리에틸아민(87 μL, 0.60mmol)과 디옥산(2.5mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(25mL)로 희석했다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하고, 건조하고(149mg), EtOAc(5mL)로 재결정화하여 원하는 생성물을 백색 고체(93mg, 51%)로 얻었다.

[0727] **단계 e:** 단계 d로부터 생성물(366mg, 1.00mmol)과 THF(5.0mL)의 혼합물에 실온에서 나트륨 *tert*-부톡사이드(106mg, 1.10mmol)를 한 번에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(191mg, 1.00mmol)를 한 번에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 물(25mL)로 희석했다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하고, 건조하여 원하는 생성물을 갈색 고체(458mg, 88%)로 얻었다.

[0728] **단계 f-g:** 표제 화합물을 실시예 16, 단계 c 및 d와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.66 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.44 (dq, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.79 (m, 3H), 2.57 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.41 - 1.20 (m, 3H), 0.89 - 0.72 (m, 1H). C₃₃H₃₃N₆O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

[0729] **실시예 27:** 6-[(7*S*)-2-{3-[1-(3-메틸피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



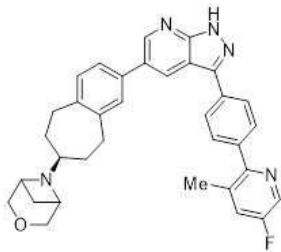
[0730]

[0731] **단계 a:** 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(1.94g, 10.0mmol), 2-플루오로-3-메틸피리딘(1.11g, 10.0mmol), Cs₂CO₃(3.58g, 11.0mmol), 및 DMSO(10mL)의 혼합물을 120℃에서 15시간 동안 교반하고,

냉각하고, EtOAc(100mL)로 희석하고, 9:1 물:염수(4 x 200mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:EtOAc 0 내지 50% 구배)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체(515mg, 18%)로 얻었다.

[0732] **단계 b-e:** 표제 화합물(시트레이트 염)을 실시예 1, 단계 d-g와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.07 (m, 3H), 4.01 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.17 (m, 3H), 3.07 - 2.80 (m, 4H), 2.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.21 - 1.90 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H). C₃₂H₃₃N₆O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 517.3, 측정값 517.3.

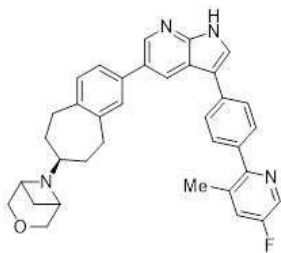
[0733] **실시예 28:** 6-[(7*S*)-3-[3-[4-(5-플루오로-3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0734]

[0735] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.84 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 2.8, 0.6 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.86 (q, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.46 (t, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 2H). C₃₄H₃₃N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 546.3, 측정값 546.3.

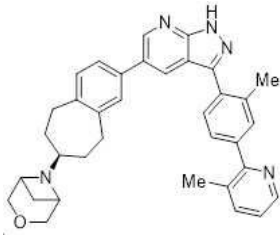
[0736] **실시예 29:** 6-[(7*S*)-3-[3-[4-(5-플루오로-3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0737]

[0738] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.01 - 2.77 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 2H). C₃₅H₃₄N₄O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 545.3, 측정값 545.3.

[0739] **실시예 30:** 6-[(7*S*)-3-[3-[2-메틸-4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



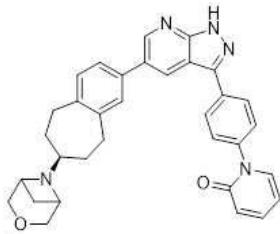
[0740]

[0741]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.51 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (ddd, J = 4.7, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (dt, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.8, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 10.6, 4.1 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 4H), 2.57 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.84 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[0742]

실시예 31: 1-[4-[5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-3-일]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일]페닐]피리딘-2-온



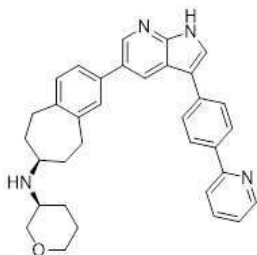
[0743]

[0744]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.51 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.71 (ddd, J = 9.2, 1.3, 0.9 Hz, 1H), 6.30 (td, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.01 (td, J = 15.5, 7.9 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 13.4, 13.0 Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.26 (m, 1H). $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 530.3, 측정값 530.2.

[0745]

실시예 32: (3S)-N-[(7S)-3-[3-(4-피리딘-2-일페닐)-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]옥산-3-아민

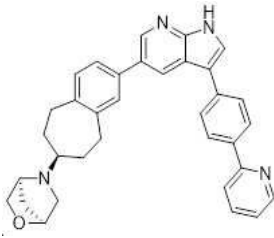


[0746]

[0747]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.66 (s, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 4H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (dq, J = 3.5, 2.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.83 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 2H), 1.35 (dq, J = 30.8, 18.0, 15.1 Hz, 4H). $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 515.3, 측정값 515.3.

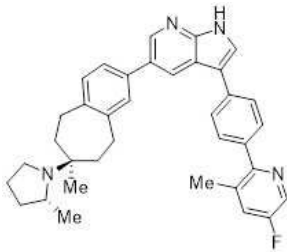
[0748] 실시예 33: (1*S*,4*S*)-5-[(7*S*)-3-[3-(4-피리딘-2-일페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄



[0749]

[0750] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.43 (s, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 7.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (dq, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.68 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 3.15 (m, *J* = 9.7 Hz, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.27 (m, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 1H). C₃₄H₃₃N₄O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 513.3, 측정값 513.3.

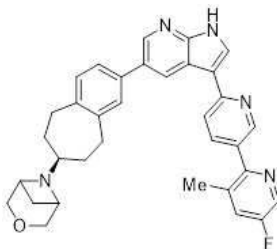
[0751] 실시예 34: 3-[4-(5-플루오로-3-메틸피리딘-2-일)페닐]-5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-5,6,8,9-테트라하이드로벤조[7]아놀렌-3-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘



[0752]

[0753] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.81 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.48 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 3H), 1.79 - 1.61 (m, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H). C₃₆H₃₈FN₄에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 545.3, 측정값 545.3.

[0754] 실시예 35: 6-[(7*S*)-3-[3-[5-(5-플루오로-3-메틸피리딘-2-일)피리딘-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

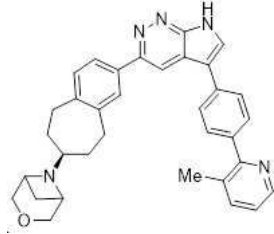


[0755]

[0756] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.93 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (dq, *J* = 3.7, 2.0 Hz, 2H), 7.37 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 27.1, 8.4 Hz, 4H), 3.32 - 3.22 (m, 1H),

2.99 (td, $J = 19.7, 17.0, 7.8$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 13.7, 13.1$ Hz, 2H), 2.59 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.96 (m, 2H) 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.36 (p, $J = 10.4$ Hz, 2H). $C_{34}H_{33}FN_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 546.3, 측정값 546.3.

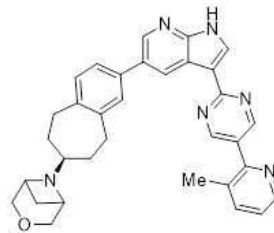
[0757] 실시예 36: 6-[(7S)-3-[5-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0758]

[0759] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 18과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 12.27 (s, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.87 - 7.71 (m, 3H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.06 (dt, $J = 18.8, 9.6$ Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.90 (p, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.34 (m, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

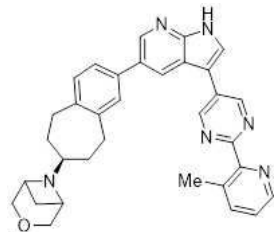
[0760] 실시예 37: 6-[(7S)-3-[3-[5-(3-메틸피리딘-2-일)피리미딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0761]

[0762] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.36 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.65 - 8.57 (m, 2H), 8.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.47 (dq, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.00 (ddd, $J = 22.8, 14.3, 7.8$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.57 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.35 (p, $J = 10.5$ Hz, 2H). $C_{33}H_{33}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

[0763] 실시예 38: 6-[(7S)-3-[3-[2-(3-메틸피리딘-2-일)피리미딘-5-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

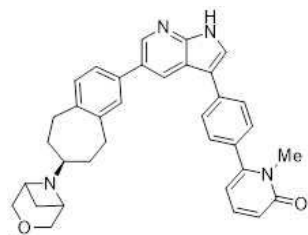


[0764]

[0765] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 17과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.55 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.72 - 8.63 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.3$

Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.40 (dq, $J = 4.6, 2.1$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.00 (td, $J = 18.5, 16.6, 7.9$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.36 (q, $J = 11.2, 10.6$ Hz, 2H). $C_{33}H_{33}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

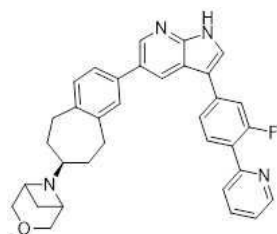
[0766] 실시예 39: 1-메틸-6-[4-[5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-3-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]페닐]피리딘-2-온



[0767]

[0768] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.61 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.99 (td, $J = 14.9, 7.8$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.33 (m, 2H). $C_{35}H_{35}N_4O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

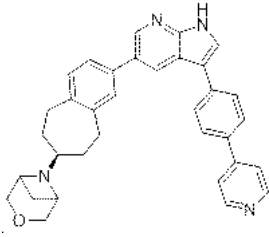
[0769] 실시예 40: 6-[(7S)-2-{3-[3-플루오로-4-(피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일}-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0770]

[0771] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.53 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.4, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 4H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.07 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -116.73 - -116.85 (m). $C_{34}H_{32}FN_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 531.3, 측정값 531.3.

[0772] 실시예 41: 6-[(7S)-2-{3-[4-(피리딘-4-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일}-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



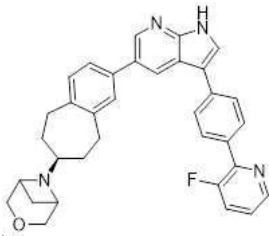
[0773]

[0774]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.27 (s, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.98 (td, $J = 14.4, 8.0$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.54 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.41 - 1.25 (m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 513.3, 측정값 513.3.

[0775]

실시예 42: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-플루오로피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아줄렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



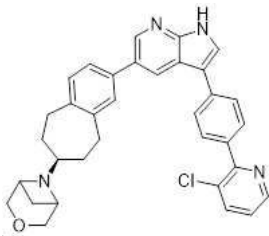
[0776]

[0777]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.32 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.55 (dt, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (dq, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 11.2, 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.56 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.34 (p, $J = 10.5$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-*d*) δ -122.80 - -122.88 (m). $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 531.3, 측정값 531.3.

[0778]

실시예 43: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아줄렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



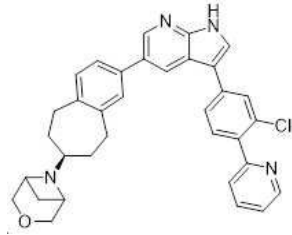
[0779]

[0780]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.65 - 3.46 (m, 4H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 14.4, 13.9$ Hz, 2H), 2.36 (q, $J = 6.5, 5.8$ Hz, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H),

1.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 2H). $C_{34}H_{32}ClN_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 547.2, 측정값 547.2.

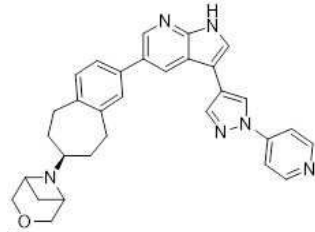
[0781] 실시예 44: 6-[(7S)-2-{3-[3-클로로-4-(피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0782]

[0783] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.79 (s, 1H), 8.76 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 5H), 7.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.31 (ddd, $J = 7.2, 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.00 (td, $J = 16.5, 15.9, 7.7$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 2H). $C_{34}H_{32}ClN_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 547.2, 측정값 547.2.

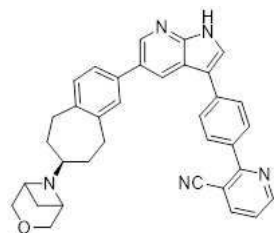
[0784] 실시예 45: 6-[(7S)-2-{3-[1-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0785]

[0786] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.73 - 8.59 (m, 2H), 8.59 - 8.47 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 4H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.25 - 1.10 (m, 2H). $C_{31}H_{31}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 503.3, 측정값 503.2.

[0787] 실시예 46: 2-(4-{5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-카르보닐트릴

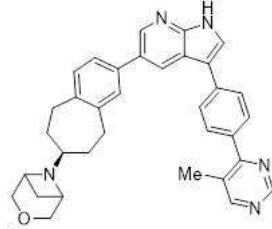


[0788]

[0789] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.96 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H),

8.45 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 2H). $C_{35}H_{32}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 538.3, 측정값 538.2.

