(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0109406
(43) 공개일자 2022년08월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/18 (2006.01) *A61K 31/504* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 513/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/18 (2013.01)
A61K 31/504 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018683
(22) 출원일자(국제) 2020년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/058817
(87) 국제공개번호 WO 2021/091967
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
62/930,406 2019년11월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)

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

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **RAS 억제제**

(57) 요 약

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

(52) CPC특허분류
A61K 31/55 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 513/22 (2013.01)

(72) 발명자
피첸, 제니퍼
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
길, 아드리안 엘.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
콜튼, 엘레나 에스.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
크레그, 제임스
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
부클, 안드레아스
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
에드워즈, 앤 브이.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
셈코, 크리스토퍼
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
글리엣, 미카 제임스
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
녹스, 존 이.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.
토마스, 윌리엄 디.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크.

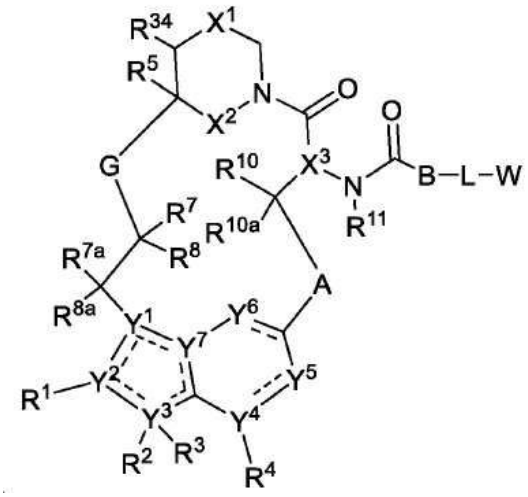
(30) 우선권주장
62/951,562 2019년12월20일 미국(US)
63/000,355 2020년03월26일 미국(US)
63/043,523 2020년06월24일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 I

식 중, 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-$**C**$H(R^{6})-$, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-$**C**$H(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

L은 부재이거나 링커이고;

W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

X^2는 O 또는 NH이고;

X^3은 N 또는 CH이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐,

$C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고;

Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

$R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

$R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^{9}는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

R^{9} 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

$R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

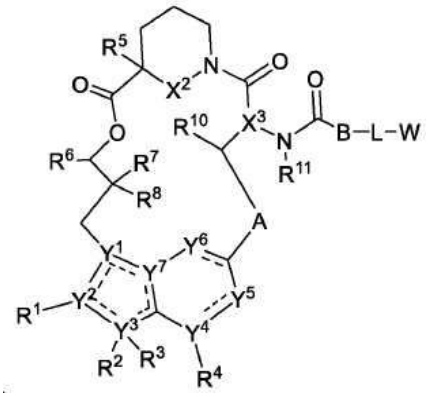
R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ia의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 Ia

식 중, 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

B는 탄소가 -N(R^{11})C(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^{9})-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

L은 부재이거나 링커이고;

W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

X^{2}는 O 또는 NH이고;

X^3은 N 또는 CH이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

Y^5 및 Y^6은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

$R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

$R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

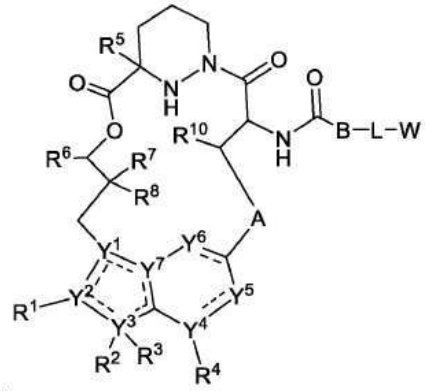
R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬임.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ib의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



화학식 Ib

식 중, 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

L은 부재이거나 링커이고;

W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R', 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고;

각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

Y^5 및 Y^6 은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

$R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

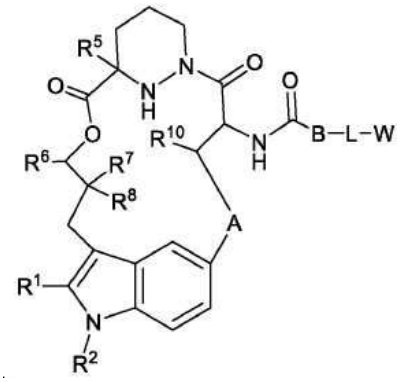
$R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬임.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ic의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 Ic

식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

L은 부재이거나 링커이고;

W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

$R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

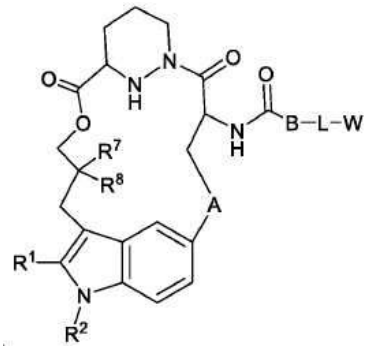
$R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬임.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Id의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 Id

식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

L은 부재이거나 링커이고;

W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬임.

청구항 6

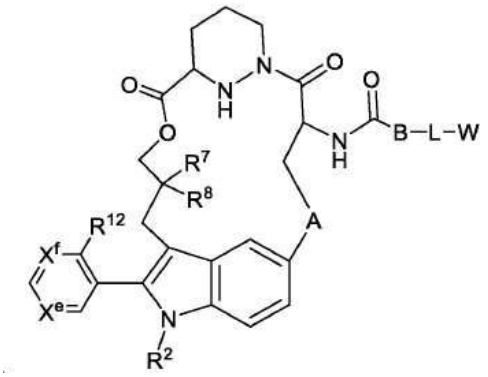
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 5 내지 10-원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R^1이 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 Ie의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 Ie

식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

L은 부재이거나 링커이고;

W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고

X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이고;

R^{12}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬임.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, A가 임의로 치환된 6-원 아릴렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, B가 $-CHR^9-$인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 10 항에 있어서, R^9가 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, B가 임의로 치환된 6-원 아릴렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 화학식 II의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

$$A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$$

화학식 II

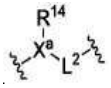
식중 A^1은 상기 링커와 B 사이의 결합이고; A^2는 W와 상기 링커 사이의 결합이고; B^1, B^2, B^3, 및 B^4는 각각, 독립적으로, 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_3 헤테로알킬렌, O, S, 및 NR^N으로부터 선택되고; R^N은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_7 헤테로알킬이고; C^1 및 C^2는 각각, 독립적으로, 카르보닐, 티오카르보닐, 술포닐, 또는 포스포릴로부터 선택되고; f, g, h, i, j, 및 k는 각각, 독립적으로, 0 또는 1이고; D^1은 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐렌, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 폴리에틸렌 글리콜렌, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬렌, 또는 $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$ 내지 $-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$를 결합시키는 화학적 결합임.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 비환식인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 링커가 화학식 IIa의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 IIa

식중 X^a는 부재이거나 N이고;

R^{14}는 부재, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

L^2는 부재, $-SO_2-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이고,

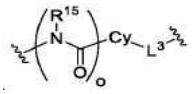
여기서 X^a, R^{14}, 또는 L^2 중 적어도 하나는 존재함.

청구항 16

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 환식 기이거나 환식 기를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 화학식 IIb의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 IIb

식중 o는 0 또는 1이고;

R^{15}는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

Cy는 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-10 원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

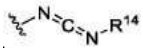
L^3은 부재, $-SO_2-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌임.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, W가 카르보디이미드를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제 18 항에 있어서, W가 화학식 IIIa의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 IIIa

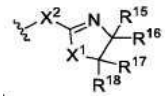
식중 R^{14}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴임.

청구항 20

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, W가 옥사졸린 또는 티아졸린을 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 20 항에 있어서, W가 화학식 IIIb의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 IIb

식중 X^1은 O 또는 S이고;

X^2는 부재이거나 NR^{19}이고;

R^{15}, R^{16}, R^{17}, 및 R^{18}은, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

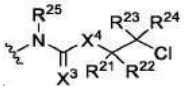
R^{19}는 수소, C(O)(임의로 치환된 C_1-C_6 알킬), 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴임.

청구항 22

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, W가 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 또는 클로로에틸 티오카르바메이트를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제 22 항에 있어서, W가 화학식 IIIc의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 IIIc

식중 X^3은 O 또는 S이고;

X^4는 O, S, NR^{26}이고;

R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, 및 R^{26}은, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

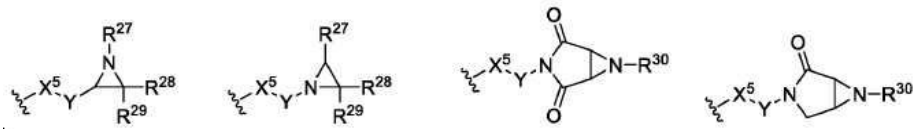
R^{25}는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴임.

청구항 24

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, W가 아지리딘을 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제 24 항에 있어서, W가 화학식 IIId1, 화학식 IIId2, 화학식 IIId3, 또는 화학식 IIId4의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 IIId1 화학식 IIId2 화학식 IIId3 화학식 IIId4

식중 X^5는 부재이거나 NR^{30}이고;

Y는 부재이거나 C(O), C(S), S(O), SO_2, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬렌이고;

R^{27}은 수소, $-C(O)R^{32}$, $-C(O)OR^{32}$, $-SO_2R^{33}$, $-SOR^{33}$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

R^{28} 및 R^{29}는, 독립적으로, 수소, CN, $C(O)R^{31}$, CO_2R^{31}, $C(O)R^{31}R^{31}$ 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 3 내지 10-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

각 R^{31}은, 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

R^{30}은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{32} 및 R^{33}은, 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴임.

청구항 26

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, W가 에폭시드를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

표 1 또는 표 2의, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 29

화학식 IV의 구조를 포함하는, 접합체, 또는 이의 염:

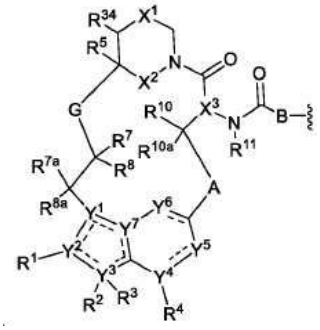
M-L-P

화학식 IV

식중 L은 링커이고;

P는 1가 유기 모이어티이고;

M은 화학식 V의 구조를 가지며,



화학식 V

식 중, 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

B는 탄소가 -N(R^{11})C(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^{9})- 또는 >C=C$R^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 -C(R^7R^8)-에 결합되는 -C(O)O-**C**H(R^6)-, **C**가 -C(R^7R^8)-에 결합되는 -C(O)NH-**C**H(R^6)-, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

X^2는 O 또는 NH이고;

X^3은 N 또는 CH이고;

n은 0, 1, 또는 2이고;

R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', $S(O)_2$R', 또는 $S(O)_2$N(R')$_2$이고;

각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

$R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

$R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^9는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

$R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬임.

청구항 30

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 상기 대상체에 치료적으로 유효량의 제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제 28 항의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 암이 췌장암, 비-소 세포 폐암, 결장직장암 또는 자궁내막암인, 방법.

청구항 32

제 30 항 또는 제 31 항에 있어서, 상기 암이 Ras 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 Ras 돌연변이가 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 방법.

청구항 34

Ras 단백질-관련된 장애를 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질-관련된 장애의 치료 방법으로서, 상기 대상체에 치료적으로 유효량의 제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제 28 항의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 35

제 30 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 추가의 항암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법 또는 용도.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 상기 추가의 항암 요법이 EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제, HER2 억제제, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 37

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서, 상기 추가의 항암 요법이 SHP2 억제제인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **관련된 출원에 대한 교차-참조**

[0002] 본원은 2019년 11월 4일 출원된 미국 출원 번호 62/930,406; 2019년 12월 20일 출원된 미국 출원 번호 62/951,562; 2020년 3월 26일 출원된 미국 출원 번호 63/000,355; 및 2020년 6월 24일 출원된 미국 출원 번호 63/043,523에 우선권의 이익을 주장하고, 이들 모두는 그들 전체가 이로써 참고로 편입된다.

[0003] **배경**

[0004] 대다수의 소분자 약물은 표적 단백질에서 기능적으로 중요한 포켓을 결합시킴으로써 작용함으로써, 그 단백질의 활성을 조절한다. 예를 들어, 스타틴으로서 알려진 콜레스테롤-저하 약물은 HMG-CoA 환원효소의 효소 활성 부위를 결합시키고, 그래서 효소가 이의 기질과 관여하는 것을 방지한다. 그러한 약물/표적 상호작용 쌍이 많이 알려져 있다는 사실은 일부 사람들이 합리적인 시간, 노력 및 자원만 제공된다면, 모두는 아니지만 대부분의 단백질에서 발견될 수 있다고 믿게 만들 수 있다. 이것은 사실과 거리가 멀다. 현재 추정치는 모든 인간 단백질의 약 10%만이 소분자에 의해 표적가능하다는 것이다. Bojadzic and Buchwald, Curr Top Med Chem 18: 674-699

(2019). 나머지 90%는 상기-언급된 소분자 약물 발견에 대해 다루기 어렵거나 다루기 힘든 것으로 현재 간주된다. 그러한 표적은 "약물치료할 수 없는" 것으로서 흔히 지칭된다. 이들 약물치료할 수 없는 표적은 의학적으로 중요한 인간 단백질의 방대하고 주로 미개발된 저장소를 포함한다. 그래서, 그러한 약물치료할 수 없는 표적의 기능을 조절할 수 있는 새로운 분자성 양식을 발견하는데 많은 관심이 있다.

[0005] Ras 단백질 (K-Ras, H-Ras 및 N-Ras)이 다양한 인간 암에서 필수적 역할을 하고 그러므로 항암 요법에 대하여 적합한 표적이라는 것이 문헌에서 잘 확립되었다. 실제로, Ras 단백질에서의 돌연변이는 미국에서 모든 인간 암의 대략 30%를 차지하고, 이들 중 다수는 치명적이다. 활성화 돌연변이에 의한 Ras 단백질의 조절장애, 과발현 또는 업스트림 활성화는 인간 종양에서 흔하고, Ras에서 활성화 돌연변이는 인간 암에서 빈번하게 발견된다. 예를 들어, Ras 단백질에서 코돈 12에 활성화 돌연변이는 양쪽 GTP의 GTPase-활성화 단백질 (GAP)-의존적 및 내재적 가수분해 속도를 억제시킴으로써 기능하여, Ras 돌연변이체 단백질의 집단을 "온" (GTP-결합된) 상태 (Ras(ON))로 상당히 왜곡시켜, 종양원성 MAPK 신호전달을 초래한다. 현저히, Ras는 GTP에 대하여 피코몰 친화성을 나타내어, 이러한 뉴클레오타이드의 저 농도의 존재 하에서 조차 Ras를 활성화되게 한다. Ras의 코돈 13 (예를 들면, G13D) 및 61 (예를 들면, Q61K)에서의 돌연변이는 일부 암에서 종양원성 활성의 원인이 된다.

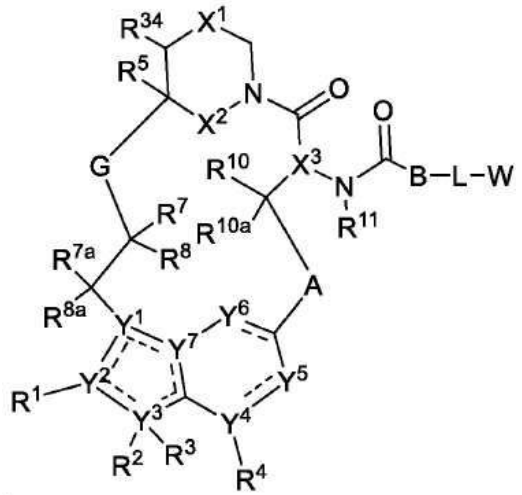
[0006] 지난 수십년 동안 Ras에 대해 광범위한 약물 발견 노력에도 불구하고, Ras를 직접 표적화하는 약물은 여전히 승인되지 않았다. 다양한 Ras 돌연변이에 의해 유발되는 암에 대하여 추가의 약제를 발굴하기 위해 추가적인 노력이 필요하다.

발명의 내용

[0007] **개요**

[0008] Ras 억제제가 본원에 제공된다. 본원에 기재된 접근법은 합성 리간드와 정상 생리적 조건 하에서 상호작용하지 않는 2개 세포내 단백질: 관심의 표적 단백질 (예를 들면, Ras), 및 세포에서 널리 발현된 시토졸성 샤페론 (프리젠터 단백질) (예를 들면, 사이클로필린 A)사이 고 친화성 3-성분 복합체, 또는 접합체의 형성을 수반한다. 더욱 구체적으로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 Ras의 억제제는 Ras 단백질과 널리 발현된 시토졸성 샤페론, 사이클로필린 A (CYPA) 사이 고 친화성 3-복합체, 또는 접합체의 형성을 유발시킴으로써 Ras내 새로운 결합 포켓을 유도한다. 이론에 의한 구속됨 없이, 본 발명자는 Ras에 관한 억제성 효과가 본 발명의 화합물 및 이들이 형성하는 복합체, 또는 접합체에 의해 영향받는 하나의 방식이, 종양원성 신호를 전파하는데 필요한, Ras와 다운스트림 효과기 분자, 예컨대 RAF 및 PI3K 사이 상호작용 부위의 입체 폐색에 의한 것이라고 믿는다.

[0009] 이에 따라, 일부 구현예에서, 본 개시내용은 구조식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 특성화한다:

[0010] 

[0011] 화학식 I

[0012] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합이고;

[0013] A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로

치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0014] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0015] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-\mathbf{C}H(R^{6})-$, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-\mathbf{C}H(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0016] L은 부재이거나 링커이고;

[0017] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0018] X^{1}은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0019] X^{2}는 O 또는 NH이고;

[0020] X^{3}은 N 또는 CH이고;

[0021] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0022] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0023] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0024] Y^{1}은 C, CH, 또는 N이고;

[0025] Y^{2}, Y^{3}, Y^{4}, 및 Y^{7}은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0026] Y^{5}는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[0027] Y^{6}은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[0028] R^{1}은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

[0029] R^{1} 및 R^{2}는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0030] R^{2}는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^{3}은 부재이거나,

[0031] R^{2} 및 R^{3}은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0032] R^{4}는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0033] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0034] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0035] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0036] R^8는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0037] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0038] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[0039] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0040] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0041] R^9는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[0042] R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0043] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0044] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0045] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[0046] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0047] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬 (예를 들면, 메틸)이다.

[0048] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 또한 제공된다.

[0049] 화학식 IV의 구조를 포함하는 접합체, 또는 이의 염이 추가로 제공된다:

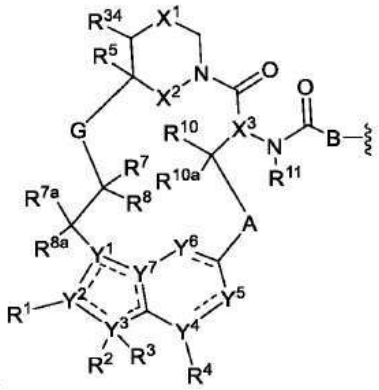
[0050] M-L-P

[0051] 화학식 IV

[0052] 식중 L은 링커이고;

[0053] P는 1가 유기 모이어티이고;

[0054] M은 화학식 V의 구조를 갖는다:



[0055]

[0056] 화학식 V

[0057] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0058] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0059] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0060] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-$**C**$H(R^{6})-$, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-$**C**$H(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0061] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0062] X^2는 O 또는 NH이고;

[0063] X^3은 N 또는 CH이고;

[0064] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0065] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0066] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0067] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0068] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0069] Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[0070] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[0071] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로

알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

[0072] R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0073] R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0074] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0075] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0076] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0077] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0078] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0079] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0080] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0081] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[0082] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0083] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0084] R^9는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[0085] R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0086] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0087] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0088] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[0089] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0090] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬 (예를 들면, 메틸)이다.

[0091] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다.

[0092] 일부 구현예에서, 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질-관련된 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0093] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다.

[0094] 본 발명의 일 구현예에 관하여 논의된 임의의 제한이 본 발명의 임의의 기타 구현예에 적용할 수 있다는 것이 구체적으로 고려된다. 게다가, 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물은 본 발명의 임의의 방법에서 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법은 본 발명의 임의의 화합물 또는 조성물을 생산하는데 또는 활용하는데 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0095] **도면의 간단한 설명**

도 1a: 본 발명의 화합물, 화합물 A는 췌장 CDX 모델 (HPAC CDX 모델, PDAC, KRAS G12D/WT)에서 종양원성 신호를 심도깊게 그리고 내구성있게 억제시킨다. 단일 용량 실험, n = 3/시점, 모든 용량 수준은 내약성이 양호함.

도 1b: 본 발명의 화합물, 화합물 A를 이용한 생체내 KRAS G12D 종양의 치료는 췌장 CDX 모델 (HPAC CDX 모델, PDAC, KRAS G12D/WT)에서 종양 퇴행을 구동시킨다. n = 10/그룹, ***p<0.001. 모든 용량 수준은 내약성이 양호함.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096] *정의 및 화학적 용어*

[0097] 본원에서, 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, (i) 용어 "한"은 "하나 이상"을 의미하고; (ii) 용어 "또는"은, 본 개시내용이 대안 및 "및/또는"만을 지칭하는 정의를 뒷받침하여도, 대안만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적임을 명시적으로 표시되지 않는 한 "및/또는"을 의미하는데 사용되고; (iii) 용어 "포함하는" 및 "포함한"은 스스로 또는 하나 이상의 추가의 성분 또는 단계와 함께 제시되든 항목화된 성분 또는 단계를 포괄하는 것으로 이해되고; (iv) 범위가 제공되는 경우, 종점은 포함된다.

[0098] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약"은 값을 결정하는데 이용되고 있는 장치 또는 방법에 대하여 오차의 표준 편차를 값이 포함한다는 것을 표시하는데 사용된다. 특정 구현예에서, 용어 "약"은, 달리 언급되지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 (예를 들면, 상기 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우), 명시된 값의 어느 한쪽 방향으로 (초과 또는 미만) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 이하에 해당하는 값의 범위를 지칭한다.

[0099] 본원에 사용된 경우에, 인접한 원자 설명하기의 맥락에서 용어 "인접한"은 공유 결합에 의해 직접적으로 연결되는 2가 원자를 지칭한다.

[0100] 본원에 사용된 경우에 "본 발명의 화합물" 및 유사 용어는, 명시적으로 언급되든 아니든, 화학식 I 및 이의 하위화학식의 화합물, 및 표 1 및 표 2의 화합물, 뿐만 아니라 이들의 염 (예를 들면, 약학적으로 허용가능한 염), 용매화물, 수화물, 입체이성질체 (회전장애이성질체 포함), 및 호변이성질체를 포함하는, 본원에 기재된 Ras 억제제를 지칭한다.

[0101] 용어 "야생형"은 (돌연변이체, 이환된, 변경된, 등과 대조되는 경우에) "정상" 상태 또는 맥락으로 자연에서 발견된 대로 구조 또는 활성을 갖는 실체를 지칭한다. 당업자는 야생형 유전자 및 폴리펩타이드가 여러 상이한 형태 (예를 들면, 대립유전자)로 종종 실재한다.

[0102] 당업자는 본원에 기재된 특정 화합물이 하나 이상의 상이한 이성질체성 (예를 들면, 입체이성질체, 기하 이성질

체, 회전장애이성질체, 호변이성질체) 또는 동위원소성 (예를 들면, 하나 이상의 원자가 원자의 상이한 동위원소로 치환된 것, 예컨대 중수소에 대하여 치환된 수소) 형태로 실재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 달리 표시되지 않는 한 또는 문맥으로부터 분명하지 않는 한, 묘사된 구조는 임의의 상기 이성질체성 또는 동위원소성 형태를 개별적으로 또는 조합으로 나타내도록 이해될 수 있다.

[0103] 본원에 기재된 화합물은 비대칭적 (예를 들면, 하나 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 달리 표시되지 않는 한 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 활성 출발 물질로부터 광학적으로 활성 형태를 어떻게 제조하는 지에 관한 방법은 당업계에서, 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 알려진다. 올레핀, C=N 이중 결합, 및 기타 등등의 많은 기하 이성질체는 본원에 기재된 화합물에서 또한 존재할 수 있고, 모든 상기 안정한 이성질체는 본 개시내용에서 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트란스 기하 이성질체는 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체성 형태로서 단리될 수 있다.

[0104] 일부 구현예에서, 본원에 묘사된 하나 이상의 화합물은 상이한 호변이성질체성 형태로 실재할 수 있다. 문맥에서 분명해질 수 있듯이, 명시적으로 제외되지 않는 한, 이러한 화합물 지칭은 모든 이러한 호변이성질체성 형태를 포괄한다. 일부 구현예에서, 호변이성질체성 형태는 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 스와핑 그리고 수반하는 양성자의 이동에서 비롯한다. 특정 구현예에서, 호변이성질체성 형태는, 참조 형태와 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체성 양성자화 상태인, 프로토트로픽 호변이성질체일 수 있다. 프로토트로픽 호변이성질체성 형태를 가진 모이어티의 예는 케톤 - 에놀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 양성자가 헤테로환식 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환상 형태, 예컨대, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸이다. 일부 구현예에서, 호변이성질체성 형태는 평형에 있을 수 있거나 적합한 치환에 의해 입체적으로 잠금될 수 있다. 특정 구현예에서, 호변이성질체성 형태는 아세탈 상호전환에서 비롯한다.

[0105] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부해진 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하도록 또한 의미된다. 본 발명의 화합물로 편입될 수 있는 예시적 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I 및 ^{125}I를 포함한다. 동위원소적으로-표지화된 화합물 (예를 들면, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지화된 것들)은 화합물 또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 삼중수소 (즉, ^{3}H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 그들의 제조의 용이성 및 검출가능성으로 유용할 수 있다. 추가로, 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)를 이용한 치환은 더 큰 대사적 안정성 (예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 요건)에서 비롯하는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자는 ^{2}H 또는 ^{3}H에 의해 대체되거나, 하나 이상의 탄소 원자는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부해진 탄소에 의해 대체된다. 양전자 방출 동위원소 예컨대 ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, 및 ^{18}F는 기질 수용체 점유를 시험하기 위해 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용하다. 동위원소적으로 표지화된 화합물의 제조는 당업자에 알려진다. 예를 들어, 동위원소적으로 표지화된 화합물은, 비-동위원소적으로 표지화된 시약을 동위원소적으로 표지화된 시약으로 치환함으로써, 본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대하여 개시된 것들과 유사한 절차를 따름으로써 일반적으로 제조될 수 있다.

[0106] 당업계에서 알려진 바와 같이, 많은 화학적 실체는 다양한 상이한 고체 형태 예컨대, 예를 들어, 무정형 형태 또는 결정형 형태 (예를 들면, 다형체, 수화물, 용매화물)를 채택할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 임의의 고체 형태를 포함하여 임의의 상기 형태로 활용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 또는 묘사된 화합물은 수화물 또는 용매화물 형태로 제공 또는 활용될 수 있다.

[0107] 본 명세서에서 다양한 위치에, 본 개시내용의 화합물의 치환체는 그룹으로 또는 범위로 개시된다. 본 개시내용이 상기 그룹 및 범위의 구성원들의 각각 및 모든 개별 하위조합을 구체적으로 포함하기 위한 것이다. 예를 들어, 용어 "C_1-C_6 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하기 위한 것이다. 게다가, 치환체가 그룹으로 또는 범위로 개시되는 복수의 위치를 화합물이 포함하는 경우, 달리 표시되지 않는 한, 본 개시내용은 각 위치에 구성원들의 각각 및 모든 개별 하위조합을 함유하는 개별 화합물 및 화합물들의 그룹 (예를 들면, 속 및 아속)을 포함하기 위한 것이다.

[0108] 용어 "임의로 치환된 X" (예를 들면, "임의로 치환된 알킬")은 "X, 여기서 X는 임의로 치환됨" (예를 들면, "알킬, 여기서 상기 알킬은 임의로 치환됨")과 등가이기 위한 것이다. 속성 "X" (예를 들면, 알킬)가 *그 자체로* 선택적인 것을 의미하기 위한 것은 아니다. 본원에 기재된 경우에, 관심의 특정 화합물은 하나 이상의 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "임의로"에 의해 선행되든 아니든, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체, 예를 들면, 본원에 기재된 치환체 또는 기의 임의의 것으로 대체되는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 기의 각 치환가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 특정된 기로부터 선택된 1개 초과 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 어느 한쪽 동일한 또는 상이한 것일 수 있다. 예를 들어, 용어 "임의로 치환된 C_1-C_6 알킬-C_2-C_9 헤테로아릴"에서, 알킬 부문, 헤테로아릴 부문, 또는 양쪽은 임의로 치환될 수 있다. 본 개시내용에 의해 구상된 치환체의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 가능한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다. 용어 "안정한"은, 본원에 사용된 경우에, 본원에 개시된 목적들 중 하나 이상을 위하여 그들의 생산, 검출, 및, 특정 구현예에서 그들의 회수, 정제, 및 사용을 허용하는 조건에 적용된 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0109] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 탄소 원자에서 적합한 1가 치환체는, 독립적으로, 중수소; 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R°으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°으로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; 4 내지 8-원 포화된 또는 불포화된 헤테로사이클로알킬 (예를 들면, 피리딜); 3 내지 8-원 포화된 또는 불포화된 사이클로알킬 (예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 사이클로펜틸); $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}-C(O)-N(R^{\circ})-S(O)_2-R^{\circ}$; $-C(NCN)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})NR^{\circ}_2$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-P(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})R^{\circ}$, $-SiR^{\circ}_3$; $-(C_1$-C_4 직선형 또는 분지형 알킬렌)O-$N(R^{\circ})_2$; 또는 $-(C_1$-C_4 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-$N(R^{\circ})_2$일 수 있고, 식중 각 R°은 하기 정의된 경우에 치환될 수 있고 독립적으로 수소, $-C_1$-C_6 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(5 내지 6 원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 3 내지 6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, R°의 2개 독립적 발생은, 그들의 개재 원자(들)와 합쳐져서, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 3 내지 12-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0110] R°에서 적합한 1가 치환체 (또는 R°의 2개 독립적 발생을 그들의 개재 원자와 합침으로써 형성된 고리)는, 독립적으로, 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_1$-$_4$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)$OR^{\bullet}$, 또는 $-SSR^{\bullet}$일 수 있고 식중 각 $R^{\bullet}$은 미치환되거나 "할로"에 의해 선행되는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, C_1-C_4 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5 내지

6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R°의 포화된 탄소 원자에서 적합한 2가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

[0111] "임의로 치환된" 기의 포화된 탄소 원자에서 적합한 2가 치환체는 하기: =O, =S, $=NNR^{*}_{2}$, $=NNHC(O)R^{*}$, $=NNHC(O)OR^{*}$, $=NNHS(O)_2R^{*}$, $=NR^{*}$, $=NOR^{*}$, $-O(C(R^{*}_{2}))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^{*}_{2}))_{2-3}S-$를 포함하고, 식중 R^{*}의 각 독립적 발생은 수소, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 5 내지 6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의로 치환된" 기의 근접 치환가능한 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환체는 $-O(CR^{*}_{2})_{2-3}O-$를 포함하고, 식중 R^{*}의 각 독립적 발생은 수소, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 5 내지 6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0112] R^{*}의 지방족 기에서 적합한 치환체는 할로겐, $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_{2}$, 또는 $-NO_2$를 포함하고, 식중 각 $R^{\bullet}$은 미치환되거나 "할로"로 의해 선행된 경우에 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_1-C_4 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리이다.

[0113] "임의로 치환된" 기의 치환가능한 질소에서 적합한 치환체는 $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_{2}$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_{2}$, $-C(S)NR^{\dagger}_{2}$, $-C(NH)NR^{\dagger}_{2}$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$를 포함하고; 식중 각 $R^{\dagger}$는 독립적으로 수소, 하기 정의된 경우에 치환될 수 있는 C_1-C_6 지방족, 미치환된 -OPh, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 3 내지 6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, $R^{\dagger}$의 2개 독립적 발생은 그들의 개재 원자(들)와 합쳐져서 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 미치환된 3 내지 12-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0114] $R^{\dagger}$의 지방족 기에서 적합한 치환체는 독립적으로 할로겐, $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_{2}$, 또는 $-NO_2$이고, 식중 각 $R^{\bullet}$은 미치환되거나 "할로"에 의해 선행된 경우에 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_1-C_4 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리이다. $R^{\dagger}$의 포화된 탄소 원자에서 적합한 2가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

[0115] 용어 "아세틸"은, 본원에 사용된 경우에, 기 $-C(O)CH_3$을 지칭한다.

[0116] 용어 "알콕시"는, 본원에 사용된 경우에, $-O-C_1-C_{20}$ 알킬 기를 지칭하고, 식중 알콕시 기는 산소 원자를 통해서 화합물의 나머지에 부착된다.

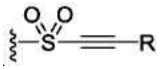
[0117] 용어 "알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 1 내지 20개 (예를 들면, 1 내지 10개 또는 1 내지 6개) 탄소를 함유하는 포화된, 직선형 또는 분지형 1가 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬 기는 미분지형 (즉, 선형)이고; 일부 구현예에서, 알킬 기는 분지형이다. 알킬 기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, *n*- 및 *이*소-프로필, *n*-, *sec*-, *이*소- 및 *tert*-부틸, 및 네오펜틸에 의해 예시된다.

[0118] 용어 "알킬렌"은, 본원에 사용된 경우에, 2개 수소 원자의 제거에 의해 직선형 또는 분지형 쇄 포화된 탄화수소에서 유래된 포화된 2가 탄화수소 기를 나타내고, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌, 및 기타 등등에 의해 예시된다. 용어 "C_x-C_y 알킬렌"은 x와 y 탄소 사이 갖는 알킬렌 기를 나타낸다. x에 대하여 예시적 값은 1, 2, 3, 4, 5, 및 6이고, y에 대하여 예시적 값은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20 (예를 들면, C_1-

C_6, C_1-C_{10}, C_2-C_{20}, C_2-C_6, C_2-C_{10}, 또는 C_2-C_{20} 알킬렌)이다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 본원에 정의된 경우에 1, 2, 3, 또는 4개 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0119] 용어 "알케닐"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소 (예를 들면, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개 탄소)의 1가 직선형 또는 분지형 쇄 기를 나타내고 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 및 2-부테닐에 의해 예시된다. 알케닐은 양쪽 시스 및 트란스 이성질체를 포함한다. 용어 "알케닐렌"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소 (예를 들면, 2 내지 6개 또는 2 내지 10개 탄소)의 2가 직선형 또는 분지형 쇄 기를 나타낸다.

[0120] 용어 "알키닐"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 2 내지 20개 탄소 원자 (예를 들면, 2 내지 4개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 10개 탄소)의 1가 직선형 또는 분지형 쇄 기를 나타내고 에티닐, 및 1-프로피닐에 의해 예시된다.

[0121] 용어 "알키닐 술폰"은, 본원에 사용된 경우에, 구조  을 포함하는 기를 나타내고, 식중 R은 본원에 기재된 임의의 화학적으로 가능한 치환체이다.

[0122] 용어 "아미노"는, 본원에 사용된 경우에, $-N(R^{\dagger})_2$, 예를 들면, $-NH_2$ 및 $-N(CH_3)_2$를 나타낸다.

[0123] 용어 "아미노알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 하나 이상의 아미노 모이어티로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0124] 용어 "아미노산"은, 본원에 기재된 경우에, 측쇄, 아미노 기, 및 산 기 (예를 들면, $-CO_2H$ 또는 $-SO_3H$)를 갖는 분자를 지칭하고, 여기서 아미노산은 측쇄, 아미노 기, 또는 산 기 (예를 들면, 측쇄)에 의해 모체 분자성 기에 부착된다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "아미노산"은 이의 가장 넓은 의미에서, 예를 들면, 하나 이상의 펩타이드 결합의 형성을 통해서 폴리펩타이드 쇄에 편입될 수 있는 임의의 화합물 또는 서브스턴스를 지칭한다. 일부 구현예에서, 아미노산은 일반 구조 H_2N-C(H)(R)-COOH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아미노산은 자연-발생 아미노산이다. 일부 구현예에서, 아미노산은 합성 아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 D-아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 L-아미노산이다. "표준 아미노산"은 자연 발생 펩타이드에서 흔히 발견된 20개 표준 L-아미노산들 중 임의의 것을 지칭한다. 예시적 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 임의로 치환된 하이드록실노르발린, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 노르발린, 오르니틴, 페닐알라닌, 프롤린, 피롤리신, 셀레노시스테인, 세린, 타우린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린을 포함한다.

[0125] 용어 "아릴"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소 원자에 의해 형성된 1가 단환식, 이환식, 또는 다환식 고리 시스템을 나타내고, 여기서 현수 기에 부착된 고리는 방향족이다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 페난트레닐, 및 안트라세닐이다. 아릴 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 임의로 치환될 수 있다.

[0126] 용어 "C_0"은, 본원에 사용된 경우에, 결합을 나타낸다. 예를 들어, 용어 $-N(C(O)-(C_0-C_5$ 알킬렌-H)-의 부분은, -N(C(O)-H)-에 의해 또한 표시되는, $-N(C(O)-(C_0$ 알킬렌-H)-를 포함한다.

[0127] 용어 "탄소환식" 및 "카르보사이클릴"은, 본원에 사용된 경우에, 브릿징될 수 있거나, 융합될 수 있거나 스피로환식일 수 있는 1가, 임의로 치환된 3 내지 12-원 단환식, 이환식, 또는 삼환식 고리 구조를 지칭하고, 여기에서 모든 고리는 탄소 원자에 의해 형성되고 적어도 하나의 고리는 비-방향족이다. 탄소환식 구조는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 사이클로알키닐 기를 포함한다. 카르보사이클릴 기의 예는 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로옥티닐, 1,2-디하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 인데닐, 인다닐, 데칼리닐, 및 기타 등등이다. 탄소환식 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 임의로 치환될 수 있다.

[0128] 용어 "카르보닐"은, 본원에 사용된 경우에, C=O로서 또한 표시될 수 있는, C(O) 기를 나타낸다.

[0129] 용어 "카르복실"은, 본원에 사용된 경우에, $-CO_2H$, (C=O)(OH), COOH, 또는 C(O)OH 또는 미양성자화된 대응물을

의미한다.

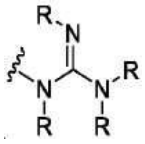
[0130] 용어 "시아노"는, 본원에 사용된 경우에, -CN 기를 나타낸다.

[0131] 용어 "사이클로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 브릿징될 수 있거나, 융합될 수 있거나 3 내지 8개 고리 탄소를 갖는 스피로환식일 수 있는, 1가 포화된 환식 탄화수소 기를 나타내고, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로헵틸에 의해 예시된다.

[0132] 용어 "사이클로알케닐"은, 본원에 사용된 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 브릿징될 수 있거나, 융합될 수 있거나 3 내지 8개 고리 탄소를 갖는, 그리고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 스피로환식일 수 있는, 1가, 비-방향족, 포화된 환식 탄화수소 기를 나타낸다.

[0133] 용어 "부분입체이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 서로의 거울상이 아니고 서로에서 비-중첩가능한 입체이성질체를 의미한다.

[0134] 용어 "거울상이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 적어도 80% (즉, 하나의 거울상이성질체의 적어도 90% 및 다른 하나의 거울상이성질체의 최대 10%), 바람직하게는 적어도 90% 및 더욱 바람직하게는 적어도 98%의 (당업계에서 표준 방법에 의해 결정된 경우에) 광학 순도 또는 거울상이성질체성 과량을 갖는, 본 발명의 화합물의 각 개별 광학적으로 활성 형태를 의미한다.

[0135] 용어 "구아니디닐"은, 구조:  를 갖는 기를 지칭하고, 식중 각 R은, 독립적으로, 본원에 기재된 임의의 임의의 화학적으로 가능한 치환체이다.

[0136] 용어 "구아니디노알킬 알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 하나 이상의 구아니디닐 모이어티로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0137] 용어 "할로아세틸"은, 본원에 사용된 경우에, 수소들 중 적어도 하나가 할로겐에 의해 대체된 아세틸 기를 지칭한다.

[0138] 용어 "할로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 상이한 할로겐 모이어티의 동일한 것의 하나 이상으로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0139] 용어 "할로겐"은, 본원에 사용된 경우에, 브롬, 염소, 요오드, 또는 불소로부터 선택된 할로겐을 나타낸다.

[0140] 용어 "헤테로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 적어도 하나의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들면, O, N, 또는 S 원자)로 대체된, 본원에 정의된 경우에, "알킬" 기를 지칭한다. 헤테로원자는 라디칼의 중간에서 또는 끝에 나타날 수 있다.

[0141] 용어 "헤테로아릴"은, 본원에 사용된 경우에, 적어도 하나의 완전히 방향족 고리를 함유하는 1가, 단환식 또는 다환 고리 구조를 나타낸다: 즉, 이들은 단환식 또는 다환 고리 시스템 내에서 $4n+2$ 파이 전자를 함유하고 그 방향족 고리에서 N, O, 또는 S로부터 선택된 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 함유한다. 예시적 미치환된 헤테로아릴 기는 1 내지 12개 (예를 들면, 1 내지 11개, 1 내지 10개, 1 내지 9개, 2 내지 12개, 2 내지 11개, 2 내지 10개, 또는 2 내지 9개) 탄소이다. 용어 "헤테로아릴"은 상기 헤테로방향족 고리들 중 임의의 것이 하나 이상의, 아릴 또는 탄소환식 고리, 예를 들면, 페닐 고리, 또는 사이클로헥산 고리에 융합되는 이환식, 삼환식, 및 사환식 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로, 피리딜, 피라졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 및 4-아자인돌릴을 포함한다. 헤테로아릴 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수 기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개 치환기로 치환된다.

[0142] 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 가교될 수 있거나, 융합될 수 있거나, 스피로환식일 수 있는, 1가, 단환식, 이환식 또는 다환 고리 시스템을 나타내고, 여기서 적어도 하나의 고리는 비-방향족이고 여기서 비-방향족 고리는 질소, 산소, 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개 헤테로원자를 함유한다. 5-원 고리는 0 내지 2개 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개 이중 결합을 갖는다. 예시적 미치환된 헤테로사이클로알킬 기는 1 내지 12개 (예를 들면, 1 내지 11개, 1 내지 10개, 1 내지

9개, 2 내지 12개, 2 내지 11개, 2 내지 10개, 또는 2 내지 9개) 탄소이다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자가 단환식 고리, 예를 들면, 퀴누클리디닐 기의 2개 비-인접한 구성원을 브릿징하는 브릿징된 다환식 구조를 갖는 헤테로환식 화합물을 또한 나타낸다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 상기 헤테로환식 고리의 임의의 것이 하나 이상의 방향족, 탄소환식, 헤테로방향족, 또는 헤테로환식 고리, 예를 들면, 아릴 고리, 사이클로헥산 고리, 사이클로헥센 고리, 사이클로펜탄 고리, 사이클로펜텐 고리, 피리딘 고리, 또는 피롤리딘 고리에 융합되는 이환식, 삼환식, 및 사환식 기를 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 디하이드로피롤로피리딘, 및 데카하이드로나프티리디닐이다. 헤테로사이클로알킬 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 고리 원자에서 이의 현수기에 부착될 수 있고 고리 원자들 중 임의의 것은 달리 특정되지 않는 한 임의로 치환될 수 있다.

[0143] 용어 "하이드록시"는, 본원에 사용된 경우에, -OH 기를 나타낸다.

[0144] 용어 "하이드록시알킬"은, 본원에 사용된 경우에, 하나 이상의 -OH 모이어티로 하나 이상의 탄소 원자에서 치환된 알킬 모이어티를 나타낸다.

[0145] 용어 "이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 본 발명의 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 아트로피오스머, 거울상이성질체, 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심 또는 이중 결합을 가질 수 있고, 그러므로, 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하 E/Z 이성질체) 또는 부분입체이성질체 (예를 들면, 거울상이성질체 (즉, (+) 또는 (-)) 또는 시스/트란스 이성질체)로서 실재한다는 것이 인지된다. 본 발명에 따라, 본원에 묘사된 화학적 구조, 및 그러므로 본 발명의 화합물은 모든 상응하는 입체이성질체, 즉, 양쪽 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들면, 기하적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체성 및 입체이성질체성 혼합물, 예를 들면, 라세미체를 포괄한다. 본 발명의 화합물의 거울상이성질체성 및 입체이성질체성 혼합물은 잘-알려진 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 복합체로서 화합물 결정화하기, 또는 키랄 용매에서 화합물 결정화하기에 의해 그들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 전형적으로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 잘-알려진 비대칭적 합성 방법에 의해 입체이성질체적으로 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 또한 수득될 수 있다.

[0146] 본원에 사용된 경우에, 용어 "링커"는, 생성된 화합물이 하기 실시예에서 제공된 Ras-RAF 붕괴 검정 프로토콜에서 2 uM 이하의 IC50을 달성할 수 있도록, 화학식 I의 화합물에서 모이어티 B를 모이어티 W에 연결하는 2가 유기 모이어티를 지칭하고, 다만 여기에서:

[0147] 본 생화학적 검정의 목적은 뉴클레오타이드-로딩된 Ras 아이소폼과 사이클로필린 A 사이 삼원 복합체 형성을 촉진하는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이고; 생성된 삼원 복합체는 $BRAF^{RBD}$ 작제물에 결합을 붕괴시켜, RAF 효과기를 통해서 Ras 신호전달을 억제시킨다.

[0148] 25 mM HEPES pH 7.3, 0.002% Tween20, 0.1% BSA, 100 mM NaCl 및 5 mM $MgCl_2$를 함유하는 검정 완충액에서, 태그리스 사이클로필린 A, His6-K-Ras-GMPPNP (또는 기타 Ras 변이체), 및 $GST\text{-}BRAF^{RBD}$는 25 μM, 12.5 nM 및 50 nM, 각각의 최종 농도로 384-웰 검정 플레이트에서 조합된다. 화합물은 30 μM의 최종 농도로 시작하는 10-점 3-배 희석 시리즈로서 플레이트 웰에서 존재한다. 25℃에 3 시간 동안 인큐베이션 후, 항-His Eu-W1024 및 항-GST 알로피코시아닌의 혼합물은 그 다음 10 nM 및 50 nM, 각각의 최종 농도로 검정 샘플 웰에 첨가되고, 반응은 추가의 1.5 시간 동안 인큐베이션된다. TR-FRET 신호는 마이크로플레이트 판독기 (Ex 320 nm, Em 665/615 nm)에서 판독된다. Ras:RAF 복합체의 붕괴를 촉진시키는 화합물은 DMSO 대조군 웰에 비해 TR-FRET 비에서 감소를 이끌어내는 것들로서 식별된다.

[0149] 일부 구현예에서, 링커는 20개 이하 선형 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 15개 이하 선형 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 10개 이하 선형 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 500 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 링커는 400 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 링커는 300 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 링커는 200 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 링커는 100 g/mol 미만의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 링커는 50 g/mol 미만의 분자량을 갖는다.

[0150] 본원에 사용된 경우에, "1가 유기 모이어티"는 500 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 400 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 300 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 200 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 100 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가

유기 모이어티"는 50 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 25 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 20 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 15 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 10 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 1 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 500 g/mol 미만이다. 일부 구현예에서, "1가 유기 모이어티"는 500 g/mol 내지 500 kDa 범위이다.

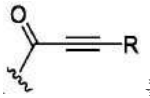
[0151] 용어 "입체이성질체"는, 본원에 사용된 경우에, 모든 가능한 상이한 이성질체성 뿐만 아니라 화합물이 소유할 수 있는 형태적 형태 (예를 들면, 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물), 특히 모든 가능한 입체이성질체적으로 및 형태적으로 이성질체성 형태, 회전장애이성질체를 포함하는, 기본 분자성 구조의 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 형태이성질체를 지칭한다. 본 발명의 일부 화합물은 상이한 호변이성질체성 형태로 실재할 수 있고, 후자들 모두는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0152] 용어 "술포닐"은, 본원에 사용된 경우에, $-S(O)_2-$ 기를 나타낸다.

[0153] 용어 "티오카르보닐"은, 본원에 사용된 경우에, -C(S)- 기를 지칭한다.

[0154] 용어 "비닐 케톤"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소-탄소 이중 결합에 직접적으로 연결된 카르보닐 기를 포함하는 기를 지칭한다.

[0155] 용어 "비닐 술폰"은, 본원에 사용된 경우에, 탄소-탄소 이중 결합에 연결된 지시된 술포닐 기를 포함하는 기를 지칭한다.

[0156] 용어 "이논"은, 본원에 사용된 경우에, 구조  를 포함하는 기를 지칭하고, 식중 R은 본원에 기재된 임의의 임의의 화학적으로 가능한 치환체이다.

[0157] 당업자는, 본 개시내용을 판독하면, 본원에 기재된 특정 화합물이 임의의 다양한 형태 예컨대, 예를 들어, 염 형태, 보호된 형태, 전구-약물 형태, 에스테르 형태, 이성질체성 형태 (예를 들면, 광학적 또는 구조적 이성질체), 동위원소성 형태, 등으로 제공 또는 활용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 특정한 화합물 지칭은 그 화합물의 특이적 형태에 관련할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정한 화합물 지칭은 임의의 형태로 그 화합물에 관련할 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 화합물의 단일 입체이성질체의 제조물은 화합물의 라세미 혼합물보다 화합물의 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고; 화합물의 특정한 염은 화합물의 또 다른 염 형태와 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고; 이중 결합의 1개 형태적 이성질체 ((Z) 또는 (E))를 함유하는 제조물은 이중 결합의 다른 형태적 이성질체 ((E) 또는 (Z))를 함유하는 것과 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있고; 하나 이상의 원자가 참조 제조물에서 존재하는 것과 상이한 동위원소인 제조물은 상이한 형태인 것으로 간주될 수 있다.

[0158] **상세한 설명**

[0159] **화합물**

[0160] Ras 억제제가 본원에 제공된다. 본원에 기재된 접근법은, 정상 생리적 조건 하에서 상호작용하지 않는 2개 세포내 단백질: 관심의 표적 단백질 (예를 들면, Ras), 및 세포에서 널리 발현된 시토졸성 샤페론 (프리젠터 단백질) (예를 들면, 사이클로필린 A)과 합성 리간드 사이, 고 친화성 3-성분 복합체, 또는 접합체의 형성을 수반한다. 더욱 구체적으로, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 Ras의 억제제는, Ras 단백질과 널리 발현된 시토졸성 샤페론, 사이클로필린 A (CYPA) 사이, 고 친화성 3-복합체, 또는 접합체의 형성을 구동시킴으로써 Ras에서 새로운 결합 포켓을 유도한다. 이론에 의한 구속됨 없이, 본 발명자는 Ras에 관한 억제성 효과가 이들이 형성하는 본 발명의 화합물 및 복합체, 또는 접합체에 의해 영향받는 하나의 방식이, 종양원성 신호를 전파하는데 필요한, Ras와 다운스트림 효과기 분자, 예컨대 RAF 사이 상호작용 부위의 입체 폐색에 의한 것이라고 믿는다.

[0161] 이론에 의한 구속됨 없이, 본 발명자는 본 발명의 화합물의 Ras 및 샤페론 단백질 (예를 들면, 사이클로필린 A)과의 양쪽 공유 및 비-공유 상호작용이 Ras 활성의 억제에 기여할 수 있다고 가정한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Ras 단백질의 측쇄 (예를 들면, 돌연변이체 Ras 단백질의 위치 12 또는 13에서 아스파르트산의 $-CH_2-COOH$ 또는 $-CH_2-COO-$ 측쇄)와 공유 부가물을 형성한다. 공유 부가물은 Ras의 다른 측쇄와 또한 형성될 수 있다. 이외에도 또는 대안적으로, 비-공유 상호작용은 작동중일 수 있다: 예를 들어, 반 데르 발스, 소수성, 친수성, 및 수소 결합 상호작용, 그리고 이들의 조합은 복합체를 형성하고 Ras 억제제로서 작용하는 본 발명의 화

합물의 능력에 기여할 수 있다. 따라서, 다양한 Ras 단백질은 본 발명의 화합물 (예를 들면, K-Ras, N-Ras, H-Ras, 및 위치 12, 13 및 61에서 이들의 돌연변이체, 예컨대 G12C, G12D, G12V, G12S, G13C, G13D, 및 Q61L, 및 본원에 기재된 기타)에 의해 억제될 수 있다.

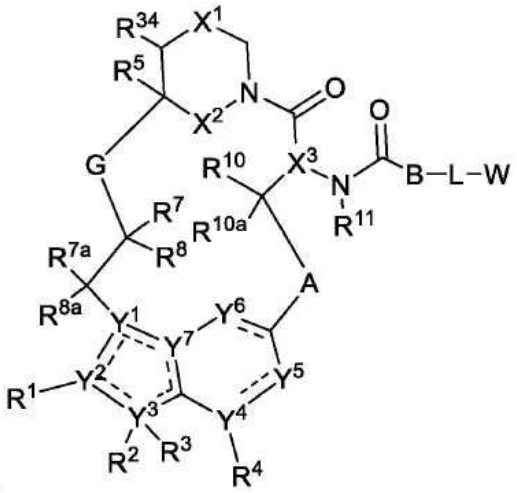
[0162] 공유 부가물 형성의 결정 방법은 당업계에서 알려진다. 공유 부가물 형성의 하나의 결정 방법은 예컨대 실시예, 및 하기에서 기재된, "가교" 검정을 수행하는 것이다:

[0163] *주석 - 하기 프로토콜은 본 발명의 화합물에 K-Ras G12C (GMP-PNP)의 가교를 모니터링하는 절차를 설명한다. 본 프로토콜은 다른 Ras 단백질 또는 뉴클레오타이드, 예컨대 K-Ras G12D를 대체하여 또한 시행될 수 있다.*

[0164] 본 생화학적 검정의 목적은 *뉴클레오타이드*-로딩된 K-Ras 아이소폼을 공유적으로 표지화하는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이다. 12.5 mM HEPES pH 7.4, 75 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM BME, 5 μM 사이클로필린 A 및 2 μM 테스트 화합물을 함유하는 검정 완충액에서, GMP-PNP-로딩된 K-Ras (1-169) G12C의 5 μM 스톡은 10-배 희석되어 0.5 μM의 최종 농도를 산출하고; 최종 샘플 부피는 100 μL이다.

[0165] 샘플은 최대 24 시간의 시기 동안 25℃에 인큐베이션된 다음 10 μL의 5% 포름산의 첨가에 의해 퀀칭된다. 퀀칭된 샘플은 벤치탑 원심분리기에서 15 분 동안 15000 rpm으로 원심분리된 다음 10 μL 분취량을 역상 C4 컬럼에 주사되고 이동상에서 증가하는 아세토니트릴 구배로 질량 분석계에 용리된다. 미가공 데이터의 분석은, 결합된 %가 표지화된 및 미표지화된 K-Ras에 대하여 디콘볼루션된 단백질 피크로부터 계산되는, Waters MassLynx MS 소프트웨어를 사용하여 실시될 수 있다.

[0166] 따라서, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:



[0167]

[0168] 화학식 I

[0169] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0170] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0171] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0172] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-\mathbf{C}H(R^{6})-$, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-\mathbf{C}H(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0173] L은 부재이거나 링커이고;

[0174] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이

트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0175] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0176] X^2는 O 또는 NH이고;

[0177] X^3은 N 또는 CH이고;

[0178] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0179] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0180] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0181] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0182] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0183] Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[0184] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[0185] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

[0186] R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0187] R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0188] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0189] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0190] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0191] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0192] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0193] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0194] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 C=C$R^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0195] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[0196] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0197] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0198] R^9는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[0199] R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0200] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0201] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0202] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[0203] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

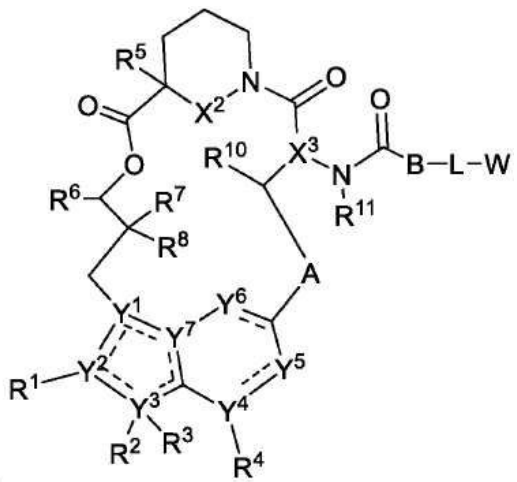
[0204] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬 (예를 들면, 메틸)이다.

[0205] 일부 구현예에서, R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0206] 일부 구현예에서, R^{34}는 수소이다.

[0207] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, G는 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이다.

[0208] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0209] 

[0210] 화학식 Ia

[0211] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0212] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0213] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0214] L은 부재이거나 링커이고;

[0215] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0216] X^2는 O 또는 NH이고;

[0217] X^3은 N 또는 CH이고;

[0218] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0219] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0220] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0221] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0222] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0223] Y^5 및 Y^6은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

[0224] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0225] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0226] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0227] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0228] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0229] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0230] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0231] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0232] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0233] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0234] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0235] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

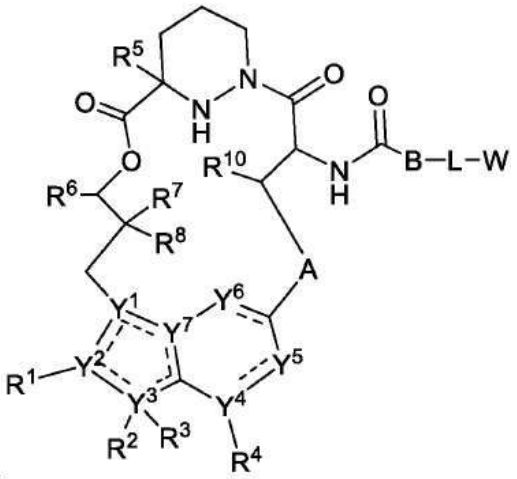
[0236] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0237] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0238] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^2는 NH이다. 일부 구현예에서, X^3은 CH이다.

[0239] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^{11}은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{11}은 C_1-C_3 알킬, 예컨대 메틸이다.

[0240] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ib의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0241] 

[0242] 화학식 Ib

[0243] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0244] A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로

치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0245] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0246] L은 부재이거나 링커이고;

[0247] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0248] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0249] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R', 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고;

[0250] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0251] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0252] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0253] Y^5 및 Y^6은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

[0254] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0255] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0256] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0257] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0258] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0259] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0260] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0261] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0262] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 C=C$R^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임

의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0263] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0264] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0265] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0266] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

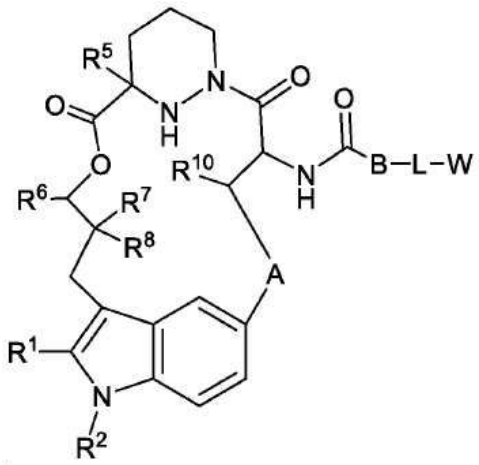
[0267] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌이다. 일부 구현예에서, X^1은 메틸렌이다.

[0268] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^4는 수소이다.

[0269] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^5는 수소이다. 일부 구현예에서, R^5는 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 메틸이다.

[0270] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, Y^4는 C이다. 일부 구현예에서, R^4는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^5는 CH이다. 일부 구현예에서, Y^6은 CH이다. 일부 구현예에서, Y^1은 C이다. 일부 구현예에서, Y^2는 C이다. 일부 구현예에서, Y^3은 N이다. 일부 구현예에서, R^3은 부재이다. 일부 구현예에서, Y^7은 C이다.

[0271] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ic의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0272] 

[0273] 화학식 Ic

[0274] 식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0275] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0276] L은 부재이거나 링커이고;

[0277] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0278] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0279] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0280] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0281] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0282] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0283] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0284] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0285] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0286] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0287] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0288] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0289] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0290] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^6은 수소이다.

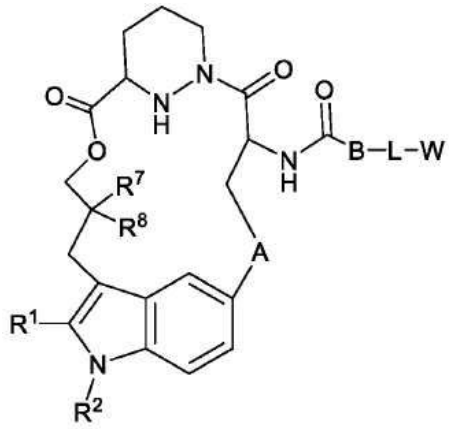
[0291] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^2는 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-

원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예컨대 에틸이다.

[0292] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^7은 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^7은 C_1-C_3 알킬이다.

[0293] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^8은 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^8은 C_1-C_3 알킬이다.

[0294] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Id의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:



[0295]

[0296] 화학식 Id

[0297] 식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0298] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0299] L은 부재이거나 링커이고;

[0300] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0301] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0302] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

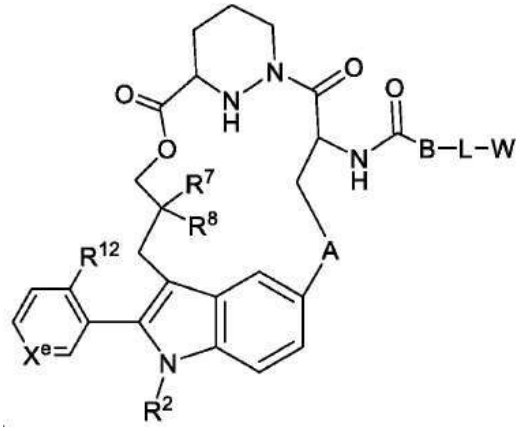
[0303] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

[0304] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

[0305] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0306] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^1은 5 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이다.

[0307] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ie의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0308] 

[0309] 화학식 Ie

[0310] 식중 A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0311] B는 탄소가 $-NHC(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^9)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0312] L은 부재이거나 링커이고;

[0313] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0314] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

[0315] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

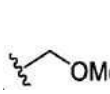
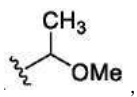
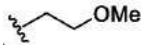
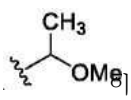
[0316] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

[0317] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고

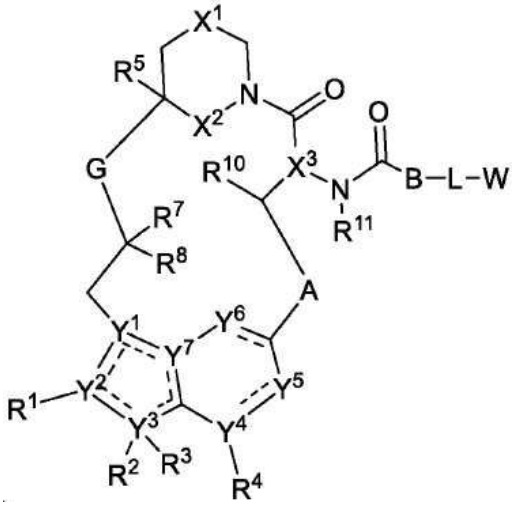
[0318] X^e는 N 또는 CH이고;

[0319] R^{12}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이다.

[0320] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^e는 N이다. 일부 구현예에서, X^e는 CH이다.

[0321] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^{12}는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{12}는  ,  , 또는  이다. 일부 구현예에서, R^{12}는  이다.

[0322] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 If의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0323] 

[0324] 화학식 If

[0325] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0326] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0327] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0328] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^7R^8)-$에 결합되는 $-C(O)O-$**C**$H(R^6)-$, **C**가 $-C(R^7R^8)-$에 결합되는 $-C(O)NH-$**C**$H(R^6)-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0329] L은 부재이거나 링커이고;

[0330] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0331] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0332] X^2는 O 또는 NH이고;

[0333] X^3은 N 또는 CH이고;

[0334] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0335] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0336] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0337] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0338] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0339] Y^5 및 Y^6은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

[0340] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0341] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0342] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0343] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0344] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0345] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0346] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0347] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0348] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0349] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

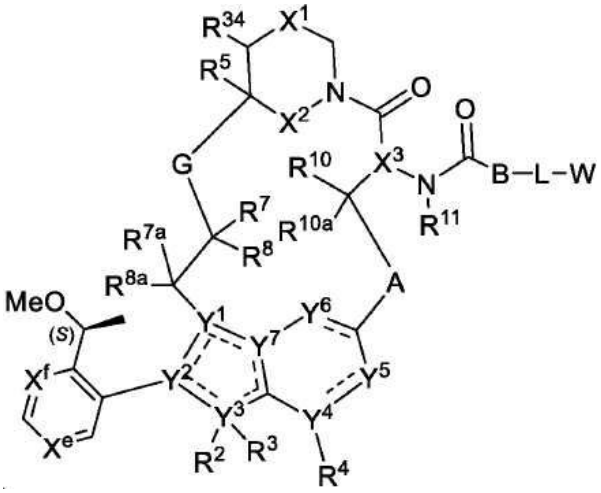
[0350] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0351] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0352] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0353] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0354] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VI의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0355] 

[0356] 화학식 VI

[0357] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0358] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌 (예를 들면, 페닐 또는 페놀), 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0359] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0360] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-\mathbf{C}H(R^{6})-$, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-\mathbf{C}H(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0361] L은 부재이거나 링커이고;

[0362] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0363] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0364] X^2는 O 또는 NH이고;

[0365] X^3은 N 또는 CH이고;

[0366] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0367] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0368] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0369] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0370] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0371] Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[0372] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[0373] R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0374] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0375] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0376] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0377] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0378] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0379] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0380] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0381] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[0382] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0383] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0384] R^9는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[0385] R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0386] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0387] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

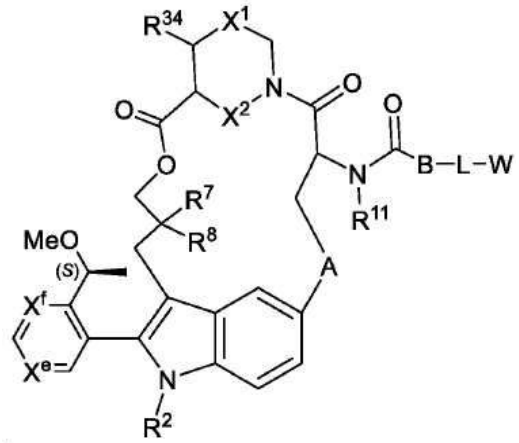
[0388] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[0389] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0390] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0391] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이다.

[0392] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VIa의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0393] 

[0394] 화학식 VIa

[0395] 식중 A는 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌 (예를 들면, 페닐 또는 페놀), 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0396] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0397] L은 부재이거나 링커이고;

[0398] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0399] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0400] X^2는 O 또는 NH이고;

[0401] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0402] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0403] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0404] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

[0405] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

[0406] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

[0407] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

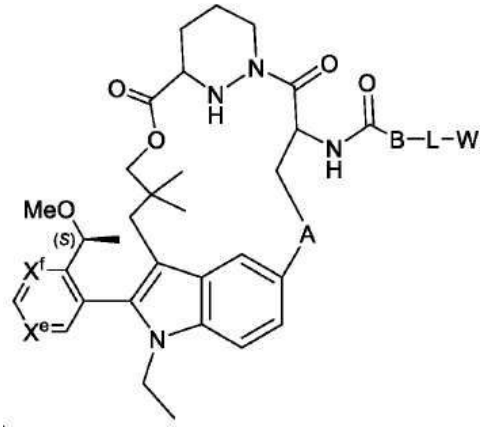
[0408] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이고;

[0409] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0410] R^{21}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0411] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^e는 N이고 X^f는 CH이다. 일부 구현예에서, X^e는 CH이고 X^f는 N이다.

[0412] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VIb의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0413] 

[0414] 화학식 VIb

[0415] 식중 A 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌 (예를 들면, 페닐 또는 페놀), 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌;

[0416] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0417] L은 부재이거나 링커이고;

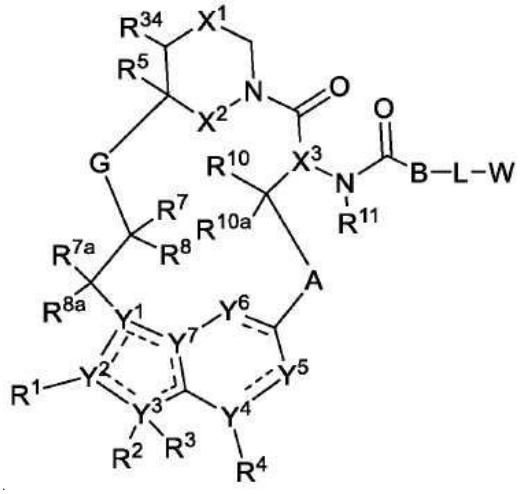
[0418] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0419] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0420] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이다.

[0421] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^e는 N이고 X^f는 CH이다. 일부 구현예에서, X^e는 CH이고 X^f는 N이다.

[0422] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 VII의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[0423] 

[0424] 화학식 VII

[0425] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0426] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0427] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0428] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-\mathbf{C}H(R^{6})-$, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-\mathbf{C}H(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0429] L은 부재이거나 링커이고;

[0430] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0431] X^{1}은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0432] X^{2}는 O 또는 NH이고;

[0433] X^{3}은 N 또는 CH이고;

[0434] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0435] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0436] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

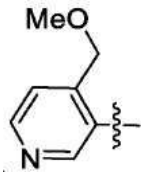
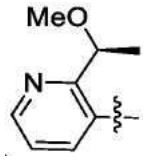
[0437] Y^{1}은 C, CH, 또는 N이고;

[0438] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0439] Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[0440] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[0441] R^1은

[0442]  또는  이고;

[0443] R^2는 부재,수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0444] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0445] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0446] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0447] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0448] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0449] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0450] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0451] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[0452] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0453] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0454] R^9는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[0455] R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0456] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

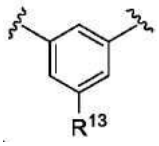
[0457] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0458] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

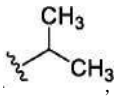
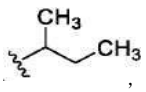
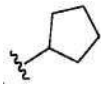
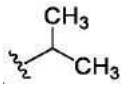
[0459] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

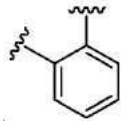
[0460] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬 (예를 들면, 메틸)이다.

[0461] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, A는 임의로 치환된 6-원 아릴렌이다. 일부 구현예에서, A는 구조를 갖는다:

[0462] 

[0463] 식중 R^{13}은 수소, 하이드록시, 아미노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 하이드록시이다.

[0464] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, B는 $-CHR^9-$이다. 일부 구현예에서, R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^9는  ,  , 또는  이다. 일부 구현예에서, R^9는  이다. 일부 구현예에서, R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0465] 일부 구현예에서, B는 임의로 치환된 6-원 아릴렌이다. 일부 구현예에서, B는 6-원 아릴렌이다. 일부 구현예에서, B는  이다.

[0466] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^7은 메틸이다.

[0467] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, R^8은 메틸이다.

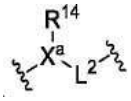
[0468] 일부 구현예에서, R^{34}는 수소이다.

[0469] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, 링커는 화학식 II의 구조를 갖는다:

[0470] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[0471] 화학식 II

[0472] 식중 A^1은 링커와 B 사이의 결합이고; A^2는 W와 링커 사이의 결합이고; B^1, B^2, B^3, 및 B^4는 각각, 독립적으로, 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_3 헤테로알킬렌, O, S, 및 NR^N으로부터 선택되고; R^N은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_7 헤테로알킬이고; C^1 및 C^2는 각각, 독립적으로, 카르보닐, 티오카르보닐, 술포닐, 또는 포스포릴로부터 선택되고; f, g, h, i, j, 및 k는 각각, 독립적으로, 0 또는 1이고; D^1은 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐렌, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 폴리에틸렌 글리콜렌, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬렌, 또는 A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-를 -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2에 결합시키는 화학적 결합이다. 일부 구현예에서, 링커는 비환식이다. 일부 구현예에서, 링커는 화학식 IIa의 구조를 갖는다:

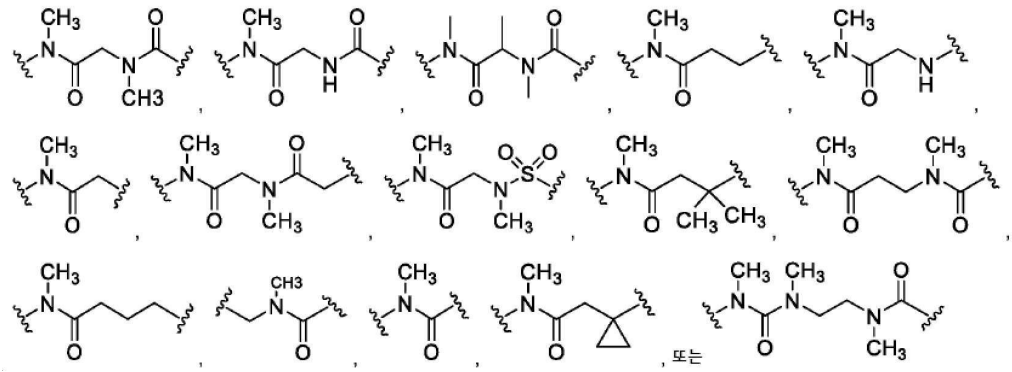
[0473] 

[0474] 화학식 IIa

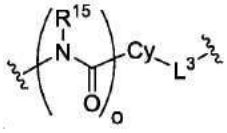
[0475] 식중 X^a는 부재이거나 N이고;

[0476] R^{14}는 부재, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0477] L^2는 부재, -SO_2-, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이고, 여기서 X^a, R^{14}, 또는 L^2 중 적어도 하나는 부재이다. 일부 구현예에서, 링커는 구조:

[0478] 

[0479] 를 갖는다. 일부 구현예에서, 링커는 환식 기이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 화학식 IIb의 구조를 갖는다:

[0480] 

[0481] 화학식 IIb

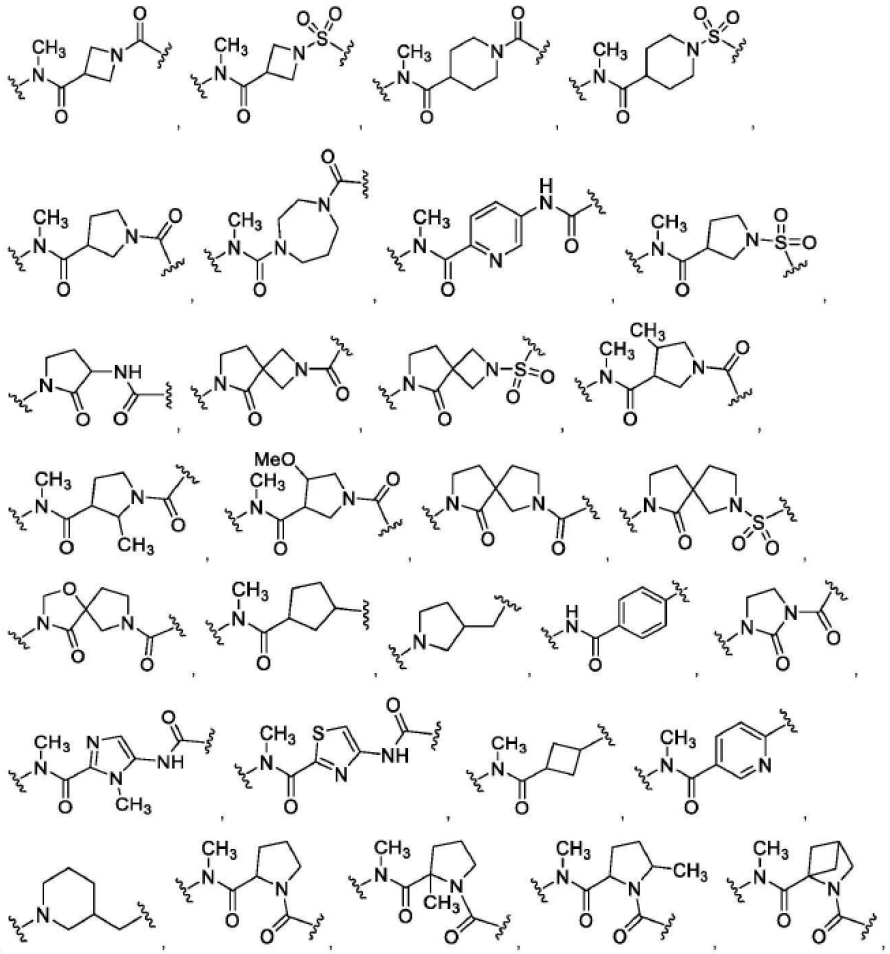
[0482] 식중 o는 0 또는 1이고;

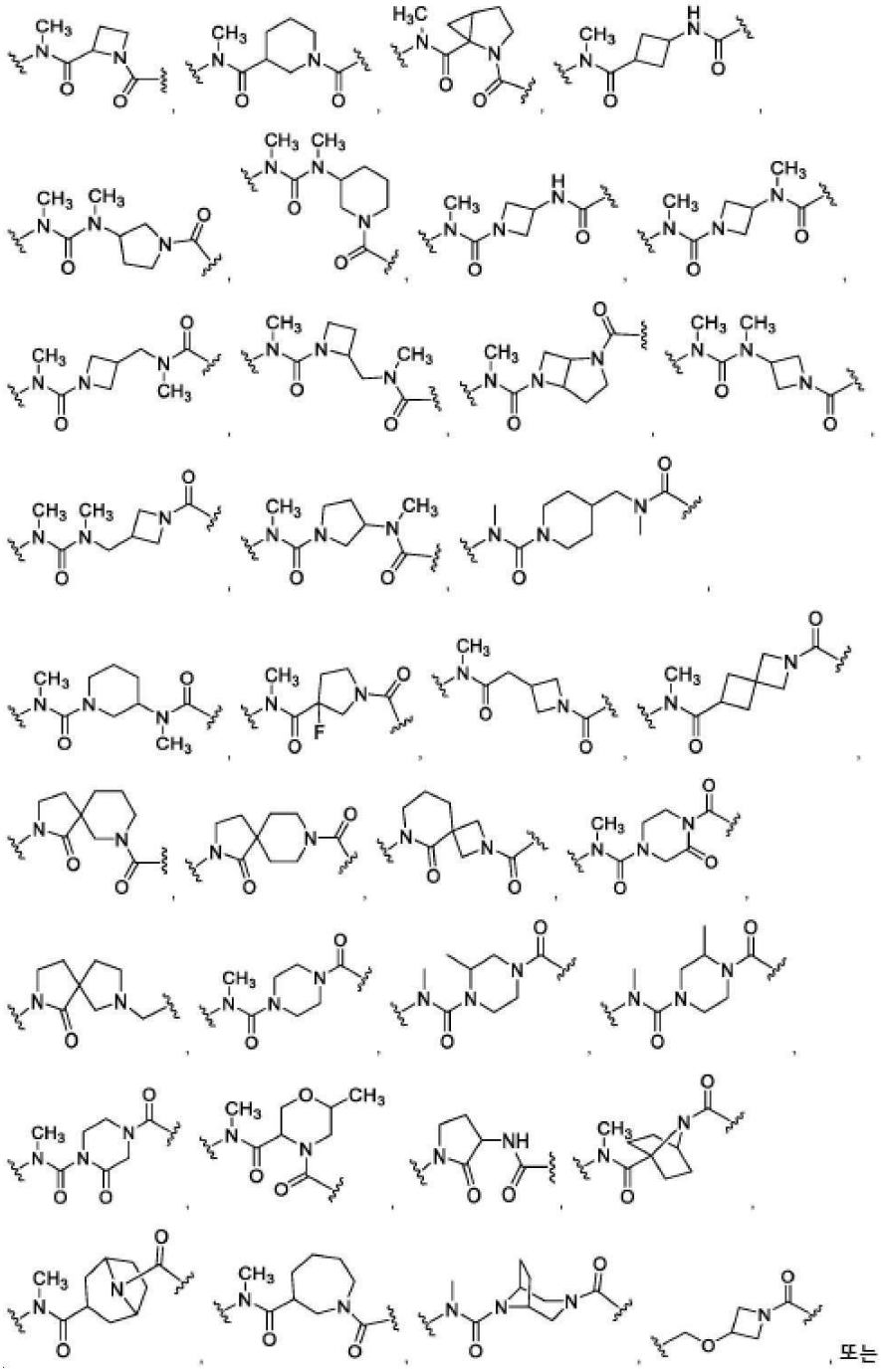
[0483] R^{15}는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0484] Cy는 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치

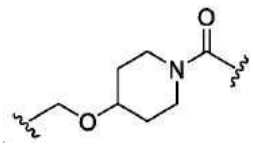
환된 6-10 원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0485] L^3은 부재, $-SO_2-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이다. 일부 구현예에서, 링커는 구조:

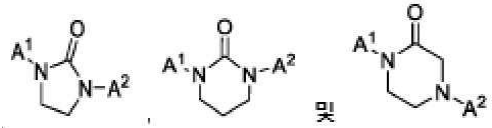
[0486] 



[0487] 또는

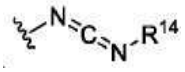


[0488] 을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 II의 링커는



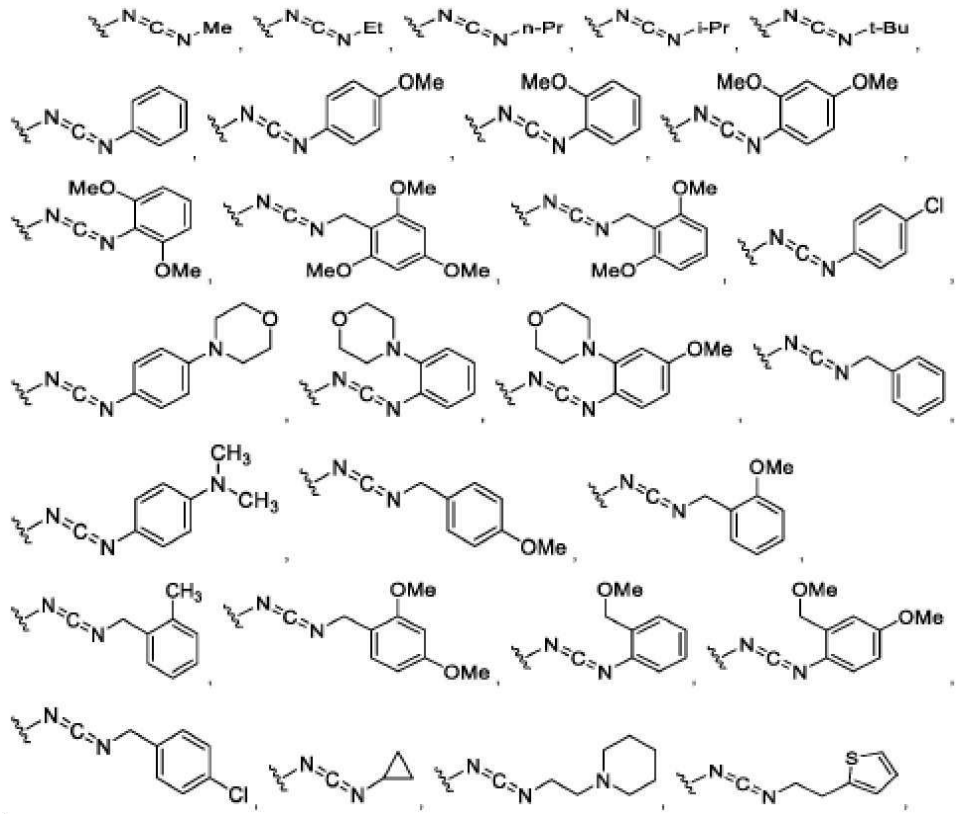
[0489] 으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

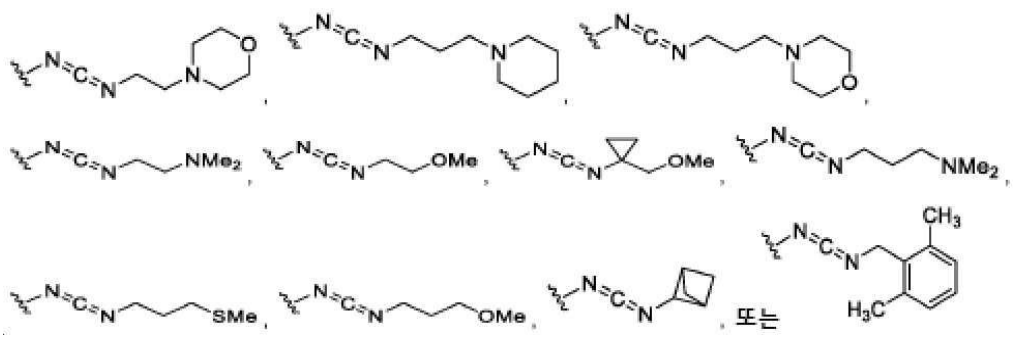
[0490] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, W는 카르보디이미드를 포함한다. 일부 구현예에서, W는 화학식 IIIa의 구조를 갖는다:

[0491] 

[0492] 화학식 IIIa

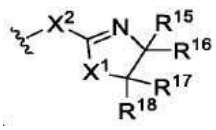
[0493] 식중 R^{14}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, W는 구조:

[0494] 

[0495] 

[0496] 를 갖는다.

[0497] 일부 구현예에서, W는 옥사졸린 또는 티아졸린을 포함한다. 일부 구현예에서, W는 화학식 IIIb의 구조를 갖는다:

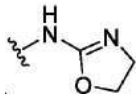
[0498] 

[0499] 화학식 IIb

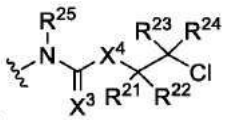
[0500] 식중 X^1은 O 또는 S이고;

[0501] X^2는 부재이거나 NR^{19}이고;

[0502] R^{15}, R^{16}, R^{17}, 및 R^{18}은, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0503] R^{19}는 수소, C(O)(임의로 치환된 C_1-C_6 알킬), 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, W는  이다.

[0504] 일부 구현예에서, W는 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 또는 클로로에틸 티오카르바메이트를 포함한다. 일부 구현예에서, W는 화학식 IIIc의 구조를 갖는다:

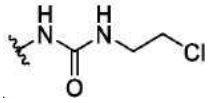
[0505] 

[0506] 화학식 IIIc

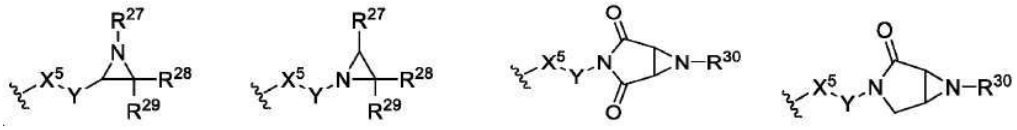
[0507] 식중 X^3은 O 또는 S이고;

[0508] X^4는 O, S, NR^{26}이고;

[0509] R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, 및 R^{26}은, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0510] R^{25}는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, W는  이다.