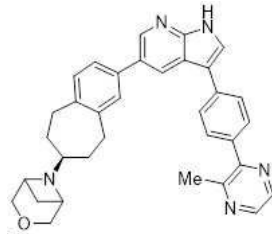
[0790] 실시예 47: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(5-메틸피리미딘-4-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일}-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0791]

[0792] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.97 (dt, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 2H), 7.82 (dt, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 2.79 (q, $J = 14.3$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 - 2.26 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.28 - 1.05 (m, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

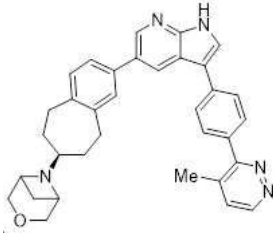
[0793] 실시예 48: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(3-메틸피라진-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일}-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0794]

[0795] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.59 - 8.57 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.85 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (q, $J = 7.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.29 - 1.02 (m, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[0796] 실시예 49: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일}-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



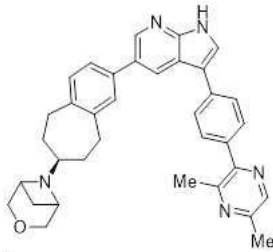
[0797]

[0798]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 4H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, $J = 14.4, 13.9$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.26 - 1.00 (m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[0799]

실시예 50: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,5-디메틸피라진-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



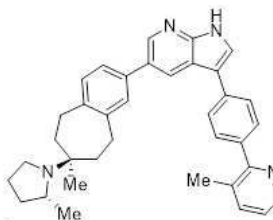
[0800]

[0801]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{클로로포름}-d$) δ 10.21 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 3.00 (td, $J = 17.1, 16.1, 7.9$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.34 (p, $J = 10.1$ Hz, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[0802]

실시예 51: 4-메틸-3-(4-{5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리다진

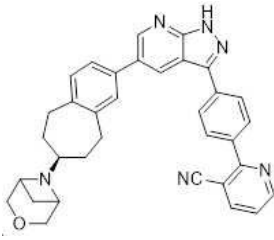


[0803]

[0804]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.08 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.00 - 7.84 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.66 (dt, $J = 5.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.71 - 2.52 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 - 1.57 (m, 5H), 1.46 - 1.20 (m, 3H), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H). $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_5$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

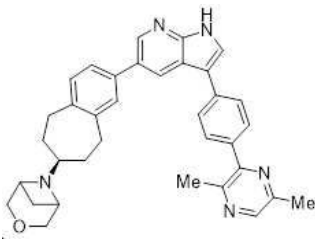
[0805] 실시예 52: 2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-카르보니트릴



[0806]

[0807] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 - 8.93 (m, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.42 - 8.26 (m, 2H), 8.18 - 7.96 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.44 (m, 4H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 2H). C₃₄H₃₁N₆O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 539.3, 측정값 539.3.

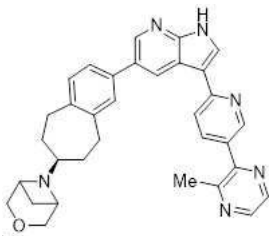
[0808] 실시예 53: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피라진-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0809]

[0810] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 33.5, 13.7, 8.6 Hz, 2H), 2.78 (q, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.26 - 1.07 (m, 2H). C₃₅H₃₆N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[0811] 실시예 54: 6-[(7S)-2-{3-[5-(3-메틸피라진-2-일)피리딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

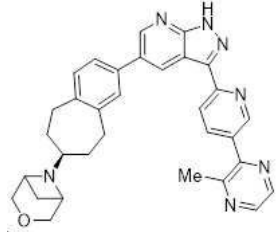


[0812]

[0813] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.75 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dt, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (dt, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.00

(ddd, $J = 20.7, 14.4, 7.8$ Hz, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.58 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.36 (p, $J = 9.8$ Hz, 2H). $C_{33}H_{33}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

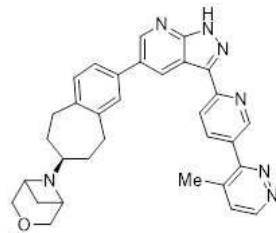
[0814] 실시예 55: 6-[(7*S*)-2-{3-[5-(3-메틸피라진-2-일)피리딘-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0815]

[0816] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.16 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.11 - 8.96 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.38 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.09 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 3.08 - 2.78 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.60 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 2H). $C_{32}H_{32}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 530.3, 측정값 530.3.

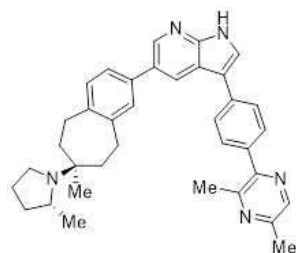
[0817] 실시예 56: 6-[(7*S*)-2-{3-[5-(4-메틸피리다진-3-일)피리딘-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0818]

[0819] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.06 - 9.03 (m, 1H), 8.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.73 (dt, $J = 5.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.66 - 3.44 (m, 4H), 3.25 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.88 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.03 - 1.78 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.29 - 0.97 (m, 2H). $C_{32}H_{32}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 530.3, 측정값 530.3.

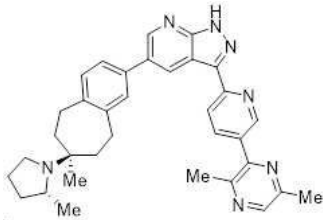
[0820] 실시예 57: 3,5-디메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐)피라진



[0821]

[0831] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.62 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.99 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 8H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H). C₃₄H₃₈N₇에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

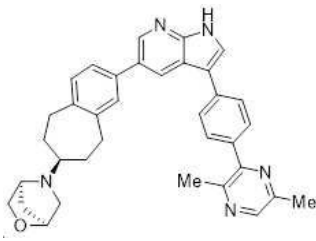
[0832] 실시예 61: 2,5-디메틸-3-(6-{5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}피리딘-3-일)피라진



[0833]

[0834] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.68 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.00 (dt, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (dt, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.16 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 8H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.37 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H). C₃₄H₃₈N₇에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

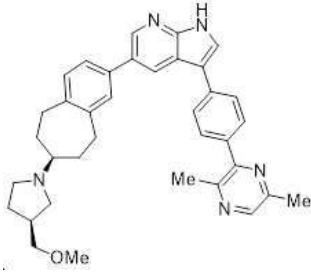
[0835] 실시예 62: (1*S*,4*S*)-5-[(7*S*)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피라진-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄



[0836]

[0837] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.79 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.18 - 2.93 (m, 3H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.58 - 1.30 (m, 2H). C₃₅H₃₆N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

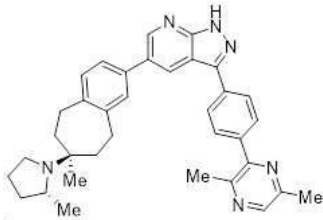
[0838] 실시예 63: 3-(4-{5-[(7*S*)-7-[(3*S*)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐)-2,5-디메틸피라진



[0839]

[0840] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.29 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 7H), 2.61 (s, 3H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.13 - 1.83 (m, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.54 - 1.36 (m, 1H). $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 558.3, 측정값 558.3.

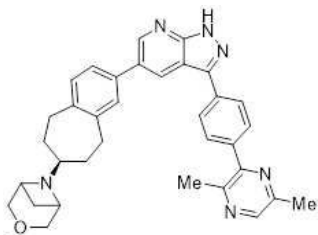
[0841] 실시예 64: 2,5-디메틸-3-(4-{5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}페닐)피라진



[0842]

[0843] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.62 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.74 - 2.48 (m, 9H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.39 (m, 3H), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H). $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_6$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

[0844] 실시예 65: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피라진-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

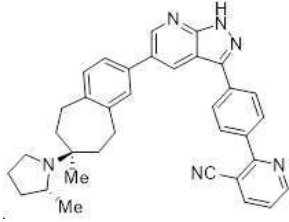


[0845]

[0846] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.97 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.66 - 3.42 (m, 4H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.26 - 0.98 (m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

[0847] 실시예 66: 2-(4-{5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-

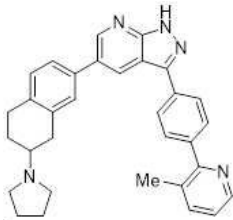
일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-카르보니트릴



[0848]

[0849] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.68 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 8.18 - 8.11 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 3.34 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.77 - 2.43 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H). C₃₅H₃₅N₆에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 539.3, 측정값 539.3.

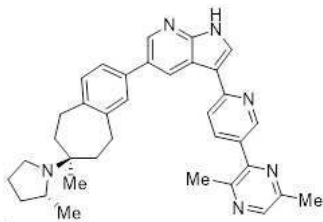
[0850] 실시예 67: 3-메틸-2-(4-(5-[7-(피롤리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘



[0851]

[0852] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 19와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.28 (s, 1H), 8.86 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 3.19 (dd, *J* = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 3.05 - 2.82 (m, 3H), 2.83 - 2.63 (m, 4H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 1H). C₃₂H₃₂N₅에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 486.3, 측정값 486.3.

[0853] 실시예 68: 2,5-디메틸-3-(6-(5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)피리딘-3-일)피라진

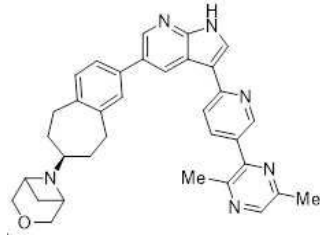


[0854]

[0855] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.09 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 1H), 3.25 (p, *J* = 7.0, 6.5 Hz, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 8H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.59 - 1.39 (m, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H). C₃₅H₃₉N₆에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

[0856] 실시예 69: 6-[(7*S*)-2-{3-[5-(3,6-디메틸피라진-2-일)피리딘-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테

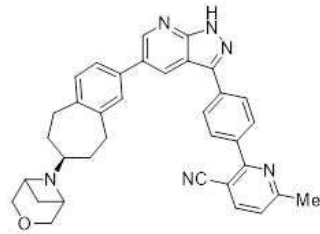
트트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0857]

[0858] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 10.38 (s, 1H), 9.03 - 8.79 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.42 - 8.26 (m, 1H), 8.11 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 4.32 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 2.76 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.41 - 1.24 (m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

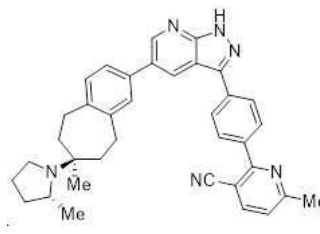
[0859] 실시예 70: 6-메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-카르보닐)트릴



[0860]

[0861] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.24 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.70 - 3.43 (m, 4H), 3.25 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 553.3, 측정값 553.3.

[0862] 실시예 71: 6-메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-카르보닐)트릴

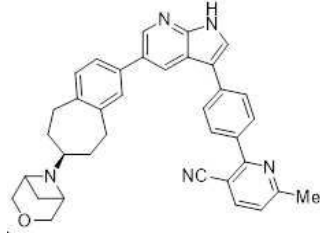


[0863]

[0864] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 11.44 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.72 - 2.45 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H). $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_6$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 553.3, 측정값 553.3.

[0865] 실시예 72: 6-메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-

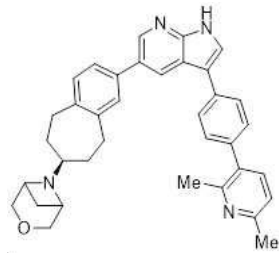
5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐}피리딘-3-카르보니트릴



[0866]

[0867] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.27 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 22.5, 14.4, 8.0 Hz, 2H), 2.86 (q, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.35 (p, *J* = 10.6 Hz, 2H). C₃₆H₃₄N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 552.3, 측정값 552.3.

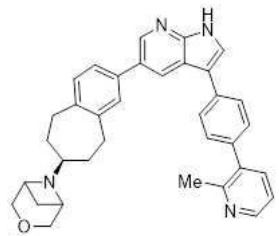
[0868] 실시예 73: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(2,6-디메틸피리딘-3-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0869]

[0870] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 33.1, 14.0, 8.5 Hz, 2H), 2.78 (q, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.26 - 1.04 (m, 2H). C₃₆H₃₇N₄O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 541.3, 측정값 541.3.

[0871] 실시예 74: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(2-메틸피리딘-3-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0872]

[0873] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.25 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.99 (td, *J* = 15.8, 15.3, 9.5 Hz, 2H), 2.85 (q, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.59 - 2.51

(m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 2H). $C_{35}H_{35}N_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 527.3, 측정값 527.2.

[0874] 실시예 75: 5-메틸-6-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-2-카르보니트릴

[0875] 

[0876] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.00 (td, $J = 18.6, 16.5, 7.8$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J = 5.8, 4.6$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.35 (p, $J = 10.2$ Hz, 2H). $C_{36}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 552.3, 측정값 552.3.

[0877] 실시예 76: 5-메틸-6-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-2-카르복사미드

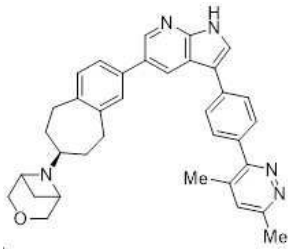
[0878] 

[0879] 단계 a: 표제 화합물은 실시예 75의 제조 동안 아자인돌 탈보호 조건(70°C에서 1시간 동안 교반된 디옥산 내 6N $NaOH_{(aq)}$ 의 5 당량)으로부터 형성되었다(실시예 1, 단계 g 참조). 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.27 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 3H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 2.99 (td, $J = 15.1, 7.8$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.33 (p, $J = 10.0$ Hz, 2H). $C_{36}H_{36}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 570.3, 측정값 570.3.