[0511] 일부 구현예에서, W는 아지리딘을 포함한다. 일부 구현예에서, W는 화학식 IIId1, 화학식 IIId2, 화학식 IIId3, 또는 화학식 IIId4의 구조를 갖는다:

[0512] 

[0513] 화학식 IIId1 화학식 IIId2 화학식 IIId3 화학식 IIId4

[0514] 식중 X^5는 부재이거나 NR^{30}이고;

[0515] Y는 부재 또는 C(O), C(S), S(O), SO_2, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬렌이고;

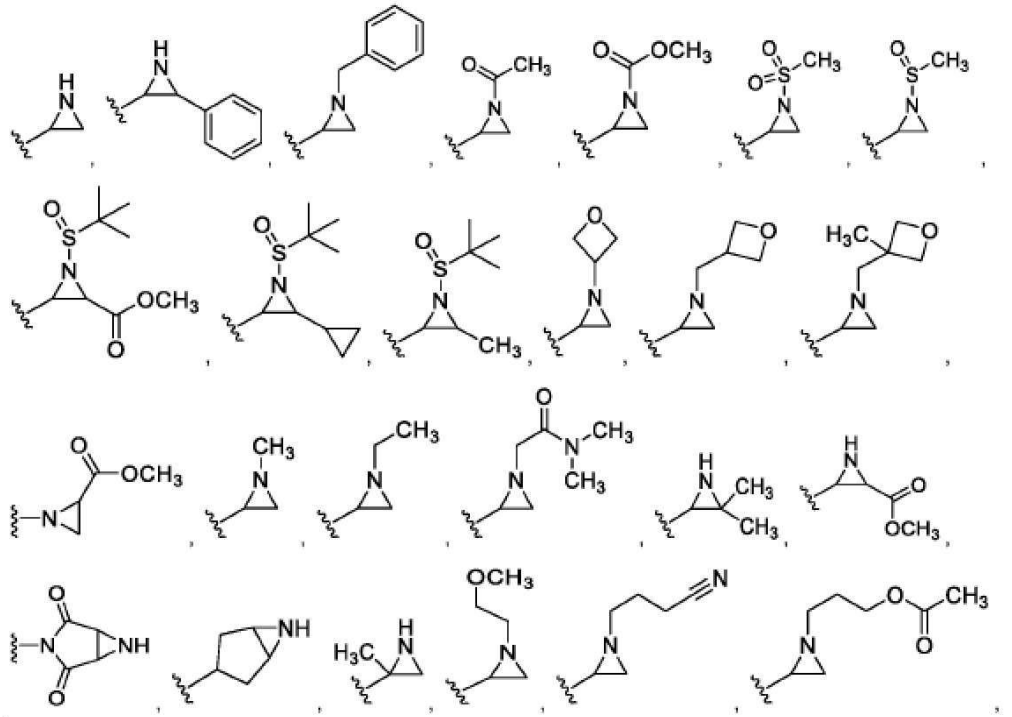
[0516] R^{27}은 수소, $-C(O)R^{32}$, $-C(O)OR^{32}$, $-SOR^{33}$, $-SO_2R^{33}$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

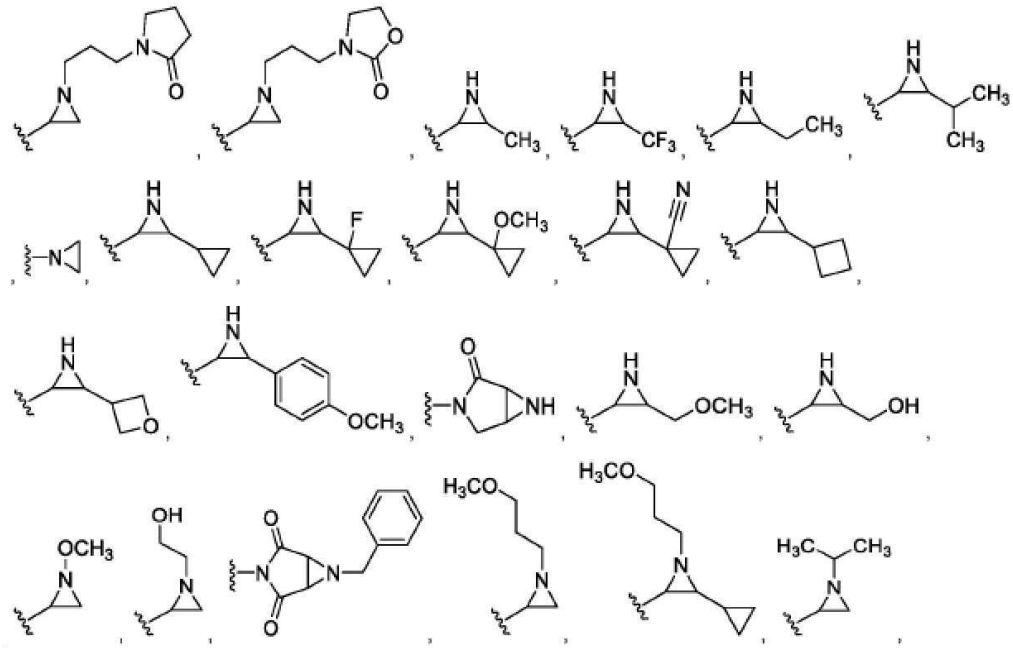
[0517] R^{28} 및 R^{29}는, 독립적으로, 수소, CN, $C(O)R^{31}$, CO_2R^{31}, $C(O)R^{31}R^{31}$ 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 3 내지 10-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

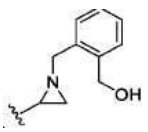
[0518] 각 R^{31}은, 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

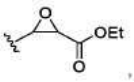
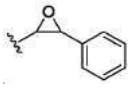
[0519] R^{30}은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0520] R^{32} 및 R^{33}은, 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, W는

[0521] 

[0522] 

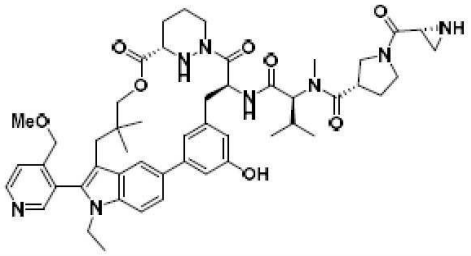
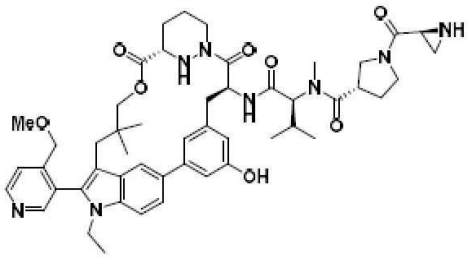
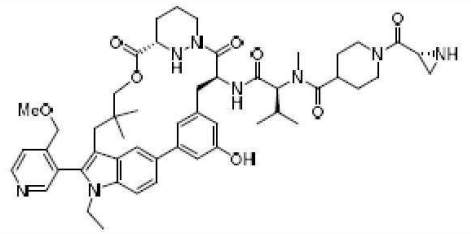
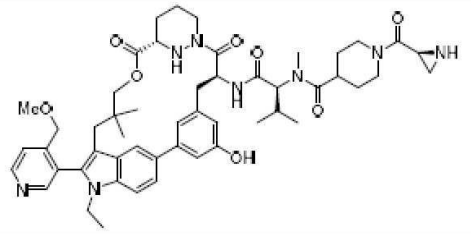
[0523] 또는  이다.

[0524] 일부 구현예에서, W는 에폭시드를 포함한다. 일부 구현예에서, W는 , ,  또는  이다.

[0525] 일부 구현예에서, W는 Ras 결합 모이어티, 즉, RBM-W인 유기 모이어티에 결합된 가교기이고, 여기서 RBM-W 화합물의 Ras 단백질과의 접촉시, RBM-W는 Ras 단백질에 결합하여 접합체를 형성한다. 예를 들어, RBM-W 화합물의 W 모이어티는 Ras 단백질의 아미노산과 결합, 예를 들면, 가교하여 접합체를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, Ras 결합 모이어티는 K-Ras 결합 모이어티이다. 일부 구현예에서, K-Ras 결합 모이어티는 K-Ras 단백질의 K-Ras Switch-II 결합 포켓의 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, Ras 결합 모이어티는 H-Ras 단백질의 H-Ras Switch-II 결합 포켓의 잔기에 결합하는 H-Ras 결합 모이어티이다. 일부 구현예에서, Ras 결합 모이어티는 N-Ras 단백질의 N-Ras Switch-II 결합 포켓의 잔기에 결합하는 N-Ras 결합 모이어티이다. RBM-W 화합물의 W는 본원에 기재된 임의의 W를 포함할 수 있다. Ras 결합 모이어티는 전형적으로 1200 Da 미만의 분자량을 갖는다. 본원에 참고로 편입된, Ras 단백질 도메인의 설명에 대하여, 예를 들면, Johnson 등, 292:12981-12993 (2017), 참고, 예를 들면, 참고.

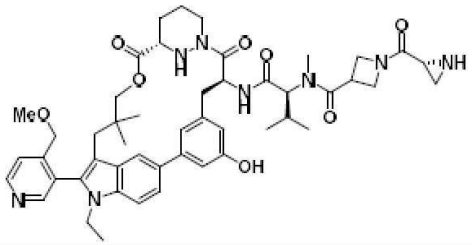
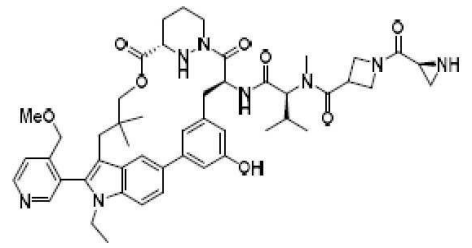
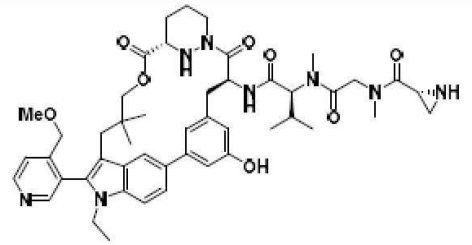
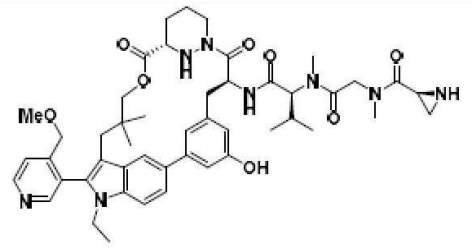
[0526] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 회전장애이성질체는 표 1로부터 선택된다.

표 1: 본 발명의 특정 화합물

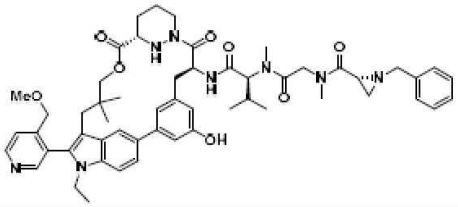
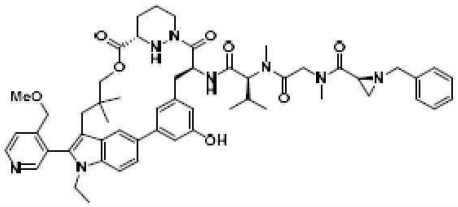
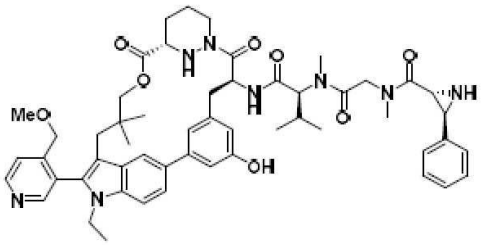
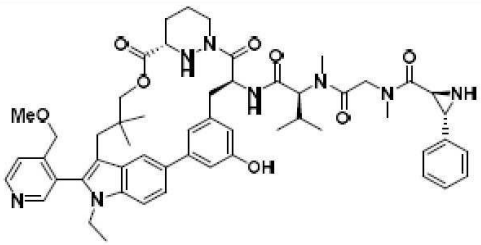
Ex#	구조
1	
2	
3	
4	

[0527]

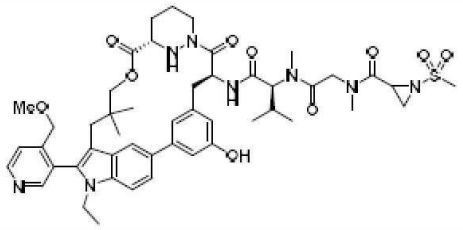
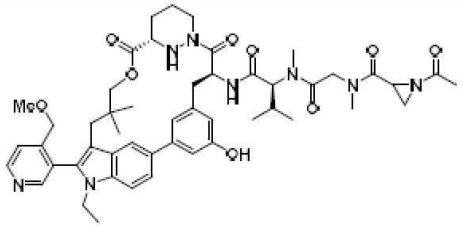
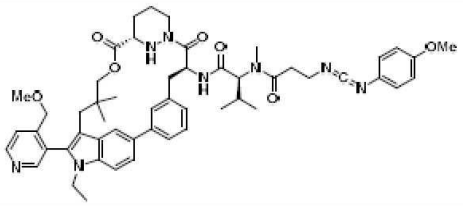
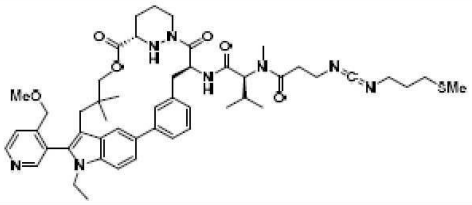
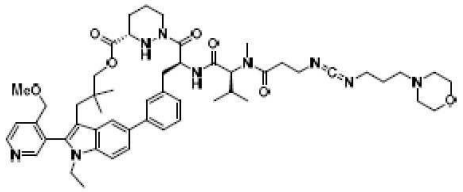
[0528]

Ex#	구조
5	
6	
7	
8	

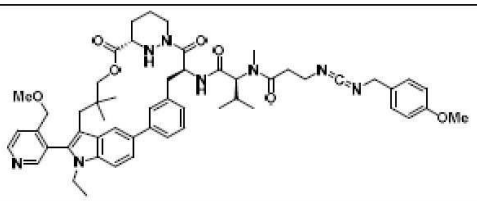
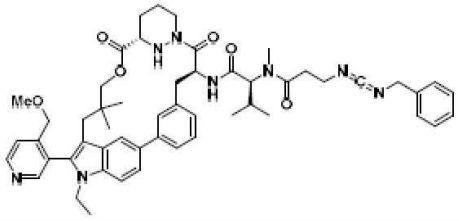
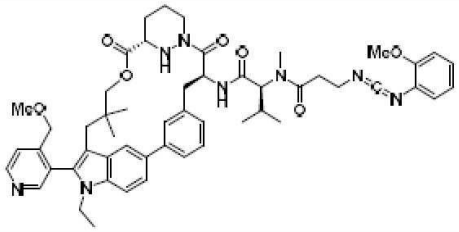
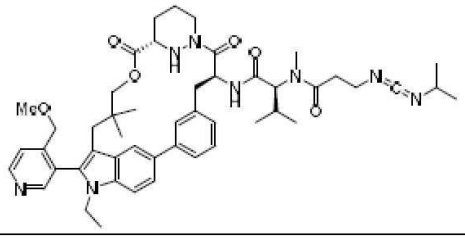
[0529]

Ex#	구조
9	
10	
11	
12	

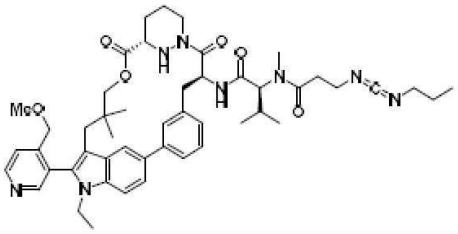
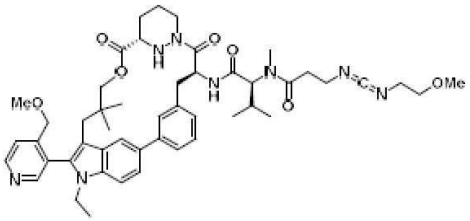
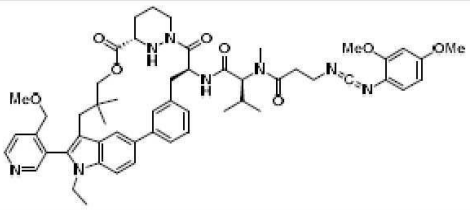
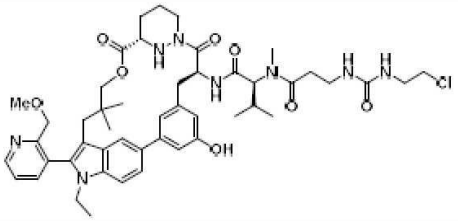
[0530]

Ex#	구조
13	
14	
15 A 및 B	
16 A 및 B	
17 A 및 B	

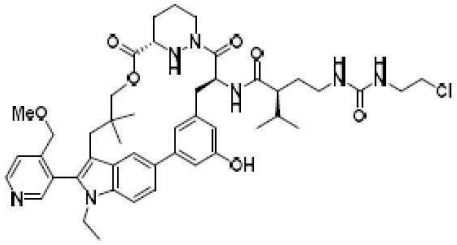
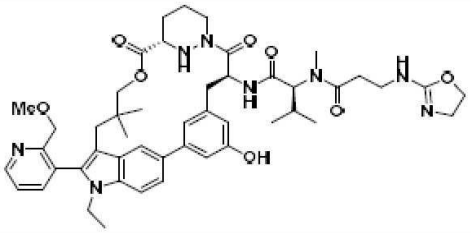
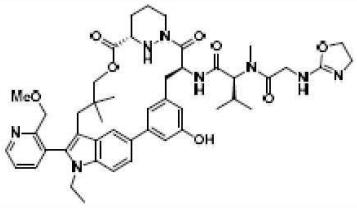
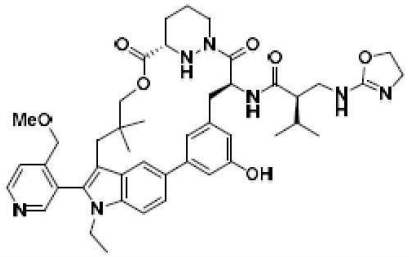
[0531]

Ex#	구조
18 A 및 B	
19 A 및 B	
20 A 및 B	
21 A 및 B	

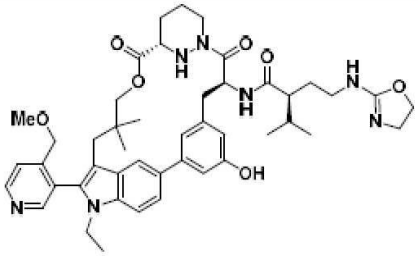
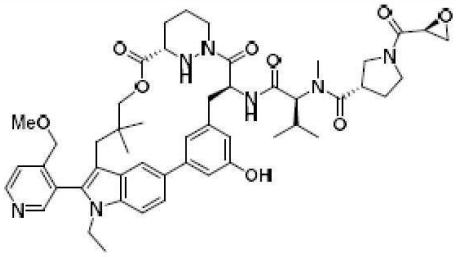
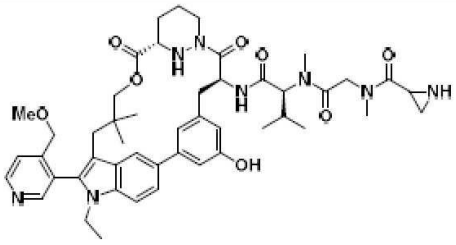
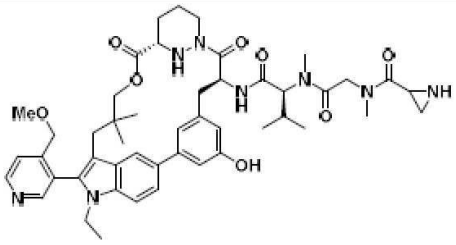
[0532]

Ex#	구조
22 A 및 B	
23 A 및 B	
24 A 및 B	
25	

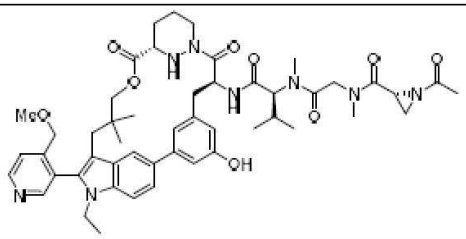
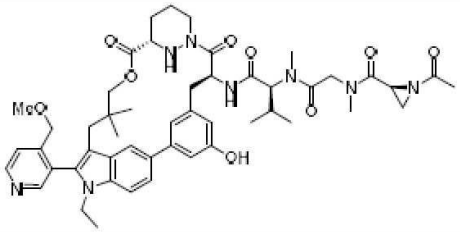
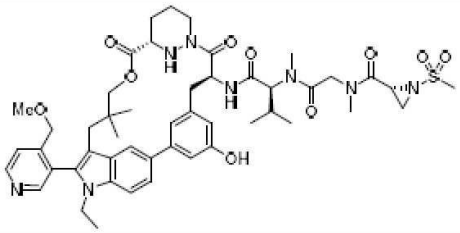
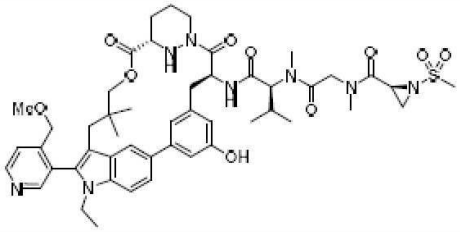
[0533]

Ex#	구조
26	
27	
28	
29	

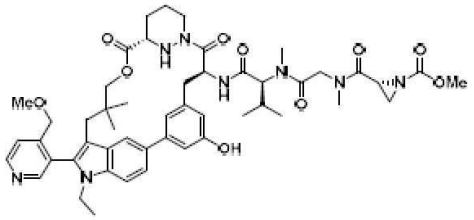
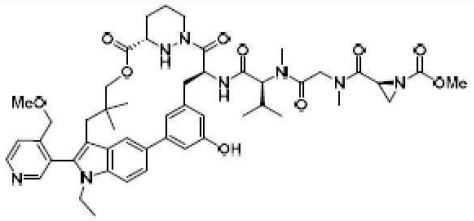
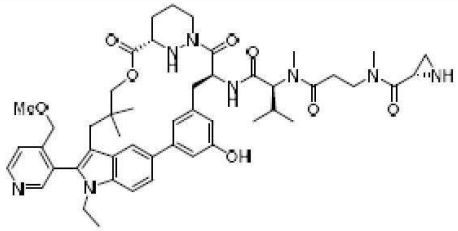
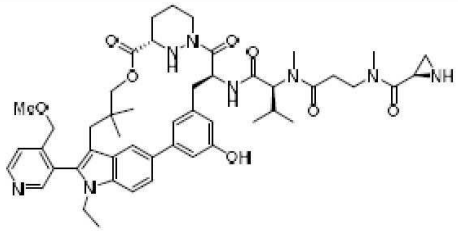
[0534]

Ex#	구조
30	
31	
32 A 및 B	
33	

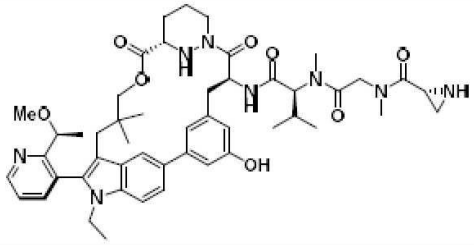
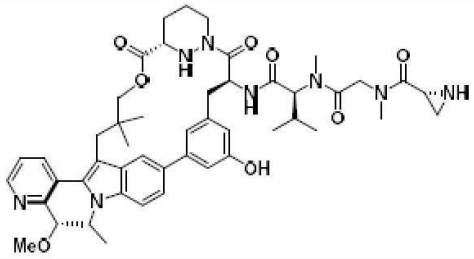
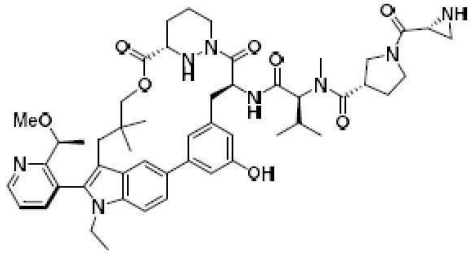
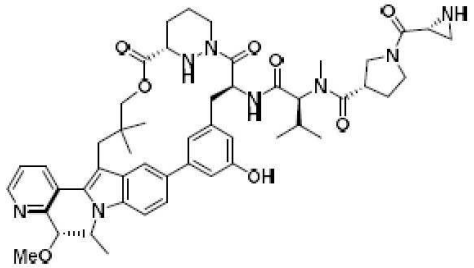
[0535]

Ex#	구조
34	
35	
36	
37	

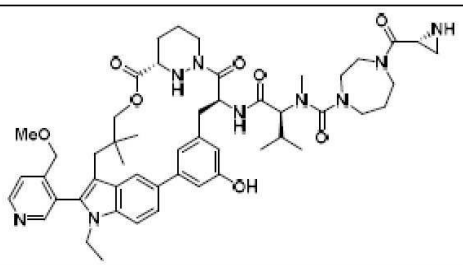
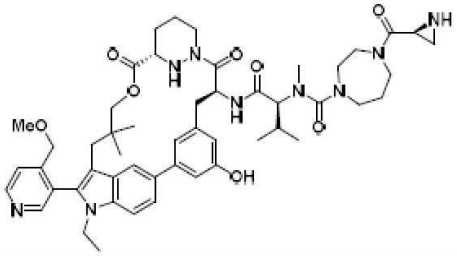
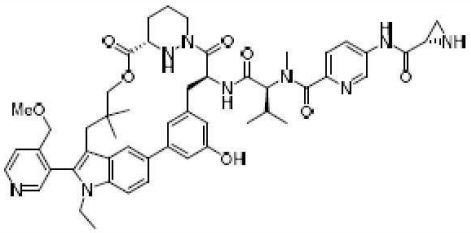
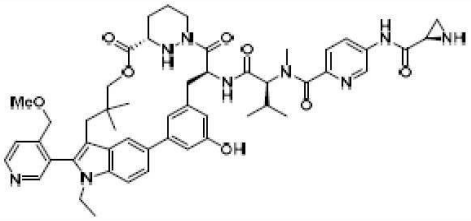
[0536]

Ex#	구조
38	
39	
40	
41	

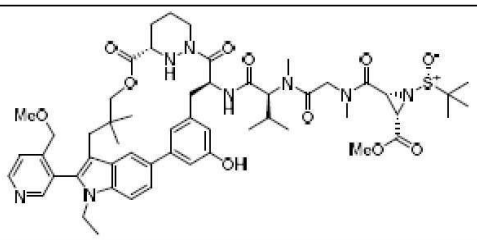
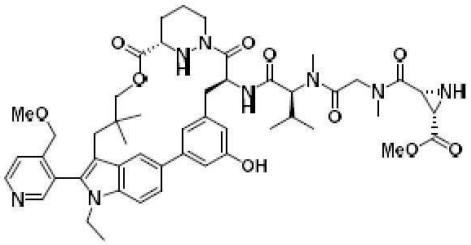
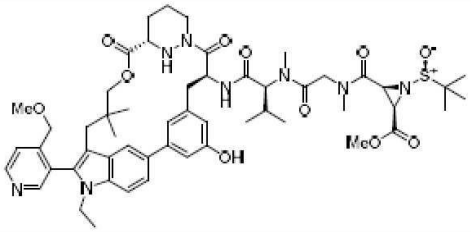
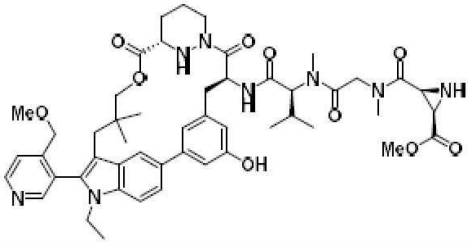
[0537]

Ex#	구조
42A	
42B	
43A	
43B	

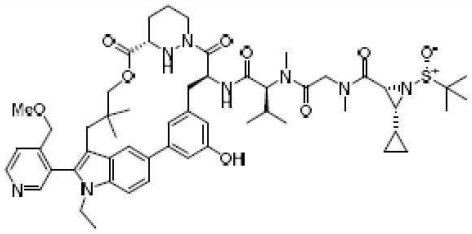
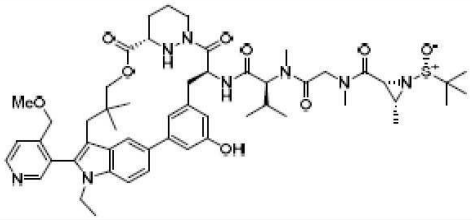
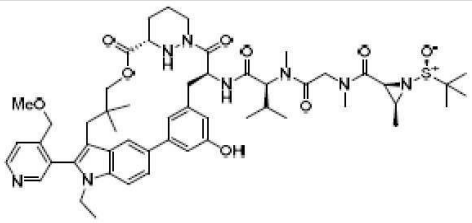
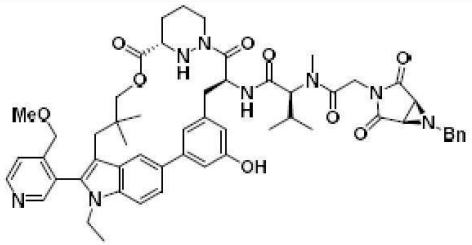
[0538]

Ex#	구조
44	
45	
46	
47 A 및 B	

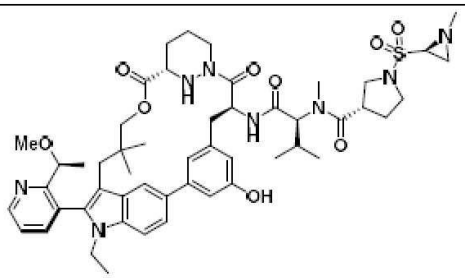
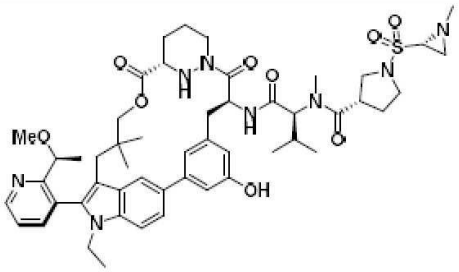
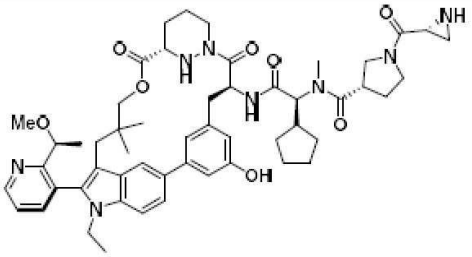
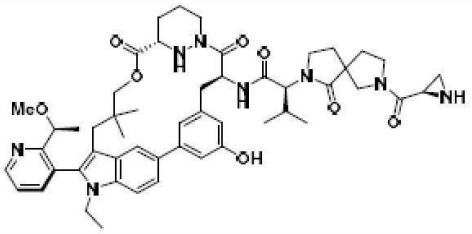
[0539]

Ex#	구조
48	
49	
50	
51	

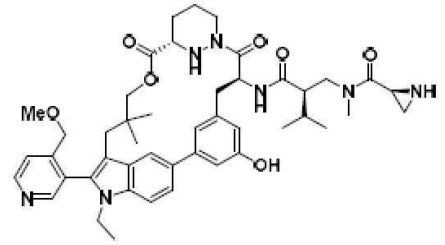
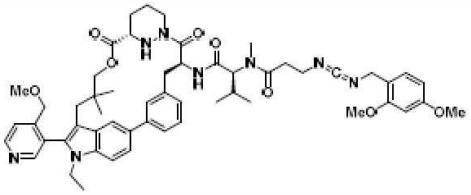
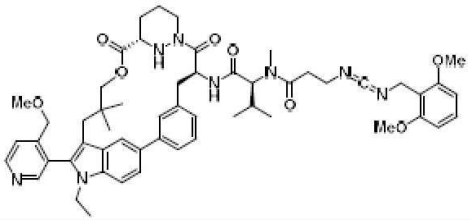
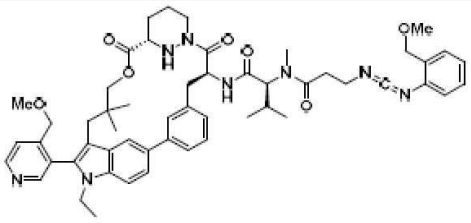
[0540]

Ex#	구조
52	
53	
54	
55	

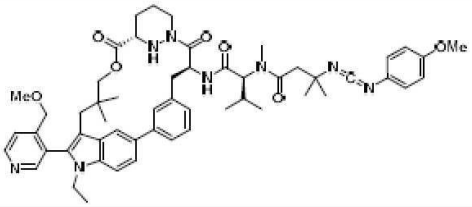
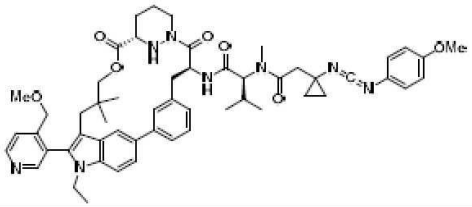
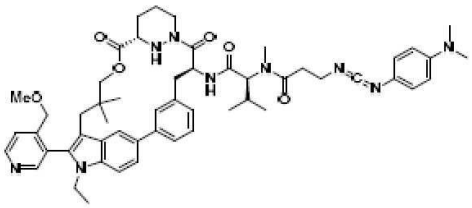
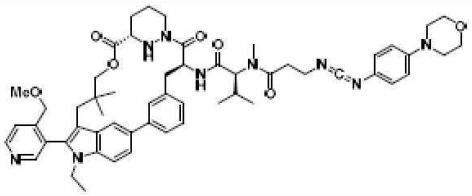
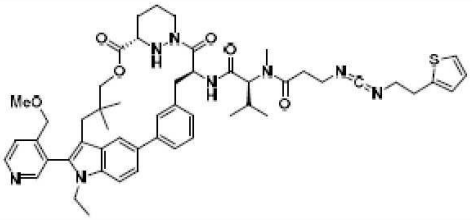
[0541]

Ex#	구조
56*	
57*	
58	
59	

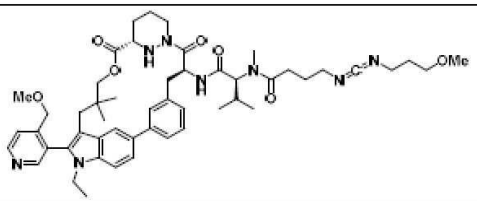
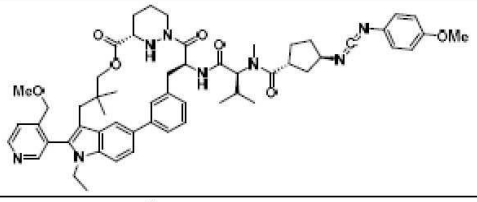
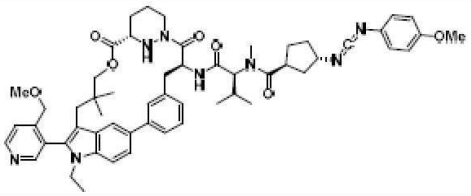
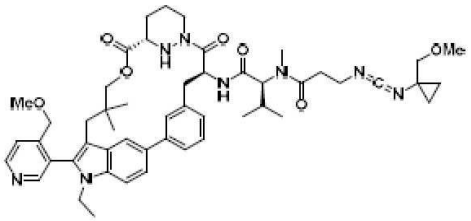
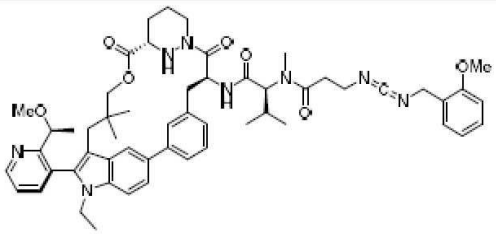
[0542]

Ex#	구조
60	
61 A 및 B	
62 A 및 B	
63	

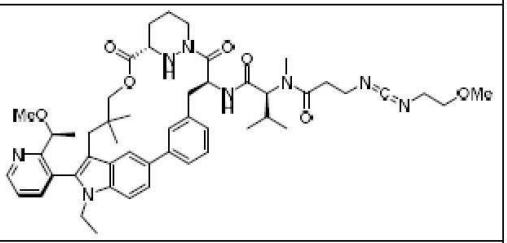
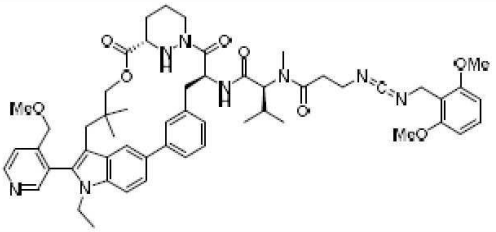
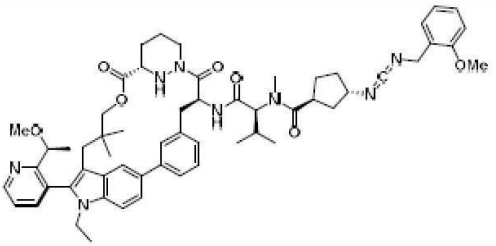
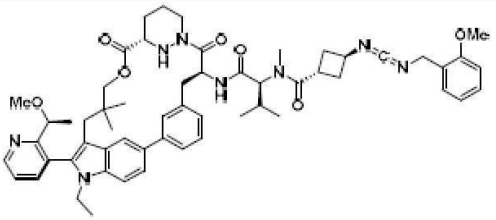
[0543]

Ex#	구조
64 A 및 B	
65 A 및 B	
66	
67	
68 A 및 B	

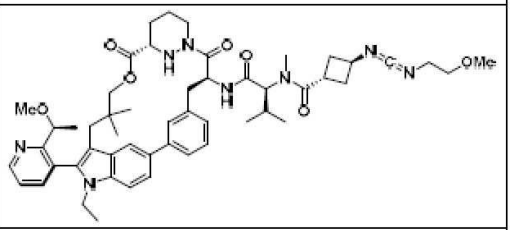
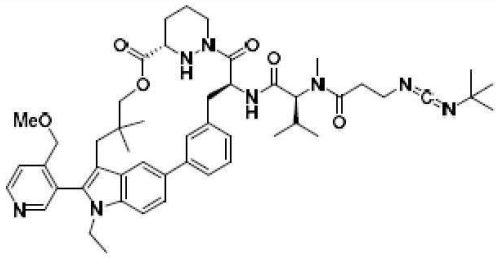
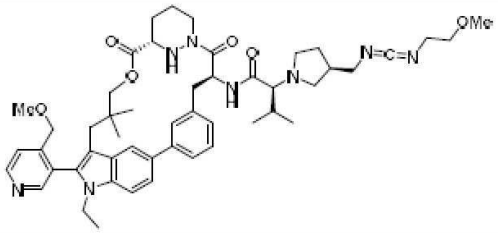
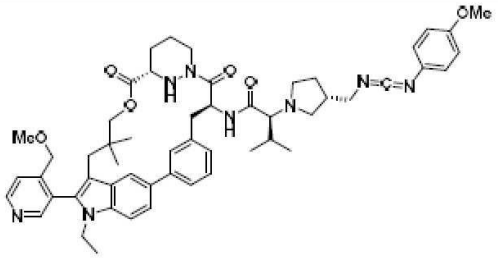
[0544]

Ex#	구조
69 A 및 B	
70 A 및 B	
71 A 및 B	
72 A 및 B	
73	

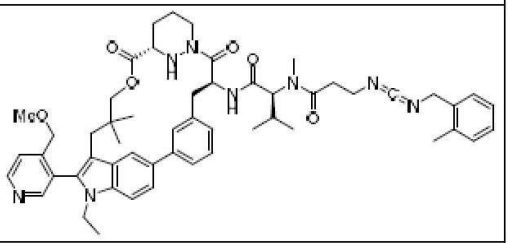
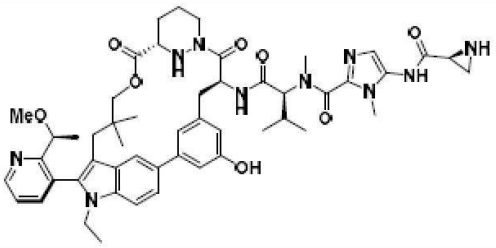
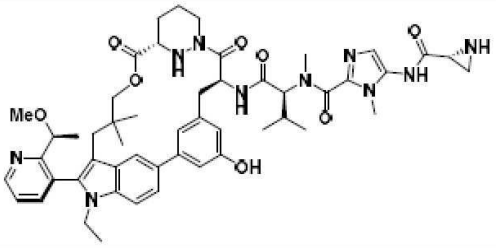
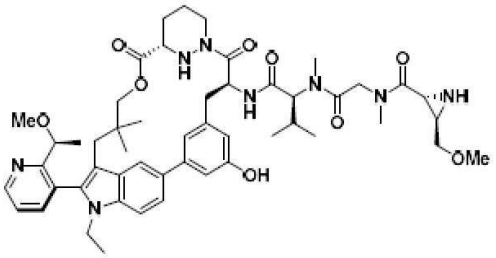
[0545]

Ex#	구조
74	
75	
76	
77	

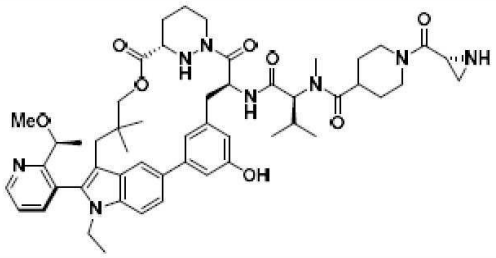
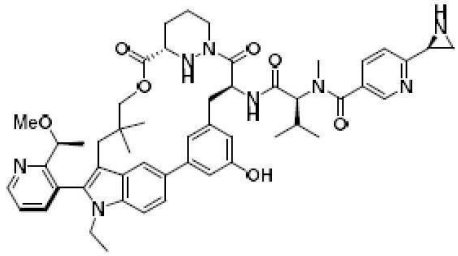
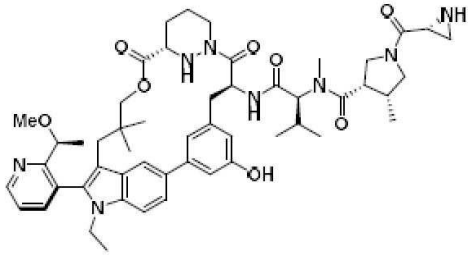
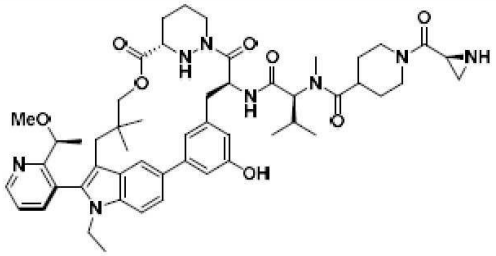
[0546]

Ex#	구조
78	
79 A 및 B	
80	
81	

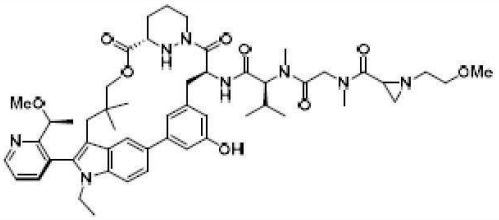
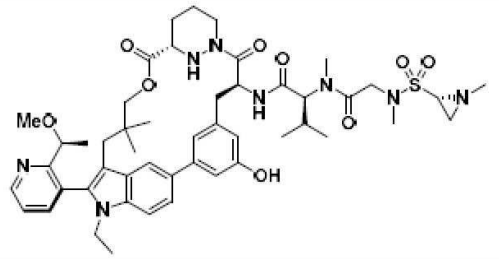
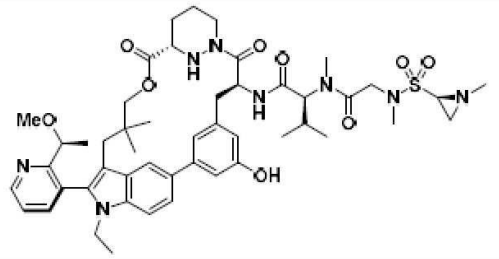
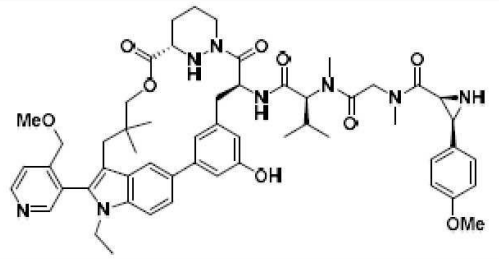
[0547]

Ex#	구조
82 A 및 B	
83	
84	
85	

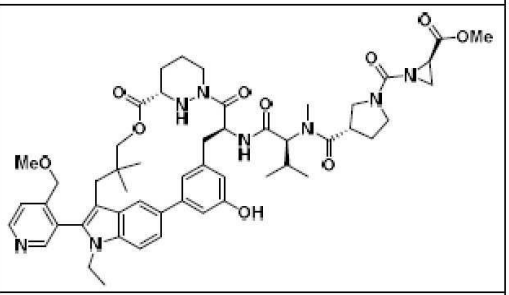
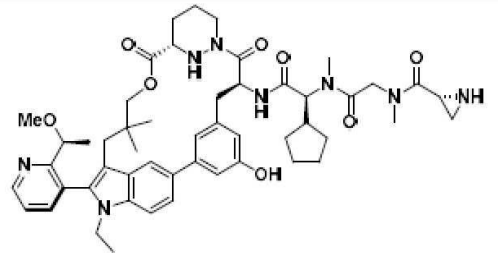
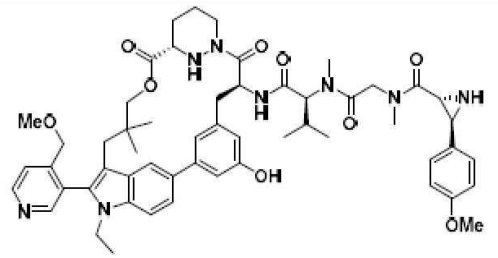
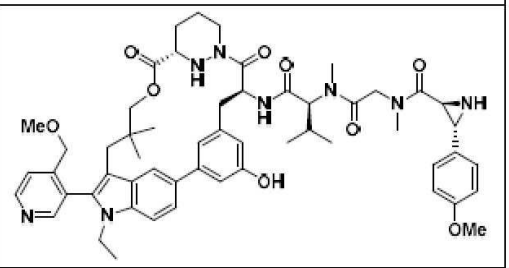
[0548]

Ex#	구조
86	
87	
88	
89	

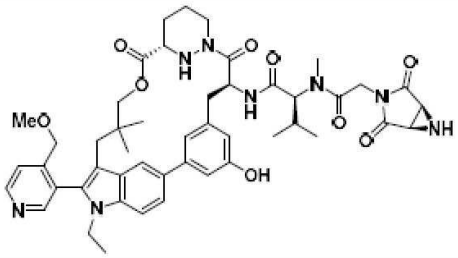
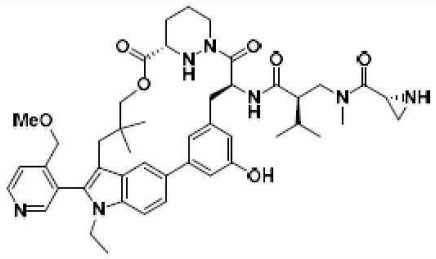
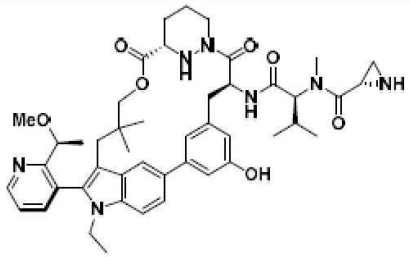
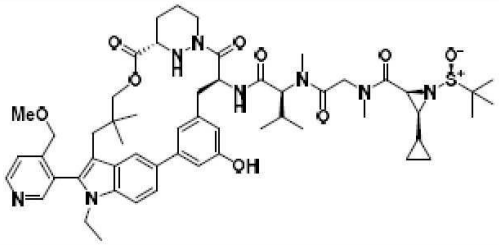
[0549]

Ex#	구조
90	
91*	
92*	
93	

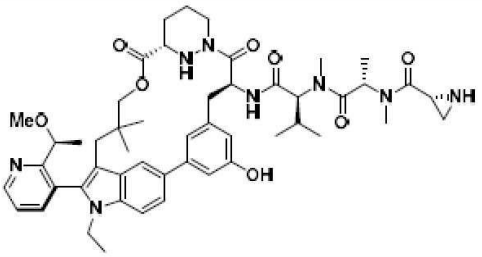
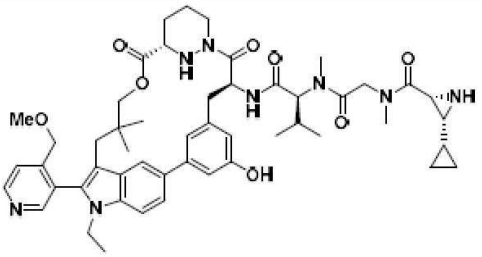
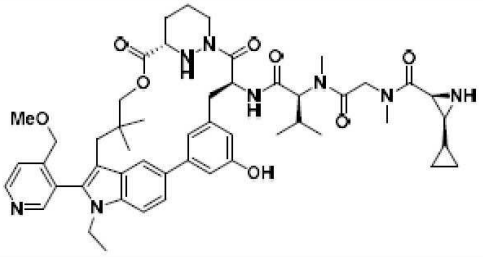
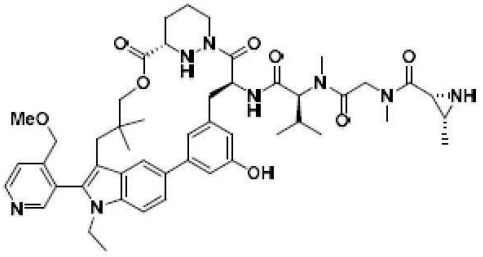
[0550]

Ex#	구조
94	
95	
96	
97	

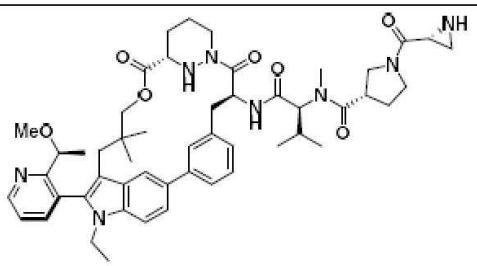
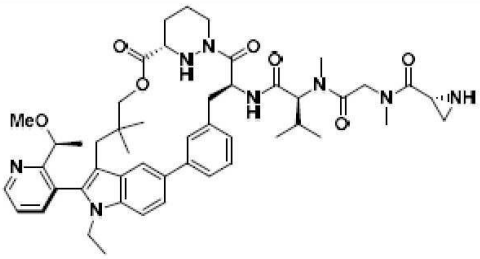
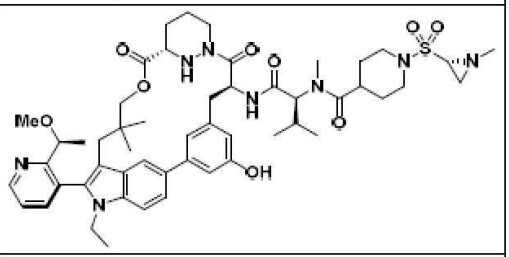
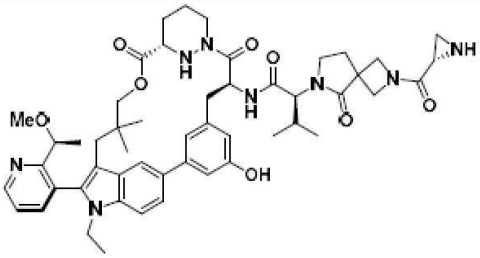
[0551]

Ex#	구조
98	
99	
100	
101	

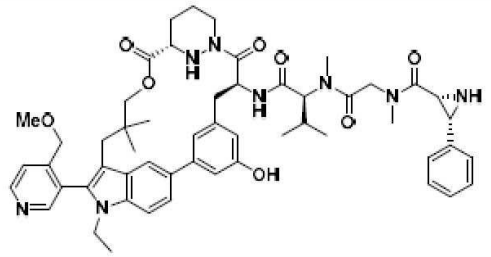
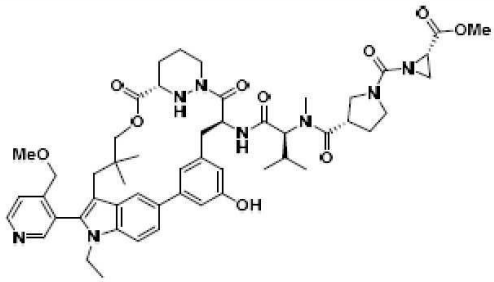
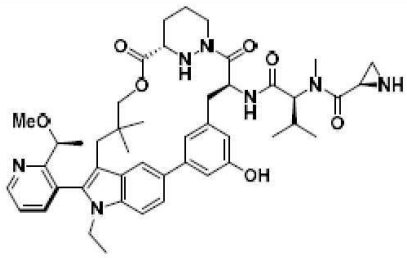
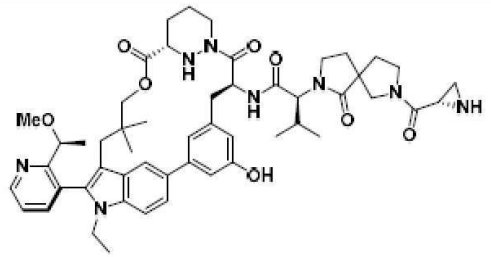
[0552]

Ex#	구조
102	
103	
104	
105	

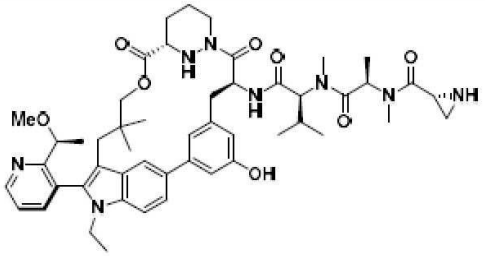
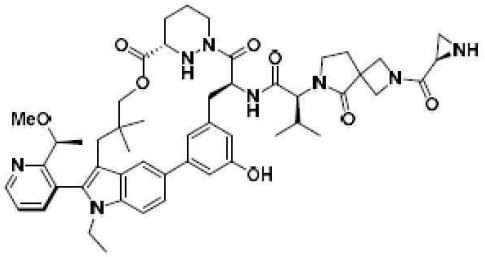
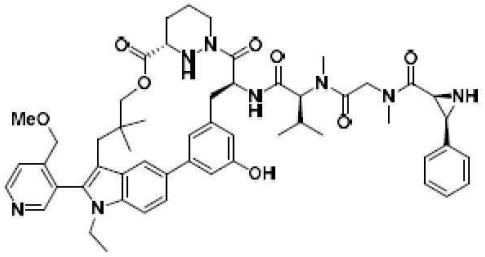
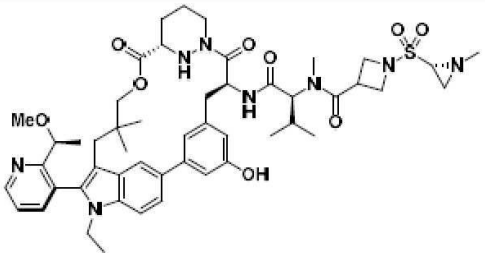
[0553]

Ex#	구조
106	
107	
108*	
109	

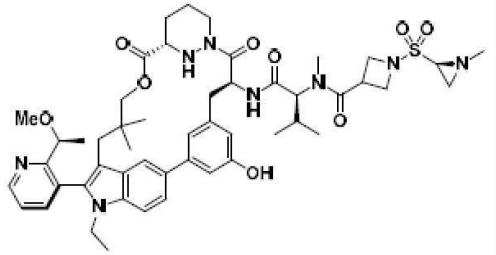
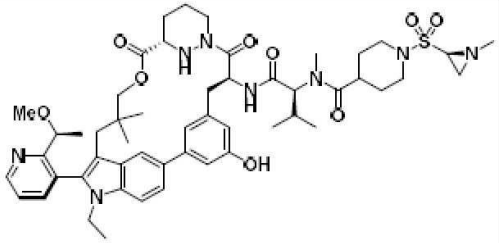
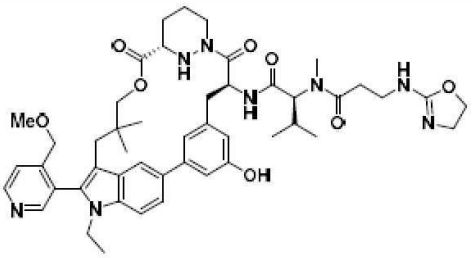
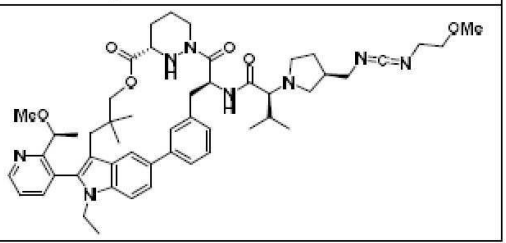
[0554]

Ex#	구조
110	
111	
112	
113	

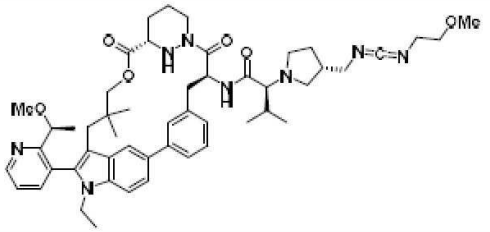
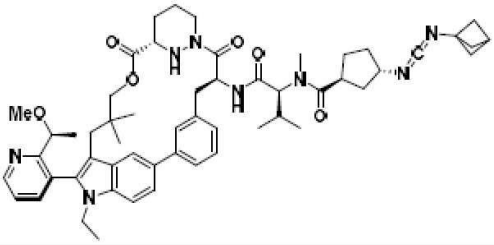
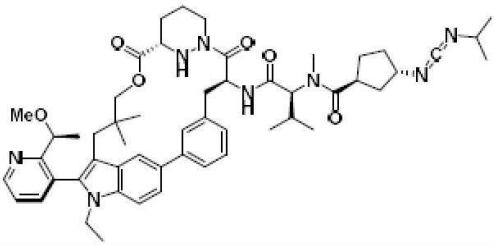
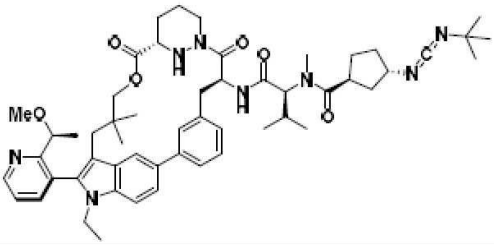
[0555]

Ex#	구조
114	
115	
116	
117*	

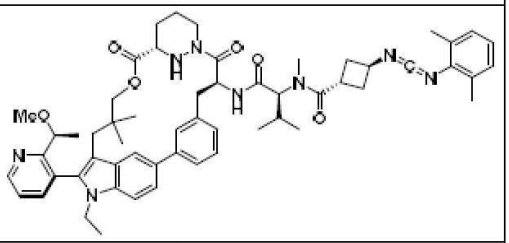
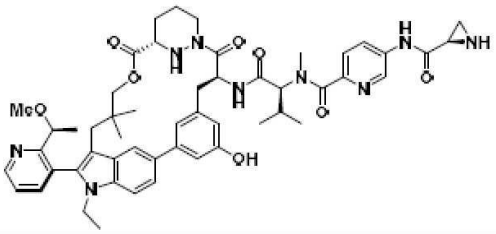
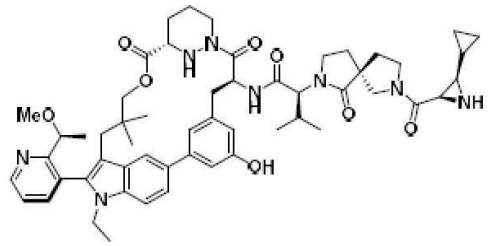
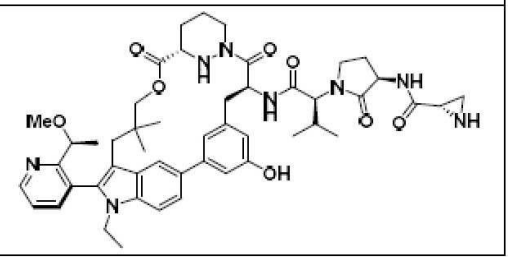
[0556]

Ex#	구조
118*	
119*	
120	
121	

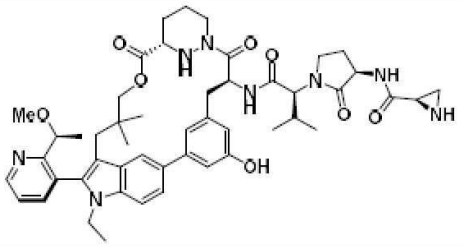
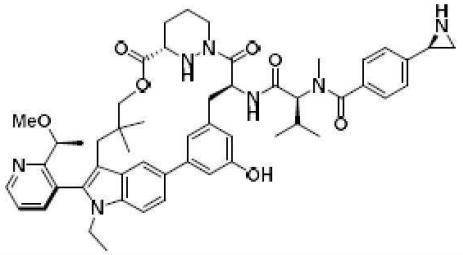
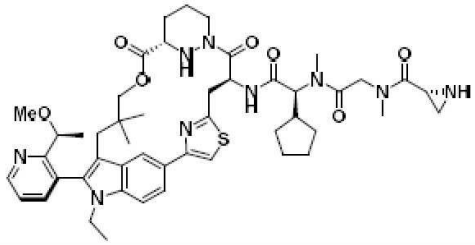
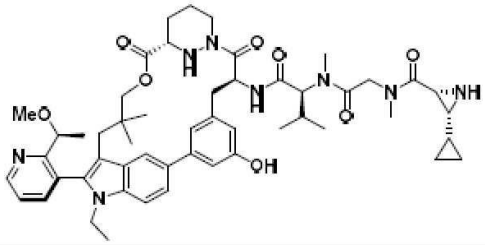
[0557]

Ex#	구조
122	
123	
124	
125	

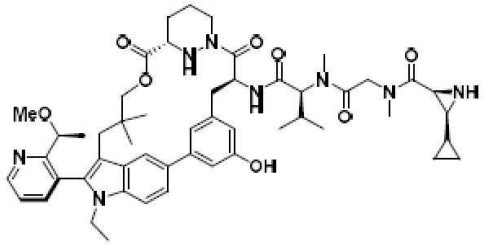
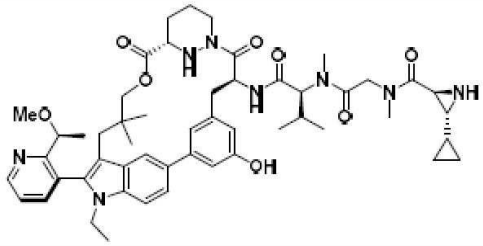
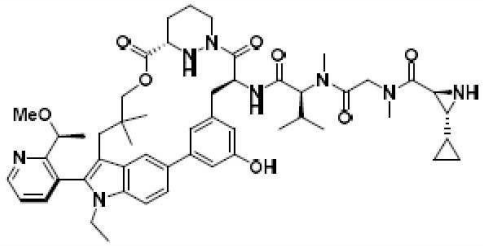
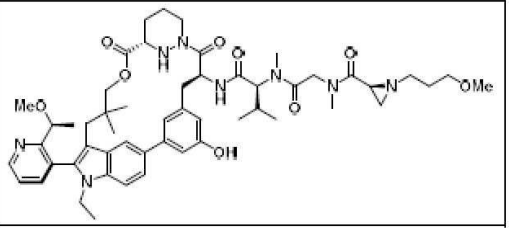
[0558]

Ex#	구조
126	
127	
128	
129	

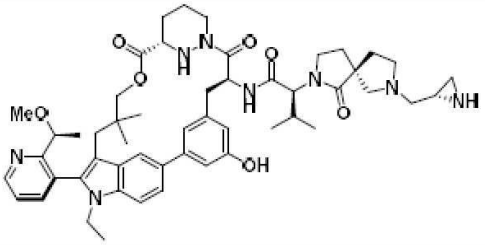
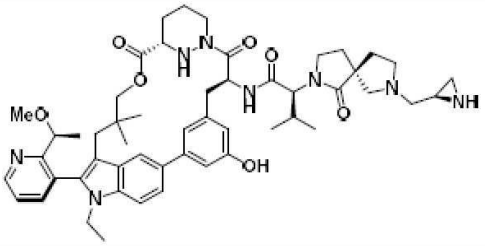
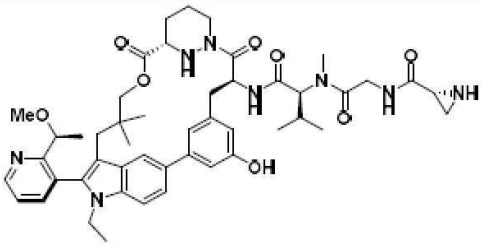
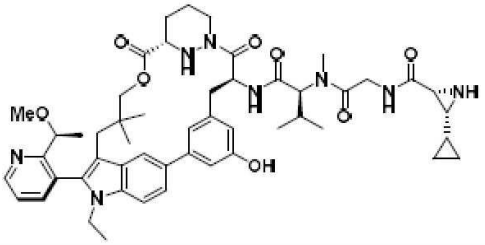
[0559]

Ex#	구조
130	
131	
132	
133	

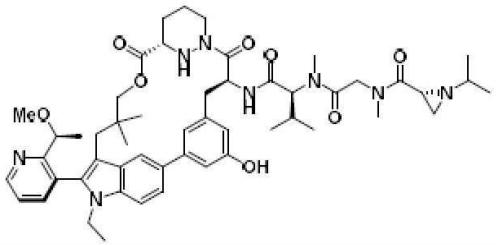
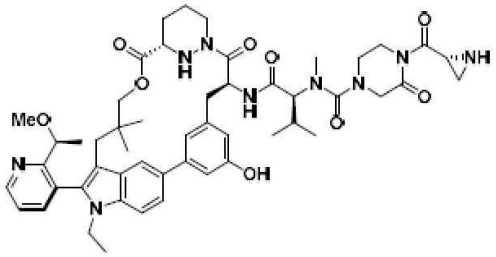
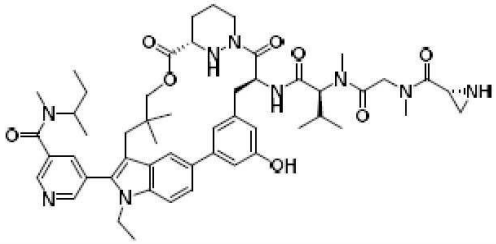
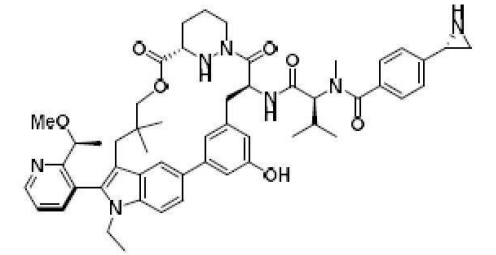
[0560]

Ex#	구조
134	
135	
136	
137	

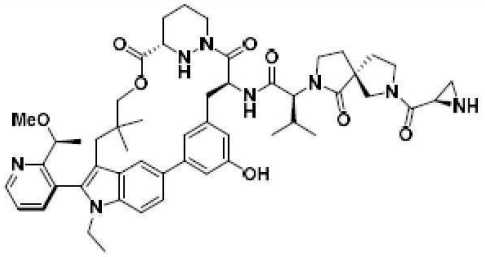
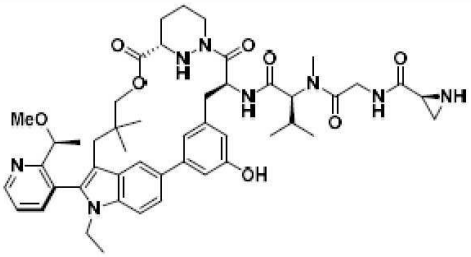
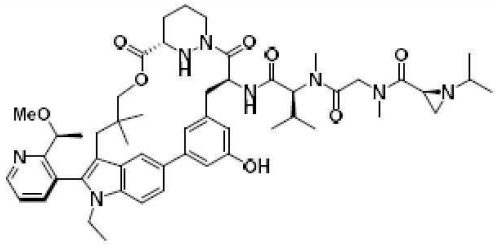
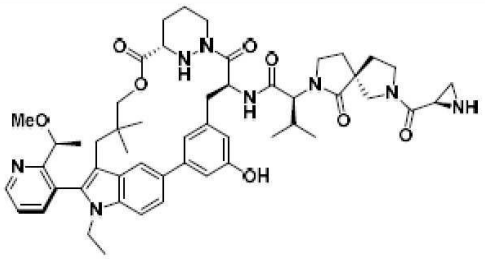
[0561]

Ex#	구조
138	
139	
140	
141	

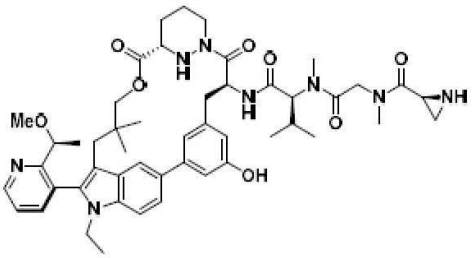
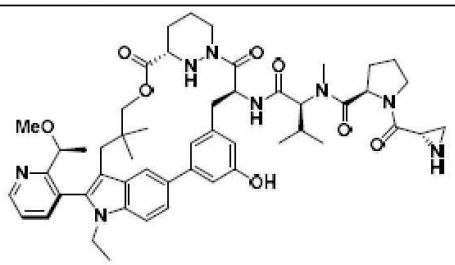
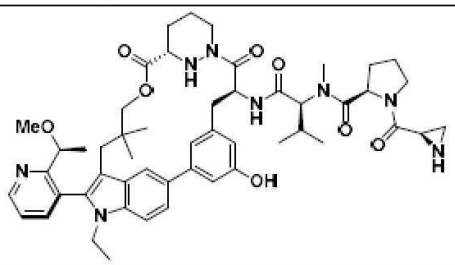
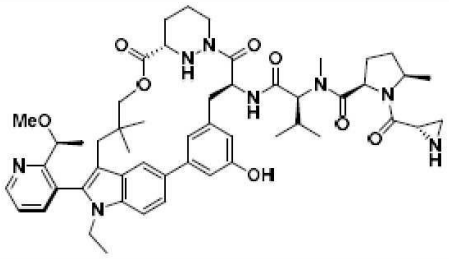
[0562]

Ex#	구조
142	
143	
144	
145	

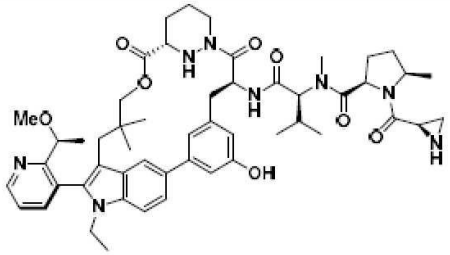
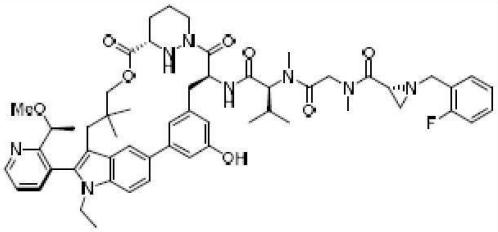
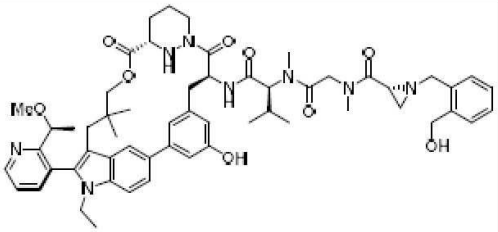
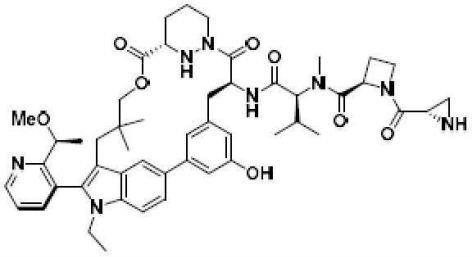
[0563]

Ex#	구조
146	
147	
148	
149	

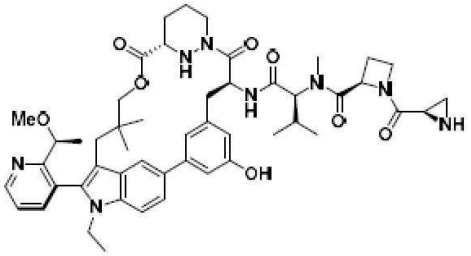
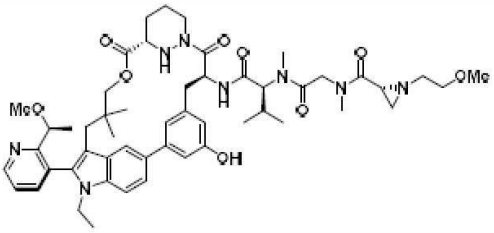
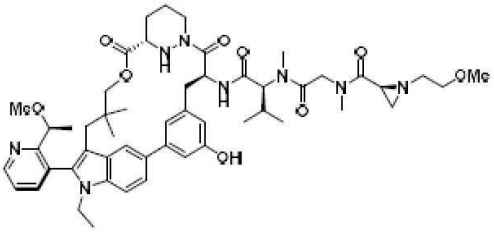
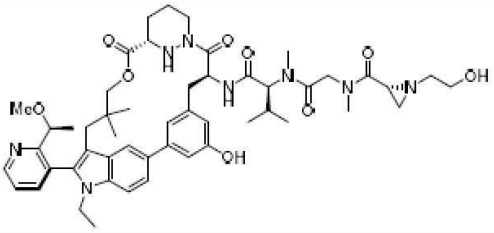
[0564]

Ex#	구조
150	
151	
152	
153	

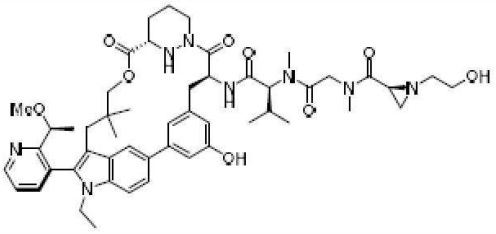
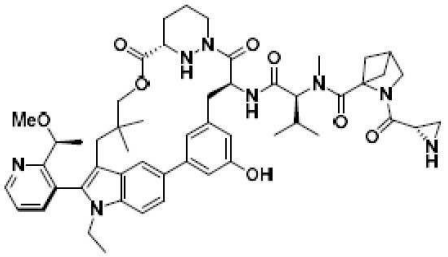
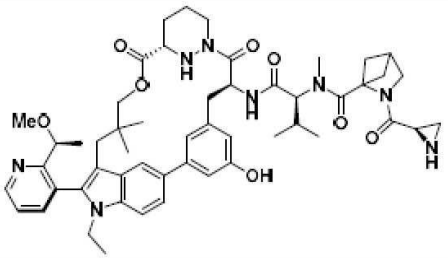
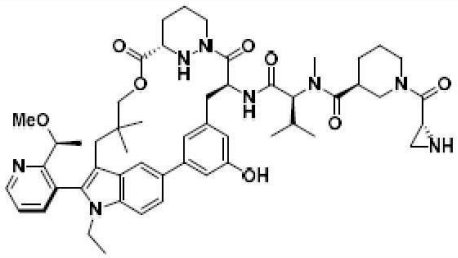
[0565]

Ex#	구조
154	
155	
156	
157	

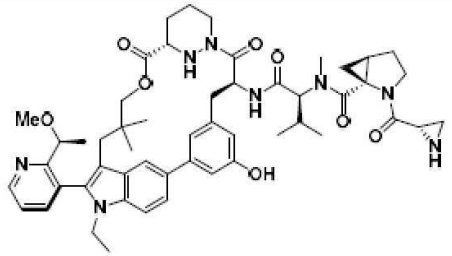
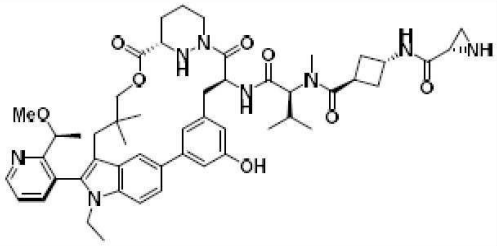
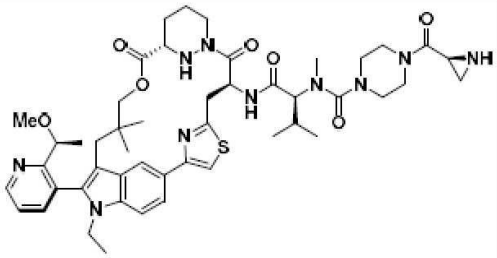
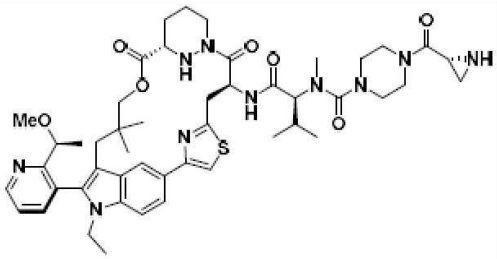
[0566]

Ex#	구조
158	
159	
160	
161	

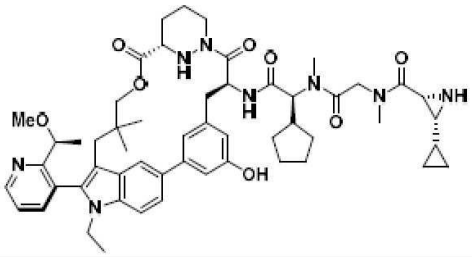
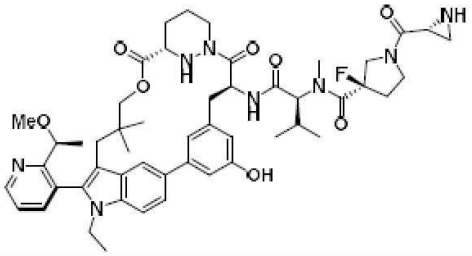
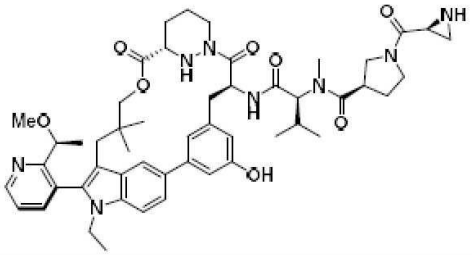
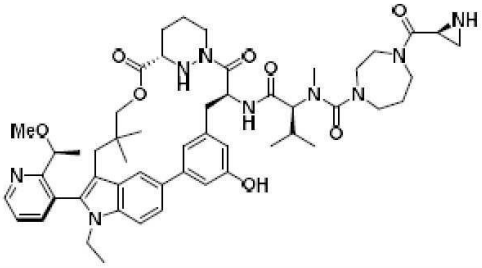
[0567]

Ex#	구조
162	
163	
164	
165	

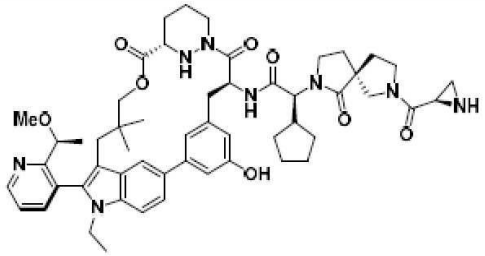
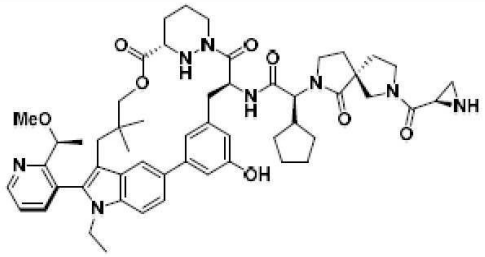
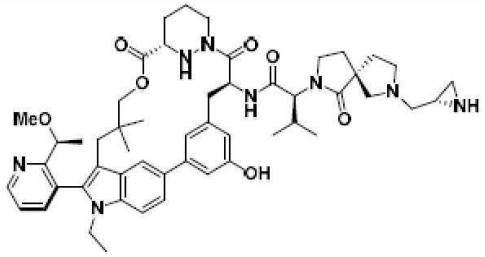
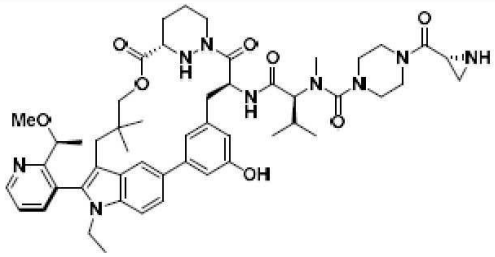
[0568]

Ex#	구조
166	
167	
168	
169	

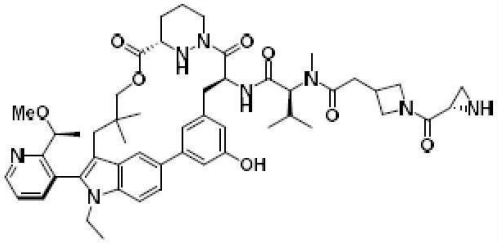
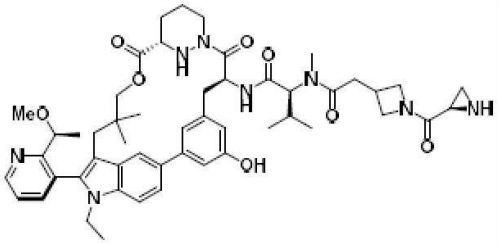
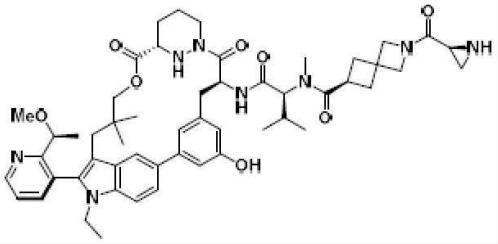
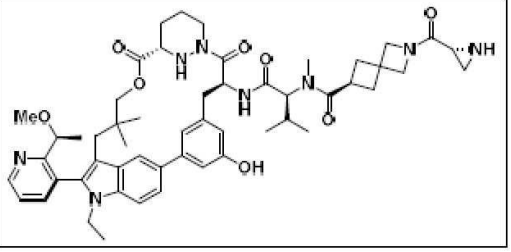
[0569]

Ex#	구조
170	
171	
172	
173	

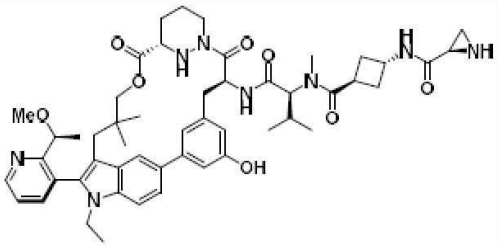
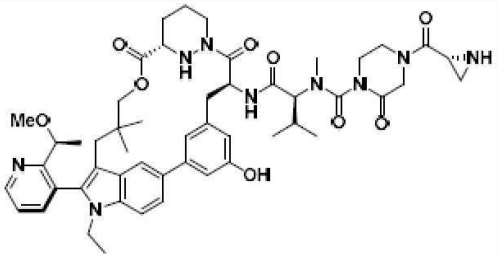
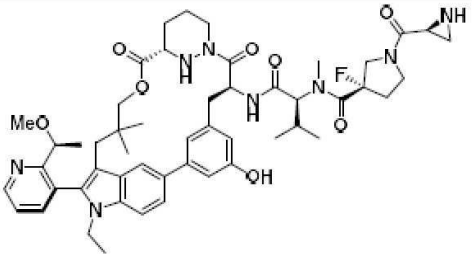
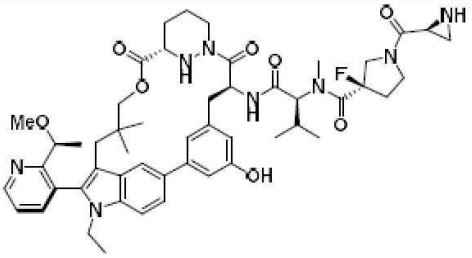
[0570]

Ex#	구조
174	
175	
176	
177	

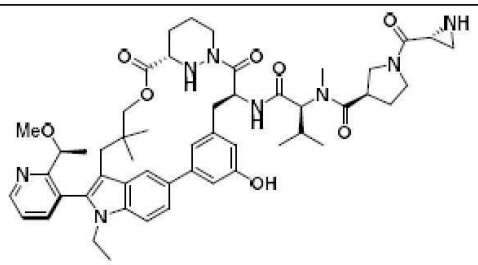
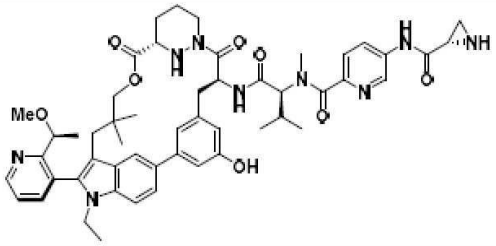
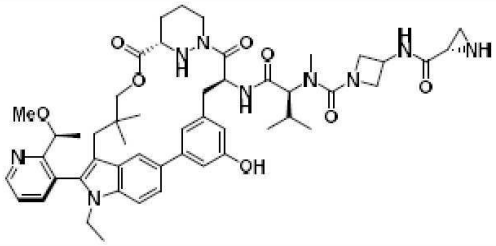
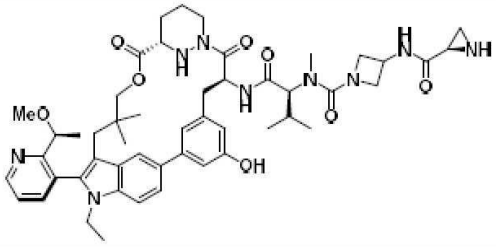
[0571]

Ex#	구조
178	
179	
180	
181	

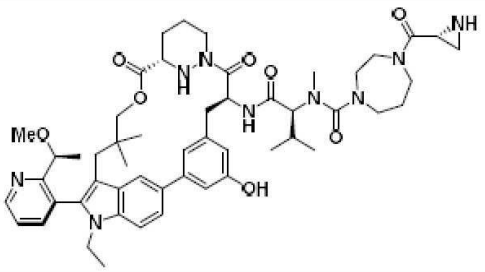
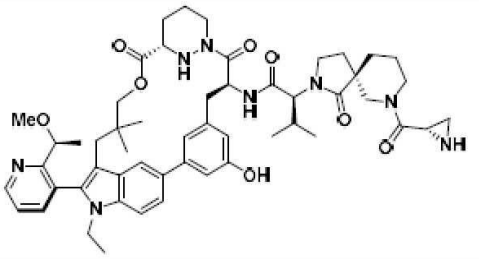
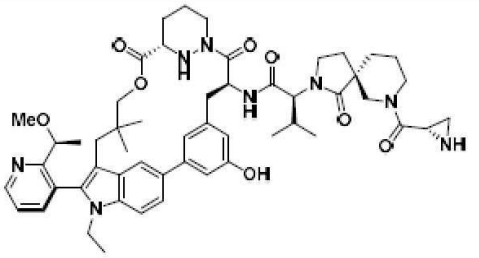
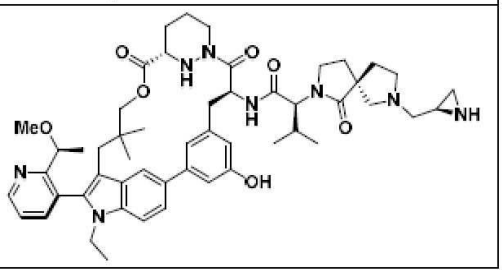
[0572]

Ex#	구조
182	
183	
184	
185	

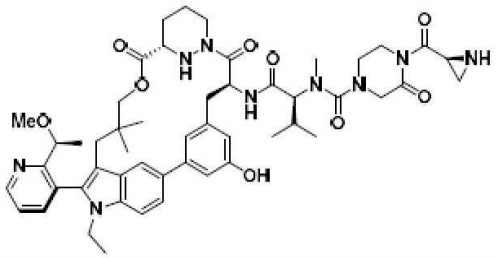
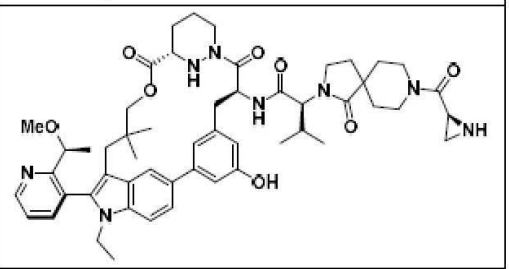
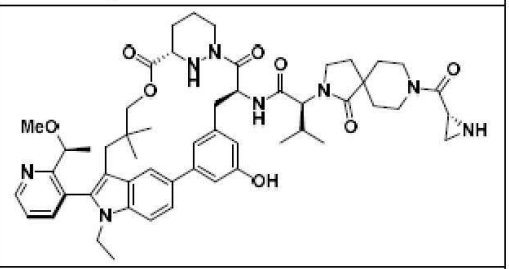
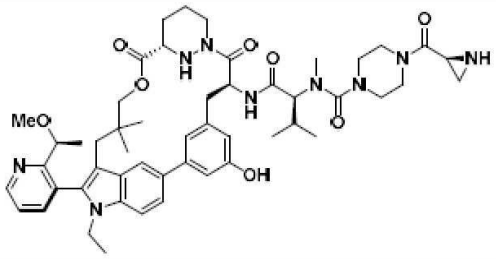
[0573]

Ex#	구조
186	
187	
188	
189	

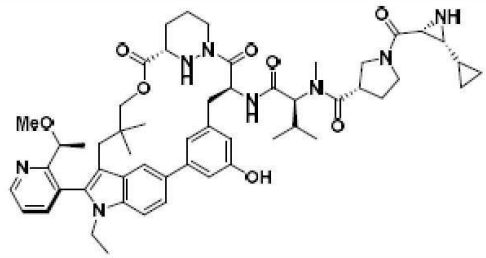
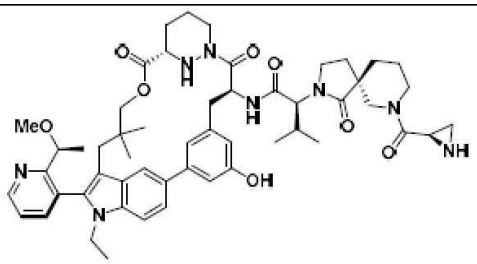
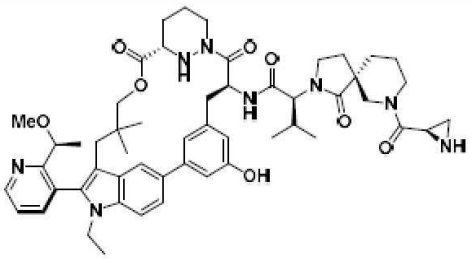
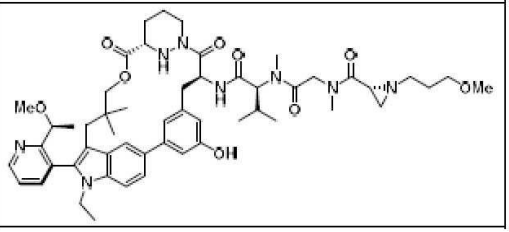
[0574]