[0880] 실시예 77: 6-[(7S)-2-{3-[4-(4,6-디메틸피리다진-3-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

(d, $J = 16.8$ Hz, 2H). $C_{31}H_{32}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 518.3, 측정값 518.3.

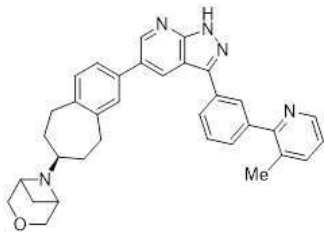
[0889] 실시예 80: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(4,6-디메틸피리다진-3-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0890]

[0891] 표제 화합물(시트레이트 염)을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.39 - 4.07 (m, 3H), 4.00 - 3.78 (m, 2H), 3.76 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.18 (m, 3H), 3.08 - 2.78 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.61 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.18 - 1.93 (m, 2H), 1.30 - 1.09 (m, 2H). $C_{35}H_{36}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

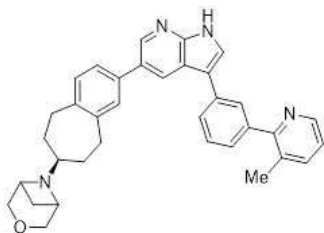
[0892] 실시예 81: 6-[(7*S*)-2-{3-[3-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0893]

[0894] 표제 화합물(시트레이트 염)을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.93 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.53 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.38 - 4.03 (m, 3H), 4.00 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.22 (m, 3H), 3.05 - 2.82 (m, 4H), 2.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 2H), 1.29 - 1.11 (m, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[0895] 실시예 82: 6-[(7*S*)-2-{3-[3-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

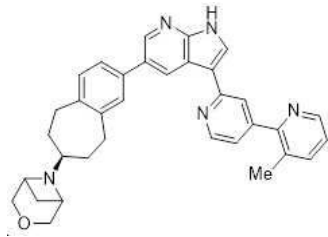


[0896]

[0897] 표제 화합물(시트레이트 염)을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 4.7, 1.0$ Hz, 1H),

8.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.85 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.39 - 4.07 (m, 3H), 4.00 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 1H), 3.47 - 3.22 (m, 3H), 3.04 - 2.81 (m, 4H), 2.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.33 - 1.10 (m, 2H). $C_{35}H_{35}N_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 527.3, 측정값 527.3.

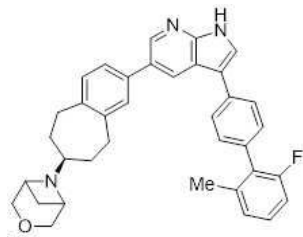
[0898] 실시예 83: 3-메틸-2'-[5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]-2,4'-비피리딘



[0899]

[0900] 표제 화합물(시트레이트 염)을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.59 - 8.54 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.41 - 4.12 (m, 3H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.58 (m, 1H), 3.49 - 3.21 (m, 3H), 3.07 - 2.83 (m, 4H), 2.62 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 - 1.96 (m, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

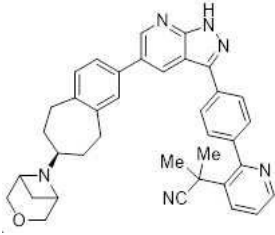
[0901] 실시예 84: 6-[(7S)-2-(3-(2'-플루오로-6'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0902]

[0903] 표제 화합물(시트레이트 염)을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.39 - 4.08 (m, 3H), 4.01 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.48 - 3.21 (m, 3H), 3.06 - 2.81 (m, 4H), 2.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 1.93 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 2H). $C_{36}H_{35}FN_3O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

[0904] 실시예 85: 2-메틸-2-[2-[4-[5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-3-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]페닐]피리딘-3-일]프로판니트릴



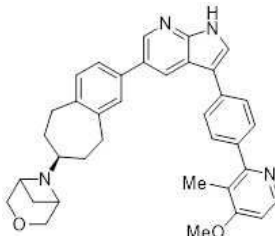
[0905]

[0906]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 21과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.62 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 8.03 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.3-3.25 (m, 1H), 2.99 (td, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.85 (d, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.40-1.33 (m, 2H). C₃₇H₃₇N₆O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 581.3, 측정값 581.3.

[0907]

실시예 86: 6-[(7S)-3-[3-[4-(4-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



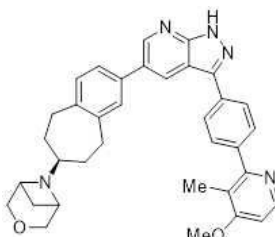
[0908]

[0909]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 4H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.02-2.68 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H). C₃₆H₃₇N₄O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 557.3, 측정값 557.3.

[0910]

실시예 87: 6-[(7S)-3-[3-[4-(4-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



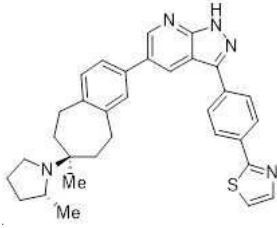
[0911]

[0912]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.26 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.41-7.376 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.96-3.78 (m, 6H), 3.35 (s, 1H), 3.04-2.68 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.48 (s, 2H). C₃₅H₃₆N₅O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 558.3, 측정값 558.3.

[0913]

실시예 88: 6-[(7S)-3-[3-[4-[3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]페닐]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



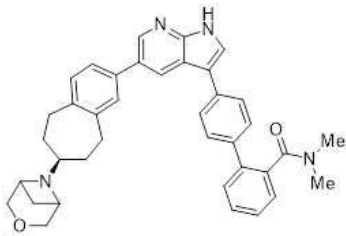
[0923]

[0924]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.30 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 3.46-3.41(m, 1H), 3.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.68 - 2.5 (m, 3H), 1.95-1.87 (m, 3H), 1.74 - 1.71 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H). $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{S}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 520.3, 측정값 520.3.

[0925]

실시예 92: *N,N*-디메틸-4'-[5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아눌렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일]-[1,1'-비페닐]-2-카르복사미드:



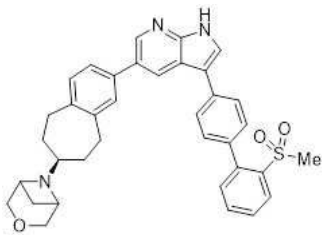
[0926]

[0927]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.24 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 4.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.43 - 1.10 (m, 2H), 0.91 - 0.75 (m, 2H). $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 583.3, 측정값 584.3.

[0928]

실시예 93: 6-[(7*S*)-2-(3-{2'-(메탄설포닐-[1,1'-비페닐]-4-일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아눌렌-7-일)-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



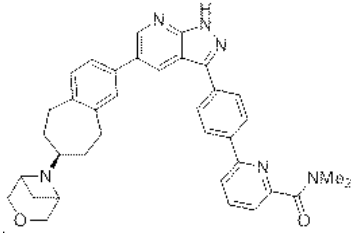
[0929]

[0930]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.03 - 2.79(m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H). $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 590.25, 측정값 590.3.

[0931]

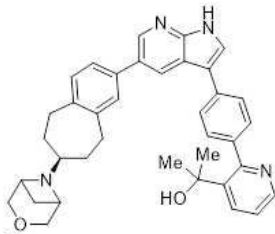
실시예 94: *N,N*-디메틸-6-(4-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아눌렌-2-일]-2*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-2-카르복사미드



[0932]

[0933] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.87 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.31 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 17.0, 8.3$ Hz, 3H), 3.28 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.01-2.81 (m, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 1H). $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 585.3, 측정값 585.3.

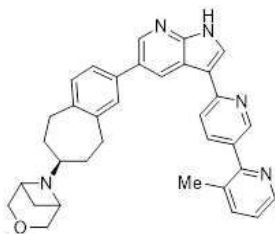
[0934] 실시예 95: 2-[2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-일]프로판-2-올



[0935]

[0936] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.41 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (dq, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J = 21.6, 14.5, 8.0$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.93 (brs, 2H), 1.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.41 - 1.20 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H). $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 571.3, 측정값 571.3.

[0937] 실시예 96: 3-메틸-6'-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}-2,3'-비피리딘

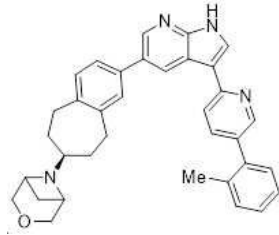


[0938]

[0939] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.16 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.87 (dt, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.59 - 8.55 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 8.1, 2.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.78 (dt, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (ddt, $J = 7.7, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.43 (dq, $J = 4.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 2.98 (ddd, $J = 21.3, 14.3, 7.8$ Hz, 2H), 2.85 (q, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H),

2.46 (s, 3H), 1.94(brs, 2H), 1.83(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

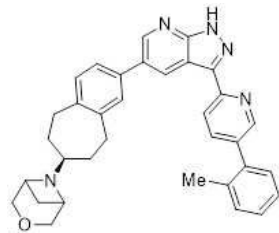
[0940] 실시예 97: 6-[(7S)-2-{3-[5-(2-메틸페닐)피리딘-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0941]

[0942] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 8.66 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dq, $J = 4.6, 2.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.07 - 2.77 (m, 3H), 2.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.42 - 1.22 (m, 2H), 0.91 - 0.77 (m, 1H). $C_{35}H_{35}N_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 527.3, 측정값 527.3.

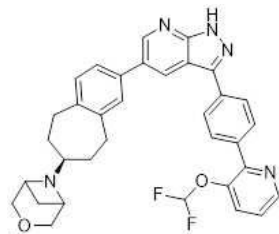
[0943] 실시예 98: 6-[(7S)-2-{3-[5-(2-메틸페닐)피리딘-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0944]

[0945] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.85 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.66 (dt, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.08 - 2.77 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.40 - 1.16 (m, 3H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[0946] 실시예 99: 6-[(7S)-2-(3-{4-[3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일]페닐}-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

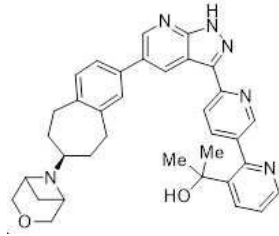


[0947]

[0948] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 11.48 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz,

2H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 7.23 (dq, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.45 (t, $J = 73.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.99 (td, $J = 14.8, 7.7$ Hz, 2H), 2.85 (q, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.64 (brs, 2H), 1.96 (brs, 2H), 1.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.41 (brs, 3H). $C_{34}H_{32}F_2N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 580.3, 측정값 580.3.

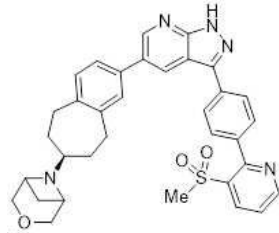
[0949] 실시예 100: 2-(6'-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}-[2,3'-비피리딘]-3-일)프로판-2-올



[0950]

[0951] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 9.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (dt, $J = 4.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.06 - 2.73 (m, 4H), 2.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.42 - 1.27 (m, 3H), 0.93 - 0.68 (m, 1H). $C_{35}H_{37}N_6O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 573.3, 측정값 573.3.

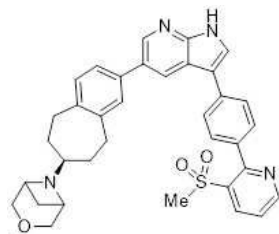
[0952] 실시예 101: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-메탄설폰닐피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0953]

[0954] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 11.64 (s, 1H), 8.92 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.59 (ddd, $J = 8.0, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J = 8.2, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 0.94 - 0.72 (m, 1H). $C_{34}H_{34}N_5O_3S$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 592.3, 측정값 592.3.

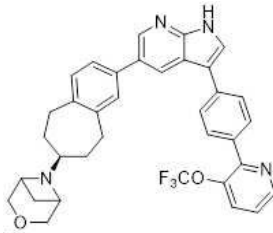
[0955] 실시예 102: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-메탄설폰닐피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0956]

[0957] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.99 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 4.3, 2.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 22.5, 14.5, 7.9 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 14.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.55 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 2H). C₃₅H₃₅N₄O₃에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 591.3, 측정값 591.3.

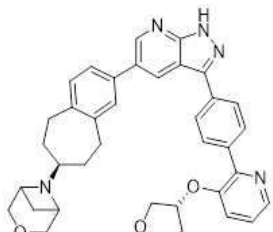
[0958] 실시예 103: 6-[(7*S*)-2-(3-{4-[3-(트리플루오로메톡시)피리딘-2-일]페닐}-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0959]

[0960] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.76 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.69 (dt, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 4H), 3.25 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.98 (td, *J* = 17.4, 16.2, 7.8 Hz, 2H), 2.83 (q, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.44 - 1.25 (m, 2H). C₃₅H₃₂F₃N₄O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 597.3, 측정값 597.3.

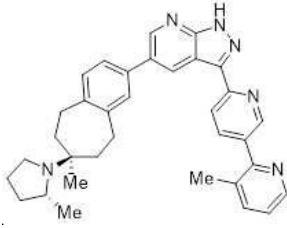
[0961] 실시예 104: 6-[(7*S*)-2-[3-(4-{3-[(3*R*)-옥솔란-3-일옥시]피리딘-2-일}페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0962]

[0963] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.84 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 3.7, 2.2 Hz, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 4H), 3.28 (s, 1H), 2.99 (td, *J* = 15.1, 7.9 Hz, 2H), 2.85 (q, *J* = 13.8, 13.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.47 - 1.28 (m, 2H). C₃₇H₃₈N₅O₃에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 600.3, 측정값 600.3.

[0964] 실시예 105: 3-메틸-6'--[5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일]-2,3'-비피리딘



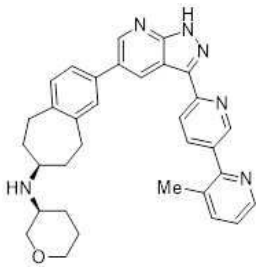
[0965]

[0966]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.5 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.71 - 2.47 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.00 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.38 (m, 8H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H). $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_6$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

[0967]

실시예 106: (3*S*)-*N*-[(7*S*)-2-(3-(3-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]옥산-3-아민



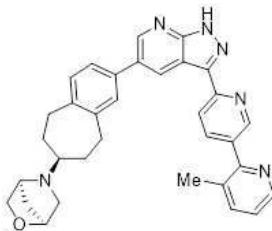
[0968]

[0969]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.55 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (ddd, J = 4.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 2.93 - 2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.16 (brs, 3H), 2.00 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 91.0, 45.9 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H). $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 531.3, 측정값 531.3.

[0970]

실시예 107: (3*S*)-*N*-[(7*S*)-2-(3-(3-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]옥산-3-아민

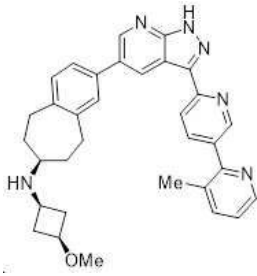


[0971]

[0972]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.75 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 22.4, 15.0, 8.3 Hz, 3H), 2.78 (q, J = 14.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.57 (m, 3H), 1.42 (d, J = 13.7 Hz, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

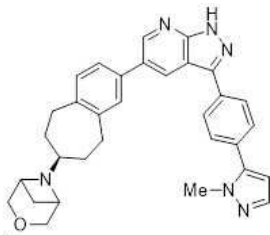
[0973] 실시예 108: (7*S*)-2-(3-{3-메틸-[2,3'-비피리딘]-6'-일}-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일)-*N*-[*cis*-3-메톡시사이클로부틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-아민



[0974]

[0975] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 3.66 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.93 (td, $J = 14.2, 7.6$ Hz, 2H), 2.83 - 2.57 (m, 4H), 2.43 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.70 - 1.42 (m, 1H). $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 531.3, 측정값 531.3.

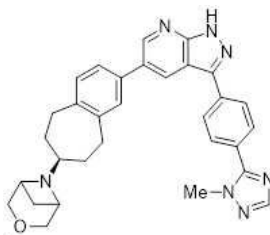
[0976] 실시예 109: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0977]

[0978] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.93 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 18.0, 8.3$ Hz, 4H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 2.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.30 - 1.03 (m, 2H). $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 517.3, 측정값 517.3.

[0979] 실시예 110: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]-2*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0980]

[0981] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14.00 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz,

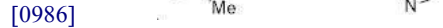
1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 18.4, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 2H). $C_{31}H_{32}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 518.3, 측정값 518.2.

[0982] 실시예 111: 6-[(7S)-2-(3-[4-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0984] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.92 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 17.8, 8.3$ Hz, 4H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.25 - 1.03 (m, 2H). $C_{32}H_{33}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 517.3, 측정값 517.3.

[0985] 실시예 112: 1-메틸-5-(4-{5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}페닐)-1H-1,2,4-트리아졸



[0987] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 18과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.99 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.38 - 8.21 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.40 - 3.10 (m, 3H), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.69 - 2.39 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.14 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H). $C_{32}H_{36}N_7$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 518.3, 측정값 518.3.

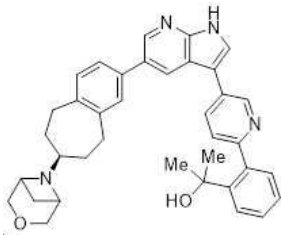
[0988] 실시예 113: 2-[2-(5-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}피리딘-2-일)페닐]프로판-2-올



[0990] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 10과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.32 (dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J =$

8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 4H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.66 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.25 - 1.07 (m, 2H). $C_{36}H_{38}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 572.3, 측정값 572.3.

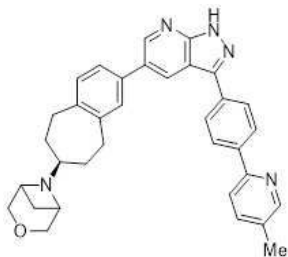
[0991] 실시예 114: 2-[2-(5-(5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)피리딘-2-일)페닐]프로판-2-올



[0992]

[0993] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 10과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 9.06 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 4H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.25 - 1.03 (m, 2H). $C_{37}H_{39}N_4O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 571.3, 측정값 571.3.

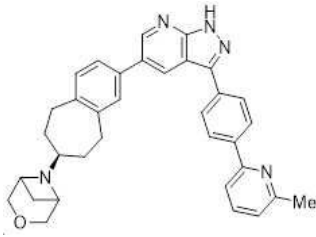
[0994] 실시예 115: 6-[(7S)-2-{3-[4-(5-메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[0995]

[0996] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.91 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.51 (dt, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 4H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 8.1, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.0, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.95 (dt, $J = 31.4, 11.1$ Hz, 2H), 2.77 (q, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.21 - 1.04 (m, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[0997] 실시예 116: 6-[(7S)-2-{3-[4-(6-메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



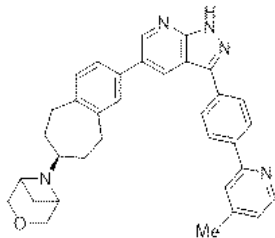
[0998]

[0999]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.91 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 4H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 4.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.1, 8.3$ Hz, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.23 - 1.03 (m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[1000]

실시예 117: 6-[(7S)-2-{3-[4-(4-메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



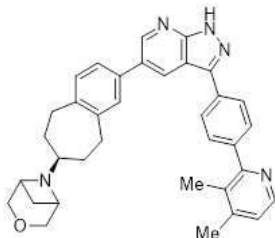
[1001]

[1002]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.92 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 4H), 7.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 5.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 14.6, 14.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.22 - 1.01 (m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[1003]

실시예 118: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,4-디메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

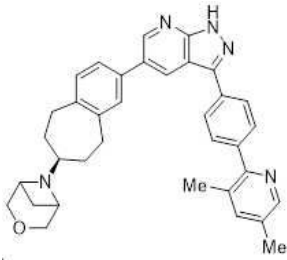


[1004]

[1005]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.89 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.2, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.22 - 1.01 (m, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

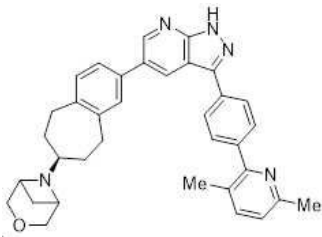
[1006] 실시예 119: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,5-디메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1007]

[1008] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.89 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.2, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 14.5, 14.0$ Hz, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 7H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

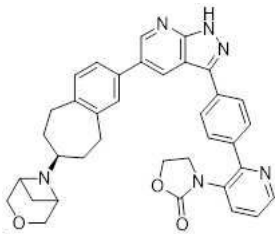
[1009] 실시예 120: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1010]

[1011] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.89 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.2, 8.3$ Hz, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.22 - 1.02 (m, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[1012] 실시예 121: 3-[2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일)페닐)피리딘-3-일]-1,3-옥사졸리딘-2-온

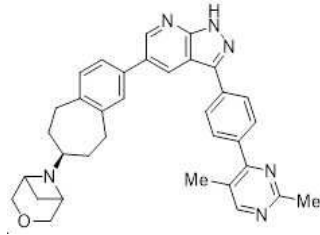


[1013]

[1014] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.93 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 17.9, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (q, $J =$

14.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.25 - 0.98 (m, 2H). $C_{36}H_{35}N_6O_3$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 599.3, 측정값 599.3.

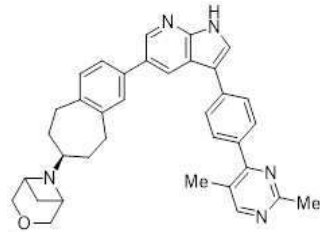
[1015] 실시예 122: 6-[(7S)-2-{3-[4-(2,5-디메틸피리미딘-4-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1016]

[1017] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.96 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.8, 8.3$ Hz, 4H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 14.3$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.27 - 1.08 (m, 2H). $C_{34}H_{35}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

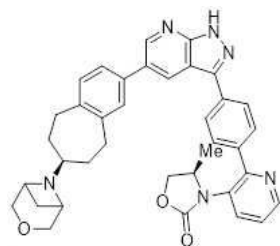
[1018] 실시예 123: 6-[(7S)-2-{3-[4-(2,5-디메틸피리미딘-4-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1019]

[1020] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.6, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 4H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 2H). $C_{35}H_{36}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[1021] 실시예 124: (4R)-4-메틸-3-[2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)피리딘-3-일]-1,3-옥사졸리딘-2-온

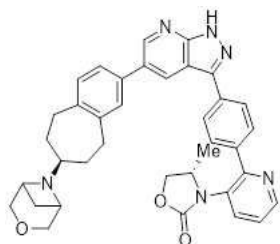


[1022]

[1023] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ

13.94 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 2H), 7.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 17.7, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.28 - 1.07 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 3H). $C_{37}H_{37}N_6O_3$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 613.3, 측정값 613.3.

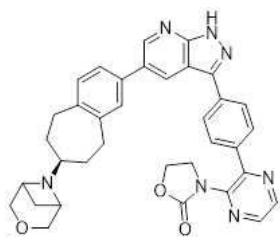
[1024] 실시예 125: (4S)-4-메틸-3-[2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)피리딘-3-일]-1,3-옥사졸리딘-2-온



[1025]

[1026] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.94 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 7.92 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (dt, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.28 - 1.04 (m, 2H), 0.91 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 3H). $C_{37}H_{37}N_6O_3$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 613.3, 측정값 613.3.

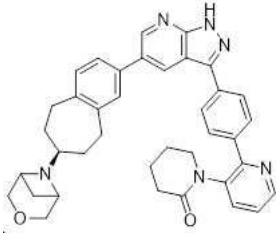
[1027] 실시예 126: 3-[3-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)피라진-2-일]-1,3-옥사졸리딘-2-온



[1028]

[1029] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.69 (dd, $J = 2.5, 0.6$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 17.5, 8.3$ Hz, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 14.4, 14.0$ Hz, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.25 - 1.01 (m, 2H). $C_{35}H_{34}N_7O_3$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 600.3, 측정값 600.3.

[1030] 실시예 127: 1-[2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일}-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)페닐)피리딘-3-일]피페리딘-2-온



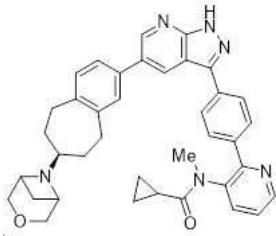
[1031]

[1032]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.92 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 6H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 4H), 1.60 - 1.39 (m, 1H), 1.27 - 1.07 (m, 2H). $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 611.3, 측정값 611.3.

[1033]

실시예 128: *N*-메틸-*N*-[2-(4-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일}-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-일]사이클로프로판카르복사미드



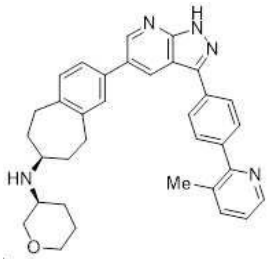
[1034]

[1035]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.94 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.96 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 17.8, 8.3$ Hz, 4H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.29 - 1.05 (m, 3H), 0.74 - 0.65 (m, 1H), 0.61 - 0.51 (m, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 2H). $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 611.3, 측정값 611.3.

[1036]

실시예 129: (3*S*)-*N*-[(7*S*)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]옥산-3-아민



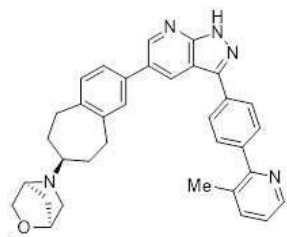
[1037]

[1038]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.90 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.20 (td, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 10.8, 8.9$ Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.53 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m,

1H), 1.27 - 1.11 (m, 4H). C₃₄H₃₆N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 530.3, 측정값 530.3.

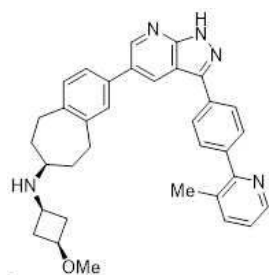
[1039] 실시예 130: (1*S*,4*S*)-5-[(7*S*)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄



[1040]

[1041] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.51 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 3.12 - 2.90 (m, 3H), 2.76 - 2.52 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 2H). C₃₄H₃₄N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 528.3, 측정값 528.2.