Ex#	구조
190	
191	
192	
193	

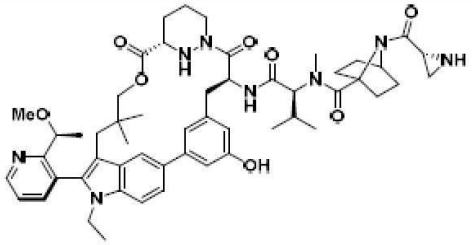
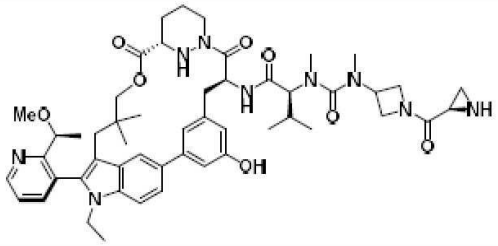
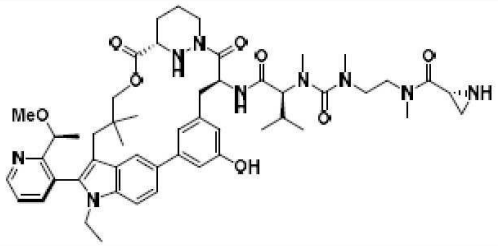
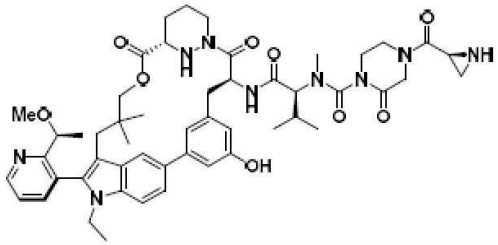
[0575]

Ex#	구조
194	
195	
196	
197	

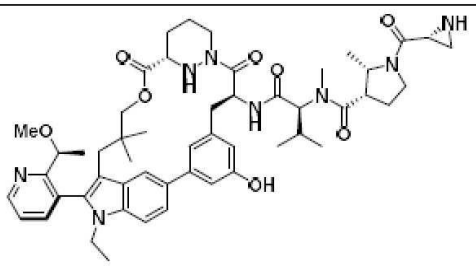
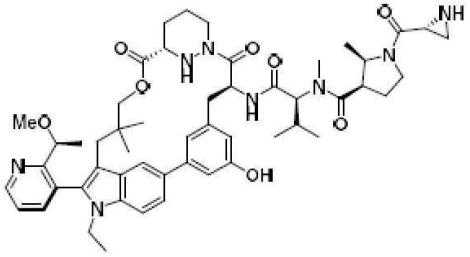
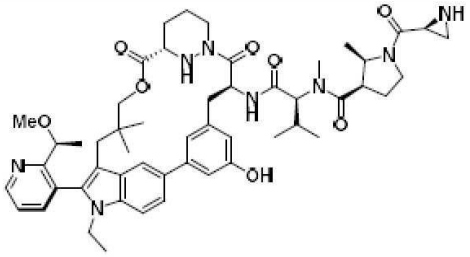
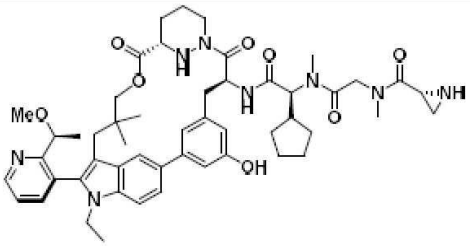
[0576]

Ex#	구조
198	
199	
200	
201	

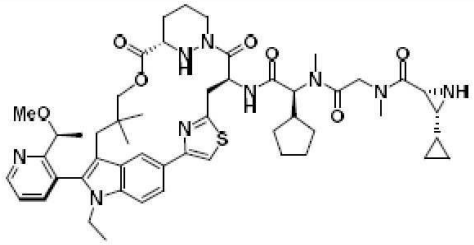
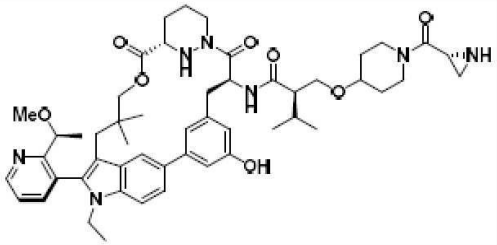
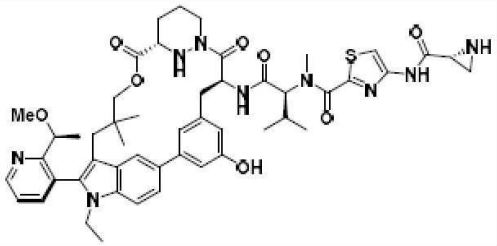
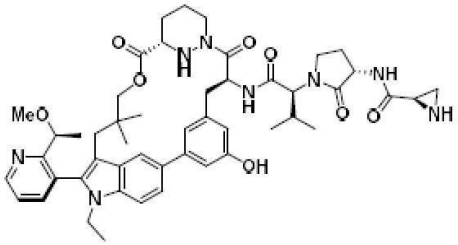
[0577]

Ex#	구조
202	
203	
204	
205	

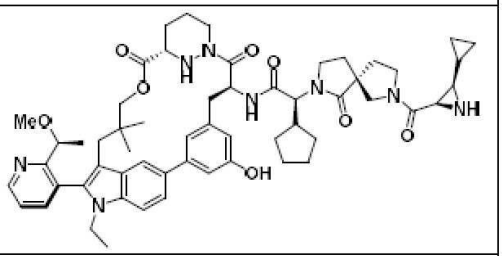
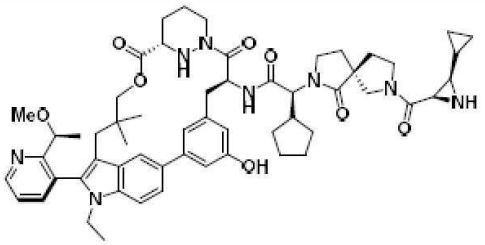
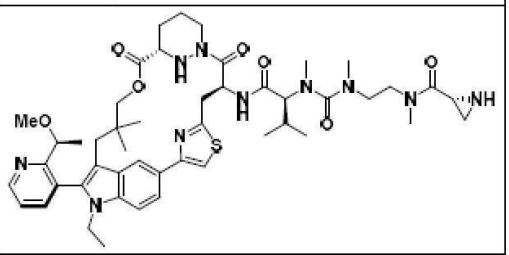
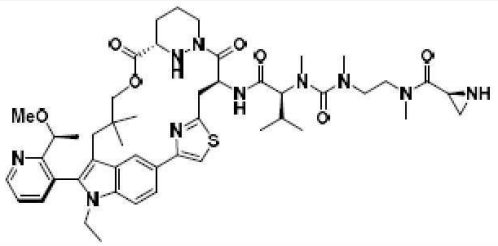
[0578]

Ex#	구조
206	
207	
208	
209	

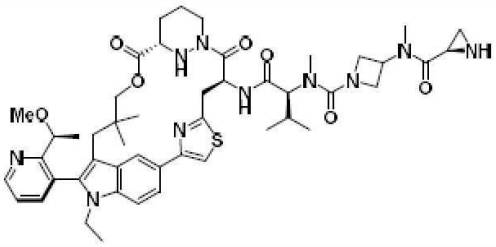
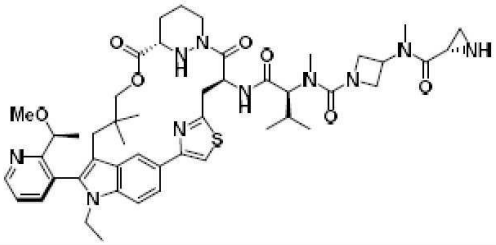
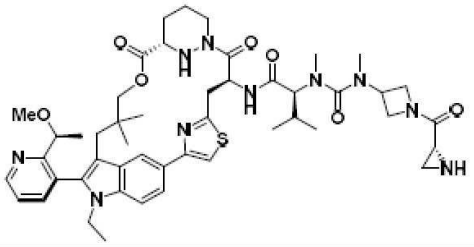
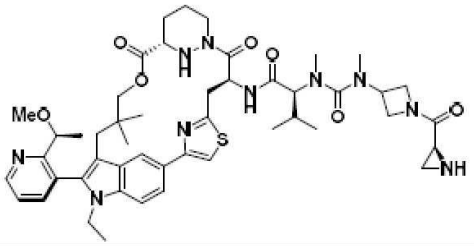
[0579]

Ex#	구조
210	
211	
212	
213	

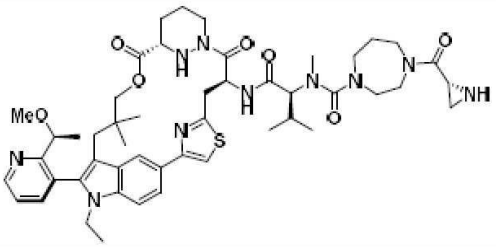
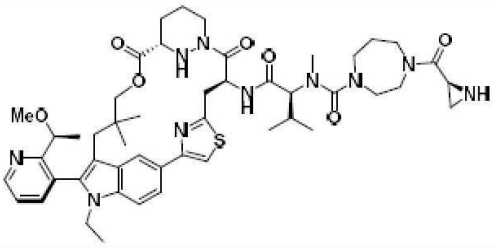
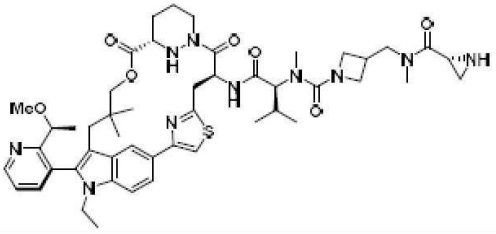
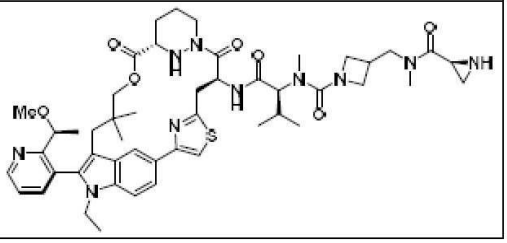
[0580]

Ex#	구조
214	
215	
216	
217	

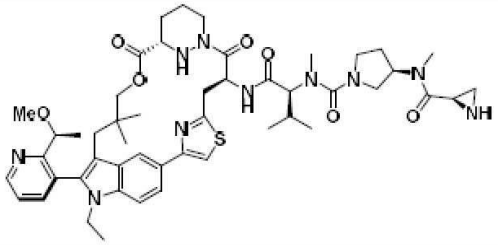
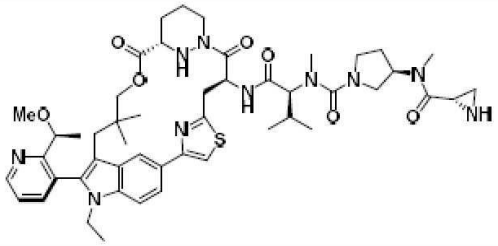
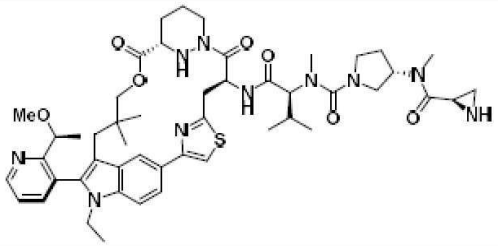
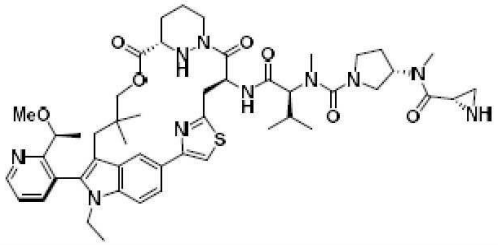
[0581]

Ex#	구조
218	
219	
220	
221	

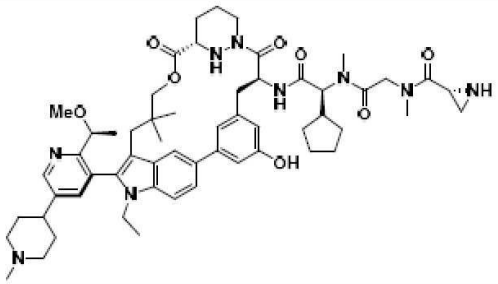
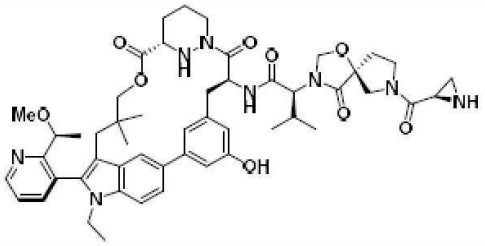
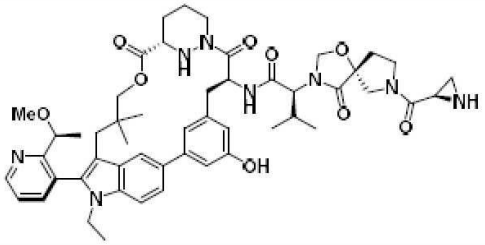
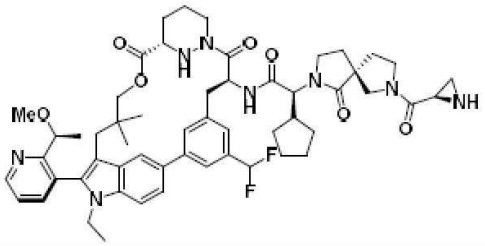
[0582]

Ex#	구조
222	
223	
224	
225	

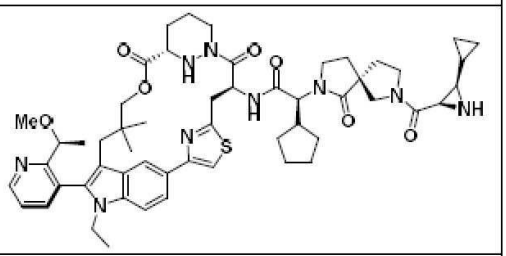
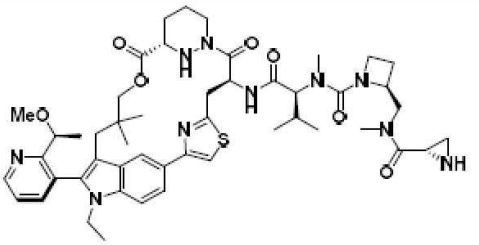
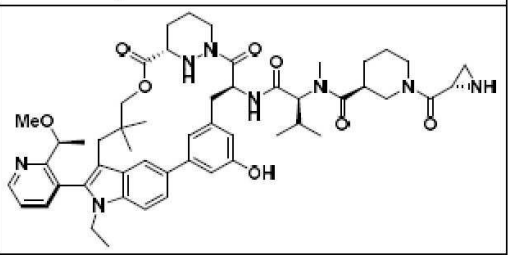
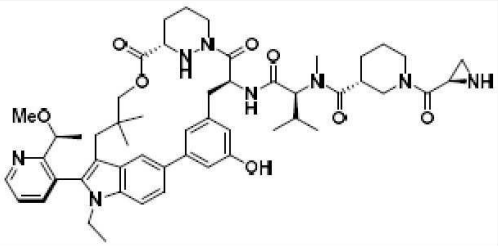
[0583]

Ex#	구조
226	
227	
228	
229	

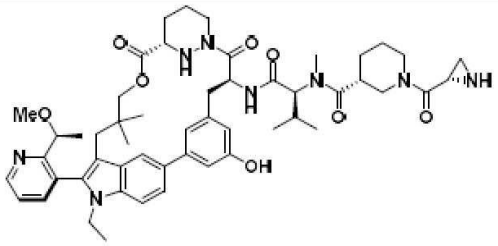
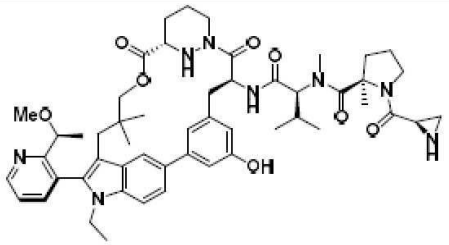
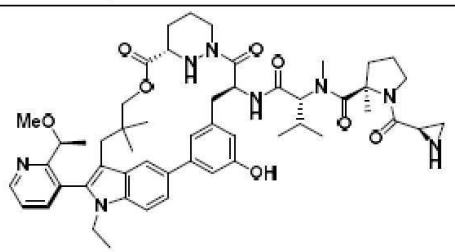
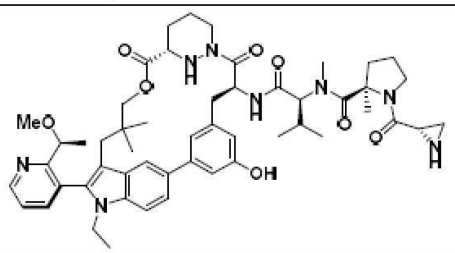
[0584]

Ex#	구조
230	
231	
232	
233	

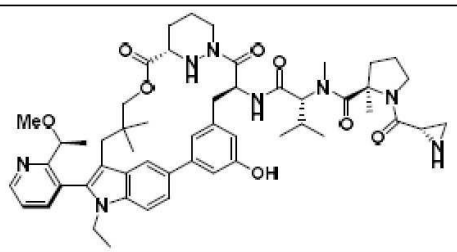
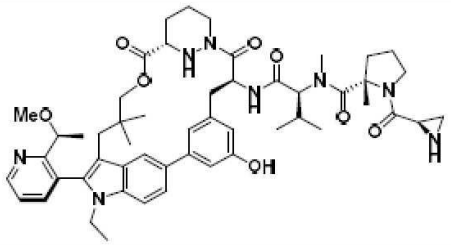
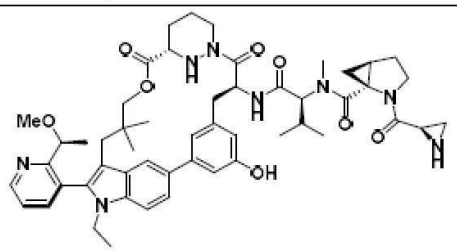
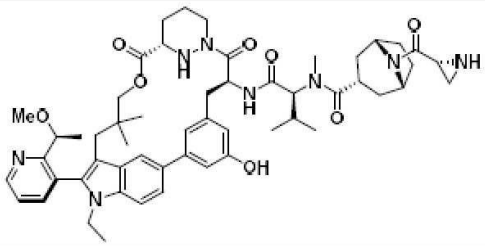
[0585]

Ex#	구조
234	
235	
236	
237	

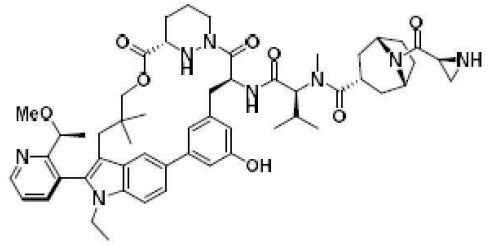
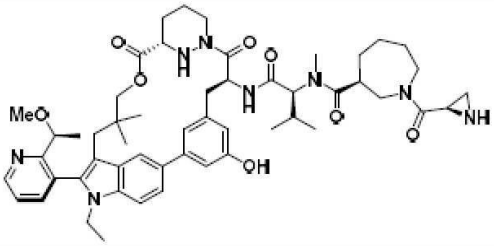
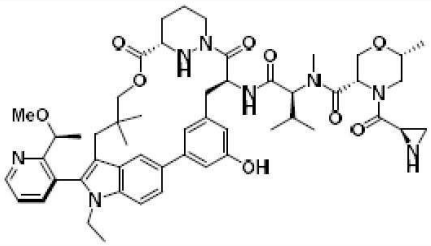
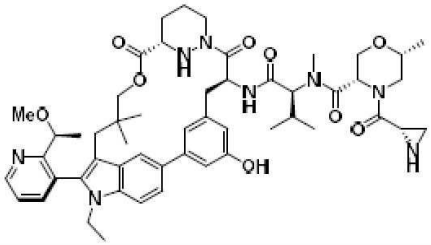
[0586]

Ex#	구조
238	
239	
240	
241	

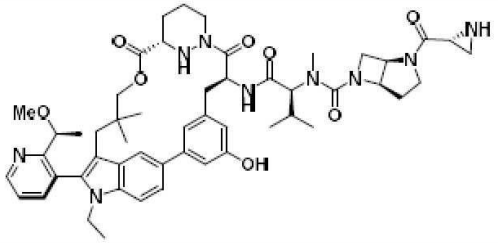
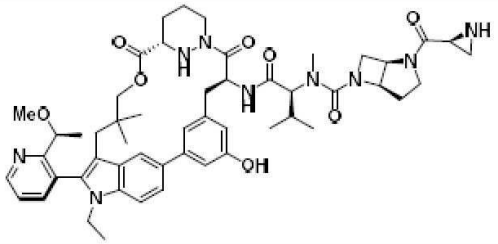
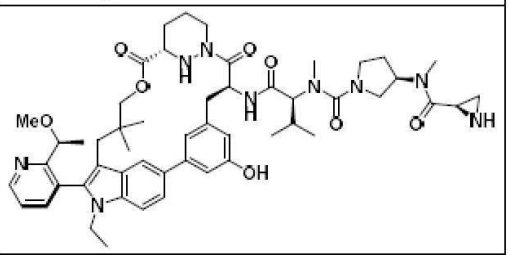
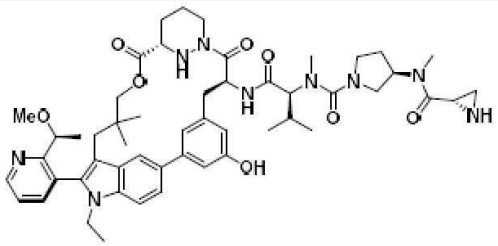
[0587]

Ex#	구조
242	
243	
244	
245	

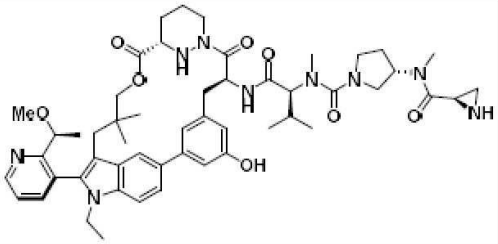
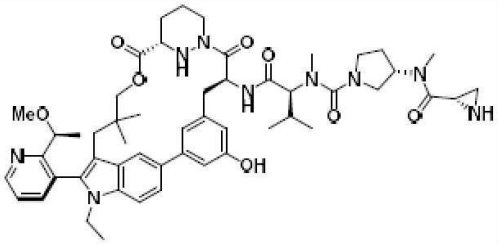
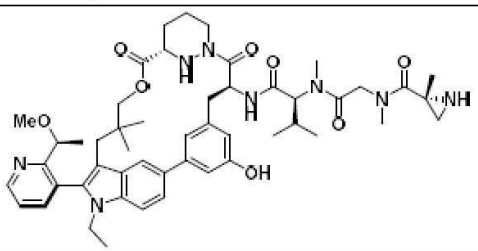
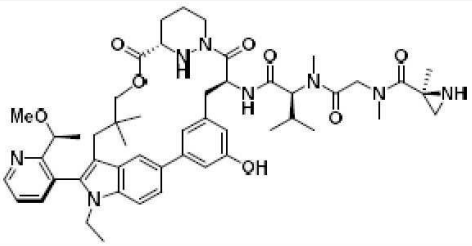
[0588]

Ex#	구조
246	
247	
248	
249	

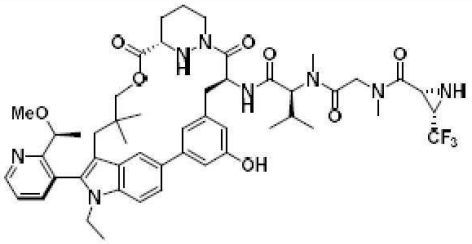
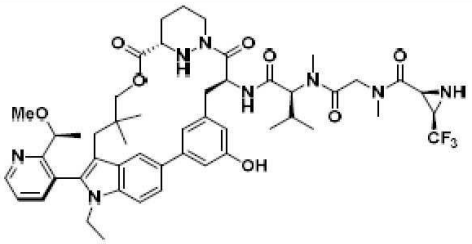
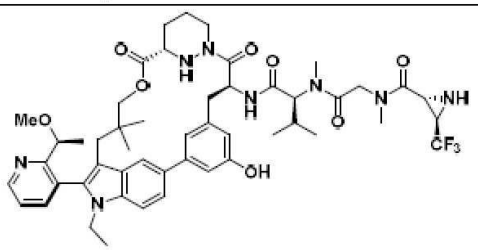
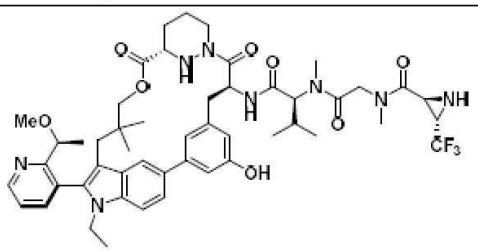
[0589]

Ex#	구조
250	
251	
252	
253	

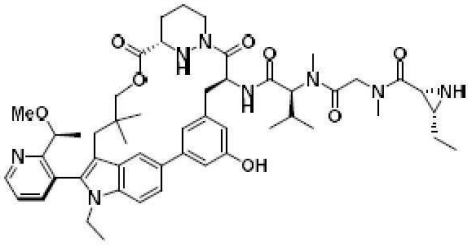
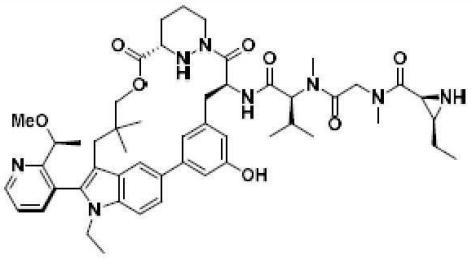
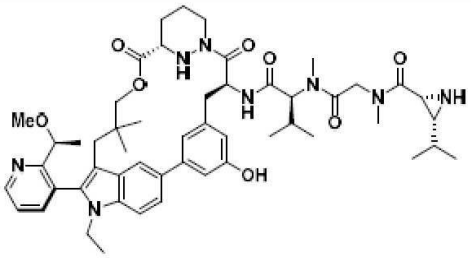
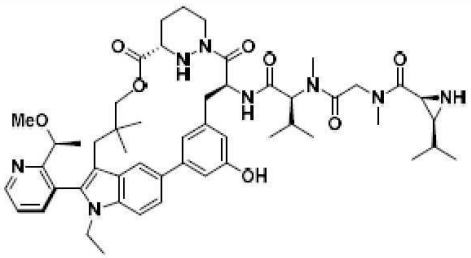
[0590]

Ex#	구조
254	
255	
256	
257	

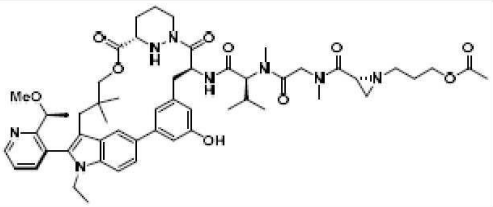
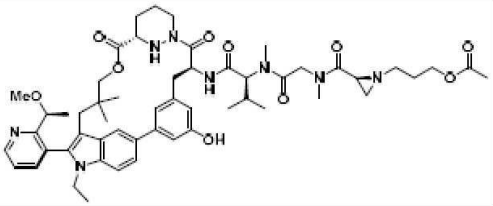
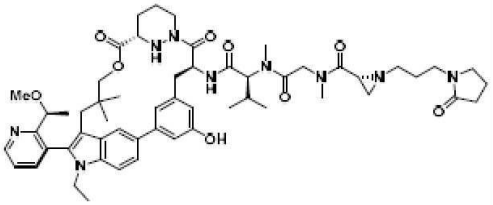
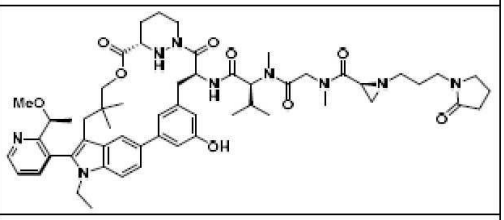
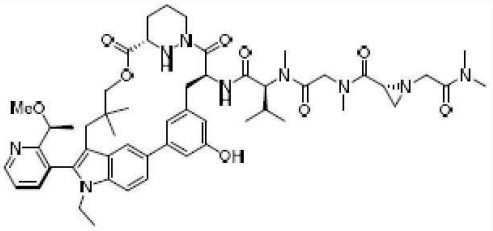
[0591]

Ex#	구조
258*	
259*	
260*	
261*	

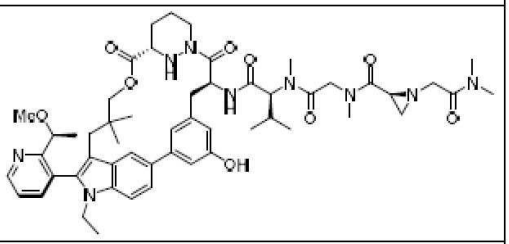
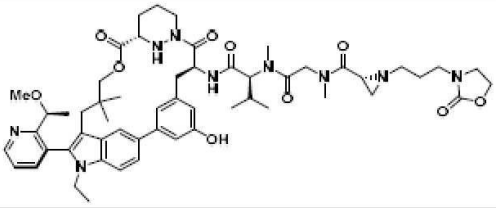
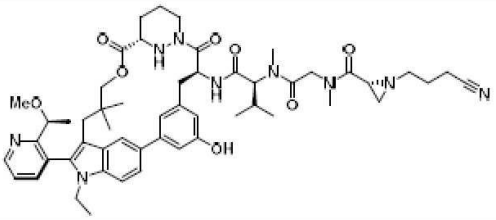
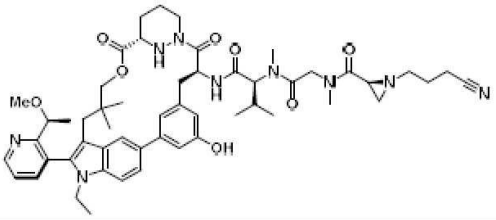
[0592]

Ex#	구조
262	
263	
264	
265	

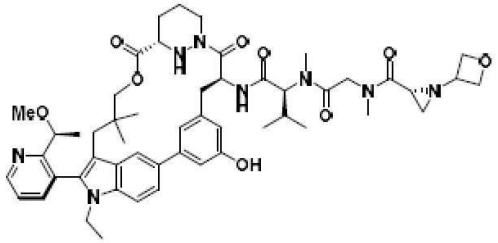
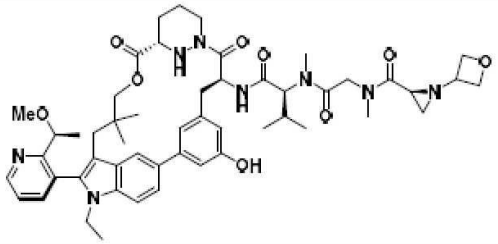
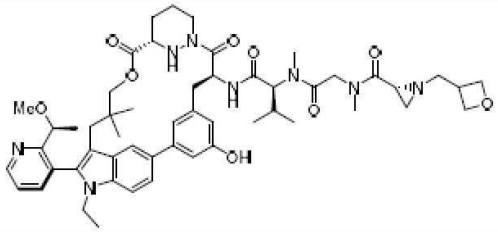
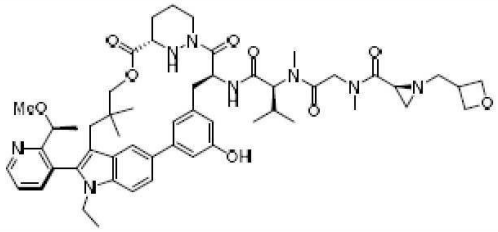
[0593]

Ex#	구조
266	
267	
268	
269	
270	

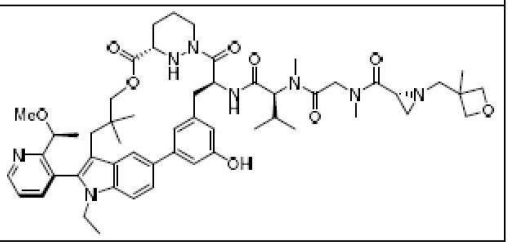
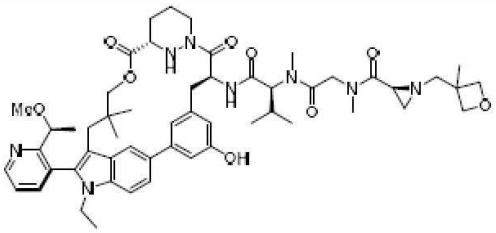
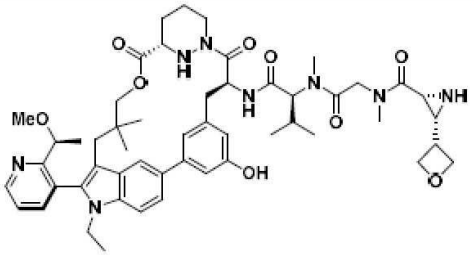
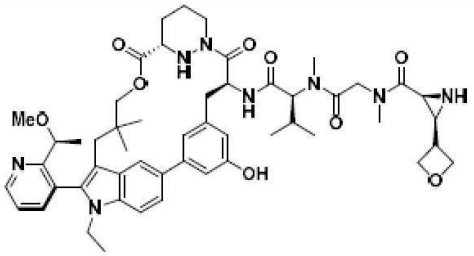
[0594]

Ex#	구조
271	
272	
273	
274	

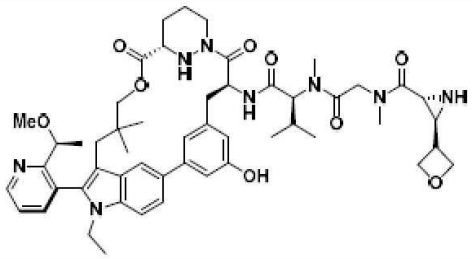
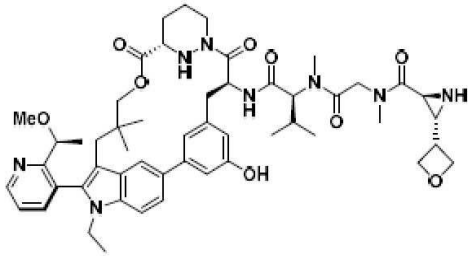
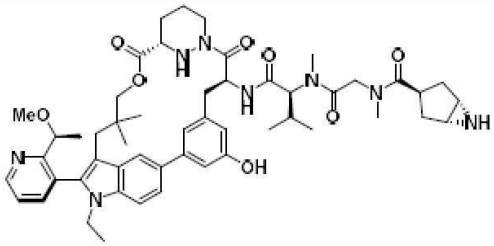
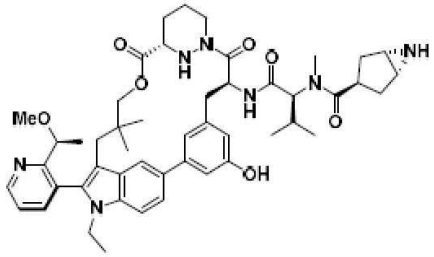
[0595]

Ex#	구조
275	
276	
277	
278	

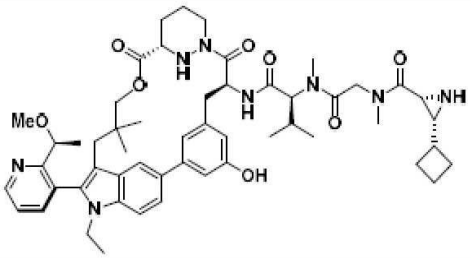
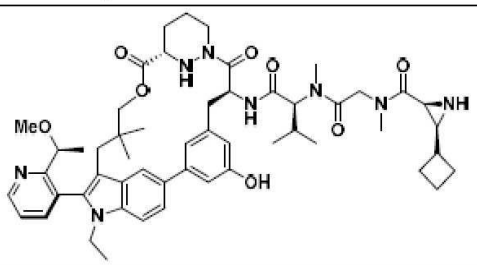
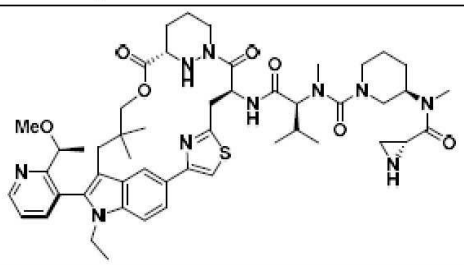
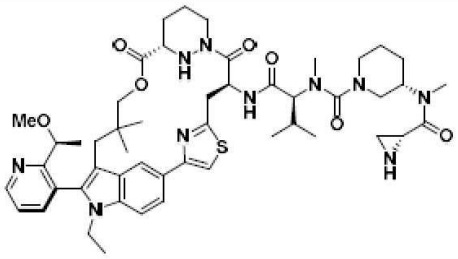
[0596]

Ex#	구조
279	
280	
281*	
282*	

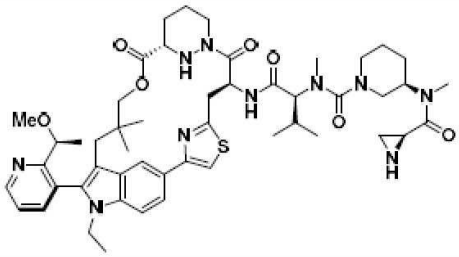
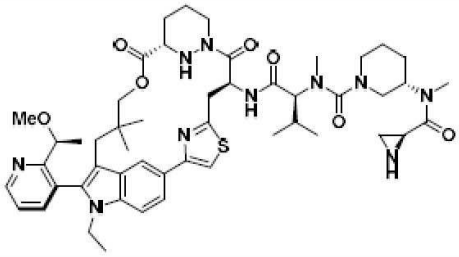
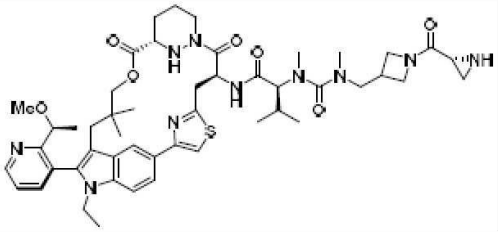
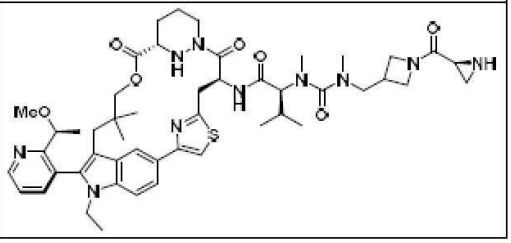
[0597]

Ex#	구조
283*	
284*	
285	
286	

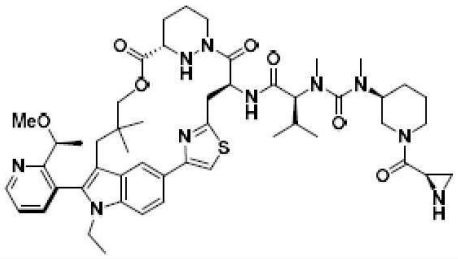
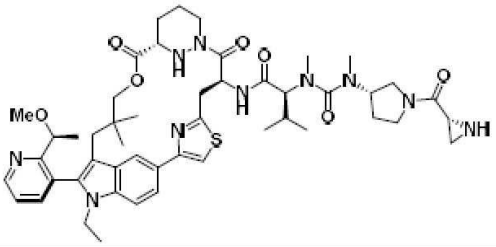
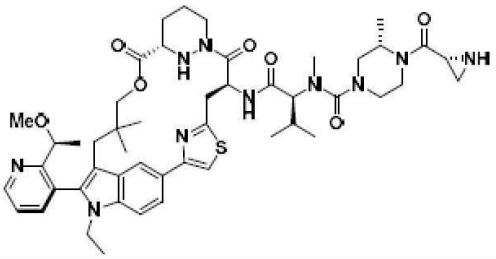
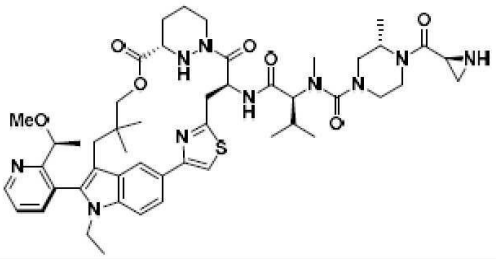
[0598]

Ex#	구조
287	
288	
289	
290	

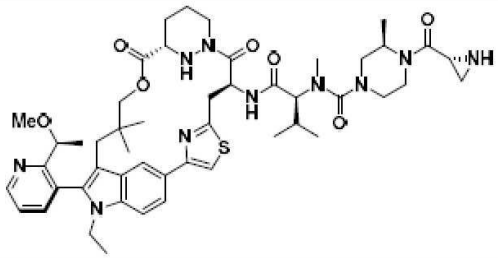
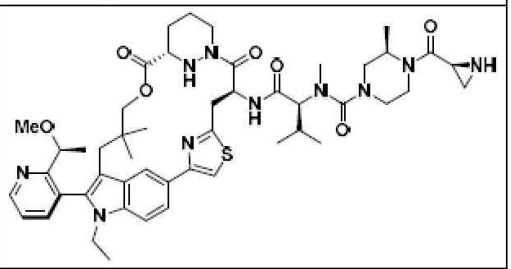
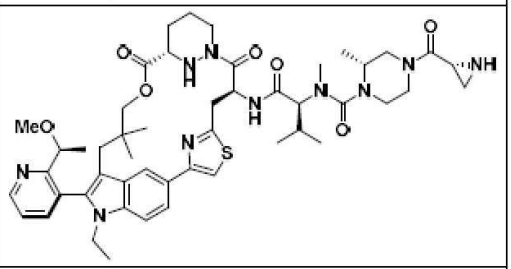
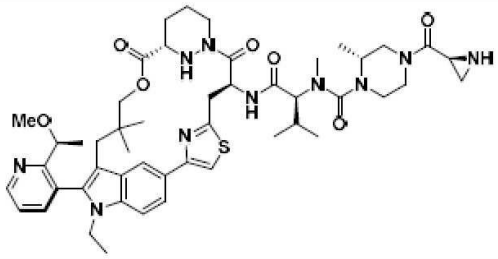
[0599]

Ex#	구조
291	
292	
293	
294	

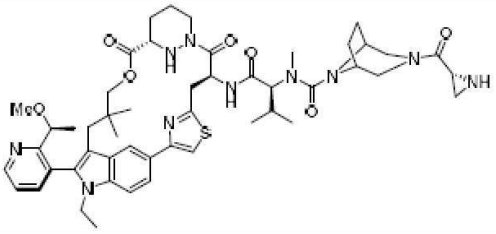
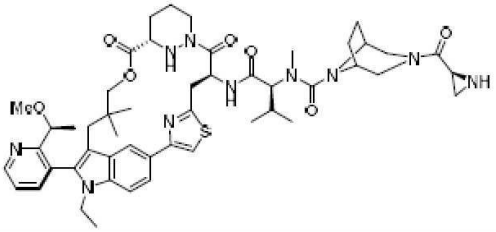
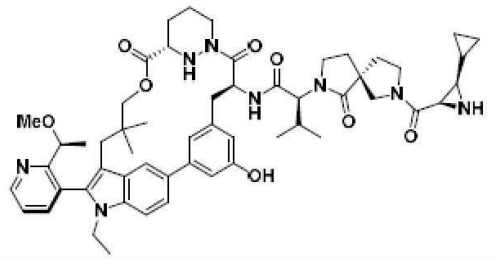
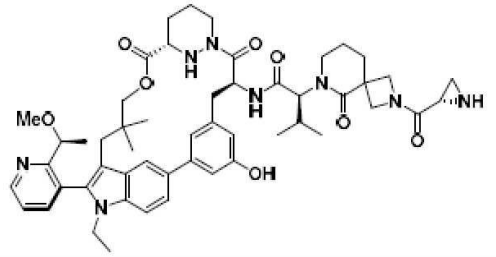
[0600]

Ex#	구조
295	
296	
297	
298	

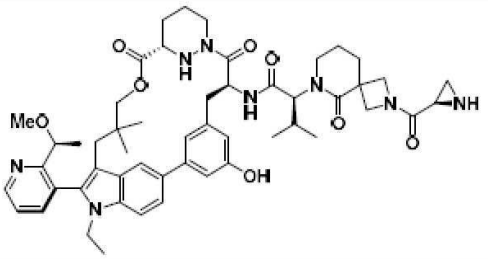
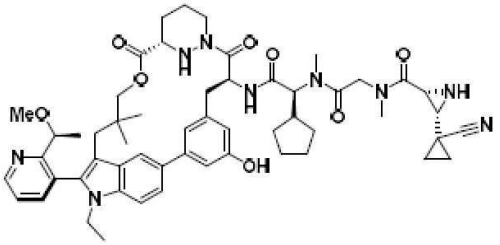
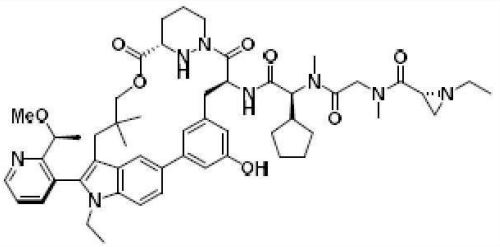
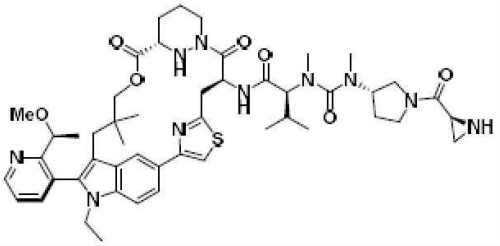
[0601]

Ex#	구조
299	
300	
301	
302	

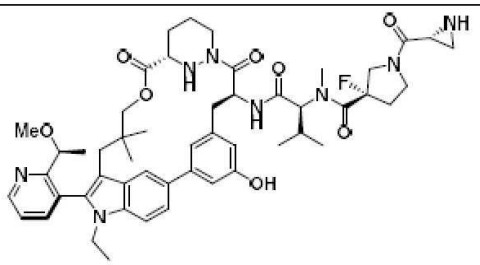
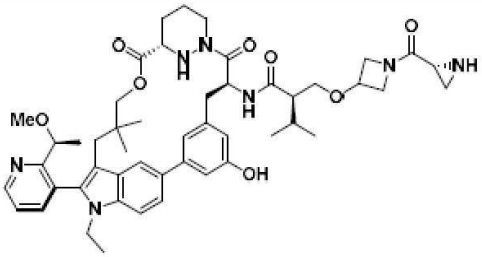
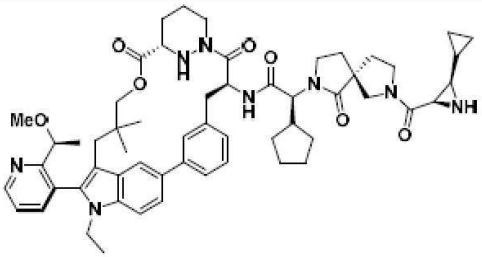
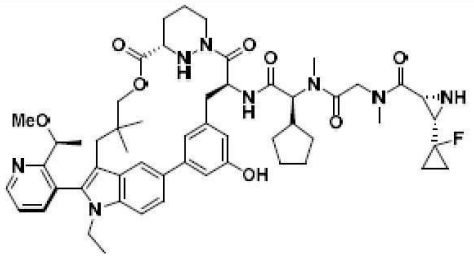
[0602]

Ex#	구조
303	
304	
305	
306	

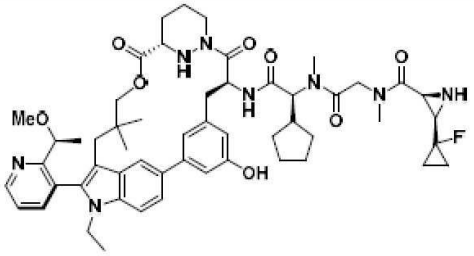
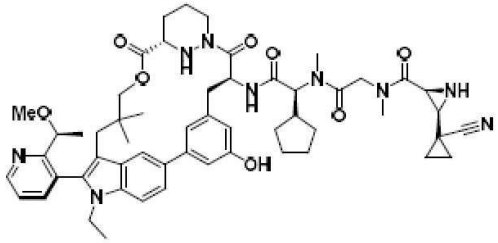
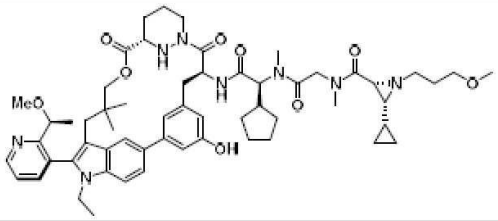
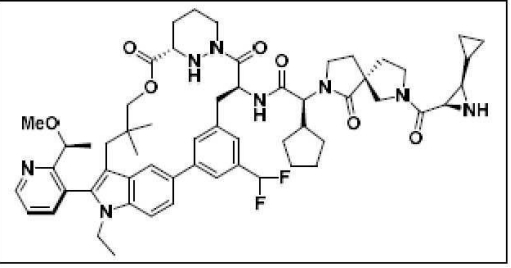
[0603]

Ex#	구조
307	
308*	
309	
310	

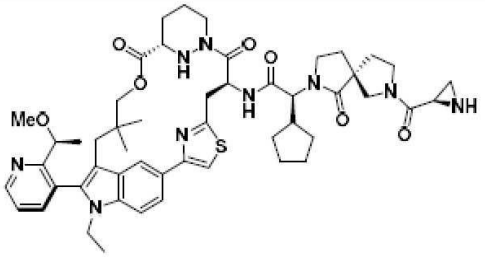
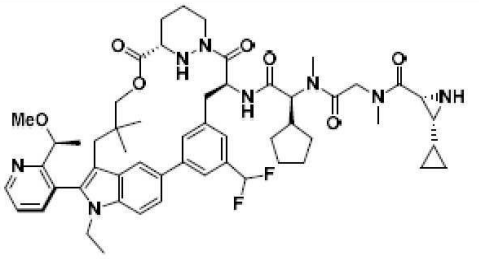
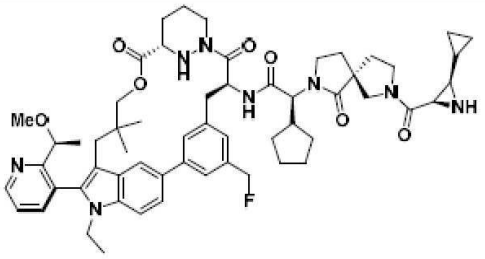
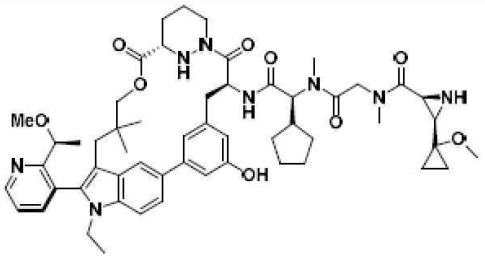
[0604]

Ex#	구조
311	
312	
313	
314*	

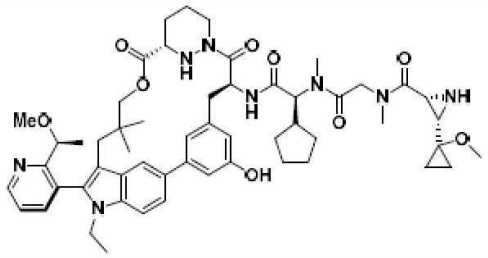
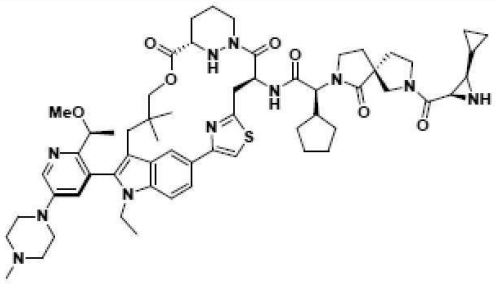
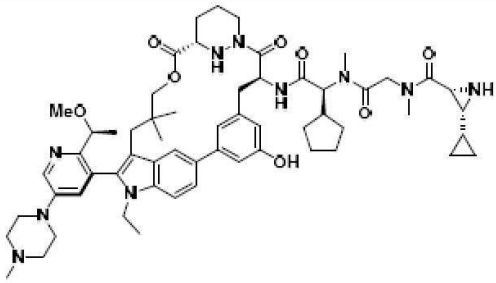
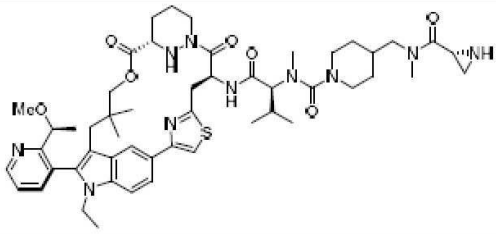
[0605]

Ex#	구조
315*	
316*	
317	
318	

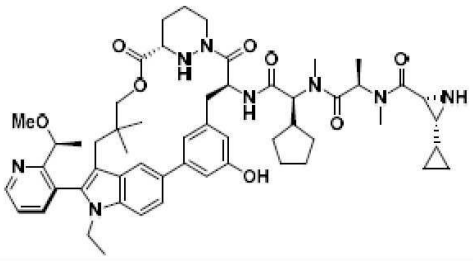
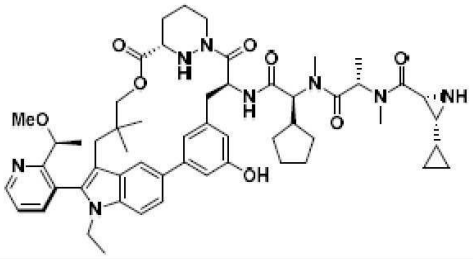
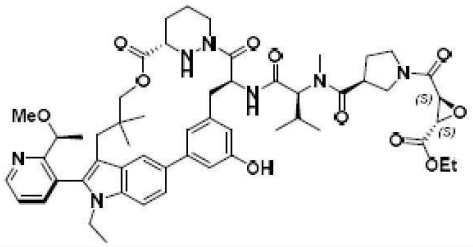
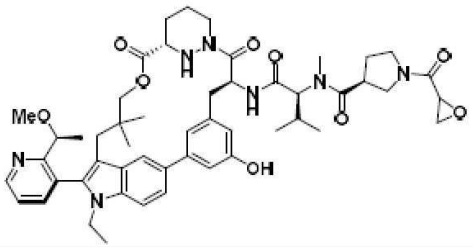
[0606]

Ex#	구조
319	
320	
321	
322*	

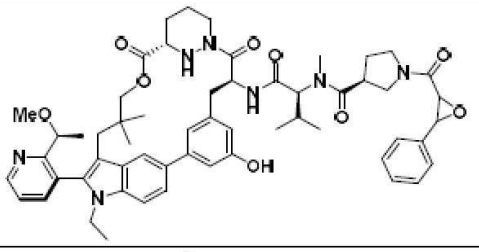
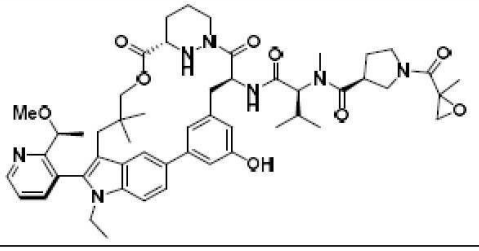
[0607]

Ex#	구조
323*	
324	
325	
326	

[0608]

Ex#	구조
327	
328	
329	
330	

[0609]

Ex#	구조
331	
332	

[0610] * 아지리딘 탄소의 입체화학은 추정된다.

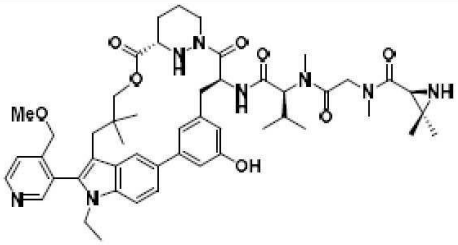
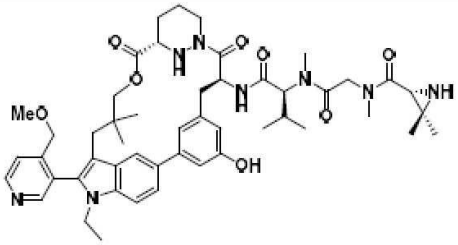
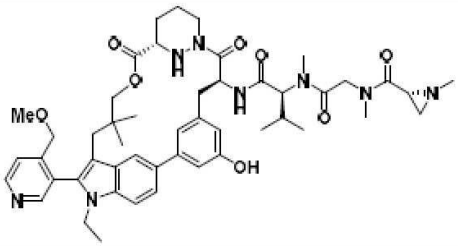
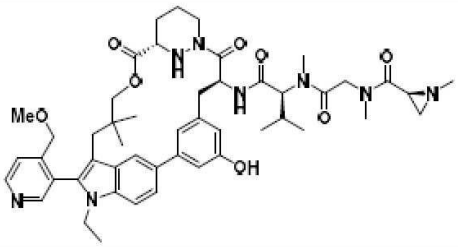
[0611] 일부 화합물은 결합이 평평하거나 쐐기 모양으로 표시되는 것을 유의한다. 일부 사례에서, 입체이성질체의 상대 입체화학이 결정되었고; 일부 사례에서, 절대 입체화학이 결정되었다. 일부 사례에서, 단일 예시 번호는 입체이성질체의 혼합물에 상응한다. 전술한 표의 화합물의 모든 입체이성질체가 본 발명에 의해 고려된다. 특정한 구

현예에서, 상기 표의 화합물의 회전장애이성질체가 고려된다.

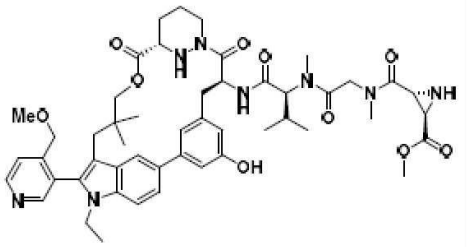
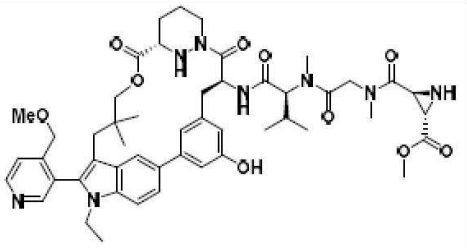
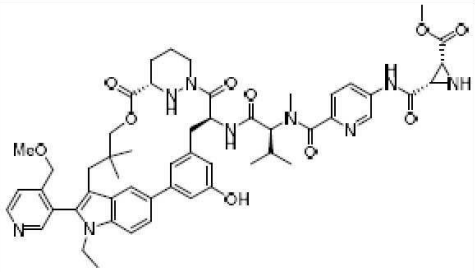
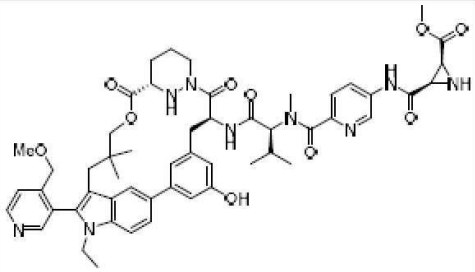
[0612] 일부 구현예에서, 표 2의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 표 2, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 회전장애이성질체로부터 선택된다.

표 2: 본 발명의 특정 화합물

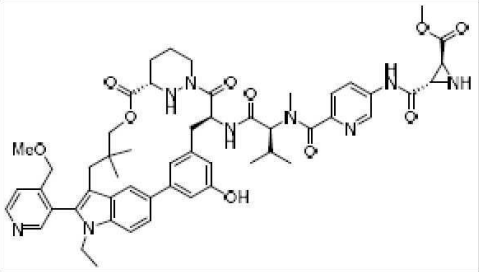
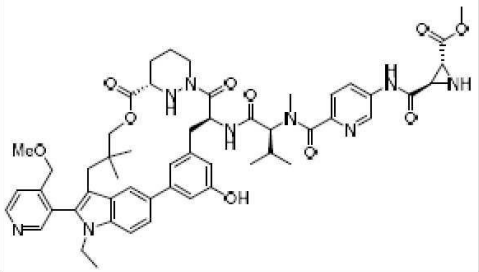
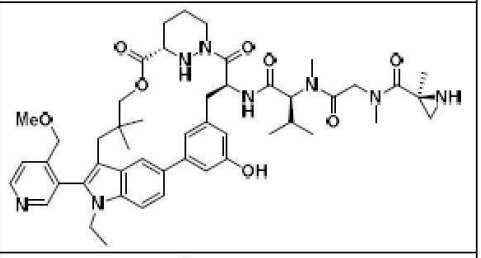
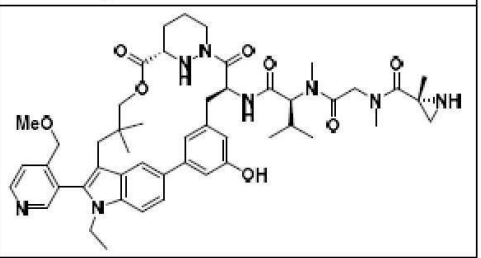
[0613]

Ex#	구조
B5	
B6	
B8	
B9	

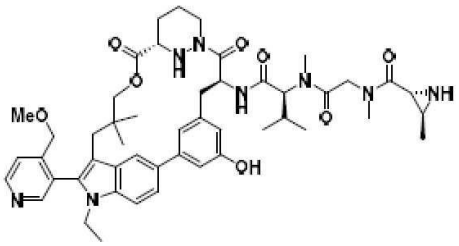
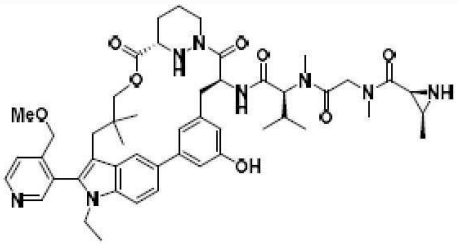
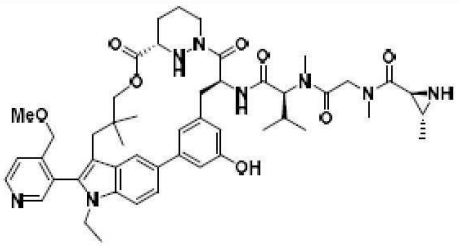
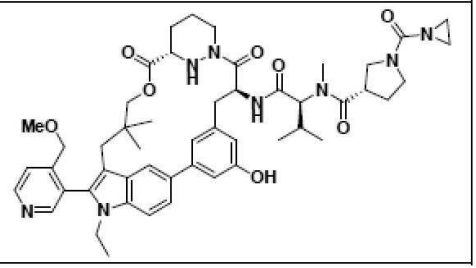
[0614]

Ex#	구조
B16	
B19	
B29	
B30	

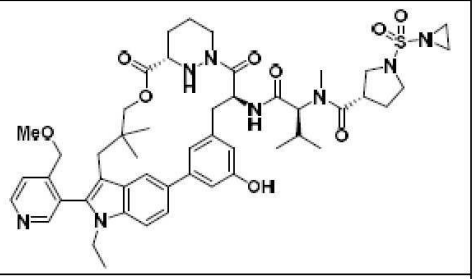
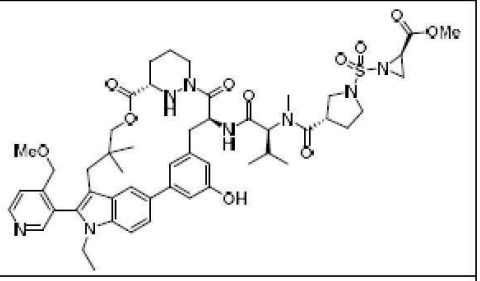
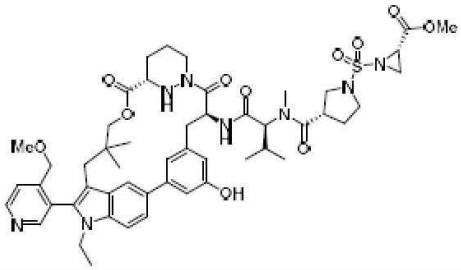
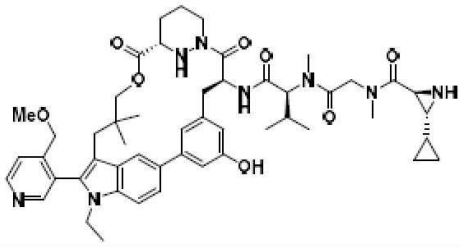
[0615]

Ex#	구조
B31	
B32	
B35	
B36	

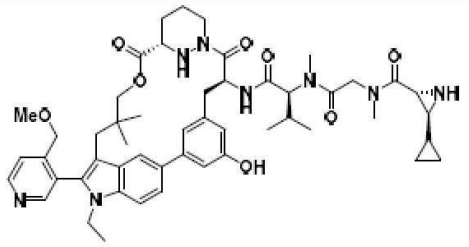
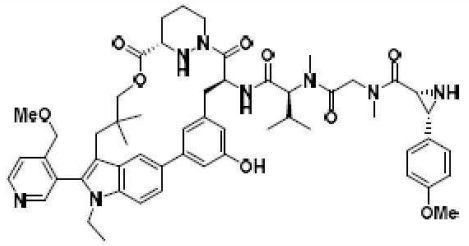
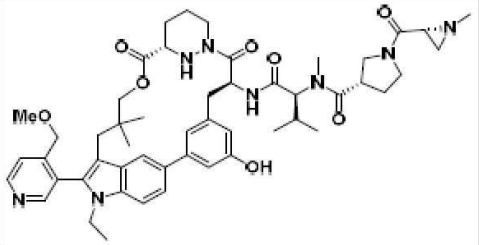
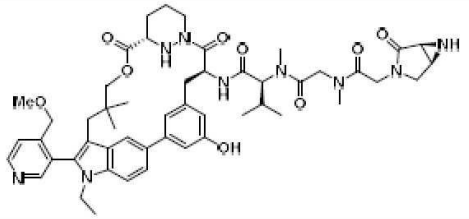
[0616]

Ex#	구조
B37	
B38	
B40	
B41	

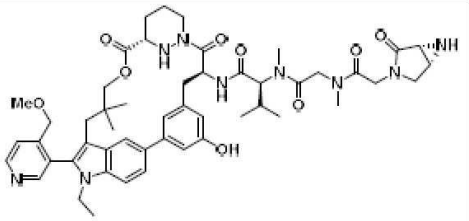
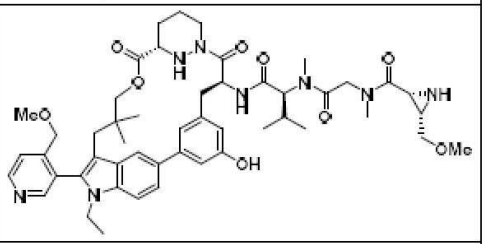
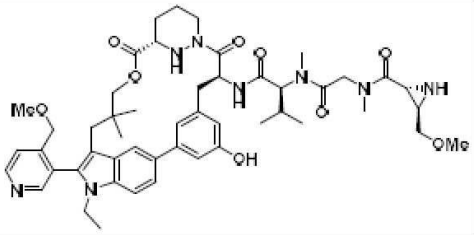
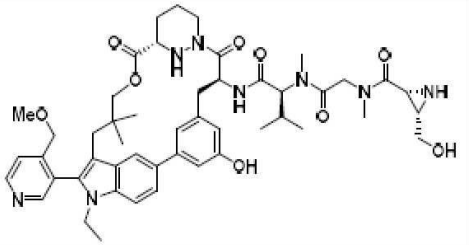
[0617]

Ex#	구조
B42	
B43	
B44	
B46	

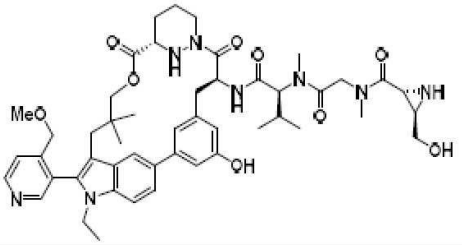
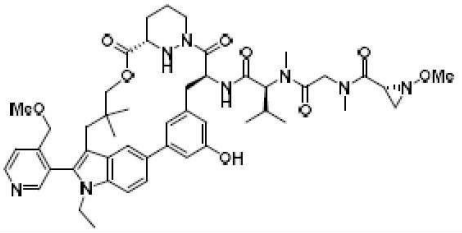
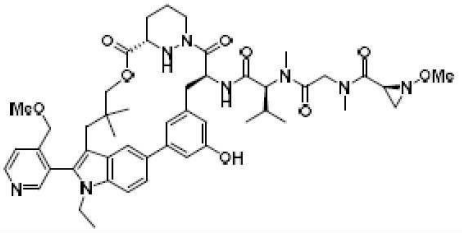
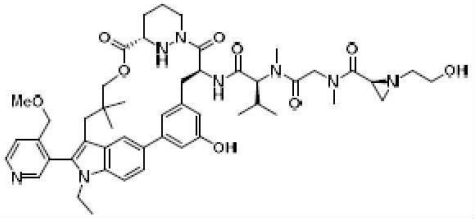
[0618]

Ex#	구조
B48	
B51	
B53	
B54	

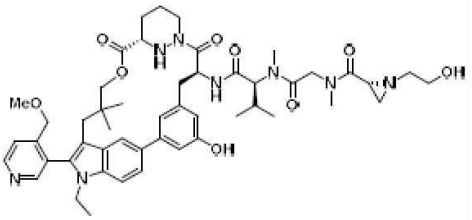
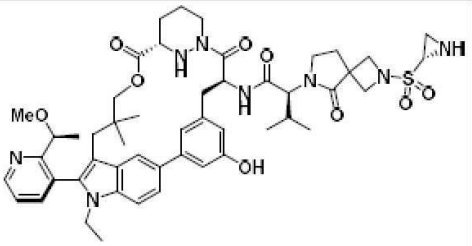
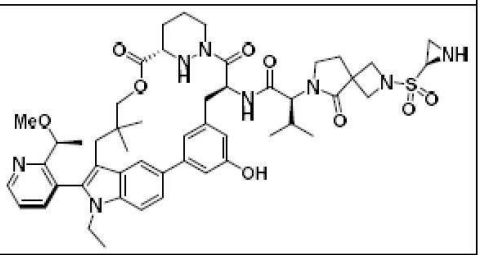
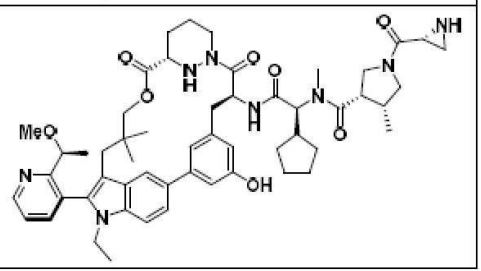
[0619]

Ex#	구조
B55	
B56	
B57	
B58	

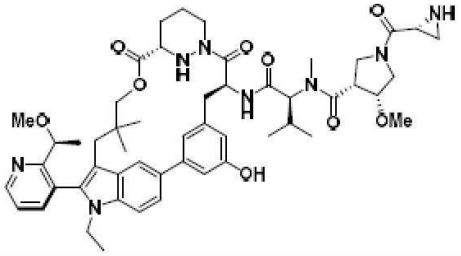
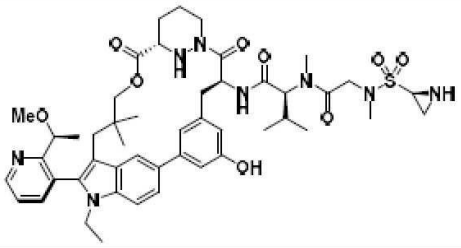
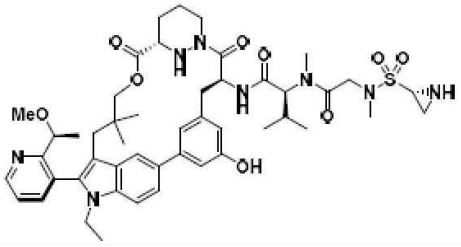
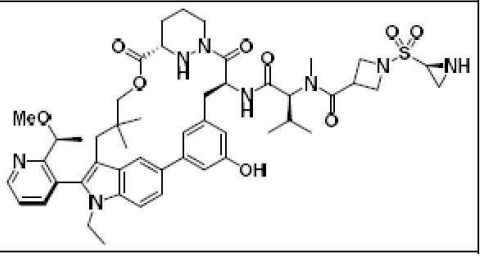
[0620]

Ex#	구조
B59	
B60	
B61	
B62	

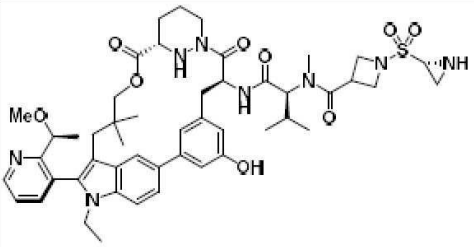
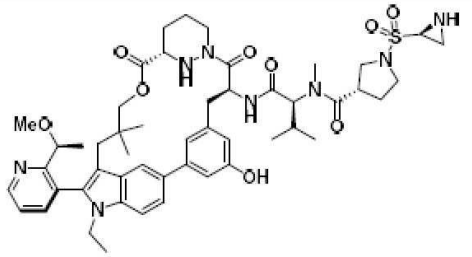
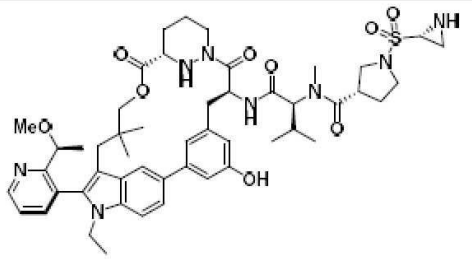
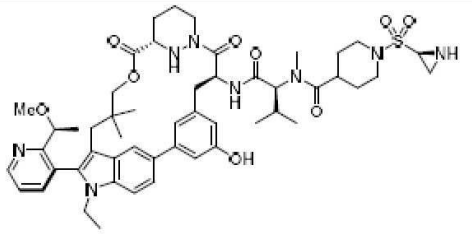
[0621]

Ex#	구조
B63	
B73	
B74	
B76	

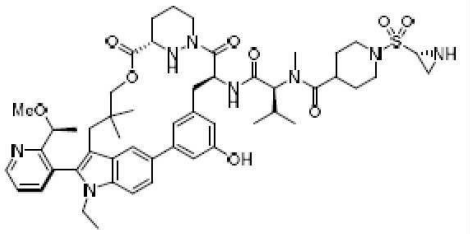
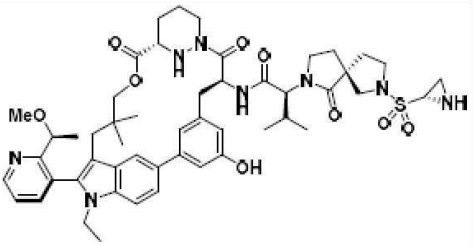
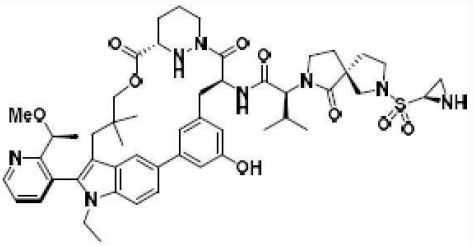
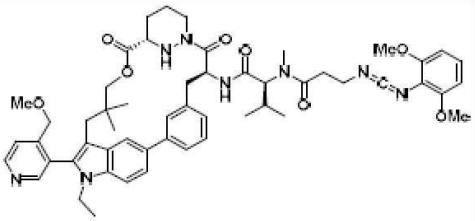
[0622]

Ex#	구조
B78	
B79	
B80	
B83	

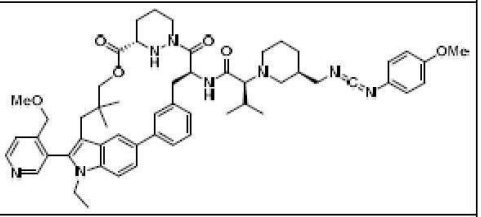
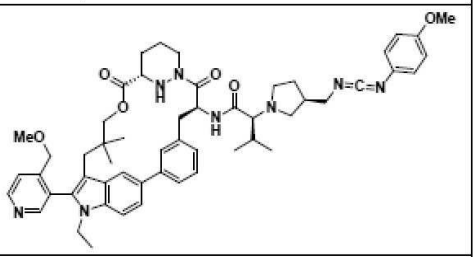
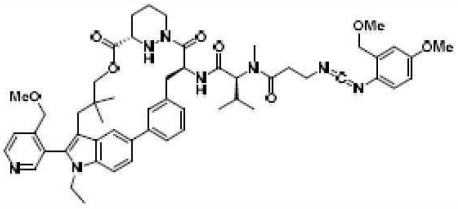
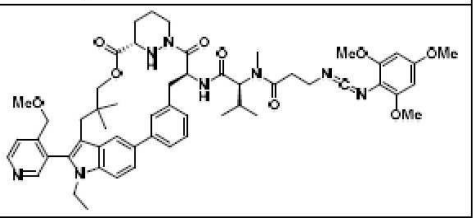
[0623]

Ex#	구조
B84	
B87	
B88	
B91	

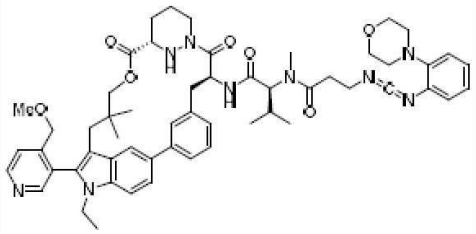
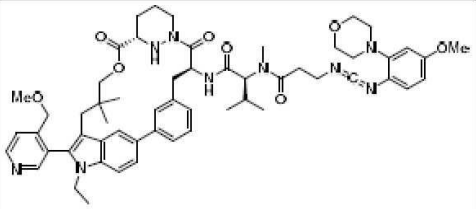
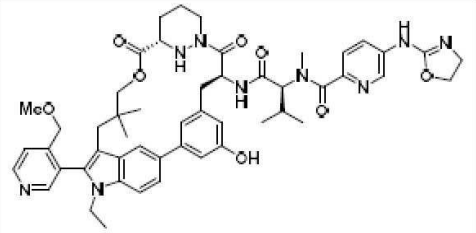
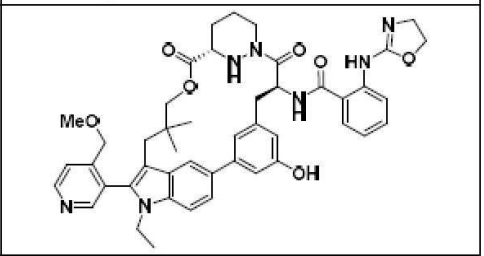
[0624]

Ex#	구조
B92	
B97	
B98	
B101	

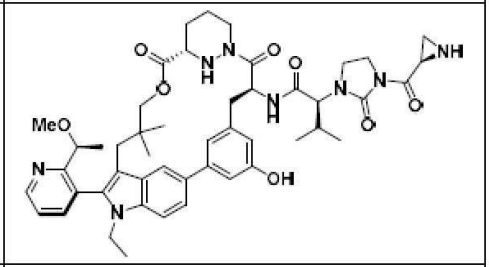
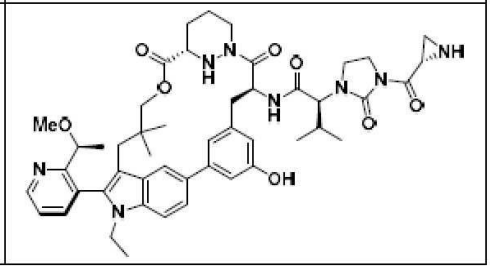
[0625]

Ex#	구조
B108	
B109	
B113	
B116	

[0626]

Ex#	구조
B117	
B118	
B119	
B120	

[0627]

Ex#	구조
B122	
B123	

[0628] 일부 화합물은 결합이 평평하거나 쐐기 모양으로 표시되는 것을 유의한다. 일부 사례에서, 입체이성질체의 상대 입체화학이 결정되었고; 일부 사례에서, 절대 입체화학이 결정되었다. 전술한 표의 화합물의 모든 입체이성질체가 본 발명에 의해 고려된다. 특정한 구현예에서, 상기 표의 화합물의 회전장애이성질체가 고려된다.

[0629] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 예컨대 필요로 하는 세포에 또는 대상체에 투여에 관하여 전구약물이거나 상기로서 작용한다.

[0630] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적

조성물이 또한 제공된다.

[0631] 화학식 IV의 구조를 포함하는 접합체, 또는 이의 염이 추가로 제공된다:

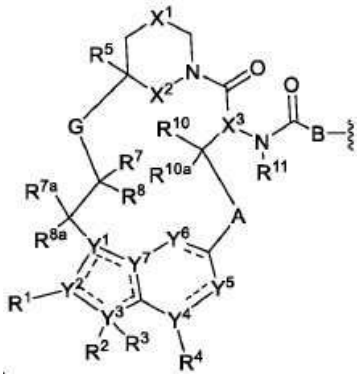
[0632] M-L-P

[0633] 화학식 IV

[0634] 식중 L은 링커이고;

[0635] P는 1가 유기 모이어티이고;

[0636] M은 화학식 Va의 구조를 갖는다:



[0637]

[0638] 화학식 Va

[0639] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0640] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0641] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0642] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, C가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-CH(R^{6})-$, C가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-CH(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0643] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0644] X^2는 O 또는 NH이고;

[0645] X^3은 N 또는 CH이고;

[0646] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0647] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0648] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0649] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0650] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0651] Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[0652] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[0653] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

[0654] R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0655] R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0656] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0657] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0658] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0659] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0660] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0661] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0662] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0663] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[0664] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0665] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0666] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[0667] R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0668] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0669] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0670] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[0671] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0672] 일부 구현예에서, 접합체는 화학식 IV의 구조를 갖는다:

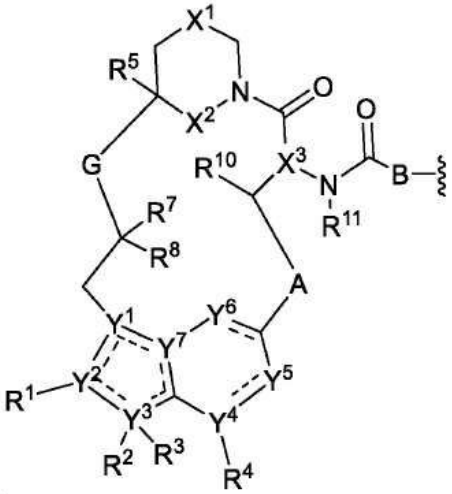
[0673] M-L-P

[0674] 화학식 IV

[0675] 식중 L은 링커이고;

[0676] P는 1가 유기 모이어티이고;

[0677] M은 화학식 Vb의 구조를 갖는다:

[0678] 

[0679] 화학식 Vb

[0680] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0681] A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0682] B는 탄소가 -N(R^{11})C(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^{9})-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0683] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 -C(R^7R^8)-에 결합되는 -C(O)O-**C**H(R^6)-, **C**가 -C(R^7R^8)-에 결합되는 -C(O)NH-**C**H(R^6)-, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0684] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0685] X^2는 O 또는 NH이고;

[0686] X^3은 N 또는 CH이고;

[0687] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0688] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R', 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고;

[0689] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0690] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0691] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0692] Y^5 및 Y^6은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

[0693] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0694] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0695] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0696] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0697] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0698] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0699] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0700] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0701] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 C=C$R^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0702] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0703] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0704] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또

는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0705] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0706] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0707] 일부 구현예에서, 접합체는 화학식 IV의 구조를 갖는다:

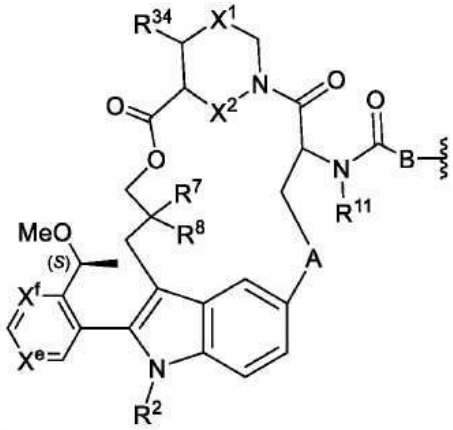
[0708] M-L-P

[0709] 화학식 IV

[0710] 식중 L은 링커이고;

[0711] P는 1가 유기 모이어티이고;

[0712] M은 화학식 Vc의 구조를 갖는다:

[0713] 

[0714] 화학식 Vc

[0715] 식중 A는 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌 (예를 들면, 페닐 또는 페놀), 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0716] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0717] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[0718] X^2는 O 또는 NH이고;

[0719] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0720] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[0721] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0722] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이고;

[0723] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

[0724] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

[0725] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

[0726] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0727] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0728] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0729] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^e는 N이고 X^f는 CH이다. 일부 구현예에서, X^e는 CH이고 X^f는 N이다.

[0730] 일부 구현예에서, 접합체는 화학식 IV의 구조를 갖는다:

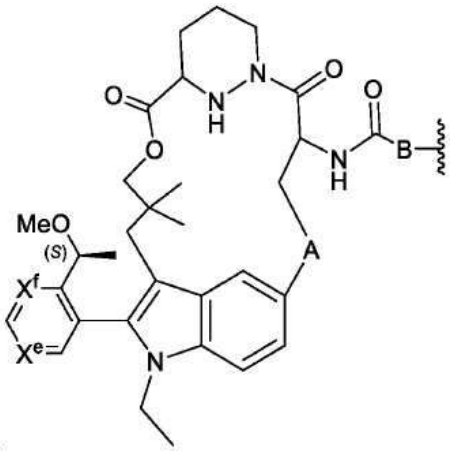
[0731] M-L-P

[0732] 화학식 IV

[0733] 식중 L은 링커이고;

[0734] P는 1가 유기 모이어티이고;

[0735] M은 화학식 Vd의 구조를 갖는다:



[0736]

[0737] 화학식 Vd

[0738] 식중 A 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌 (예를 들면, 페닐 또는 페놀), 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌;

[0739] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^9)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0740] L은 부재이거나 링커이고;

[0741] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0742] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0743] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이다.

[0744] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^e는 N이고 X^f는 CH이다. 일부 구현예에서, X^e는 CH이고 X^f는 N이다.

[0745] 본 발명의 접합체의 일부 구현예에서, 링커는 화학식 II의 구조를 갖는다:

[0746] $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-(D^1)-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$

[0747] 화학식 II

[0748] 식중 A^1은 링커와 B 사이의 결합이고; A^2는 P와 링커 사이의 결합이고; B^1, B^2, B^3, 및 B^4는 각각, 독립적으로, 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_3 헤테로알킬렌, O, S, 및 NR^N으로부터 선택되고; R^N은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_7 헤테로알킬이고; C^1 및 C^2는 각각, 독립적으로, 카르보닐, 티오카르보닐, 술포닐, 또는 포스포릴로부터 선택되고; f, g, h, i, j, 및 k는 각각, 독립적으로, 0 또는 1이고; D^1은 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐렌, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 폴리에틸렌 글리콜렌, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬렌, 또는 $A^1-(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-$ 내지 $-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k-A^2$를 결합시키는 화학적 결합이다. 본 발명의 접합체의 일부 구현예에서, 링커는 1가 유기 모이어티의 아미노산 잔기의 카르복실 기에 결합을 통해서 1가 유기 모이어티에 결합된다.

[0749] 본 발명의 접합체의 일부 구현예에서, 1가 유기 모이어티는 단백질이다. 일부 구현예에서, 단백질은 Ras 단백질이다. 일부 구현예에서, Ras 단백질은 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D이다.

[0750] 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 암은, 예를 들어, 췌장암, 결장직장암, 비-소 세포 폐암, 급성 골수양 백혈병, 다발성 골수종, 갑상선 선암종, 골수이형성 증후군, 또는 편평 세포 폐 암종일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D를 포함한다. 기타 Ras 돌연변이는 본원에 기재된다.

[0751] 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질-관련된 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다.

[0752] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 예를 들어, Ras 단백질은 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D이다. 기타 Ras 단백질은 본원에 기재된다. 세포는 암 세포, 예컨대 췌장암 세포, 결장직장암 세포, 비-소 세포 폐암 세포, 급성 골수양 백혈병 세포, 다발성 골수종 세포, 갑상선 선암종 세포, 골수이형성 증후군 세포, 또는 편평 세포 폐 암종 세포일 수 있다. 기타 암 유형은 본원에 기재된다. 세포는 생체내 또는 시험관내일 수 있다.

[0753] 본 발명의 화합물에 관하여, 하나의 입체이성질체는 또 다른 입체이성질체보다 양호한 억제를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 하나의 회전장애이성질체가 억제를 나타낼 수 있고, 반면에 다른 하나의 회전장애이성질체는 거의 또는 전혀 억제를 나타낼 수 없다.

[0754] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 추가의 항-암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 항-암 요법은 EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제, HER2 억제제, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 추가의 항암 요법은 SHP2 억제제이다. 기타 추가의 항-암 요법은 본원에 기재된다.