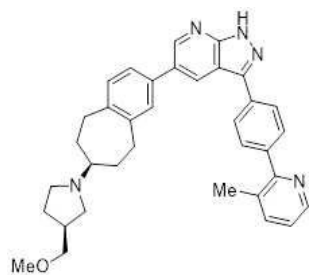
[1042] 실시예 131: (7*S*)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-*N*-[*cis*-3-메톡시사이클로부틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-아민



[1043]

[1044] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.90 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.48 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.98 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.57 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.31 - 1.14 (m, 4H). C₃₄H₃₆N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 530.3, 측정값 530.3.

[1045] 실시예 132: 2-(4-{5-[(7*S*)-7-[(3*S*)-3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)-3-메틸피리딘

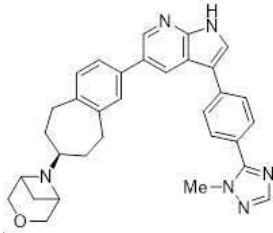


[1046]

[1047] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

13.91 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 5H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.48 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 2H). $C_{35}H_{38}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

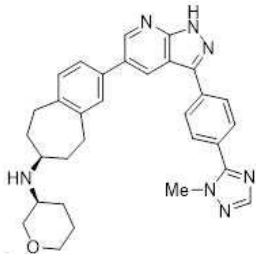
[1048] 실시예 133: 6-[(7S)-2-{3-[4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1049]

[1050] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.09 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 18.5, 8.3$ Hz, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 1H). $C_{32}H_{33}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 517.3, 측정값 517.3.

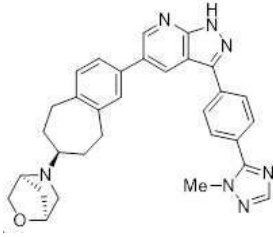
[1051] 실시예 134: (3S)-N-[(7S)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]옥산-3-아민



[1052]

[1053] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.99 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.78 - 2.53 (m, 3H), 2.06 - 1.81 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 1H), 1.32 - 1.07 (m, 4H). $C_{31}H_{34}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 520.3, 측정값 520.3.

[1054] 실시예 135: (1S,4S)-5-[(7S)-2-{3-[4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄



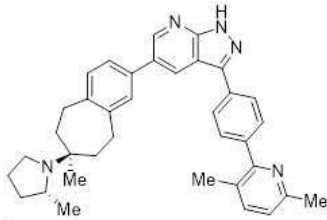
[1055]

[1056]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.99 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.11 - 2.92 (m, 3H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H). $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 518.3, 측정값 518.3.

[1057]

실시예 136: 3,6-디메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘



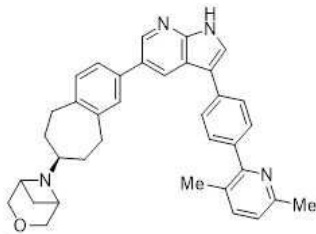
[1058]

[1059]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 18과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 3H), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.42 - 1.22 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H). $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_5$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[1060]

실시예 137: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

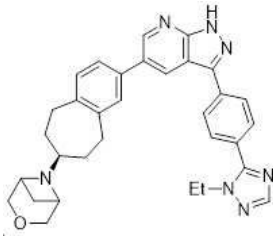


[1061]

[1062]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 18.2, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.66 (m, 4H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.25 - 1.02 (m, 2H). $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 541.3, 측정값 542.3.

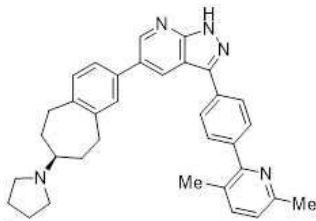
[1063] 실시예 138: 6-[(7S)-2-{3-[4-(1-Ethyl-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1064]

[1065] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 23과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.00 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 18.2, 8.3 Hz, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.77 (q, J = 14.1 Hz, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 - 1.09 (m, 2H). $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 532.3, 측정값 532.3.

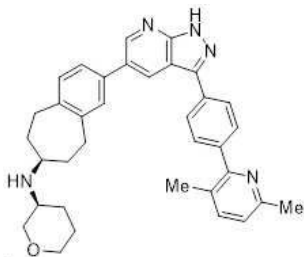
[1066] 실시예 139: 3,6-디메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-(피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘



[1067]

[1068] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.90 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.19 - 2.81 (m, 5H), 2.71 - 2.49 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.93 - 1.45 (m, 5H), 1.35 - 1.07 (m, 3H). $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_5$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 514.3, 측정값 514.3.

[1069] 실시예 140: (3S)-N-[(7S)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]옥산-3-아민

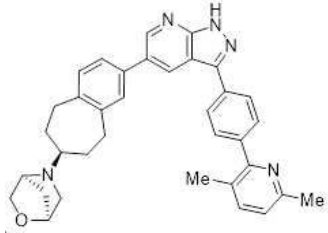


[1070]

[1071] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.89 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.67 (dt, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.21 (td, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.31 - 1.04 (m, 3H). $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS

[M+H]⁺, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

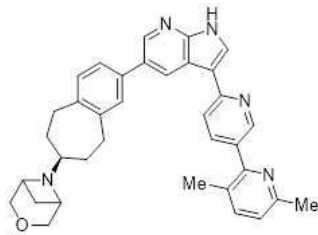
[1072] 실시예 141: (1*S*,4*S*)-5-[(7*S*)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄



[1073]

[1074] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H). C₃₅H₃₆N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

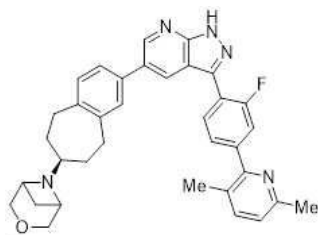
[1075] 실시예 142: 3,6-디메틸-6'-[5-[(7*S*)-7-[(1*R*)-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일]-2,3'-비피리딘



[1076]

[1077] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.61 - 3.44 (m, 4H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.29 - 1.05 (m, 2H). C₃₅H₃₆N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[1078] 실시예 143: (1*R*)-6-[(7*S*)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)-2-플루오로페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

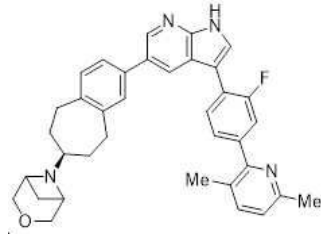


[1079]

[1080] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz,

1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.5, 7.8$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.24 - 1.07 (m, 2H). $C_{35}H_{35}FN_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 560.3, 측정값 560.3.

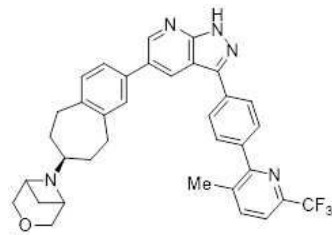
[1081] 실시예 144: (1R)-6-[(7S)-2-(3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)-2-플루오로페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1082]

[1083] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.14 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 12.9, 7.8$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 4H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 4H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 2H). $C_{36}H_{36}FN_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 559.3, 측정값 559.3.

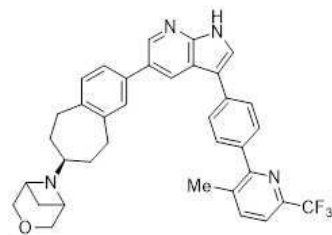
[1084] 실시예 145: (1R)-6-[(7S)-2-(3-[4-[3-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1085]

[1086] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.94 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.5, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 15.0, 14.3$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.24 - 1.07 (m, 2H). $C_{35}H_{33}F_3N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 596.3, 측정값 596.3.

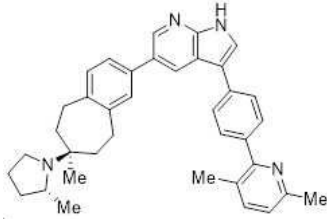
[1087] 실시예 146: (1R)-6-[(7S)-2-(3-[4-[3-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1088]

[1089] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.9, 8.2$ Hz, 4H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 14.6, 13.9$ Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 1.29 - 1.06 (m, 2H). $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 595.3, 측정값 595.3.

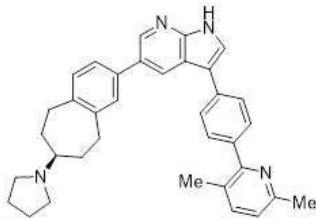
[1090] 실시예 147: 3,6-디메틸-2-(4-(5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페닐)피리딘



[1091]

[1092] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 18과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.9, 6.0$ Hz, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 3H), 2.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.90 - 1.59 (m, 5H), 1.43 - 1.24 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H). $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_4$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 541.3, 측정값 541.3.

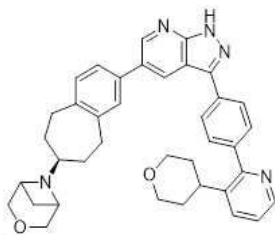
[1093] 실시예 148: 3,6-디메틸-2-(4-(5-[(7S)-7-(피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)페닐)피리딘



[1094]

[1095] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.01 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.18 - 2.79 (m, 5H), 2.73 - 2.49 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.99 - 1.43 (m, 5H), 1.34 - 1.11 (m, 3H). $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_4$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 513.3, 측정값 513.3.

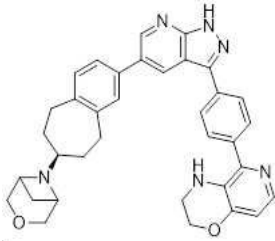
[1096] 실시예 149: 6-[(7S)-2-(3-(4-(3-(옥산-4-일)피리딘-2-일)페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1097]

[1098] 표제 화합물(트리플루오로아세테이트 염)을 적절한 출발 물질로부터 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.88 - 9.76 (m, 1H), 8.88 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.73 - 7.58 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.07 - 2.88 (m, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 2H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.26 - 1.02 (m, 2H). C₃₈H₄₀N₅O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 598.3, 측정값 598.3.

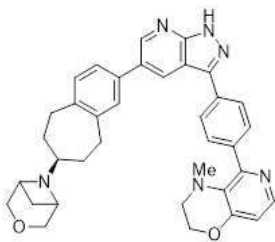
[1099] 실시예 150: 6-[(7*S*)-2-[3-(4-{2*H*,3*H*,4*H*-피리도[4,3-*b*][1,4]옥사진-5-일)페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1100]

[1101] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.89 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 5.3, 0.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 18.7, 8.2 Hz, 4H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.27 - 1.08 (m, 2H). C₃₅H₃₅N₆O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 571.3, 측정값 571.3.

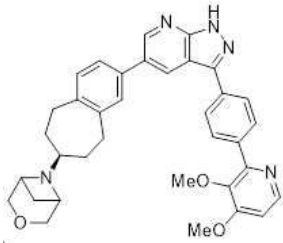
[1102] 실시예 151: 6-[(7*S*)-2-[3-(4-(4-메틸-2*H*,3*H*,4*H*-피리도[4,3-*b*][1,4]옥사진-5-일)페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1103]

[1104] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.89 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 8.09 - 7.99 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 4.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 4H), 3.22 - 3.11 (m, 3H), 3.06 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 2H). C₃₆H₃₇N₆O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 585.3, 측정값 585.3.

[1105] 실시예 152: 6-[(7*S*)-2-[3-[4-(3,4-디메톡시피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



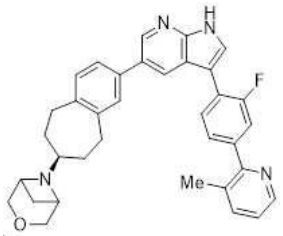
[1106]

[1107]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.90 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (dd, $J = 18.2, 8.3$ Hz, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.27 - 1.03 (m, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 574.3, 측정값 574.3.

[1108]

실시예 153: 6-[(7S)-2-{3-[2-(플루오로-4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



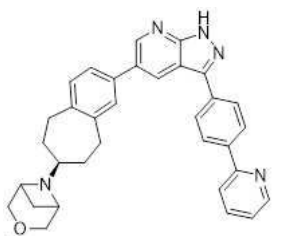
[1109]

[1110]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.73 (ddd, $J = 7.6, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.61 - 3.43 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.27 - 1.02 (m, 2H). $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 545.3, 측정값 545.3.

[1111]

실시예 154: 6-[(7S)-2-{3-[4-(피리딘-2-일)페닐]-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

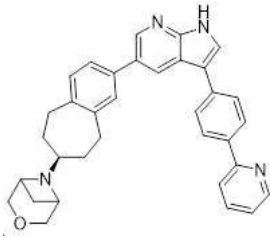


[1112]

[1113]

표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.16 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 - 8.08 (m, 4H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.85 (q, $J = 13.5, 12.8$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.36 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 514.3, 측정값 514.3.

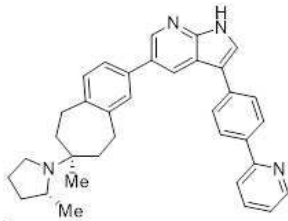
[1114] 실시예 155: 6-[(7S)-2-{3-[4-(피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1115]

[1116] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.09 (s, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 4H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.97 (td, *J* = 15.0, 7.9 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 13.1, 12.6 Hz, 2H), 2.54 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 2H). C₃₄H₃₃N₄O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 513.3, 측정값 513.3.

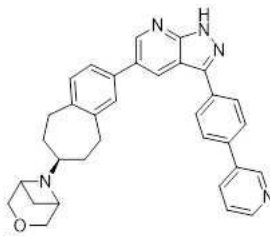
[1117] 실시예 156: 2-(4-{5-[(7S)-7-메틸-7-[(2R)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘



[1118]

[1119] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.57 (s, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.82 - 7.71 (m, 4H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.29 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.02 - 1.65 (m, 6H), 1.46 (s, 2H), 1.02 (m, 4H). C₃₅H₃₇N₄에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 513.3, 측정값 513.3.

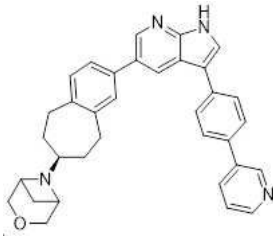
[1120] 실시예 157: 6-[(7S)-2-{3-[4-(피리딘-3-일)페닐]-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1121]

[1122] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 7.95 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.47 (bs, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.00 (bs, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.24 (bs, 2H), 0.90 - 0.81 (m, 1H). C₃₃H₃₂N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 514.3, 측정값 514.3.

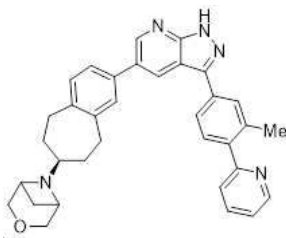
[1123] 실시예 158: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(피리딘-3-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1124]

[1125] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.81 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.64 - 8.56 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.84 (q, *J* = 12.8, 12.4 Hz, 2H), 2.55 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.93 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 1H). C₃₄H₃₃N₄O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 513.3, 측정값 513.3.

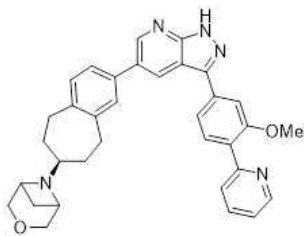
[1126] 실시예 159: 6-[(7*S*)-2-{3-[3-메틸-4-(피리딘-2-일)페닐]-2*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1127]

[1128] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.50 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (ddd, *J* = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 13.5, 12.8 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.36 (q, *J* = 11.5 Hz, 2H). C₃₄H₃₄N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

[1129] 실시예 160: 6-[(7*S*)-2-{3-[3-메톡시-4-(피리딘-2-일)페닐]-2*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

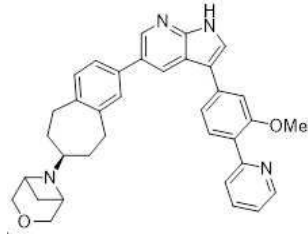


[1130]

[1131] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.18 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (ddd, *J* = 4.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.90 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 13.5, 12.8 Hz, 2H), 2.57 (q, *J*

= 6.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.36 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

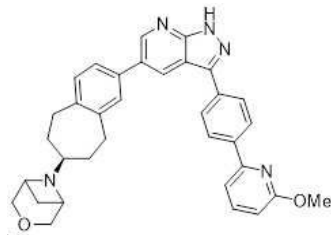
[1132] 실시예 161: 6-[(7*S*)-2-{3-[3-메톡시-4-(피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1133]

[1134] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.58 - 11.52 (m, 1H), 8.72 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.70 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 4.29 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.25 (dd, $J = 11.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.96 (dt, $J = 17.0, 8.7$ Hz, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.56 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.93 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H). $C_{35}H_{35}N_4O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

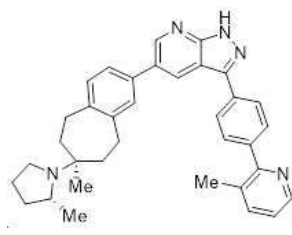
[1135] 실시예 162: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐]-2*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1136]

[1137] 물질. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.86 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.2, 0.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 3H), 2.84 (q, $J = 11.7$ Hz, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.24 (m, 3H). $C_{34}H_{34}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

[1138] 실시예 163: 3-메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-2*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘

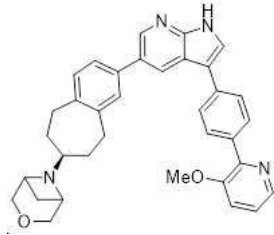


[1139]

[1140] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.68 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (ddt, $J = 7.7, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.37 (dq, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 3.23 (bs, 2H), 2.91 (bs, 1H), 2.73 - 2.46 (m, 3H), 2.43 (s,

3H), 1.90 (m, 4H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.54 (bs, 3H), 1.03 (m, 5H). C₃₅H₃₈N₅에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 528.3, 측정값 528.3.

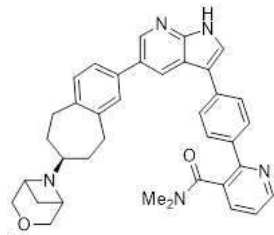
[1141] 실시예 164: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-메톡시피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1142]

[1143] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dq, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.83 (q, *J* = 13.7, 13.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.32 (m, 2H). C₃₅H₃₅N₄O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

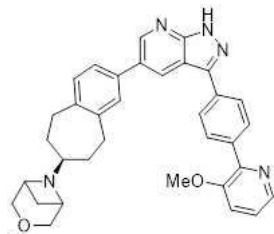
[1144] 실시예 165: *N,N*-디메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-카르복사미드



[1145]

[1146] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.90 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.97 (bs, 2H), 3.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.93 - 2.75 (m, 5H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.58 - 1.39 (m, 2H). C₃₇H₃₈N₅O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 584.3, 측정값 584.3.

[1147] 실시예 166: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-메톡시피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

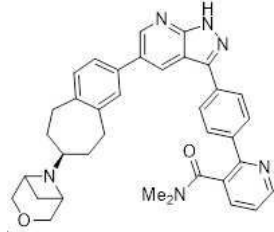


[1148]

[1149] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.33 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 4H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H),

4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.03 - 2.78 (m, 4H), 2.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.37 (bs, 2H). $C_{34}H_{34}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 544.3, 측정값 544.3.

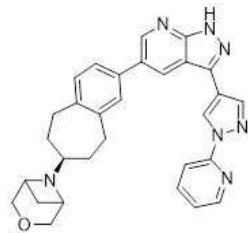
[1150] 실시예 167: *N,N*-디메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-카르복사미드



[1151]

[1152] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.07 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.95 (m, 5H), 2.86 (m, 2H), 2.56 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.94 (bs, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.35 (m, 2H). $C_{36}H_{37}N_6O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 585.3, 측정값 585.3.

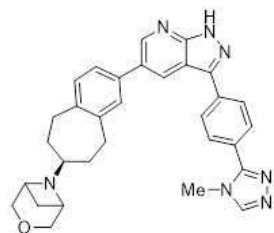
[1153] 실시예 168: 6-[(7*S*)-2-{3-[1-(피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-4-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1154]

[1155] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.01 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.03 (dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (dq, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.95 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.39 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H). $C_{30}H_{30}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 504.2, 측정값 504.2.

[1156] 실시예 169: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

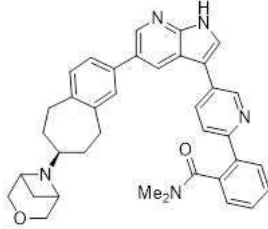


[1157]

[1158] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

13.98 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.83 (bs, 2H), 1.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.16 (bs, 2H). $C_{31}H_{32}N_7O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 518.3, 측정값 518.3.

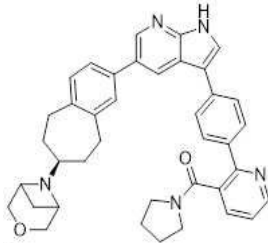
[1159] 실시예 170: *N,N*-디메틸-2-(5-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}피리딘-2-일)벤즈아미드



[1160]

[1161] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.82 (s, 1H), 9.00 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 5H), 7.18 (dd, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.36 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.99 - 2.76 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 1.57 - 1.46 (m, 2H). $C_{37}H_{38}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 584.3, 측정값 584.3.

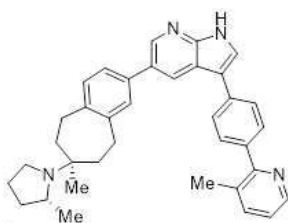
[1162] 실시예 171: 6-[(7*S*)-2-(3-{4-[3-(피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-2-일]페닐}-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1163]

[1164] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.91 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.77 (td, $J = 7.4, 7.0, 1.8$ Hz, 3H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 4H), 3.49 (d, $J = 24.9$ Hz, 3H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 1.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H). $C_{39}H_{40}N_5O_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 610.3, 측정값 610.3.

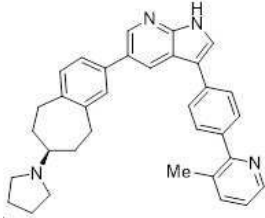
[1165] 실시예 172: 3-메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘



[1166]

[1167] 물질. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.97 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.67 - 7.54 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 3.23 (bs, 2H), 2.91 (bs, 1H), 2.73 - 2.46 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.54 (bs, 4H), 1.07 - 1.00 (m, 5H). $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_4$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 527.3, 측정값 527.3.

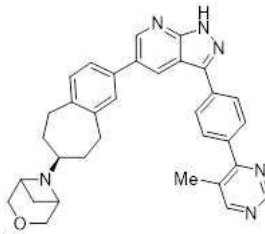
[1168] 실시예 173: 3-메틸-2-(4-{5-[(7S)-7-(피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘



[1169]

[1170] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.37 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.53 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.79 - 1.75 (m, 4H), 1.59 - 1.56 (m, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 499.3, 측정값 499.5.

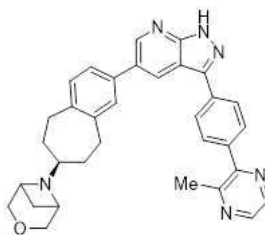
[1171] 실시예 174: 6-[(7S)-2-{3-[4-(5-메틸피리미딘-4-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1172]

[1173] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.04 - 12.99 (m, 1H), 9.15 (t, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.5, 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (t, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.38 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

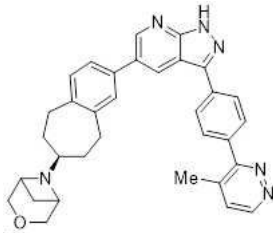
[1174] 실시예 175: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-메틸피라진-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1175]

[1176] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.20 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.26 (dq, *J* = 9.6, 5.2, 3.3 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 2H), 2.85 (q, *J* = 13.1, 12.2 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.38 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H). C₃₃H₃₃N₆O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

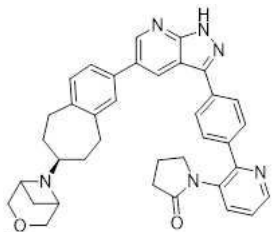
[1177] 실시예 176: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(4-메틸피리다진-3-일)페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1178]

[1179] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.20 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.26 (dq, *J* = 9.6, 5.2, 3.3 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 2H), 2.85 (q, *J* = 13.1, 12.2 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.38 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H). C₃₃H₃₃N₆O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

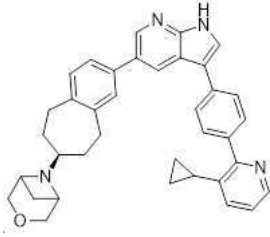
[1180] 실시예 177: 1-[2-(4-{5-[4-(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-일]피롤리딘-2-온



[1181]

[1182] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.99 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.06 - 2.78 (m, 4H), 2.54 (dt, *J* = 26.5, 7.4 Hz, 3H), 1.99 (p, *J* = 9.1, 8.2 Hz, 4H), 1.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.35 (q, *J* = 11.7 Hz, 2H). C₃₇H₃₇N₆O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 597.3, 측정값 597.3.

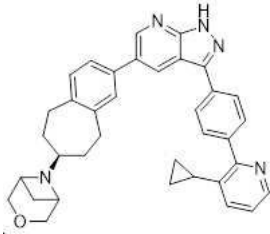
[1183] 실시예 178: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(3-사이클로프로필피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1184]

[1185] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.61 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dq, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.23 (q, $J = 9.1, 8.6$ Hz, 1H), 2.98 (td, $J = 19.2, 16.8, 7.9$ Hz, 2H), 2.84 (q, $J = 13.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.92 (bs, 2H), 1.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.34 (q, $J = 11.3, 10.7$ Hz, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.82 - 0.68 (m, 2H). $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 553.3, 측정값 553.3.

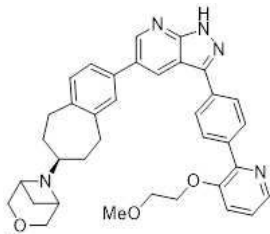
[1186] 실시예 179: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-사이클로프로필피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1187]

[1188] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.04 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.28 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 0.5$ Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.85 (q, $J = 12.9, 12.4$ Hz, 2H), 2.59 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.07 (tt, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 1.98 (bs, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.38 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.80 - 0.66 (m, 2H). $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 554.3, 측정값 554.3.

[1189] 실시예 180: 6-[(7S)-2-(3-{4-[3-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일]페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

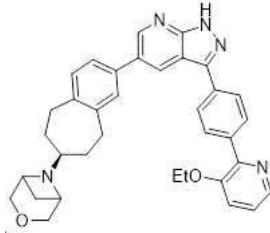


[1190]

[1191] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.93 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.85 (q, $J = 13.4, 12.9$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.94 (bs, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.35 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H). $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_3$

에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 588.3, 측정값 588.3.