[0755] **합성의 방법**

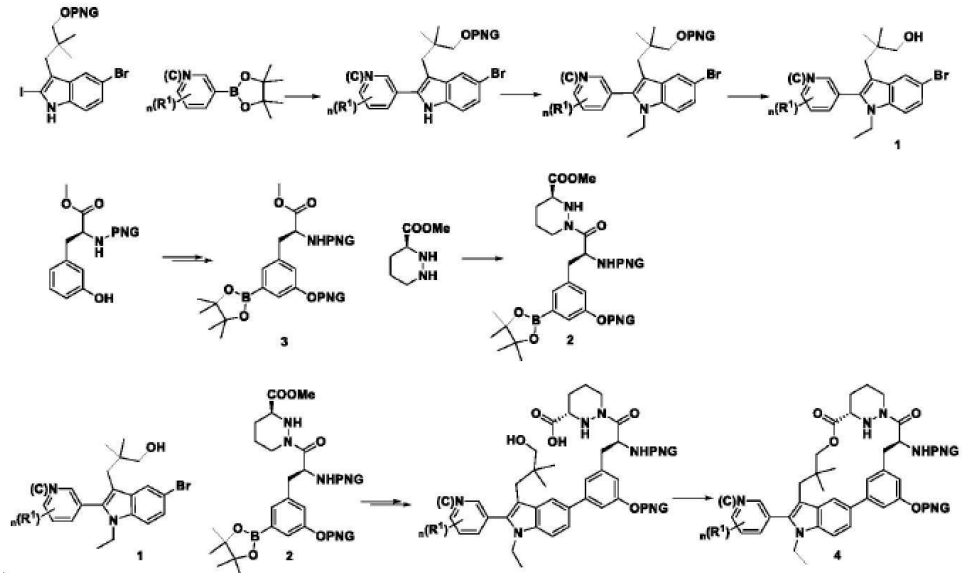
[0756] 본원에 기재된 화합물은 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 만들어질 수 있거나 알려진 유기, 무기, 또는

효소 공정을 사용하여 합성될 수 있다.

[0757] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 숙련가에게 잘 알려진 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 예로써, 본 발명의 화합물은, 합성 유기 화학의 분야에서 알려진 합성 방법, 또는 당업자에 의해 인식된 경우에 그에 관한 변형과 함께, 하기 반응식에서 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 이들 방법은 비제한적으로 하기 반응식에서 기재된 그들 방법을 포함한다.

[0758] 본원에 표 1의 화합물은 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조되었거나 당업자의 지식과 조합된 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조되었다. 표 2의 화합물은 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조될 수 있거나 당업자의 지식과 조합된 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0759] **반응식 1.** 거대환식 에스테르의 일반 합성

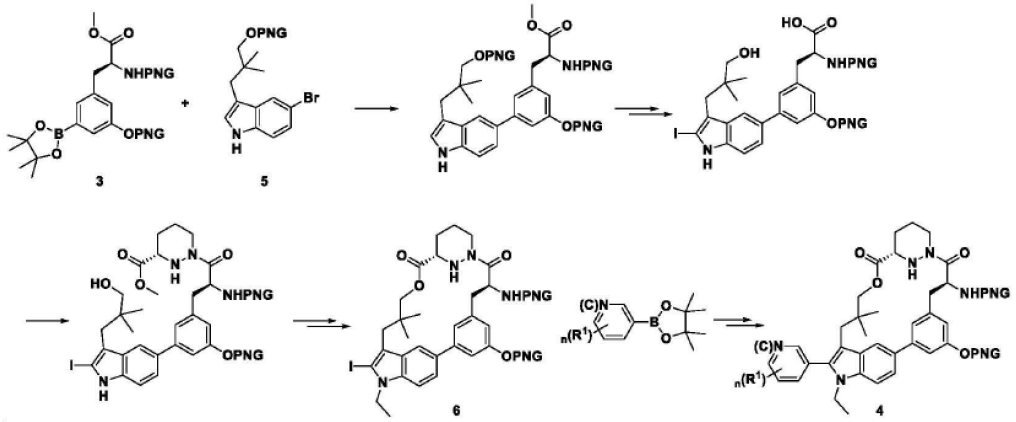
[0760] 

[0761] 거대환식 에스테르의 일반 합성은 반응식 1에서 개괄된다. 적합하게 치환된 아릴-3-(5-브로모-1-에틸-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (**1**)은, 팔라듐 매개된 커플링, 알킬화, 및 탈-보호 반응을 포함하는, 보호된 3-(5-브로모-2-요오도-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 및 적합하게 치환된 보론산에서 출발하여 3 단계에서 제조될 수 있다.

[0762] 메틸-아미노-헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트-보론산 에스테르 (**2**)는 보호, 이리듐 촉매 매개된 보릴화, 및 메틸 (*S*)-헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트와의 커플링을 포함하는, 3 단계에서 제조될 수 있다.

[0763] 최종 거대환식 에스테르는 Pd 촉매의 존재 하에서 메틸-아미노-헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트-보론산 에스테르 (**2**) 및 아릴-3-(5-브로모-1-에틸-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (**1**)의 커플링 이어서 가수분해 및 거대락톤화 단계에 의해 만들어져서 적합하게 보호된 거대환식 중간체 (**4**)를 초래할 수 있다. 추가의 탈보호 또는 기능화 단계는 최종 화합물을 생산하는데 필요하다. 예를 들어, 당업계에서 숙련된 사람은, 하기 특정 반응식에서 그리고 본원에 실시예 섹션에서 예시된 방법을 사용함으로써 포함하는, 거대환식 에스테르에, B, L 및 W가 본원에 정의되는, 원하는 화학식 (I)의 화합물의 -B-L-W 기를 설치할 수 있을 것이다.

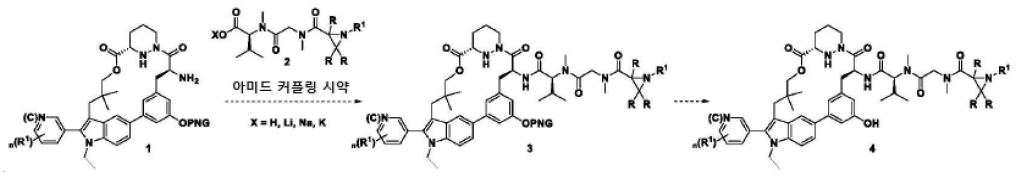
[0764] **반응식 2.** 거대환식 에스테르의 대안적 일반 합성



[0765]

[0766] 대안적으로, 거대환식 에스테르는 반응식 2에 기재된 경우에 제조될 수 있다. 적합하게 보호된 브로모-인돌릴 (5)은 Pd 촉매의 존재 하에서 보론산 에스테르 (3)와 커플링, 이어서 요오드화, 탈보호, 및 에스테르 가수분해될 수 있다. 메틸 (*S*)-헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트와의 후속 커플링, 이어서 가수분해 및 거대락톤화는 요오도 중간체 (6)를 초래할 수 있다. Pd 촉매의 존재 하에서 적합하게 치환된 보론산 에스테르와의 커플링은 완전히 보호된 거대환 (4)을 산출할 수 있다. 추가의 탈보호 또는 기능화 단계는 최종 화합물을 생산하는 데 필요하다. 예를 들어, 당업계에서 숙련된 사람은, 하기 특정 반응식에서 그리고 본원에 실시예 섹션에서 예시된 방법을 사용함으로써 포함하는, 거대환식 에스테르에, B, L 및 W가 본원에 정의되는, 원하는 화학식 (I)의 화합물의 -B-L-W 기를 설치할 수 있을 것이다.

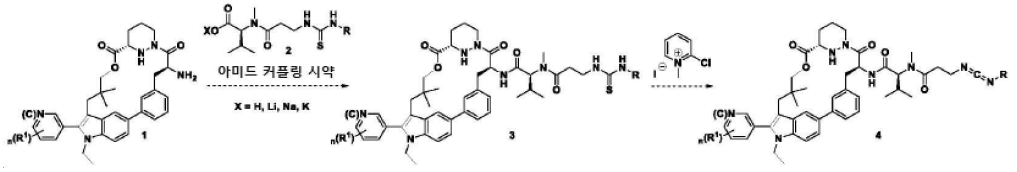
[0767] **반응식 3.** 아지리딘 함유 거대환의 일반 합성



[0768]

[0769] 반응식 3에서 나타난 경우에, 이러한 유형의 화합물은 표준 아미드 커플링 시약의 존재 하에서 적합한 아민 (1)의 아지리딘 함유 카르복실산 (2)과의 반응, 이어서 R^1이 보호기이면 아지리딘의 탈보호, 및, 필요하다면, 페놀의 탈보호에 의해 제조되어 최종 화합물 (4)를 생산할 수 있다.

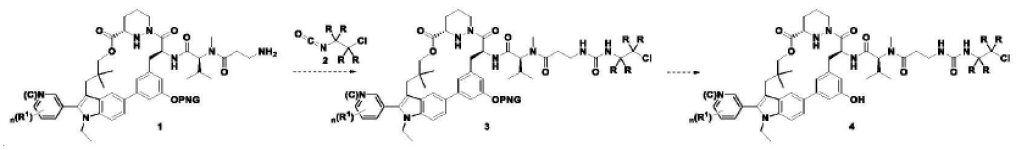
[0770] **반응식 4.** 카르보디이미드 함유 거대환의 일반 합성



[0771]

[0772] 반응식 4에서 나타난 경우에, 이러한 유형의 화합물은 표준 아미드 커플링 시약의 존재 하에서 적합한 아민 (1)의 티오우레아 함유 카르복실산 (2)과의 반응, 이어서 2-클로로-1-메틸피리딘-1-이움 요오다이드의 존재 하에서 티오우레아 (3)의 카르보디이미드 (4)로의 전환에 의해 제조될 수 있다.

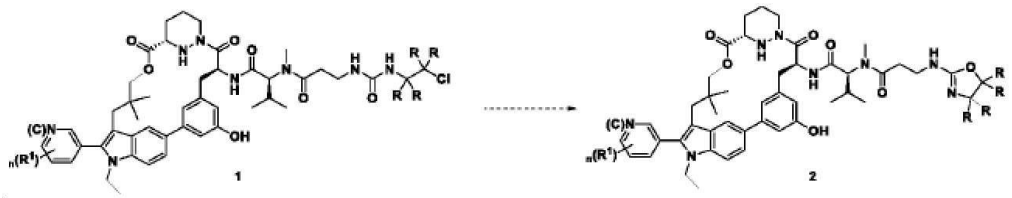
[0773] **반응식 5.** 클로로에틸 우레아 함유 거대환의 일반 합성



[0774]

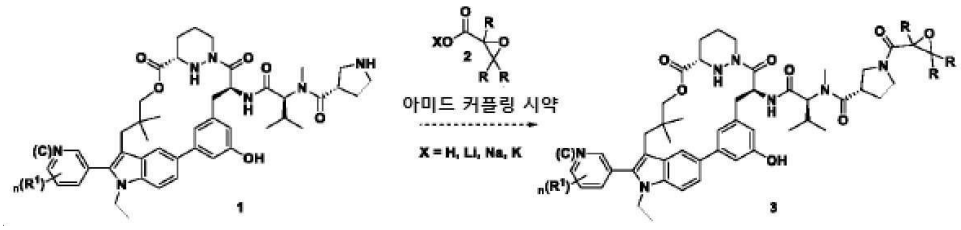
[0775] 반응식 5에서 나타난 경우에, 이러한 유형의 화합물은 염기성 조건 하에서 적합한 아민 (1)의 이소시아네이트 (2)와의 반응, 이어서, 필요하다면, 페놀의 탈보호에 의해 제조되어 최종 화합물 (4)을 생산할 수 있다.

[0776] **반응식 6.** 아미노 옥사졸린 함유 거대환의 일반 합성

[0777] 

[0778] 반응식 6에서 나타난 경우에, 이러한 유형의 화합물은 상승된 온도 하에서 적합한 클로로에틸 우레아 (**1**)의 결정화에 의해 제조되어 최종 화합물 (**2**)을 생산할 수 있다.

[0779] **반응식 7.** 에폭시드 함유 거대환의 일반 합성

[0780] 

[0781] 반응식 7에서 나타난 경우에, 이러한 유형의 화합물은 표준 아미드 커플링 시약의 존재 하에서 적합한 아민 (**1**)의 에폭시드 함유 카르복실산 (**2**)과의 반응에 의해 제조되어 최종 화합물 (**3**)을 생산할 수 있다.

[0782] 이외에도, 본 개시내용의 화합물은, 합성 유기 화학의 분야에서 알려진 합성 방법, 또는 당업자에 의해 인식된 경우에 그에 관한 변형과 함께, 하기 실시예에서 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 이들 방법은 비제한적으로 하기 실시예에서 기재된 그들 방법을 포함한다. 예를 들어, 당업계에서 숙련된 사람은 상기 특정 반응식에서 그리고 본원에 실시예 섹션에서 예시된 방법을 사용함으로써 포함하는, 거대환식 에스테르에, B, L 및 W가 본원에 정의되는, 원하는 화학식 (I)의 화합물의 -B-L-W 기를 설치할 수 있을 것이다.

[0783] **약학적 조성물 및 사용 방법**

[0784] *약학적 조성물 및 투여 방법*

[0785] 본 발명이 관련되는 화합물은 Ras 억제제이고, 암의 치료에서 유용하다. 따라서, 본 발명의 일 구현예는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약학적 조성물, 뿐만 아니라 상기 조성물을 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 사용 방법을 제공한다.

[0786] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약학적 조성물"은 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형화된 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다.

[0787] 일부 구현예에서, 화합물은 관련한 집단에 투여된 때 예정된 치료적 효과를 달성할 통계적으로 유의미한 확률을 나타내는 치료적 용법에서 투여에 적합한 단위 용량 양으로 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 하기에 순응된 것들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여를 위하여 특별히 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어, 드렌치 (수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들면, 협측, 설하, 및 전신 흡수를 위하여 표적화된 것들, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속된-방출 제형으로서, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여; 예를 들어, 피부, 폐, 또는 구강에 적용되는 크림, 연고, 또는 제어된-방출 패치 또는 스프레이로서 국부 적용; 예를 들어, 페서리, 크림 또는 발포물로서 질내 또는 직장내; 설하로; 눈으로; 경피적으로; 또는 비강, 폐, 및 기타 점막 표면.

[0788] "약학적으로 허용가능한 부형제"는, 본원에 사용된 경우에, 대상체에서 비독성 및 비-염증성의 특성을 갖는 임의의 불활성 구성성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 분해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 전형적 부형제는, 예를 들어 접착방지제, 산화방지제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (색소), 연화제, 유화제, 충전제 (희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 방향제, 향료, 활택제 (유동 향상제), 윤활제, 방부제, 인쇄 잉크, 흡착제, 현탁 또는 분산 제제, 감미제, 또는 수화수를 포함한다. 부형제는, 비제한적으로 부틸화된 임의로 치환된 하이드록실톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교

된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 임의로 치환된 하이드록실프로필 셀룰로스, 임의로 치환된 하이드록실프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미정질 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 전호화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 쉘락, 이산화규소, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 시트르산 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 자일리톨을 포함한다. 당업자는 부형제로서 유용한 다양한 제제 및 물질에 익숙하다. 예를 들면, 예를 들면, Ansel, 등, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, 등, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005, 참고. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 2개 상이한 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0789] 본원에 기재된 화합물은, 분명하게 언급되든 아니든, 반대로 명확하게 언급되지 않는 한, 염 형태, 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 염 형태로 제공 또는 활용될 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 본원에 사용 경우에, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 기타 등등 없이 인간 및 기타 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적당하고, 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 본원에 기재된 화합물의 그들 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 잘 알려진다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염은 Berge 등, *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 및 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl 및 C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008에 기재된다. 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 중 또는 별도로 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 제자리에서 제조될 수 있다.

[0790] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로서 제조될 수 있도록 이온화가능한 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 산 부가 염일 수 있거나 염은, 본 발명의 화합물의 산성 형태의 경우에서, 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기의 부가 생성물로서 제조된 약학적으로 허용가능한 염으로서 제조 또는 사용된다. 적합한 약학적으로 허용가능한 산 및 염기, 예컨대 산 부가 염을 형성하기 위하여 염산, 황산, 브롬화수소산, 아세트산, 락트산, 시트르산, 또는 타르타르산, 그리고 염기성 염을 형성하기 위하여 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 카페인, 각종 아민, 및 기타 등등이 당업계에서 잘-알려진다. 적합한 염의 제조 방법은 당업계에서 잘-확립된다.

[0791] 대표적 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 2-임의로 치환된 하이드록실-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염, 및 기타 등등을 포함한다. 대표적 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 기타 등등, 뿐만 아니라 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 그리고 비제한적으로 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민, 및 기타 등등을 포함하는 아민 양이온을 포함한다.

[0792] 본원에 사용된 경우에, 용어 "대상체"는 동물 왕국의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 구현예에서, "대상체"는 임의의 발달 시기에서 인간을 지칭한다. 일부 구현예에서, "대상체"는 인간 환자를 지칭한다. 일부 구현예에서, "대상체"는 비-인간 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들면, 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 또는 돼지)이다. 일부 구현예에서, 대상체는, 비제한적으로, 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 어류 또는 벌레를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 유전자이식 동물, 유전적으로-조작된 동물, 또는 클론일 수 있다.

[0793] 본원에 사용된 경우에, 용어 "투약 형태"는 대상체에 투여를 위하여 화합물의 물리적으로 별개의 단위 (예를 들면, 본 발명의 화합물)를 지칭한다. 각 단위는 화합물의 예정된 정량을 함유한다. 일부 구현예에서, 그러한 정량은 관련한 집단에 투여된 때 원하는 또는 유익한 성과와 상관관계가 있는 것으로 결정된 용량화 용법에 (즉, 치료적 용량화 용법에) 따라 투여에 적합한 단위 투약 양 (또는 이들의 전체 분획)이다. 당업자는 특정한 대상체에 투여된 치료적 조성물 또는 화합물의 총량이 1명 이상의 주치의에 의해 결정되고 다중 투약 형태의 투여를

포함할 수 있다는 것을 인식한다.

[0794] 본원에 사용된 경우에, 용어 "용량화 용법"은 시간의 기간에 의해 전형적으로 분리된, 대상체에 개별적으로 투여되는 (전형적으로 1개 초과) 단위 용량의 한 세트를 지칭한다. 일부 구현예에서, 주어진 치료적 화합물 (예를 들면, 본 발명의 화합물)은, 하나 이상의 용량을 포함할 수 있는, 권장된 용량화 용법을 갖는다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 이들의 각각이 동일한 길이의 시기만큼 서로 분리되는 복수의 용량을 포함하고; 일부 구현예에서, 용량화 용법은 복수의 용량 그리고 개별 용량을 분리시키는 적어도 2개 상이한 시기를 포함한다. 일부 구현예에서, 용량화 용법 내에서 모든 용량은 동일한 단위 용량 양이다. 일부 구현예에서, 용량화 용법 내에서 상이한 용량은 상이한 양이다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 제1 용량 양으로 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 상이한 제2 용량 양으로 하나 이상의 추가의 용량을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 제1 용량 양으로 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 동일한 제2 용량 양으로 하나 이상의 추가의 용량을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량화 용법은 관련한 집단에 걸쳐서 투여된 때 원하는 또는 유익한 성과와 상관관계가 있다 (즉, 치료적 용량화 용법이다).

[0795] "치료적 용법"은 관련한 집단에 걸쳐서 투여가 원하는 또는 유익한 치료적 성과와 상관관계가 있는 용량화 용법을 지칭한다.

[0796] 용어 "치료" (또한 "치료하다" 또는 "치료하기")는, 이의 가장 넓은 의미에서, 특정한 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 증상, 속성, 또는 원인을 부분적으로 또는 완전히 경감시키는, 호전시키는, 완화시키는, 억제시키는, 이의 개시를 지연시키는, 이의 중증도를 감소시키는, 또는 이의 발생을 감소시키는 서브스턴스 (예를 들면, 본 발명의 화합물)의 임의의 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, 그러한 치료는 관련한 질환, 장애 또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체에, 또는 상기 질환, 장애, 또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체의 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 일부 구현예에서, 치료는 관련한 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련한 질환, 장애, 또는 병태로 고통받는 것으로 진단된 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련한 질환, 장애, 또는 병태의 발병의 증가된 위험과 통계적으로 상관관계가 있는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 알려진 대상체의 것일 수 있다.

[0797] 용어 "치료적으로 유효량"은, 치료적 용량화 용법에 따라 질환, 장애, 또는 병태로 고통받거나 이에 취약한 집단에 투여된 때, 상기 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는데 충분한 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료적으로 유효량은 질환, 장애, 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생 또는 중증도를 감소시키는, 또는 이의 개시를 지연시키는 것이다. 당업자는 용어 "치료적으로 유효량"이 사실상 특정한 개체에서 달성되도록 성공적 치료를 요구하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 오히려, 치료적으로 유효량은 그러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여된 때 상당한 수의 대상체에서 특정한 원하는 약리학적 반응을 제공하는 그 양일 수 있다. 특정한 대상체가, 사실상, "치료적으로 유효량"에 "난치성"일 수 있다는 것이 구체적으로 이해된다. 일부 구현예에서, 치료적으로 유효량 지칭은 하나 이상의 특이적 조직 (예를 들면, 질환, 장애 또는 병태에 의해 영향받은 조직) 또는 유체 (예를 들면, 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 소변)에서 측정된 경우 양의 지칭일 수 있다. 당업자는, 일부 구현예에서, 치료적으로 유효량이 단일 용량으로 제형화 또는 투여될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 치료적으로 유효량은, 예를 들어, 용량화 용법의 부분으로서 복수의 용량으로 제형화 또는 투여될 수 있다.

[0798] 대상체의 치료로서 사용을 위하여, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적 또는 수의학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 치료될 대상체, 투여의 모드, 및 원하는 치료의 유형, 예를 들면, 예방, 예방법, 또는 요법에 의존하여, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 이들 파라미터와 조화하는 방식으로 제형화된다. 그러한 기법의 개요는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, *21st Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, (2005); 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York에서 찾아질 수 있고, 이들의 각각은 본원에 참고로 편입된다.

[0799] 조성물은 종래 혼합, 과립화, 또는 코팅 방법, 각각에 따라 제조될 수 있고, 본 약학적 조성물은, 중량 또는 부피 기준으로, 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 조성물, 예컨대 약학적 조성물의 총 중량의 1-95중량%를 합계하는 양으로 존재할 수 있다.

[0800] 조성물은 관절내, 경구, 비경구 (예를 들면, 정맥내, 근육내), 직장, 피부, 피하, 국소, 경피, 설하, 비강, 질,

방광내, 요도내, 척추강내, 경막외, 귀, 또는 안구 투여에, 또는 주사, 흡입, 또는 코, 비뇨생식기, 생식기, 또는 구강 점막과의 직접 접촉에 의해 적합한 투약 형태로 제공될 수 있다. 그래서, 약학적 조성물은, 예를 들면, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 현탁액, 유탁액, 용액, 하이드로겔을 포함하는 겔, 페이스트, 연고, 크림, 고약, 드렌치, 삼투성 전달 장치, 좌약, 관장제, 주사제, 임플란트, 스프레이, 이온삼투 전달에 적합한 제조물, 또는 에어로졸의 형태일 수 있다. 조성물은 종래 약학적 관행에 따라 제형화될 수 있다.

[0801] 본원에 사용된 경우에, 용어 "투여"는 대상체 또는 시스템에 조성물 (예를 들면, 화합물, 또는 본원에 기재된 경우에 화합물을 포함하는 제조물)의 투여를 지칭한다. 동물 대상체에 (예를 들면, 인간에) 투여는 임의의 적합한 루트에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 기관지 (기관지 점적 포함), 협측, 장, 피간, 동맥내, 피내, 위내, 골수내, 근육내, 비강내, 복강내, 척수강내, 정맥내, 뇌실내, 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국부, 기관 (기관내 점적 포함), 경피, 질, 또는 유리체일 수 있다.

[0802] 제형은 전신 투여 또는 국부 또는 국소 투여에 적합한 방식으로 제조될 수 있다. 전신 제형은 주사 (예를 들면, 근육내, 정맥내 또는 피하 주사)를 위하여 설계된 것들을 포함하거나 경피, 경점막, 또는 경구 투여를 위하여 제조될 수 있다. 제형은 일반적으로 희석제 뿐만 아니라, 일부 경우에서, 아쥬반트, 완충액, 방부제 및 기타 등등을 포함할 것이다. 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 리포솜 조성물 또는 마이크로에멀젼으로서 또한 투여될 수 있다.

[0803] 주사의 경우에, 제형은 액체 용액 또는 현탁액으로서 또는 주사에 앞서 액체내 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로서 또는 유탁액으로서 종래 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 덱스트로스, 글리세롤, 및 기타 등등을 포함한다. 그러한 조성물은 비독성 보조 서브스턴스 예컨대 습윤 또는 유탁화 제제, pH 완충 제제, 및 기타 등등, 예컨대, 예를 들어, 나트륨 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 기타 등등의 양을 또한 함유할 수 있다.

[0804] 약물에 대하여 다양한 지속된 방출 시스템은 또한 고안되었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,677를 참고한다.

[0805] 전신 투여는 상대적으로 비침습적 방법 예컨대 좌약의 사용, 경피 패치, 경점막 전달, 및 비강내 투여를 또한 포함할 수 있다. 경구 투여는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 또한 적당하다. 적합한 형태는, 당업계에서 이해되는 바와 같이, 시럽, 캡슐, 및 정제를 포함한다.

[0806] 각 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 본원에 기재된 경우에, 당업계에서 알려지는 다양한 방식으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법의 제1 및 제2 제제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 조합 요법의 다른 양식은 본원에 기재된다.

[0807] 개별적으로 또는 별도로 제형화된 제제는 키트로서 함께 패키징될 수 있다. 비-제한 예는, 비제한적으로, 예를 들면, 2개 환제, 환제 및 분말, 바이알내 좌약 및 액체, 2개 국부 크림, 등을 함유하는 키트를 포함한다. 키트는 대상체에 단위 용량의 투여에 일조하는 선택적 구성요소, 예컨대 분말 형태를 재구성하기 위한 바이알, 주사를 위한 주사기, 맞춤화된 IV 전달 시스템, 흡입기, 등을 포함할 수 있다. 추가적으로, 단위 용량 키트는 조성물의 제조 및 투여를 위한 지침을 함유할 수 있다. 키트는 하나의 대상체를 위한 단일 용도 단위 용량, (일정한 용량에서 또는 요법이 진행함에 따라 개별 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 효력에서 다양할 수 있는) 특정한 대상체에 대하여 여러 용도로서 제작될 수 있거나; 키트는 여러 대상체에 투여에 적합한 다중 용량을 함유할 수 있다 ("벌크 패키징"). 키트 구성요소는 카톤, 블리스터 팩, 병, 튜브, 및 기타 등등으로 조립될 수 있다.

[0808] 경구 사용을 위한 제형은 비-독성 약학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물에서 활성 구성성분(들)을 함유하는 정제를 포함한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 충전제 (예를 들면, 수크로스, 소르비톨, 당, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 감자 전분을 포함하는 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토스, 인산칼슘, 황산칼슘, 또는 인산나트륨); 과립화 및 붕해 제제 (예를 들면, 미세결정성 셀룰로스를 포함하는 셀룰로스 유도체, 감자 전분을 포함하는 전분, 크로스카르멜로스 나트륨, 알기네이트, 또는 알긴산); 결합 제제 (예를 들면, 수크로스, 글루코스, 소르비톨, 아카시아, 알긴산, 알긴산나트륨, 젤라틴, 전분, 전호화 전분, 미세결정성 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 임의로 치환된 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 폴리에틸렌 글리콜); 및 윤활 제제, 활택제 및 항부착제 (예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 실리카, 수소화된 식물성 오일, 또는 활석)일 수 있다. 기타 약학적으로 허용가능한 부형제는 착색제, 방향 제제, 가소제, 보습제, 완충 제제, 및 기타 등등

일 수 있다.

[0809] 2개 이상의 화합물은 정제, 캡슐, 또는 기타 비히클에서 함께 혼합될 수 있거나, 구획될 수 있다. 하나의 예에서, 제1 화합물은 정제의 내부에서 함유되고, 제2 화합물은 외부에 있고, 이로써 제2 화합물의 실질적 부문이 제1 화합물의 방출에 앞서 방출된다.

[0810] 경구 사용을 위한 제형은 저작가능한 정제로서, 또는 활성 구성성분이 불활성 고체 희석제 (예를 들면, 감자 전분, 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린)와 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 구성성분이 물 또는 오일 매체, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 또한 제공될 수 있다. 분말, 과립, 및 펠렛은, 예를 들면, 혼합기, 유동층 기구 또는 분무 건조 장비를 사용하여 종래 방식으로 정제 및 캡슐에서 상기 언급된 구성성분을 사용하여 제조될 수 있다.

[0811] 용해 또는 확산-제어된 방출은 정제, 캡슐, 펠렛, 또는 화합물의 과립 제형의 적합하게 코팅시킴으로써, 또는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 적합한 매트릭스에 편입시킴으로써 달성될 수 있다. 제어된 방출 코팅물은 상기 언급된 코팅 서브스턴스들 중 하나 이상 또는, 예를 들면, 셸락, 밀랍, 글리코왁스, 피마자 왁스, 카나우바 왁스, 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세롤 팔미토스테아레이트, 에틸셀룰로스, 아크릴 수지, dl-폴리락트산, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌, 폴리메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 2-임의로 치환된 하이드록실메타크릴레이트, 메타크릴레이트 하이드로겔, 1,3 부틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 메타크릴레이트, 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 제어된 방출 매트릭스 제형에서, 매트릭스 물질은, 예를 들면, 수소화된 메틸셀룰로스, 카나우바 왁스 및 스테아릴 알코올, 카르보폴 934, 실리콘, 글리세릴 트리스테아레이트, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 또는 할로겐화된 플루오로카본을 또한 포함할 수 있다.

[0812] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 본 발명의 조성물이 경구로 투여를 위하여 편입될 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적당히 방향화된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 식용유 예컨대 면실유, 참기름, 코코넛 오일, 땅콩 오일, 뿐만 아니라 엘릭서 및 유사한 약학적 비히클을 가진 방향화된 유탁액을 포함한다.

[0813] 일반적으로, 인간에 투여된 경우, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 것의 경구 투약량은 화합물의 성질에 의존할 것이고, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 투약량은, 예를 들어, 1일에 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg, 1일에 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 1일에 약 5 mg 내지 약 500 mg, 1일에 약 100 mg 내지 약 1500 mg, 1일에 약 500 mg 내지 약 1500 mg, 1일에 약 500 mg 내지 약 2000 mg, 또는 그안에서 유도가능한 임의의 범위일 수 있다.

[0814] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 항증식성 활성을 갖는 추가의 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 투여의 모드에 의존하여, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 손쉬운 전달을 허용하기에 적합한 조성물로 제형화될 것이다. 조합 요법의 각 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 알려지는 다양한 방식으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법의 제1 및 제2 제제는 함께 또는 별도로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 제1 및 제2 제제는 제제의 동시 또는 거의 동시 투여를 위하여 함께 제형화된다.

[0815] 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물이 제형화될 수 있고 조합 요법에서 이용될 수 있다는 것, 즉, 화합물 및 약학적 조성물이 하나 이상의 기타 원하는 치료학 또는 의학적 절차로 제형화될 수 있거나 이와 동시에, 이전에, 또는 이후에 투여될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 조합 용법에서 이용하기 위한 요법 (치료학 또는 절차)의 특정한 조합은 원하는 치료학 또는 절차의 달성되고자 하는 원하는 치료적 효과와의 양립성을 고려할 것이다. 이용된 요법이 동일한 장애에 대하여 원하는 효과를 달성할 수 있다는 것, 또는 이들이 상이한 효과 (예를 들면, 임의의 부작용의 제어)를 달성할 수 있다는 것이 또한 인식될 것이다.

[0816] 조합 요법에서 각 약물의 투여는, 본원에 기재된 경우에, 독립적으로, 1일 내지 1년 동안 날마다 1 내지 4회일 수 있고, 심지어 대상체의 평생 동안일 수 있다. 만성, 장기 투여가 지시될 수 있다.

[0817] *사용 방법*

[0818] 일부 구현예에서, 본 발명은 Ras 돌연변이체로 인한 이상 Ras 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애의 치료 방법을 개시한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0819] 따라서, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는

단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암, 비-소 세포 폐암, 소-세포 폐암, 췌장암, 충수암, 흑색종, 급성 골수양 백혈병, 소장암, 팽대부암, 생식 세포암, 자궁경부암, 미지 1차 기원의 암, 자궁내막암, 식도위암, GI 신경내분비암, 난소암, 성삭 기질 종양 암, 간담도암, 또는 방광암이다. 일부 구현예에서, 암은 충수, 자궁내막 또는 흑색종이다. 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질-관련된 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다.

[0820] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물, 및 본원에 제공된 방법은 종양 예컨대 폐, 전립선, 유방, 뇌, 피부, 자궁경부 암종, 고환 암종, 등을 포함하는 매우 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 더욱 특히, 화합물 또는 이의 염, 상기 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물, 및 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암은, 비제한적으로, 종양 유형 예컨대 성상세포, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 식도, 위, 두경부, 간세포, 후두, 폐, 구강, 난소, 전립선, 및 갑상선 암종 및 육종을 포함한다. 기타 암은, 예를 들어:

[0821] 심장, 예를 들어: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종, 및 기형종;

[0822] 폐, 예를 들어: 기관지형성 암종 (편평 세포, 미분화된 소세포, 미분화된 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종 과오종, 중피종;

[0823] 위장, 예를 들어: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관샘암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종);

[0824] 비뇨생식기관, 예를 들어: 신장 (선암종, 윌름스 종양 (신모세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정액종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종);

[0825] 간, 예를 들어: 간암 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종;

[0826] 담도, 예를 들어: 담낭 암종, 팽대부 암종, 담관암종;

[0827] 골, 예를 들어: 골형성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 골양 골종, 및 거대 세포 종양;

[0828] 신경계, 예를 들어: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 기형 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경아교종, 뇌실막종, 배아세포종 (송과체종), 다형 교모세포종, 희소돌기 신경교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 제1형 신경섬유종증, 수막종, 신경교종, 육종);

[0829] 부인과, 예를 들어: 자궁 (자궁내막 암종, 자궁 암종, 자궁 체부 자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 종양전 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종 (장액성 낭선암, 점액성 낭선암, 미분류 암종), 과립막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 생식이상종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 보트로이드 육종 (난관 횡문근육종), 나팔관 (암종);

[0830] 혈액학적, 예를 들어: 혈액 (골수양 백혈병 (급성 및 만성), 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (악성 림프종);

[0831] 피부, 예를 들어: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 두더지 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및

[0832] 부신, 예를 들어: 신경모세포종을 포함한다.

[0833] 일부 구현예에서, Ras 단백질은 야생형 (Ras^{WT})이다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Ras^{WT} (예를 들면, $K\text{-}Ras^{WT}$, $H\text{-}Ras^{WT}$ 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$)를 포함하는 암을 갖는 환자의 치료 방법에서 이용된다. 일부 구현예에서, Ras 단백질은 Ras 증폭 (예를 들면, $K\text{-}Ras^{amp}$)이다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 Ras^{amp} (K-

Ras^{amp}, $H\text{-}Ras^{amp}$ 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$)를 포함하는 암을 갖는 환자의 치료 방법에서 이용된다. 일부 구현예에서, 암은 Ras 돌연변이, 예컨대 본원에 기재된 Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이는

[0834] (a) 하기 K-Ras 돌연변이체: G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, 또는 G13V, 및 이들의 조합;

[0835] (b) 하기 H-Ras 돌연변이체: Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, 또는 G12R, 및 이들의 조합; 및

[0836] (c) 하기 N-Ras 돌연변이체: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, 또는 A59T, 및 이들의 조합;

[0837] 또는 상술한 것들 중 임의의 것의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 G12C, G12D, G13C, G12V, G13D, G12R, G12S, Q61H, Q61K 및 Q61L로 이루어지는 군으로부터 선택된 K-Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 G12C, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P 및 Q61R로 이루어지는 군으로부터 선택된 N-Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 Q61H 및 Q61L로 이루어지는 군으로부터 선택된 H-Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V 및 G13V로 이루어지는 군으로부터 선택된 Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V 및 G13V로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 2개 Ras 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 1개 초과 Ras 돌연변이체를 억제시킨다. 예를 들어, 화합물은 양쪽 K-Ras G12C 및 K-Ras G13C를 억제시킬 수 있다. 화합물은 양쪽 N-Ras G12C 및 K-Ras G12C를 억제시킬 수 있다. 화합물은 양쪽 N-Ras G12C 및 K-Ras G12C를 억제시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 양쪽 K-Ras G12C 및 K-Ras G12D를 억제시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 양쪽 K-Ras G12V 및 K-Ras G12C를 억제시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 양쪽 K-Ras G12V 및 K-Ras G12S를 억제시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가의 Ras 돌연변이 (예를 들면, K, H 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$ 및 K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, 또는 G13V; K, H 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$ 및 H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, 또는 G12R; 또는 K, H 또는 $N\text{-}Ras^{WT}$ 및 N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, 또는 A59T) 이외에 Ras^{WT}를 억제시킨다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가의 Ras 돌연변이 (예를 들면, K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$ 및 K-Ras G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L, 또는 G13V; K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$ 및 H-Ras Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N, 또는 G12R; 또는 K-, H- 또는 $N\text{-}Ras^{amp}$ 및 N-Ras Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V, 또는 A59T) 이외에 Ras^{amp}를 억제시킨다.

[0838] Ras 돌연변이의 검출 방법은 당업계에서 알려진다. 그러한 수단은, 예를 들면, TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAClamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas; 및 TheraScreen Pyro를 포함하여, 이 전체가 참고로 본원에 편입된, Domagala, 등, Pol J Pathol 3: 145-164 (2012)에 기재된 경우에, 직접 서열분석, 및 (CE-IVD 마크가 있는) 고-감도 진단 검정의 활용을, 비제한적으로, 포함한다. 또한, 예를 들면, WO 2020/106640, 참고.

[0839] 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12C, K-Ras G12V 또는 K-Ras G12D를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12C, K-Ras G12V 또는 K-Ras G12D를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고 Ras 돌연변이는 K-Ras 돌연변이, 예컨대 K-Ras G12D 또는 K-Ras G12V를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고 Ras 돌연변이는 N-Ras 돌연변이, 예컨대 N-Ras G12D를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 흑색종이고 Ras 돌연변이는 N-Ras 돌연변이, 예컨대 N-Ras Q61R 또는 N-Ras Q61K를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 Ras 단백질은 $K\text{-}Ras^{amp}$이다. 이미 특정되지 않는다면 상술의 임의의 것에서, 화합물은 Ras^{WT} (예를 들면, K-, H- 또는

N-Ras^{WT}) 또는 Ras^{amp} (예를 들면, K-, H- 또는 N-Ras^{amp})를 또한 억제시킬 수 있다.

[0840] 일부 구현예에서, 암은 Ras 돌연변이 및 STK11^{LOF}, KEAP1, EPHA5 또는 NF1 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12C 돌연변이 및 STK11^{LOF} 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12C 돌연변이 및 STK11^{LOF} 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 K-Ras G13C Ras 돌연변이 및 STK11^{LOF}, KEAP1, EPHA5 또는 NF1 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12D 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소 세포 폐암이고 K-Ras G12V 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이고 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고 K-Ras G12D 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고 K-Ras G12V 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 자궁내막암이고 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 위장암이고 K-Ras G12C 돌연변이를 포함한다. 상술의 임의의 것에서, 화합물은 Ras^{WT} (예를 들면, K-, H- 또는 N-Ras^{WT}) 또는 Ras^{amp} (예를 들면, K-, H- 또는 N-Ras^{amp})를 또한 억제시킬 수 있다.

[0841] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. RAF-Ras 결합의 억제 방법으로서, 세포를 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다. 세포는 암 세포일 수 있다. 암 세포는 본원에 기재된 암들 중 임의의 유형일 수 있다. 세포는 생체내 또는 시험관내일 수 있다.

[0842] **조합 요법**

[0843] 본 발명의 방법은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료적 제제)과 결합하여 사용된 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료적 제제) 중 하나 이상의 투약량은 단독으로 투여된 때 표준 투약량으로부터 감소될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약물 조합 및 순열로부터 실증적으로 결정될 수 있거나 등각선 분석 (예를 들면, Black 등, *Neurology* 65:S3-S6 (2005))에 의해 추론될 수 있다.

[0844] 본 발명의 화합물은 상기 추가의 요법들 중 하나 이상 전에, 후에, 또는 동시에 투여될 수 있다. 조합된 경우, 본 발명의 화합물의 투약량 및 하나 이상의 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료적 제제)의 투약량은 치료적 효과 (예를 들면, 상승작용적 또는 부가 치료적 효과)를 제공한다. 본 발명의 화합물 및 추가의 요법, 예컨대 항-암 제제는 함께, 예컨대 단일성 약학적 조성물에서, 또는 별도로 투여될 수 있고, 별도로 투여된 경우, 이것은 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 그러한 순차적 투여는 시간상 가깝거나 멀 수 있다.

[0845] 일부 구현예에서, 추가의 요법은 부작용 제한 제제 (예를 들면, 치료의 부작용의 발생 또는 중증도를 약화시키기 위한 제제)의 투여이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 메스꺼움을 치료하는 치료적 제제와 결합하여 또한 사용될 수 있다. 메스꺼움을 치료하는데 사용될 수 있는 제제의 예는 드로나비놀, 그라니세트론, 메토클로프라미드, 온단세트론, 및 프로클로르페라진, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0846] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 비-약물 치료 (예를 들면, 수술 또는 방사선 요법)를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 치료적 제제 (예를 들면, 항-혈관형성 제제, 신호 전달 억제제, 항증식성 제제, 해당작용 억제제, 또는 자가포식 억제제인 화합물 또는 생물제)를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 비-약물 치료 (예를 들면, 수술 또는 방사선 요법) 및 치료적 제제 (예를 들면, 항-혈관형성 제제, 신호 전달 억제제, 항증식성 제제, 해당작용 억제제, 또는 자가포식 억제제인 화합물 또는 생물제)를 포함한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 2개 치료적 제제를 포함한다. 더욱 다른 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 3개 치료적 제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 4개 이상 치료적 제제를 포함한다.

[0847] 이러한 조합 요법 섹션에서, 모든 참고문헌은, 그 자체로 명시적으로 진술되든 아니든, 기재된 제제에 대하여 참고로 편입된다.

[0848] *비-약물 요법*

[0849] 비-약물 치료의 예는, 비제한적으로, 방사선 요법, 냉동요법, 온열요법, 수술 (예를 들면, 종양 조직의 외과적

절제), 및 T 세포 입양 전이 (ACT) 요법을 포함한다.

[0850] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 수술 후 아쥬반트 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 수술에 앞서 네오-아쥬반트 요법으로서 사용될 수 있다.

[0851] 방사선 요법은 대상체 (예를 들면, 포유동물 (예를 들면, 인간))에서 초증식성 장애, 예컨대 암을 치료하는데 또는 비정상 세포 성장을 억제시키는데 사용될 수 있다. 방사선 요법을 투여하기 위한 기법은 당업계에서 알려진다. 방사선 요법은, 제한 없이, 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 임플란트 방사선, 정위 방사선수술, 전신 방사선 요법, 방사선요법, 및 영구 또는 임시 간질 브라키 요법을 포함하는 몇몇 방법들 중 하나, 또는 방법들의 조합을 통해서 투여될 수 있다. 용어 "브라키 요법"은, 본원에 사용된 경우에, 종양 또는 기타 증식성 조직 질환 부위에서 또는 근처에서 신체에 삽입된 공간적으로 국한된 방사성 물질에 의해 전달된 방사선 요법을 지칭한다. 상기 용어는, 제한 없이, 방사성 동위원소 (예를 들면, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에 노출을 포함하기 위한 것이다. 본 발명의 세포 컨디셔너로서 사용에 적합한 방사선원은 양쪽 고체 및 액체를 포함한다. 비-제한 예의 방식으로써, 방사선원은 방사성핵종, 예컨대 고체원으로서 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체원으로서 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마 선, 또는 기타 치료적 광선을 방출하는 기타 방사성핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성핵종(들)의 임의의 용액, 예를 들면, I-125 또는 I-131의 용액으로 만들어진 유체일 수 있거나, 방사성 유체는 고체 방사성핵종, 예컨대 Au-198, 또는 Y-90의 작은 입자를 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 생산될 수 있다. 더욱이, 방사성핵종(들)은 겔 또는 방사성 미소 구체로 구현될 수 있다.

[0852] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 비정상 세포를 상기 세포의 성장 억제 또는 사멸의 목적을 위하여 방사선을 이용한 치료에 더욱 민감하게 만들 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로, 그 양이 방사선을 이용한 치료에 비정상 세포를 감작시키는데 효과적인, 본 발명의 화합물의 양을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 방사선을 이용한 치료에 포유동물에서의 비정상 세포를 감작시키는 방법에 관한 것이다. 본 방법에서 화합물의 양은 본원에 기재된 상기 화합물의 유효량을 확정하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법 후 아쥬반트 요법으로서 또는 방사선 요법에 앞서 네오-아쥬반트 요법으로서 사용될 수 있다.

[0853] 일부 구현예에서, 비-약물 치료는 T 세포 입양 전이 (ACT) 요법이다. 일부 구현예에서, T 세포는 활성화된 T 세포이다. T 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현시키기 위해 변형될 수 있다. CAR 변형된 T (CAR-T) 세포는 당업계에서 알려진 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, CAR-T 세포는 T 세포에 CAR을 인코딩하는 적합한 발현 벡터를 도입함으로써 생성될 수 있다. T 세포의 확장 및 유전적 변형에 앞서, T 세포의 공급원은 대상체로부터 수득된다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염의 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양을 포함하는 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 당업계에서 이용가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 바람직한 단백질 (예를 들면, CAR)을 발현시키기 위해 T 세포의 유전적 변형 이전 또는 이후든, T 세포는, 예를 들어, 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 7,572,631; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 및 6,867,041에 기재된 경우에 방법을 일반적으로 사용하여 활성화 및 확장될 수 있다.

[0854] *치료적 제제*

[0855] 치료적 제제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 사용된 화합물일 수 있다.

[0856] 예를 들어, 치료적 제제는 스테로이드일 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 스테로이드를 포함한다. 적합한 스테로이드는, 비제한적으로, 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노니드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데소니드, 데속시메타손, 덱사메타손, 디플로라손, 디플루코톨론, 디푸프레드네이트, 에녹솔론, 플루자코르트, 피우클로로니드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 하이드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시

놀론 베네토니드, 트리암시놀론 헥사세토니드, 및 이들의 염 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0857] 본 발명의 화합물과 조합 요법에서 사용될 수 있는 치료적 제제의 추가 예는 하기 특허: 미국 특허 번호 6,258,812, 6,630,500, 6,515,004, 6,713,485, 5,521,184, 5,770,599, 5,747,498, 5,990,141, 6,235,764, 및 8,623,885, 및 국제 특허 출원 WO01/37820, WO01/32651, WO02/68406, WO02/66470, WO02/55501, WO04/05279, WO04/07481, WO04/07458, WO04/09784, WO02/59110, WO99/45009, WO00/59509, WO99/61422, WO00/12089, 및 WO00/02871에 기재된 화합물을 포함한다.

[0858] 치료적 제제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 사용된 생물제 (예를 들면, 사이토카인 (예를 들면, 인터페론 또는 인터류킨 예컨대 IL-2))일 수 있다. 일부 구현예에서, 생물제는 표적을 효능화시켜 항-암 반응을 자극시키거나 암에 중요한 항원을 길항시키는 면역글로불린-기반된 생물제, 예를 들면, 단클론성 항체 (예를 들면, 인간화된 항체, 완전히 인간 항체, Fc 융합 단백질, 또는 이들의 기능적 단편)이다. 항체-약물 접합체가 또한 포함된다.

[0859] 치료적 제제는 T-세포 관문 억제제일 수 있다. 일 구현예에서, 관문 억제제는 억제성 항체 (예를 들면, 단일특이적 항체 예컨대 단클론성 항체)이다. 항체는, 예를 들면, 인간화된 또는 완전히 인간일 수 있다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 융합 단백질, 예를 들면, Fc-수용체 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 관문 단백질과 상호작용하는 제제, 예컨대 항체이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 관문 단백질의 리간드와 상호작용하는 제제, 예컨대 항체이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 CTLA-4 (예를 들면, 항-CTLA-4 항체 또는 융합 단백질)의 억제제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 PDL-1의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 PDL-2 (예를 들면, PDL-2/Ig 융합 단백질)의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 Fc 융합 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드, 또는 이들의 조합의 억제제 또는 길항제 (예를 들면, 억제성 항체 또는 소 분자 억제제)이다. 일부 구현예에서, 관문 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001 (NVS), REGN2810 (Sanofi/Regeneron), PD-L1 항체 예컨대, *예를 들면,* 아벨루맙, 두르발루맙, 아테졸리주맙, 피딜리주맙, JNJ-63723283 (JNJ), BGB-A317 (BeiGene & Celgene), 또는, 제한없이, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, AMP224, AMP514/ MEDI0680, BMS936559, MED14736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016, IMP321, 릴리루맙, IPH2101, 1-7F9, 및 KW-6002를 포함하는, Preusser, M. 등. (2015) Nat. Rev. Neurol.에 개시된 관문 억제제이다.

[0860] 치료적 제제는 항-TIGIT 항체, 예컨대 MBSA43, BMS-986207, MK-7684, COM902, AB154, MTIG7192A, 또는 OMP-313M32 (에티길리맙)일 수 있다.

[0861] 치료적 제제는 암 또는 이와 연관된 증상을 치료하는 제제 (예를 들면, 세포독성 제제, 비-펩타이드 소 분자, 또는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에서 유용한 기타 화합물, 집합적으로, "항-암 제제")일 수 있다. 항-암 제제는, 예를 들면, 화학치료제 또는 표적화된 요법 제제일 수 있다.

[0862] 항-암 제제는 유사분열 억제제, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 알킬화 제제, 대사 억제제, 엽산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포이소머라제 억제제, 인터페론, 백금 배위 복합체, 안트라센디온 치환된 요소, 메틸 하이드라진 유도체, 부신피질 억압제, 부신피질 스테로이드, 프로게스틴, 에스트로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 항안드로겐, 및 성선자극호르몬-방출 호르몬 유사체를 포함한다. 추가 항-암 제제는 류코보린 (LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀, 및 도세탁셀을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 2개 이상의 항-암 제제를 포함한다. 2개 이상의 항-암 제제는 조합으로 투여되도록 또는 별도로 투여되도록 칵테일에서 사용될 수 있다. 조합 항-암 제제의 적합한 용량화 용법은 당업계에서 알려지고, 예를 들어, Saltz 등, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999), 및 Douillard 등, *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000)에 기재된다.

[0863] 항-암 제제의 기타 비-제한 예는 Gleevec® (이마티닙 메실레이트); Kyprolis® (카르필조밉); Velcade® (보르테조밉); Casodex (비칼루타미드); Iressa® (제피티닙); 알킬화 제제 예컨대 티오테파 및 사이클로스포스파미드; 알킬 술포네이트 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 그리고 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에티일렌티오포스포르아미드 및 트리메틸롤로멜라민을 포함하는 메틸아멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타

시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인 A; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들면, 칼리케아미신, 예컨대 칼리케아미신 감마1 및 칼리케아미신 오메가1 (예를 들면, *Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994) 참고); 다이네미신 예컨대 다이네미신 A; 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 발색단백질 에네디인 항생물질 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조- 5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신 (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 데옥시독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항- 부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론 예컨대 에포틸론 B; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 예컨대 T- 2 톡신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안귀딘; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, Taxol® (파클리탁셀), Abraxane® (파클리탁셀의 크로모포-없는, 알부민-조작된 나노입자 제형), 및 Taxotere® (독세탁셀); 클로란부실; 타목시펜 (Nolvadex™); 랄록시펜; 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸; 4-하이드록시타목시펜; 트리옥시펜; 케옥시펜; LY 117018; 오나프리스톤; 토레미펜 (Fareston®); 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 고세렐린; 클로람부실; Gemzar® 젬시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 백금 배위 복합체 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; Navelbine® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 이리노테칸 (예를 들면, CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈 (예를 들면, Xeloda®); 및 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0864] 항-암 제제의 추가의 비-제한 예는 트라스투주맙 (Herceptin®), 베바시주맙 (Avastin®), 세툭시맙 (Erbitux®), 리툭시맙 (Rituxan®), Taxol®, Arimidex®, ABVD, 아비신, 아바고보맙, 아크리딘 카르복사미드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딥, 3-아미노피리딘-2-카르복스알데하이드 티오세미카르바존, 아모나피드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항종양제 (예를 들면, 세포-주기 비특이적 항신생물성 제제, 및 본원에 기재된 기타 항신생물제), 항종양원성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 술폭시민, CBV (화학요법), 칼리쿨린, 디클로로아세트산, 디스코더몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에리불린, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학요법 용법, IT-101, 이멕손, 이미퀴모드, 인돌로카르바졸, 이로풀벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토졸로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포, 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포르아미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126, 및 조수퀴다르를 포함한다.

[0865] 항-암 제제의 추가 비-제한 예는 자연 산물 예컨대 빈카 알칼로이드 (예를 들면, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈), 에피디포도필로톡신 (예를 들면, 에토포시드 및 테니포시드), 항생제 (예를 들면, 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 다우노루비신, 및 이다루비신), 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신), 미토마이신, 효소 (예를 들면, L-아스파라긴을 전신적으로 대사하고 그들의 자체 아스파라긴을 합성하는 능력을 갖지 않는 세포를 박탈하는 L-아스파라기나아제), 항혈소판 제제, 항증식성/항유사분열성 알킬화 제제 예컨대 질소 머스타드 (예를 들면, 메클로레타민, 사이클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란, 및 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (예를 들면, 헥사아메틸멜라아민 및 티오테파), CDK 억제제 (예를 들면, CDK4/6 억제제 예컨대 아베마시클립, 리보시클립, 팔보시클립; 셀리시클립, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, 디나시클립, P27-00, AT-7519, RGB286638, 및 SCH727965), 알킬 술포네이트 (예를 들면, 부술판), 니트로소우레아 (예를 들면, 카르무스틴 (BCNU) 및 유사체, 및 스트렙토조신), 트라젠-다카르바지닌 (DTIC), 항증식성/항유사분열 항대사물질 예컨대 엽산 유사체, 피리미딘 유사체 (예를 들면, 플루오로우라실, 플록수리딘, 및 사이타라빈), 퓨린 유사체 및 관련된 억제제 (예를 들면, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴, 및 2-클로로데옥시아데노신), 아로마타제 억제제 (예를 들면, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 및 레트로졸), 및 백금 배위 복합체 (예를 들면, 시스플라틴 및 카르보플라틴), 프로카르바진, 하이드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드, 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제 (예를 들면, 트리코스타틴, 나트륨 부티레이트, 아피시단, 수베로일 아닐리드 하이드로암산, 보리노스타트, LBH 589, 로미뎁신, ACY-1215, 및 파노비노스타트), mTOR 억제제 (예를 들면, 비스투저팁, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다포롤리무스, 및 시롤리무스), KSP(Eg5) 억제제 (예를 들면, Array 520), DNA 결합제제 (예를 들면, Zalypsis®), PI3K 억제제 예컨대 PI3K 델타 억제제 (예를 들면, GS-1101 및 TGR-1202), PI3K 델타 및 감마 억제제 (예를 들면, CAL-130), 코판리십, 알펠리십 및 이델랄리십; 다중-키나제 억제제 (예를 들면, TG02 및 소라페닙), 호르몬 (예를 들면, 에스트로겐) 및 호르몬 효능제 예컨대 황체형성호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 효능제 (예를 들면, 고세렐린, 류프롤리드 및 트립토렐린), BAFF-중화 항체 (예를 들면, LY2127399), IKK 억제제, p38MAPK 억제제, 항-IL-6 (예를 들면, CNTO328), 텔로머라제 억제제 (예를 들면, GRN 163L), 오로라 키나제 억제제 (예를 들면, MLN8237), 세포 표면 단클론성 항체 (예를 들면, 항-CD38 (HUMAX-CD38), 항-CS1 (예를 들면, 엘로투주맙), HSP90 억제제 (예를 들면, 17 AAG 및 KOS 953), P13K / Akt 억제제 (예를 들면, 페리포신), Akt 억제제 (예를 들면, GSK-2141795), PKC 억제제 (예를 들면, 엔자스타우린), FTI (예를 들면, Zarnestra™), 항-CD138 (예를 들면, BT062), Torc1/2 특이적 키나제 억제제 (예를 들면, INK128), ER/UPR 표적화 제제 (예를 들면, MKC-3946), cFMS 억제제 (예를 들면, ARRY-382), JAK1/2 억제제 (예를 들면, CYT387), PARP 억제제 (예를 들면, 올라파립 및 벨리파립 (ABT-888)), 및 BCL-2 길항제를 포함한다.

[0866] 일부 구현예에서, 항-암 제제는 메클로레타민, 캄프토테신, 이포스파미드, 타목시펜, 랄록시펜, 젬시타빈, Navelbine®, 소라페닙, 또는 상술의 임의의 유사체 또는 유도체 변이체로부터 선택된다.

[0867] 일부 구현예에서, 항-암 제제는 HER2 억제제이다. HER2 억제제의 비-제한 예는 단클론성 항체 예컨대 트라스투주맙 (Herceptin®) 및 퍼투주맙 (Perjeta®); 소 분자 티로신 키나제 억제제 예컨대 제피티닙 (Iressa®), 에를로티닙 (Tarceva®), 필리티닙, CP-654577, CP-724714, 카네르티닙 (CI 1033), HKI-272, 라파티닙 (GW-572016; Tykerb®), PKI-166, AEE788, BMS-599626, HKI-357, BIBW 2992, ARRY-334543, JNJ-26483327, 및 JNJ-26483327을 포함한다.

[0868] 일부 구현예에서, 항-암 제제는 ALK 억제제이다. ALK 억제제의 비-제한 예는 세리티닙, TAE-684 (NVP-TAE694), PF02341066 (크리조티닙 또는 1066), 알렉티닙; 브리가티닙; 엔트렉티닙; 엔사르티닙 (X-396); 로를라티닙; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005, 및 AP26113을 포함한다. ALK 키나제 억제제의 추가의 예는 WO05016894의 실시예 3-39에 기재된다.

[0869] 일부 구현예에서, 항-암 제제는 수용체 티로신 키나제 (RTK)/성장 인자 수용체 (예를 들면, SHP2 억제제 (예를 들면, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB-3068, RLY-1971), SOS1 억제제 (예를 들면, BI-1701963, BI-3406), Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, 또는 mTOR 억제제 (예를 들면, mTORC1 억제제 또는 mTORC2 억제제)의 다운스트림 구성원의 억제제이다. 일부 구현예에서, 항-암 제제는 JAB-3312이다. 일부 구현예에서, 항-암 제제는 추가의 Ras 억제제 (예를 들면, AMG 510, MRTX1257, MRTX849, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248 (또는 JNJ-74699157), LY3499446), 또는 Ras 백신, 또는 Ras의 종양원성 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키도록 설계된 또 다른 치료적 양식이다. 본 발명의 Ras 억제제와 조합될 수 있는 Ras 억제제의 기타 예는 그들 전체가 참고로 본원에 편입된 하기에 제공된다: WO 2020050890, WO 2020047192, WO 2020035031, WO 2020028706, WO 2019241157, WO 2019232419, WO 2019217691, WO 2019217307, WO 2019215203, WO 2019213526, WO 2019213516, WO 2019155399, WO 2019150305, WO 2019110751, WO

2019099524, WO 2019051291, WO 2018218070, WO 2018217651, WO 2018218071, WO 2018218069, WO 2018206539, WO 2018143315, WO 2018140600, WO 2018140599, WO 2018140598, WO 2018140514, WO 2018140513, WO 2018140512, WO 2018119183, WO 2018112420, WO 2018068017, WO 2018064510, WO 2017201161, WO 2017172979, WO 2017100546, WO 2017087528, WO 2017058807, WO 2017058805, WO 2017058728, WO 2017058902, WO 2017058792, WO 2017058768, WO 2017058915, WO 2017015562, WO 2016168540, WO 2016164675, WO 2016049568, WO 2016049524, WO 2015054572, WO 2014152588, WO 2014143659 및 WO 2013155223.

[0870] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료적 제제는 MAP 키나제 (MAPK) 경로의 억제제 (또는 "MAPK 억제제")이다. MAPK 억제제는, 비제한적으로, Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784에 기재된 하나 이상의 MAPK 억제제를 포함한다. 예를 들어, MAPK 억제제는 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; 베무라페닙, 피마세르팁, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; 레파메티닙 (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766 (Roche, PLoS One. 2014 Nov 25;9(11)에 기재됨); 및 GSK1120212 (또는 JTP-74057, Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989-1000에 기재됨) 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. MAPK 억제제는 PLX8394, LXH254, GDC-5573, 또는 LY3009120일 수 있다.

[0871] 일부 구현예에서, 항-암 제제는 RAS-RAF-ERK 또는 PI3K-AKT-TOR 또는 PI3K-AKT 신호전달 경로의 붕괴제 또는 억제제이다. PI3K/AKT 억제제는, 비제한적으로, Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784에 기재된 하나 이상의 PI3K/AKT 억제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, PI3K/AKT 억제제는 NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0872] 일부 구현예에서, 항-암 제제는 PD-1 또는 PD-L1 길항제이다.

[0873] 일부 구현예에서, 추가의 치료적 제제는 ALK 억제제, HER2 억제제, EGFR 억제제, IGF-1R 억제제, MEK 억제제, PI3K 억제제, AKT 억제제, TOR 억제제, MCL-1 억제제, BCL-2 억제제, SHP2 억제제, 프로테아솜 억제제, 및 면역 요법을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료적 제제는 범-RTK 억제제, 예컨대 아파티닙일 수 있다.

[0874] IGF-1R 억제제는 린시티닙, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0875] EGFR 억제제는, 비제한적으로, 소 분자 길항제, 항체 억제제, 또는 특이적 안티센스 뉴클레오타이드 또는 siRNA를 포함한다. EGFR의 유용한 항체 억제제는 세툭시맙 (Erbitux®), 파니투무맙 (Vectibix®), 잘루투무맙, 니모투주맙, 및 마투주맙을 포함한다. 추가 항체-기반된 EGFR 억제제는 이의 자연 리간드에 의해 EGFR 활성화를 부분적으로 또는 완전히 차단시킬 수 있는 임의의 항-EGFR 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 항체-기반된 EGFR 억제제의 비-제한 예는 Modjtahedi 등, Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto 등, Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein 등, Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318; Huang 등, 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; 및 Yang 등, Cancer Res.1999, 59:1236-1243에 기재된 것들을 포함한다. EGFR 억제제는 단클론성 항체 Mab E7.6.3 (Yang, 1999 상동), 또는 Mab C225 (ATCC Accession No. HB-8508), 또는 이들의 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항체 단편일 수 있다.

[0876] EGFR의 소 분자 길항제는 제피티닙 (Iressa®), 에를로티닙 (Tarceva®), 및 및 라파티닙 (TykerB®)을 포함한다. 예를 들면, Yan 등, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8; 및 Paez 등, EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500, 참고. 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 오시머티닙 (Tagrisso®)이다. 소 분자 EGFR 억제제의 추가 비-제한 예는 하기 특허 공보에 기재된 EGFR 억제제들 중 임의의 것, 및 상기 EGFR 억제제의 모든 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; 미국 특허 번호 5,747,498; WO96/30347; EP 0787772; WO97/30034; WO97/30044; WO97/38994; WO97/49688; EP 837063; WO98/02434; WO97/38983; WO95/19774; WO95/19970; WO97/13771; WO98/02437; WO98/02438; WO97/32881; DE 19629652; WO98/33798; WO97/32880; WO97/32880; EP 682027; WO97/02266; WO97/27199; WO98/07726; WO97/34895; WO96/31510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; 미국 특허 번호 5,789,427; 미국 특허 번호 5,650,415; 미국 특허 번호 5,656,643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; 및 WO92/20642. 소 분자 EGFR 억제제의 추가의 비-제한 예는 Traxler 등, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625에 기재된 EGFR 억제제들 중 임의의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 ERBB 억제제이다. 인간에서, ERBB 패밀리는 HER1 (EGFR, ERBB1), HER2 (NEU, ERBB2), HER3 (ERBB3), 및 HER (ERBB4)을 함유한다.

[0877] MEK 억제제는, 비제한적으로, 피마세르팁, 셀루메티닙, 코비메티닙 (Cotellic®), 트라메티닙 (Mekinist®) 및 비니메티닙 (Mektovi®)을 포함한다. 일부 구현예에서, MEK 억제제는 D67N; P124L; P124S; 및 L177V로부터 선택된 부류 I MEK1 돌연변이인 MEK 돌연변이를 표적화한다. 일부 구현예에서, MEK 돌연변이는 △E51-Q58; △F53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; 및 K57N으로부터 선택된 부류 II MEK1 돌연변이이다.

[0878] PI3K 억제제는, 비제한적으로, 보르트만닌; WO06/044453에 기재된 17-하이드록시보르트만닌 유사체; (픽틸리십 또는 GDC-0941로서 또한 알려지고 WO09/036082 및 WO09/055730에 기재된) 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린; (BEZ 235 또는 NVP-BEZ 235로서 또한 알려지고, WO06/122806에 기재된) 2-메틸-2-[4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐]프로피오니트릴; (WO08/070740에 기재된) (S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온; LY294002 (2-(4-모르폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온 (Axon Medchem으로부터 이용가능); PI 103 하이드로클로라이드 (3-[4-(4-모르폴리닐피리도-[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일] 페놀 하이드로클로라이드 (Axon Medchem으로부터 이용가능); PIK 75 (2-메틸-5-니트로-2-[(6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸렌]-1-메틸하이드라지드-벤젠술폰산, 모노하이드로클로라이드) (Axon Medchem으로부터 이용가능); PIK 90 (N-(7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-니코틴아미드 (Axon Medchem으로부터 이용가능); AS-252424 (5-[1-[5-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온 (Axon Medchem으로부터 이용가능); TGX-221 (7-메틸-2-(4-모르폴리닐)-9-[1-(페닐아미노)에틸]-4H-피리도-[1,2-a]피리르니딘-4-온 (Axon Medchem으로부터 이용가능); XL-765; 및 XL-147을 포함한다. 기타 PI3K 억제제는 데메톡시비리딘, 페리포신, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TGI 00-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907, 및 AEZS-136을 포함한다.

[0879] AKT 억제제는, 비제한적으로, Akt-1-1 (Aktl 억제시킴) (Barnett 등, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); Akt-1-1,2 (Akl 및 2 억제시킴) (Barnett 등, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome (예를 들면, Jin 등, Br. J. Cancer 2004, 91:1808-12); 1-H-이미다조[4,5-c]피리디닐 화합물 (예를 들면, WO 05/011700); 인돌-3-카르비놀 및 이의 유도체 (예를 들면, 미국 특허 번호 6,656,963; Sarkar 및 Li J Nutr. 2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S); 페리포신 (예를 들면, Akt 막 국소화 방해; Dasmahapatra 등. Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52); 포스파티딜이노시톨 에테르 지질 유사체 (예를 들면, Gills and Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97); 및 트리시리빈 (TCN 또는 API-2 또는 NCI 식별자: NSC 154020; Yang 등, Cancer Res. 2004, 64:4394-9)을 포함한다.

[0880] mTOR 억제제는, 비제한적으로, ATP-경쟁적 mTORC1/mTORC2 억제제, 예를 들면, PI-103, PP242, PP30; Torin 1; FKBP12 향상제; 4H-1-벤조피란-4-온 유도체; 및 템시롤리무스 (Torisel®); 에베롤리무스 (Afinitor®; WO94/09010); (데로롤리무스 또는 AP23573으로서 또한 알려진) 리다포롤리무스를 포함하는 (시롤리무스로서 또한 알려진) 라파마이신 및 이의 유도체; 예를 들면, WO98/02441 및 WO01/14387에 개시된 경우에 라팔로그, 예를 들면 AP23464 및 AP23841; 40-(2-하이드록시에틸)라파마이신; (CC1779로서 또한 알려진) 40-[3-하이드록시(하이드록시메틸)메틸프로파노에이트]-라파마이신; (ABT578로서 또한 불리는) 40-에피-(테트라졸리트)-라파마이신; 32-데옥소라파마이신; 16-펜티닐옥시-32(*S*)-디하이드로라파나이신; WO05/005434에 개시된 유도체; 미국 특허 번호 5,258,389, 5,118,677, 5,118,678, 5,100,883, 5,151,413, 5,120,842, 및 5,256,790에, 그리고 WO94/090101, WO92/05179, WO93/111130, WO94/02136, WO94/02485, WO95/14023, WO94/02136, WO95/16691, WO96/41807, WO96/41807, 및 WO2018204416에 개시된 유도체; 및 인-함유 라파마이신 유도체 (예를 들면, WO05/016252)를 포함한다. 일부 구현예에서, mTOR 억제제는 비스테릭 억제제 (예를 들면, WO2018204416, WO2019212990 및 WO2019212991, 참고), 예컨대 RMC-5552이다.

[0881] 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 BRAF 억제제는, 예를 들어, 베무라페닙, 다브라페닙, 및 엔코라페닙을 포함한다. BRAF는 부류 3 BRAF 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 부류 3 BRAF 돌연변이는 인간 BRAF에서 하기 아미노산 치환들 중 하나 이상으로부터 선택된다: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R; 및 A762E.

[0882] MCL-1 억제제는, 비제한적으로, AMG-176, MIK665, 및 S63845를 포함한다. 골수양 세포 백혈병-1 (MCL-1) 단백질은 B-세포 림프종-2 (BCL-2) 단백질 패밀리의 핵심 항-세포자살 구성원들 중 하나이다. MCL-1의 과-발현은 전통적 화학요법 뿐 아니라 BCL-2 억제제 예컨대 ABT-263을 포함하는 표적화된 치료제에 대한 내성과 뿐만 아니라 종양 진행과 밀접하게 관련되어 있다.

[0883] 일부 구현예에서, 추가의 치료적 제제는 SHP2 억제제이다. SHP2는 증식, 분화, 세포 주기 유지 및 이주를 포함하는 여러 세포성 기능에 기여하는 PTPN11 유전자에 의해 인코딩된 비-수용체 단백질 티로신 포스파타제이다. SHP2는 2개 N-말단 Src 상동성 2 도메인 (N-SH2 및 C-SH2), 촉매적 도메인 (PTP), 및 C-말단 꼬리를 갖는다. 2개 SH2 도메인은 SHP2의 아세포성 국소화 및 기능적 조절을 제어한다. 분자는 양쪽 N-SH2 및 PTP 도메인으로부터 잔기를 포함하는 결합 네트워크에 의해 안정화된 비활성, 자가-억제된 형태로 실재한다. 예를 들어, 수용체 티로신 키나제 (RTK)를 통해서 작용하는 사이토카인 또는 성장 인자에 의한 자극은 SHP2의 효소적 활성화를 초래하는 촉매적 부위의 노출로 이어진다.

[0884] SHP2는 RAS-미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MAPK), JAK-STAT 또는 포스포이노시톨 3-키나제-AKT 경로를 통해서 신호전달에 관여된다. PTPN11 유전자에서 그리고 후속적으로 SHP2에서 돌연변이는 몇몇 인간 발달성 질환, 예컨대 누난 증후군 및 레오파드 증후군, 뿐만 아니라 인간 암, 예컨대 소아 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수양 백혈병 및 유방, 폐 및 결장의 암에서 식별되었다. 이들 돌연변이의 일부는 SHP2의 자동-억제된 형태를 불안정하게 만들고 SHP2의 자동활성화 또는 향상된 성장 인자 구동된 활성화를 촉진시킨다. SHP2는, 그러므로, 암을 포함하는 다양한 질환의 치료를 위하여 신규한 요법의 개발에 대하여 매우 매력적인 목표를 나타낸다. RAS 경로 억제제 (예를 들면, MEK 억제제)와 결합하여 SHP2 억제제 (예를 들면, RMC-4550 또는 SHP099)는 시험관내 여러 암 세포주 (예를 들면, 췌장, 폐, 난소, 및 유방 암)의 증식을 억제시키는 것으로 나타났다. 그래서, RAS 경로 억제제와 SHP2 억제제를 포함하는 조합 요법은 넓은 범위의 악성종양에서 종양 내성을 예방하기 위한 일반 전략일 수 있다.

[0885] 당업계에서 알려지는 상기 SHP2 억제제의 비-제한 예는 Chen 등. *Mol Pharmacol*. 2006, *70*, 562; Sarver 등, *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie 등, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; 및 Igbe 등, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734; 및 PCT 출원: WO2015107493; WO2015107494; WO201507495; WO2016203404; WO2016203405; WO2016203406; WO2011022440; WO2017156397; WO2017079723; WO2017211303; WO2012041524; WO2017211303; WO2019051084; WO2017211303; US20160030594; US20110281942; WO2010011666; WO2014113584; WO2014176488; WO2017100279; WO2019051469; US8637684; WO2007117699; WO2015003094; WO2005094314; WO2008124815; WO2009049098; WO2009135000; WO2016191328; WO2016196591; WO2017078499; WO2017210134; WO2018013597; WO2018129402; WO2018130928; WO201809928; WO2018136264; WO2018136265; WO2018160731; WO2018172984; 및 WO2010121212를 포함하고, 이들의 각각은 본원에 참고로 편입된다.

[0886] 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 활성 부위에서 결합한다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 혼합된-유형 비가역적 억제제이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 알로스테릭 부위 예를 들면, 비-공유 알로스테릭 억제제를 결합시킨다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 공유 SHP2 억제제, 예컨대 포스파타제의 활성 부위 밖에 있는 시스테인 잔기 (C333)를 표적하는 억제제이다. 일부 구현예에서 SHP2 억제제는 가역적 억제제이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 비가역적 억제제이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 SHP099이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 TNO155이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 RMC-4550이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 RMC-4630이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 JAB-3068이다. 일부 구현예에서, SHP2 억제제는 RLY-1971이다.

[0887] 일부 구현예에서, 추가의 치료적 제제는 MEK 억제제, HER2 억제제, SHP2 억제제, CDK4/6 억제제, mTOR 억제제, SOS1 억제제, 및 PD-L1 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료적 제제는 MEK 억제제, SHP2 억제제, 및 PD-L1 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 예를 들면, Hallin 등, Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290 (October 28, 2019) 및 Canon 등, Nature, 575:217 (2019), 참고. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 MEK 억제제 및 SOS1 억제제와 결합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 PDL-1 억제제 및 SOS1 억제제와 결합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 PDL-1 억제제 및 SHP2 억제제와 결합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 Ras 억제제는 MEK 억제제 및 SHP2 억제제와 결합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이고 치료는 제2 또는 제3 치료적 제제와 결합하여 본 발명의 Ras 억제제의 투여를 포함한다.

[0888] 프로테아솜 억제제는, 비제한적으로, 카르필조밉 (Kyprolis®), 보르테조밉 (Velcade®), 오프로조밉을 포함한다.

[0889] 면역 요법은, 비제한적으로, 단클론성 항체, 면역조절성 이미드 (IMiD), GITR 효능제, 유전적으로 조작된 T-세포 (예를 들면, CAR-T 세포), 이중특이적 항체 (예를 들면, BiTE), 및 항-PD-1, 항-PDL-1, 항-CTLA4, 항-LAG1, 및 항-OX40 제제)를 포함한다.

[0890] 면역조절성 제제 (IMiD)는 이미드 기를 함유하는 면역조절성 약물 (면역 반응을 조정하는 약물)의 한 부류이다. IMiD 부류는 탈리도미드 및 이의 유사체 (레날리도미드, 포말리도미드, 및 아프레밀라스트)를 포함한다.

[0891] 예시적 항-PD-1 항체 및 그들의 사용 방법은 Goldberg 등, Blood 2007, 110(1):186-192; Thompson 등, Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761; 및 WO06/121168 A1)에 의해 기재되고, 뿐만 아니라 본원에 다른 곳에 기재된다.

[0892] GITR 효능제는, 비제한적으로, GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체 (예를 들면, 2가 항-GITR 항체), 예컨대, 미국 특허 번호 6,111,090, 미국 특허 번호 8,586,023, WO2010/003118 및 WO2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질; 또는 예를 들면, 미국 특허 번호 7,025,962, EP 1947183, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국 특허 번호 8,388,967, 미국 특허 번호 8,591,886, 미국 특허 번호 7,618,632, EP 1866339, 및 WO2011/028683, WO2013/039954, WO05/007190, WO07/133822, WO05/055808, WO99/40196, WO01/03720, WO99/20758, WO06/083289, WO05/115451, 및 WO2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.

[0893] 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 치료적 제제의 또 다른 예는 항-혈관형성 제제이다. 항-혈관형성 제제는, 비제한적으로, 시험관내 합성적으로 제조된 화학적 조성물, 항체, 항원 결합 영역, 방사성핵종, 그리고 이들의 조합 및 접합체를 포함한다. 항-혈관형성 제제는 효능제, 길항제, 알로스테릭 조절제, 독소일 수 있거나, 더욱 일반적으로, 이의 표적 (예를 들면, 수용체 또는 효소 활성화 또는 억제)를 억제 또는 자극하는 역할을 할 수 있고, 이에 의해 세포 사멸을 촉진 또는 세포 성장을 정지시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 항-혈관형성 제제를 포함한다.

[0894] 항-혈관형성 제제는 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, 및 COX-II (사이클로옥시게나제 11) 억제제일 수 있다. 항-혈관형성 제제의 비-제한 예는 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (RAD001), 소라페닙, 수니티닙, 및 베바시주맙을 포함한다. 유용한 COX-II 억제제의 예는 알레콕십, 발데콕십, 및 로페콕십을 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO96/33172, WO96/27583, WO98/07697, WO98/03516, WO98/34918, WO98/34915, WO98/33768, WO98/30566, WO90/05719, WO99/52910, WO99/52889, WO99/29667, WO99007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442, EP1004578, 및 US20090012085, 그리고 미국 특허 번호 5,863,949 및 5,861,510에 기재된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1을 억제시키는 활성을 거의 또는 전혀 없는 것들이다. 더욱 바람직하게는, 기타 매트릭스-메탈로프로테이나제 (즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP- 8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 또는 AMP-9를 선택적으로 억제시키는 것들이다. MMP 억제제의 일부 특이적 예는 AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.

[0895] 추가 예시적 항-혈관형성 제제는 KDR (키나제 도메인 수용체) 억제성 제제 (예를 들면, 키나제 도메인 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원 결합 영역), 항-VEGF 제제 (예를 들면, VEGF (예를 들면, 베바시주맙), 또는 가용성 VEGF 수용체를 특이적으로 결합시키는 항체 또는 항원 결합 영역 또는 이들의 리간드 결합 영역) 예컨대 VEGF-TRAP™, 및 항-VEGF 수용체 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), EGFR 억제성 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 예컨대 Vectibix® (파니투무맙), 에를로티닙 (Tarceva®), 항-Angl 및 항-Ang2 제제 (예를 들면, 거기에 또는 그들의 수용체, 예를 들면, Tie2/Tek에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), 및 항-Tie2 키나제 억제성 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다. 기타 항-혈관형성 제제는 Campath, IL-8, B-FGF, Tek 길항제 (US2003/0162712; US6,413,932), 항-TWEAK 제제 (예를 들면, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 TWEAK 수용체 길항제; US6,727,225 참고), 인테그린의 이의 리간드에의 결합을 길항시키는 ADAM 디스트인테그린 도메인 (US 2002/0042368), 특이적으로 결합하는 항-eph 수용체 또는 항-에프린 항체 또는 항원 결합 영역 (미국 특허 번호 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 및 이들의 특허 패밀리 구성원), 및 항-PDGF-BB 길항제 (예를 들면, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 뿐만 아니라 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 및 PDGFR 키나제 억제성 제제 (예를 들면, 거기에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다. 추가의 항-혈관형성 제제는 SD-7784 (Pfizer, USA); 실렌지티드 (Merck KGaA, Germany, EPO 0770622); 페갑타닙 옥타소듐, (Gilead Sciences, USA); 알파스타틴, (BioActa, UK); M-PGA, (Celgene, USA, US 5712291); 일로마스타트, (Arriva, USA, US5892112); 에막사닙, (Pfizer, USA, US 5792783); 바탈라닙, (Novartis, Switzerland); 2-메톡시에스트라디올 (EntreMed, USA); TLC ELL-12 (Elan, Ireland); 아네코르타브 아세테이트 (Alcon, USA); 알파-D148 Mab (Amgen, USA); CEP-7055 (Cephalon, USA); 항-Vn Mab (Crucell, Netherlands), DAC항혈관신생 (ConjuChem, Canada); 안지오시딘 (InKine Pharmaceutical, USA); KM-2550 (Kyowa Hakko,

Japan); SU-0879 (Pfizer, USA); CGP-79787 (Novartis, Switzerland, EP 0970070); ARGENT 테크놀로지 (Ariad, USA); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, USA); 피브리노겐-E 단편 (BioActa, UK); 혈관형성 억제제 (Trigen, UK); TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, USA); SC-236 (Pfizer, USA); ABT-567 (Abbott, USA); 메타스타틴 (EntreMed, USA); 마스핀 (Sosei, Japan); 2-메톡시에스트라디올 (Oncology Sciences Corporation, USA); ER-68203-00 (IV AX, USA); BeneFin (Lane Labs, USA); Tz-93 (Tsumura, Japan); TAN-1120 (Takeda, Japan); FR-111142 (Fujisawa, Japan, JP 02233610); 혈소판 인자 4 (RepliGen, USA, EP 407122); 혈관 내피 성장 인자 길항제 (Borean, Denmark); 베바시주맙 (pINN) (Genentech, USA); 혈관형성 억제제 (SUGEN, USA); XL 784 (Exelixis, USA); XL 647 (Exelixis, USA); MAb, 알파5베타3 인테그린, 2 세대 (Applied Molecular Evolution, USA and Medlmmune, USA); 엔자스타우린 하이드로클로라이드 (Lilly, USA); CEP 7055 (Cephalon, USA and Sanofi-Synthelabo, France); BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy); rBPI 21 및 BPI-유래된 항혈관형성 (XOMA, USA); PI 88 (Progen, Australia); 실렌지티드 (Merck KGaA, German; Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA); AVE 8062 (Ajinomoto, Japan); AS 1404 (Cancer Research Laboratory, New Zealand); SG 292, (Telios, USA); 엔도스타틴 (Boston Childrens Hospital, USA); ATN 161 (Attenuon, USA); 2-메톡시에스트라디올 (Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474, (AstraZeneca, UK); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458, (Praecis, USA); AZD 9935, (AstraZeneca, UK); AZD 2171, (AstraZeneca, UK); 바탈라닙 (pINN), (Novartis, Switzerland and Schering AG, Germany); 조직 인자 경로 억제제, (EntreMed, USA); 페갑타닙 (Pinn), (Gilead Sciences, USA); 크산토르히졸, (Yonsei University, South Korea); 백신, 유전자-기반된, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5.2, (Supratek, Canada); SDX 103, (University of California at San Diego, USA); PX 478, (ProlX, USA); METASTATIN, (EntreMed, USA); 트로포닌 I, (Harvard University, USA); SU 6668, (SUGEN, USA); OXI 4503, (OXiGENE, USA); o-구아니딘, (Dimensional Pharmaceuticals, USA); 모투포라민 C, (British Columbia University, Canada); CDP 791, (Celltech 그룹, UK); 아티프리모드 (pINN), (GlaxoSmithKline, UK); E 7820, (Eisai, Japan); CYC 381, (Harvard University, USA); AE 941, (Aeterna, Canada); 백신, 혈관형성, (EntreMed, USA); 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 억제제, (Dendreon, USA); 오글루파니드 (pINN), (Melmotte, USA); HIF-lalfa 억제제, (Xenova, UK); CEP 5214, (Cephalon, USA); BAY RES 2622, (Bayer, Germany); 안지오시딘, (InKine, USA); A6, (Angstrom, USA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea); GW 2286, (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101, (ExonHit, France); CP 868596, (Pfizer, USA); CP 564959, (OSI, USA); CP 547632, (Pfizer, USA); 786034, (GlaxoSmithKline, UK); KRN 633, (Kirin Brewery, Japan); 약물 전달 시스템, 안내, 2-메톡시에스트라디올; 안지넥스 (Maastricht University, Netherlands, 및 Minnesota University, USA); ABT 510 (Abbott, USA); AAL 993 (Novartis, Switzerland); VEGI (ProteomTech, USA); 종양 괴사 인자-알파 억제제; SU 11248 (Pfizer, USA 및 SUGEN USA); ABT 518, (Abbott, USA); YH16 (Yantai Rongchang, China); S-3APG (Boston Childrens Hospital, USA and EntreMed, USA); MAb, KDR (ImClone Systems, USA); MAb, 알파5 베타 (Protein Design, USA); KDR 키나제 억제제 (Celltech Group, UK, and Johnson & Johnson, USA); GFB 116 (South Florida University, USA 및 Yale University, USA); CS 706 (Sankyo, Japan); 콤브레타스타틴 A4 전구약물 (Arizona State University, USA); 콘드로이티나제 AC (IBEX, Canada); BAY RES 2690 (Bayer, Germany); AGM 1470 (Harvard University, USA, Takeda, Japan, 및 TAP, USA); AG 13925 (Agouron, USA); 테트라티오몰리브데이트 (University of Michigan, USA); GCS 100 (Wayne State University, USA) CV 247 (Ivy Medical, UK); CKD 732 (Chong Kun Dang, South Korea); 이르소글라딘, (Nippon Shinyaku, Japan); RG 13577 (Aventis, France); WX 360 (Wilex, Germany); 스쿠알라민, (Genaera, USA); RPI 4610 (Sirna, USA); 헤파라나제 억제제 (InSight, Israel); KL 3106 (Kolon, South Korea); Honokiol (Emory University, USA); ZK CDK (Schering AG, Germany); ZK Angio (Schering AG, Germany); ZK 229561 (Novartis, Switzerland, and Schering AG, Germany); XMP 300 (XOMA, USA); VGA 1102 (Taisho, Japan); VE-카드헤린-2 길항제(ImClone Systems, USA); 바소스타틴 (National Institutes of Health, USA); Flk-1 (ImClone Systems, USA); TZ 93 (Tsumura, Japan); 톰스타틴 (Beth Israel Hospital, USA); 절두된 가용성 FLT 1 (혈관 내피 성장 인자 수용체 1) (Merck & Co, USA); Tie-2 리간드 (Regeneron, USA); 및 트롬보스폰딘 1 억제제 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)를 포함한다.

[0896] 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 치료적 제제의 추가 예는 성장 인자의 활성을 특이적으로 결합시키고 억제시키는 제제 (예를 들면, 항체, 항원 결합 영역, 또는 가용성 수용체), 예컨대 간세포 성장 인자 (HGF, 산란 인자로서 또한 알려짐)의 길항제, 그리고 이의 수용체, c-Met를 특이적으로 결합시키는 항체 또는

항원 결합 영역을 포함한다.

[0897] 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 치료적 제제의 또 다른 예는 자가포식 억제제이다. 자가포식 억제제는, 비제한적으로 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸 (Plaquenil™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카르복사미드 리보시드 (AICAR), 오카다산, 유형 2A 또는 유형 1의 단백질 포스파타제를 억제시키는 자가포식-억압성 조류 독소, cAMP의 유사체, 및 cAMP 수준의 상승시키는 약물 예컨대 아데노신, LY204002, N6-메르캅토퓨린 리보시드, 및 빈블라스틴을 포함한다. 이외에도, (자가포식에 연루되는) ATG5를 비제한적으로 포함하는 단백질의 발현을 억제시키는 안티센스 또는 siRNA가 또한 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 자가포식 억제제를 포함한다.

[0898] 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 치료적 제제의 또 다른 예는 항-신생물성 제제이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 요법은 항-신생물성 제제를 포함한다. 항-신생물성 제제의 비-제한 예는 아세만난, 아클라루비신, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노레불린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안세르, 안세스팀, 아르글라빈, 삼산화비소, BAM-002 (Novelos), 벡사로텐, 비칼루타미드, 브록수리딘, 카페시타빈, 셀몰류킨, 세트로렐릭스, 클라드리빈, 클로트리마졸, 사이타라빈 옥포스페이트, DA 3030 (Dong-A), 다클리주맙, 데닐류킨 디프티톡스, 데슬로렐린, 덱스라족산, 딜라제프, 도세탁셀, 도코사놀, 독서칼시페롤, 독시플루리딘, 독소루비신, 브로모크립틴, 카르무스틴, 사이타라빈, 플루오로우라실, HIT 디클로페낙, 인터페론 알파, 다우노루비신, 독소루비신, 트레티노인, 에델포신, 에드레콜로맙, 에플로르니틴, 에미에푸르, 에피루비신, 에포에틴 베타, 에토포시드 포스페이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 파드로졸, 필그라스팀, 피나스테리드, 플루다라빈 포스페이트, 포르메스탄, 포테무스틴, 질산갈륨, 젬시타빈, 젬투주맙 조가미신, 기메라실/오테라실/테가푸르 조합, 글리코핀, 고세렐린, 헵타플라틴, 인간 융모막 성선자극 호르몬, 인간 태아 알파 태아단백질, 이반드론산, 이다루비신, (이미퀴모드, 인터페론 알파, 인터페론 알파, 자연, 인터페론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-N1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파, 자연, 인터페론 베타, 인터페론 베타-Ia, 인터페론 베타-Ib, 인터페론 감마, 자연 인터페론 감마- Ia, 인터페론 감마-Ib, 인터류킨-1 베타, 아이오벤구안, 이리노테칸, 이르소글라딘, 란레오티드, LC 9018 (Yakult), 레플루노미드, 레노그라스팀, 황산렌티난, 레트로졸, 백혈구 알파 인터페론, 류프로렐린, 레바미솔 + 플루오로우라실, 리아로졸, 로바플라틴, 로니다민, 로바스타틴, 마소프로콜, 멜라르소프롤, 메토클로프라미드, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스팀, 미스매치된 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미토락톨, 미톡산트론, 몰그라모스팀, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 나르토그라스팀, 네다플라틴, 닐루타미드, 노스카핀, 신규 적혈구 생성 자극 단백질, NSC 631570 옥트레오티드, 오프렐베킨, 오사테론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드론산, 페가스파르가제, 페그인터페론 알파-2b, 펜토산 폴리술페이트 나트륨, 펜토스타틴, 피시바닐, 피라루비신, 토끼 항흉선세포 다클론성 항체, 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a, 포르피머 나트륨, 랄록시펜, 랄티트렉스드, 라스부리엠보디멘트, 레늄 Re 186 에티드로네이트, RII 레티나미드, 리툭시맙, 로무르티드, 사마륨 (153 Sm) 렉시드로남, 사르그라모스팀, 시조피란, 소부족산, 소네르민, 스트론튬-89 클로라이드, 수라민, 타소네르민, 타자로텐, 테가푸르, 테모포르핀, 테모졸로미드, 테니포시드, 테트라클로로데카옥시드, 탈리도미드, 티말파신, 티로트로핀 알파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙-요오드 131, 트라스투주맙, 트레오술판, 트레티노인, 트리로스탄, 트리메트렉세이트, 트립토렐린, 종양 괴사 인자 알파, 자연, 우베니멕스, 방광암 백신, 마루야마 백신, 흑색종 용해물 백신, 발루비신, 베르테포르핀, 비노렐빈, 비룰리진, 지노스타틴 스티말라머, 또는 졸레드론산; 아바렐릭스; AE 941 (Aeterna), 암바무스틴, 안티센스 올리고뉴클레오티드, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), 데시타빈, 덱사미노글루테티미드, 디아지쿠온, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), 에닐우라실, 에타니다졸, 펜레티니드, 필그라스팀 SD01 (Amgen), 풀베스트란트, 갈로시타빈, 가스트린 17 면역원, HLA-B7 유전자 요법 (Vical), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스타민 다하이드로클로라이드, 이브리투모맙 티욱세탄, 일로마스타트, IM 862 (Cytran), 인터류킨-2, 이프록시펜, LDI 200 (Milkhaus), 레리디스팀, 린투주맙, CA 125 MAb (Biomira), 암 MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 및 Fc MAb (Medarex), 유전자형 105AD7 MAb (CRC Technology), 유전자형 CEA MAb (Trilex), LYM-1-요오드 131 MAb (Techni clone), 다형성 상피 뮤신-이트륨 90 MAb (Antisoma), 마리마스타트, 메노가릴, 미투모맙, 모텍사핀 가돌리늄, MX 6 (Galderma), 넬라라빈, 놀락트렉스드, P 30 단백질, 페그비소만트, 페메트렉세드, 포르피로마이신, 프리노마스타트, RL 0903 (Shire), 루비테칸, 사트라플라틴, 페닐아세트산나트륨, 스파르포스산, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), 테트라티오몰리브데이트, 탈리블라스틴, 트롬보포이에틴, 주석 에틸 에티오푸르푸린, 티라파자민, 암 백신 (Biomira), 흑색종 백신 (New York University), 흑색종 백신 (Sloan Kettering Institute), 흑색종 종양용해물 백신 (New York Medical College), 바이러스성 흑색종 세포 용해물 백신 (Royal Newcastle Hospital), 또는 발스포다르를 포함한다.

[0899] 본 발명의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 치료적 제제의 추가의 예는 이필리무맙 (Yervoy®); 트레멜리무맙; 갈릭시맙; BMS-936558 (Opdivo®)로서 또한 알려진, 니볼루맙; 펨브롤리주맙 (Keytruda®); 아벨루맙 (Bavencio®); AMP224; BMS-936559; RG7446으로서 또한 알려진, MPDL3280A; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; 항-OX40 (Providence Health Services); huMAbOX40L; 아타시셉트; CP-870893; 루카투무맙; 다세투주맙; 무로모납-CD3; 이필루무맙; MEDI4736 (Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; 아달리무맙 (Humira®); 아도-트라스투주맙 엠탄신 (Kadcyla®); 아플리버셉트 (Eylea®); 알렘투주맙 (Campath®); 바실릭시맙 (Simulect®); 벨리무맙 (Benlysta®); 바실릭시맙 (Simulect®); 벨리무맙 (Benlysta®); 브렌툭시맙 베도틴 (Adcetris®); 카나키누맙 (Ilaris®); 세르톨리주맙 페골 (Cimzia®); 다클리주맙 (Zenapax®); 다라투무맙 (Darzalex®); 데노수맙 (Prolia®); 에쿨리주맙 (Soliris®); 에팔리주맙 (Raptiva®); 젬투주맙 오조가미신 (Mylotarg®); 골리무맙 (Simponi®); 이브리투모맙 티욱세탄 (Zevalin®); 인플릭시맙 (Remicade®); 모타비주맙 (Numax®); 나탈리주맙 (Tysabri®); 오비누투주맙 (Gazyva®); 오파투무맙 (Arzerra®); 오말리주맙 (Xolair®); 팔리비주맙 (Synagis®); 페르투주맙 (Perjeta®); 페르투주맙 (Perjeta®); 라니비주맙 (Lucentis®); 락시바쿠맙 (Abthrax®); 토실리주맙 (Actemra®); 토시투모맙; 토시투모맙-i-131; 토시투모맙 및 토시투모맙-i-131 (Bexxar®); 우스테키누맙 (Stelara®); AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745; 및 AMG 951을 포함한다.

[0900] 본원에 기재된 화합물은, 치료 중인 병태에 의존하여, 본원에 개시된 제제 또는 기타 적합한 제제와 결합하여 사용될 수 있다. 그래서, 일부 구현예에서 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 본원에 기재된 경우에 기타 요법과 공-투여될 것이다. 조합 요법에서 사용된 경우, 본원에 기재된 화합물은 제2 제제와 동시에 또는 별도로 투여될 수 있다. 이러한 조합으로의 투여는 동일한 투약 형태로 2개 제제의 동시 투여, 별도 투약 형태로 동시 투여, 및 별도 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본원에 기재된 화합물 및 본원에 기재된 제제들 중 임의의 것은 동일한 투약 형태로 함께 제형화될 수 있고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것은 동시에 투여될 수 있고, 여기서 양쪽 제제는 별도 제형으로 존재한다. 또 다른 대안으로, 본 개시내용의 화합물 이어서 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것이 투여될 수 있고, 그 반대도 마찬가지이다. 별도 투여 프로토콜의 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 본원에 기재된 요법들 중 임의의 것은 몇 분 떨어져서, 또는 몇 시간 떨어져서, 또는 몇 일 떨어져서 투여된다.

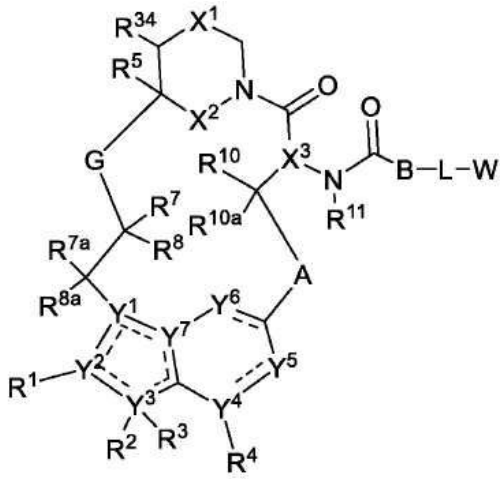
[0901] 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 제1 요법 (예를 들면, 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 추가의 요법은 동시에 또는, 어느 한쪽 순서로 순차적으로 투여된다. 제1 치료적 제제는 하나 이상의 추가의 요법 이전 또는 이후 즉시, 최대 1 시간, 최대 2 시간, 최대 3 시간, 최대 4 시간, 최대 5 시간, 최대 6 시간, 최대 7 시간, 최대, 8 시간, 최대 9 시간, 최대 10 시간, 최대 11 시간, 최대 12 시간, 최대 13 시간, 14 시간, 최대 시간 16, 최대 17 시간, 업 18 시간, 최대 19 시간 최대 20 시간, 최대 21 시간, 최대 22 시간, 최대 23 시간, 최대 24 시간, 또는 최대 1-7, 1-14, 1-21 또는 1-30 일 투여될 수 있다.

[0902] 본 발명은 또한 (a) 본원에 기재된 제제 (예를 들면, 본 발명의 화합물)을 포함하는 약학적 조성물, 및 (b) 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것을 수행하기 위한 지침이 있는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특성화한다. 일부 구현예에서, 키트는 (a) 본원에 기재된 제제 (예를 들면, 본 발명의 화합물)를 포함하는 약학적 조성물, (b) 하나 이상의 추가의 요법 (예를 들면, 비-약물 치료 또는 치료적 제제), 및 (c) 본원에 기재된 방법들 중 임의의 것을 수행하기 위한 지침이 있는 패키지 삽입물을 포함한다.

[0903] 본 발명의 일 양태가 별도로 투여될 수 있는 약학적으로 활성 화합물들의 조합으로 질환 또는 이와 연관된 증상의 치료를 고려함에 따라, 본 발명은 추가로 키트 형태로 별도 약학적 조성물들을 조합하는 것에 관련한다. 키트는 2개 별도 약학적 조성물: 본 발명의 화합물, 및 하나 이상의 추가의 요법을 포함할 수 있다. 키트는 별도 조성물을 함유하기 위한 용기 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함할 수 있다. 용기의 추가의 예는 주사기, 박스, 및 백을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 별도 성분의 사용을 위하여 지시를 포함할 수 있다. 키트 형태는 별도 성분이 상이한 투약 형태 (예를 들면, 경구 및 비경구)로 바람직하게는 투여되는, 상이한 투약 간격으로 투여되는 경우, 또는 조합의 개별 성분들의 적정이 처방 건강 관리 전문가에 의해 요구되는 경우 특히 유리하다.

[0904] *넘버링된 구현예*

[0905] [1] 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[0906]

[0907] 화학식 I

[0908] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0909] A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[0910] B는 탄소가 -N(R^{11})C(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^{9})- 또는 >C=C$R^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0911] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 -C($R^{7}R^{8}$)-에 결합되는 -C(O)O-**C**H(R^{6})-, **C**가 -C($R^{7}R^{8}$)-에 결합되는 -C(O)NH-**C**H(R^{6})-, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[0912] L은 부재이거나 링커이고;

[0913] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0914] X^{1}은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 S(O)$_n$이고;

[0915] X^{2}는 O 또는 NH이고;

[0916] X^{3}은 N 또는 CH이고;

[0917] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0918] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R', 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고;

[0919] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0920] Y^{1}은 C, CH, 또는 N이고;

[0921] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0922] Y^5는 CH, CH_2 또는 N이고;

[0923] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[0924] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

[0925] R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0926] R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0927] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0928] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0929] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0930] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0931] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0932] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0933] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0934] R^{7a} 및 R^{8a}은, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[0935] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0936] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0937] R^9는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[0938] R^9 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0939] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0940] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

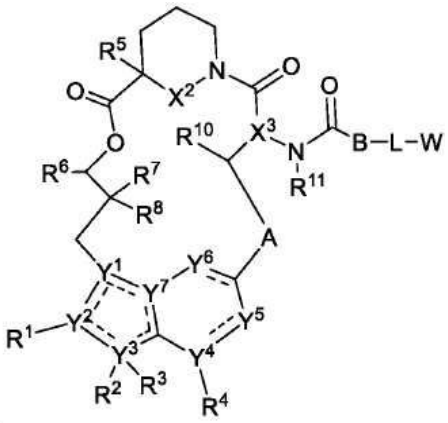
[0941] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[0942] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0943] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0944] [2] 단락 [1]에 있어서, G가 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0945] [3] 단락 [1] 또는 [2]에 있어서, 화합물이 화학식 Ia의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0946] 

[0947] 화학식 Ia

[0948] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0949] A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0950] B는 탄소가 -N(R^{11})C(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0951] L은 부재이거나 링커이고;

[0952] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0953] X^2는 O 또는 NH이고;

[0954] X^3은 N 또는 CH이고;

[0955] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0956] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R', 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고;

[0957] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0958] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0959] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0960] Y^5 및 Y^6은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

[0961] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0962] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0963] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0964] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0965] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0966] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[0967] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0968] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0969] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 C=C$R^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0970] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[0971] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0972] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[0973] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0974] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0975] [4] 단락 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서, X^2가 NH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

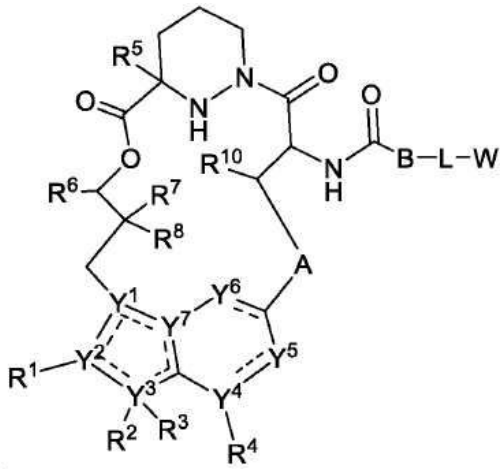
[0976] [5] 단락 [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 있어서, X^3이 CH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0977] [6] 단락 [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서, R^{11}이 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0978] [7] 단락 [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서, R^{11}이 C_1-C_3 알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0979] [8] 단락 [7]에 있어서, R^{11}이 메틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[0980] [9] 단락 [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 화학식 Ib의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[0981] 

[0982] 화학식 Ib

[0983] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[0984] A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0985] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[0986] L은 부재이거나 링커이고;

[0987] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[0988] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0989] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R', 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고;

[0990] 각 $R^{'}$는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0991] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[0992] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[0993] Y^5 및 Y^6은, 독립적으로, CH 또는 N이고;

[0994] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[0995] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[0996] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0997] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[0998] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[0999] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[1000] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1001] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1002] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1003] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1004] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1005] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[1006] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1007] [10] 단락 [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 있어서 X^1이 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1008] [11] 단락 [10]에 있어서, X^1이 메틸렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1009] [12] 단락 [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 있어서, R^5가 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1010] [13] 단락 [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 있어서, R^5가 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1011] [14] 단락 [13]에 있어서, R^5가 메틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1012] [15] 단락 [1] 내지 [14] 중 어느 하나에 있어서, Y^4가 C인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1013] [16] 단락 [1] 내지 [15] 중 어느 하나에 있어서, R^4가 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1014] [17] 단락 [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, Y^5가 CH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1015] [18] 단락 [1] 내지 [17] 중 어느 하나에 있어서, Y^6이 CH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1016] [19] 단락 [1] 내지 [18] 중 어느 하나에 있어서, Y^1이 C인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

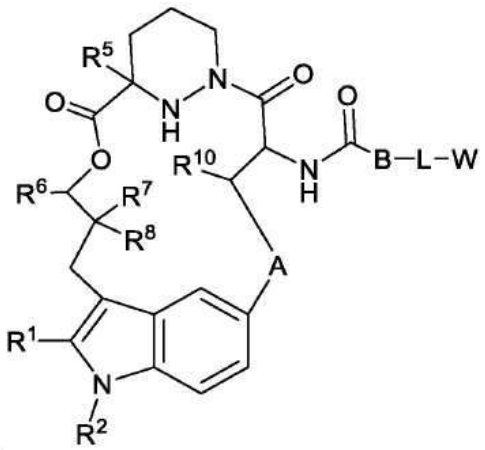
[1017] [20] 단락 [1] 내지 [19] 중 어느 하나에 있어서, Y^2가 C인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1018] [21] 단락 [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 있어서, Y^3이 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1019] [22] 단락 [1] 내지 [21] 중 어느 하나에 있어서, R^3이 부재인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1020] [23] 단락 [1] 내지 [22] 중 어느 하나에 있어서, Y^7이 C인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1021] [24] 단락 [1] 내지 [6] 또는 [9] 내지 [23] 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 화학식 Ic의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1022] 

[1023] 화학식 Ic

[1024] 식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1025] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원

헤테로아릴렌이고;

[1026] L은 부재이거나 링커이고;

[1027] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[1028] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[1029] R^2는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[1030] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1031] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[1032] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[1033] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1034] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1035] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1036] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1037] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1038] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[1039] R^{10}은 수소, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1040] [25] 단락 [1] 내지 [24] 중 어느 하나에 있어서, R^6이 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1041] [26] 단락 [1] 내지 [25] 중 어느 하나에 있어서, R^2가 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1042] [27] 단락 [26]에 있어서, R^2가 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1043] [28] 단락 [27]에 있어서, R^2가 에틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

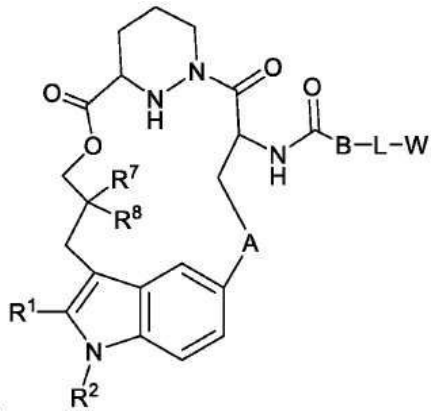
[1044] [29] 단락 [1] 내지 [28] 중 어느 하나에 있어서, R^7이 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1045] [30] 단락 [29]에 있어서, R^7이 C_1-C_3 알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1046] [31] 단락 [1] 내지 [30] 중 어느 하나에 있어서, R^8이 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1047] [32] 단락 [31]에 있어서, R^8이 C_1-C_3 알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1048] [33] 단락 [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 화학식 Id의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1049] 

[1050] 화학식 Id

[1051] 식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1052] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1053] L은 부재이거나 링커이고;

[1054] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[1055] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치

환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

[1056] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

[1057] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

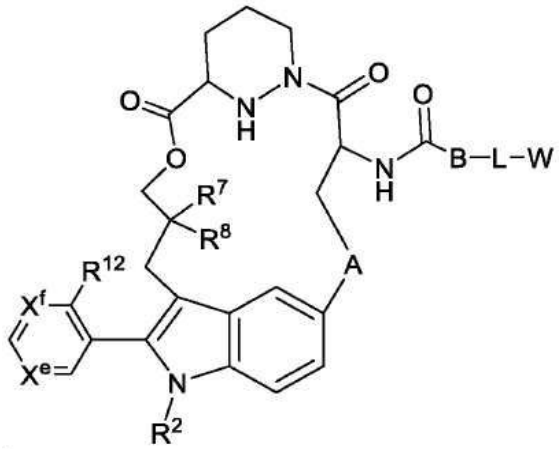
[1058] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

[1059] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이다.

[1060] [34] 단락 [1] 내지 [33] 중 어느 하나에 있어서, R^1이 5 내지 10-원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1061] [35] 단락 [34]에 있어서, R^1이 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1062] [36] 단락 [1] 내지 [35] 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 화학식 Ie의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1063] 

[1064] 화학식 Ie

[1065] 식중 A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1066] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1067] L은 부재이거나 링커이고;

[1068] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[1069] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

[1070] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

[1071] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

[1072] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고

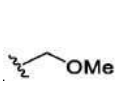
[1073] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이고;

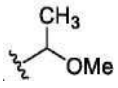
[1074] R^{12}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이다.

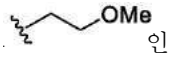
[1075] [37] 단락 [36]에 있어서, X^e가 N이고 X^f가 CH인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1076] [38] 단락 [36]에 있어서, X^e가 CH이고 X^f가 N인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1077] [39] 단락 [36] 내지 [38] 중 어느 하나에 있어서, R^{12}가 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

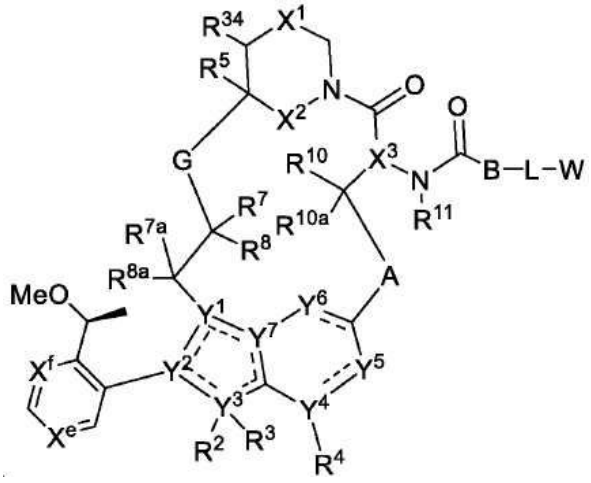
[1078] [40] 단락 [36] 내지 [39] 중 어느 하나에 있어서, R^{12}가 

, 

, 또는 

인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1079] [41] 단락 [1] 또는 [2]에 있어서, 화합물이 화학식 VI의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1080] 

[1081] 화학식 VI

[1082] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[1083] A는 아미노 질소가 -CH(R^{10})-의 탄소 원자에 결합되는 -N(H 또는 CH_3)C(O)-(CH_2)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[1084] B는 탄소가 -N(R^{11})C(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)- 또는 >C=C$R^9$$R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1085] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 -C($R^7$$R^8$)-에 결합되는 -C(O)O-**C**H($R^6$)-, **C**가 -C($R^7$$R^8$)-에 결합되는 -C(O)NH-**C**H($R^6$)-, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로

알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[1086] L은 부재이거나 링커이고;

[1087] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[1088] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[1089] X^2는 O 또는 NH이고;

[1090] X^3은 N 또는 CH이고;

[1091] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1092] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[1093] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[1094] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[1095] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[1096] Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[1097] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[1098] R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[1099] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1100] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[1101] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[1102] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[1103] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1104] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1105] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 $C=CR^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임

의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1106] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[1107] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1108] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1109] R^{9}는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[1110] R^{9} 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1111] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[1112] R^{10}은 수소, 할로, 하이드록시, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

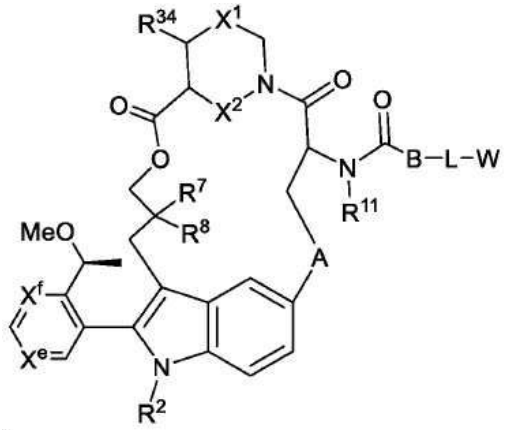
[1113] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[1114] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1115] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1116] X^{e} 및 X^{f}는, 독립적으로, N 또는 CH이다.

[1117] [42] 단락 [41]에 있어서, 화합물이 화학식 VIa의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1118] 

[1119] 화학식 VIa

[1120] 식중 A는 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1121] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^{9})-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1122] L은 부재이거나 링커이고;

[1123] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[1124] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[1125] X^2는 O 또는 NH이고;

[1126] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1127] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', $C(O)N(R')_2$, S(O)R', $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[1128] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[1129] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

[1130] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

[1131] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

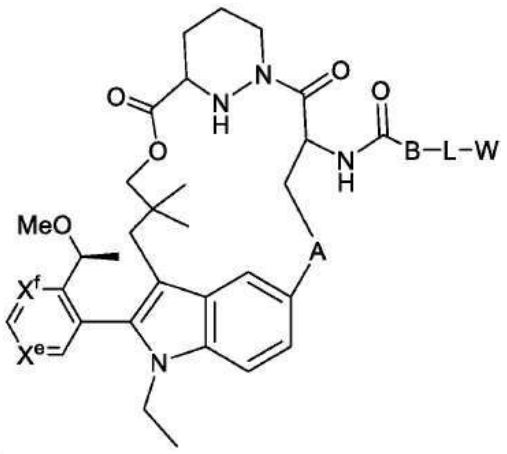
[1132] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[1133] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이고;

[1134] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1135] R^{21}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1136] [43] 단락 [41] 또는 [42]에 있어서, 화합물이 화학식 VIb의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1137] 

[1138] 화학식 VIb

[1139] 식중 A 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌;

[1140] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1141] L은 부재이거나 링커이고;

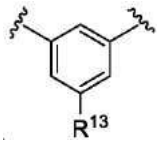
[1142] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[1143] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[1144] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이다.

[1145] [44] 단락 [1] 내지 [43] 중 어느 하나에 있어서, A가 임의로 치환된 6-원 아릴렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1146] [45] 단락 [44]에 있어서, A가 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1147] 

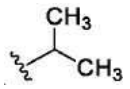
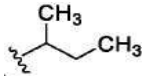
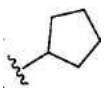
[1148] 식중 R^{13}은 수소, 하이드록시, 아미노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬이다.

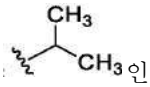
[1149] [46] 단락 [45]에 있어서, R^{13}이 수소인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1150] [47] 단락 [45]에 있어서, R^{13}이 하이드록시인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1151] [48] 단락 [1] 내지 [47] 중 어느 하나에 있어서, B가 -CHR^9-인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

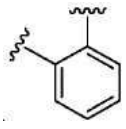
[1152] [49] 단락 [48]에 있어서, R^9가 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1153] [50] 단락 [49]에 있어서, R^9가  ,  , 또는  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1154] [51] 단락 [50]에 있어서, R^9가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1155] [52] 단락 [1] 내지 [47] 중 어느 하나에 있어서, B가 임의로 치환된 6-원 아릴렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1156] [53] 단락 [52]에 있어서, B가 6-원 아릴렌인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1157] [54] 단락 [53]에 있어서, B가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1158] [55] 단락 [1] 내지 [54] 중 어느 하나에 있어서, R^7이 메틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1159] [56] 단락 [1] 내지 [55] 중 어느 하나에 있어서, R^8이 메틸인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1160] [57] 단락 [1] 내지 [56] 중 어느 하나에 있어서, 링커가 화학식 II의 구조인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

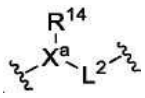
[1161] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[1162] 화학식 II

[1163] 식중 A^1은 링커와 B 사이의 결합이고; A^2는 W와 링커 사이의 결합이고; B^1, B^2, B^3, 및 B^4는 각각, 독립적으로, 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_3 헤테로알킬렌, O, S, 및 NR^N으로부터 선택되고; R^N은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_7 헤테로알킬이고; C^1 및 C^2는 각각, 독립적으로, 카르보닐, 티오카르보닐, 술포닐, 또는 포스포릴로부터 선택되고; f, g, h, i, j, 및 k는 각각, 독립적으로, 0 또는 1이고; D^1은 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐렌, 임의로 치릴렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6 내지 10-원 환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아아릴렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 폴리에틸렌 글리콜렌, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬렌, 또는 A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$- 내지 -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2를 연결시키는 화학적 결합이다.

[1164] [58] 단락 [1] 내지 [57] 중 어느 하나에 있어서, 링커가 비환식인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1165] [59] 단락 [58]에 있어서, 링커가 화학식 IIa의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1166] 

[1167] 화학식 IIa

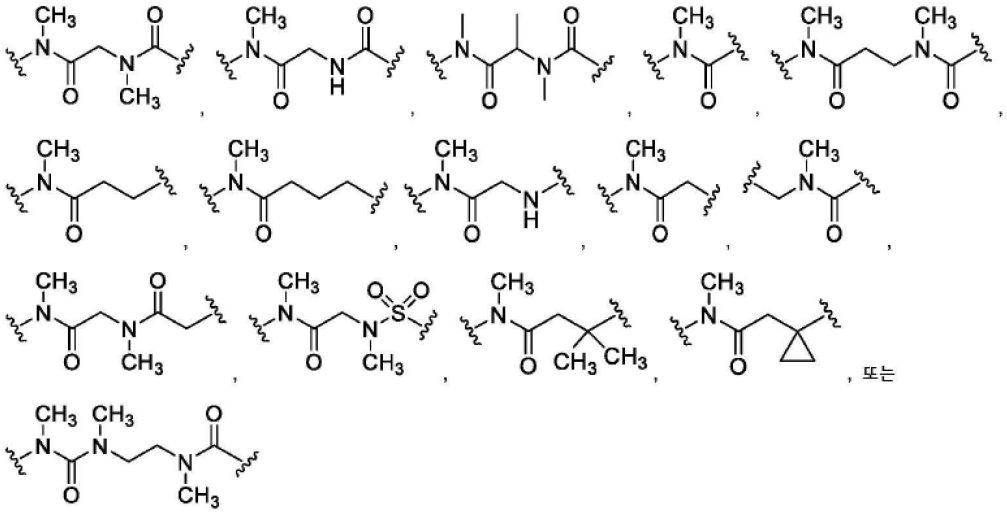
[1168] 식중 X^a는 부재이거나 N이고;

[1169] R^{14}는 부재, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[1170] L^2는 부재, $-SO_2-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이고,

[1171] 식중 X^a, R^{14}, 또는 L^2 중 적어도 하나는 존재한다.

[1172] [60] 단락 [59]에 있어서, 링커가 구조:



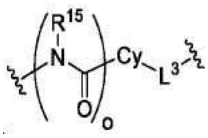
또는

[1173]

[1174] 를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1175] [61] 단락 [1] 내지 [57] 중 어느 하나에 있어서, 링커가 환식 기이거나 이를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1176] [62] 단락 [1] 내지 [57] 또는 [61] 중 어느 하나에 있어서, 링커가 화학식 IIb의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



[1177]

[1178] 화학식 IIb

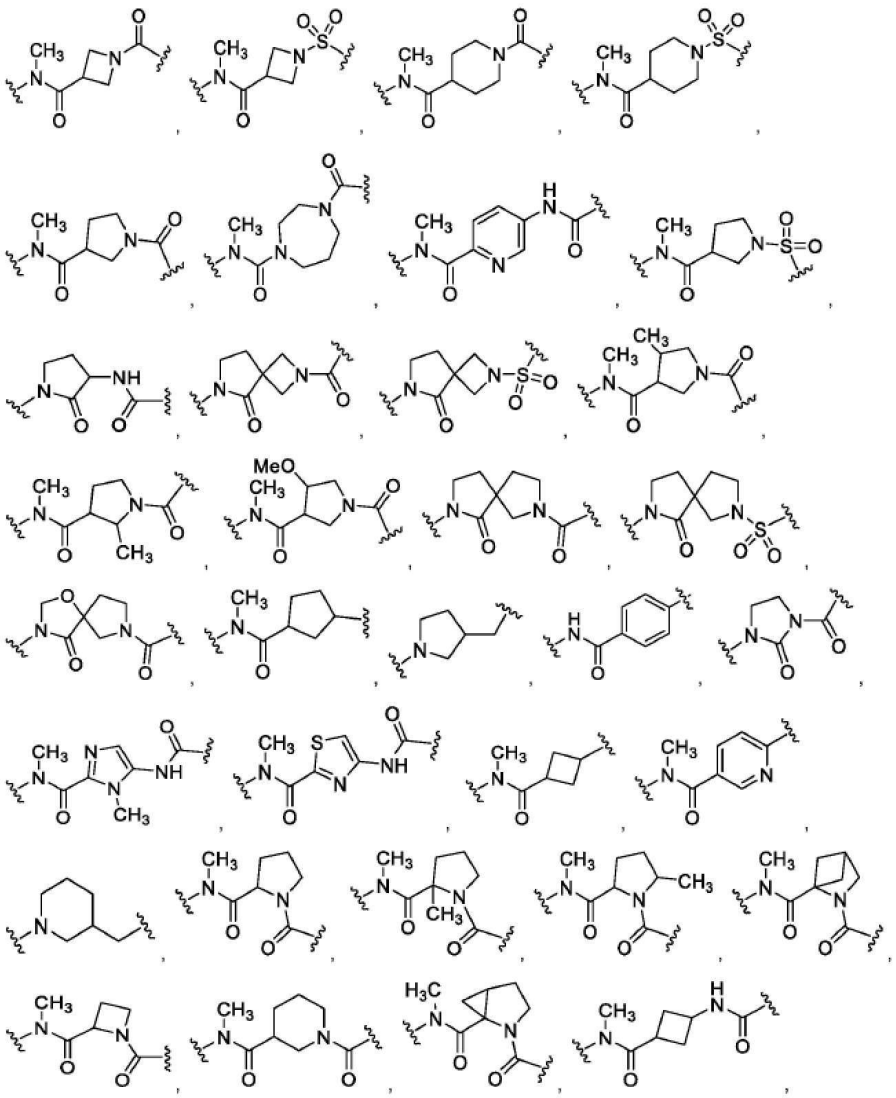
[1179] 식중 o는 0 또는 1이고;

[1180] R^{15}는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

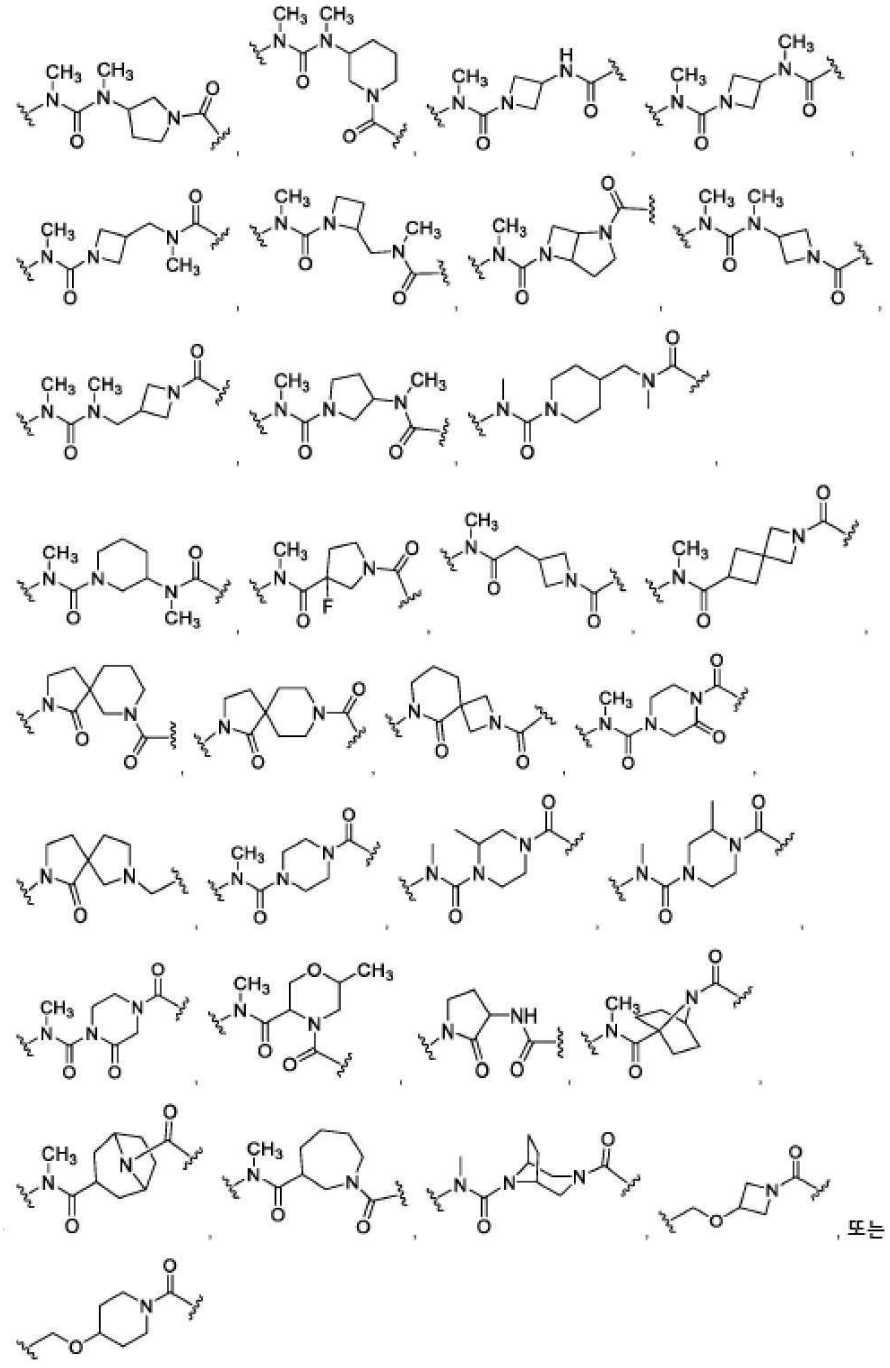
[1181] Cy는 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-10 원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌이고;

[1182] L^3은 부재, $-SO_2-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌이다.

[1183] [63] 단락 [62]에 있어서, 링커가 구조:



[1184]

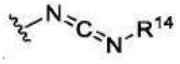


[1185]

[1186] 를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1187] [64] 단락 [1] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, W가 카르보디이미드를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

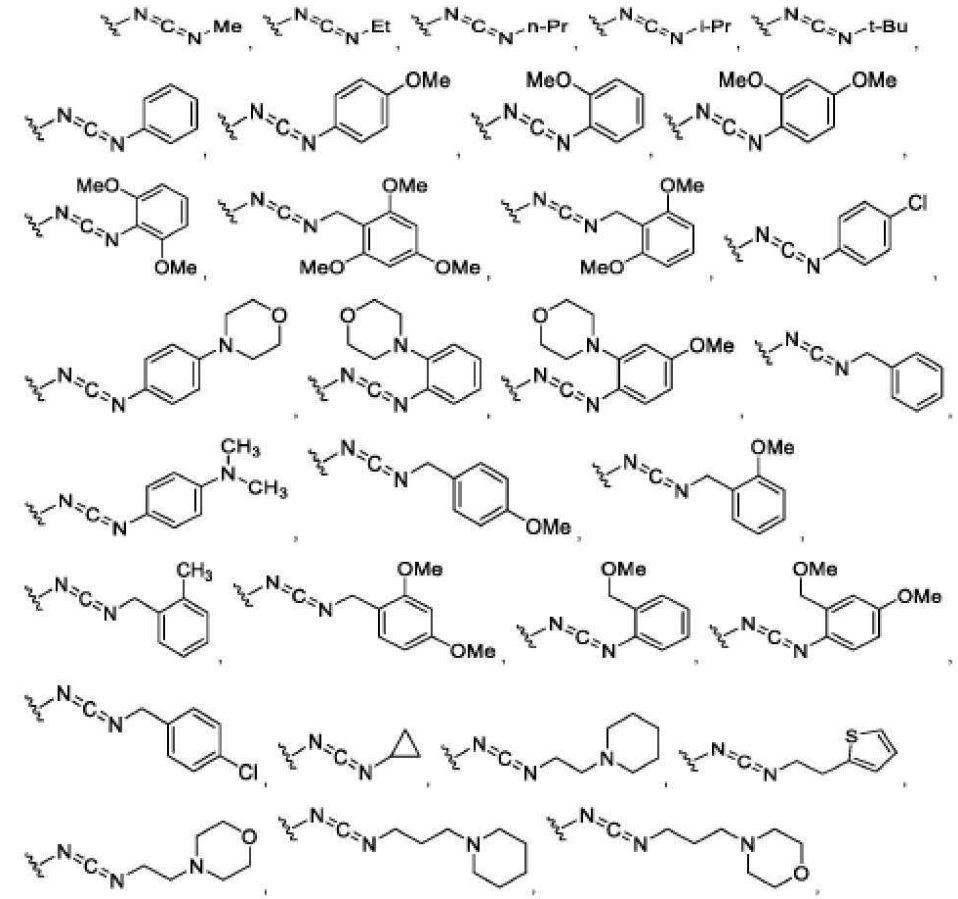
[1188] [65] 단락 [64]에 있어서, W가 화학식 IIIa의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

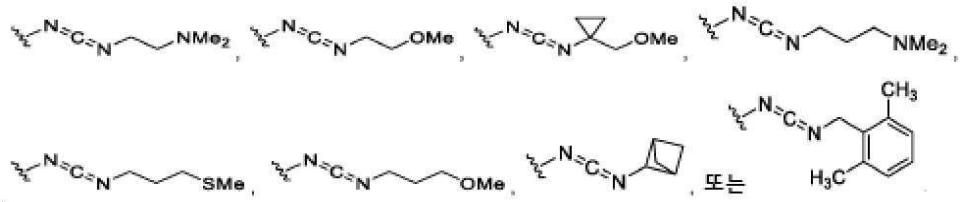
[1189] 

[1190] 화학식 IIIa

[1191] 식중 R^{14}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[1192] [66] 단락 [65]에 있어서, W가 구조:

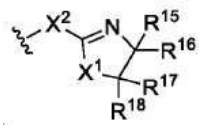
[1193] 

[1194] 

[1195] 를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1196] [67] 단락 [1] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, W가 옥사졸린 또는 티아졸린을 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1197] [68] 단락 [67]에 있어서, W가 화학식 IIIb의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1198] 

[1199] 화학식 IIb

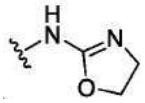
[1200] 식중 X^1은 O 또는 S이고;

[1201] X^2는 부재 또는 NR^{19}이고;

[1202] R^{15}, R^{16}, R^{17}, 및 R^{18}은, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

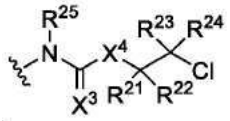
[1203] R^{19}는 수소, C(O)(임의로 치환된 C_1-C_6 알킬), 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임

의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[1204] [69] 단락 [68]에 있어서, W가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1205] [70] 단락 [1] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, W가 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 또는 클로로에틸 티오카르바메이트를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1206] [71] 단락 [70]에 있어서, W가 화학식 IIIc의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1207] 

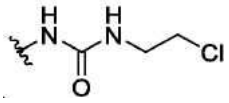
[1208] 화학식 IIIc

[1209] 식중 X^3은 O 또는 S이고;

[1210] X^4는 O, S, NR^{26}이고;

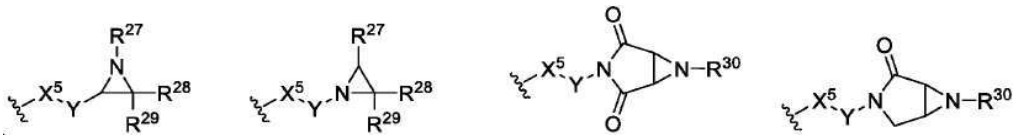
[1211] R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, 및 R^{26}은, 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[1212] R^{25}는 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[1213] [72] 단락 [71]에 있어서, W가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1214] [73] 단락 [1] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, W가 아지리딘을 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1215] [74] 단락 [73]에 있어서, W가 화학식 IIId1, 화학식 IIId2, 화학식 IIId3, 또는 화학식 IIId4의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[1216] 

[1217] 화학식 IIId1 화학식 IIId2 화학식 IIId3 화학식 IIId4

[1218] 식중 X^5는 부재이거나 NR^{30}이고;

[1219] Y는 부재 또는 C(O), C(S), S(O), SO_2, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬렌이고;

[1220] R^{27}은 수소, $-C(O)R^{32}$, $-C(O)OR^{32}$, $-SO_2R^{33}$, $-SOR^{33}$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

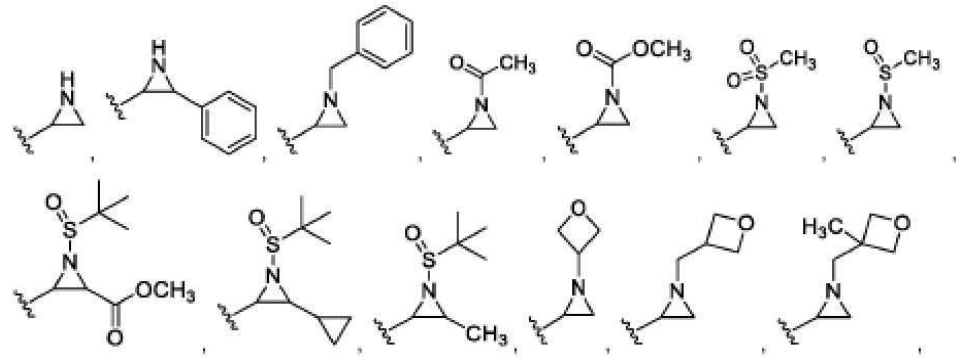
[1221] R^{28} 및 R^{29}는, 독립적으로, 수소, CN, $C(O)R^{31}$, CO_2R^{31}, $C(O)R^{31}R^{31}$ 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 3 내지 10-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

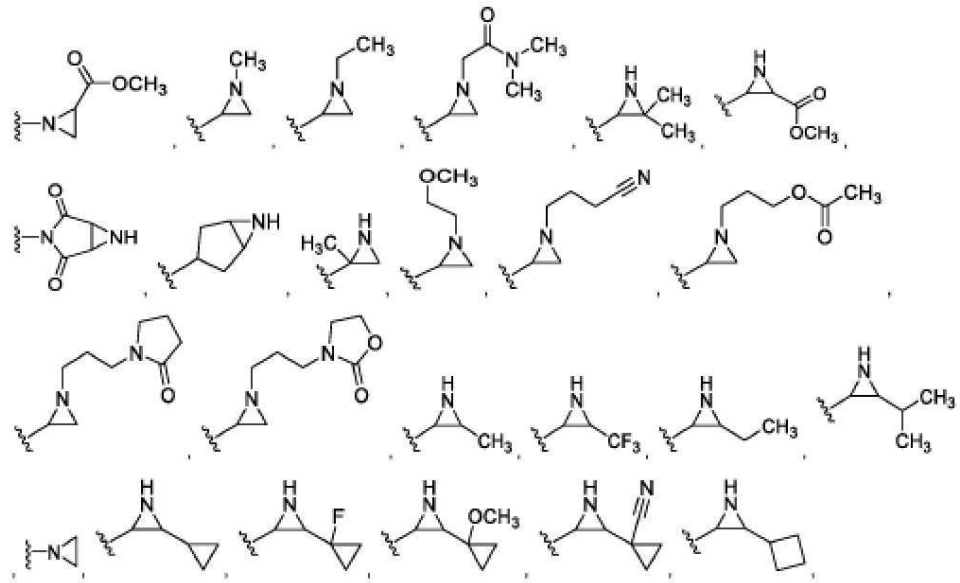
[1222] 각 R^{31}은, 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이고;

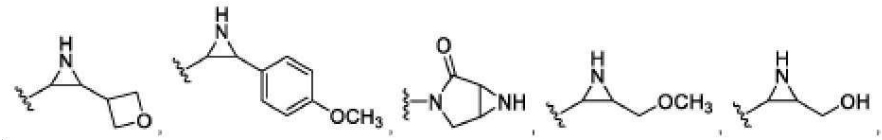
[1223] R^{30}은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

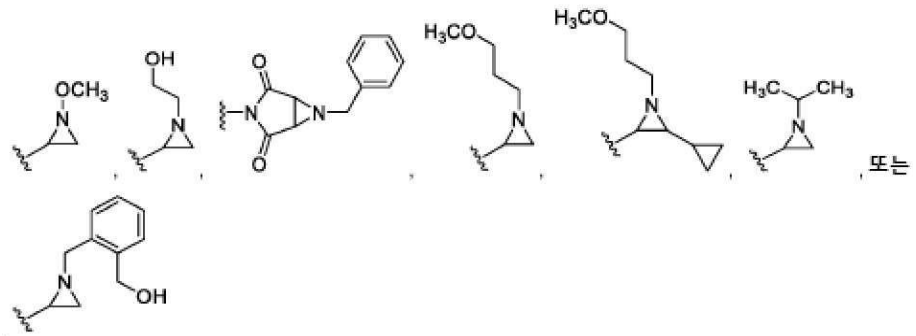
[1224] R^{32} 및 R^{33}은, 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[1225] [75] 단락 [73] 또는 [74]에 있어서, W가

[1226] 



[1227] 

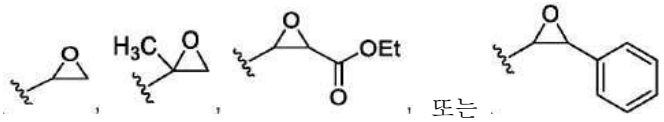


[1228]

[1229] 인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1230] [76] 단락 [1] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, W가 에폭시드를 포함하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허

용가능한 염.

[1231] [77] 단락 [76]에 있어서, W가  인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1232] [78] 표 1 또는 표 2의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[1233] [79] 단락 [1] 내지 [78] 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

[1234] [80] 화학식 IV의 구조를 갖는, 접합체, 또는 이의 염:

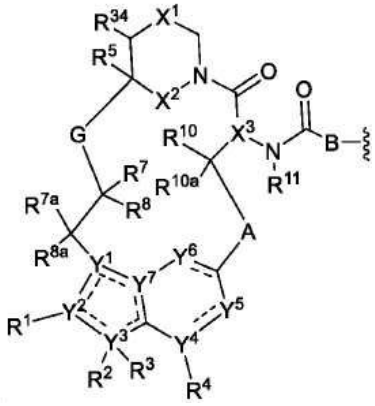
[1235] M-L-P

[1236] 화학식 IV

[1237] 식중 L은 링커이고;

[1238] P는 1가 유기 모이어티이고;

[1239] M은 화학식 V의 구조를 갖는다:

[1240] 

[1241] 화학식 V

[1242] 식중 점선은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 비-인접한 이중 결합을 나타내고;

[1243] A는 아미노 질소가 $-CH(R^{10})-$의 탄소 원자에 결합되는 $-N(H$ 또는 $CH_3)C(O)-(CH_2)-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1244] B는 탄소가 $-N(R^{11})C(O)-$의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$ 또는 $>C=CR^{9}R^{9'}$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1245] G는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 알케닐렌, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)O-$**C**$H(R^{6})-$, **C**가 $-C(R^{7}R^{8})-$에 결합되는 $-C(O)NH-$**C**$H(R^{6})-$, 임의로 치환된 C_1-C_4 헤테로알킬렌, 또는 3 내지 8-원 헤테로아릴렌이고;

[1246] X^1은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[1247] X^2는 O 또는 NH이고;

[1248] X^3은 N 또는 CH이고;

[1249] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1250] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, C(O)R', C(O)OR', C(O)N(R')$_2$, S(O)R', S(O)$_2$R', 또는 S(O)$_2$N(R')$_2$이고;

[1251] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[1252] Y^1은 C, CH, 또는 N이고;

[1253] Y^2, Y^3, Y^4, 및 Y^7은, 독립적으로, C 또는 N이고;

[1254] Y^5는 CH, CH_2, 또는 N이고;

[1255] Y^6은 C(O), CH, CH_2, 또는 N이고;

[1256] R^1은 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알케닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이거나,

[1257] R^1 및 R^2는 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;;

[1258] R^2는 부재, 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6-원 아릴, 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴이고; R^3은 부재이거나,

[1259] R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1260] R^4는 부재, 수소, 할로겐, 시아노, 또는 1 내지 3개 할로겐으로 임의로 치환된 메틸이고;

[1261] R^5는 수소, 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 시아노, 하이드록시, 또는 C_1-C_4 알콕시, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이고;

[1262] R^6은 수소 또는 메틸이고; R^7은 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나,

[1263] R^6 및 R^7은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1264] R^8은 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1265] R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 C=C$R^{7'}R^{8'}$; C=N(OH), C=N(O-C_1-C_3 알킬), C=O, C=S, C=NH, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1266] R^{7a} 및 R^{8a}는, 독립적으로, 수소, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이거나, 이들이 부착되는 탄소와 조합하여 카르보닐을 형성하고;

[1267] $R^{7'}$는 수소, 할로겐, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; $R^{8'}$는 수소, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 임의로 치환

된 C_1-C_3 알콕실, 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_6 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴이거나,

[1268] $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$는 이들이 부착되는 탄소 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[1269] R^{9}는 수소, F, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이거나,

[1270] R^{9} 및 L은 이들이 부착되는 원자와 조합하여 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

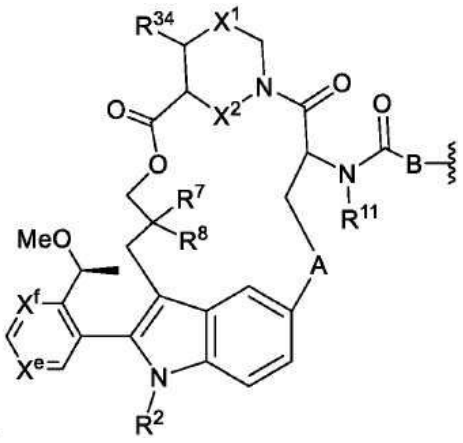
[1271] $R^{9'}$는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[1272] R^{10a}는 수소 또는 할로이고;

[1273] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1274] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1275] [81] 단락 [80]에 있어서, M이 화학식 Vc의 구조를 갖는, 접합체, 또는 이의 염:

[1276] 

[1277] 화학식 Vc

[1278] 식중 A는 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1279] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 $-CH(R^{9})-$, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1280] X^{1}은 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, NR, O, 또는 $S(O)_n$이고;

[1281] X^{2}는 O 또는 NH이고;

[1282] n은 0, 1, 또는 2이고;

[1283] R은 수소, 시아노, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$, $S(O)R'$, $S(O)_2R'$, 또는 $S(O)_2N(R')_2$이고;

[1284] 각 R'는, 독립적으로, H 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[1285] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이고;

[1286] R^2는 C_1-C_6 알킬 또는 3 내지 6-원 사이클로알킬이고;

[1287] R^7은 C_1-C_3 알킬이고;

[1288] R^8은 C_1-C_3 알킬이고;

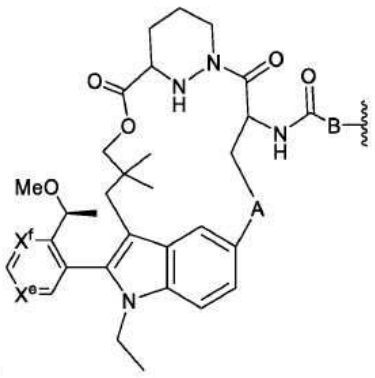
[1289] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[1290] R^{11}은 수소 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[1291] R^{34}는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[1292] 본 발명의 화합물의 일부 구현예에서, X^e는 N이고 X^f는 CH이다. 일부 구현예에서, X^e는 CH이고 X^f는 N이다.

[1293] [82] 단락 [80] 또는 [81]에 있어서, M이 화학식 Vd의 구조를 갖는, 접합체, 또는 이의 염:

[1294] 

[1295] 화학식 Vd

[1296] 식중 A 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴렌;

[1297] B는 탄소가 -NHC(O)-의 카르보닐 탄소에 결합되는 -CH(R^9)-, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6-원 아릴렌, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴렌이고;

[1298] L은 부재이거나 링커이고;

[1299] W는 카르보디이미드, 옥사졸린, 티아졸린, 클로로에틸 우레아, 클로로에틸 티오우레아, 클로로에틸 카르바메이트, 클로로에틸 티오카르바메이트, 아지리딘, 트리플루오로메틸 케톤, 보론산, 보론산 에스테르, *N*-에톡시카르보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 이소-EEDQ 또는 기타 EEDQ 유도체, 에폭시드, 옥사졸륨, 또는 글리칼을 포함하는 가교기이고;

[1300] R^9는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 임의로 치환된 3 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬이고;

[1301] X^e 및 X^f는, 독립적으로, N 또는 CH이다.

[1302] [83] 단락 [80] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, 링커가 화학식 II의 구조를 갖는, 접합체, 또는 이의 염:

[1303] A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$-(D^1)-$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2

[1304] 화학식 II

[1305] 식중 A^1은 링커와 B 사이의 결합이고; A^2는 P와 링커 사이의 결합이고; B^1, B^2, B^3, 및 B^4는 각각, 독립적으로, 임의로 치환된 C_1-C_2 알킬렌, 임의로 치환된 C_1-C_3 헤테로알킬렌, O, S, 및 NR^N으로부터 선택되고; R^N은 수소, 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_4 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_4 알키닐, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴, 또는 임의로 치환된 C_1-C_7 헤테로알킬이고; C^1 및 C^2는 각각, 독립적으로, 카르보닐, 티오카르보닐, 술포닐, 또는 포스포릴로부터 선택되고; f, g, h, i, j, 및 k는 각각, 독립적으로, 0 또는 1이고; D^1은 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐렌, 임의로 치환된 3 내지 14-원 헤테로사이클로알킬렌, 임의로 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴렌, 임의로 치환된 3 내지 8-원 사이클로알킬렌, 임의로 치환된 6 내지 10-원 아릴렌, 임의로 치환된 C_2-C_{10} 폴리에틸렌 글리콜렌, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{10} 헤테로알킬렌, 또는 A^1-$(B^1)_f$-$(C^1)_g$-$(B^2)_h$- 내지 -$(B^3)_i$-$(C^2)_j$-$(B^4)_k$-A^2를 연결하는 화학적 결합이다.

[1306] [84] 단락 [80] 내지 [83] 중 어느 하나에 있어서, 1가 유기 모이어티가 단백질인, 접합체, 또는 이의 염.

[1307] [85] 단락 [84]에 있어서, 단백질이 Ras 단백질인, 접합체, 또는 이의 염.

[1308] [86] 단락 [85]에 있어서, Ras 단백질이 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 접합체, 또는 이의 염.

[1309] [87] 단락 [80] 내지 [86] 중 어느 하나에 있어서, 링커가 1가 유기 모이어티의 아미노산 잔기의 카르복실 기에 결합을 통해서 1가 유기 모이어티에 결합되는, 접합체, 또는 이의 염.

[1310] [88] 필요로 하는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 단락 [1] 내지 [78] 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 단락 [79]의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1311] [89] 단락 [88]에 있어서, 암이 췌장암, 비-소 세포 폐암, 결장직장암 또는 자궁내막암인, 방법.

[1312] [90] 단락 [88] 또는 [89]에 있어서, 암이 Ras 돌연변이를 포함하는, 방법.

[1313] [91] 단락 [90]에 있어서, Ras 돌연변이가 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 방법.

[1314] [92] 필요로 하는 대상체에서 Ras 단백질-관련된 장애의 치료 방법으로서, 대상체에 치료적으로 유효량의 단락 [1] 내지 [78] 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 단락 [79]의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1315] [93] 세포에서 Ras 단백질의 억제 방법으로서, 세포와 유효량의 단락 [1] 내지 [78] 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 단락 [79]의 약학적 조성물과 접촉하는 단계를 포함하는, 방법.

[1316] [94] 단락 [92] 또는 [93]에 있어서, Ras 단백질이 K-Ras G12D 또는 K-Ras G13D인, 방법.

[1317] [95] 단락 [93] 또는 [94]에 있어서, 세포가 암 세포인, 방법.

[1318] [96] 단락 [95]에 있어서, 암 세포가 췌장암 세포, 비-소 세포 폐암 세포, 결장직장암 세포, 또는 자궁내막 세포인, 방법.

[1319] [97] 단락 [88] 내지 [96] 중 어느 하나에 있어서, 본 방법이 추가의 항암 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법 또는 용도.

[1320] [98] 단락 [97]에 있어서, 추가의 항암 요법이 EGFR 억제제, 제2 Ras 억제제, SHP2 억제제, SOS1 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제, PTEN 억제제, AKT 억제제, mTORC1 억제제, BRAF 억제제, PD-L1 억제제, PD-1 억제제, CDK4/6 억제제, HER2 억제제, 또는 이들의 조합인, 방법.

[1321] [99] 단락 [97] 또는 [98]에 있어서, 추가의 항암 요법이 SHP2 억제제인, 방법.

[1322] **실시예**

[1323] 본 개시내용은, 본원에 기재된 구체적 절차로 범위 또는 사상에서 본 개시내용을 제한하는 것으로서 해석되지 않는, 하기 실시예 및 합성예에 의해 추가로 예시된다. 실시예가 특정 구현예를 예시하도록 제공되는 것 그리고 본 개시내용의 범위에 대한 제한이 이에 의해 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 본 개시내용의 사상 또는 첨부된 청구항의 범위를 벗어남이 없이 당업자에 제안할 수 있는 이들의 다양한 기타 구현예, 수정, 및 등가물에 의지할 수 있음이 추가로 이해되어야 한다.

[1324] **화학적 합성**

[1325] 하기 실시예 및 본원에 다른 곳에 사용된 정의는 다음이다:

[1326] CH_2Cl_2, DCM 염화메틸렌, 디클로로메탄

[1327] CH_3CN, MeCN 아세토니트릴

[1328] CuI 요오드화구리 (I)

[1329] DIPEA 디이소프로필에틸 아민

[1330] DMF *N*,*N*-디메틸포름아미드

[1331] EtOAc 에틸 아세테이트

[1332] h 시간

[1333] H_2O 물

[1334] HCl 염산

[1335] K_3PO_4인산칼륨 (3염기성)

[1336] MeOH 메탄올

[1337] Na_2SO_4황산나트륨

[1338] NMP *N*-메틸 피롤리돈

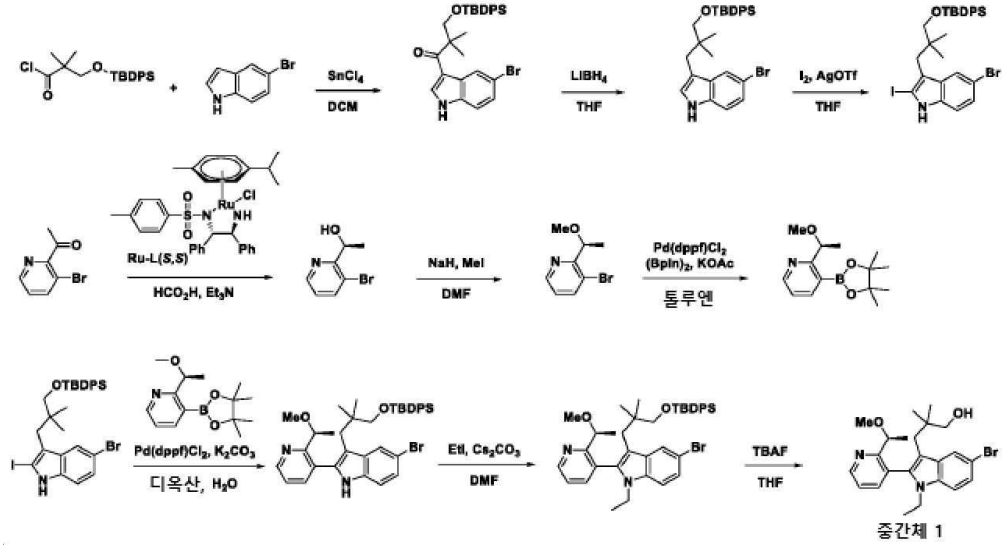
[1339] $Pd(dppf)Cl_2$[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[1340] **계측**

[1341] 질량 분석 데이터 수집은 어느 한쪽 QDa 검출기 또는 SQ 검출기 2가 있는 Shimadzu LCMS-2020 또는 Waters Acquity UPLC로 이루어졌다. 샘플은 그들의 액체 상으로 C-18 역상 컬럼에 주사되어 검정 완충액을 제거하였고 질량 분석계를 위한 샘플을 준비하였다. 화합물은 아세토니트릴 구배를 사용하여 컬럼에서 용리되었고 질량 분석기에 공급되었다. 초기 데이터 분석은 어느 한쪽 Shimadzu LabSolutions 또는 Waters MassLynx로 이루어졌다. NMR 데이터는 어느 한쪽 Bruker AVANCE III HD 400MHz 또는 Bruker Ascend 500MHz 계기로 수집되었고 미가공 데이터는 어느 한쪽 TopSpin 또는 Mestrelab Mnova로 분석되었다.

[1342] **중간체의 합성**

[1343] **중간체 1. 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성**



중간체 1

[1344]

[1345] *단계 1*: 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온의 합성

[1346] 0 ℃에 N_2의 대기 하에서 DCM (120 mL)내 3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로파노일 클로라이드 (65 g, 137 mmol, 미정제)의 혼합물에 DCM (137 mL, 137 mmol)내 1M $SnCl_4$가 느리게 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었고, 그 다음 DCM (40 mL)내 5-브로모-1*H*-인돌 (26.8 g, 137 mmol)의 용액이 적가되었다. 혼합물은 0 ℃에 45 분 동안 교반되었고, 그 다음 EtOAc (300 mL)로 희석되었고, 염수 (4 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온 (55 g, 75% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{29}H_{32}BrNO_2SiNa$에 대한 계산치 556.1; 측정치 556.3.

[1347] *단계 2*: 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온의 합성

[1348] 0 ℃에 N_2의 대기 하에서 THF (100 mL)내 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온 (50 g, 93.6 mmol)의 혼합물에 $LiBH_4$ (6.1 g, 281 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 60 ℃로 가열되었고 20 시간 동안 교반되었고, 그 다음 MeOH (10 mL) 및 EtOAc (100 mL)가 첨가되었고 혼합물은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 DCM (50 mL)으로 희석되었고, 10 ℃로 냉각되었고 딜루딘 (9.5 g, 37.4 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$ (890 mg, 4.7 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 10 ℃에 2 시간 동안 교반되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온 (41 g, 84% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{29}H_{34}BrNOSi$에 대한 계산치: 519.2; 측정치 520.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 5H), 7.46 - 7.35 (m, 6H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.14 (s, 9H), 0.89 (s, 6H).

[1349] *단계 3*: 5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌의 합성

[1350] 실온에 THF (15 mL)내 1-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온 (1.5 g, 2.9 mmol) 및 I_2 (731 mg, 2.9 mmol)의 혼합물에 AgOTf (888 mg, 3.5 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 EtOAc (200 mL)로 희석되었고 포화된 $Na_2S_2O_3$ (100 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌 (900 mg, 72% 수율)을 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 4H), 7.46 - 7.43 (m, 6H), 7.24 - 7.22 (d, 1H), 7.14 - 7.12 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H),

3.48 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.88 (s, 6H).

[1351] *단계 4*: (1*S*)-1-(3-브로모피리딘-2-일)에탄올의 합성

[1352] 0 ℃에 Ar의 대기 하에서 Et_3N (1002 mL, 7.2 mol)내 HCOOH (66.3 g, 1.44 mol)의 교반된 혼합물에 (4*S*,5*S*)-2-클로로-2-메틸-1-(4-메틸벤젠술포닐)-4,5-디페닐-1,3-디아자-2-루테나사이클로펜탄 사이멘 (3.9 g, 6.0 mmol)이 부문식으로 첨가되었다. 혼합물은 40 ℃로 가열되었고 15 분 동안 교반되었고, 그 다음 실온으로 냉각되었고 1-(3-브로모피리딘-2-일)에타논 (120 g, 600 mmol)이 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 40 ℃로 가열되었고 추가의 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 용매는 감압 하에서 농축되었다. 염수 (2 L)는 잔류물에 첨가되었고, 혼합물은 EtOAc (4 x 700 mL)로 추출되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (1*S*)-1-(3-브로모피리딘-2-일)에탄올 (100 g, 74% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] C_7H_8BrNO에 대한 계산치: 201.98; 측정치 201.9.

[1353] *단계 5*: 3-브로모-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘의 합성

[1354] 0 ℃에 DMF (1 L)내 (1*S*)-1-(3-브로모피리딘-2-일)에탄올 (100 g, 495 mmol)의 교반된 혼합물에 오일내 NaH, 60% 분산액 (14.25 g, 594 mmol)이 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었다. MeI (140.5 g, 990 mmol)는 0 ℃에 적가되었고 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 0 ℃로 냉각되었고 포화된 NH_4Cl (5 L)이 첨가되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 3-브로모-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘 (90 g, 75% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{10}BrNO$에 대한 계산치: 215.99; 측정치 215.9.

[1355] *단계 6*: 2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 합성

[1356] 실온에 Ar의 대기 하에서 톨루엔 (900 mL)내 3-브로모-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘 (90 g, 417 mmol)의 교반된 혼합물에 비스(피나콜라토)디보론 (127 g, 500 mmol) 및 KOAc (81.8 g, 833 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (30.5 g, 41.7 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 100 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 Al_2O_3 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (100 g, 63% 수율)을 반-고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{22}BNO_3$에 대한 계산치: 264.17; 측정치 264.1.

[1357] *단계 7*: 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌의 합성

[1358] 실온에 Ar의 대기 하에서 1,4-디옥산 (1.4 L)내 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1*H*-인돌 (140 g, 217 mmol) 및 2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (100 g, 380 mmol)의 교반된 혼합물에 K_2CO_3 (74.8 g, 541 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.9 g, 21.7 mmol) 및 H_2O (280 mL)가 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 85 ℃로 가열되었고 4 시간 동안 교반되었고, 그 다음 냉각되었고, H_2O (5 L)가 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (3 x 2 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌 (71 g, 45% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{37}H_{43}BrN_2O_2Si$에 대한 계산치: 655.23; 측정치 655.1.

[1359] *단계 8*: 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌의 합성

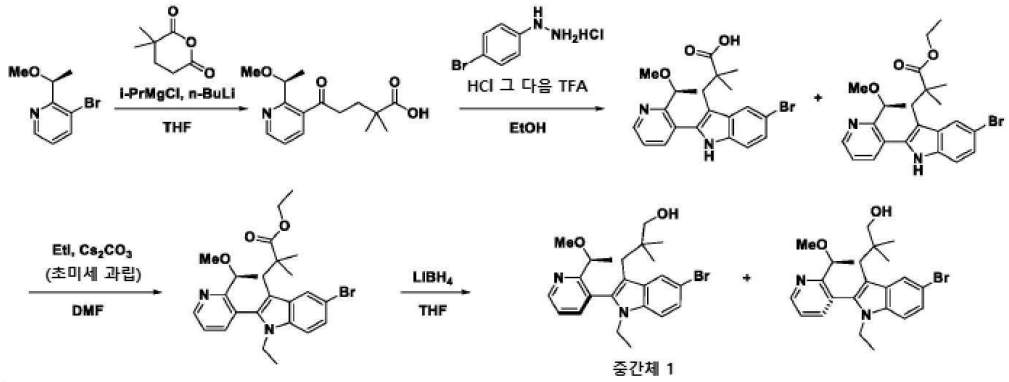
[1360] 0 ℃에 N_2의 대기 하에서 DMF (0.8 L)내 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌 (71 g, 108 mmol)의 교반된 혼합물에 Cs_2CO_3 (70.6 g, 217 mmol) 및 EtI (33.8 g, 217 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었고 그 다

음 H_2O (4 L)가 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌 (66 g, 80% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{39}H_{47}BrN_2O_2Si$에 대한 계산치: 683.26; 측정치 683.3.

[1361] *단계 9*: 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[1362] 실온에 N_2의 대기 하에서 THF (660 mL)내 TBAF (172.6 g, 660 mmol)의 교반된 혼합물에 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌 (66 g, 97 mmol)이 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 50 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었고, 냉각되었고, H_2O (5 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (30 g, 62% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{23}H_{29}BrN_2O_2$에 대한 계산치: 445.14; 측정치 445.1.

[1363] **중간체 1. 피셔 인돌 루트를 통한 대안적 합성.**

[1364] 

[1365] *단계 1*: 5-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-2,2-디메틸-5-옥소펜탄산의 합성

[1366] -10 ℃에 N_2의 대기 하에서 *i*-PrMgCl (THF내 내 2M, 0.5 L)의 혼합물에 15 분 동안 헥산내 *n*-BuLi, 2.5 M (333 mL, 833 mmol)이 적가되었다. 혼합물은 30 분 동안 -10 ℃에 교반되었고 그 다음 THF (0.5 L)내 3-브로모-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘 (180 g, 833 mmol)이 30 분 동안 -10 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 -5 ℃로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 THF (1.2 L)내 3,3-디메틸옥산-2,6-디온 (118 g, 833 mmol)이 30 분 동안 -5 ℃에 적가되었다. 혼합물은 0 ℃로 가온되었고 1.5 시간 동안 교반되었고, 그 다음 0 ℃에 1,4-디옥산 (0.6 L)내 사전-냉각된 4M HCl의 첨가로 퀀칭되어 pH ~5 조정하였다. 혼합물은 0 ℃에 H_2O (3 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 2.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 5-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-2,2-디메틸-5-옥소펜탄산 (87 g, 34% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{21}NO_4$에 대한 계산치: 280.15; 측정치 280.1.

[1367] *단계 2*: 3-(5-브로모-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판산 및 에틸 (*S*)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로파노에이트의 합성

[1368] 실온에 N_2의 대기 하에서 EtOH (0.78 L)내 5-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-2,2-디메틸-5-옥소펜탄산 (78 g, 279 mmol)의 혼합물에 (4-브로모페닐)하이드라진 HCl 염 (68.7 g, 307 mmol)이 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 85 ℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었고, 실온으로 냉각되었고, 그 다음 1,4-디옥산내 4M HCl (69.8 mL, 279 mmol)이 적가되었다. 혼합물은 85 ℃로 가열되었고 추가의 3 시간 동안 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 TFA (0.78 L)에서 용해되었다. 혼합물은 60 ℃로 가열되었고 1.5 시간 동안

교반되었고, 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 포화된 $NaHCO_3$을 이용하여 pH ~5로 조정되었고, 그 다음 EtOAc (3 x 1.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 3-(5-브로모-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판산 및 에틸 (*S*)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로파노에이트 (78 g, 미정제)를 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{21}H_{23}BrN_2O_3$에 대한 계산치: 430.1 및 $C_{23}H_{27}BrN_2O_3$에 대한 계산치: 459.12; 측정치 431.1 (카르복실산) 및 459.1.

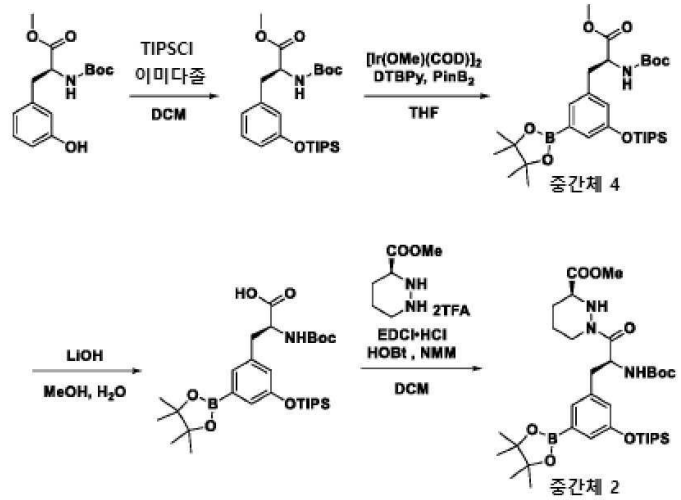
[1369] *단계 3*: 에틸 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로파노에이트의 합성

[1370] 0 ℃에 N_2의 대기 하에서 DMF (1.8 L)내 3-(5-브로모-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판산 및 에틸 (*S*)-3-(5-브로모-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로파노에이트 (198 g, 459 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (449 g, 1.38 mol)이 부분으로 첨가되었다. DMF (200 mL)내 EtI (215 g, 1.38 mmol)가 그 다음 0 ℃에 적가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었고 그 다음 염수 (5 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 2.5 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1.5 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 에틸 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로파노에이트 (160 g, 57% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{25}H_{31}BrN_2O_3$에 대한 계산치: 487.17; 측정치 487.2.

[1371] *단계 4*: 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[1372] 0 ℃에 N_2의 대기 하에서 THF (1.6 L)내 에틸 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로파노에이트 (160 g, 328 mmol)의 혼합물에 $LiBH_4$ (28.6 g, 1.3 mol)가 첨가되었다. 혼합물은 60 ℃로 16 시간 동안 가열되었고, 냉각되었고, 사전-냉각된 (0 ℃) 수성 NH_4Cl (5 L)로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 2 L)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (단일 회전장애이성질체로서) 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 2개 회전장애이성질체 (60 g, 38% 수율) 및 (40 g, 26% 수율) 양쪽을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{23}H_{29}BrN_2O_2$에 대한 계산치: 445.14; 측정치 445.2.

[1373] **중간체 2 및 중간체 4. (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성**



[1374]

[1375] *단계 1*: (*S*)-메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-(3-(트리이소프로필실릴옥시)페닐)-프로파노에이트의 합성

[1376] DCM (100 mL)내 (*S*)-메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-(3-하이드록시페닐)프로파노에이트 (10.0 g, 33.9 mmol)의 혼합물에 이미다졸 (4.6 g, 67.8 mmol) 및 TIPSCl (7.8 g, 40.7 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 실온에 밤새 교반되었고 그 다음 DCM (200 mL)으로 희석되었고 H_2O (3 x 150 mL)로 세정되었다. 유기 층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (*S*)-메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-(3-(트리이소프로필실릴옥시)페닐)-프로파노에이트 (15.0 g, 98% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{24}H_{41}NO_5SiNa$에 대한 계산치: 474.22; 측정치 474.2.

[1377] *단계 2*: (*S*)-메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)페닐)-프로파노에이트의 합성

[1378] (*S*)-메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-(3-(트리이소프로필실릴옥시)페닐)-프로파노에이트 (7.5 g, 16.6 mmol), $PinB_2$ (6.3 g, 24.9 mmol), $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (1.1 g, 1.7 mmol) 및 4-*tert*-부틸-2-(4-*tert*-부틸-2-피리딜)피리딘 (1.3 g, 5.0 mmol)의 혼합물은 Ar으로 정화되었고, 그 다음 THF (75 mL)는 첨가되었고 혼합물은 Ar의 대기 하에서 배치되었고 밀봉되었다. 혼합물은 80 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었고, 감압 하에서 농축되었고, 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (*S*)-메틸 2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-(트리이소프로필실릴옥시)페닐)-프로파노에이트 (7.5 g, 78% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{30}H_{52}BNO_7SiNa$에 대한 계산치: 600.35; 측정치 600.4; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.41 - 1.20 (m, 26H), 1.20 - 1.01 (m, 22H), 0.98 - 0.79 (m, 4H).

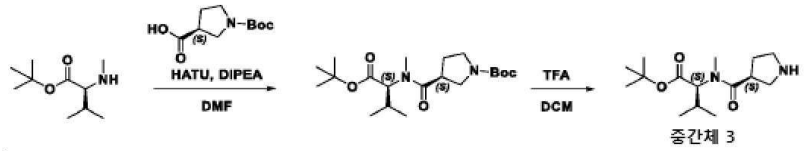
[1379] *단계 3*: (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)프로판산의 합성

[1380] 0 ℃에 MeOH (53 mL)내 트리이소프로필실릴 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)프로파노에이트 (4.95 g, 6.9 mmol)의 혼합물에 H_2O (35 mL)내 LiOH (840 mg, 34.4 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 1M HCl을 이용하여 pH ~5로 산성화되었고 EtOAc (2 x 250 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 여과물은 감압 하에서 농축되어 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)프로판산 (3.7 g, 95% 수율)을 제공하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + NH_4] $C_{29}H_{50}BNO_7SiNH_4$에 대한 계산치: 581.38; 측정치 581.4.

[1381] *단계 4*: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1382] 0 ℃에 DCM (200 mL)내 메틸 (*S*)-헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (6.48 g, 45.0 mmol)의 혼합물에 NMM (41.0 g, 405 mmol), DCM (50 mL)내 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)프로판산 (24 g, 42.6 mmol) 그 다음 HOBt (1.21 g, 9.0 mmol) 및 EDCI HCl 염 (12.9 g, 67.6 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었고, 그 다음 DCM (200 mL)로 희석되었고 H_2O (3 x 150 mL)로 세정되었다. 유기 층은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((트리이소프로필실릴)옥시)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (22 g, 71% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{60}BN_3O_8Si$에 대한 계산치: 690.42; 측정치 690.5.

[1383] **중간체 3. (*S*)-*tert*-부틸 3-메틸-2-((*S*)-N-메틸피롤리딘-3-카르복사미도)부타노에이트의 합성**

[1384] 

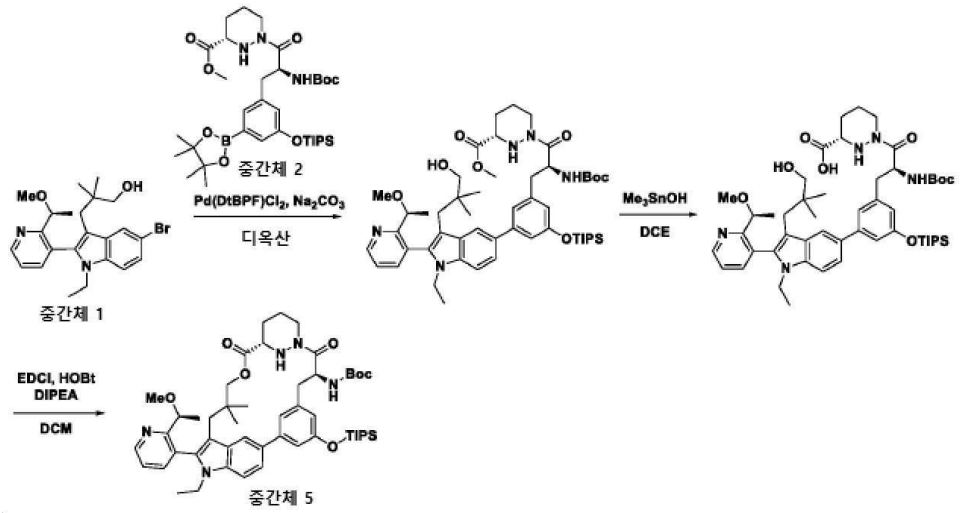
[1385] *단계 1*: (*S*)-*tert*-부틸 3-(((*S*)-1-(*tert*-부톡시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

[1386] 실온에 DMF (10 mL)내 (*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산 (2.2 g, 10.2 mmol)의 혼합물에 HATU (7.8 g, 20.4 mmol) 및 DIPEA (5 mL)가 첨가되었다. 실온에 10 분 동안 교반 후, DMF (10 mL)내 *tert*-부틸 메틸-*L*-발리네이트 (3.8g, 20.4 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 3 시간 동안 교반되었고, 그 다음 DCM (40 mL) 및 H_2O (30 mL)로 희석되었다. 수성 및 유기 층들은 분리되었고, 유기 층은 H_2O (3 x 30 mL), 염수 (30 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 (*S*)-*tert*-부틸 3-(((*S*)-1-(*tert*-부톡시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.2 g, 82% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{20}H_{36}N_2O_5Na$에 대한 계산치: 407.25; 측정치 407.2.

[1387] *단계 2*: (*S*)-*tert*-부틸 3-메틸-2-((*S*)-*N*-메틸피롤리딘-3-카르복사미도)부타노에이트의 합성

[1388] DCM (13 mL)내 (*S*)-*tert*-부틸 3-(((*S*)-1-(*tert*-부톡시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (3.2 g, 8.4 mmol) 및 TFA (1.05 g, 9.2 mmol)의 혼합물은 실온에 5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되어 (*S*)-*tert*-부틸 3-메틸-2-((*S*)-*N*-메틸피롤리딘-3-카르복사미도)부타노에이트 (2.0 g, 84% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{28}N_2O_3$에 대한 계산치: 285.21; 측정치 285.2.

[1389] **중간체 5. *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성.**

[1390] 

[1391] *단계 1*: 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실레이트의 합성

[1392] 실온에 Ar의 대기 하에서 1,4-디옥산 (750 mL)내 3-(5-브로모-1-에틸-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (30 g, 67 mmol) 및 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지

난-3-카르복실레이트 (55.8 g, 80.8 mmol)의 교반된 혼합물에 Na_2CO_3 (17.9 g, 168.4 mmol), Pd(DtBPF)Cl_2 (4.39 g, 6.7 mmol), 및 H_2O (150 mL)가 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 85 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었고, 냉각되었고, H_2O (2 L)로 희석되었고, EtOAc (3 x 1 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 500 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 (50 g, 72% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{52}H_{77}N_5O_8Si$에 대한 계산치: 928.56; 측정치 928.8.

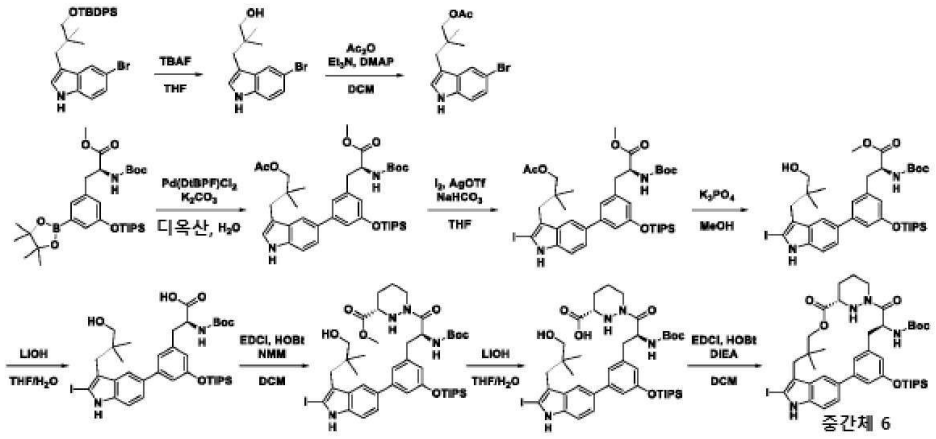
[1393] *단계 2*: (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실산의 합성

[1394] 실온에 DCE (500 mL)내 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 (50 g, 54 mmol)의 교반된 혼합물에 트리메틸틴 하이드록사이드 (48.7 g, 269 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 65 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었고, 그 다음 여과되었고 필터 케이크는 DCM (3 x 150 mL)으로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실산 (70 g, 미정제)을 제공하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{75}N_5O_8Si$에 대한 계산치: 914.55; 측정치 914.6.

[1395] *단계 3*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1396] 0 ℃에 N_2의 대기 하에서 DCM (5 L)내 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실산 (70 g)의 교반된 혼합물에 DIPEA (400 mL, 2.3 mol), HOBT (51.7 g, 383 mmol) 및 EDCI (411 g, 2.1 mol)가 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었고, 그 다음 DCM (1 L)으로 희석되었고, 염수 (3 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (36 g, 42% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{73}N_5O_7Si$에 대한 계산치: 896.54; 측정치 896.5.

[1397] **중간체 6. *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성.**



[1398]

[1399] *단계 1*: 3-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[1400] 본 반응은 하기 실례된 규모에서 병렬로 5개 배치 상에 착수되었다. 2L 둥근-바닥 플라스크에 실온에서 THF (1.15 L)내 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-1*H*-인돌 (100 g, 192 mmol) 및 TBAF (301.4 g, 1.15 mol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 50 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었고, 그 다음 혼합물은 감압 하에서 농축되었다.

[1401] 이 구간에 모두 5개 배치로부터 잔류물은 조합되었고, H_2O (5 L)로 희석되었고, EtOAc (3 x 2 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1.5 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 3-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (310 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{16}BrNO$에 대한 계산치: 282.05 및 284.05; 측정치 282.1 및 284.1.

[1402] *단계 2*: 3-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트의 합성

[1403] 본 반응은 하기 절차에 따라 병렬로 2개 배치 상에 착수되었다. 0 ℃에 N_2의 대기 하에서 DCM (1.3 L)내 3-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (135 g, 478 mmol) 및 Et_3N (200 mL, 1.44 mol)의 교반된 혼합물에 Ac_2O (73.3 g, 718 mmol) 및 DMAP (4.68 g, 38.3 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 10 분 동안 0 ℃에 교반되었고, 그 다음 H_2O (3 x 2 L)로 세정되었다.

[1404] 이 구간에, 양쪽 배치로부터 유기 층들은 조합되었고 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 3-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (304 g, 88% 수율)를 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 - 11.11 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.90 (s, 6H).

[1405] *단계 3*: 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트의 합성

[1406] 본 반응은 하기 절차에 따라 병렬로 4개 배치 상에 착수되었다. 2L 둥근-바닥 플라스크에 Ar의 대기 하에서 실온에 메틸 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노에이트 (125 g, 216 mmol), 1,4-디옥산 (1 L), H_2O (200 mL), 3-(5-브로모-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (73.7 g, 227 mmol), K_2CO_3 (59.8 g, 433 mmol), 및 Pd(DtBPF)Cl_2 (7.05 g, 10.8 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 65 ℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 H_2O (10 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 3 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 2 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었다.

[1407] 이 지점에 모두 4개 배치로부터 잔류물은 조합되었고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보

닐)아미노]프로파노에이트 (500 g, 74% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{39}H_{58}N_2O_7SiNa$에 대한 계산치: 717.39; 측정치 717.3.