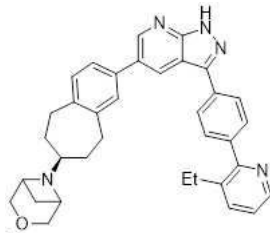
[1192] 실시예 181: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-에톡시피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1193]

[1194] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.30 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.84 (q, $J = 12.9, 12.3$ Hz, 2H), 2.59 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.43 (q, $J = 8.4, 7.7$ Hz, 5H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 588.3, 측정값 588.3.

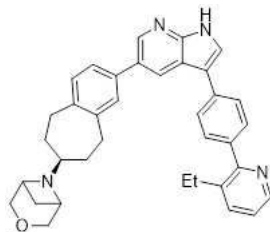
[1195] 실시예 182: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-에틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1196]

[1197] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.53 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (td, $J = 5.8, 2.7$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.60 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.39 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

[1198] 실시예 183: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3-에틸피리딘-2-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

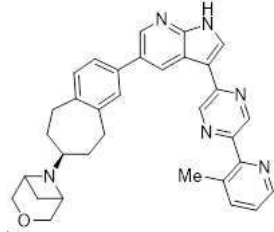


[1199]

[1200] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.39 (dq, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.70 - 3.61 (m,

2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.34 (q, $J = 11.4, 10.5$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $C_{36}H_{37}N_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 541.3, 측정값 541.3.

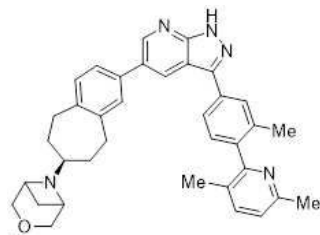
[1201] 실시예 184: 6-[(7*S*)-2-{3-[5-(3-메틸피리딘-2-일)피라진-2-일]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1202]

[1203] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 17과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.83 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.57 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (ddt, $J = 7.7, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (bs, 1H), 3.44 - 3.12 (m, 3H), 2.89 (dd, $J = 8.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.66 (td, $J = 9.5, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.97 (bs, 2H). $C_{33}H_{33}N_6O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

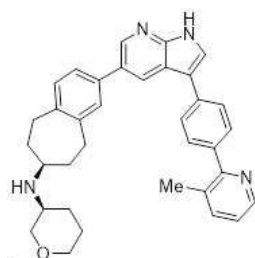
[1204] 실시예 185: 6-[(7*S*)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)-3-메틸페닐]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1205]

[1206] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.28 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (dq, $J = 3.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.98 (td, $J = 15.0, 7.8$ Hz, 2H), 2.85 (q, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (bs, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 1.35 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H). $C_{36}H_{38}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 556.3, 측정값 556.3.

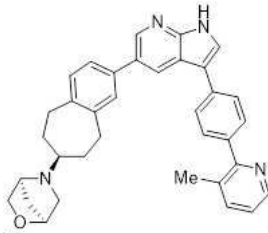
[1207] 실시예 186: (3*S*)-*N*-[(7*S*)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]옥산-3-아민



[1208]

[1209] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.39 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 1.5, 0.7$ Hz, 2H), 7.39 (dq, $J = 4.7, 2.0$ Hz, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 3.91 (ddd, $J = 11.0, 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 11.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 6H), 2.43 (t, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 3H). $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 529.3, 측정값 529.3.

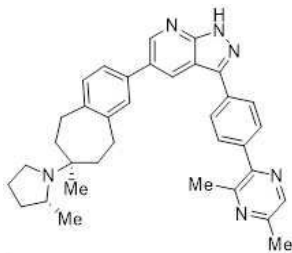
[1210] 실시예 187: (4*S*)-5-[(7*S*)-2-{3-[4-(3-메틸피리딘-2-일)페닐]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-7-일]-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄



[1211]

[1212] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.14 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.67 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.53 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 1H). $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 527.3, 측정값 527.3.

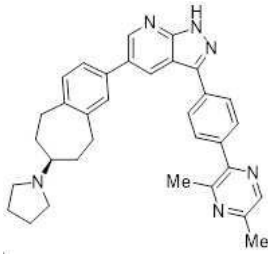
[1213] 실시예 188: 3,5-디메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-메틸-7-[(2*R*)-2-메틸피롤리딘-1-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피라진



[1214]

[1215] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.21 (bs, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.35 (dq, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.25 (bs, 4H), 2.94 (bs, 1H), 2.67 (d, $J = 0.7$ Hz, 4H), 2.64 - 2.45 (m, 5H), 1.90 (dt, $J = 20.4, 11.8$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.47 (bs, 3H), 1.06 (d, $J = 33.1$ Hz, 5H). $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_6$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

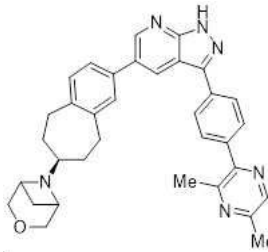
[1216] 실시예 189: 3,5-디메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-(피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피라진



[1217]

[1218] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.08 (bs, 1H), 8.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.11 - 2.94 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 12.9$ Hz, 7H), 2.67 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 19.6$ Hz, 2H), 1.84 (s, 4H), 1.64 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_6$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 515.3, 측정값 515.3.

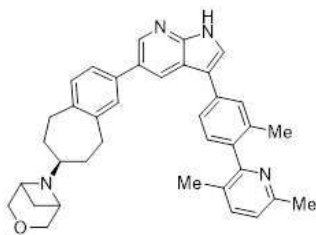
[1219] 실시예 190: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,5-디메틸피라진-2-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1220]

[1221] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.57 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (t, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.85 (q, $J = 12.7, 12.3$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 2.59 (s, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.38 (q, $J = 11.4$ Hz, 2H). $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 543.3, 측정값 543.3.

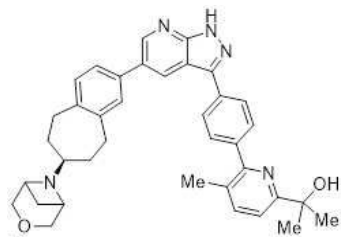
[1222] 실시예 191: 6-[(7S)-2-{3-[4-(3,6-디메틸피리딘-2-일)-3-메틸페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1223]

[1224] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.08 - 11.03 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.22 (dd, $J = 15.2, 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.97 (td, $J = 14.0, 8.5$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J = 14.0, 13.5$ Hz, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.93 (s, 2H), 1.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.38 (p, $J = 10.6$ Hz, 2H). $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 ESI MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, 계산값 555.3, 측정값 555.3.

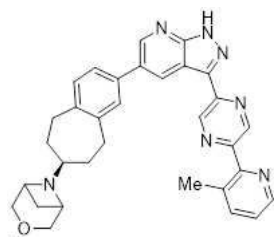
[1225] 실시예 192: 2-[5-메틸-6-(4-{5-[(7S)-7-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일}페닐)피리딘-2-일]프로판-2-올



[1226]

[1227] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.83 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 9.2, 8.1 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.97 (td, *J* = 14.0, 8.5 Hz, 2H), 2.85 (q, *J* = 12.8, 12.2 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H). C₃₇H₄₀N₅O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 586.3, 측정값 586.3.

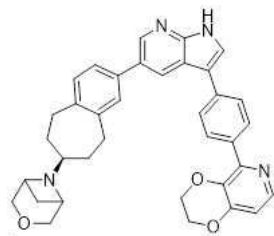
[1228] 실시예 193: 6-[(7S)-2-[3-[5-(3-메틸피리딘-2-일)피라진-2-일]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1229]

[1230] 표제 화합물(시트레이트 염)을 적절한 출발 물질로부터 실시예 17과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.57 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.26 (bs, 3H), 3.87 (bs, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 2H). C₃₂H₃₂N₇O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 530.3, 측정값 530.3.

[1231] 실시예 194: 6-[(7S)-2-[3-(4-{2H,3H-[1,4]디옥시노[2,3-c]피리딘-5-일}페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄

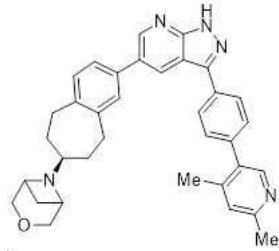


[1232]

[1233] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 2.1, 0.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (dq, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 4H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.77

(m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 2H). $C_{36}H_{35}N_4O_3$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 571.3, 측정값 571.2.

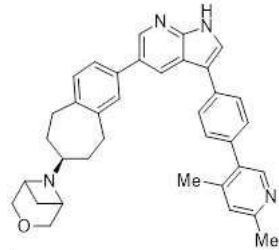
[1234] 실시예 195: 6-[(7S)-2-{3-[4-(4,6-디메틸피리딘-3-일)페닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1235]

[1236] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 13.85 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (dq, $J = 4.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 3.73 (dt, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.26 (td, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.01 - 2.74 (m, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.28 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.37 (q, $J = 11.4$ Hz, 2H). $C_{35}H_{36}N_5O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 542.3, 측정값 542.3.

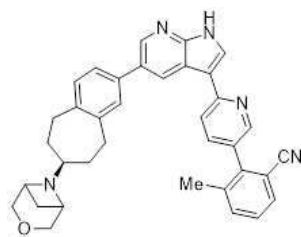
[1237] 실시예 196: 6-[(7S)-2-{3-[4-(4,6-디메틸피리딘-3-일)페닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일]-3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄



[1238]

[1239] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.88 - 10.82 (m, 1H), 8.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.97 (td, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 2H), 2.84 (q, $J = 13.6, 13.1$ Hz, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.32 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.31 (q, $J = 10.6, 10.1$ Hz, 2H). $C_{36}H_{37}N_4O$ 에 대한 ESI MS $[M+H]^+$, 계산값 541.3, 측정값 541.3.

[1240] 실시예 197: 3-메틸-2-(6-{5-[(7S)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일}피리딘-3-일)벤조니트릴

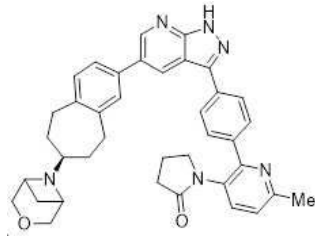


[1241]

[1242] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-

d) δ 11.46 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 7.8, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.54 (td, *J* = 7.6, 7.1, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 2H). C₃₆H₃₄N₅O에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 552.3, 측정값 552.3.

[1243] 실시예 198: 1-[6-메틸-2-(4-{5-[(7*S*)-7-{3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}-6,7,8,9-테트라하이드로-5*H*-벤조[7]아놀렌-2-일}-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-3-일}페닐)피리딘-3-일]피롤리딘-2-온



[1244]

[1245] 표제 화합물을 적절한 출발 물질로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 12.35 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dq, *J* = 3.1, 2.0 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 9.7, 8.2 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 3H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.86 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.58 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.96 (p, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.37 (q, *J* = 11.7 Hz, 2H). C₃₈H₃₉N₆O₂에 대한 ESI MS [M+H]⁺, 계산값 611.3, 측정값 611.3.

[1246] 생물학적 실시예

[1247] Ax1 억제제의 세포내 결합 측정

[1248] Ax1 NanoBRET™ 세포내 키나제 검정(Promega, N2540)은 제조업체의 권장사항에 따라 수행되었다. 간단히 말해서, HEK-293 세포는 제조업체의 권장사항에 따라 실험 전날 Fugene HD 형질전환 시약(Promega, E2311)을 이용하여 Ax1-NanoLuc 융합 벡터(Promega, NV1071)로 일시적으로 형질전환된다.

[1249] 검정 당일, 세포를 수집하고 2e5 세포/mL 농도에서 Opti-MEM 배지(ThermoFisher, 31985070)에 재현탁했다. 시험 화합물을 일련으로 희석하고 100% DMSO 내 200nL로 백색 384 웰 폴리스티렌 플레이트 안으로 분주했다. 그런 다음 40 μL의 재현탁된 세포를 8K 세포/.5% DMSO를 갖는 웰의 최종 조건으로 웰당 첨가하였다. 37°C 및 5% CO₂에서 1-시간 화합물 사전-인큐베이션 후, 세포를 0.35 μM K-5 NanoBRET 추적자와 함께 37°C 및 5% CO₂에서 2-시간 동안 추가로 인큐베이션했다. 키트 설명서에 따라 20ml의 3X 기질 플러스 억제제 용액을 준비하고 세포에 첨가하고 이어서 30초 펄스 원심분리 회전시켰다. 그런 다음 Envision(Perkin Elmer) 플레이트 리더를 사용하여 플레이트를 즉시 판독하였다. BRET 신호는 610nm 및 450nm에서 방출 판독의 비율을 취하여 측정한다. 화합물 결합은 K-5 추적자의 변위에 의해 야기된 감소한 BRET 신호에 기반한다. DMSO 처리된 활성은 중성 대조군으로 사용되었으며 100% 활성으로 정규화되었고, 100% 억제에 도달하는 20 μM에서 CEP-40783 대조군 화합물은 양성 대조군으로 사용되었으며 0% 활성으로 정규화되었다. 화합물의 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어에서 퍼센트 활성의 4-매개변수 비-선형 회귀 피팅에 의해 결정되었다. 값은 표 1(세포 결합)에 보고되어 있다.