[1408] *단계 4:* 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트의 합성

[1409] 본 반응은 하기 절차에 따라 병렬로 3개 배치 상에 착수되었다. THF (1.5 L)내 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (150 g, 216 mmol) 및 $NaHCO_3$ (21.76 g, 259 mmol)의 교반된 혼합물에 질소의 대기 하에서 0 ℃에 THF내 AgOTf (66.5 g, 259 mmol)가 적가되었다. THF 내 I_2 (49.3 g, 194 mmol)가 1 시간 동안 0 ℃에 적가되었고 생성된 혼합물은 추가의 10 분 동안 0 ℃에 교반되었다. 조합된 실험은 수성 $Na_2S_2O_3$ (5 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 3 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1.5 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 잔류물로 농축되었다.

[1410] 이 구간에, 모두 3개 배치로부터 잔류물은 조합되었고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (420 g, 71% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{39}H_{57}IN_2O_7SiNa$에 대한 계산치: 843.29; 측정치 842.9.

[1411] *단계 5:* 메틸 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노에이트의 합성

[1412] 본 반응은 하기 절차에 따라 병렬로 3개 배치 상에 착수되었다. 2L 둥근-바닥 플라스크에 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (140 g, 171 mmol), MeOH (1.4 L), 및 K_3PO_4 (108.6 g, 512 mmol)가 0 ℃에서 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 조합된 실험은 H_2O (9 L)로 희석되었고 EtOAc (3 x 3 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 2 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다.

[1413] 이 구간에 모두 3개 배치로부터 잔류물은 조합되어 메틸 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노에이트 (438 g, 미정제)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{37}H_{55}IN_2O_6SiNa$에 대한 계산치: 801.28; 측정치 801.6.

[1414] *단계 6:* (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로판산의 합성

[1415] 본 반응은 하기 절차에 따라 병렬로 3개 배치 상에 착수되었다. THF (1.46 L)내 메틸 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노에이트 (146 g, 188 mmol)의 교반된 혼합물에 H_2O (937 mL)내 LiOH (22.45 g, 937 mmol)가 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 1.5 시간 동안 교반되었다 [주석: LCMS는 15% 탈-TIPS 생성물을 나타냈다]. 혼합물은 1M HCl (1M)을 사용하여 pH 5로 산성화되었고 조합된 실험은 EtOAc (3 x 3 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 2 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다.

[1416] 이 구간에 모두 3개 배치로부터 잔류물은 조합되어 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로판산 (402 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{36}H_{53}IN_2O_6SiNa$에 대한 계산치: 787.26; 측정치 787.6.

[1417] *단계 7:* 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실레이트의 합성

[1418] DCM (3.5 L)내 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로판산 (340 g, 445 mmol) 및 메틸 (3*S*)-1,2-디아지난-3-카르

복실레이트 (96.1 g, 667 mmol)의 교반된 혼합물에 NMM (225 g, 2.2 mol), EDCI (170 g, 889 mmol), 및 HOBt (12.0 g, 88.9 mmol)가 0 ℃에 부문식으로 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었고, 그 다음 H_2O (3 x 2.5 L), 염수 (2 x 1 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 (310 g, 62% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{42}H_{63}IN_4O_7Si$에 대한 계산치: 891.36; 측정치 890.8.

[1419] *단계 8*: (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실산의 합성

[1420] 본 반응은 하기 절차에 따라 병렬로 3개 배치 상에 착수되었다. THF (850 mL)내 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 (85.0 g, 95.4 mmol)의 교반된 혼합물에 H_2O (410 mL)내 LiOH (6.85 g, 286 mmol)가 N_2의 대기 하에서 0 ℃에 적가되었다. 혼합물은 0 ℃에 1.5 시간 동안 교반되었고 [주석: LCMS는 15% 탈-TIPS 생성물을 나타냈다], 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 5로 산성화되었다

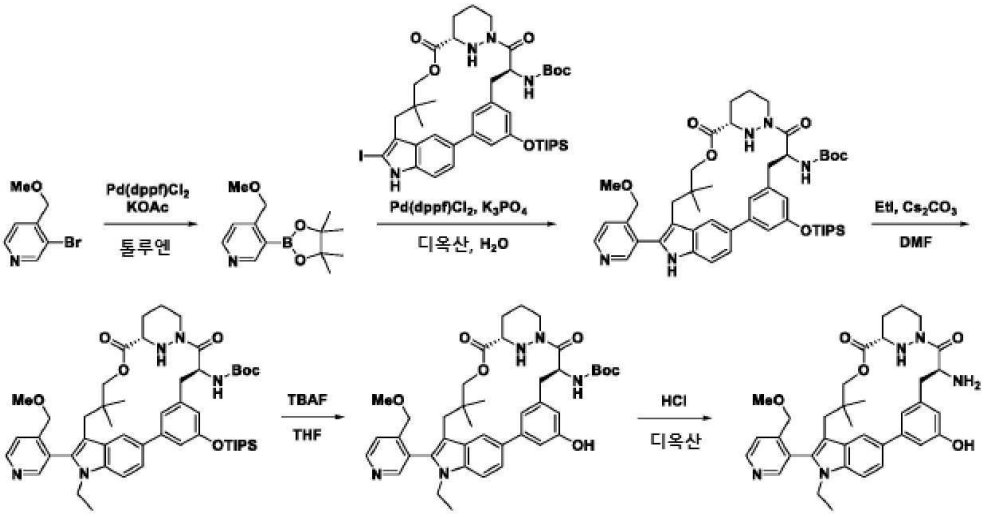
[1421] 이 구간에 모두 3개 배치로부터 혼합물은 조합되었고 EtOAc (3 x 2 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1.5 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실산 (240 g, 미정제)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{61}IN_4O_7Si$에 대한 계산치: 877.35; 측정치 877.6.

[1422] *단계 9*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1423] 본 반응은 하기 절차에 따라 병렬로 2개 배치 상에 착수되었다. DCM (6 L)내 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1*H*-인돌-5-일]-5-[(트리이소프로필실릴)옥시]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실산 (120 g, 137 mmol)의 교반된 혼합물에 DIPEA (357 mL, 2.05 mol), EDCI (394 g, 2.05 mol), 및 HOBT (37 g, 274 mmol)가 N_2의 대기 하에서 0 ℃에 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다.

[1424] 이 구간에 양쪽 배치로부터 용액은 조합되었고 H_2O (3 x 6 L), 염수 (2 x 6 L)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (140 g, 50% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{59}IN_4O_6Si$에 대한 계산치: 859.33; 측정치 858.3.

[1425] **중간체 7. (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**



[1426]

[1427] *단계 1*: 4-(메톡시메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2- 일)피리딘의 합성

[1428] 실온에 Ar의 대기 하에서 톨루엔 (10 mL)내 3-브로모-4-(메톡시메틸)피리딘 (1.0 g, 5.0 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.51 g, 5.9 mmol) 및 KOAc (1.21 g, 12.3 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (362 mg, 0.5 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 110 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 4-(메톡시메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2- 일)피리딘을 제공하였고, 이는 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{20}BNO_3$에 대한 계산치: 250.16; 측정치 250.3.

[1429] *단계 2*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 제공하기의 합성

[1430] 실온에 Ar의 대기 하에서 1,4-디옥산 (5 mL) 및 H_2O (1 mL)내 4-(메톡시메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (290 mg, 1.16 mmol), K_3PO_4 (371 mg, 1.75 mmol) 및 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (500 mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (43 mg, 0.06 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 70 ℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 H_2O는 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (10 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (370 mg, 74% 수율)를 발포물로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{48}H_{67}N_5O_7Si$에 대한 계산치: 854.49; 측정치 854.6.

[1431] *단계 3*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1432] DMF (4 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (350 mg, 0.41 mmol), Cs_2CO_3 (267 mg, 0.82 mmol), 및 EtI (128 mg, 0.82 mmol)의 혼합물은 35 ℃에 밤새 교반되었다. H_2O는 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출되었다. 조합

된 유기 층들은 염수 (15 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (350 mg, 97% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{71}N_5O_7Si$에 대한 계산치: 882.52; 측정치 882.6.

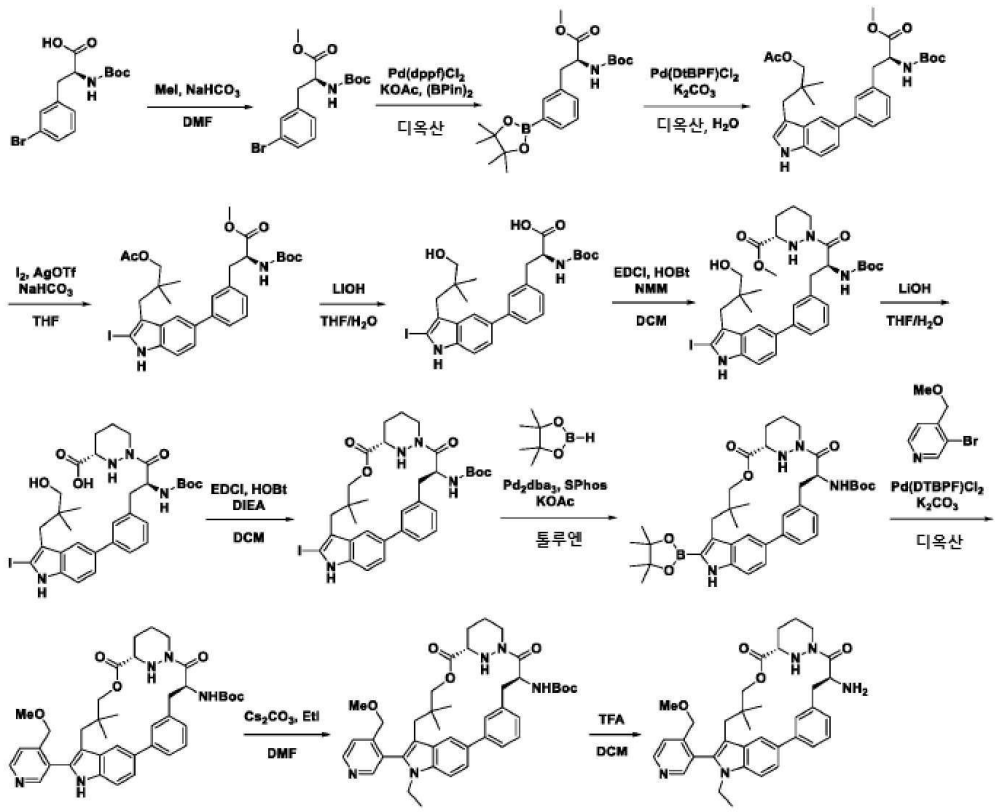
[1433] *단계 4*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1434] 0 ℃에 Ar의 대기 하에서 THF (3 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1-*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (350 mg, 0.4 mmol) 및 THF내 1M TBAF (0.48 mL, 0.480 mmol)의 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (230 mg, 80% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{51}N_5O_7$에 대한 계산치: 726.39; 측정치 726.6.

[1435] *단계 5*: (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1436] 0 ℃에 Ar의 대기 하에서 1,4-디옥산 (2 mL)내 *tert*-부틸 *N*-[(8*S*,14*S*)-22-에틸-4-하이드록시-21-[4-(메톡시메틸)피리딘-3-일]-18,18-디메틸-9,15-디옥소-16-옥사-10,22,28-트리아자펜타사이클로[18.5.2.1^[2,6].1^[10,14].0^[23,27]]노나코사-1(26),2,4,6(29),20,23(27),24-헵타엔-8-일]카르바메이트 (200 mg, 0.28 mmol)의 혼합물에 1,4-디옥산내 4M HCl (2 mL, 8 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온하게 되었고 밤새 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (200 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{36}H_{43}N_5O_5$에 대한 계산치: 626.34; 측정치 626.5.

[1437] **중간체 8. (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**



[1438]

[1439] *단계 1*: 메틸 (*S*)-3-(3-브로모페닐)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트의 합성

[1440] 실온에 DMF (1 L)내 (2*S*)-3-(3-브로모페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로판산 (100 g, 290 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (48.8 g, 581.1 mmol) 및 MeI (61.9 g, 435.8 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (1 L)로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 1 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 500 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (13% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (109 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{15}H_{20}BrNO_4$에 대한 계산치: 380.05; 측정치 380.0.

[1441] *단계 2*: 메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)프로파노에이트의 합성

[1442] 1,4-디옥산 (3.2 L)내 메틸 (2*S*)-3-(3-브로모페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (108 g, 301.5 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (99.53 g, 391.93 mmol)의 교반된 용액에 KOAc (73.97 g, 753.70 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (22.06 g, 30.15 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 90 ℃로 3 시간 동안 가열되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고 EtOAc (2 x 3 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 800 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (5% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (96 g, 78.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{21}H_{32}BNO_6$에 대한 계산치: 428.22; 측정치 428.1.

[1443] *단계 3*: 메틸 (*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트의 합성

[1444] 1,4-디옥산 (1.5 L) 및 H_2O (300 mL)내 메틸 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]프로파노에이트 (94 g, 231.9 mmol) 및 3-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로필 아세테이트 (75.19 g, 231.93 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (64.11 g, 463.85 mmol) 및 Pd(DtBPF)Cl_2 (15.12 g, 23.19 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 70 ℃로 가열되었고 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (2 x 2 L)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 600 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서

건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (130 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{30}H_{38}N_2O_6$에 대한 계산치: 523.28; 측정치 523.1.

[1445] *단계 4*: 메틸 (*S*)-3-(3-(3-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트의 합성

[1446] -10 ℃에 THF (1 L)내 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-1H-인돌-5-일]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (95.0 g, 181.8 mmol) 및 요오드 (36.91 g, 145.41 mmol)의 용액에 AgOTf (70.0 g, 272.7 mmol) 및 $NaHCO_3$ (22.9 g, 272.65 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 0 ℃에 포화 $Na_2S_2O_3$ (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 1 L)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 500 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (49.3 g, 41.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{30}H_{37}IN_2O_6$에 대한 계산치: 649.18; 측정치 649.1.

[1447] *단계 5*: (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로판산의 합성

[1448] THF (600 mL)내 메틸 (2*S*)-3-(3-[3-[3-(아세틸옥시)-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1H-인돌-5-일]페닐)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (60 g, 92.5 mmol)의 용액에 H_2O (460 mL)내 LiOH·H_2O (19.41 g, 462.5 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 용액은 밤새 교반되었고 그 다음 pH는 HCl (1 M)을 사용하여 6으로 조정되었다. 생성된 용액은 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 포화 염수 (2 x 500 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (45 g, 82.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{27}H_{33}IN_2O_5$에 대한 계산치: 615.13; 측정치 615.1.

[1449] *단계 6*: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1450] DCM (400 mL)내 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일]페닐]프로판산 (30 g, 50.6 mmol) 및 메틸 (3*S*)-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 (10.9 g, 75.9 mmol)의 용액에 NMM (40.97 g, 405.08 mmol), HOBT (2.05 g, 15.19 mmol), 및 EDCI (19.41 g, 101.27 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 혼합물은 포화 NH_4Cl (2 x 200 mL) 및 포화 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고, 혼합물은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (14 g, 38.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{33}H_{43}IN_4O_6$에 대한 계산치: 718.23; 측정치 719.4.

[1451] *단계 7*: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[1452] 0 ℃에 THF (920 mL)내 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (92 g, 128.0 mmol)의 용액에 H_2O (640 mL)내 LiOH·H_2O (26.86 g, 640.10 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (90 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{32}H_{41}IN_4O_6$에 대한 계산치: 705.22; 측정치 705.1).

[1453] *단계 8*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1454] 0 ℃에 DCM (10 L)내 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-[3-[3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-요오도-1H-인돌-5-일]페닐]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실산 (90 g, 127.73 mmol)의 용액에 HOBt (34.52 g, 255.46 mmol), DIPEA (330.17 g, 2554.62 mmol) 및 EDCI (367.29 g, 1915.96 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 혼합물은 DCM (2 x 2 L)으로 추출되었고 조합된 유기

층들은 염수 (3 x 1 L)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (70 g, 79.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{32}H_{39}IN_4O_5$에 대한 계산치: 687.21; 측정치 687.1.

[1455] *단계 9*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1456] 톨루엔 (300.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (22.0 g, 32.0 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (3.52 g, 3.85 mmol), S-Phos (3.95 g, 9.61 mmol), 및 KOAc (9.43 g, 96.13 mmol) 이어서 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (26.66 g, 208.3 mmol)이 적가되었다. 생성된 용액은 60 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 생성물 (22 g, 90% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{38}H_{51}BN_4O_7$에 대한 계산치: 687.39; 측정치 687.3.

[1457] *단계 10*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1458] 60 ℃에 디옥산/H_2O (5/1)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-12-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (3.0 g, 4.37 mmol) 및 3-브로모-4-(메톡시메틸)피리딘 (1.766 g, 8.74 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (2.415 g, 17.48 mmol) 및 Pd(DTBPF)Cl_2 (0.5695 g, 0.874 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 EtOAc (300 mL)로 추출되었다. 용액은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.96 g, 65.8% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{39}H_{47}N_5O_6$에 대한 계산치: 682.36; 측정치 682.7.

[1459] *단계 11*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

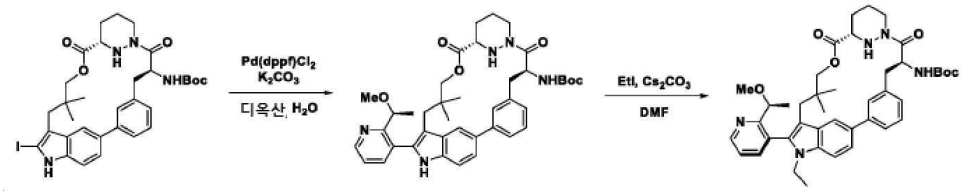
[1460] DMF (20.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1.96 g, 2.88 mmol) 및 요오드화에틸 (0.347 mL, 4.31 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (2.342 g, 7.19 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 5 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc (200 mL)로 희석되었다. 혼합물은 H_2O (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.24 g, 61% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{51}N_5O_6$에 대한 계산치: 710.39; 측정치 710.7.

[1461] *단계 12*: (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1462] 0 ℃에 DCM (1.5 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-

4-일)카르바메이트 (1.09 g, 1.54 mmol)의 용액에 TFA (1.50 mL)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고, 감압 하에서 농축되었고, 그 다음 톨루엔 (3 x 20 mL)과 공비혼합되어 원하는 미정제 생성물 (1.09 g)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{36}H_{43}N_5O_4$에 대한 계산치: 610.34; 측정치 610.4.

[1463] **중간체 9. *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸) 피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일) 카르바메이트의 합성**

[1464] 

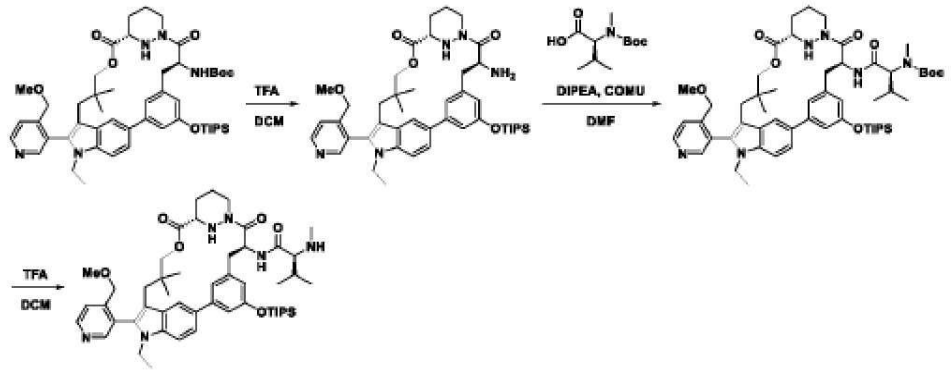
[1465] *단계 1*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸) 피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일) 카르바메이트의 합성

[1466] 디옥산 (130 mL) 및 H_2O (26 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (13 g, 18.93 mmol) 및 2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (14.95 g, 56.8 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (5.23 g, 37.9 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (1.39 g, 1.89 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 4 시간 동안 70 ℃에 교반되었다. 혼합물은 실온으로 냉각되었고, 여과되었고, EtOAc (3 x 100 mL)로 세정되었다. 여과물은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (21 g, 85.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{40}H_{49}N_5O_6$에 대한 계산치: 696.38; 측정치 696.4.

[1467] *단계 2*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸) 피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일) 카르바메이트의 합성

[1468] 0 ℃에 DMF (150 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸) 피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일) 카르바메이트 (20 g, 28.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (18.7 g, 57.5 mmol)의 용액에 DMF (50 mL)내 요오드화에틸 (13.45 g, 86.22 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 35 ℃에 교반되었고 그 다음 H_2O (500 mL)로 희석되었다. 혼합물은 EtOAc (2 x 300 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10% →50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (4.23 g, 18.8% 수율) 및 회전장애이성질체 (5.78 g, 25.7% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{42}H_{53}N_5O_6$에 대한 계산치: 724.41; 측정치 724.4.

[1469] **중간체 10. (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드의 합성**

[1470] 

[1471] *단계 1*: (6^3S,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1472] *tert*-부틸 ((6^3S,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (880 mg, 1.2 mmol), DCM (10 mL), 및 TFA (5 mL)의 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물을 제공하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{45}H_{63}N_5O_5Si$에 대한 계산치: 782.47; 측정치 782.7.

[1473] *단계 2*: *tert*-부틸 ((2*S*)-1-((((6^3S,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-25-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성

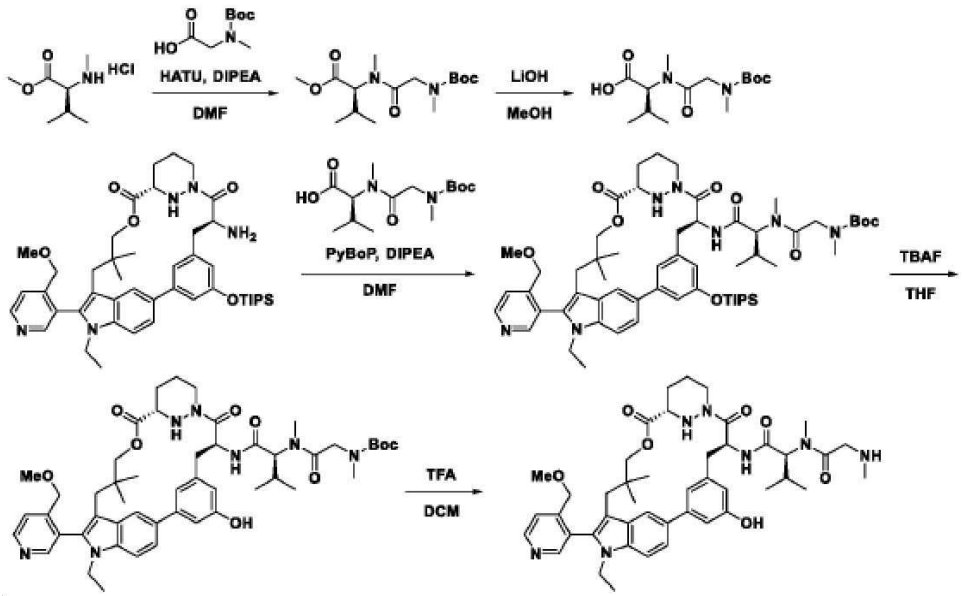
[1474] 0 ℃에 DMF (8.8 mL)내 (6^3S,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (880 mg, 1.13 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린 (521 mg, 2.3 mmol)의 혼합물에 DIPEA (1.95 mL, 11.3 mmol) 및 COMU (88 mg, 0.21 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었고, 그 다음 H_2O (100 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 분취-TLC에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1 g, 89% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{56}H_{82}N_6O_8Si$에 대한 계산치: 995.61; 측정치 995.5.

[1475] *단계 3*: (2*S*)-*N*-(((6^3S,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드의 합성

[1476] *tert*-부틸 ((2*S*)-1-((((6^3S,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-25-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (1.0 g, 1.0 mmol), DCM (10 mL) 및 TFA (5 mL)의 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 포화 $NaHCO_3$을 사용하여 pH ~8로 염기성화되었고, 그 다음 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (880 mg, 98% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{74}N_6O_6Si$에 대한 계산치: 895.55; 측정치 895.5.

[1477] **중간체 11. (2*S*)-*N*-((63*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소**

-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미드의 합성



[1478]

[1479] *단계 1*: 메틸 *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1480] 0 ℃에 DMF (60.0 mL)내 메틸 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (2.0 g, 11.01 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리신 (3.12 g, 16.51 mmol)의 용액에 DIPEA (9.58 mL, 55.01 mmol) 및 HATU (8.37 g, 22.02 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 H_2O (100 mL)로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (40→60% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.9 g, 83% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{28}N_2O_5$에 대한 계산치: 317.21; 측정치 317.4.

[1481] *단계 2*: *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[1482] THF (37.0 mL)내 메틸 *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (3.70 g, 11.69 mmol)의 용액에 H_2O (47.0 mL)내 LiOH·H_2O (1.96 g, 46.71 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 4 시간 동안 교반되었고, 그 다음 pH가 5로 조정된 때까지 1M HCl이 첨가되었다. 생성된 용액은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (60→60% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.47 g, 41.6% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{26}N_2O_5$에 대한 계산치: 303.19; 측정치 303.4.

[1483] *단계 3*: *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

[1484] 0 ℃에 DMF (3.0 mL)내 (6^{3}*S*,4*S*)-4-아미노-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (300.0 mg, 0.384 mmol) 및 *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발린 (173.9 mg, 0.575 mmol)의 용액에 DIPEA (0.534 mL, 3.069 mmol) 및 PyBOP (399.2 mg, 0.767 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (30 mL)로 희석되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어

원하는 생성물 (300 mg, 73% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{59}H_{87}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1066.64; 측정치 1067.4.

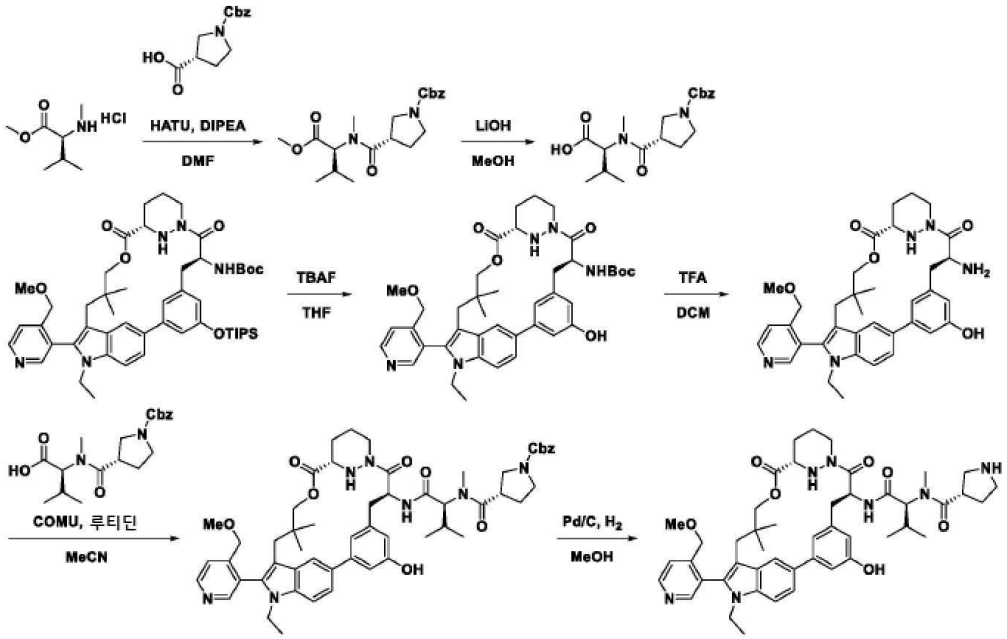
[1485] *단계 4*: *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

[1486] 0 ℃에 THF (4.0 mL)내 *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (355.0 mg)의 용액에 TBAF (1.0 mL)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (280 mg, 92% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{67}N_7O_9$에 대한 계산치: 910.51; 측정치 911.0.

[1487] *단계 5*: (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미드의 합성

[1488] 0 ℃에 DCM (2.0 mL)내 *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (150.0 mg, 0.165 mmol)의 용액에 TFA (0.70 mL)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (150 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{45}H_{59}N_7O_7$에 대한 계산치: 810.46; 측정치 810.4.

[1489] **중간체 12. (3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-3-카르복사미드의 합성**



[1490]

[1491] *단계 1*: 벤질 (*S*)-3-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

[1492] 0 ℃에 DMF (20.0 mL)내 메틸 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (2.0 g, 13.8 mmol) 및 (*S*)-1-((벤질옥시)카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산 (4.12 mg, 16.5 mmol)의 용액에 DIPEA (12 mL, 68.870 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 0.5 시간 동안 교반되었고, 그 다음 HATU (7.856 mg, 20.66 mmol)는 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 EtOAc (800 mL)로 희석되었고 포화 NH_4Cl (500 mL) 및 염수 (3 x 350 mL)로 세정되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (0→80% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3.8 g, 73% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{20}H_{28}N_2O_5$에 대한 계산치: 377.21; 측정치 377.2.

[1493] *단계 2*: *N*-((*S*)-1-((벤질옥시)카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[1494] MeOH (10.0 mL)내 벤질 (*S*)-3-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.125 g, 2.99 mmol)의 용액에 H_2O (2 mL)내 LiOH (180.0 mg, 7.52 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 4 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. EtOAc (3 x 60 mL)로 추출된 혼합물 그리고 조합된 유기 층들은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{19}H_{26}N_2O_5$에 대한 계산치: 363.19; 측정치 363.2.

[1495] *단계 3*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1496] 0 ℃에 THF (20 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (1.70 g, 1.93 mmol)의 용액에 TBAF (755.7 mg, 2.89 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (200 mL)로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (17% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.1 g, 70% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{51}N_5O_7$에 대한 계산치: 726.39; 측정치 726.7.

[1497] *단계 4*: (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1498] 0 ℃에 DCM (10.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (500.0 mg, 0.689 mmol)의 용액에 TFA (0.527 mL, 6.888 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (500 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{36}H_{43}N_5O_5$에 대한 계산치: 626.34; 측정치 626.4.

[1499] *단계 5*: 벤질 (3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

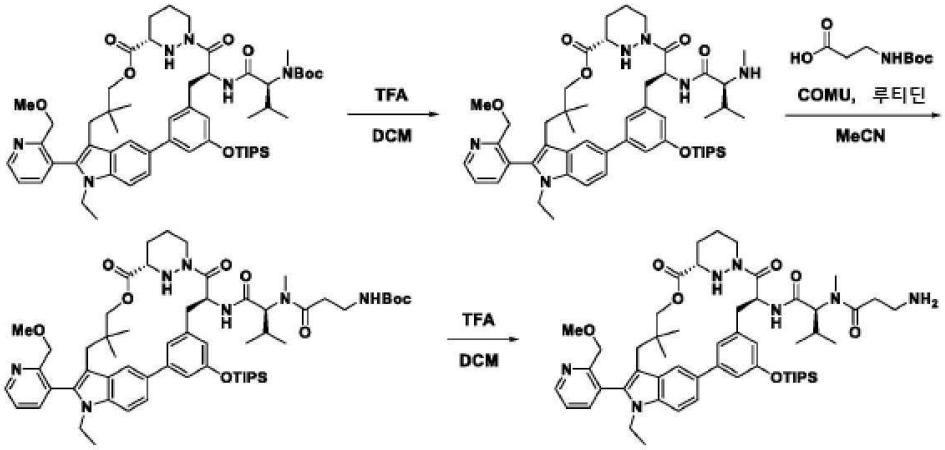
[1500] 0 ℃에 MeCN (10.0 mL)내 *N*-((*S*)-1-((벤질옥시)카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린 (676.4 mg, 6.31 mmol)의 용액에 COMU (432.5 mg, 1.01 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 5 분 동안 교반되었고 이어서 (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (395.0 mg,

0.631 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 20 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었고, EtOAc (100 mL)에 흡수되었고, 염수 (3 x 5 mL)로 세정되었다. 유기 층은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피에 의해 정제되어 미정제 고체 (0.81 g)를 제공하였고, 그 다음 역상 크로마토그래피 (MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (174 mg, 29% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{55}H_{67}N_7O_9$에 대한 계산치: 970.51; 측정치 970.8.

[1501] *단계 6*: (3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-3-카르복사미드의 합성

[1502] MeOH (20.0 mL)내 벤질 (3*S*)-3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (174.0 mg, 0.179 mmol)의 용액에 Pd/C (87.0 mg, 0.08 mmol) 이어서 2% 수성 HCl (1 방울)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 H_2 대기 (1 atm) 하에서 14 시간 동안 교반되었고, 이 지점에서 반응 혼합물은 N_2로 정화되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (130 mg, 86.7% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{47}H_{61}N_7O_7$에 대한 계산치: 836.47; 측정치 836.5.

[1503] **중간체 13. (2*S*)-2-(3-아미노-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성**

[1504] 

[1505] *단계 1*: (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드의 합성

[1506] 0 ℃에 DCM (500 μL)내 *tert*-부틸 ((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (212.4 mg, 212 μmol)의 용액에 TFA (500 μL, 6.52 mmol)가 첨가되었다. 2 시간 후, 반응은 DCM (10 mL) 및 H_2O (10 mL)로 희석되었고, 그 다음 용액이 pH 9인 때까지 포화 수성 $NaHCO_3$은 첨가되었다. 수성 층은 DCM (10 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (194 mg, 103% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{51}H_{74}N_6O_6Si$에 대한 계산치: 895.55; 측정치 895.7.

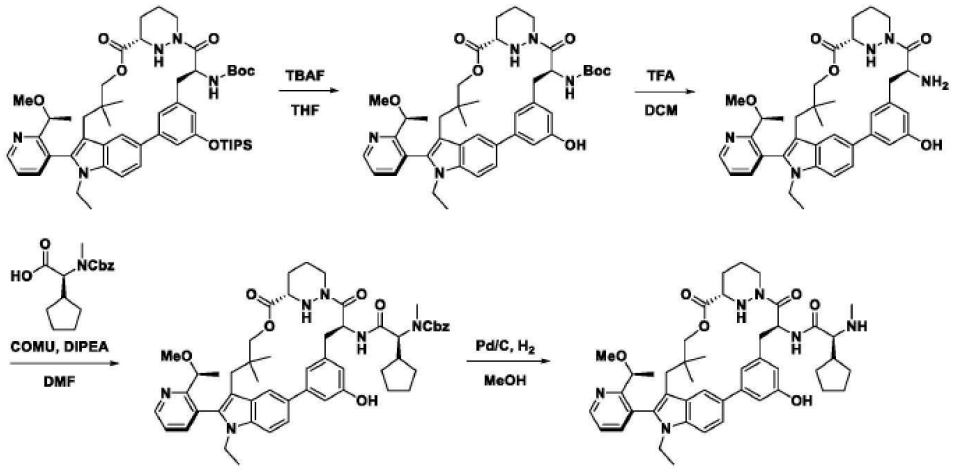
[1507] *단계 2*: *tert*-부틸 (3-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트의 합성

[1508] MeCN (1.66 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (150 mg, 167 μmol), COMU (88.5 mg, 206 μmol), 및 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (39.6 mg, 209 μmol)의 혼합물에 2,6-루티딘 (77.7 μL, 668 μmol)이 첨가되었다. 반응은 18 시간 동안 실온에 그리고 그 다음 1 시간 동안 55 ℃에 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 미정제 잔류물은 역상 크로마토그래피 (20→60% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 생성물 (132 mg, 67% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{59}H_{87}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1066.64; 측정치 1066.7.

[1509] *단계 3*: (2*S*)-2-(3-아미노-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[1510] 0 ℃에 DCM (560 μL)내 *tert*-부틸 (3-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트 (120 mg, 112 μmol)의 용액에 TFA (560 μL, 7.30 mmol)가 첨가되었다. 40 분 후, 반응은 DCM (10 mL)으로 희석되었고 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$가 첨가되었다. 유기 층은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 생성물 (106 mg, 98% 수율)을 제공하였고, 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{54}H_{79}N_7O_7Si$에 대한 계산치: 966.59; 측정치 966.8.

[1511] **중간체 14. (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(메틸아미노)아세트아미드의 합성**



[1512]

[1513] *단계 1*: *tert*-부틸 ((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1514] 0 ℃에 THF (180 mL)내 *tert*-부틸 ((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-

디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (18.0 g, 20.1 mmol)의 교반된 용액에 THF (24.1 mL, 24.1 mmol)내 TBAF의 1M 용액이 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 염수 (1.5 L)로 희석되었고, EtOAc (3 x 1 L)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 500 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피에 의한 정제는 원하는 생성물 (11.5 g, 69% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{42}H_{53}N_5O_7$에 대한 계산치: 740.40; 측정치 740.4.

[1515] *단계 2*: ($6^3S,4S$)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1516] 0 ℃에 DCM (120 mL)내 *tert*-부틸 (($6^3S,4S$)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (11.5 g, 15.5 mmol)의 교반된 용액에 TFA (60 mL, 808 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 재차 감압 하에서 톨루엔 (3 x 20 mL)으로 농축되어 원하는 미정제 생성물 (12 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{37}H_{45}N_5O_5$에 대한 계산치: 640.35; 측정치 640.6.

[1517] *단계 3*: 벤질 ((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((($6^3S,4S$)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

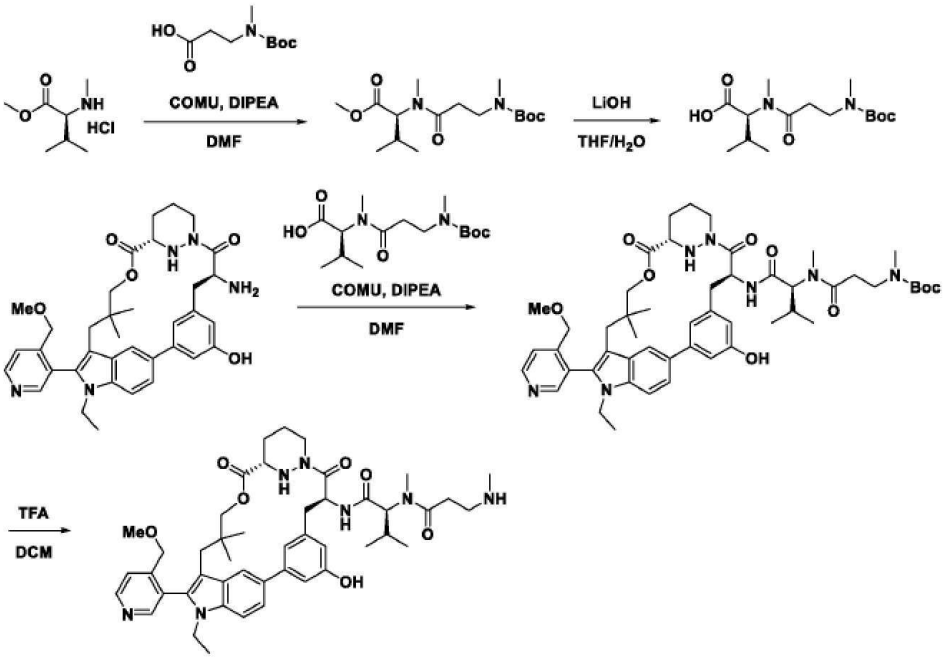
[1518] 0 ℃에 DMF (4.0 mL)내 ($6^3S,4S$)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (400.0 mg, 0.63 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (1.09 mL, 6.25 mmol) 및 (*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-2-사이클로펜틸아세트산 (255.0 mg, 0.88 mmol) 이어서 COMU (347.8 mg, 0.81 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (40 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (510 mg, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{53}H_{64}N_6O_8$에 대한 계산치: 913.49; 측정치 913.6.

[1519] *단계 4*: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-(($6^3S,4S$)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(메틸아미노)아세트아미드의 합성

[1520] MeOH (25 mL)내 벤질 ((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((($6^3S,4S$)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (480.0 mg, 0.53 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C (200.0 mg, 1.88 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 H_2 (1 atm)의 대기 하에서 배치되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 10 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (440 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{45}H_{58}N_6O_6$에 대한 계산치: 779.45; 측정치 779.4.

[1521] **중간체 15. (2*S*)-*N*-(($6^3S,4S$)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-**

4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-3-(메틸아미노)프로판아미도)부탄아미드의 합성



[1522]

[1523] *단계 1*: 메틸 *N*-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1524] 0 ℃에 DMF (20.0 mL)내 메틸 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (1.0 g, 6.89 mmol)의 용액에 DIPEA (5.92 mL, 0.034 mmol), 3-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로판산 (2.10 g, 0.010 mmol), 및 COMU (3.54 g, 8.27 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (20 mL)로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (0→100% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 87.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{16}H_{30}N_2O_5$에 대한 계산치: 331.22; 측정치 331.2.

[1525] *단계 2*: *N*-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[1526] THF (20.0 mL) 및 H_2O (4.0 mL)내 *N*-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.0 g, 3.03 mmol)의 용액에 LiOH (0.14 g, 6.05 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 HCl (1N)을 사용하여 pH 3으로 산성화되었고 그 다음 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (800 mg, 83.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{28}N_2O_5$에 대한 계산치: 317.21; 측정치 317.2.

[1527] *단계 3*: *tert*-부틸 (3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-3-옥소프로필)(메틸)카르바메이트의 합성

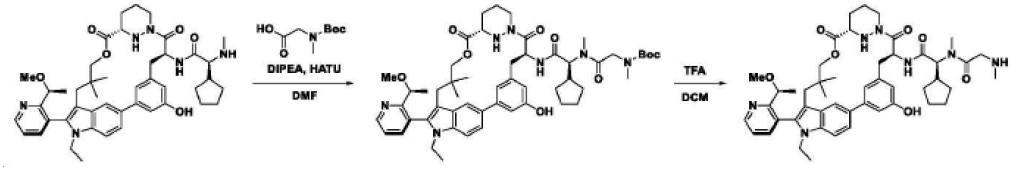
[1528] 0 ℃에 DMF (6.0 mL)내 (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (600.0 mg, 0.96 mmol)의 용액에 DIPEA (1.67 mL, 9.59 mmol), *N*-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발린 (455.1 mg, 1.44 mmol), 및 COMU (492.5 mg, 1.15 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (60 mL)로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 60 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 60 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (0→100% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (650 mg, 73.4%

수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{69}N_7O_9$에 대한 계산치: 924.52; 측정치 924.6.

[1529] *단계 4*: (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-3-(메틸아미노)프로판아미도)부탄아미드의 합성

[1530] 0 ℃에 DCM (7.0 mL)내 *tert*-부틸 (3-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-3-옥소프로필)(메틸)카르바메이트 (650.0 mg)의 용액에 TFA (3.5 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 톨루엔 (3 x 10 mL)으로 희석되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{46}H_{61}N_7O_7$에 대한 계산치: 824.47; 측정치 824.6.

[1531] **중간체 16. (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)아세트아미드의 합성**

[1532] 

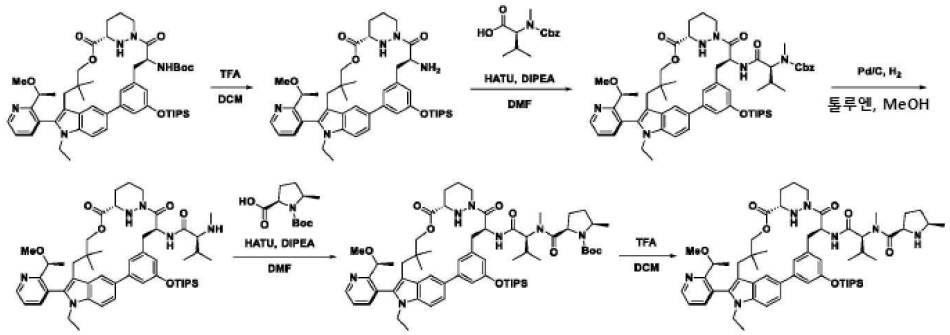
[1533] *단계 1*: *tert*-부틸 (2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

[1534] 0 ℃에 DMF (3.0 mL)내 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(메틸아미노)아세트아미드 (300.0 mg, 0.385 mmol), DIPEA (0.657 mL, 3.851 mmol), 및 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리신 (109.30 mg, 0.578)의 혼합물에 HATU (175.72 mg, 0.462 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (30 mL)로 희석되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 원하는 생성물 (300 mg, 82.0% 수율)을 제공하기 위한 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{53}H_{71}N_7O_9$에 대한 계산치: 950.54; 측정치 950.4.

[1535] *단계 2*: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)아세트아미드의 합성

[1536] 0 ℃에 DCM (3.0 mL)내 *tert*-부틸 (2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (300.0 mg, 0.316 mmol)의 혼합물에 TFA (1.50 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{48}H_{63}N_7O_7$에 대한 계산치: 850.49; 측정치 850.5.

[1537] **중간체 17. (2*R*,5*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*,5-디메틸피롤리딘-2-카르복사미드의 합성**

[1538] 

[1539] *단계 1*: (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1540] 0 ℃에 DCM (150.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (20.0 g, 22.315 mmol)의 용액에 TFA (50.0 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc (100 mL)에서 용해되었고 용액은 포화 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 8로 중성화되었다. 용액은 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (17.86 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{46}H_{65}N_5O_5Si$에 대한 계산치: 796.49; 측정치 795.5

[1541] *단계 2*: 벤질 ((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성

[1542] 0 ℃에 DMF (150.0 mL)내 (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (17.86 g, 22.433 mmol) 및 (2*S*)-2-[[(벤질옥시)카르보닐](메틸)아미노]-3-메틸부탄산 (8.93 g, 33.65 mmol)의 용액에 DIPEA (19.5 mL, 112.17 mmol) 및 HATU (17.06 g, 44.87 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0 ℃로 냉각되었고 H_2O (500 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (19.0 g, 81.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{60}H_{82}N_6O_8Si$에 대한 계산치: 1043.61; 측정치 1042.6

[1543] *단계 3*: (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드의 합성

[1544] MeOH (1.2 mL) 및 톨루엔 (1.2 mL)내 벤질 ((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인

돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (1.20 g, 1.150 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 240 mg)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 H_2 (1 atm)의 대기 하에서 배치되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.05 g, 97.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{52}H_{76}N_6O_6Si$에 대한 계산치: 909.57; 측정치 909.3.

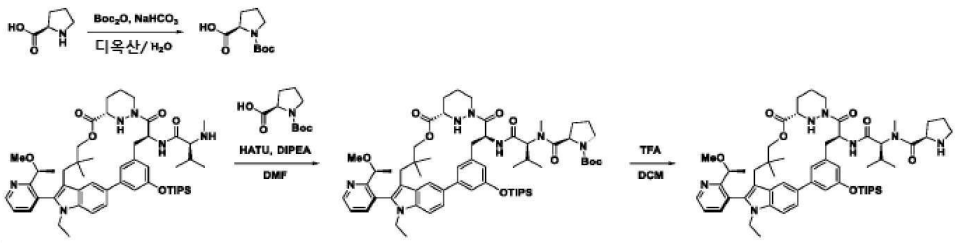
[1545] *단계 4*: *tert*-부틸 (2*R*,5*R*)-2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-5-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

[1546] 0 ℃에 DMF (5 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (500 mg, 0.550 mmol)의 용액에 DIPEA (0.94 mL, 5.499 mmol) 및 (2*R*,5*R*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (504.29 mg, 2.199 mmol) 이어서 HATU (627.23 mg, 1.650 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 역상 크로마토그래피 (0→100% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (147 mg, 22.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{63}H_{93}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1120.69; 측정치 1120.6.

[1547] *단계 5*: (2*R*,5*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*,5-디메틸피롤리딘-2-카르복사미드의 합성

[1548] 0 ℃에 DCM내 *tert*-부틸 (2*R*,5*R*)-2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-5-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (150.0 mg, 0.134 mmol)의 용액에 TFA (1.50 mL, 13.155 mmol)가 적가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (85 mg, 54.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{58}H_{85}N_7O_7Si$에 대한 계산치: 1020.64; 측정치 1020.4.

[1549] **중간체 18. (2*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-i-메틸피롤리딘-2-카르복사미드의 합성**



[1550]

[1551] *단계 1*: (*tert*-부톡시카르보닐)-*D*-프롤린의 합성

[1552] 0 ℃에 1,4-디옥산 (50 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)내 *D*-프롤린 (5.0 g, 43.43 mmol)의 용액에 Boc_2O (14.217 g, 65.143 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 EtOAc (100 mL)로 추출되었다. 수성 층은 HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었고 그 다음 EtOAc (3 x 100 mL)로

추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{10}H_{17}NO_4$에 대한 계산치: 214.11; 측정치 214.0.

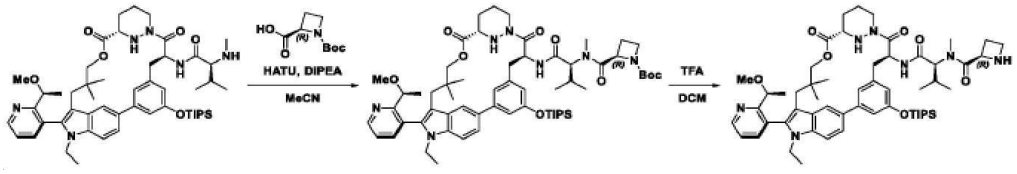
[1553] *단계 2*: *tert*-부틸 (2*R*)-2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

[1554] DMF내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (142.03 mg, 0.660 mmol)의 용액에 DIPEA (0.710 mL, 5.499 mmol) 이어서 HATU (250.89 mg, 0.660 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 40 ℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었다. 역상 크로마토그래피 (0→100% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (350 mg, 54.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{62}H_{91}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1106.67; 측정치 1106.8.

[1555] *단계 3*: (2*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-i-메틸피롤리딘-2-카르복사미드의 합성

[1556] 0 ℃에 DCM (4 mL)내 *tert*-부틸 (2*R*)-2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (350.0 mg, 0.325 mmol)의 용액에 TFA (2.0 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 톨루엔 (5 mL)에서 용해되었고 그 다음 감압 하에서 3 회 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{57}H_{83}N_7O_7Si$에 대한 계산치: 1006.62; 측정치 1006.4.

[1557] **중간체 19. (2*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸아제티딘-2-카르복사미드의 합성**

[1558] 

[1559] *단계 1*: *tert*-부틸 (2*R*)-2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트의 합성

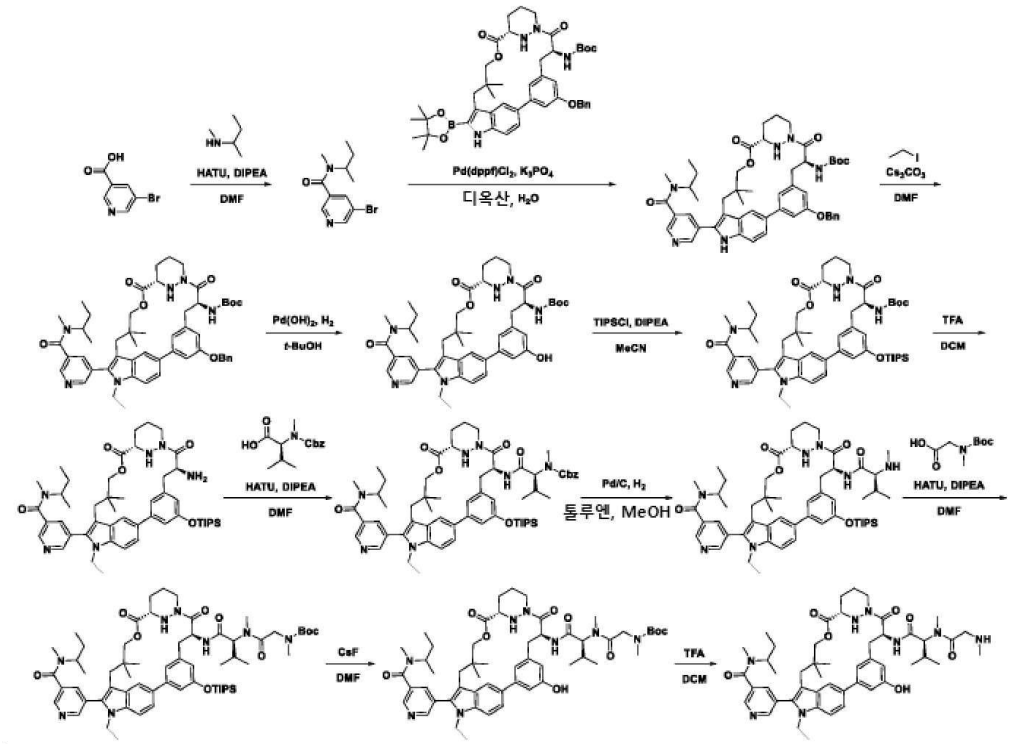
[1560] 0 ℃에 MeCN (20 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (1.0 g, 1.10 mmol), (*R*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)아제티딘-2-카르복실산 (0.33 g, 1.650 mmol) 및 HATU (1.25 g, 3.299 mmol)의 혼합물에 DIPEA (0.94 mL, 5.499 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (10% MeOH/DCM)에 의한 정제는 원하는 생성물 (800 mg, 59.9% 수율)을 제공하였다.

LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{61}H_{89}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1092.65; 측정치 1092.6.

[1561] *단계 2*: (2*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸아제티딘-2-카르복사미드의 합성

[1562] 0 ℃에 DCM (8.0 mL)내 *tert*-부틸 (2*R*)-2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트 (400.0 mg, 0.366 mmol)의 혼합물에 TFA (4.0 mL)가 첨가되었다. 반응이 완료된 때 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (400 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{56}H_{81}N_7O_7Si$에 대한 계산치: 992.61; 측정치 992.4.

[1563] **중간체 20. *N*-(*sec*-부틸)-5-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-10,10-디메틸-4-((*S*)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미도)-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성**



[1564]

[1565] *단계 1*: 5-브로모-*N*-(*sec*-부틸)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성

[1566] 0 ℃에 DMF (40 mL)내 5-브로모니코틴산 (2.0 g, 9.901 mmol) 및 HATU (5.65 g, 14.851 mmol)의 용액에 DIPEA (5.2 mL 9.9 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 *N*-메틸부탄-2-아민 (0.91 g, 10.396 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었고, 그 다음 H_2O (40 mL)로 희석되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.96 g, 73.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{15}BrN_2O$에 대한 계산치: 271.04; 측정치 271.1.

[1567] *단계 2*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-25-(벤질옥시)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운

데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1568] 1,4-디옥산 (30.0 mL) 및 H_2O (6.0 mL)내 5-브로모-*N*-(*sec*-부틸)-*N*-메틸니코틴아미드 (800.0 mg, 2.95 mmol) 및 K_3PO_3 (1.565 g, 7.376 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1^2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (2.81 g, 3.540 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (215.87 mg, 0.295 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 85 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, H_2O로 퀀칭되었고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.2 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{60}N_6O_7$에 대한 계산치: 857.46; 측정치 857.5.

[1569] *단계 3*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1570] DMF (20.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-25-(벤질옥시)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (2.10 g, 2.450 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.39 g, 7.351 mmol)의 용액에 요오드화에틸 (0.57 g, 3.675 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 H_2O (200 mL)로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (800 mg, 36.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{52}H_{64}N_6O_7$:에 대한 계산치 885.49; 측정치 885.5.

[1571] *단계 4*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1572] *tert*-BuOH (20.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (770.0 mg, 0.870 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2$/C (24.42 mg, 0.174 mmol)가 첨가되었다. 생성된 현탁액은 밤새 50 ℃에 수소 대기 (1 atm) 하에서 교반되었다. 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, 여과되었고 필터 케이크는 MeOH (3 x 30 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (810 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{45}H_{58}N_6O_7$에 대한 계산치: 795.44; 측정치 795.5.

[1573] *단계 5*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1574] MeCN (10.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (800.0 mg, 1.0 mmol) 및 DIPEA (0.876 mL, 5.031 mmol)의 용액에 클로로트리스(프로판-2-일)실란 (291.02 mg, 1.509 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은

H_2O (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (800 mg, 83.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{54}H_{78}N_6O_7Si$에 대한 계산치: 951.58; 측정치 950.8.

[1575] *단계 6*: 5-((6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-*N*-(*sec*-부틸)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성

[1576] 0 ℃에 DCM (10.0 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (720.0 mg, 0.757 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL, 40.4 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 0 ℃로 냉각되었고 포화 수성 $NaHCO_3$으로 중성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (540 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{49}H_{70}N_6O_5Si$에 대한 계산치: 851.53; 측정치 851.8.

[1577] *단계 7*: 벤질 ((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성

[1578] DMF (10.0 mL)내 5-((6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-*N*-(*sec*-부틸)-*N*-메틸니코틴아미드 (530.0 mg, 0.623 mmol) 및 *N*-((벤질옥시)카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린 (198.23 mg, 0.747 mmol)의 용액에 HATU (473.49 mg, 1.245 mmol) 및 DIPEA (0.542 mL, 3.113 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (720 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{63}H_{87}N_7O_8Si$에 대한 계산치: 1098.65; 측정치 1098.7.

[1579] *단계 8*: *N*-(*sec*-부틸)-5-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-10,10-디메틸-4-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성

[1580] 톨루엔 (10.0 mL) 및 MeOH (1.0 mL)내 벤질 ((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (670.0 mg, 0.610 mmol)의 용액에 Pd/C (12.98 mg, 0.122 mmol)가 첨가되었다. 현탁액은 밤새 수소 대기 (1 atm) 하에서 교반되었고 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 50 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (600 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{55}H_{81}N_7O_6Si$에 대한 계산치: 964.61; 측정치 964.8.

[1581] *단계 9*: *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^2-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

[1582] DMF (10.0 mL)내 *N*-(*sec*-부틸)-5-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-10,10-디메틸-4-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^{2}-일)-*N*-메틸니코틴아미드 (490.0 mg, 0.508 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리신 (114.4 mg, 0.610 mmol)의 용액에 HATU (386.39 mg, 1.016 mmol) 및 DIPEA (0.443 mL, 2.540 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (560 mg, 79.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{63}H_{94}N_8O_9Si$에 대한 계산치: 1135.70; 측정치 1136.3.

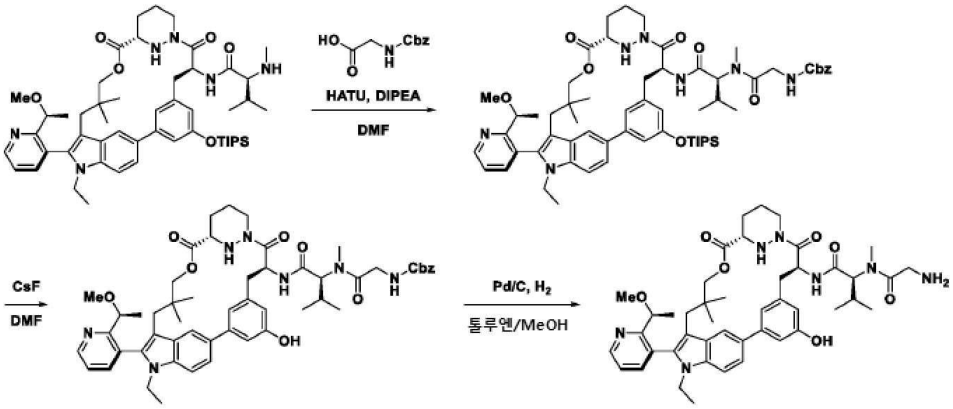
[1583] *단계 10*: *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{2}-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

[1584] DMF (10.0 mL)내 *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{2}-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^{1}-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (540.0 mg, 0.476 mmol)의 용액에 CsF (288.94 mg, 1.90 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (430 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{54}H_{74}N_8O_9$에 대한 계산치: 979.57; 측정치 980.0.

[1585] *단계 11*: *N*-(*sec*-부틸)-5-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-10,10-디메틸-4-((*S*)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미도)-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^{2}-일)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성

[1586] 0 ℃에 DCM (10.0 mL)내 *tert*-부틸 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{2}-(5-(*sec*-부틸(메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (400.0 mg, 0.408 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL, 40.4 mmol)가 첨가되었다. 반응은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (380 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{49}H_{66}N_8O_7$에 대한 계산치: 879.51; 측정치 879.5.

[1587] **중간체 21. (2*S*)-2-(2-아미노-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성**

[1588] 

[1589] *단계 1*: 벤질 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)- 6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트의 합성

[1590] 0 ℃에 DMF (25 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (2.50 g, 2.75 mmol) 및 ((벤질옥시)카르보닐)글리신 (690 mg, 3.30 mmol)의 용액에 HATU (2.10 g, 5.50 mmol) 이어서 DIPEA (1.5 mL, 8.25 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAC/헥산)에 의한 정제는 원하는 생성물 (2.0 g, 72% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{62}H_{85}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1100.63; 측정치 1100.7.

[1591] *단계 2*: 벤질 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트의 합성

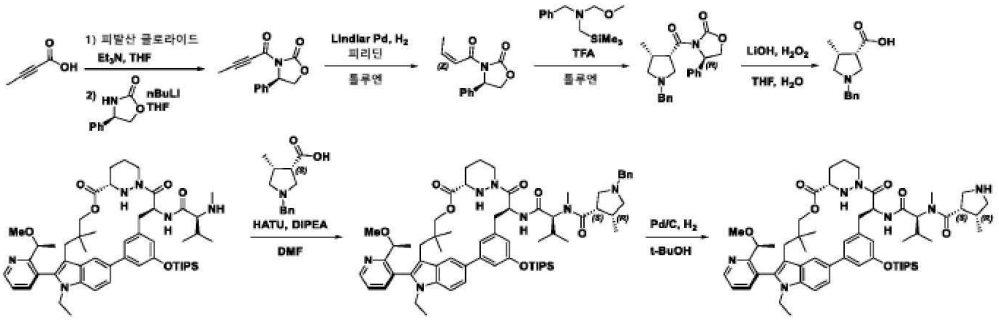
[1592] 0 ℃에 DMF내 벤질 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)- 6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (400 mg, 0.36 mmol)의 용액에 CsF (220 mg, 1.5 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (300 mg, 87% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{53}H_{65}N_7O_9$에 대한 계산치: 944.49; 측정치 944.4.

[1593] *단계 3*: (2*S*)-2-(2-아미노-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[1594] 톨루엔 (10 mL) 및 MeOH (1 mL)내 벤질 (2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트 (300 mg, 0.32 mmol)의 용액에 Pd/C (50 mg, 0.47 mmol)가 첨가되었다. 현탁액은 밤새 수소 (1 atm)의 대기 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 이었고 여과되었고 필터 케이크는 EtOAc (3 x 10 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (180 mg, 43% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*:

[M + H] $C_{45}H_{59}N_7O_7$에 대한 계산치: 810.46; 측정치 810.5.

[1595] **중간체 22. (3*S*,4*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)*N*,4-디메틸피롤리딘-3-카르복사미드**



[1596]

[1597] *단계 1:* (*R*)-3-(부트-2-이노일)-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 합성

[1598] -78 ℃에 THF (100 mL)내 2-부틴산 (5.0 g, 59.47 mmol)의 용액에 피발산 클로라이드 (7.39 g, 61.26 mmol) 및 Et_3N (6.2 mL, 61.85 mmol)이 첨가되었고 그 다음 혼합물은 15 분 동안 교반되었고 그 다음 0 ℃로 가온되었고 45 분 동안 교반되었다. 제2 플라스크에서, -78 ℃에 THF (100 mL)내 (4*R*)-4-페닐-1,3-옥사졸리딘-2-온 (9.70 g, 59.47 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (헥산내 2.5 M, 25 mL, 62.5 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 -78 ℃에 15 분 동안 교반되었고 그 다음 초기 혼합물에 첨가되었다. 조합된 용액은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 용액은 포화 NH_4Cl (200 mL)로 퀀칭되었고 그 다음 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (6.0 g, 44.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{11}NO_3$에 대한 계산치: 230.08; 측정치 229.9.

[1599] *단계 2:* (*R*,*Z*)-3-(부트-2-에노일)-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 합성

[1600] 0 ℃에 피리딘 (6.0 mL) 및 톨루엔 (60.0 mL)내 (*R*)-3-(부트-2-이노일)-4-페닐옥사졸리딘-2-온 (6.0 g, 26.17 mmol)의 용액에 Lindlar Pd 촉매 (594.57 mg, 2.88 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 0 ℃에 수소 대기 (1 atm) 하에서 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 톨루엔 (10.0 mL)으로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (5.5 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{13}NO_3$에 대한 계산치: 232.10; 측정치 231.9.

[1601] *단계 3:* (*R*)-3-((3*S*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피롤리딘-3-카르보닐)-4-페닐옥사졸리딘-2-온

[1602] 0 ℃에 톨루엔 (20.0 mL)내 (*R*,*Z*)-3-(부트-2-에노일)-4-페닐옥사졸리딘-2-온 (3.0 g, 12.97 mmol) 및 벤질(메톡시메틸)[(트리메틸실릴)메틸]아민 (3.70 g, 15.57 mmol)의 용액에 TFA (1.30 mL, 0.87 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 42.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{22}H_{24}N_2O_3$에 대한 계산치: 365.19; 측정치 365.2.

[1603] *단계 4:* (3*S*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피롤리딘-3-카르복실산의 합성

[1604] H_2O (5 mL)내 $LiOH·H_2O$ (0.16 g, 6.860 mmol) 및 H_2O_2 (0.13 g, 3.76 mmol)의 용액은 0 ℃에 THF (15.0 mL)내 (*R*)-3-((3*S*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피롤리딘-3-카르보닐)-4-페닐옥사졸리딘-2-온 (1.0 g, 2.74 mmol)의 용액에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (30 mL) 및 아황산나트륨 (0.69 g, 5.48 mmol)으로 퀀칭되었고 용액은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었다. 수성 상은 $NaH_2PO_4·H_2O$ 및 10% HCl을 사용하여 pH 4로 조정되었고, 염수는 첨가되었다. 용액은 *i*-PrOH/DCM (1:3, 5 x 50 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (40 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (400 mg,

미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_2$에 대한 계산치: 220.14; 측정치 220.2.

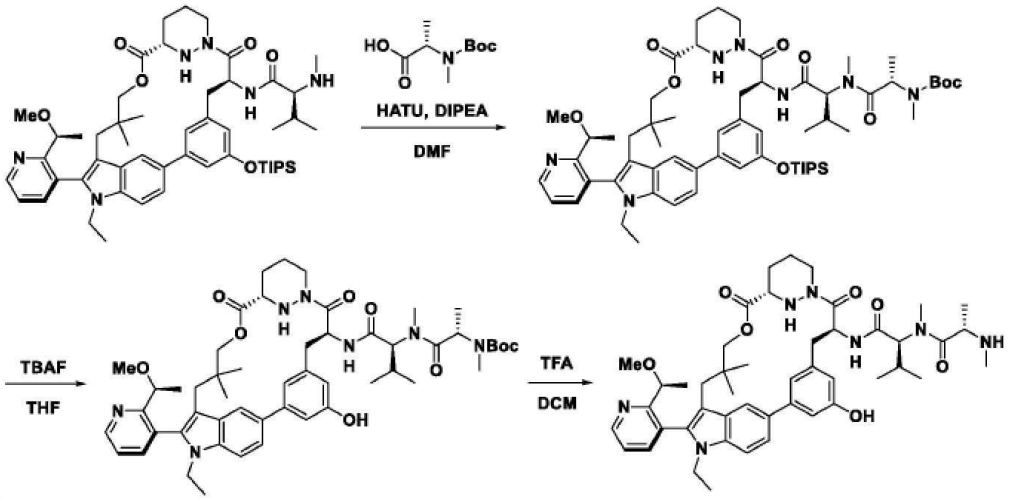
[1605] *단계 5:* (3*S*,4*R*)-1-벤질-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*,4-디메틸피롤리딘-3-카르복사미드의 합성

[1606] 0 ℃에 DMF (5.0 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (414.67 mg, 0.456 mmol) 및 (3*S*,4*R*)-1-벤질-4-메틸피롤리딘-3-카르복실산 (200.0 mg, 0.912 mmol)의 혼합물에 HATU (693.58 mg, 1.824 mmol) 및 DIPEA (0.794 mL, 4.560 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응은 포화 수성 NH_4Cl (40 mL)의 첨가로 퀀칭되었고 그 다음 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (9% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (350 mg, 34.6% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{65}H_{91}N_7O_7Si$에 대한 계산치: 1110.68; 측정치 1110.9.

[1607] *단계 6:* (3*S*,4*R*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*,4-디메틸피롤리딘-3-카르복사미드

[1608] *t*-BuOH (10.0 mL)내 (3*S*,4*R*)-1-벤질-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*,4-디메틸피롤리딘-3-카르복사미드 (300.0 mg, 0.270 mmol)의 용액에 Pd/C (60.08 mg, 0.565 mmol)가 첨가되었다. 생성된 현탁액은 밤새 수소 대기 (1 atm) 하에서 교반되었다. 혼합물은 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (2 x 5 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (280 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{58}H_{85}N_7O_7Si$에 대한 계산치: 1020.64; 측정치 1020.8.

[1609] **중간체 23. (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-*N*-메틸-2-(메틸아미노)프로판아미도)부탄아미드의 합성**



[1610]

[1611] *단계 1: tert*-부틸 ((2*S*)-1-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-

5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성

[1612] 0 ℃에 DMF (5.0 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (500.0 mg, 0.55 mmol), DIPEA (480 mL, 2.75 mmol) 및 (2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]프로판산 (167.63 mg, 0.825 mmol)의 용액에 HATU (271.80 mg, 0.715 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (550 mg, 91.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{61}H_{91}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1094.67; 측정치 1094.5.

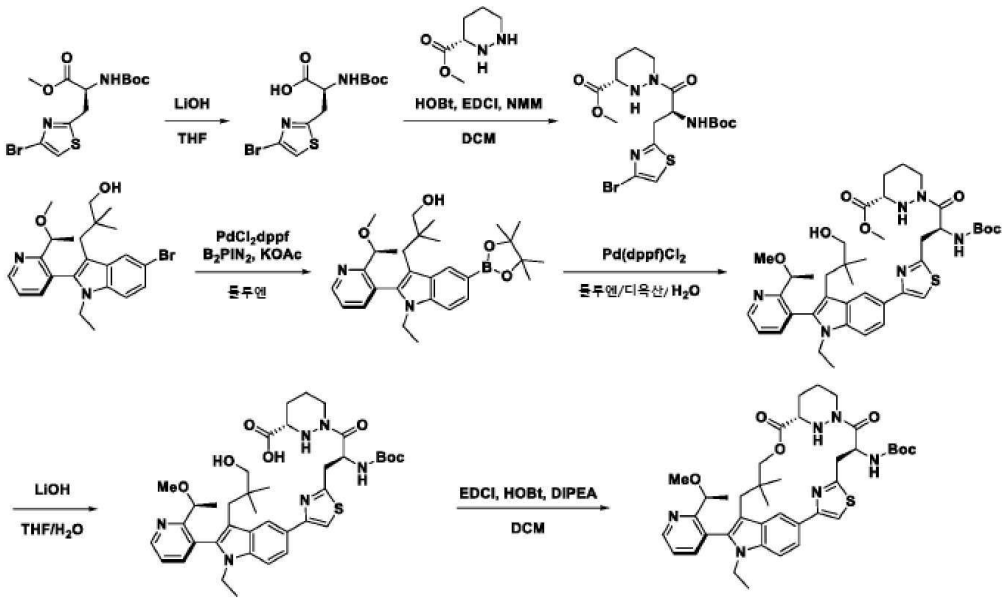
[1613] *단계 2:* *tert*-부틸 ((2*S*)-1-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카르바메이트의 합성

[1614] 0 ℃에 THF (5.0 mL)내 *tert*-부틸 ((2*S*)-1-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카르바메이트 (540 mg, 0.493 mmol)의 용액에 TBAF (THF내 1M, 0.59 mL, 0.592 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 30 분 동안 교반되었다. 반응은 H_2O로 퀀칭되었고 그 다음 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과 후, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (320 mg, 69.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{52}H_{71}N_7O_9$에 대한 계산치: 938.534; 측정치 938.4.

[1615] *단계 3:* (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-*N*-메틸-2-(메틸아미노)프로판아미도)부탄아미드의 합성

[1616] 0 ℃에 및 DCM (3.0 mL)내 *tert*-부틸 ((2*S*)-1-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)(메틸)카르바메이트 (300.0 mg, 0.320 mmol)의 용액에 TFA (1.0 mL)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (300 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{47}H_{63}N_7O_7$에 대한 계산치: 838.49; 측정치 838.4.

[1617] **중간체 24. *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*,*Z*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성**



[1618]

[1619] *단계 1*: (*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산의 합성

[1620] 실온에 THF (500 mL) 및 H_2O (200 mL)내 메틸 (2*S*)-3-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (110 g, 301.2 mmol)의 용액에 LiOH (21.64 g, 903.6 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 1 M HCl을 사용하여 pH 6으로 조정되었고 그 다음 DCM (3 x 500 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (108 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{11}H_{15}BrN_2O_4S$에 대한 계산치: 351.00; 측정치 351.0.

[1621] *단계 2*: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1622] 0 ℃에 DCM (500 mL)내 (*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (70 g, 199.3 mmol)의 용액에 메틸 (3*S*)-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 비스(트리플루오로아세트산) 염 (111.28 g, 298.96 mmol), NMM (219.12 mL. 1993.0 mmol), EDCI (76.41 g, 398.6 mmol) 및 HOBt (5.39 g, 39.89 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 H_2O (500 mL)로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감소된 가압된 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (0→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (88.1 g, 92.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{17}H_{25}BrN_4O_5S$에 대한 계산치: 477.08; 측정치 477.1.

[1623] *단계 3*: (*S*)-3-(1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올의 합성

[1624] 실온에 톨루엔 (500 mL)내 3-(5-브로모-1-에틸-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (60 g, 134.7 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론 (51.31 g, 202.1 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (9.86 g, 13.48 mmol) 및 KOAc (26.44 g, 269.4 mmol)가 첨가되었다. 그 다음 반응 혼합물은 그 다음 90 ℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 용액은 그 다음 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (60.6 g, 94.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{29}H_{41}BN_2O_4$에 대한 계산치: 493.32; 측정치 493.3.

[1625] *단계 4*: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1626] 실온에 톨루엔 (600 mL), 디옥산 (200 mL), 및 H_2O (200 mL)내

(*S*)-3-(1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (30 g, 60.9 mmol)의 용액에 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (43.62 g, 91.4mmol), K_3PO_4 (32.23 g, 152.3 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (8.91 g, 12.18 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 70 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 H_2O (200 mL)로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 1000 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (0→90% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (39.7 g, 85.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{40}H_{54}N_6O_7S$에 대한 계산치: 763.39; 측정치 763.3.

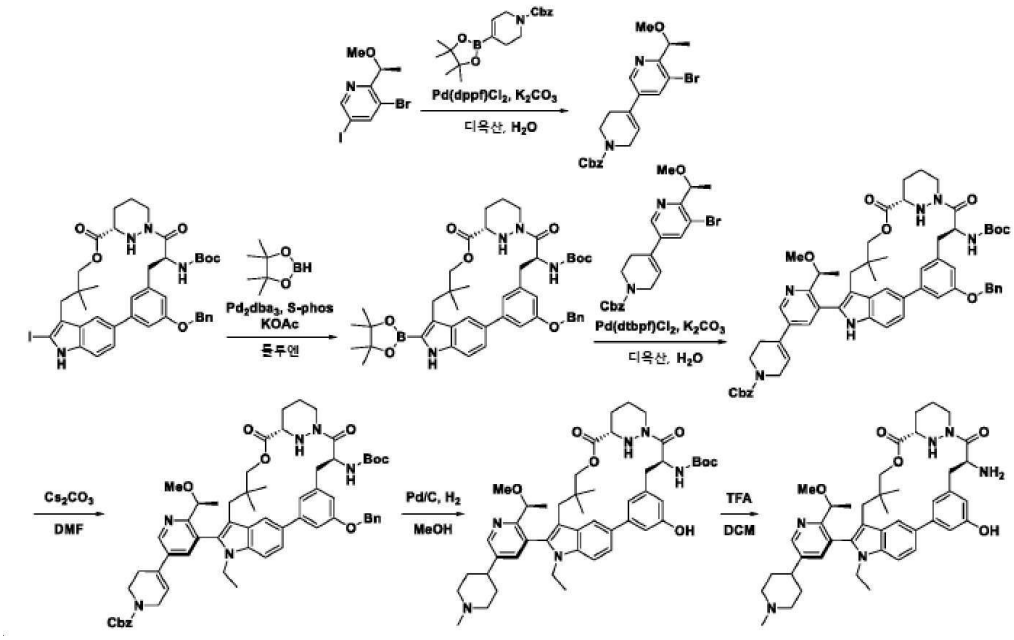
[1627] *단계 5*: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[1628] 실온에 THF (400 mL) 및 H_2O (100 mL)내 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (39.7 g, 52.0 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (3.74 g, 156.2 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1.5 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 1 M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었고 DCM (3 x 1000 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (37.9 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{39}H_{52}N_6O_7S$에 대한 계산치: 749.37; 측정치 749.4.

[1629] *단계 6*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*,*Z*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1630] 0 ℃에 DCM (4 L)내 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산 (37.9 g, 50.6 mmol), HOBt (34.19 g, 253.0 mmol) 및 DIPEA (264.4 mL, 1518 mmol)의 용액에 EDCI (271.63 g, 1416.9 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 1 M HCl (4 x 1 L)로 세정되었다. 유기 층은 분리되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (0→70% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (30 g, 81.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{39}H_{50}N_6O_6S$에 대한 계산치: 731.36; 측정치 731.3.

[1631] **중간체 25. (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**

[1632] 

[1633] *단계 1*: 벤질 (*S*)-5-브로모-6-(1-메톡시에틸)-3',6'-디하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'*H*)-카르복실레이트의 합성

[1634] 디옥산 (70 mL) 및 H_2O (14 mL)내 (*S*)-3-브로모-5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘 (6.0 g, 17.55 mmol) 및 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 (7.23 g, 21.05 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (6.06 g, 43.86 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.28 g, 1.76 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 60 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 H_2O (50 mL)로 희석되었고 그 다음 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (7.1 g, 94% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{21}H_{23}BrN_2O_3$에 대한 계산치: 431.10; 측정치 431.1.

[1635] *단계 2*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1^2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1636] 톨루엔 (75 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-1^2-요오도-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (5.0 g, 6.31 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (690 mg, 757 μmol), S-Phos (0.78 g, 1.89 mmol), 및 KOAc (2.17 g, 22.08 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (5.65 g, 44.15 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 60 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응은 0 ℃에 H_2O로 퀀칭되었고 그 다음 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고된, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (4.5 g, 90% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{75}H_{57}BN_4O_8$에 대한 계산치: 793.43; 측정치 793.4.

[1637] *단계 3*: 벤질 5-((6^3*S*,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)-3',6'-디하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'*H*)-카르복실레이트의 합성

[1638] 디옥산 (50 mL) 및 H_2O (10 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1^2-(4,4,5,5-테

트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (4.0 g, 5.05 mmol) 및 벤질 (*S*)-5-브로모-6-(1-메톡시에틸)-3',6'-디하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'*H*)-카르복실레이트 (2.61 g, 6.06 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.74 g, 12.6 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl_2 (330 mg, 505 μmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 70 ℃로 가열되었다. 3 시간 후 반응은 H_2O (40 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (4.1 g, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{60}H_{68}N_6O_9$에 대한 계산치: 1017.51; 측정치 1017.4.

[1639] *단계 4*: 벤질 5-((6^{3}*S*,4*S*)-2^{5}-(벤질옥시)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1^{1}-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^{2}-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)-3',6'-디하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'*H*)-카르복실레이트의 합성

[1640] 0 ℃에 DMF (30 mL)내 벤질 5-((6^{3}*S*,4*S*)-2^{5}-(벤질옥시)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^{2}-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)-3',6'-디하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'*H*)-카르복실레이트 (4.0 g, 3.93 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.84 g, 11.80 mmol)의 용액에 요오도에탄 (2.45 g, 15.73 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었다. 3 시간 후 반응 혼합물은 H_2O (100 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (66% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (1.4 g, 34% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{62}H_{72}N_6O_9$에 대한 계산치: 1045.54; 측정치 1045.5.

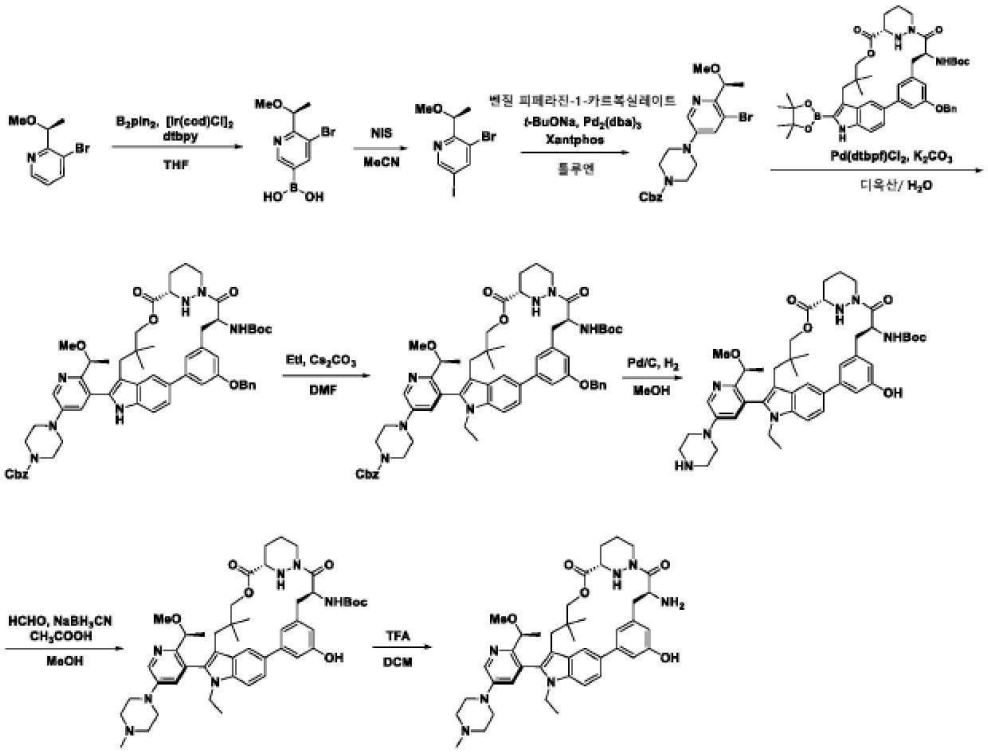
[1641] *단계 5*: *tert*-부틸 ((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1642] MeOH (30 mL)내 벤질 5-((6^{3}*S*,4*S*)-2^{5}-(벤질옥시)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1^{1}-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^{2}-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)-3',6'-디하이드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'*H*)-카르복실레이트 (1.29 g, 1.23 mmol) 및 Pd/C (700 mg)의 용액은 72 시간 동안 실온에 H_2 대기 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 MeOH (3 x 50 mL)로 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (850 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{48}H_{64}N_6O_7$에 대한 계산치: 837.49; 측정치 837.7.

[1643] *단계 6*: (6^{3}*S*,4*S*)-4-아미노-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1644] 0 ℃에 DCM (10 mL)내 *tert*-부틸 ((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (840 mg, 1.00 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL, 40.4 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었다. 2 시간 후 반응은 0 ℃로 냉각되었고, 포화at. $NaHCO_3$으로 퀀칭되었고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 생성물 (670 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{43}H_{56}N_6O_5$에 대한 계산치: 737.44; 측정치 737.3.

[1645] **중간체 26. (6^3S, 4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**



[1646]

[1647] *단계 1*: (*S*)-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산의 합성

[1648] 75 ℃에 THF (1.6 L)내 (*S*)-3-브로모-2-(1-메톡시에틸)피리딘 (40 g, 185 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (70.5 g, 278 mmol)의 용액에 4,4'-디-*tert*-부틸-2,2'-비피리딘 (7.45 g, 27.7 mmol) 및 $[Ir(cod)Cl]_2$ (1.24 mg, 1.85 mmol)가 첨가되었다. 16 시간 후 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 H_2O (1 L)로 희석되었다. 수성 층은 DCM/MeOH (2 L, 5:1)로 추출하였고, Na_2SO_4로 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에서 농축하였다. 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O, 0.1% HCO_2H)에 의한 정제 이후 조합된 생성물 분획들은 감압 하에서 부분적으로 농축되었다. 수성 층은 DCM/MeOH (3000 mL, 5:1)로 추출되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (35.0 g, 65.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_8H_{11}BBrNO_3$에 대한 계산치: 282.00; 측정치 281.1.

[1649] *단계 2*: (*S*)-3-브로모-5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘의 합성

[1650] MeCN (100 mL)내 (*S*)-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)보론산 (35.0 g, 135 mmol)의 용액에 *N*-요오도숙신이미드 (60.6 g, 269 mmol)가 첨가되었다. 생성된 반응 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (10% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (40.0 g, 78.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] C_8H_9BrINO에 대한 계산치: 341.90; 측정치 341.8.

[1651] *단계 3*: 벤질 (*S*)-4-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1652] 톨루엔 (70 mL)내 (*S*)-3-브로모-5-요오도-2-(1-메톡시에틸)피리딘 (7.0 g, 20.5 mmol) 및 벤질 피페라진-1-카르복실레이트 (9.0 g, 40.8 mmol)의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (375 mg, 0.409 mmol), Xantphos (1.18 g, 2.05 mmol) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드 (2.29 g, 24.6 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 120 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (5.0 g, 50.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{20}H_{24}BrN_3O_3$에 대한 계산치: 434.11; 측정치 434.0.

[1653] *단계 4*: 벤질 4-(5-((6^3S,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1654] 벤질 (*S*)-4-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.29 g, 7.56 mmol) 및 *tert*-부틸 ((6^3S,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-1^2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (50 g, 6.31 mmol) 디옥산 (40 mL) 및 H_2O (10 mL)의 용액에 K_2CO_3 (1.74 g, 12.614 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl_2 (822 mg, 1.26 mmol)가 첨가되었고 생성된 혼합물은 80 ℃로 2 시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었고 H_2O (1 L)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (5.0 g, 73.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{59}H_{69}N_7O_9$에 대한 계산치: 1020.54; 측정치 1020.6.

[1655] *단계 5*: 벤질 4-(5-((6^3S, 4*S*)-2^5-(벤질옥시) -4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1656] 0 ℃에 DMF (50 mL)내 벤질 4-(5-((6^3S,4*S*)-2^5-(벤질옥시)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5.0 g, 5 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3 (3.19 g, 9.80 mmol) 및 요오드화에틸 (1.53 g, 10 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 H_2O (200 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (1.8 g, 35% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{61}H_{73}N_7O_9$에 대한 계산치: 1048.56; 측정치 1048.4.

[1657] *단계 6*: *tert*-부틸 ((6^3S, 4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-61,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1658] MeOH (20 mL)내 벤질 4-(5-((6^3S, 4*S*)-2^5-(벤질옥시) -4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.80 g, 1.72 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C (900 mg)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 수소 대기 하에서 교반되었고, 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 미정제 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{46}H_{61}N_7O_7$에 대한 계산치: 824.47; 측정치 824.3.

[1659] *단계 7*: *tert*-부틸((6^3S,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

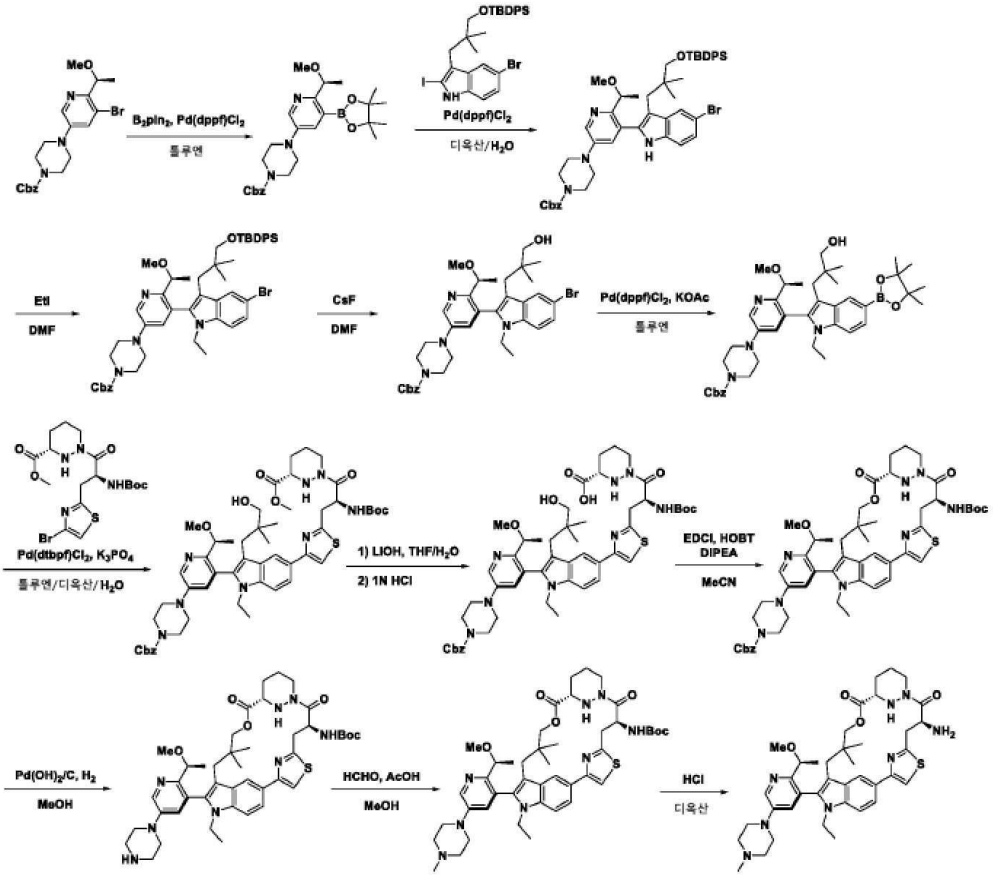
[1660] 0 ℃에 MeOH (6 ml)내 *tert*-부틸 ((6^3S, 4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소

-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 카르바메이트 (590 mg, 0.716 mmol) 및 HCHO (129 mg, 1.43 mmol, H_2O내 37 wt%)의 교반된 용액에 CH_3COOH (122 mg, 2.02 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (85.3 mg, 1.35 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었고 H_2O (100 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압. 압력 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 미정제 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{47}H_{63}N_7O_9$에 대한 계산치: 838.49; 측정치 838.4.

[1661] *단계 8*: (6[3]*S*, 4*S*)-4-아미노-1[1]-에틸-2[5]-하이드록시-1[2]-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1662] 0 ℃에 DCM (6 mL)내 *tert*-부틸((6[3]*S*,4*S*)-1[1]-에틸-2[5]-하이드록시-1[2]-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (590 mg, 0.704 mmol)의 교반된 용액에 TFA (3.0 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 미정제 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{42}H_{55}N_7O_5$에 대한 계산치: 738.44; 측정치 738.4.

[1663] **중간체 27. (6[3]*S*,4*S*,*Z*)-4-아미노-1[1]-에틸-1[2]-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6[1],6[2],6[3],6[4],6[5],6[6]-헥사하이드로-1[1]*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**



[1664]

[1665] *단계 1*: 벤질 (*S*)-4-(5-브로모-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1666] 아르곤의 불활성 대기로 정화되고 유지된 3-L 3-목 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 4-[5-브로모-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘-3-일]피페라진-1-카르복실레이트 (135 g, 310.821 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (86.82 g, 341.903 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22.74 g, 31.082 mmol), KOAc (76.26 g, 777.052 mmol), 및 톨루엔 (1 L)이 배치되었다. 생성된 용액은 2 일 동안 90 ℃에 오일 배스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 중성 알루미나 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (167 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{26}H_{36}BN_3O_5$에 대한 계산치: 481.3; 측정치 482.1.

[1667] *단계 2*: 벤질 (*S*)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1668] 아르곤의 불활성 대기로 정화되고 유지된 3-L 3-목 둥근-바닥 플라스크에, (*S*)-4-(6-(1-메톡시에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (167 g, 346.905 mmol), 5-브로모-3-[3-[(*tert*-부틸디페닐실릴)옥시]-2,2-디메틸프로필]-2-요오도-1*H*-인돌 (224.27 g, 346.905 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25.38 g, 34.69 mmol), 디옥산 (600 mL), H_2O (200 mL), K_3PO_4 (184.09 g, 867.262 mmol), 및 톨루엔 (200 mL)이 배치되었다. 생성된 용액은 밤새 동안 70 ℃에 오일 배스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 반응이 완료된 후 실온으로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (146 g, 48.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{49}H_{57}BrN_4O_4Si$에 대한 계산치: 872.3; 측정치 873.3.

[1669] *단계 3*: 벤질 (*S*)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1670] DMF (1200 mL)내 벤질 (*S*)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (146 g, 167.047 mmol) 및 Cs_2CO_3 (163.28 g, 501.14 mmol)의 교반된 혼합물에 C_2H_5I (52.11 g, 334.093 mmol)이 부문으로 0 ℃에 N_2 대기 하에서 첨가되었다. 최종 반응 혼합물은 실온에 12시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (1 L)로 희석되었고 염수 (3 x 1.5L)로 세정되었다. 유기 층들은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (143 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{61}BrN_4O_4Si$에 대한 계산치: 900.4; 측정치 901.4.

[1671] *단계 4*: 벤질 (*S*)-4-(5-(5-브로모-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1672] DMF (1250 mL)내 벤질 (*S*)-4-(5-(5-브로모-3-(3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로필)-1-에틸-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (143 g, 158.526 mmol)의 교반된 혼합물에 CsF (72.24 g, 475.578 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 60 ℃에 2 일 동안 N_2 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (1 L)로 희석되었고 염수 (3 x 1 L)로 세정되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 벤질 (*S*)-4-(5-(5-브로모-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 **A** (38 g, 36% 수율, RT = 3 분 LCMS(0.1% FA) 안에 1.677 분) 및 **B** (34 g, 34% 수율, RT = 3 분 LCMS(0.1% FA) 안에 1.578 분)의 2개 회전장애이성질체를 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{43}BrN_4O_4$에 대한 계산치: 663.2; 측정치 662.2.

[1673] *단계 5*: 벤질 (*S*)-4-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1674] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 500-mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 (*S*)-4-(5-(5-브로모-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 **A** (14 g, 21.095 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (5.89 g, 23.205 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.54 g, 2.11 mmol), KOAc (5.18 g, 52.738 mmol), 및 톨루엔 (150 mL)이 배치되었다. 생성된 용액은 5 시간 동안 90 ℃에 오일 배스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 생성물 (12 g, 76.0% 수율)을 제공하였다. LCMS

(ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{55}BN_4O_6$에 대한 계산치: 710.4; 측정치 711.3.

[1675] *단계 6*: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1676] 아르곤의 불활성 대기로 정화되고 유지된 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 (*S*)-4-(5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-2-일)-6-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10.8 g, 15.196 mmol), 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-브로모-1,3-티아졸-2-일)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노일]-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 (7.98 g, 16.716 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (0.99 g, 1.52 mmol), K_3PO_4 (8.06 g, 37.99 mmol), 톨루엔 (60 mL), 디옥산 (20 mL), 및 H_2O (20 mL)가 배치되었다. 생성된 용액은 3 시간 동안 70 ℃에 오일 배스에서 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었다. 생성된 용액은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 생성물 (8 g, 50.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{52}H_{68}N_8O_9S$에 대한 계산치: 980.5; 측정치 980.9.

[1677] *단계 7*: (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[1678] THF (100 mL) 및 H_2O (100 mL)내 메틸 (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (12 g, 12.230 mmol)의 교반된 혼합물에 LiOH (2.45 g, 61.148 mmol)가 N_2 대기 하에서 첨가되었고 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 수성 상의 pH는 0 ℃에 HCl (1N)을 사용하여 5로 산성화되었다. 수성 층은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (10 g, 84.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{66}N_8O_9S$에 대한 계산치: 966.5; 측정치 967.0.

[1679] *단계 8*: 벤질 4-(5-((6^3*S*,4*S*,*Z*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[1680] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 3-L 둥근-바닥 플라스크에, (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(2-(5-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1*H*-인돌-5-일)티아졸-2-일)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산 (18 g, 18.61 mmol), MeCN (1.8 L), DIPEA (96.21 g, 744.417 mmol), EDCI (107.03 g, 558.313 mmol), HOBT (25.15 g, 186.104 mmol)가 배치되었다. 생성된 용액은 밤새 동안 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 반응이 완료된 후 감압 하에서 농축되었다. 생성된 용액은 DCM (1 L)으로 희석되었고 HCl (3 x 1 L, 1N 수성)로 세정되었다. 생성된 혼합물은 H_2O (3 x 1 L)로 세정되었고 그 다음 유기 층은 농축되었다. 잔류물은 순상 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (10.4 g, 54.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{64}N_8O_8S$에 대한 계산치: 948.5; 측정치 949.3.

[1681] *단계 9*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4S,Z)-1*1*-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1682] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, 벤질 4-(5-((6^3*S*,4*S*,*Z*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1^1-에틸-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-1^2-일)-6-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10.40 g, 10.957 mmol), $Pd(OH)_2/C$ (5 g, 46.984 mmol), 및 MeOH (100 mL)가 배치되었다. 생성된

용액은 3 시간 동안 실온에 2 atm H_2 대기 하에서 교반되었다. 고체는 여과 제거되었고 필터 케이크는 MeOH (3 x 100 mL)로 세정되었다. 조합된 유기 상은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (8.5 g, 90.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{43}H_{58}N_8O_6S$: 814.4에 대한 계산치; 측정치 815.3.

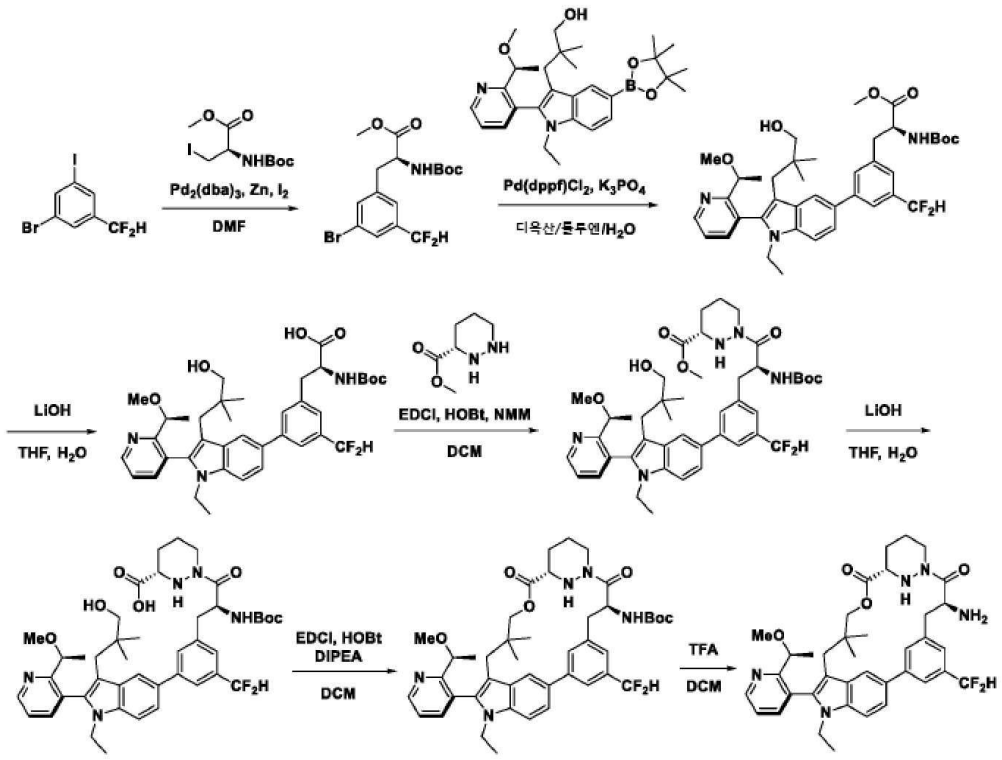
[1683] *단계 10*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*,*Z*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1684] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 1000-mL 둥근-바닥 플라스크에, *tert*-부틸 ((6^3*S*,4S,Z)-11-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (8.5 g, 10.429 mmol), MeOH (100 mL), AcOH (1.88 g, 31.286 mmol)가 배치되었고 15 분 동안 교반되었다. 그 다음 HCHO (1.88 g, 23.15 mmol, 37% 수성 용액) 및 $NaBH_3CN$ (788 mg, 12.5 mmol)이 실온에 첨가되었다. 생성된 용액은 3 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 H_2O (100 mL)로 퀀칭되었고 감압 하에서 농축되어 MeOH를 제거하였다. 생성된 용액은 DCM (300 mL)으로 희석되었고 H_2O (3 x 100 mL)로 세정되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (8.2 g, 90.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{44}H_{60}N_8O_6S$에 대한 계산치: 828.4; 측정치 829.3.

[1685] *단계 10*: (6^3*S*,4*S*,*Z*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1686] 질소의 불활성 대기로 정화되고 유지된 250-mL 둥근-바닥 플라스크에, *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*,*Z*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-2(4,2)-티아졸라-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (8.20 g, 9.891 mmol) 및 디옥산 (40 mL)이 배치되었고, 이어서 0 ℃에 1,4-디옥산 (4M, 40 mL)내 HCl이 첨가되었다. 생성된 용액은 1 시간 동안 0 ℃에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 생성된 용액은 DCM (600 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (400 mL)으로 희석되었다. 유기 상은 그 다음 2 회 염수 (500 mL)로 세정되었다. 유기 상은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (7.2 g, 94.9% 수율)을 제공하였다.

[1687] **중간체 28. (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-2^5-(디플루오로메틸)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**



[1688]

[1689] *단계 1*: 메틸 (*S*)-3-(3-브로모-5-(디플루오로메틸)페닐)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트의 합성

[1690] 1000 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 DMF (400 mL)내 Zn 분말 (43.42 g, 663.835 mmol) 및 I_2 (1.30 g, 5.106 mmol)가 실온에 첨가되었다. 상기 혼합물에 DMF (10 mL)내 메틸 (2*R*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-요오도프로파노에이트 (36.42 g, 110.64 mmol)의 용액이 첨가되었다. 혼합물은 10 분 동안 30 ℃로 가열되었다. 혼합물에 그 다음 실온에 DMF (20 mL)내 메틸 (2*R*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-요오도프로파노에이트 (72.83 g, 221.28 mmol)의 용액이 적가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고 용액은 아르곤 대기 하에서 실온에 DMF (400 mL)내 1-브로모-3-(디플루오로메틸)-5-요오도벤젠 (85.0 g, 255.321 mmol), 트리스(푸란-2-일) 포스판 (3.56 g, 15.319 mmol), 및 $Pd_2(dba)_3$ (4.68 g, 5.106 mmol)의 혼합물에 첨가되었다. 반응 혼합물은 10 분 동안 60 ℃로 가열되었고 그 다음 오일 배스로부터 제거되었고 생성된 혼합물의 온도가 50 ℃로 냉각되는 때까지 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 수성 NH_4Cl (3000 mL)로 퀀칭되었고 수성 층은 EtOAc (3 x 1000 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 1000 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (9% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (59 g, 56.6% 수율)을 제공하였다.

[1691] *단계 2*: 메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노에이트의 합성

[1692] 디옥산 (600 mL), H_2O (200 mL), 및 톨루엔(200 mL)내 메틸 (2*S*)-3-[3-브로모-5-(디플루오로메틸)페닐]-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노] 프로파노에이트 (90.0 g, 220.459 mmol), (*S*)-3-(1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (1.50 g, 3.046 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (16.13 g, 22.046 mmol) 및 K_3PO_4 (116.99 g, 551.148 mmol)의 혼합물은 2 시간 동안 70 ℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 그 다음 H_2O (300 mL)로 희석되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 500 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (128 g, 83.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{39}H_{49}F_2N_3O_6$에 대한 계산치: 694.37; 측정치 694.2.

[1693] *단계 3*: (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로판산의 합성

[1694] THF (800 mL)내 메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노에이트 (125.0 g, 180.159 mmol)의 교반된 용액에 H_2O (200 mL)내 LiOH·H_2O (11.48 g, 479.403 mmol)가 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0 ℃에 교반되었다. 혼합물은 1 M HCl (수성)을 사용하여 pH 6으로 산성화되었고 그 다음 EtOAc (3 x 800 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (125 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{38}H_{47}F_2N_3O_6$에 대한 계산치: 680.37; 측정치 680.2.

[1695] *단계 4*: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1696] DCM (1500 mL)내 메틸 (3*S*)-1,2-디아지난-3-카르복실레이트 (39.77 g, 275.814 mmol) 및 NMM (185.98 g, 1838.760 mmol)의 교반된 용액에 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로판산 (125.0 g, 183.876 mmol), HOBt (12.42 g, 91.938 mmol) 및 EDCI (70.50 g, 367.752 mmol)이 부문으로 0 ℃에 있었다. 생성된 혼합물은 실온에 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 0.5 M HCl (2 x 1000 mL) 및 염수 (2 x 800 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (110 g, 74.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{44}H_{57}F_2N_5O_7$에 대한 계산치: 806.43; 측정치 806.2.

[1697] *단계 5*: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[1698] THF (800 mL)내 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (110.0 g, 136.482 mmol)의 교반된 용액에 H_2O (200 mL)내 LiOH·H_2O (17.18 g, 409.446 mmol)의 용액이 부문으로 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 0.5 M HCl을 사용하여 pH 6으로 중성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 800 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 600 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (100 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{43}H_{55}F_2N_5O_7$에 대한 계산치: 792.42; 측정치 792.4.

[1699] *단계 6*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-2^5-(디플루오로메틸)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

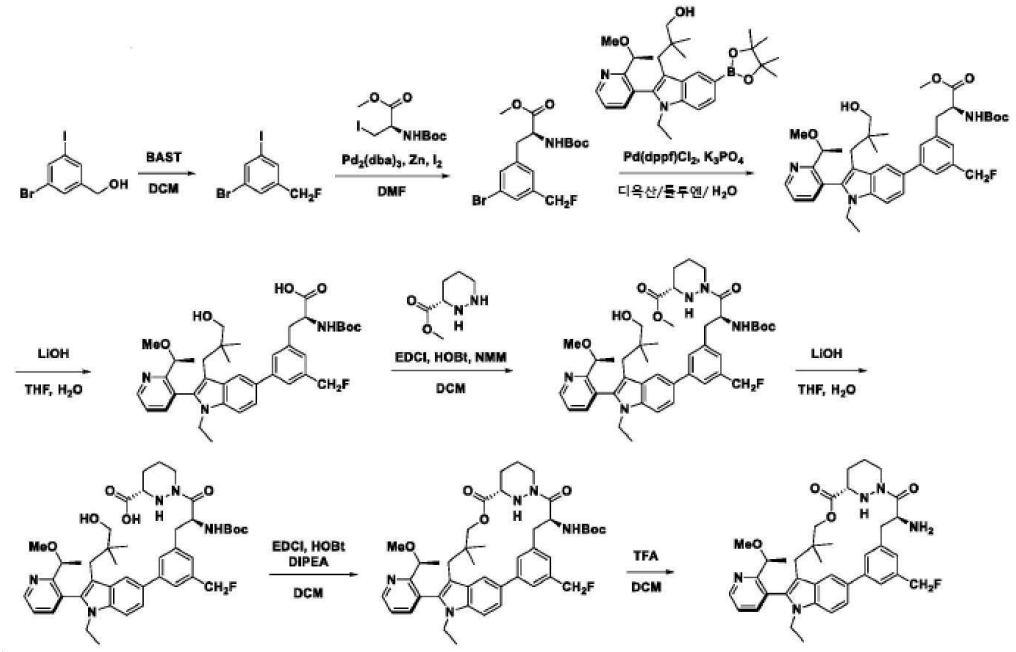
[1700] DCM (6000 mL)내 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(디플루오로메틸)-5-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산 (100.0 g, 126.273 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (163.20 g, 1262.730 mmol), HOBt (85.31 g, 631.365 mmol), 및 EDCI (363.10 g, 1894.095 mmol)가 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 0.5 M HCl (2 x2 000 mL) 및 염수 (2 x 2000 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (70 g, 71.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{43}H_{53}F_2N_5O_6$에 대한 계산치: 774.41; 측정치 774.0.

[1701] *단계 7*: (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-2^5-(디플루오로메틸)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-

$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성

[1702] DCM (2 mL)내 *tert*-부틸 (($6^3S,4S$)-2^5-(디플루오로메틸)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (202.0 mg, 0.261 mmol)의 교반된 용액에 TFA (1.0 mL)가 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 1.5 시간 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{38}H_{45}F_2N_5O_4$에 대한 계산치: 674.35; 측정치 674.5.

[1703] **중간체 29. ($6^3S,4S$)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-(플루오로메틸)-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온의 합성**



[1704]

[1705] *단계 1*: 1-브로모-3-(플루오로메틸)-5-요오도벤젠의 합성

[1706] DCM (2 L)내 (3-브로모-5-요오도페닐)메탄올 (175.0 g, 559.227 mmol)의 용액에 BAST (247.45 g, 1118.454 mmol)가 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었다. 반응은 포화 수성 $NaHCO_3$으로 0 ℃에 퀀칭되었다. 유기 층들은 H_2O (3 x 700 mL)로 세정되었고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (3% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (120 g, 68% 수율)을 제공하였다.

[1707] *단계 2*: 메틸 (2*S*)-3-[3-브로모-5-(플루오로메틸)페닐]-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트의 합성

[1708] 1000 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에 DMF (350.0 mL)내 Zn 분말 (32.40 g, 495.358 mmol) 및 I_2 (967.12 mg, 3.810 mmol)가 첨가되었다. 혼합물에 DMF (10 mL)내 메틸 (2*R*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-요오도프로파노에이트 (27.0 g, 82.03 mmol)의 용액이 첨가되었다. 혼합물은 10 분 동안 30 ℃로 가열되었다. 혼합물에 그 다음 DMF (20 mL)내 메틸 (2*R*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-요오도프로파노에이트 (54.0 g, 164.07 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 실온에 교반되었고 여과되었다. 생성된 용액은 아르곤 대기 하에서 실온에 DMF (400 mL)내 1-브로모-3-(플루오로메틸)-5-요오도벤젠 (60 g, 190.522 mmol), 트리스(푸란-2-일)포스판 (2.65 g, 11.431 mmol), 및 $Pd_2(dba)_3$ (3.49 g, 3.810 mmol)의 혼합물에 첨가되었고 반응 혼합물은 10 분 동안 60 ℃로 가열되었고 그 다음 오일 배스를 제거하였다. 생성된 혼합물은 온도가 50 ℃로 냉각된 때까지 약 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 수성 NH_4Cl (3000 mL)로 퀀칭되었고 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x

1000 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2x 1000 mL)로 세정되었고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (9% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (45 g, 60% 수율)을 제공하였다.

[1709] *단계 3*: 메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘 -3-일)-1H-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로파노에이트의 합성

[1710] 디옥산 (900 mL) 및 H_2O (180 mL)내 메틸 (2*S*)-3-[3-브로모-5-(플루오로메틸)페닐]-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]프로파노에이트 (75.28 g, 192.905 mmol), (*S*)-3-(1-에틸-2-(2-(1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2- 디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (95 g, 192.905 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (14.11 g, 19.291 mmol) 및 K_2CO_3 (53.32 g, 385.810 mmol)의 혼합물은 2 시간 동안 80 ℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 그 다음 H_2O로 희석되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 1200 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 500 mL)로 세정되었고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (105 g, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{39}H_{50}FN_3O_6$에 대한 계산치: 676.38; 측정치 676.1.

[1711] *단계 4*: (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로판산의 합성

[1712] THF (500 mL)내 메틸 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘 -3-일)-1H-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로파노에이트 (108 g, 159.801 mmol)의 교반된 용액에 H_2O (500 mL)내 $LiOH \cdot H_2O$ (11.48 g, 479.403 mmol)의 용액이 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 1 M HCl (수성)을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 800 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2x 200 mL)로 세정되었고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었다. 여과 후, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (101 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{38}H_{48}FN_3O_6$에 대한 계산치: 662.36; 측정치 662.1.

[1713] *단계 5*: 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트의 합성

[1714] DCM (1200 mL)내 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로판산 (103 g, 155.633 mmol) 및 NMM (157.42 g, 1556.330 mmol)의 교반된 용액에 메틸 (3*S*)-1,2- 디아지난-3-카르복실레이트 (33.66 g, 233.449 mmol), HOBt (10.51 g, 77.816 mmol) 및 EDCI (59.67 g, 311.265 mmol)가 부문으로 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 16 시간 동안 교반되었다. 유기 층들은 그 다음 0.5 M HCl (2 x 1000 mL) 및 염수 (2 x 800 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (103 g, 83% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{44}H_{58}FN_5O_7$에 대한 계산치: 788.44; 측정치 788.1.

[1715] *단계 6*: (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산의 합성

[1716] THF (700 mL)내 메틸 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실레이트 (103 g, 130.715 mmol)의 교반된 용액에 H_2O (700 mL)내 $LiOH \cdot H_2O$ (27.43 g, 653.575 mmol)의 용액이 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 1 M HCl을 사용하여 pH 6으로 중성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 800 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 600 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성

물 (101 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{43}H_{56}FN_5O_7$에 대한 계산치: 774.43; 측정치 774.1.

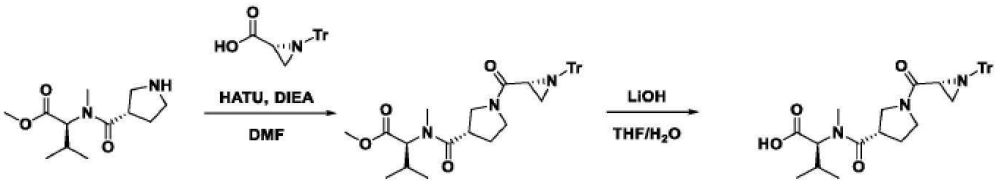
[1717] *단계 7*: *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-(플루오로메틸)-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일) -10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트의 합성

[1718] DCM (5500 mL)내 (*S*)-1-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-(3-(1-에틸-3-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-1*H*-인돌-5-일)-5-(플루오로메틸)페닐)프로파노일)헥사하이드로피리다진-3-카르복실산 (101 g, 130.50 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (227.31 mL, 1305.0 mmol) 및 HOBt (88.17 g, 652.499 mmol), 및 EDCI (375.26 g, 1957.498 mmol)가 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 밤새 교반되었다. 혼합물은 그 다음 0.5 M HCl (2 x 2000 mL), 염수 (2 x 2000 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (68 g, 65% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{43}H_{54}FN_5O_6$에 대한 계산치: 756.42; 측정치 756.4.

[1719] *단계 8*: (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-(플루오로메틸)-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드의 합성

[1720] DCM (4 mL)내 *tert*-부틸 ((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-(플루오로메틸)-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일) -10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)카르바메이트 (350 mg, 0.403 mmol)의 교반된 용액에 TFA (1.50 mL)가 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 1.5 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (600 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{38}H_{46}FN_5O_4$에 대한 계산치: 656.36; 측정치 656.4.

[1721] **중간체 A-1. *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1722] 

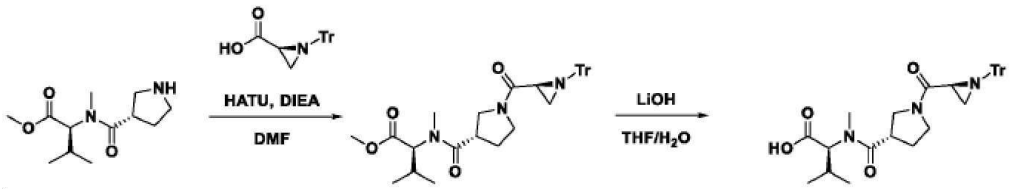
[1723] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1724] 0 ℃에 DMF (20 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.840 g, 3.47 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.713 g, 5.2 mmol)의 혼합물에 DIPEA (3.0 mL, 17.33 mmol) 및 HATU (2.636 g, 6.93 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 3 시간 동안 교반되었고, 이 지점에 혼합물은 EtOAc (200 mL)로 추출되었다. EtOAc 층은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 미정제 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.02 g, 53% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 554.30; 측정치 554.3.

[1725] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1726] 0 ℃에 THF (10 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (1.0 g, 1.81 mmol)의 용액에 H_2O (9.0 mL)내 LiOH·H_2O (0.3789 g, 9.03 mmol)의 용액이 첨가되었다. 3 시간 후, 반응 용액은 포화 수성 NH_4Cl을 사용하여 pH 7로 중성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (740 mg, 75.9% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{33}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 538.27; 측정치 538.2.

[1727] **중간체 A-2. *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[1728] 

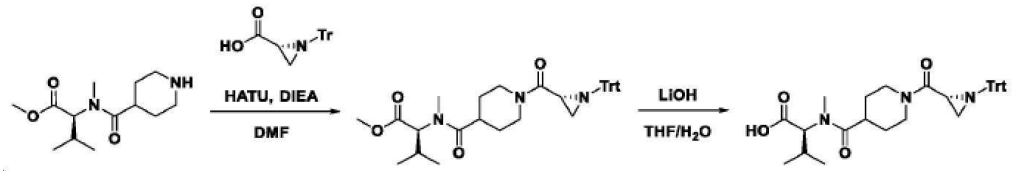
[1729] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1730] 0 ℃에 DMF (16 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.800 g, 3.30 mmol) 및 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.305 g, 3.96 mmol)의 혼합물에 DIPEA (2.9 mL, 16.5 mmol) 및 HATU (1.88 g, 4.9 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었고, 이 지점에 혼합물은 EtOAc로 희석되었다. 혼합물은 포화 NH_4Cl로 세정되었고 생성된 수성 층은 EtOAc로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 미정제 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→80% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.17 g, 64% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 554.30; 측정치 554.3.

[1731] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1732] 0 ℃에 THF (10.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (1.10 g, 1.99 mmol)의 교반된 용액에 LiOH (9.93 mL, 9.93 mmol)의 1M 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0 ℃로 냉각되었고 pH 6까지 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (1.2 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{33}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 540.29; 측정치 540.3.

[1733] **중간체 A-3. *N*-메틸-N-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[1734] 

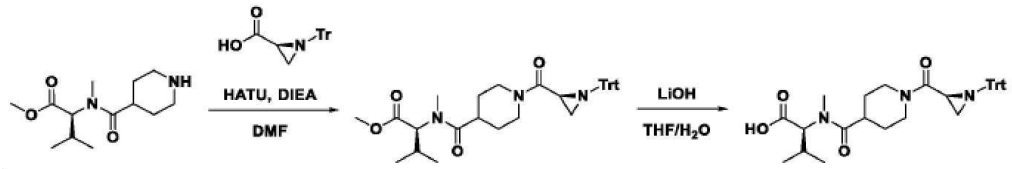
[1735] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1736] 0 ℃에 DMF (20 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.157 g, 3.51 mmol) 및 메틸 *N*-메틸-*N*-(피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.600 g, 2.34 mmol)의 용액에 DIPEA (0.204 mL, 11.70 mmol) 및 HATU (1.780 g, 4.68 mmol)이 첨가되었다. 3 시간 후, 반응 혼합물은 EtOAc (200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (740 mg, 55.7% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{41}N_3O_4$에 대한 계산치: 568.32; 측정치 568.3.

[1737] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1738] 0 ℃에 THF (7.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.700 g, 1.23 mmol)의 용액에 H_2O (6.0 mL)내 LiOH·H_2O (0.259 g, 6.17 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 용액은 실온으로 가온되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (100 mL)로 희석되었고 포화 염수 (5 x 50 mL)로 세정되었다. 유기 층은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (700 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{34}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 552.29; 측정치 552.2.

[1739] **중간체 A-4. *N*-메틸-N-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성.**

[1740] 

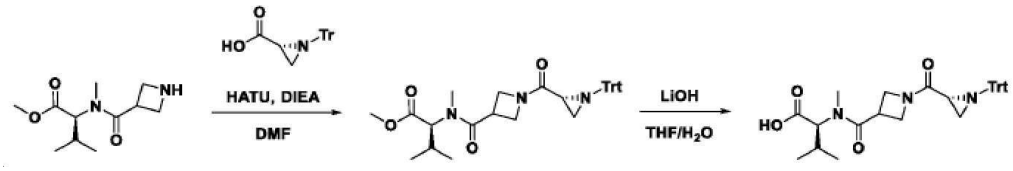
[1741] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1742] 0 ℃에 DMF (10.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.550 g, 2.15 mmol) 및 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (0.848 g, 2.57 mmol)의 용액에 DIPEA (1.9 mL, 10.7 mmol) 및 HATU (1.2 g, 3.2 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (50 mL)로 희석되었고 포화 NH_4Cl (60 mL)로 세정되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→80% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.2 g, 98.5% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{41}N_3O_4$에 대한 계산치: 568.32; 측정치 568.3.

[1743] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1744] 0 ℃에 THF (11.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (1.20 g, 2.11 mmol)의 용액에 1M LiOH (10.57 mL, 10.57 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0 ℃로 냉각되었고 pH 6까지 포화 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (900 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{34}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 554.29; 측정치 554.3.

[1745] **중간체 A-5. *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[1746] 

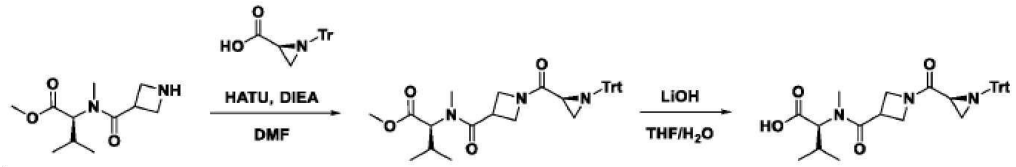
[1747] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1748] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 메틸 *N*-(아제티딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (0.410 g, 1.79 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (0.887 g, 2.69 mmol)의 용액에 DIPEA (1.56 mL, 8.98 mmol) 및 HATU (1.37 g, 3.59 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 그 다음 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→80% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (650 mg, 67% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{33}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 540.29; 측정치 540.3.

[1749] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1750] 0 ℃에 THF (10 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.650 mg, 1.20 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (6.03 mL)의 1M 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 3 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 그 다음 pH 7까지 포화 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (588 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{32}H_{35}N_3O_4$에 대한 계산치: 526.27; 측정치 526.3.

[1751] **중간체 A-6. *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[1752] 

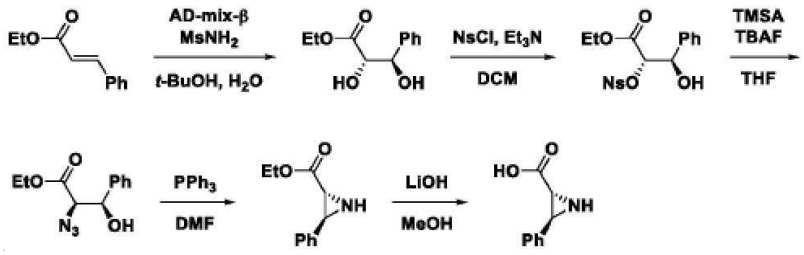
[1753] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1754] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 메틸 *N*-(아제티딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (0.550 g, 2.41 mmol) 및 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (0.952 g, 2.89 mmol)의 용액에 DIPEA (2.1 mL, 12.05 mmol) 및 HATU (1.37 g, 3.61 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (50 mL)로 희석되었고 포화 NH_4Cl (60 mL)로 세정되었다. 수성 층은 그 다음 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→80% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (820 mg, 63% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{33}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 540.29; 측정치 540.3.

[1755] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1756] 0 ℃에 THF (8.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.800 g, 1.48 mmol)의 용액에 1M LiOH (7.41 mL, 7.41 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 0 ℃로 냉각되었고 pH 6까지 포화 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→80% MeCN/H_2O+0.5% NH_4HCO_3)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (440 mg, 56% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{32}H_{35}N_3O_4$에 대한 계산치: 524.25; 측정치 524.2.

[1757] **중간체 A-7. (2*R*,3*S*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1758] 

[1759] *단계 1*: 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-페닐프로파노에이트의 합성

[1760] 0 ℃에 *t*-BuOH (35.0 mL) 및 H_2O (35.0 mL)내 에틸 신나메이트 (2.0 g, 11.4 mmol)의 용액에 AD-mix-β (15.83 g, 20.32 mmol), 및 메탄술폰아미드 (1.08 g, 11.3 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 16 시간 동안 교반되었다. 반응은 0 ℃로 냉각되었고 수성 $KHSO_4$로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 90 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.2 g, 82% 수율)을 고체로서 제공하였다.

[1761] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*R*)-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)-3-페닐프로파노에이트의 합성

[1762] 0 ℃에 DCM (30.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-페닐프로파노에이트 (2.0 g, 9.5 mmol) 및 Et_3N (3.97 mL, 28.5 mmol)의 용액에 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (2.11 g, 9.51 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (300 mL)로 희석되었다. 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서

농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.8 g, 67% 수율)을 고체로서 제공하였다.

[1763] *단계 3*: 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-하이드록시-3-페닐프로파노에이트의 합성

[1764] 실온에 THF (30 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)-3-페닐프로파노에이트 (2.80 g, 7.08 mmol)의 용액에 트리메틸실릴 아지드 (1.63 g, 14.2 mmol) 및 TBAF (THF내 1M, 14.16 mL, 14.16 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 60 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, H_2O (150 mL)로 희석되었고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.2 g, 64% 수율)을 오일로서 제공하였다.

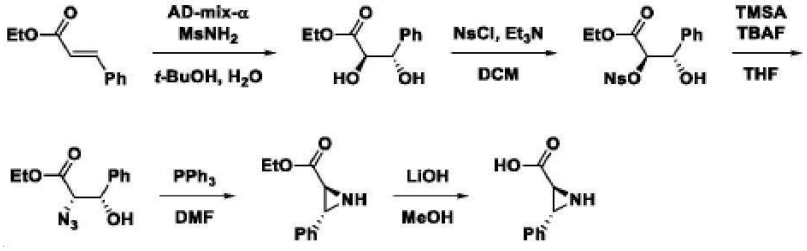
[1765] *단계 4*: 에틸 (2*R*,3*S*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1766] DMF (15.0 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-하이드록시-3-페닐프로파노에이트 (1.20 g, 5.10 mmol)의 용액에 PPh_3 (1.61 g, 6.12 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 추가의 16 시간 동안 80 ℃로 가열되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, H_2O (100 mL)로 희석되었고, EtOAc (3 x 40 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (16% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (620 mg, 57% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{13}NO_2$에 대한 계산치: 192.10; 측정치 192.0.

[1767] *단계 5*: (2*R*,3*S*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1768] 0 ℃에 MeOH (0.70 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트 (0.100 g, 0.523 mmol)의 용액에 H_2O (0.70 mL)내 LiOH (18.8 mg, 0.784 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 MeCN (10 mL)으로 희석되었고, 생성된 침전물은 여과에 의해 수집되었고 MeCN (2 x 10 mL)으로 세정되어 미정제 원하는 생성물 (70 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_9NO_2$에 대한 계산치: 164.07; 측정치 164.0.

[1769] **중간체 A-8. (2*S*,3*R*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1770] 

[1771] *단계 1*: 에틸 (2*R*,3*S*)-2,3-디하이드록시-3-페닐프로파노에이트의 합성

[1772] 0 ℃에 *t*-BuOH (35.0 mL) 및 H_2O (35.0 mL)내 에틸 신나메이트 (2.0 g, 11.4 mmol)의 용액에 AD-mix-α (15.83 g, 20.32 mmol), 및 메탄술폰아미드 (1.08 g, 11.3 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 16 시간 동안 교반되었다. 반응은 0 ℃로 냉각되었고 수성 $KHSO_4$로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 80 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.2 g, 82% 수율)을 고체로서 제공하였다.

[1773] *단계 2*: 에틸 (2*R*,3*S*)-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)-3-페닐프로파노에이트의 합성

[1774] 0 ℃에 DCM (30.0 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-2,3-디하이드록시-3-페닐프로파노에이트 (2.10 g, 9.99 mmol) 및 Et_3N (4.18 mL, 29.9 mmol)의 용액에 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (2.21 g, 9.99 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (200 mL)로 희석되었다. 혼합물은 DCM (3 x 80 mL)으로 추출되었고

조합된 유기 층들은 염수 (2 x 80 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3.0 g, 68% 수율)을 고체로서 제공하였다.

[1775] *단계 3*: 에틸 (2*S*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-3-페닐프로파노에이트의 합성

[1776] 실온에 THF (30 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)-3-페닐프로파노에이트 (3.0 g, 7.59 mmol)의 용액에 트리메틸실릴 아지드 (1.75 g, 15.2 mmol) 및 TBAF (THF내 1M, 15.18 mL, 15.18 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 60 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, H_2O (150 mL)로 희석되었고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.4 g, 70% 수율)을 오일로서 제공하였다.

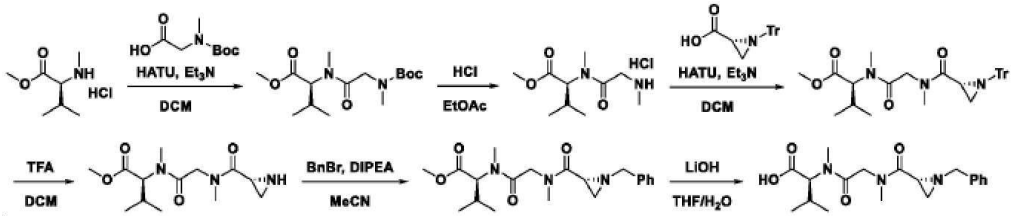
[1777] *단계 4*: 에틸 (2*S*,3*R*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1778] DMF (20.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-3-페닐프로파노에이트 (1.40 g, 5.95 mmol)의 용액에 PPh_3 (1.87 g, 7.14 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 80 ℃로 추가의 16 시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, H_2O (150 mL)로 희석되었고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (40 mL)로 세정되었고, Na_2SO 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (16% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (720 mg, 56% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{13}NO_2$에 대한 계산치: 192.10; 측정치 192.0.

[1779] *단계 5*: (2*S*,3*R*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1780] 0 ℃에 MeOH (0.70 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트 (0.100 g, 0.523 mmol)의 용액에 H_2O (0.70 mL)내 LiOH (18.8 mg, 0.784 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 MeCN (10 mL)으로 희석되었고, 생성된 침전물은 여과에 의해 수집되었고 MeCN (2 x 10 mL)으로 세정되어 미정제 원하는 생성물 (68 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_9NO_2$에 대한 계산치: 164.07; 측정치 164.0.

[1781] **중간체 A-9. *N*-(*N*-((*R*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성**

[1782] 

[1783] *단계 1*: 메틸 *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1784] DCM (100.0 mL)내 메틸 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (4.0 g, 22.0 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리신 (5.0 g, 26.4 mmol)의 용액에 Et_3N (9.2 mL, 66.1 mmol) 및 HATU (10.88 g, 28.63 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 4 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH 7로 중성화되었다. 혼합물은 DCM으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (6.2 g, 89% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{28}N_2O_5$에 대한 계산치: 317.21; 측정치 317.2.

[1785] *단계 2*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸글리실)-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드의 합성

[1786] 0 ℃에 EtOAc (150.0 mL)내 메틸 *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (4.97 g, 15.7 mmol)의 용액에 HCl (디옥산내 4M, 50.0 mL, 200 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 3 시간 동안 교반되

었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (4.26 g, 107% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{20}N_2O_3$에 대한 계산치: 217.16; 측정치 217.1.

[1787] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)글리실)-*L*-발리네이트의 합성

[1788] DCM (25.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸글리실)-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (1.0 g, 3.9 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.30 g, 3.94 mmol)의 용액에 Et_3N (2.76 mL, 19.8 mmol) 및 HATU (1.81 g, 4.76 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH 7로 중성화되었다. 혼합물은 DCM으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.1 g, 52.6% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{32}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 528.29; 측정치 528.2.

[1789] *단계 4*: 메틸 *N*-(*N*-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1790] 0 ℃에 DCM (6 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)글리실)-*L*-발리네이트 (1.0 g, 3.9 mmol) 용액에 TFA (2 mL)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (250 mg)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{23}N_3O_4$에 대한 계산치: 286.18; 측정치 286.1.

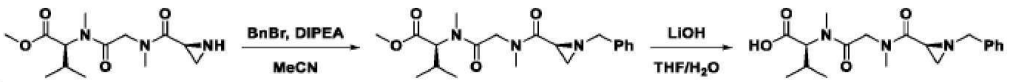
[1791] *단계 5*: 메틸 *N*-(*N*-((*R*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1792] MeCN (2.0 mL)내 메틸 *N*-(*N*-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (220.0 mg, 0.771 mmol)의 용액에 DIPEA (537 µL, 3.08 mmol) 및 벤질 브로마이드 (101 µL, 0.848 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 6 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (9% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (261 mg, 90% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{20}H_{29}N_3O_4$에 대한 계산치: 376.22; 측정치 376.2.

[1793] *단계 6*: *N*-(*N*-((*R*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[1794] THF (3.38 mL)내 메틸 *N*-(*N*-((*R*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (261.0 mg, 0.695 mmol)의 용액에 H_2O (3.50 mL)내 LiOH (83.2 mg, 3.48 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (230 mg, 91% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{19}H_{27}N_3O_4$에 대한 계산치: 362.21; 측정치 362.2.

[1795] **중간체 A-10. *N*-(*N*-((*R*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[1796] 

[1797] *단계 1*: 메틸 *N*-(*N*-((*S*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

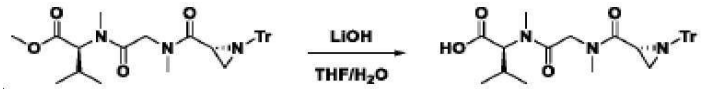
[1798] 0 ℃에 MeCN (6.0 mL)내 메틸 *N*-(*N*-((*S*)-아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (362.0 mg, 1.269 mmol)의 용액에 DIPEA (883 µL, 5.08 mmol) 및 벤질 브로마이드 (165 µL, 1.39 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (7% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (287 mg, 60% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{20}H_{29}N_3O_4$에 대한 계산치: 376.22; 측정치 376.2.

[1799] *단계 2*: *N*-(*N*-((*S*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[1800] THF (3.6 mL)내 메틸 *N*-(*N*-((*S*)-1-벤질아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리실)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (270.0 mg, 0.719 mmol)의 용액에 H_2O (3.60 mL)내 LiOH (86.1 mg, 3.59 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분

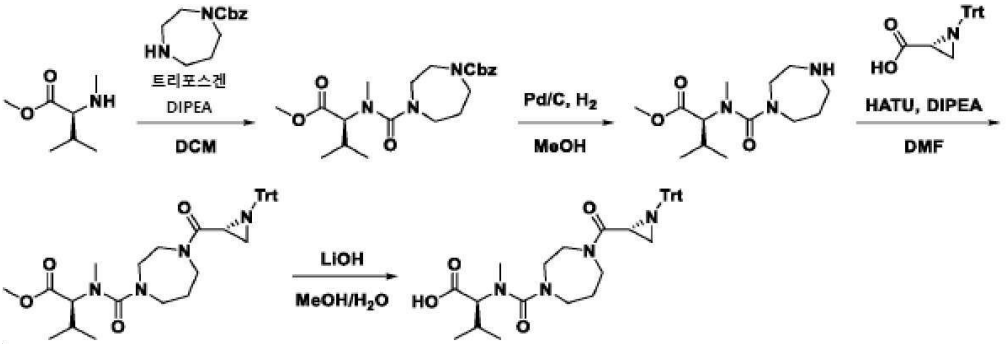
동안 교반되었다. 반응은 그 다음 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (240 mg, 92% 수율)을 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{19}H_{27}N_3O_4$에 대한 계산치: 362.21; 측정치 362.2.

[1801] **중간체 A-11. *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)글리실)-*L*-발린의 합성**

[1802] 

[1803] 0 ℃에 THF (10.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)글리실)-*L*-발리네이트 (1.30 g, 2.46 mmol)의 용액에 H_2O (7.40 mL)내 LiOH (177.0 mg, 7.39 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고, 3 시간 동안 교반되었고, 그 다음 HCl (수성)을 사용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (1 g, 71% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{31}H_{35}N_3O_4$에 대한 계산치: 514.27; 측정치 514.3.

[1804] **중간체 A-12. *N*-메틸-*N*-(4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[1805] 

[1806] *단계 1*: 벤질 (*S*)-4-((1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 합성

[1807] 0 ℃에 DCM내 메틸 *N*-메틸-*L*-발리네이트 (2.50 g, 17.22 mmol)의 용액에 DIPEA (1.8 mL, 10.33 mmol) 이어서 트리포스겐 (2.55 g, 8.61 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물에 그 다음 벤질 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (4.03 g, 17.20 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응은 0 ℃로 냉각되었고 $NaHCO_3$으로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3.5 g, 50.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{21}H_{31}N_3O_5$에 대한 계산치: 406.23; 측정치 406.5.

[1808] *단계 2*: 메틸 *N*-(1,4-디아제판-1-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1809] MeOH (20 mL)내 벤질 (*S*)-4-((1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (2.0 g, 4.93 mmol)의 용액에 Pd/C (10%wt, 1 g)가 첨가되었다. 혼합물은 수소 대기 (1 atm) 하에서 배치되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 셀라이트를 통해서 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (1.3 g, 97.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{25}N_3O_3$에 대한 계산치: 272.20; 측정치 272.3.

[1810] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

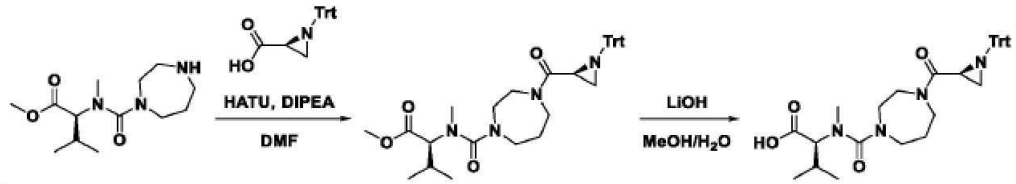
[1811] 0 ℃에 DMF내 메틸 *N*-(1,4-디아제판-1-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.0 g, 3.69 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.46 g, 4.42 mmol)의 용액에 DIPEA (1.93 mL, 11.06 mmol) 이어서 HATU (2.10 g, 5.52 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음

H_2O (15 mL)로 희석되었고 수성 층은 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.6 g, 74.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{42}N_4O_4$에 대한 계산치: 583.33; 측정치 583.5.

[1812] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1813] 0 ℃에 MeOH (10.0 mL) 및 H_2O (5.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (1.60 g, 2.75 mmol)의 용액에 LiOH (0.66 g, 27.56 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 HCl (수성)을 사용하여 pH 5로 산성화되었고 수성 층은 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (1.4 g, 95.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{40}N_4O_4$에 대한 계산치: 569.31; 측정치 569.5.

[1814] **중간체 A-13. *N*-메틸-*N*-(4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**



[1815]

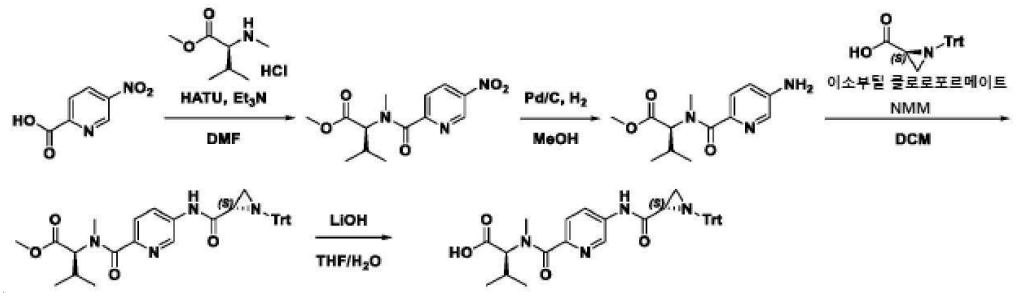
[1816] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1817] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 메틸 *N*-(1,4-디아제판-1-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.16 g, 4.28 mmol) 및 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.69 g, 5.13 mmol)의 용액에 DIPEA (2.23 mL, 12.82 mmol) 이어서 HATU (2.44 g, 6.41 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O (15 mL)로 희석되었고 수성 층은 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 15 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (17% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 80.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{42}N_4O_4$에 대한 계산치: 583.33; 측정치 583.5.

[1818] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1819] 0 ℃에 MeOH (8.0 mL) 및 H_2O (4.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-1,4-디아제판-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (1.0 g, 1.72 mmol)의 용액에 LiOH (411 mg, 17.16 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 HCl (수성)을 사용하여 pH 5로 산성화되었고 수성 층은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (0.6 g, 61.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{40}N_4O_4$에 대한 계산치: 569.31; 측정치 569.5.

[1820] **중간체 A-14. *N*-메틸-*N*-(5-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발린의 합성**



[1821]

[1822] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(5-니트로피콜리노일)-*L*-발리네이트의 합성

[1823] 0 ℃에 DMF (2 mL)내 메틸 *N*-메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (190.0 mg, 1.31 mmol) 및 5-니트로피콜린산 (200.0 mg, 1.19 mmol)의 용액에 HATU (678.6 mg, 1.79 mmol) 및 Et_3N (0.332 mL, 2.38 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 그 다음 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (210 mg, 59.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}N_3O_5$에 대한 계산치: 296.12; 측정치 296.0.

[1824] *단계 2*: 메틸 *N*-(5-아미노피콜리노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1825] MeOH (50.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(5-니트로피콜리노일)-*L*-발리네이트 (5.0 g, 16.93 mmol)의 용액에 Pd/C (2.50 g)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 수소 대기 (1 atm) 하에서 배치되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (2 x 20 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (5.3 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{19}N_3O_3$에 대한 계산치: 266.15; 측정치 266.0.

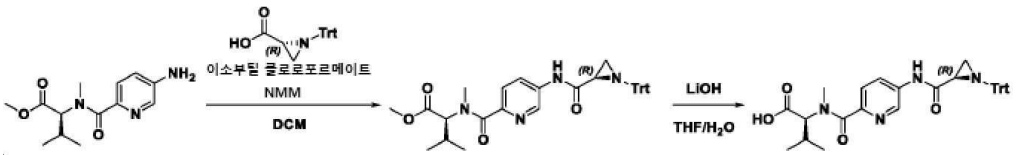
[1826] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(5-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발리네이트의 합성

[1827] 0 ℃에 DCM내 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (55.9 mg, 0.17 mmol) 용액에 이소부틸 클로로포르메이트 (21.7 μL, 0.23 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (66.8 μL, 0.61 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 메틸 *N*-(5-아미노피콜리노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (30.0 mg, 0.11 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 추가의 5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 포화 $NaHCO_3$ (30 mL) 및 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.09 g, 66.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{36}N_4O_4$에 대한 계산치: 577.28; 측정치 577.1.

[1828] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(5-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발린의 합성

[1829] 0 ℃에 THF (0.5 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(5-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발리네이트 (100.0 mg, 0.17 mmol) 용액에 H_2O (0.5 mL)내 LiOH (20.76 mg, 0.87 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 6 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 1 M 시트르산을 사용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (76.8 mg, 78.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{34}N_4O_4$에 대한 계산치: 563.27; 측정치 563.3.

[1830] **중간체 A-15. *N*-메틸-*N*-(5-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발린의 합성**

[1831] 

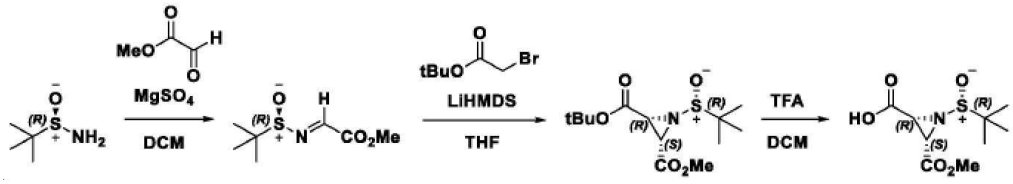
[1832] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(5-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발리네이트의 합성

[1833] 0 ℃에 DCM (8 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1396.7 mg, 4.24 mmol) 용액에 이소부틸 클로로포르메이트 (440 μL, 3.39 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (466 μL, 4.24 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 메틸 *N*-(5-아미노피콜리노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (750.0 mg, 2.83 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 추가의 5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 퀀칭되었고 수성 층은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (120 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (580 mg, 35.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{36}N_4O_4$에 대한 계산치: 577.28; 측정치 577.2.

[1834] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(5-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발린의 합성

[1835] 0 ℃에 THF (14 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(5-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피콜리노일)-*L*-발리네이트 (558.0 mg, 0.97 mmol) 용액에 H_2O (14 mL)내 LiOH (115.9 mg, 4.84 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 6 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 1 M 시트르산을 사용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (580 mg, 78.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{34}N_4O_4$에 대한 계산치: 563.27; 측정치 563.2.

[1836] **중간체 A-16. (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-(메톡시카르보닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1837] 

[1838] *단계 1*: 메틸 (*R*,*E*)-2-((*tert*-부틸술피닐)이미노)아세테이트의 합성

[1839] 실온에 DCM (130 mL)내 (*R*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (13.21 g, 109.01 mmol) 및 메틸 2-옥소아세테이트 (8.0 g, 90.85 mmol)의 용액에 $MgSO_4$ (54.67 g, 454.23 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 35 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 50 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 것 (5.8 g, 33.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{13}NO_3S$에 대한 계산치: 192.07; 측정치 191.9.

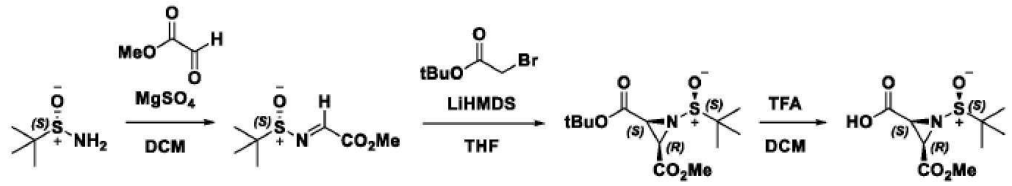
[1840] *단계 2*: 2-(*tert*-부틸) 3-메틸 (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2,3-디카르복실레이트의 합성

[1841] -78 ℃에 THF (300.0 mL)내 1M LiHMDS (61.40 mL, 61.40 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트 (11.83 g, 60.65 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 그 다음 메틸 메틸 (*R*,*E*)-2-((*tert*-부틸술피닐)이미노)아세테이트 (5.8 g, 30.33 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -60 ℃로 가온되었고 2.5 시간 동안 교반되었다. 반응은 0 ℃로 가온되었고 포화 NH_4Cl (수성)로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (500 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.34 g, 4.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{23}NO_5S$에 대한 계산치: 306.14; 측정치 306.2.

[1842] *단계 3*: (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-(메톡시카르보닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1843] 0 ℃에 DCM (3.0 mL)내 2-(*tert*-부틸) 3-메틸 (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2,3-디카르복실레이트 (302.0 mg, 0.99 mmol)의 용액에 TFA (1.50 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (300 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{15}NO_5S$에 대한 계산치: 250.07; 측정치 250.1.

[1844] **중간체 A-17. (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-(메톡시카르보닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1845] 

[1846] *단계 1*: 메틸 (*S*,*E*)-2-((*tert*-부틸술피닐)이미노)아세테이트의 합성

[1847] 실온에 DCM (100 mL)내 (*S*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (9.81 g, 80.94 mmol) 및 메틸 2-옥소아세테이트 (5.94

g, 67.45 mmol)의 용액에 $MgSO_4$ (40.60 g, 337.26 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 35 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 50 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 것 (5.68 g, 44.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{13}NO_3S$에 대한 계산치: 192.07; 측정치 191.1.

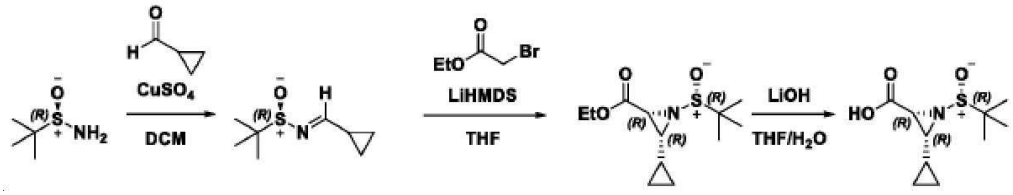
[1848] *단계 2*: 2-(*tert*-부틸) 3-메틸 (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2,3-디카르복실레이트의 합성

[1849] -78 ℃에 THF (300.0 mL)내 1M LiHMDS (59.40 mL, 59.40 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 2-브로모아세테이트 (11.59 g, 59.40 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 그 다음 메틸 메틸 (*S*,*E*)-2-((*tert*-부틸술피닐)이미노)아세테이트 (5.68 g, 29.70 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -60 ℃로 가온되었고 2.5 시간 동안 교반되었다. 반응은 0 ℃로 가온되었고 포화 NH_4Cl (수성)로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (500 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.26 g, 13.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{23}NO_5S$에 대한 계산치: 306.14; 측정치 306.1.

[1850] *단계 3*: (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-(메톡시카르보닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1851] 0 ℃에 DCM (6.0 mL)내 2-(*tert*-부틸) 3-메틸 (2*R*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2,3-디카르복실레이트 (457.0 mg, 1.50 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (450 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{15}NO_5S$에 대한 계산치: 250.07; 측정치 250.1.

[1852] **중간체 A-18. (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[1853]

[1854] *단계 1*: (*R*,*E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 합성

[1855] 실온에 DCM (50 mL)내 (*R*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (1.0 g, 8.25 mmol) 및 사이클로프로판카르브알데하이드 (1.16 g, 16.55 mmol)의 용액에 $CuSO_4$ (3.95 g, 24.75 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (17% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.4 g, 97.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{15}NOS$에 대한 계산치: 174.10; 측정치 174.1.

[1856] *단계 2*: 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

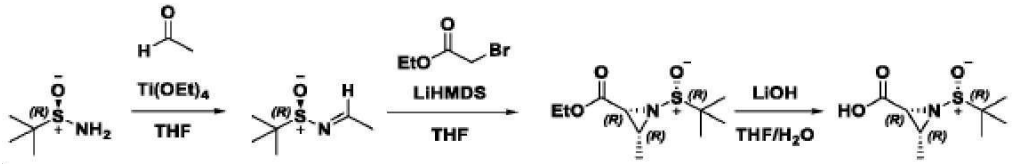
[1857] -78 ℃에 THF (50.0 mL)내 1M LiHMDS (23 mL, 23 mmol)의 용액에 에틸 브로모아세테이트 (3.83 g, 22.95 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -70 ℃로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 그 다음 (*R*,*E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.0 g, 11.48 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -70 ℃에 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0 ℃로 가온되었고 H_2O로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.8 g, 60.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{21}NO_3S$에 대한 계산치: 306.14; 측정치 260.13.

[1858] *단계 3*: (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1859] 0 ℃에 THF (3.0 mL) 및 H_2O (3.0 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카

르복실레이트 (900.0 mg, 3.47 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (218.4 mg, 5.21 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 50)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (400 mg, 29.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 232.10; 측정치 232.1.

[1860] **중간체 A-19. (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1861] 

[1862] *단계 1*: (*R*,*E*)-*N*-에틸리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 합성

[1863] 0 ℃에 THF (30 mL)내 (*R*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.0 g, 24.75 mmol) 및 테트라에톡시티타늄 (1.7 g, 7.43 mmol)의 용액에 아세트알데하이드 (218.1 mg, 4.95 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 20 분 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (100 mL)로 퀀칭되었다. 현탁액은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 100 mL)로 세정되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (9% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (3 g, 82% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_{13}NOS$에 대한 계산치: 148.08; 측정치 148.0.

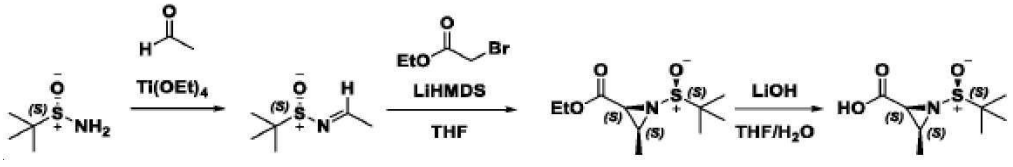
[1864] *단계 2*: 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1865] -78 ℃에 THF (30.0 mL)내 1M LiHMDS (40.75 mL, 40.75 mmol)의 용액에 에틸 브로모아세테이트 (6.80 g, 40.75 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 그 다음 (*R*,*E*)-*N*-에틸리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.0 g, 20.38 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -78 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (300 mL)로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.4 g, 29.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{19}NO_3S$에 대한 계산치: 234.12; 측정치 234.1.

[1866] *단계 3*: (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1867] 0 ℃에 THF (6.4 mL) 및 H_2O (6.4 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실레이트 (1.0 g, 4.29 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (539.5 mg, 12.86 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 HCl (수성) 및 포화 NH_4Cl (수성)을 사용하여 pH 5로 중성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (489 mg, 55.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{15}NO_3S$에 대한 계산치: 206.09; 측정치 206.0.

[1868] **중간체 A-20. (2*S*,3*S*)-1-(*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1869] 

[1870] *단계 1*: (*S*,*E*)-*N*-에틸리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 합성

[1871] 0 ℃에 (*S*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (5.0 g, 41.25 mmol) 및 테트라에톡시티타늄 (18.82 g, 82.51 mmol)의

혼합물에 아세트알데하이드 (3.63 g, 82.51 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 30 분 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (100 mL)로 퀀칭되었다. 현탁액은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 100 mL)로 세정되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (3.9 g, 64% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_{13}NOS$에 대한 계산치: 148.08; 측정치 148.2.

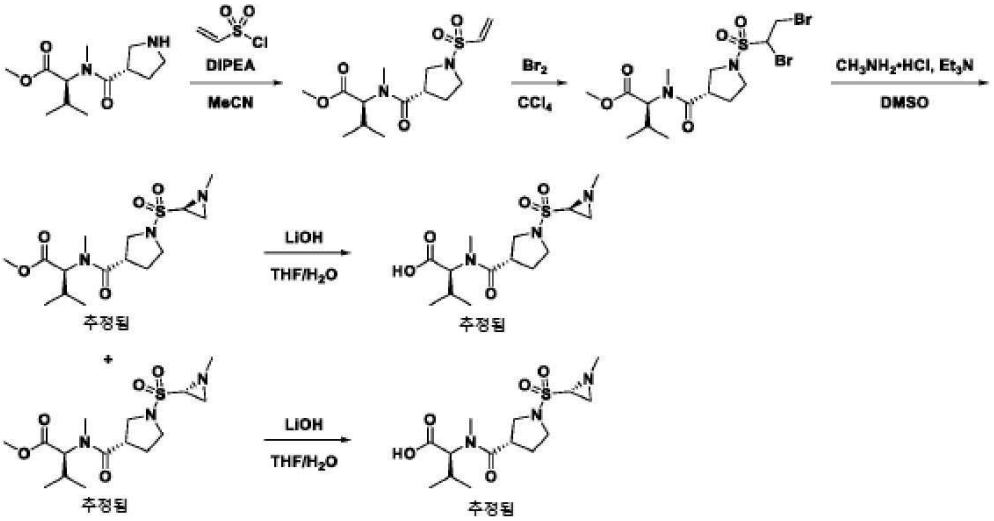
[1872] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[1873] -78 ℃에 THF (30.0 mL)내 1M LiHMDS (40.75 mL, 40.75 mmol)의 용액에 에틸 브로모아세테이트 (6.80 g, 40.75 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 그 다음 (*S*,*E*)-*N*-에틸리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (3.0 g, 20.38 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -78 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 42% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{19}NO_3S$에 대한 계산치: 234.12; 측정치 234.0.

[1874] *단계 3*: (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1875] 0 ℃에 THF (1.0 mL) 및 H_2O (0.2 mL)내 에틸 (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-메틸아지리딘-2-카르복실레이트 (80.0 mg, 0.34 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (32.9 mg, 1.37 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었고 그 다음 HCl (수성)을 사용하여 pH 3으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (70 mg, 99% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{15}NO_3S$에 대한 계산치: 206.09; 측정치 206.0.

[1876] **중간체 A-21 및 A-22. *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린 및 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성**



[1877]

[1878] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1879] -20 ℃에 MeCN (200 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (7.0 g, 28.89 mmol)의 혼합물에 DIPEA (10.0 mL, 57.78 mmol) 이어서 에텐술포닐 클로라이드 (4.0 g, 31.78 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 -20 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc (800 mL)로 희석되었다. 생성된 용액은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (4.8 g, 49.9%, 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{24}N_2O_5S$에 대한 계산치: 333.15; 측정치 333.1.

[1880] *단계 2*: 메틸 *N*-((3*S*)-1-((1,2-디브로모에틸)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[1881] 0 ℃에 CCl_4 (100 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (4.5 g, 13.54 mmol)의 용액에 Br_2 (2.77 mL, 54.15 mmol)이 첨가되었다. 생성된 용액은 밤새 동안 교반되었고 그 다음 포화 $NaHCO_3$ (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (25% EtOAc/ 석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (2.6 g, 39.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{24}Br_2N_2O_5S$에 대한 계산치: 492.99; 측정치 493.0.

[1882] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 및 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1883] DMSO (250 mL)내 메틸 *N*-((3*S*)-1-((1,2-디브로모에틸)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (2.6 g, 5.28 mmol)의 용액에 메탄아민 하이드로클로라이드 (1.07 g, 15.85 mmol) 및 Et_3N (7.37 mL, 52.82 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 75 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 EtOAc (1.5 L)로 희석되었다. 생성된 혼합물은 포화 NH_4Cl (2 x 200 mL) 및 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고 유기 층은 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (40→60% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물의 혼합물을 제공하였다. 부분입체이성질체는 분취-SFC (28% MeOH/CO_2)에 의해 분리되어 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.46 g, 24% 수율) 및 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.35 g, 18.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{27}N_3O_5S$에 대한 계산치: 362.17; 측정치 362.1.

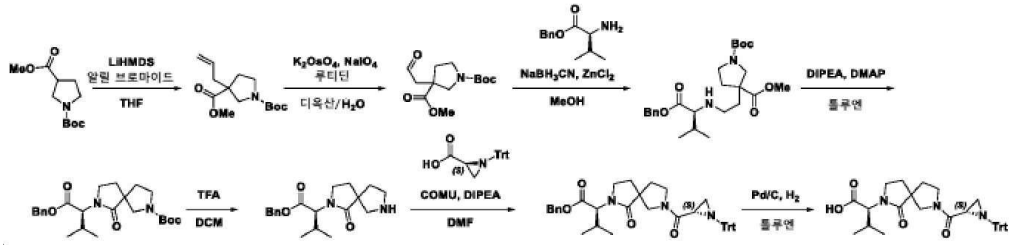
[1884] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1885] 0 ℃에 THF (2.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (200.0 mg, 0.55 mmol)의 용액에 LiOH (53.0 mg, 2.21 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 0 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 반응 혼합물은 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (5→55% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (110 mg, 57.2%, 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{25}N_3O_5S$에 대한 계산치: 348.16; 측정치 348.1.

[1886] *단계 5*: *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1887] 0 ℃에 THF (2.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (200.0 mg, 0.55 mmol)의 용액에 LiOH (53.0 mg, 2.21 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 0 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 반응 혼합물은 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (5→55 MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (121 mg, 62.9%, 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{25}N_3O_5S$에 대한 계산치: 348.16; 측정치 348.1.

[1888] **중간체 A-23. (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일) 부탄산의 합성**

[1889] 

[1890] *단계 1*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴피롤리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[1891] -78 ℃에 THF (100 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (10 g, 43.616 mmol)의 혼합물에 1M LiHMDS (65.42 mL, 65.424 mmol)가 적가되었다. 생성된 혼합물은 -78 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 THF내 알릴 브로마이드 (7.91 g, 65.423 mmol)의 용액은 10 분 동안 적가되었다. 생성된 혼합물은 -78 ℃에 추가의 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 0 ℃에 포화 NH_4Cl의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 80 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (10 g, 76% 수율)을 제공하였다.

[1892] *단계 2*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[1893] 0 ℃에 디옥산 (190 mL) 및 H_2O (19 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (11.0 g, 40.84 mmol) 및 2,6-루티딘 (8.75 g, 81.68 mmol)의 혼합물에 $K_2OsO_4.2H_2O$ (0.75 g, 2.04 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 15 분 동안 교반되었고 그 다음 $NaIO_4$ (34.94 g, 163.36 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 추가의 3 시간 동안 교반되었고, 그 다음 0 ℃에 포화 Na_2S2O_3의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (0→40% MeCN/H_2O, 0.1% HCO_2H)에 의한 정제는 원하는 생성물 (6.4 g, 51% 수율)을 제공하였다.

[1894] *단계 3*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-(((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[1895] 0 ℃에 MeOH (70 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (6.30 g, 23.220 mmol) 및 벤질 *L*-발리네이트 (7.22 g, 34.831 mmol)의 혼합물에 $ZnCl_2$ (4.75 g, 34.831 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 30 분 동안 교반되었고, 그 다음 0 ℃로 냉각되었다. $NaBH_3CN$ (2.92 g, 46.441 mmol)이 부문으로 첨가되었고 그 다음 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응은 0 ℃에 포화 NH_4Cl의 첨가에 의해 퀀칭되었고 생성된 혼합물은 그 다음 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (6.4 g, 53% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{25}H_{38}N_2O_6$에 대한 계산치: 463.28; 측정치 463.3.

[1896] *단계 4*: *tert*-부틸 7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트의 합성

[1897] 톨루엔 (50 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-(((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (4.50 g, 9.728 mmol) 및 DIPEA (16.6 mL, 97.28 mmol)의 혼합물에 DMAP (1.19 g, 9.728 mmol)가 첨가되었고 그 다음 혼합물은 80 ℃로 가열되었다. 24 시간 후 반응은 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (15→60% MeCN/H_2O, 0.1% HCO_2H)에 의한 정제는 원하는 생성물 (3 g, 64% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{24}H_{34}N_2O_5$에 대한 계산치: 431.26; 측정치 431.2.

[1898] *단계 5*: 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성

[1899] 0 ℃에 DCM (3.0 mL)내 *tert*-부틸 7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (400.0 mg, 0.929 mmol)의 용액에 TFA (1.50 mL, 20.195 mmol)가 적가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. TFA 잔류물은 추가로 톨루엔으로 3 회 공비 증류에 의해 제거되어 원하는 생성물 (400 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{19}H_{26}N_2O_3$에 대한 계산치: 331.20; 측정치 331.1.

[1900] *단계 6*: 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성

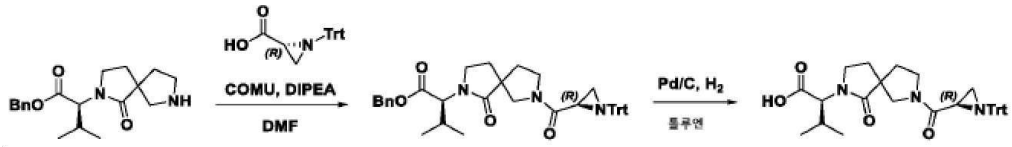
[1901] 0 ℃에 DMF (5 mL)내 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (400.0 mg,

1.21 mmol) 및 DIPEA (2.06 mL, 12.11 mmol)의 용액에 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (558.26 mg, 1.695 mmol) 이어서 COMU (673.55 mg, 1.574 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (50 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (33% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (510 mg, 59% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{43}N_3O_4$에 대한 계산치: 642.34; 측정치 642.3.

[1902] *단계 7*: (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄산의 합성

[1903] 톨루엔 (35.0 mL)내 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (480.0 mg, 0.748 mmol)의 혼합물에 Pd/C 200.0 mg, 1.879 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 H_2 (1 atm)의 대기 하에서 배치되었고, 50 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 실온으로 냉각되었고, 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 10 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (310 mg, 67% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{34}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 550.27; 측정치 550.3.

[1904] **중간체 A-24. (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄산의 합성**

[1905] 

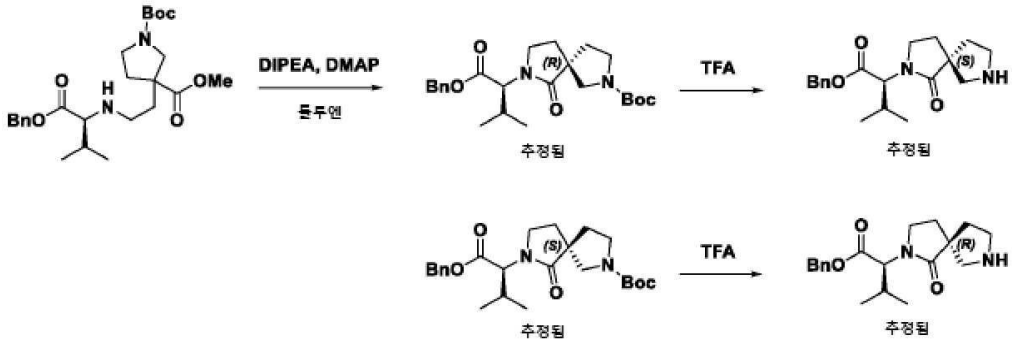
[1906] *단계 1*: 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성

[1907] 0 ℃에 DMF (4.0 mL)내 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (400.0 mg, 1.21 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (518.4 mg, 1.57 mmol)의 용액에 DIPEA (1.0 mL, 6.05 mmol) 이어서 COMU (621.7 mg, 1.45 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (40 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (540 mg, 62% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{43}N_3O_4$에 대한 계산치: 642.33; 측정치 642.4.

[1908] *단계 2*: (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄산의 합성

[1909] 톨루엔 (30 mL)내 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (510.0 mg, 0.80 mmol)의 용액에 Pd/C (250.0 mg, 2.35 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 수소 대기 (1 atm) 하에서 배치되었고, 50 ℃로 가열되었고, 3 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 실온으로 냉각되었고, 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 10 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (330 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 552.29; 측정치 552.3.

[1910] **중간체 A-25 및 A-26. 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 및 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성**

[1911] 

[1912] *단계 1*: *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (*S*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트의 합성

[1913] 톨루엔 (50 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-(((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (4.50 g, 9.728 mmol) 및 DIPEA (16.6 mL, 97.28 mmol)의 혼합물에 DMAP (1.19 g, 9.728 mmol)가 첨가되었고 그 다음 혼합물은 80 ℃로 가열되었다. 24 시간 후 반응은 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O, 0.1% HCO_2H)에 의한 정제. 부분입체이성질체는 그 다음 키랄 분취-SFC (30% EtOH/CO_2)에 의해 분리되어 *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (1.0 g, 32% 수율, LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{24}H_{34}N_2O_5$에 대한 계산치: 431.26; 측정치 431.2) 및 *tert*-부틸 (*S*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 카르복실레이트 (1.0 g, 32% 수율, LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{24}H_{34}N_2O_5$에 대한 계산치: 431.26; 측정치 431.2)을 제공하였다.

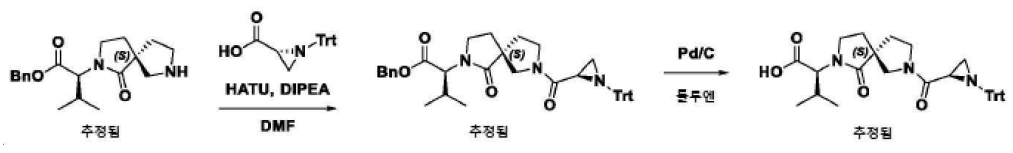
[1914] *단계 2*: 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성

[1915] 0 ℃에 DCM (14 mL)내 *tert*-부틸 (5*R*)-7-[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4] 노난-2-카르복실레이트 (1.40 g, 3.25 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL, 67.3 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 혼합물은 H_2O (20 mL)로 희석되었고 0 ℃에 포화 $NaHCO_3$ (수성)을 사용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (40 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.4 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{19}H_{26}N_2O_3$에 대한 계산치: 331.20; 측정치 331.2).

[1916] *단계 3*: 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성

[1917] 0 ℃에 DCM (10 mL)내 *tert*-부틸 (5*S*)-7-[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4] 노난-2-카르복실레이트 (1.0 g, 2.3 mmol)의 용액에 TFA (4.0 mL, 53.9 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 혼합물은 H_2O (10 mL)로 희석되었고 0 ℃에 포화 $NaHCO_3$ (수성)을 사용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.0 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{19}H_{26}N_2O_3$에 대한 계산치: 331.20; 측정치 331.1).

[1918] **중간체 A-27. (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일) 부탄산의 합성**

[1919] 

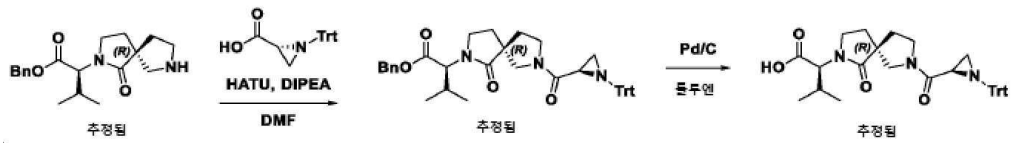
[1920] *단계 1*: 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성

[1921] 0 ℃에 DMF (5.0 mL)내 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (400 mg, 1.2 mmol) 및 DIPEA (1.1 mL, 6.1 mmol)의 용액에 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (480 mg, 1.5 mmol) 및 HATU (550 mg, 1.5 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 역상 크로마토그래피 (15→80% MeCN/H_2O, 0.5% NH_4HCO_3)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (500 mg, 57% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{43}N_3O_4$에 대한 계산치: 642.34; 측정치 642.3.

[1922] *단계 2*: (2*S*)-3-메틸-2-(1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄산의 합성

[1923] 50 ℃에 톨루엔 (30 mL)내 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (450 mg, 0.70 mmol) 및 Pd/C (120 mg, 1.13 mmol)의 용액은 수소 대기 (1 atm) 하에서 교반되었다. 혼합물은 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 30 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (430 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 552.29; 측정치 552.3.

[1924] **중간체 28. (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄산의 합성**

[1925] 

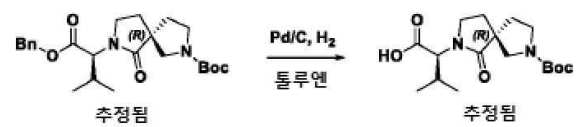
[1926] *단계 1*: of 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트의 합성

[1927] 0 ℃에 DMF (7.0 mL)내 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (500 mg, 1.5 mmol) 및 DIPEA (1.3 mL, 7.6 mmol)의 용액에 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (550 mg, 1.7 mmol) 및 HATU (630 mg, 1.7 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 역상 크로마토그래피 (10→80% MeCN/H_2O, 0.5% NH_4HCO_3)에 의한 정제는 원하는 생성물 (700 mg, 64% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{41}H_{43}N_3O_4$에 대한 계산치: 642.34; 측정치 642.3.

[1928] *단계 2*: (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄산의 합성

[1929] 50 ℃에 톨루엔 (30 mL)내 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부타노에이트 (650 mg, 0.70 mmol) 및 Pd/C (140 mg, 1.3 mmol)의 용액은 수소 대기 (1 atm) 하에서 교반되었다. 혼합물은 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 30 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (550 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 552.29; 측정치 552.3.

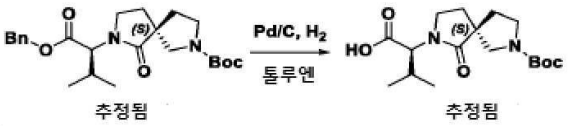
[1930] **중간체 A-29. (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산의 합성**

[1931] 

[1932] 톨루엔 (20 mL)내 *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (600 mg, 1.4 mmol)의 용액에 Pd/C (120 mg, 1.1 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 50 ℃에 가열되었고 수소 대기 (1 atm) 하에서 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 20 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (550 mg, 미정제)을

제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{17}H_{28}N_2O_5$에 대한 계산치: 339.19; 측정치 339.1.

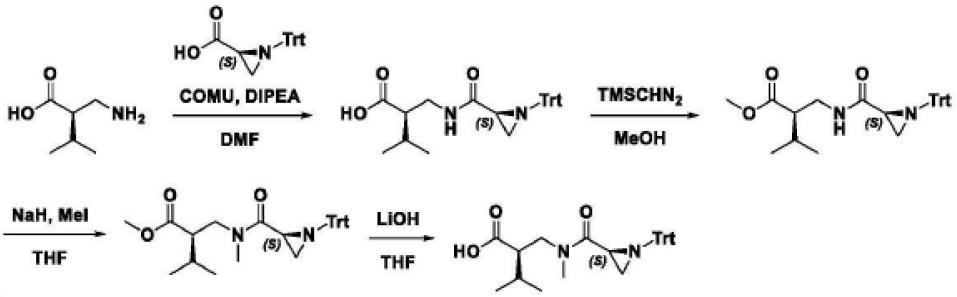
[1933] **중간체 A-30. (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산의 합성**



[1934]

[1935] 톨루엔 (30 mL)내 *tert*-부틸 (*S*)-7-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (550 mg, 1.3 mmol)의 용액에 Pd/C (120 mg, 1.1 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 50 ℃에 가열되었고 수소 대기 (1 atm) 하에서 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 20 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (550 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{17}H_{28}N_2O_5$에 대한 계산치: 339.19; 측정치 339.2.

[1936] **중간체 A-31. (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부탄산의 합성**



[1937]

[1938] *단계 1*: (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부탄산의 합성

[1939] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1 g, 2.9 mmol)의 용액에 DIPEA (2.5 mL, 14.55 mmol) 이어서 COMU (1.12 g, 2.62 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 20 분 동안 교반되었고 (*R*)-2-(아미노메틸)-3-메틸부탄산 (382.0 mg, 2.91 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 추가의 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 수성 층은 EtOAc로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 미정제 잔류물은 역상 크로마토그래피 (30→70% MeCN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (850 mg, 63% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{28}H_{30}N_2O_3$에 대한 계산치: 441.22; 측정치 441.2.

[1940] *단계 2*: 메틸 (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부타노에이트의 합성

[1941] 0 ℃에 MeOH (5.0 mL)내 (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부탄산 (840.0 mg, 1.90 mmol)의 용액에 $TMSCHN_2$ (10.0 mL, 0.45 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었고, 이 지점에 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (30→80% MeCN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (450 mg, 52% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{29}H_{32}N_2O_3$에 대한 계산치: 455.23; 측정치 455.1.

[1942] *단계 3*: 메틸 (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부타노에이트의 합성

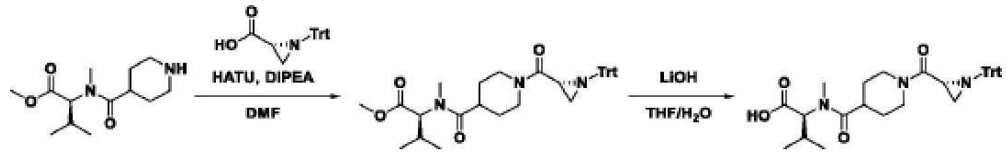
[1943] 0 ℃에 THF (5.0 mL)내 메틸 (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부타노에이트 (440.0 mg, 0.96 mmol)의 용액에 NaH (46.25 mg, 1.93 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 MeI (1.37 g, 9.65 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 추가의 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O로 퀀칭되었고 수성 층은 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→90% MeCN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (340 mg, 75% 수

율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{30}H_{34}N_2O_3$에 대한 계산치: 471.26; 측정치 471.3.

[1944] *단계 4*: (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부탄산의 합성

[1945] MeOH (3.0 mL) 및 H_2O (3.0 mL)내 메틸 (*R*)-3-메틸-2-(((*S*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부타노에이트 (340.0 mg, 0.72 mmol)의 용액에 LiOH·H2O (242.5 mg, 5.78 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 $KHSO_4$ (1 N)를 사용하여 pH 4로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→80% MeCN/H_2O + 0.1% NH_4HCO_3)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (260 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{29}H_{32}N_2O_3$에 대한 계산치: 455.23; 측정치 455.1.

[1946] **중간체 A-32. *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[1947] 

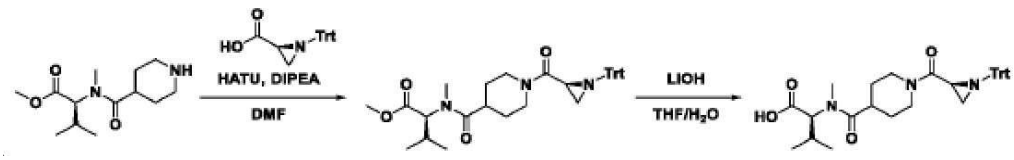
[1948] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1949] 0 ℃에 DMF (7 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (750 mg, 2.93 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.13 g, 3.43 mmol)의 혼합물에 DIPEA (2.50 mL, 14.62 mmol) 이어서 HATU (2.20 g, 5.79 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (300 mL)로 희석되었고 혼합물은 염수 (2 x 150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)에 의한 정제는 원하는 생성물 (1.5 g, 90.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{41}N_3O_4$에 대한 계산치: 568.32; 측정치 568.3.

[1950] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1951] 0 ℃에 THF (5 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (500 mg, 0.881 mmol)의 용액에 H_2O (2.6 mL)내 LiOH (111 mg, 2.64 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (300 mL)로 희석되었고 1M HCl을 사용하여 pH 5로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (600 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{34}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 552.29; 측정치 552.3.

[1952] **중간체 A-33. *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[1953] 

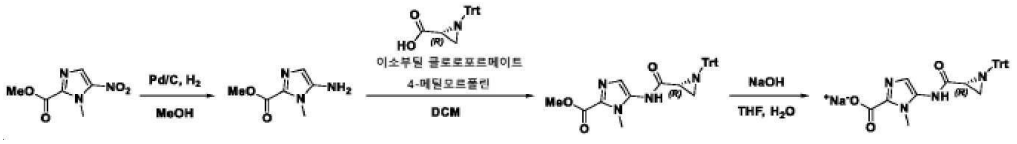
[1954] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[1955] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.90 g, 3.511 mmol) 및 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (2.31 g, 7.022 mmol)의 혼합물에 DIPEA (3.06 mL, 17.57 mmol) 및 HATU (2.67 g, 7.022 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (50 mL)로 희석되었고 혼합물은 H_2O, 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (100% EtOAc)에 의한 정제는 원하는 생성물 (1.47 g, 73.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{35}H_{41}N_3O_4$에 대한 계산치: 568.32; 측정치 568.3.