[1250] Ax1 억제제의 생화학적 화합물 효력의 측정

[1251] 정제된 재조합 인간 AXL, TYRO3 및 MER 단백질은 Invitrogen™에서 구입했다. 10nM AXL, 2nM TYRO3 또는 MER을 384-웰 마이크로플레이트(Corning™ #3640)에서 총 부피 20 μl에서의 50mM HEPES, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.01% BSA, 1mM DTT 및 2% DMSO에서 다양한 농도의 화합물과 1시간 동안 RT에서 인큐베이션했다. AXL, TYRO3 및 MER 효소적 반응은 10 μl의 효소와 화합물 혼합물을 384-웰 마이크로플레이트(Corning™ #3640)에서 50mM HEPES, pH

7.4, 10mM MgCl₂, 0.01% BSA, 1mM DTT에서 RT에서 사전-인큐베이션된 10 μl의 1.6 μM TK 기질-비오틴(HTRF® KinEASE-TK 키트, Cisbio) 및 1400 μM ATP 안으로 이동시킴에 의해 개시했으며, 최종 반응 조건인: 다양한 농도의 화합물을 갖는 50mM HEPES, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 0.01% BSA, 1mM DTT 및 1% DMSO에서의 5nM AXL, 1nM TYRO3 또는 MER, 800nM TK 기질-비오틴 및 700 μM ATP를 제공했다. RT에서 2시간 인큐베이션에 이어서, AXL, TYRO3 및 MER 효소적 반응은 10 μl의 반응물을 백색 384-웰 마이크로플레이트(Perkin Elmer, OptiPlate 384)에서의 10 μl 검출 혼합물(400nM Streptavidin-XL665, 200-배수 희석 TK Antibody-Cryptate 및 검출 완충액, HTRF® KinEASE-TK 키트, Cisbio) 안으로 이동시켜 중단했다. RT에서 1시간 인큐베이션 후, 플레이트를 플레이트 판독기(Evision) 안에 두어 HTRF에 대해 665/620nm(수용체/공여체)에서 판독했다. DMSO 블랭크의 값(MIN 억제 = 100% 활성)을 음성 대조군으로 사용했다. 양성 대조군은 5 μl의 효소와 DMSO 혼합물을 10 μl의 검출 혼합물에 첨가하고 이어 5 μl의 TK 기질-비오틴과 ATP 혼합물을 첨가하여 확립했다(MAX 억제 = 0% 활성). 활성 퍼센트를 계산하기 위해, 방정식 1을 사용했다. 비율_{665/620}은 주어진 화합물 농도에서의 값이다:

[1252]

$$\% \text{활성} = \frac{\text{비율}_{665/620} - \text{MAX}}{\text{MIN} - \text{MAX}} \times 100 \quad (1)$$

[1253]

효소 활성의 50% 손실을 초래한 화합물의 농도(IC₅₀)는 방정식 2를 사용하여 GraphPad Prism에 의해 계산했으며 여기서 N은 힐 계수이다:

[1254]

$$\% \text{활성} = \text{하단} + \frac{\text{상단} - \text{하단}}{1 + \left(\frac{[I]}{\text{IC}_{50}}\right)^N} \quad (2)$$

[1255]

값은 표 1(생화학적 효력)에 보고되어 있다.

[1256]

Ax1 인산화 억제의 측정

[1257]

용량-반응 검정은 S-Bio PrimeSurface® 3D 배양에서 수행했다: 초저 부착 플레이트: 브라보와 에코를 사용하는 22개 일련의 2-배수 화합물 희석액 400nL를 함유하는 384 웰, U 바닥(#MS-9384UZ). ELISA 검정은 Pierce™ 스트렙타비딘 코팅된 고용량 384-웰 백색 플레이트(Thermofisher Cat# 15505)에서 수행했다. 플레이트는 4°C에서 밤새 50 μl/웰의 바이오틴화된 인산-티로신 마우스 mAb(Cell Signaling Technology, 9417s)로 코팅하였다.

[1258]

HEK293T 세포를 10% FBS, 1% Pen/Strep, 1% G-Max를 함유한 DMEM에서 성장시켰다. 검정 하루 전에 세포를 제조업체의 지침에 따라 FuGENE® HD 형질전환 시약(Promega)를 사용하여 NanoLuc-태깅된 AXL 플라스미드 DNA 6.8 μg과 캐리어 DNA 8 μg으로 일시적으로 형질전환시켰다. 검정 당일에 형질전환된 세포를 수확하여 OptiMEM에 재현탁했다. 70,000개 세포/웰을 검정 플레이트를 함유하는 화합물에 첨가했다. 부드럽게 혼합하고 짧은 회전 후 플레이트를 37°C에서 인큐베이션했다. 1시간 후, 세포를 용리시키고 이어서 잠시 원심분리하고 300rpm에서 30분간 흔들었다. 한편, 항체 코팅된 플레이트를 실온으로 맞춘 다음 0.05% Tween 20(ELISA-세정 완충액)을 갖는 PBS에서 10번 세정했다. 50 μl/웰의 세포 용리액을 ELISA 플레이트로 옮겨 2시간 동안 흔들었다. ELISA 세정 완충액으로 다시 세정한 후, 샘플을 25 μl의 PBS로 희석했다. 포획된 NanoLuc 태깅된 p-AXL은 Nano-Glo® 루시퍼라제 검정 시스템(Promega)과 제조업체의 지침을 사용하여 검출했다. 발광 신호는 Envision 플레이트 판독기를 사용하여 측정했다. IC₅₀ 값은 데이터를 표준 4-매개변수 로지스틱 방정식에 피팅함에 의해 결정했다. 값은 표 1(p-AXL 억제)에 보고되어 있다.

[1259]

표 1: 특정 실시예의 생화학적 및 세포의 효력, 및 Ax1 인산화의 억제(IC₅₀: +는 > 1 μM을 의미하고, ++는 100nM 내지 1 μM을 의미하고, +++는 < 100nM을 의미함)

Ex.	세포 결합	p-AXL 억제	생화학적 효력		
	AXL	p-AXL (배지)	AXL	MER	TYRO3
1	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	++	+++
3		+++	+++	+++	+++
4		++	+++	++	++
5		+++	+++	++	+++
6		+++	+++	++	++
7		+++	+++	++	+++
8		++	+++		
9		+++	+++	++	
10	+++	+++	+++	++	+++
11	++		+++	+	+
12	+++	+++	+++	++	++
13	+++	++	+++	+	+
14		+++	+++	++	+++
15		++	+++		
16		+++	+++		
17		+++	+++	++	
18		+++	+++		
19		++	+++		
20		+++	+++		
21		+++	+++	++	+++
22		+++	+++	+++	+++
23		+++	+++	++	+++
24		++	+++		
25		+++	+++		
26		+++	+++	++	++
27		+++	+++		
28		++	+++	++	+++
29		++	+++	++	++
30		++	+	+	+++
31		++	+++	+	+
32		++	+++	++	++
33		++	+++	++	++
34		+++	+++		

[1260]

Ex.	세포 결합	p-AXL 억제	생화학적 효력		
	AXL	p-AXL (배지)	AXL	MER	TYRO3
35		+++	+++		
36		+	+++		
37		+++	+++		
38		+++	+++		
39		+++	+++		
40	++		+++	++	++
41	++	++	+++	++	+
42	++		+++	++	++
43	++		+++	++	++
44	+++	++	+++	++	++
45	+++	++	+++	+	+
46	+++	+++	+++	++	++
47	+++	+++	+++	+++	+++
48	+++	+++	+++	++	++
49	+++	+++	+++	+++	+++
50		+++	+++	++	++
51		+++	+++	+++	+++
52		+++	+++	++	++
53		+++	+++	++	++
54		+++	+++	+	++
55		+++	+++	+	
56		+++	+++	++	++
57		+++	+++	++	++
58		+++	+++	++	++
59		++	+++	++	++
60		++	+++		
61		+++	+++		
62		+++	+++		
63		+++	+++		
64		+++	+++		
65		+++	+++		
66		+++	+++		
67		++	+++		
68		+++	+++		
69		++	+++		
70		+++	+++		
71		+++	+++		
72		++	+++		
73		++	+++		

[1261]

Ex.	세포 결합	p-AXL 억제	생화학적 효력		
	AXL	p-AXL (배지)	AXL	MER	TYRO3
74		++	+++		
75		+++	+++		
76		+++	+++		
77		+++	+++	++	+++
78		+++	+++	+++	+++
79		+++	+++	++	
80		+++	+++	+++	++
81		+++	+++		
82		+++	+++		
83		+++	+++		
84		+	+++		
85		+++	+++	++	++
86		++	+++	++	++
87		++	+++	++	++
88		++	+++	++	++
89		++	+++	++	++
90	+++	+++	+++	++	++
91	+++	++	+++	++	++
92	+++	+++	+++	++	+++
93	+++	++	+++	++	++
94	+++	++	+++	+	+
95	+++	+++	+++	+++	+++
96		+++	+++	++	+++
97		+	+++	+	+
98		++	+++	+	+
99		+++	+++	++	++
100		+++	+++	+	++
101		+++	+++	++	+++
102		+++	+++	++	+++
103		+	+++	+	+
104		+++	+++	++	++
105		+++	+++	+++	+++
106		+++	+++		
107		+++	+++		
108		+++	+++		
109	+++	+++	+++	++	++
110	+++	+++	+++	++	+++
111	+++	+++	+++	+++	+++
112	+++	+++	+++	+++	+++

[1262]

Ex.	세포 결합	p-AXL 억제	생화학적 효력		
	AXL	p-AXL (배지)	AXL	MER	TYRO3
113		+++	+++	++	++
114		+++	+++	++	++
115		++	+++	++	+
116		++	+++	++	++
117		++	+++	+	++
118		+++	+++	++	+++
119		+++	+++	+++	+++
120		+++	+++	++	+++
121		+++	+++	+++	+++
122		+++	+++	++	+++
123		+++	+++	+++	+++
124		+++	+++	+++	+++
125		+++	+++	+++	+++
126		++	+++	++	
127		+++	+++	++	+++
128		+++	+++	++	+++
129		+++	+++	+++	+++
130		+++	+++	+++	+++
131		++	+++	+++	+++
132		+++	+++	+++	+++
133		+++	+++		
134		+++	+++		
135		+++	+++		
136		+++	+++		
137		+++	+++		
138		+++	+++		
139		+++	+++		
140		+++	+++		
141		+++	+++		
142		+++	+++		
143		++	+++		
144		+++	+++		
145		++	+++		
146		++	+++		
147		+++	+++		
148		++	+++		
149		+++	+++		
150		++	+++		
151		+++	+++		

[1263]

Ex.	세포 결합	p-AXL 억제	생화학적 효력		
	AXL	p-AXL (배지)	AXL	MER	TYRO3
152		+++	+++		
153		+++	+++		
154	+++	+++	+++	++	++
155	+++	++	+++	+	++
156	+++	++	+++	++	++
157	++		+++	+	+
158	++	++	+++	+	+
159	++	++	+++	++	++
160	++		+++	++	++
161	++		+++	++	++
162	+		+++	+	+
163	+++	+++	+++	+++	+++
164	+++	+++	+++	++	+++
165	+++	+++	+++	++	+++
166	+++	+++	+++	++	+++
167	+++	+++	+++	++	+++
168	+++	++	+++	++	++
169	+++	+++	+++	+++	+++
170	+++	++	+++	++	++
171	+++	+++	+++	++	++
172	+++	+++	+++	+++	+++
173	+++	+++	+++	+++	+++
174	+++	+++	+++	+++	+++
175	+++	+++	+++	++	++
176	+++	+++	+++	+++	+++
177		+++	+++	++	++
178		+++	+++	++	++
179		++	+++	++	++
180		+++	+++	++	+++
181		++	+++	++	++
182		+++	+++	++	+++
183		+++	+++	++	+++
184		+++	+++		
185		++	+++		
186		++	+++	+++	+++
187		+++	+++	++	+++
188		+++	+++		
189		++	+++		
190		++	+++		
191		+++	+++		
192		++	+++		
193		+++	+++		
194		+++	+++		
195		++	+++		
196		++	+++		
197		++	+++		
198		++	+++		

[1264]

[1265]

본 개시내용의 특정 구체예는 발명자가 개시내용을 수행하기 위해 알고 있는 최상의 모드를 포함하여 본원에 기술되어 있다. 전기한 설명을 읽으면 개시된 구체예의 변형이 당업계에서 일하는 개인에게 분명해질 수 있고, 이들 숙련된 기술자는 적절한 경우 이러한 변형을 이용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 구체적으로 기술된 것과 다르게 실행되고, 개시내용은 해당 법률에 따라 허용가능한 대로 본원에 첨부된 청구항에 언급된 주제의 모든 변형 및 동등물을 포함하는 것으로 의도된다. 더욱이, 본원에 달리 명시되지 않거나 맥락상 명확히 모순되지 않는 한, 이의 모든 가능한 변형에서 상기-기술된 요소의 임의의 조합은 개시내용에 포함된다.

[1266]

본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁 번호 및 기타 참조는 각 개별 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.