[1956] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[1957] 0 ℃에 THF (15 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (1.0 g, 1.76 mmol)의 용액에 H_2O (15 mL)내 LiOH (370 mg, 8.80 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성층은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (1.33 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 554.30; 측정치 554.3.

[1958] **중간체 A-34. 나트륨 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성**

[1959] 

[1960] *단계 1*: 메틸 5-아미노-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

[1961] MeOH (15 mL)내 메틸 1-메틸-5-니트로-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 (1.0 g, 5.401 mmol)의 혼합물에 Pd/C (500 mg)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 H_2 (1 atm)의 대기 하에서 배치되었고 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 20 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.0 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_9N_3O_2$에 대한 계산치: 156.08; 측정치 156.1.

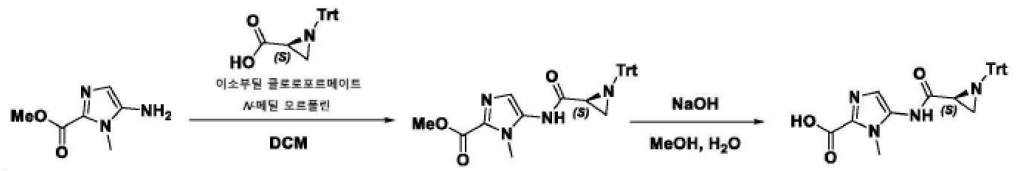
[1962] *단계 2*: 메틸 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

[1963] 0 ℃에 DCM (12.0 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (2.55 g, 7.741 mmol)의 혼합물에 DCM내 이소부틸 클로로포르메이트 (845.06 mg, 6.187 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (1.04 g, 10.282 mmol)의 용액이 부문으로 30 분 동안 첨가되었다. 생성된 혼합물에 메틸 5-아미노-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 (800.0 mg, 5.156 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 밤새 교반되었고 그 다음 DCM (300 mL)으로 희석되었고 H_2O (3 x 100 mL)로 세정되었다. 유기 층은 염수 (2 x 150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc/헥산)에 의한 정제는 원하는 생성물 (1.2 g, 49.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{28}H_{26}N_4O_3$에 대한 계산치: 467.21; 측정치 467.2.

[1964] *단계 3*: 나트륨 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

[1965] THF (3 mL)내 메틸 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 (300 mg, 0.643 mmol)의 혼합물에 H_2O내 NaOH (38.58 mg, 0.965 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (400 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{27}H_{24}N_4O_3$에 대한 계산치: 453.19; 측정치 453.2.

[1966] **중간체 A-35. (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실산의 합성**

[1967] 

[1968] *단계 1*: 메틸 (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

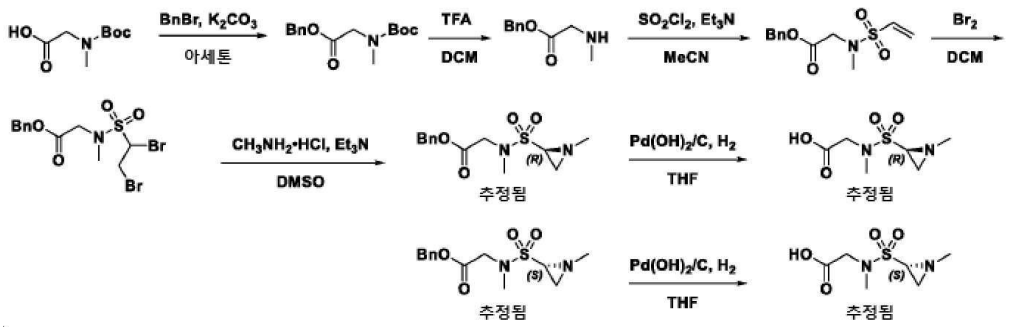
[1969] 0 ℃에 DCM (15 mL)내 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.18 g, 3.577 mmol)의 혼합물에 이소부틸 클로로포르메이트 (423.41 mg, 3.100 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (0.39 mL, 3.862 mmol)이 적가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 메틸 5-아미노-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 (370.0 mg, 2.385 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응은 0 ℃에 포화 $NaHCO_3$으로 퀀칭되었고 생성된 혼합물은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (150 mL)로 세정되었고,

Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (100% EtOAc)에 의한 정제는 원하는 생성물 (380 mg, 34.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] C28H26N4O3에 대한 계산치: 467.21; 측정치 467.3.

[1970] *단계 2*: (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실산의 합성

[1971] 0 ℃에 MeOH (5 mL)내 메틸 (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 (380.0 mg, 0.815 mmol)의 혼합물에 H_2O (3.6 mL)내 NaOH (146.60 mg, 3.665 mmol)가 적가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 6 시간 동안 교반되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (350 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{27}H_{24}N_4O_3$에 대한 계산치: 451.17; 측정치 451.1.

[1972] **중간체 A-36 및 A-37. (*R*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리신 및 (*S*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리신의 합성**

[1973] 

[1974] *단계 1:* 벤질 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트의 합성

[1975] 아세톤 (150 mL)내 [(*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]아세트산 (15. g, 79.28 mmol)의 교반된 혼합물에 BnBr (14.14 mL, 82.70 mmol) 및 K_2CO_3 (21.91 g, 158.55 mmol)가 부문으로 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 4 시간 동안 실온에 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 아세톤 (3 x 100 mL)으로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (15.2 g, 68.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{15}H_{21}NO_4$에 대한 계산치: 302.14; 측정치 302.0.

[1976] *단계 2:* 벤질 메틸글리시네이트의 합성

[1977] DCM (100 mL)내 벤질 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트 (10.0 g, 35.80 mmol)의 교반된 용액에 TFA (50 mL)가 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (7.80 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{13}NO_2$에 대한 계산치: 180.10; 측정치 179.1.

[1978] *단계 3:* 벤질 *N*-메틸-*N*-(비닐술포닐)글리시네이트의 합성

[1979] -70 ℃에 MeCN (300 mL)내 벤질 메틸글리시네이트 (15.60 g, 87.04 mmol) 및 Et_3N (36.4 mL, 261.1 mmol)의 용액에 MeCN (150 mL)내 2-클로로에탄술포닐 클로라이드 (17.03 g, 104.47 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 20 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 -50 ℃ 냉각되었고 추가의 Et_3N (36.4 mL, 261.1 mmol)이 반응 혼합물에 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 0 ℃에 H_2O로 퀀칭되었다. 혼합물은 수성 1 M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었고 그 다음 DCM (800 mL)으로 추출되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (7.53 g, 32.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H_2O] $C_{12}H_{15}NO_4S$에 대한 계산치: 287.08; 측정치 287.2.

[1980] *단계 4:* 벤질 *N*-((1,2-디브로모에틸)술포닐)-*N*-메틸글리시네이트의 합성

[1981] -20 ℃에 DCM (50 mL)내 벤질 *N*-메틸-*N*-(비닐술포닐)글리시네이트 (5.58 g, 20.7 mmol)의 용액에 DCM (10 mL)내 Br_2 (1.06 mL, 6.64 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 0 ℃로 냉각되었고 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ (30 mL)으로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 포화 수성 Na_2HCO_3으로 세정되었고 그 다음 DCM (2 x 200 mL)으로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (5.1 g, 57.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H_2O] $C_{12}H_{15}Br_2NO_4S$에 대한 계산치: 444.92; 측정치 444.9.

[1982] *단계 5:* 벤질 (*R*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리시네이트 및 벤질 (*S*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리시네이트의 합성

[1983] DMSO (750 mL)내 벤질 *N*-((1,2-디브로모에틸)술포닐)-*N*-메틸글리시네이트 (7.20 g, 16.78 mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드 (3.39 g, 50.2 mmol)의 교반된 용액에 Et_3N (23.32 mL, 230.47 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 75 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 EtOAc (2 x 1000 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (1500 mL) 및 염수 (1500 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제되어 부분입체이성질체들의 혼합물을 제공하였다. 부분입체이성질체는 분취-SFC (10% EtOH/Hex)에 의해 분리되어 벤질 (*R*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리시네이트 (500 mg, 31.3% 수율) 및 벤질 (*S*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리시네이트 (600 mg, 37.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{18}N_2O_4S$에 대한 계산치: 299.11; 측정치 299.0.

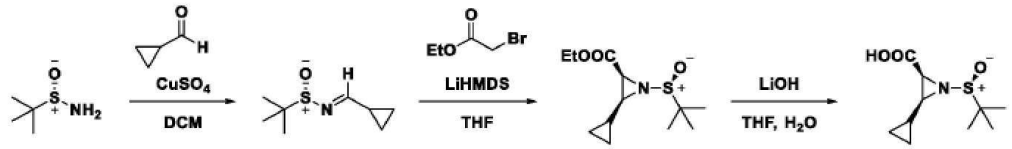
[1984] *단계 6:* (*R*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리신의 합성

[1985] 실온에 THF내 벤질 (*R*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리시네이트 (300.0 mg) 및 $Pd(OH)_2/C$ (150.0 mg)의 현탁액은 수소 (1 atm)의 대기 하에서 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 20 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (206 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_{12}N_2O_4S$에 대한 계산치: 209.06; 측정치 209.0.

[1986] *단계 7:* (*S*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리신의 합성

[1987] 실온에 THF내 벤질 (*R*)-*N*-메틸-*N*-((1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)글리시네이트 (300.0 mg, 1.01 mmol) 및 $Pd(OH)_2/C$ (150.0 mg)의 현탁액은 수소 (1 atm)의 대기 하에서 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 20 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (216 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_{12}N_2O_4S$에 대한 계산치: 209.06; 측정치 209.1.

[1988] **중간체 A-38. (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1989] 

[1990] *단계 1:* (*E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 합성

[1991] DCM (200.0 mL)내 (*S*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (4.0 g, 33.0 mmol) 및 $CuSO_4$ (15.80 g, 99.01 mmol)의 현탁액에 사이클로프로판카르브알데하이드 (4.63 g, 66.0 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 여과되었고, 필터 케이크는 DCM (3 x 100 mL)으로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (3.5 g, 61.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{15}NOS$에 대한 계산치: 174.10; 측정치 174.1.

[1992] *단계 2:* 에틸 (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

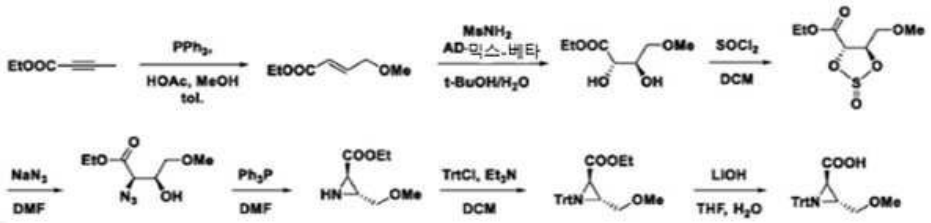
[1993] -78 ℃에 THF (5.0 mL)내 에틸 브로모아세테이트 (481.91 mg, 2.886 mmol)의 용액에 LiHMDS (2.90 mL, 2.90

mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -78 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 (*E*)-*N*-(사이클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (250.0 mg, 1.443 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -78 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 이었고 그 다음 0 ℃에 H_2O로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (17% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (250 mg, 66.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{21}NO_3S$에 대한 계산치: 260.13; 측정치 260.1.

[1994] *단계 3:* (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성

[1995] 0 ℃에 THF (2.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (500.0 mg, 1.928 mmol)의 용액은 $LiOH \cdot H_2O$ (121.34 mg, 2.89 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 1 M HCl (수성)을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (400 mg, 89.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 232.10; 측정치 232.0.

[1996] **중간체 A-39. (2*R*,3*R*)-3-(메톡시메틸)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[1997] 

[1998] *단계 1:* 에틸 (*E*)-4-메톡시부트-2-에노에이트의 합성

[1999] MeOH (8.80 mL, 118.594 mmol) 및 HOAc (1.05 mL, 18.3 mmol)내 에틸 부트-2-이노에이트 (10.0 g, 89.18 mmol)의 용액에 톨루엔 (60.0 mL)내 PPh_3 (1.20 g, 4.58 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 용액은 110 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 그 다음 H_2O (60 mL)로 희석되었다. 생성된 용액은 EtOAc (2 x 60)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (9% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (4.9 g, 38.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{12}O_3$에 대한 계산치: 145.09; 측정치 144.9.

[2000] *단계 2:* 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-4-메톡시부타노에이트의 합성

[2001] 에틸 (*E*)-4-메톡시부트-2-에노에이트 (5.0 g, 34.68mmol), 및 *t*-BuOH (150.0 mL) 및 H_2O (100.0 mL)내 메탄술폰아미드 (3.30 g, 34.68 mmol)의 용액에 AD-mix-β (48.63 g, 62.43 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 30 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 용액은 그 다음 실온으로 냉각되었고 $KHSO_4$를 사용하여 pH 2로 조정되었다. 생성된 용액은 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.28 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{14}O_5$에 대한 계산치: 179.09; 측정치 179.0.

[2002] *단계 3:* 에틸 (4*S*,5*R*)-5-(메톡시메틸)-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2-옥사이드의 합성

[2003] 0 ℃에 DCM (20.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-4-메톡시부타노에이트 (4.10 g, 23.01 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (5.47 g, 45.9 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 50 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (4.0 g, 미정제)을 제공하였다.

[2004] *단계 4:* 에틸 (2*R*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-4-메톡시부타노에이트의 합성

[2005] 0 ℃에 DMF (20.0 mL)내 에틸 (4*S*,5*R*)-5-(메톡시메틸)-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2-옥사이드 (4.0 g 미정제, 17.84 mmol)의 용액에 NaN_3 (5.80 g, 89.22 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 35 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O (200 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (17% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.0 g, 27.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{13}N_3O_4$에 대한 계산치: 204.10; 측정치 204.0.

[2006] *단계 5:* 에틸 (2*R*,3*R*)-3-(메톡시메틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2007] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-4-메톡시부타노에이트(1.0 g, 4.92 mmol)의 용액에 PPh_3 (1.29 g, 4.92 mmol)이 부문으로 30 분 동안 첨가되었다. 반응 용액은 그 다음 실온으로 가온되었고 30 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 85 ℃로 가열되었고 반응이 완료된 때까지 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었고 분취-TLC (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (480 mg, 61.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{13}NO_3$에 대한 계산치: 160.10; 측정치 160.1.

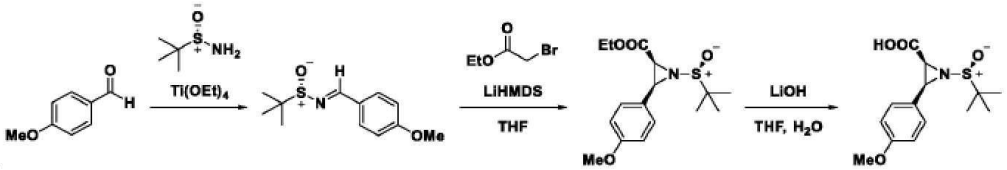
[2008] *단계 6:* 에틸 (2*R*,3*R*)-3-(메톡시메틸)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2009] 0 ℃에 DCM (10 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-3-(메톡시메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (480.0 mg, 3.02 mmol) 및 Et_3N (2.1 mL, 15.0 mmol)의 용액에 Trt-Cl (1.681 g, 6.031 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 농축되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 분취-TLC (5% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (700 mg, 미정제)을 제공하였다.

[2010] *단계 7:* (2*R*,3*R*)-3-(메톡시메틸)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2011] THF (5.0 mL) 및 H_2O (5 mL)내 에틸 (2*R*, 3*R*)-3-(메톡시메틸)-1-(트리페닐메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.498 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (41.81 mg, 0.996 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 실온에 24 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 H_2O (10 mL)로 희석되었고 EtOAc (20 mL)로 추출되었다. 수성 층은 그 다음 포화 수성 NH_4Cl을 사용하여 pH 7로 산성화되었고 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (60 mg, 32.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{24}H_{23}NO_3$에 대한 계산치: 372.16; 측정치 372.1.

[2012] **중간체 A-40. (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2013] 

[2014] *단계 1:* (*E*)-*N*-(4-메톡시벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드

[2015] $Ti(OEt)_4$ (20.0 mL)내 (*S*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.50 g) 및 아니스알데하이드 (2.81 g)의 용액은 70 ℃에 1 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 냉각되었고, EtOAc (60 mL)로 희석되었고, 그 다음 H_2O에 부어졌다. 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 50 mL)로 세정되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (4 g, 81.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{17}NO_2S$에 대한 계산치: 240.11; 측정치 240.1.

[2016] *단계 2:* 에틸 (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

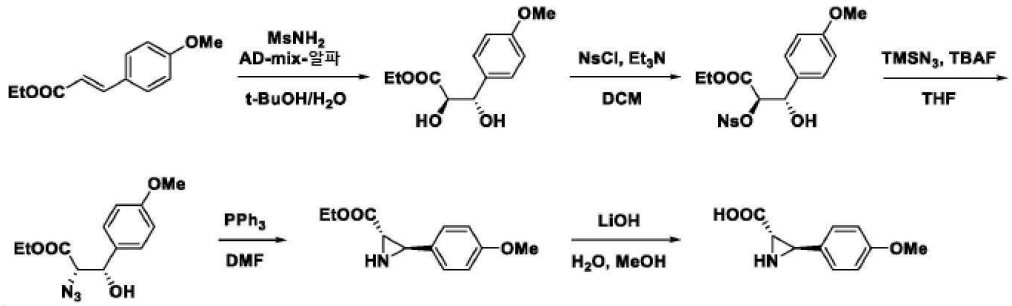
[2017] -78 ℃에 THF (100 mL)내 에틸 2-브로모아세테이트 (5.60 g, 33.5 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF내 1M, 34 mL, 33.473 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후 THF (20 mL)내 (*E*)-*N*-(4-메톡시벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (4

g, 16.74 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 -78 ℃에 추가의 3 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.7 g, 49.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{16}H_{23}NO_4S$에 대한 계산치: 326.14; 측정치 326.1.

[2018] *단계 3:* (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2019] 0 ℃에 THF (2.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실레이트 (800.0 mg, 2.68 mmol)의 용액에 H_2O (3.0 mL)내 $LiOH·H_2O$ (309.46 mg, 7.38 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 포화 수성 NH_4Cl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었고 그 다음 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고. 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (690 mg, 94.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{14}H_{19}NO_4S$에 대한 계산치: 296.10; 측정치 296.2.

[2020] **중간체 A-41. (2*S*,3*R*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2021]

[2022] *단계 1:* 에틸 (2*R*,3*S*)-2,3-디하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트의 합성

[2023] 0 ℃에 *t*BuOH (70.0 mL) 및 H_2O (70.0 mL)내 에틸 *p*-메톡시신나메이트 (5.0 g, 24.24 mmol)의 용액에 AD-mix-α (33.80 g, 43.39 mmol) 및 메탄술폰아미드 (2.31 mg, 0.024 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응은 그 다음 0 ℃로 냉각되었고 $KHSO_4$ (수성)로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 90 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (5.7 g, 88.1% 수율)을 제공하였다.

[2024] *단계 2:* 에틸 (2*R*,3*S*)-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트의 합성

[2025] 0 ℃에 DCM (30.0 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-2,3-디하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트 (3.0 g, 12.49 mmol) 및 Et_3N (0.174 mL, 1.249 mmol)의 용액에 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (2.76 g, 12.49 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 희석되었다. 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3.8 g, 68.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{18}H_{19}NO_9S$에 대한 계산치: 448.07; 측정치 448.2.

[2026] *단계 3:* 에틸 (2*S*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트의 합성

[2027] 0 ℃에 THF내 에틸 (2*R*,3*S*)-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트 (1.20 g, 2.82 mmol)의 용액에 TBAF (THF내 1M, 5.64 mL, 5.64 mmol) 및 $TMSN_3$ (648.79 mg, 5.64 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 60 ℃에 가열되었고 16 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 0 ℃에 냉각되었고 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (33%

EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (540 mg, 70.7% 수율)을 제공하였다.

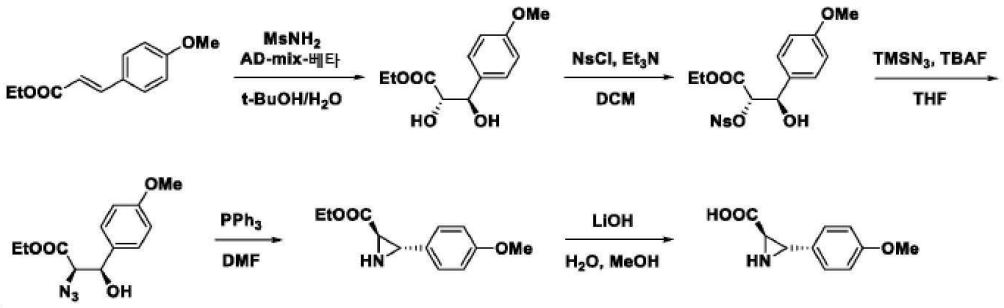
[2028] *단계 4:* 에틸 (2*S*,3*R*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2029] DMF내 에틸 (2*S*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트 (440.0 mg, 1.659 mmol)의 용액에 PPh_3 (522.06 mg, 1.99 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 80 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 그 다음 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 H_2O (2 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (200 mg, 51.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{15}NO_3$에 대한 계산치: 222.12; 측정치 222.1.

[2030] *단계 5:* (2*S*,3*R*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2031] 0 ℃에 MeOH 및 H_2O내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.904 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (86.6 mg, 3.62 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 HCl (수성)을 사용하여 pH 7로 중성화되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (180 mg, 97.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{10}H_{11}NO_3$에 대한 계산치: 192.07; 측정치 192.0.

[2032] **중간체 A-42. (2*R*,3*S*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2033]

[2034] *단계 1:* 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트의 합성

[2035] 0 ℃에 *t*BuOH (70.0 mL) 및 H_2O (70.0 mL)내 에틸 *p*-메톡시신나메이트 (5.0 g, 24.24 mmol)의 용액에 AD-mix-β (33.80 g, 43.39 mmol) 및 메탄술폰아미드 (2.31 mg, 0.024 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응은 그 다음 0 ℃로 냉각되었고 $KHSO_4$ (수성)로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 90 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (5.7 g, 88.1% 수율)을 제공하였다.

[2036] *단계 2:* 에틸 (2*S*,3*R*)-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트의 합성

[2037] 0 ℃에 DCM (30.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트 (5.80 g, 24.14 mmol) 및 Et_3N (10.1 mL, 72.42 mmol)의 용액에 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (5.34 g, 24.1 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 희석되었다. 혼합물은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (7.2 g, 67.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{18}H_{19}NO_9S$에 대한 계산치: 426.09; 측정치 426.2.

[2038] *단계 3:* 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트의 합성

[2039] 0 ℃에 THF내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트 (5.0 g, 11.75 mmol)의 용액에 TBAF (THF내 1M, 23.5 mL, 23.51 mmol) 및 $TMSN_3$ (2.7 g, 23.5 mmol)이 첨가되

었다. 생성된 혼합물은 60 ℃로 가열되었고 16 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 0 ℃로 냉각되었고 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.3 g, 70.1% 수율)을 제공하였다.

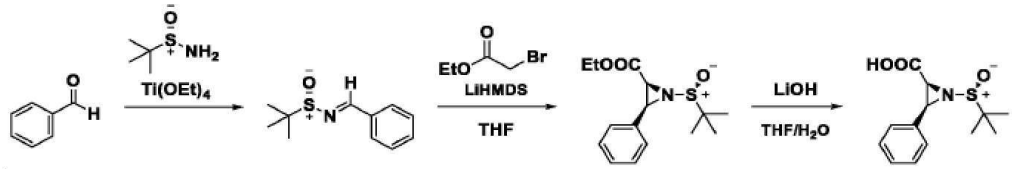
[2040] *단계 4:* 에틸 (2*R*,3*S*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2041] DMF내 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로파노에이트 (2.30 g, 8.67 mmol)의 용액에 PPh_3 (2.73 g, 10.4 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 80 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 그 다음 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 H_2O (2 x 100 mL)로 세정되었고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (25% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.6 g, 79.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{15}NO_3$에 대한 계산치: 222.12; 측정치 222.1.

[2042] *단계 5:* (2*R*,3*S*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2043] 0 ℃에 MeOH 및 H_2O내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-(4-메톡시페닐)아지리딘-2-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.904 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (86.6 mg, 3.62 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 HCl (수성)을 사용하여 pH 7로 중성화되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (180 mg, 97.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{10}H_{11}NO_3$에 대한 계산치: 192.07; 측정치 192.0.

[2044] **중간체 A-43. (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2045]

[2046] *단계 1*: (*S*,*E*)-*N*-벤질리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 합성

[2047] (*S*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.50 g, 20.6 mmol), 티타늄 에톡사이드 (9.41 g, 41.25 mmol) 및 벤즈알데하이드 (2.19 g, 20.7 mmol)의 용액은 70 ℃에 1 시간 동안 가열되었고, 냉각되었고, H_2O (250 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (4.3 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{15}NOS$에 대한 계산치: 210.10; 측정치 210.2.

[2048] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

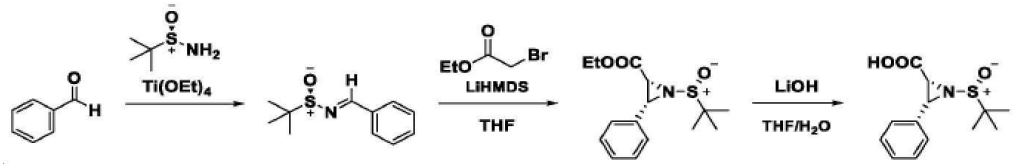
[2049] -78 ℃에 THF (15 mL)내 에틸 브로모아세테이트 (798 mg, 4.78 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF내 1M, 4.78 mL, 4.78 mmol)가 첨가되었다. 1 시간 후, THF (5 mL)내 (*S*,*E*)-*N*-벤질리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (500 mg, 2.39 mmol)는 부문으로 20 분 동안 첨가되었다. 반응 혼합물은 -78 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 NH_4Cl의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (30→60% MeCN/H_2O, 0.1% HCO_2H)에 의한 정제는 원하는 생성물 (480 mg, 61% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{21}NO_3S$에 대한 계산치: 296.13; 측정치 296.2.

[2050] *단계 3*: (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산 합성

[2051] 0 ℃에 THF (4.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트 (600 mg, 2.03 mmol)의 용액에 H_2O (4.0 mL)내 LiOH (97.2 mg, 4.06 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 1 M HCl을 사용하여 pH 5로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 40 mL)로 추

출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 화합물 (450mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 268.10; 측정치 268.1.

[2052] **중간체 A-44. (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2053] 

[2054] *단계 1*: (*R*,*E*)-*N*-벤질리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드 합성

[2055] (*R*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.50 g, 20.6 mmol), 티타늄 테트라에톡사이드 (9.41 g, 41.3 mmol) 및 벤즈알데하이드 (2.19 g, 20.6 mmol) 용액은 1 시간 동안 70 ℃ 가열되었고, 냉각되었고, H_2O (250 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 90 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (4.2 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{15}NOS$에 대한 계산치: 210.10; 측정치 210.1.

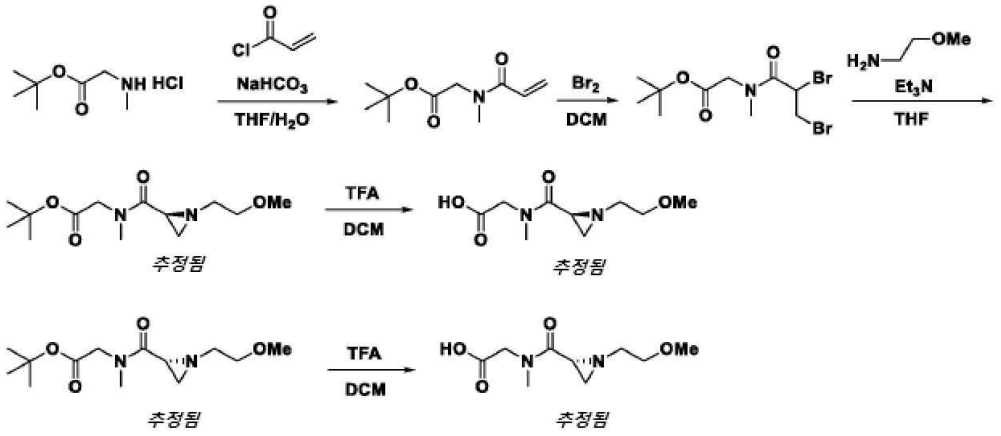
[2056] *단계 2*: 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2057] -78 ℃에 THF (150 mL)내 에틸 브로모아세테이트 (6.38 g, 38.2 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF내 1M, 7.19 mL, 42.9 mmol)가 첨가되었다. 1 시간 후, THF (50 mL)내 (*R*,*E*)-*N*-벤질리덴-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (4.0 g, 19.1 mmol)는 부문으로 20 분 동안 첨가되었다. 반응 혼합물은 -78 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 NH_4Cl의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 60 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (30→60% MeCN/H_2O, 0.1% HCO_2H)에 의한 정제는 원하는 생성물 (3.9 g, 62% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{21}NO_3S$에 대한 계산치: 296.13; 측정치 296.2.

[2058] *단계 3*: (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실산 합성

[2059] 0 ℃에 THF (1.5 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-페닐아지리딘-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.677 mmol)의 용액에 H_2O (1.3 mL)내 LiOH (32.4 mg, 1.35 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 5로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 화합물 (220 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 268.10; 측정치 268.4.

[2060] **중간체 A-45 및 A-46. 및 (*S*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리신 및 (*R*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리신의 합성**



[2061]

[2062] *단계 1*: *tert*-부틸 *N*-아크릴로일-*N*-메틸글리시네이트의 합성

[2063] 0 ℃에 THF (10 mL) 및 H_2O (5.0 mL)내 *tert*-부틸 메틸글리시네이트 하이드로클로라이드 (1.0 g, 5.5 mmol) 및 $NaHCO_3$ (1.39 g, 16.5 mmol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드 (750 mg, 8.26 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 반응은 그 다음 H_2O (50 mL) 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (10→33% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (900 mg, 73.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{17}NO_3$에 대한 계산치: 200.13; 측정치 200.2.

[2064] *단계 2*: *tert*-부틸 *N*-(2,3-디브로모프로파노일)-*N*-메틸글리시네이트의 합성

[2065] -20 ℃에 DCM (40 mL)내 *tert*-부틸 *N*-아크릴로일-*N*-메틸글리시네이트 (2.0 g, 10.1 mmol)의 용액에 Br_2 (3.21 g, 20.1 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 -20 ℃에 교반되었고 그 다음 $Na_2S_2O_3$ (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (2.4 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{10}H_{17}Br_2NO_3$에 대한 계산치: 381.96; 측정치 381.8.

[2066] *단계 3*: *tert*-부틸 (*S*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트 및 *tert*-부틸 (*R*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트의 합성

[2067] THF (40 mL)내 *tert*-부틸 *N*-(2,3-디브로모프로파노일)-*N*-메틸글리시네이트 (4.0 g, 11.1 mmol) 및 2-메톡시에탄-1-아민 (4.18 g, 55.7 mmol)의 용액에 Et_3N (4.66 mL, 33.4 mmol)이 첨가되었다. 생성된 용액은 35 ℃에 밤새 교반되었고 그 다음 H_2O의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (30→50% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물의 혼합물을 제공하였다. 거울상이성질체는 키랄 분취형 순상 크로마토그래피 (헥산, 10 mM NH_3-MeOH/EtOH)에 의해 분리되어 *tert*-부틸 (*S*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트 (400 mg, 33.3% 수율) 및 *tert*-부틸 (*R*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트 (360 mg, 30% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{24}N_2O_4$에 대한 계산치: 273.18; 측정치 273.0.

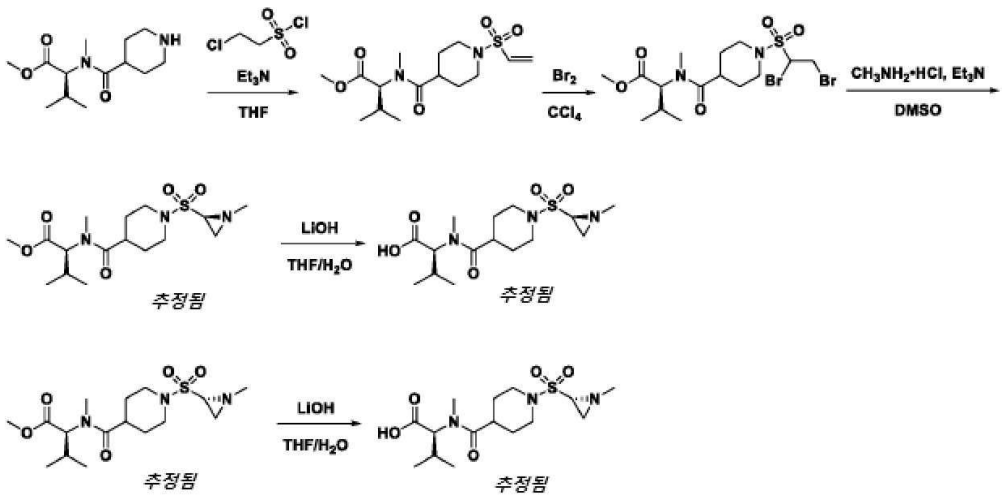
[2068] *단계 4*: (*S*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리신의 합성

[2069] 0 ℃에 DCM (6.0 mL)내 *tert*-부틸 (*S*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트 (250 mg, 0.918 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간에 0 ℃에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (250 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{16}N_2O_4$에 대한 계산치: 217.12; 측정치 217.1.

[2070] *단계 5*: (*R*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리신의 합성

[2071] 0 ℃에 DCM (6.0 mL)내 *tert*-부틸 (*R*)-*N*-(1-(2-메톡시에틸)아지리딘-2-카르보닐)-*N*-메틸글리시네이트 (180 mg, 0.661 mmol) 용액에 TFA (3.0 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간에 0 ℃에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (150mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{16}N_2O_4$에 대한 계산치: 217.12; 측정치 217.1.

[2072] **중간체 A-47 및 A-48. *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린 및 *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성**



[2073]

[2074] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(비닐술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2075] -70 ℃에 THF (20 mL)내 2-클로로에탄술포닐 클로라이드 (1.91 g, 11.7 mmol)의 용액에 메틸 *N*-메틸-*N*-(피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (2.0 g, 7.8 mmol) 이어서 Et_3N (790 □L, 780 □mol)이 첨가되었다. -50 ℃로 가온 후 추가의 Et_3N (790 □L, 780 □mol)이 첨가되었고 반응 혼합물은 실온으로 가온되었다. 1 시간 후 반응은 H_2O (30 mL)의 첨가에 의해 0 ℃에 퀀칭되었고, 1M HCl 사용하여 pH 6으로 산성화되었고, $CHCl_3$ (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 $MgSO_4$로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (560 mg, 20.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{26}N_2O_5S$에 대한 계산치: 347.17; 측정치 347.2.

[2076] *단계 2*: 메틸 *N*-(1-((1,2-디브로모에틸)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[2077] 실온에 CCl_4 (28 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(비닐술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (580 mg, 1.67 mmol)의 용액에 Br_2 (580 mg, 1.67 mmol)이 첨가되었다 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 포화 $NaHCO_3$ (30 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 DCM (3 x 30 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{26}Br_2N_2O_5S$에 대한 계산치: 506.99; 측정치 506.9.

[2078] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 및 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2079] DMSO (48 mL)내 메틸 *N*-(1-((1,2-디브로모에틸)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (4.80 g, 9.481 mmol)의 용액에 메탄아민 하이드로클로라이드 (1.92 g, 28.436 mmol) 및 Et_3N (13.2 mL, 94.8 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 75 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 그 다음 0 ℃로 냉각되었고, NH_4Cl 희석되었고, EtOAc (600 mL)로 추출되었다. 유기 층은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (86% EtOAc/헥산)를 이용한 정제는 원하는 생성물의 혼합물을 제공하였다. 부분입체이성질체는 분취-SFC 크로마토그래피 (20% IPA/CO_2)에 의해 분리되어 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (700 mg, 38.9% 수율) 및 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-

(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (790 mg, 43.9% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{16}H_{29}N_3O_5S$에 대한 계산치: 376.19; 측정치 376.1.

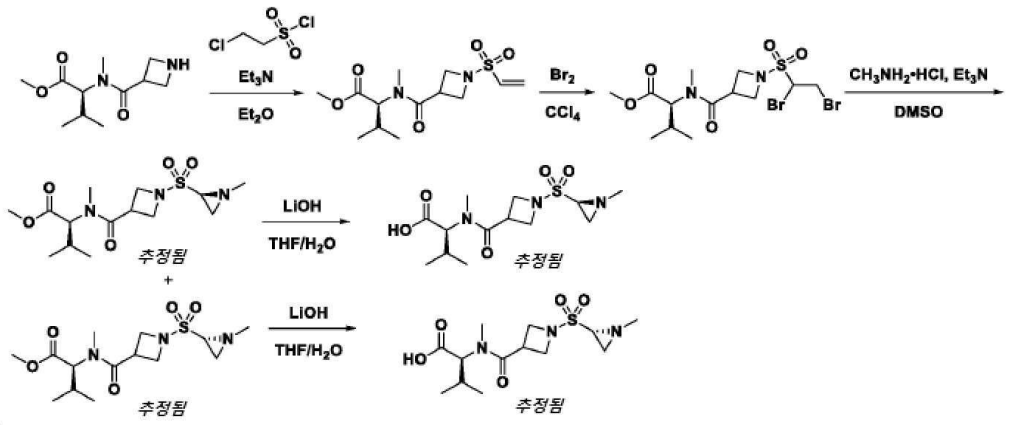
[2080] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2081] 0 ℃에 THF (2.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (200 mg, 0.533 mmol)의 용액에 1M LiOH (1 mL)가 첨가되었다 생성된 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{27}N_3O_5S$에 대한 계산치: 362.18; 측정치 362.2.

[2082] *단계 5*: *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2083] 0 ℃에 THF (3.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)피페리딘-4-카르보닐)-*L*-발리네이트 (300 mg, 0.799 mmol) 용액에 1M LiOH (3.0 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{27}N_3O_5S$에 대한 계산치: 362.18; 측정치 362.2.

[2084] **중간체 A-49 및 A-50. *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린 및 *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[2085] 

[2086] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(비닐술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2087] -70 ℃에 Et_2O (4.0 mL)내 2-클로로에탄술포닐 클로라이드 (357 mg, 2.19 mmol)의 용액에 메틸 *N*-(아제티딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (500 mg, 2.19 mmol)의 Et_2O (4.0 mL) 용액 이어서 Et_3N (0.304 mL, 2.19 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 -50 ℃에 교반되었고 이 시간에 Et_3N (0.304 mL, 2.19 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 0 ℃에 H_2O로 퀀칭되었다. 혼합물은 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었고 $CHCl_3$ (3 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (180 mg, 25.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{22}N_2O_5S$에 대한 계산치: 319.13; 측정치 319.1.

[2088] *단계 2*: 메틸 *N*-(1-((1,2-디브로모에틸)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[2089] 실온에 CCl_4 (6.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(비닐술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (460 mg, 1.45 mmol)의 용액에 Br_2 (346 mg, 2.17 mmol)의 CCl_4 (2.0 mL) 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$의 첨가에 의해 0 ℃에 퀀칭되었다. 수성 층은 DCM (3 x 10 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된

원하는 생성물 (500 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{22}Br_2N_2O_5S$에 대한 계산치: 478.97; 측정치 478.0.

[2090] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 및 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2091] DMSO (4.0 mL)내 메틸 *N*-(1-((1,2-디브로모에틸)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (260 mg, 0.54 mmol)의 용액에 메탄아민 하이드로클로라이드 (110.0 mg, 1.63 mmol) 및 Et_3N (0.758 mL, 5.44 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 75 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고, H_2O (10 mL)로 희석되었고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출되었고. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물의 혼합물을 제공하였다. 부분입체이성질체는 키랄 분취 순상 크로마토그래피 (헥산, 10 mM NH_3-MeOH /IPA)에 의해 분리되어 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.59 g, 35% 수율) 및 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.56 g, 33% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{25}N_3O_5S$에 대한 계산치: 348.16; 측정치 348.2.

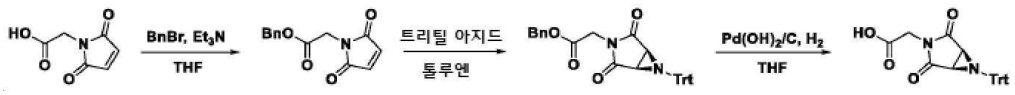
[2092] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2093] 0 ℃에 THF (1.5 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*R*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (225.0 mg, 0.65 mmol)의 용액에 H_2O (1.5 mL)에서 용해된 LiOH (77.0mg, 3.23 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (270 mg)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{23}N_3O_5S$에 대한 계산치: 334.15; 측정치 334.0.

[2094] *단계 5*: *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2095] 0 ℃에 THF (2.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(1-(((*S*)-1-메틸아지리딘-2-일)술포닐)아제티딘-3-카르보닐)-*L*-발리네이트 (365.0 mg, 1.05 mmol)의 용액에 LiOH 수화물 (132.0 mg, 3.15 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었고 H_2O (20 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (257 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{23}N_3O_5S$에 대한 계산치: 334.15; 측정치 334.3.

[2096] **중간체 A-51. 2-((1*R*,5*S*)-2,4-디옥소-6-트리틸-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아세트산의 합성**

[2097] 

[2098] *단계 1*: 벤질 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)아세테이트의 합성

[2099] 0 ℃에 THF (80 mL)내 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)아세트산 (5.0 g, 32.2 mmol) 및 Et_3N (13.5 mL, 96.7 mmol)의 용액에 벤질 브로마이드 (11.03 g, 64.5 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 여과되었다. 필터 케이크는 THF (3 x 40 mL)로 세정되었고 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (16% EtOAc/헥산)에 의한 정제는 원하는 생성물 (4.4 g, 55.7% 수율)을 제공하였다 LCMS (ESI) *m/z*: [2M + Na] $C_{13}H_{11}NO_4$에 대한 계산치: 513.14; 측정치 513.2.

[2100] *단계 2*: 벤질 2-((1*R*,5*S*)-2,4-디옥소-6-트리틸-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아세테이트의 합성

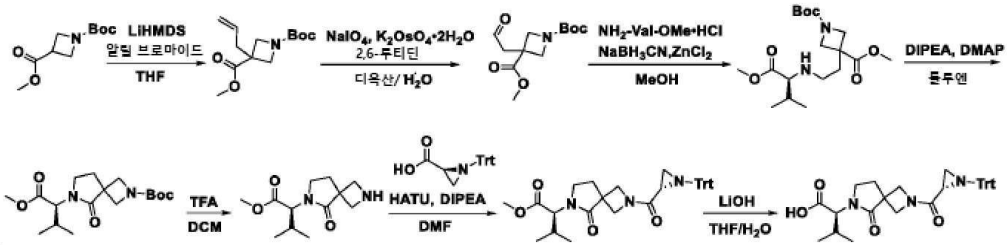
[2101] 톨루엔 (10 mL)내 벤질 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)아세테이트 (1.0 g, 4.0 mmol)의 용액에 트리틸 아지드 (1.36 g, 4.89 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 120 ℃에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 역 플래시 크로마토그래피 (50→80% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (400 mg, 19.5%

수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{32}H_{26}N_2O_4$에 대한 계산치: 525.19; 측정치 525.2.

[2102] *단계 3*: 2-((1*R*,5*S*)-2,4-디옥소-6-트리틸-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아세트산의 합성

[2103] THF (8.0 mL)내 벤질 2-((1*R*,5*S*)-2,4-디옥소-6-트리틸-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)아세테이트 (220 mg, 0.438 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$ (60 mg)가 첨가되었다. 생성된 용액은 H_2 풍선을 사용하여 3 시간 동안 수소 대기 하에서 배치되었고, 셀라이트를 통해서 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (160 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{25}H_{20}N_2O_4$에 대한 계산치: 411.13; 측정치 411.2.

[2104] **중간체 A-52. (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부탄산의 합성**

[2105] 

[2106] *단계 1*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴아제티딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2107] -78 ℃에 THF (200 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 아제티딘-1,3-디카르복실레이트 (20.0 g, 92.9 mmol) 및 LiHMDS (140 mL, THF내 1M, 139 mmol)의 용액에 알릴 브로마이드 (16.9 g, 139 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 포화 NH_4Cl (100 mL)의 첨가로 퀀칭되었고 EtOAc (800 mL)로 희석되었다. 유기 층은 염수 (3 x 300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 (17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (15.0 g, 63.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H - *t*Bu] $C_{13}H_{21}NO_4$에 대한 계산치: 200.10; 측정치 200.0

[2108] *단계 2*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)아제티딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2109] 0 ℃에 디옥산 (60 mL) 및 H_2O (60 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴아제티딘-1,3-디카르복실레이트 (6.0 g, 23 mmol) 및 2,6-루티딘 (504 mg, 47.0 mmol)의 용액에 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (433 mg, 1.18 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 15 분 동안 교반되었고 그 다음 $NaIO_4$ (20.1 g, 94.0 mmol)가 0 ℃에 첨가되었다. 반응은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 0 ℃에 포화 $Na_2S_2O_3$으로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (2 x 400 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 1 M HCl (2 x 80 mL), 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (2.84 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{12}H_{19}NO_5$에 대한 계산치: 256.12; 측정치 256.0

[2110] *단계 3*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 (*S*)-3-(2-((1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)아제티딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2111] 0 ℃에 MeOH (130 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)아제티딘-1,3-디카르복실레이트 (13.0 g, 50.5 mmol) 및 메틸 *L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (7.29 g, 55.6 mmol)의 용액에 $ZnCl_2$ (7.57 g, 55.6 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (6.35 g, 101 mmol)이 첨가되었다.생성된 혼합물은 실온에 밤새 교반되었고, 감압 하에서 부분적으로 농축되었고 EtOAc (500 mL)로 희석되었다. 생성된 용액은 염수 (3 x 200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (10→66% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (7.72 g, 41.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{18}H_{32}N_2O_6$에 대한 계산치: 373.24; 측정치 373.1.

[2112] *단계 4*: *tert*-부틸 (*S*)-6-(1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트의 합성

[2113] 실온에 톨루엔 (60 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 (*S*)-3-(2-((1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)아제티딘-1,3-디카르복실레이트 (6.0 g, 16 mmol) 및 DIPEA (28.0 mL, 161 mmol)의 용액에 DMAP (197 mg, 1.61 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 80 ℃에 밤새 교반되었고, EtOAc (50 mL)로 희석되었고, H_2O (50 mL), 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고 Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 45→80% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (4.3 g, 78.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H - *t*Bu] $C_{17}H_{28}N_2O_5$에 대한 계산치: 285.15; 측정치 285.0

[2114] *단계 5*: 메틸 (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부타노에이트의 합성

[2115] 실온에 DCM (27 mL)내 *tert*-부틸 (*S*)-6-(1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트 (2.7 g, 7.9 mmol)의 용액에 TFA (8.10 mL, 71.0 mmol)가 첨가되었다.생성된 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물, (1.70 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{20}N_2O_3$에 대한 계산치: 241.16; 측정치 240.1.

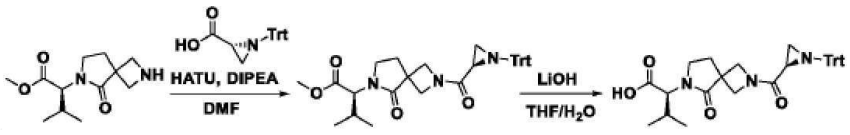
[2116] *단계 6*: 메틸 (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부타노에이트의 합성

[2117] 0 ℃에 DMF (7.0 mL)내 메틸 (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부타노에이트 (700 mg, 2.91 mmol) 및 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.15 g, 3.50 mmol) 용액에 DIPEA (2.5 mL,14.6 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후 HATU (1.66 g, 4.37 mmol)는 첨가되었고 생성된 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 EtOAc (20 mL)로 희석되었고 유기 층은 포화 NH_4Cl (50 mL), 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (0→80% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (300 mg, 18.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 552.29; 측정치 552.2.

[2118] *단계 7*: (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부탄산의 합성

[2119] 0 ℃에 THF (10 mL) 및 H_2O (2.0 mL)내 메틸 (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부타노에이트 (700 mg, 1.27 mmol)의 용액에 LiOH (152 mg, 6.34 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후 반응 혼합물은 1 시간 동안 실온으로 가온되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (300 mg, 18.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{33}H_{35}N_3O_4$에 대한 계산치: 538.27; 측정치 538.2.

[2120] **중간체 A-53. (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부탄산의 합성**

[2121] 

[2122] *단계 1*: 메틸 (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부타노에이트의 합성

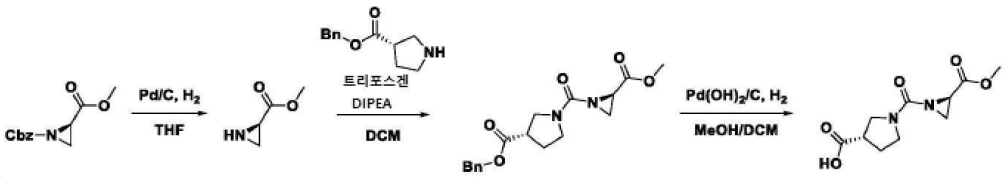
[2123] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.0 g, 3.0 mmol) 및 메틸 (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부타노에이트 (875 mg, 3.64 mmol) 용액에 DIPEA (2.64 mL, 15.2 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후 HATU (1.73 g, 4.554 mmol)는 첨가되었고 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 교반되었다. 반응은 그 다음 EtOAc (20 mL)로 희석되었고 유기 층은 포화 NH_4Cl (50 mL), 염수 (3 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→80% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (789 mg, 47% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{34}H_{37}N_3O_4$에 대

한 계산치: 552.29; 측정치 552.3.

[2124] *단계 2*: (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부탄산의 합성

[2125] 0 ℃에 THF (10 mL) 및 H_2O (2.5 mL)내 메틸 (*S*)-3-메틸-2-(5-옥소-2-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)부타노에이트 (900 mg, 1.63 mmol)의 교반된 용액에 LiOH (156 mg, 6.53 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후 반응 혼합물은 1 시간 동안 실온으로 가온되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (240 mg, 27.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{33}H_{35}N_3O_4$에 대한 계산치: 538.27; 측정치 538.2.

[2126] **중간체 A-54. (*S*)-1-((*R*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산의 합성**

[2127] 

[2128] *단계 1*: 메틸 (*R*)-아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2129] 수소 (1 atm)의 대기 하에서 THF (15 mL)내 1-벤질 2-메틸 (*R*)-아지리딘-1,2-디카르복실레이트 (1.50 g, 6.4 mmol) 및 Pd/C (300 mg, 2.8 mmol)의 현탁액은 3 시간 동안 교반된 다음 고체는 여과에 의해 제거되었다. 미정제 용액은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (600 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_4H_7NO_2$에 대한 계산치: 102.06; 측정치 102.3.

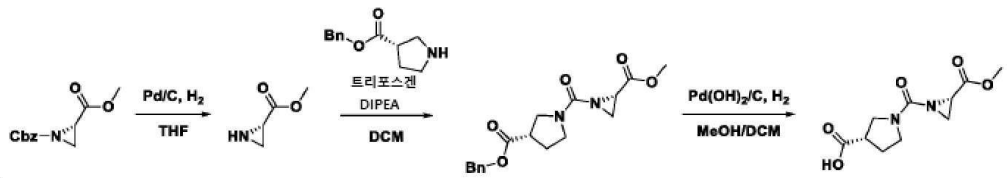
[2130] *단계 2*: 벤질 (*S*)-1-((*R*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2131] -10 ℃에 DCM (30.0 mL)내 메틸 (*R*)-아지리딘-2-카르복실레이트 (1.0 g, 9.90 mmol) 및 벤질 (*S*)-피롤리딘-3-카르복실레이트 (2.63 g, 10.9 mmol, HCl 염)의 용액에 DIPEA (10.3 mL, 59.3 mmol) 이어서 트리포스겐 (880 mg, 2.97 mmol)이 첨가되었다. 생성된 용액은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었고, 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (1.30 g, 28% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{17}H_{20}N_2O_5$에 대한 계산치: 333.15; 측정치 333.2.

[2132] *단계 3*: (*S*)-1-((*R*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산의 합성

[2133] H_2 하에서 MeOH (5 mL) 및 DCM (5 mL)내 벤질 (*S*)-1-((*R*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (200 mg, 600 μmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$ (130 mg, 90 μmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 실온에 교반되었고 그 다음 혼합물은 여과되었다. 필터 케이크는 MeOH (2 x 10 mL)로 세정되었고 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (140 mg, 96% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{14}N_2O_5$에 대한 계산치: 243.10; 측정치 243.3.

[2134] **중간체 A-55. (*S*)-1-((*S*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산의 합성**

[2135] 

[2136] *단계 1*: 메틸 (*S*)-아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2137] 수소 (1 atm)의 대기 하에서 THF (4.0 mL)내 1-벤질 2-메틸 (*S*)-아지리딘-1,2-디카르복실레이트 (200 mg, 850 μmol) 및 Pd/C (20 mg, 38 μmol)의 현탁액은 2 시간 동안 교반된 다음 고체는 여과에 의해 제거되었다. 미정

제 용액은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (92 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_4H_7NO_2$에 대한 계산치: 102.06; 측정치 102.3.

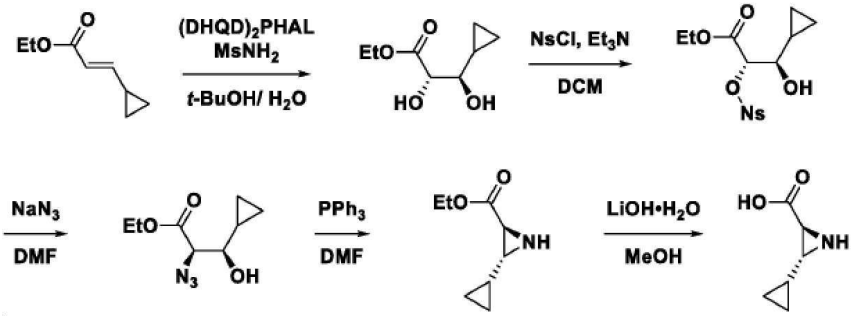
[2138] *단계 2*: 벤질 (*S*)-1-((*S*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2139] -10 ℃에 DCM (30 mL)내 메틸 (*S*)-아지리딘-2-카르복실레이트 (900 mg, 8.9 mmol) 및 벤질 (*S*)-피롤리딘-3-카르복실레이트 (2.37 g, 9.80 mmol, HCl 염)의 용액에 DIPEA (9.30 mL, 53.4 mmol) 이어서 트리포스겐 (790 mg, 2.67 mmol)이 첨가되었다. 생성된 용액은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었고, 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (360 mg, 8.5% 수율)을 회백색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{17}H_{20}N_2O_5$에 대한 계산치: 333.15; 측정치 333.2.

[2140] *단계 3*: (*S*)-1-((*S*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산의 합성

[2141] H_2 하에서 MeOH (3 mL) 및 DCM (3 mL)내 벤질 (*S*)-1-((*S*)-2-(메톡시카르보닐)아지리딘-1-카르보닐)피롤리딘-3-카르복실레이트 (130 mg, 390 μmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$ (55 mg, 39 μmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 30 분 동안 실온에 교반되었고 그 다음 반응 혼합물은 여과되었다. 필터 케이크는 MeOH (2 x 10 mL)로 세정되었고 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (90 mg, 95% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{14}N_2O_5$에 대한 계산치: 243.10; 측정치 243.3.

[2142] **중간체 A-56. (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2143]

[2144] *단계 1*: 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-2,3-디하이드록시프로파노에이트의 합성

[2145] *tert*-BuOH (270 mL) 및 H_2O (270 mL)내 에틸 (*E*)-3-사이클로프로필아크릴레이트 (10.4 mL, 71 mmol)의 용액은 0 ℃에 교반되었다. 5 분 후 $MsNH_2$ (6.8 g, 71 mmol) 및 $(DHQD)_2PHAL$ (100 g, 130 mmol)은 첨가되었고 반응 혼합물은 실온으로 가온되었다. 밤새 교반 후, 포화 Na_2SO_3은 첨가되었고 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. 혼합물은 KH_2PO_4를 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (5.5 g, 44% 수율)을 제공하였다.

[2146] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트의 합성

[2147] DCM (20 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-2,3-디하이드록시프로파노에이트 (5.40 g, 31.0 mmol) 및 Et_3N (13.0 mL, 93.0 mmol)의 용액은 0 ℃에 교반되었고 DCM (10 mL)내 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (6.53 g, 29.5 mmol)의 용액은 첨가되었다. 반응 혼합물은 1.5 시간 동안 교반되었고 그 다음 DCM (3 x 200 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (6.9 g, 62% 수율)을 제공하였다.

[2148] *단계 3*: 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-사이클로프로필-3-하이드록시프로파노에이트의 합성

[2149] DMF (70.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트 (6.90 g, 19.2 mmol) 및 NaN_3 (6.24 g, 96.0 mmol)의 혼합물은 50 ℃로 가열되었다. 반응 혼합물은 5 시간 동안

교반되었고 그 다음 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (2.8 g, 73% 수율)을 제공하였다.

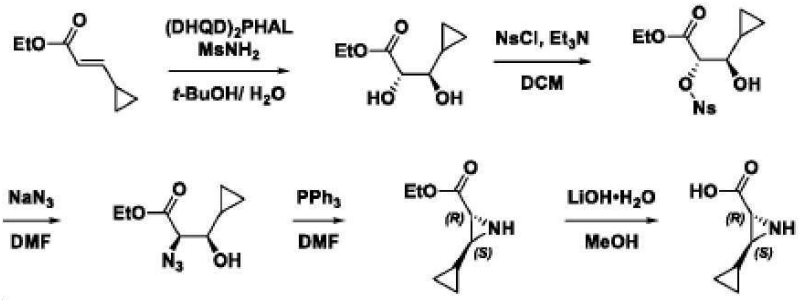
[2150] *단계 4*: 에틸 (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2151] DMF (5 mL)내 트리페닐포스핀 (1.84 g, 7.02 mmol)의 혼합물은 0 ℃에 교반되었다. 5 분 후 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-사이클로프로필-3-하이드록시프로파노에이트 (1.40 g, 7.03 mmol)는 첨가되었고 반응은 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물은 80 ℃로 가열되었고 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (230 mg, 46% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{13}NO_2$에 대한 계산치: 156.10; 측정치 156.2.

[2152] *단계 5*: 리튬 (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2153] MeOH (3.0 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (230 mg, 1.5 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (125 mg, 3.0 mmol)가 첨가되었다. 반응은 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (150 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_9NO_2$에 대한 계산치: 128.07; 측정치 128.2.

[2154] **중간체 A-57. (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2155]

[2156] *단계 1*: 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-2,3-디하이드록시프로파노에이트의 합성

[2157] *tert*-BuOH (270 mL) 및 H_2O (270 mL)내 에틸 (*E*)-3-사이클로프로필아크릴레이트 (10.4 mL, 71 mmol)의 용액은 0 ℃에 교반되었다. 5 분 후 $MsNH_2$ (6.8 g, 71 mmol) 및 $(DHQD)_2PHAL$ (100 g, 130 mmol)은 첨가되었고 반응 혼합물은 실온으로 가온되었다. 밤새 교반 후, 포화 Na_2SO_3은 첨가되었고 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. 혼합물은 KH_2PO_4를 사용하여 pH 6으로 산성화되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAC/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (5.5 g, 44% 수율)을 제공하였다.

[2158] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트의 합성

[2159] DCM (20 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-2,3-디하이드록시프로파노에이트 (5.40 g, 31.0 mmol) 및 Et_3N (13.0 mL, 93.0 mmol)의 용액이 0 ℃에 교반되었고 DCM (10 mL)내 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (6.53 g, 29.5 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 1.5 시간 동안 교반되었고 그 다음 DCM (3 x 200 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (6.9 g, 62% 수율)을 제공하였다.

[2160] *단계 3*: 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-사이클로프로필-3-하이드록시프로파노에이트의 합성

[2161] DMF (70.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필-3-하이드록시-2-(((4-니트로페닐)술포닐)옥시)프로파노에이트 (6.90 g, 19.2 mmol) 및 NaN_3 (6.24 g, 96.0 mmol)의 혼합물은 50 ℃로 가열되었다. 반응 혼합물은 5 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (100 mL)로 세정되었고,

Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (2.8 g, 73% 수율)을 제공하였다.

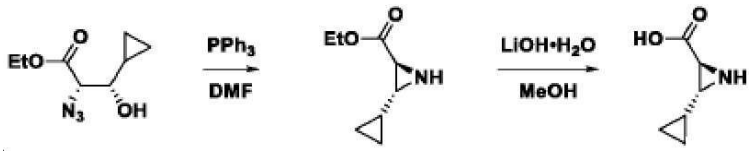
[2162] *단계 4*: 에틸 (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2163] DMF (5 mL)내 트리페닐포스핀 (1.84 g, 7.02 mmol)의 혼합물은 0 ℃에 교반되었다. 5 분 후 에틸 (2*R*,3*R*)-2-아지도-3-사이클로프로필-3-하이드록시프로파노에이트 (1.40 g, 7.03 mmol)는 첨가되었고 반응은 실온으로 가온되었다. 반응 혼합물은 80 ℃로 가열되었고 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (230 mg, 46% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{13}NO_2$에 대한 계산치: 156.10; 측정치 156.2.

[2164] *단계 5*: 리튬 (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2165] MeOH (3.0 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (230 mg, 1.5 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (125 mg, 3.0 mmol)가 첨가되었다. 반응은 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (150 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_9NO_2$에 대한 계산치: 128.07; 측정치 128.2.

[2166] **중간체 A-58. (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2167] 

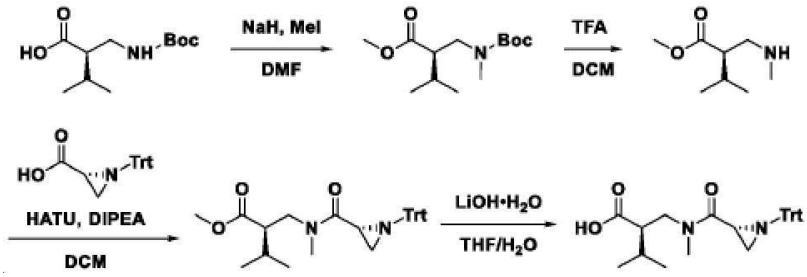
[2168] *단계 1*: 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2169] DMF (15.0 mL)내 PPh_3 (1.4 g, 5.4 mmol)의 혼합물은 0 ℃에 교반되었다. 30 분 후, 에틸 (2*S*,3*S*)-2-아지도-3-사이클로프로필-3-하이드록시프로파노에이트 (980 mg, 4.92 mmol)는 첨가되었다. 반응 혼합물은 80 ℃로 가열되었다. 2 시간 후 반응은 H_2O (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (500 mg, 65% 수율)을 제공하였다.

[2170] *단계 2*: 리튬 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2171] THF (6.0 mL) 및 H_2O (2.0 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (450 mg, 2.9 mmol)의 용액에 LiOH (90 mg, 3.8 mmol)가 첨가되었다. 반응은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (300 mg, 미정제)을 제공하였다.

[2172] **중간체 A-59. (*R*)-3-메틸-2-(((*R*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부탄산의 합성**

[2173] 

[2174] *단계 1*: 메틸 (*R*)-2-(((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-3-메틸부타노에이트의 합성

[2175] 0 ℃에 DMF (10.0 mL)내 (*R*)-2-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-3-메틸부탄산 (500 mg, 2.16 mmol)의 용액에 NaH (130 mg, 5.40 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후, MeI (540 μL, 8.65 mmol)는 첨가되었고 반응은 실온으로 가온되었다. 2 시간 후 반응은 0 ℃로 냉각되었고 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 생

성된 혼합물은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (40 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (9% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (500 mg, 89.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{25}NO_4$에 대한 계산치: 260.19; 측정치 260.2.

[2176] *단계 2*: 메틸 (*R*)-3-메틸-2-((메틸아미노)메틸)부타노에이트의 합성

[2177] 0 ℃에 DCM (5.0 mL)내 메틸 (*R*)-2-(((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-3-메틸부타노에이트 (500 mg, 1.93 mmol)의 용액에 TFA (2.50 mL)가 적가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었다. 2 시간 후 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (600 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다.

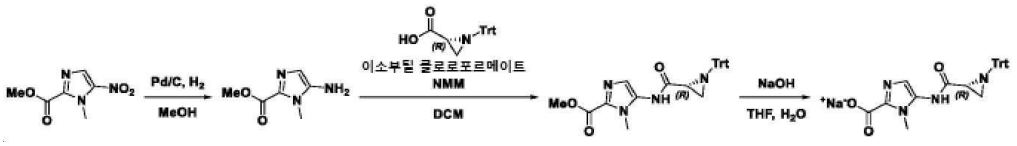
[2178] *단계 3*: 메틸 (*R*)-3-메틸-2-(((*R*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부타노에이트의 합성

[2179] 0 ℃에 DCM (5.0 mL)내 메틸 (*R*)-3-메틸-2-((메틸아미노)메틸)부타노에이트 (550 mg, 3.45 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.25 g, 3.80 mmol)의 용액에 DIPEA (1.81 mL, 10.4 mmol) 이어서 HATU (1.58 g, 4.15 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었다. 2 시간 후 반응은 H_2O (30 mL)로 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (9% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (300 mg, 19% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{30}H_{34}N_2O_3$에 대한 계산치: 471.27; 측정치 471.3.

[2180] *단계 4*: (*R*)-3-메틸-2-(((*R*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부탄산의 합성

[2181] 0 ℃에 THF (2.0 mL)내 메틸 (*R*)-3-메틸-2-(((*R*)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)메틸)부타노에이트 (200 mg, 0.425 mmol)의 용액에 H_2O (2.0 mL)내 LiOH·H_2O (89 mg, 2.13 mmol)가 적가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었다. 5 시간 후 혼합물은 1M HCl을 사용하여 pH 7로 중성화되었다. 반응은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 감압 하에서 농축되어 생성물 (200 mg, 미정제)을 회백색 고체로서 제공하였다. 미정제 생성물은 다음 단계에서 직접적으로 추가 정제 없이 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{29}H_{32}N_2O_3$에 대한 계산치: 457.25; 측정치 457.2.

[2182] **중간체 A-60. 나트륨 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성**

[2183] 

[2184] *단계 1*: 메틸 5-아미노-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

[2185] 실온에 MeOH (15 mL)내 메틸 1-메틸-5-니트로-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (1.0 g, 5.401 mmol) 및 Pd/C (500.0 mg)의 혼합물은 수소 (1 atm)의 대기 하에서 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고 필터 케이크는 MeOH (3 x 20 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.0 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_6H_9N_3O_2$에 대한 계산치: 156.08; 측정치 156.1.

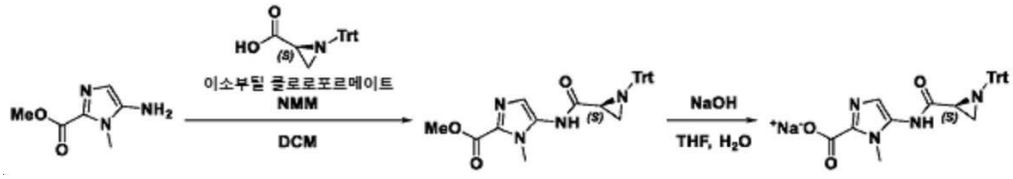
[2186] *단계 2*: 메틸 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1 -이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

[2187] 0 ℃에 DCM (12.0 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (2.55 g, 7.741 mmol)의 용액은 부문으로 30 분 동안 DCM내 이소부틸 클로로포르메이트 (845.1 mg, 6.187 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (1.04 g, 10.282 mmol)의 용액에 첨가되었다. 혼합물에 그 다음 메틸 5-아미노-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 (800.0 mg, 5.156 mmol)가 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 DCM (300 mL)으로 희석되었고 H_2O (3 x 100 mL)로 세정되었고, 염수 (2 x 150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (25% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 최종 생성물 (1.2 g, 49.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{28}H_{26}N_4O_3$에 대한 계산치: 467.21; 측정치 467.2.

[2188] *단계 3*: 나트륨 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

[2189] 실온에 THF (3 mL)내 메틸 (*R*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1 -이미다졸-2-카르복실레이트 (300.0 mg, 0.643 mmol)의 용액에 NaOH·H_2O (38.6 mg, 0.965 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 용액은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (400 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{27}H_{24}N_4O_3$에 대한 계산치: 453.19; 측정치 453.2.

[2190] **중간체 A-61. (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실산의 합성**

[2191] 

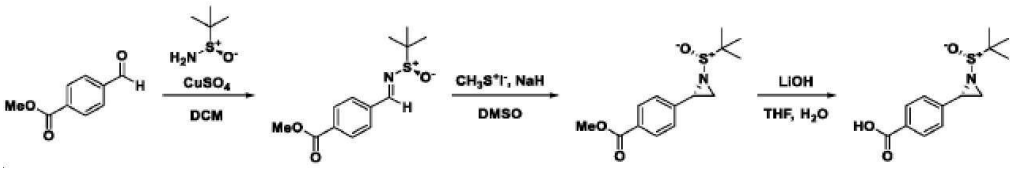
[2192] *단계 1*: 메틸 (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트의 합성

[2193] 0 ℃에 DCM (15 mL)내 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.18 g, 3.577 mmol)의 용액에 이소부틸 클로로포르메이트 (423.4 mg, 3.100 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 (0.39 mL) 3.862 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 메틸 5-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 (370.0 mg, 2.385 mmol)가 첨가되었고 생성된 혼합물은 실온에 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 0 ℃에 포화 수성 $NaHCO_3$으로 퀀칭된 다음 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (100% EtOAc)에 의해 정제되어 최종 생성물 (380 mg, 34.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{28}H_{26}N_4O_3$에 대한 계산치: 467.21; 측정치 467.3.

[2194] *단계 2*: (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실의 합성

[2195] 0 ℃에 H_2O (3.6 mL)내 NaOH (146.6 mg, 3.665 mmol)의 용액에 MeOH (5 mL)내 메틸 (*S*)-1-메틸-5-(1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 (380.0 mg, 0.815 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 용액은 실온으로 가온되었고 6 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 수성 1 M HCl을 사용하여 pH 6으로 산성화된 다음 DCM (2 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (350 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{27}H_{24}N_4O_3$에 대한 계산치: 451.18; 측정치 451.1.

[2196] **중간체 A-62. 4-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)벤조산의 합성**

[2197] 

[2198] *단계 1*: 메틸 (*E*)-4-(((*tert*-부틸술피닐)이미노)메틸)벤조에이트의 합성

[2199] DCM (2.0 mL)내 메틸 4-포르밀벤조에이트 (100.0 mg, 0.609 mmol) 및 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (76.0 mg, 0.627 mmol)의 용액에 $CuSO_4$ (291.7 mg, 1.827 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 여과되었다. 필터 케이크는 EtOAc (3 x 200 mL)로 세정되었고 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (67% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 61.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 268.10; 측정치 268.0.

[2200] *단계 2*: 메틸 4-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)벤조에이트의 합성

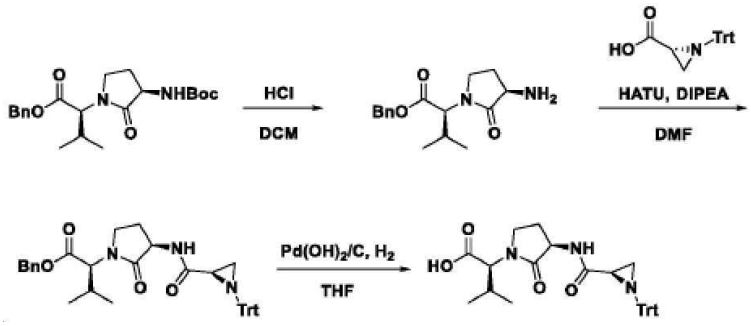
[2201] 메틸 (*E*)-4-(((*tert*-부틸술피닐)이미노)메틸)벤조에이트 (500.0 mg, 1.863 mmol), $Me_3S^+I^-$ (1.14 g, 5.590 mmol), 및 60% NaH (134.15 mg, 5.590 mmol)는 실온에 DMSO (10.0 mL)에서 용해되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 반응은 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은

EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (300 mg, 57.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{19}NO_3S$에 대한 계산치: 282.12; 측정치 282.1.

[2202] *단계 3*: 4-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)벤조산의 합성

[2203] THF (5.0 mL) 및 H_2O (1.0 mL)내 메틸 4-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)벤조에이트 (400.0 mg, 1.422 mmol)의 용액에 LiOH (103.0 mg, 4.301 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 1 M HCl을 사용하여 pH ~3으로 산성화되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 분취-TLC (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (130 mg, 91.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{13}H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 266.09; 측정치 266.0.

[2204] **중간체 A-63. (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-2-옥소-3-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)부탄산의 합성**

[2205] 

[2206] *단계 1*: 벤질 (*S*)-2-((*R*)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-메틸부타노에이트의 합성

[2207] DCM (10.0 mL)내 벤질 (*S*)-2-((*R*)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-메틸부타노에이트 (1.0 g, 2.561 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (5.0 mL)내 4M HCl이 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 아르곤 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (890 mg, 미정제)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{16}H_{22}N_2O_3$에 대한 계산치: 291.17; 측정치 291.1.

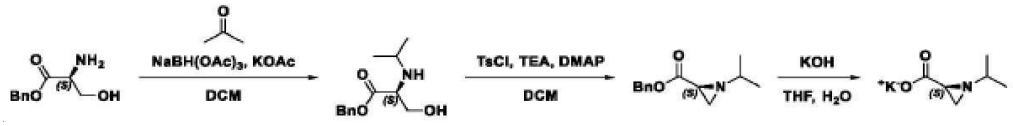
[2208] *단계 2*: 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-2-옥소-3-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)부타노에이트의 합성

[2209] DMF내 벤질 (*S*)-2-((*R*)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-메틸부타노에이트 (450.0 mg, 1.550 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (765.8 mg, 2.325 mmol)의 용액에 HATU (1.179 g, 3.100 mmol) 및 DIPEA (1.35 mL, 7.75 mmol)가 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O, 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (470 mg, 50.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{38}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 602.31; 측정치 602.3.

[2210] *단계 3*: (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-2-옥소-3-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)부탄산의 합성

[2211] 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-2-옥소-3-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)부타노에이트 (430.0 mg, 0.715 mmol) 및 $Pd(OH)_2/C$ (230.0 mg, 1.638 mmol)의 현탁액은 THF (5 mL)내이었고 3 시간 동안 수소 (1 atm)의 대기 및 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고 필터 케이크는 MeOH (2 x 50 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 미정제 최종 생성물 (16 mg, 미정제)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{31}H_{33}N_3O_4$에 대한 계산치: 510.24; 측정치 510.1.

[2212] **중간체 A-64. 칼륨 (*S*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성**

[2213] 

[2214] *단계 1*: 벤질 이소프로필-*L*-세리네이트 합성

[2215] DCM (60.0 mL)내 벤질 *L*-세리네이트 (3.65 g, 18.69 mmol), KOAc (1.83 g, 18.69 mmol), 및 아세톤 (2.5 mL, 33.66 mmol)의 용액에 $NaBH(AcO)_3$ (4.76 g, 22.436 mmol)이 부문으로 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 반응은 실온에 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 DCM (3 x 80 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (67% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.7 g, 60.9% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{19}NO_3$에 대한 계산치: 238.14; 측정치 238.2.

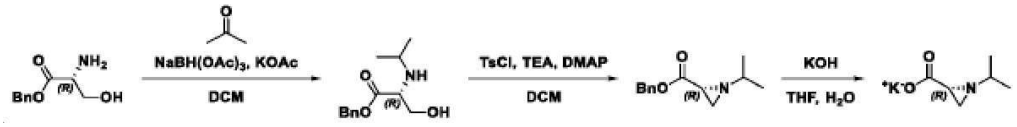
[2216] *단계 2*: 벤질 (*S*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2217] DCM (50.0 mL)내 벤질 이소프로필-*L*-세리네이트 (2.70 g, 11.378 mmol), Et_3N (4.75 mL, 34.134 mmol) 및 DMAP (2.57 mg, 0.021 mmol)의 용액에 DCM내 TsCl (2.60 g, 13.65 mmol)의 용액이 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 40 ℃에 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (80 mL)로 희석되었고 그 다음 DCM (2 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.3 g, 93.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_2$에 대한 계산치: 220.13; 측정치 220.1.

[2218] *단계 3*: 칼륨 (*S*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2219] 벤질 (*S*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (800.0 mg, 3.65 mmol) 및 H_2O (6.0 mL) 및 THF (8.0 mL)의 용액에 H_2O (2.0 mL)내 KOH (245.62 mg, 4.378 mmol)의 용액이 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 H_2O (10 mL)로 희석되었고 수성 층은 MTBE (3 x 8 mL)로 세정되었다. 수성 층은 동결건조에 의해 건조되어 원하는 생성물 (400 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_{11}NO_2$에 대한 계산치: 130.09; 측정치 130.0.

[2220] **중간체 A-65. 칼륨 (*R*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성**

[2221] 

[2222] *단계 1*: 벤질 이소프로필-*D*-세리네이트 합성

[2223] DCM (40.0 mL)내 벤질 *D*-세리네이트 (2.10 g, 10.757 mmol), KOAc (1.06 g, 10.757 mmol), 및 아세톤 (1.2 mL, 16.136 mmol)의 용액에 $NaBH(AcO)_3$ (2.96 g, 13.984 mmol)의 용액이 부문으로 0 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 반응은 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었고 혼합물은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (67% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.7 g, 66.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{19}NO_3$에 대한 계산치: 238.14; 측정치 238.0.

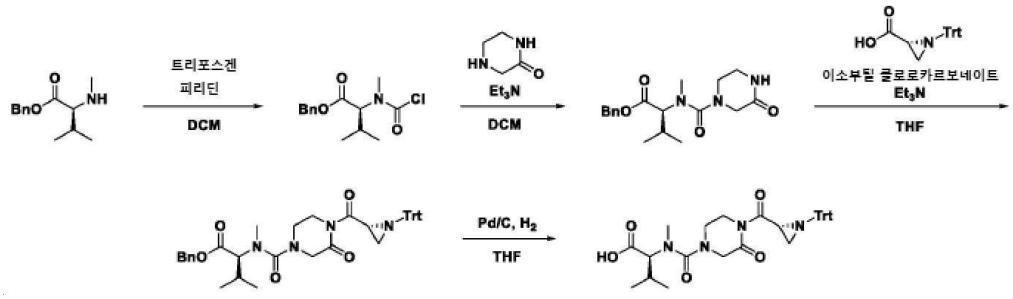
[2224] *단계 2*: 벤질 (*R*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2225] DCM (30.0 mL)내 벤질 이소프로필-*D*-세리네이트 (1.75 g, 7.375 mmol), Et_3N (2.58 mL, 18.437 mmol) 및 DMAP (90.09 mg, 0.737 mmol)의 용액에 DCM내 TsCl (1.69 g, 8.850 mmol)의 용액이 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반된 다음 40 ℃에 4 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 H_2O (80 mL)로 희석되었고 그 다음 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.4 g, 86.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_2$에 대한 계산치: 220.13; 측정치 219.9.

[2226] *단계 3*: 칼륨 (*R*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2227] H_2O (3.0 mL) 및 THF (5.0 mL)내 벤질 (*R*)-1-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (600.0 mg, 2.736 mmol)의 용액에 H_2O (2.0 mL)내 KOH (184.22 mg, 3.283 mmol)의 용액이 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 H_2O (10 mL)로 희석되었고 수성 층은 MTBE (3 x 8 mL)로 세정되었다. 수성 층은 그 다음 동결건조에 의해 건조되어 원하는 생성물 (260 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_6H_{11}NO_2$에 대한 계산치: 130.09; 측정치 130.1.

[2228] **중간체 A-66. *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[2229] 

[2230] *단계 1*: 벤질 *N*-(클로로카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[2231] DCM (20.0 mL)내 벤질 메틸-*L*-발리네이트 (2.0 g, 9.038 mmol)의 용액에 DCM (20.0 mL)내 트리포스겐 (800 mg, 2.711 mmol) 및 피리딘 (2.14 g, 27.113 mmol)의 용액이 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반된 다음 EtOAc로 희석되었다. 용액은 30 분 동안 실온에 교반되었고 그 다음 여과되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용된 미정제 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{18}ClNO_3$에 대한 계산치: 284.11; 측정치 283.1.

[2232] *단계 2*: 벤질 *N*-메틸-*N*-(3-옥소피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2233] DCM (5.0 mL)내 피페라진-2-온 (100.0 mg, 0.999 mmol) 및 Et_3N (0.487 mL, 3.496 mmol)의 용액에 DCM (5 mL)내 벤질 *N*-(클로로카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (311.75 mg, 1.099 mmol)의 용액이 0 ℃에 적가되었다. 생성된 혼합물은 4 시간 동안 실온에 교반되었다. 혼합물은 그 다음 H_2O (5 mL)로 희석되었고, 수성 층은 DCM (3 x 5 mL)으로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (100% EtOAc)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (200 mg, 57.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{18}H_{25}N_3O_4$에 대한 계산치: 348.19; 측정치 348.1.

[2234] *단계 3*: 벤질 *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

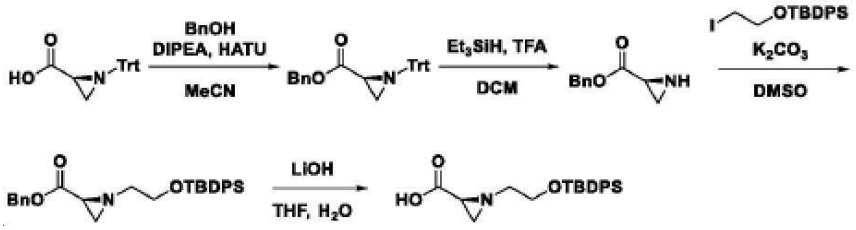
[2235] THF내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (711.11 mg, 2.159 mmol)의 용액에 Et_3N (0.40 mL, 2.878 mmol) 및 이소부틸 클로로카르보네이트 (255.53 mg, 1.871 mmol)가 0 ℃에 질소 대기 하에서 적가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 벤질 *N*-메틸-*N*-(3-옥소피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (500.0 mg, 1.439 mmol)가 실온에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 70 ℃로 가온되었고 밤새 교반되었다. 반응은 그 다음 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (EtOAc/50% 석유 에테르)에 의해 정제되어 원

하는 생성물 (200 mg, 21.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{40}H_{42}N_4O_5$에 대한 계산치: 659.32; 측정치 677.4.

[2236] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2237] THF (3 mL)내 벤질 *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (140.0 mg, 0.212 mmol) 및 Pd/C (50.0 mg)의 현탁액은 2 시간 동안 수소 대기 (1 atm) 하에서 교반되었다. 혼합물은 그 다음 여과되었고 필터 케이크는 MeOH (3 x 15 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (100 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{33}H_{36}N_4O_5$에 대한 계산치: 567.26; 측정치 567.1.

[2238] **중간체 A-67. (*S*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2239] 

[2240] *단계 1*: 벤질 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2241] MeCN (10.0 mL)내 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (500.0 mg, 1.518 mmol), 벤질 알코올 (246.2 mg, 2.277 mmol) 및 DIPEA (0.793 mL, 4.554 mmol)의 용액에 HATU (1.73 mg, 4.554 mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 미정제 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (300 mg, 47.1% 수율)을 회백색 슬리드로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{29}H_{25}NO_2$에 대한 계산치: 442.18; 측정치 442.3.

[2242] *단계 2*:벤질 (*S*)-아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2243] 0 ℃에 DCM (5.0 mL)내 벤질 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실레이트 (300.0 mg, 0.715 mmol)의 용액에 TFA (326.2 mg, 2.860 mmol) 및 Et_3SiH (332.6 mg, 2.860 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (130 mg, 82.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{10}H_{11}NO_2$에 대한 계산치: 178.09; 측정치 178.2.

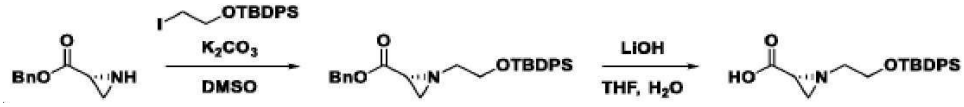
[2244] *단계 3*: 벤질 (*S*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2245] DMSO (10.0 mL)내 벤질 (*S*)-아지리딘-2-카르복실레이트 (400.0 mg, 2.257 mmol) 및 *tert*-부틸(2-요오도에톡시)디페닐실란 (1.85 g, 4.52 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (935.9 mg, 6.772 mmol)이 실온에 첨가되었다. 혼합물은 60 ℃에 5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 H_2O (30.0 mL)로 희석되었고 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 분취-TLC (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (200 mg, 15.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{28}H_{33}NO_3Si$에 대한 계산치: 460.23; 측정치 460.0.

[2246] *단계 4*: 리튬 (*S*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2247] MeOH (2.0 mL)내 벤질 (*S*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.435 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (36.5 mg, 0.870 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (200 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{21}H_{27}NO_3Si$에 대한 계산치: 370.18; 측정치 370.1.

[2248] **중간체 A-68. (*R*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2249] 

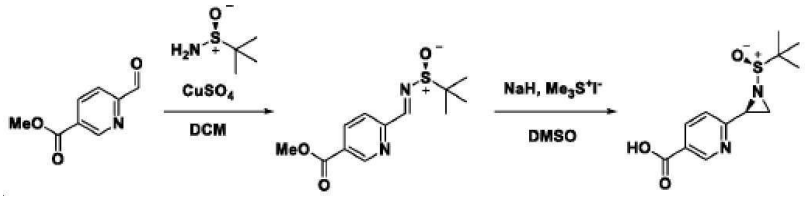
[2250] *단계 1*: 메틸 벤질 (*R*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2251] DMSO (8.0 mL)내 벤질 (*R*)-아지리딘-2-카르복실레이트 (600.0 mg, 3.386 mmol) 및 K_2CO_3 (1.87 g, 13.544 mmol)의 용액에 *tert*-부틸(2-요오도에톡시)디페닐실란 (1.39 g, 3.386 mmol)이 부문으로 실온에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 80 ℃에 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (60→90% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (150 mg, 9.6% 수율)을 무색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{28}H_{33}NO_3Si$에 대한 계산치: 482.21; 측정치 482.3.

[2252] *단계 2*: (*R*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2253] 0 ℃에 H_2O (2.0 mL) 및 THF (3.0 mL)내 메틸 벤질 (*R*)-1-(2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (180.0 mg, 0.392 mmol)의 용액에 H_2O (1.0 mL)내 LiOH·H_2O (32.87 mg, 0.392 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 H_2O (6.0 mL)로 희석되었고 수성 층은 MTBE (3 x 4 mL)로 세정되었다. 수성 층은 동결 건조에 의해 건조되어 원하는 생성물 (140 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{21}H_{27}NO_3Si$에 대한 계산치: 370.18; 측정치 370.0.

[2254] **중간체 A-69. 6-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)니코틴산의 합성**

[2255] 

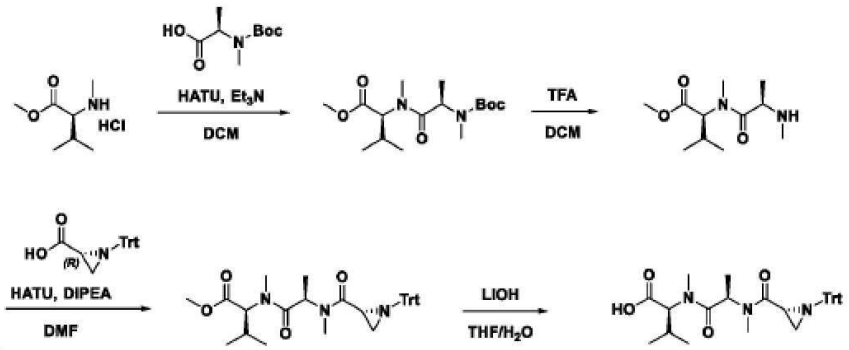
[2256] *단계 1*: 메틸 (*E*)-6-(((*tert*-부틸술피닐)이미노)메틸)니코티네이트의 합성

[2257] DCM (60 mL)내 메틸 6-포르밀니코티네이트 (2.0 g, 12.11 mmol) 및 2-메틸프로판-2-술핀아미드 (2.94 g, 24.26 mmol)의 혼합물에 $CuSO_4$ (5.80 g, 36.34 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 18 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 DCM (3 x 30 mL)으로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (66% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (2.581 g, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{16}N_2O_3S$에 대한 계산치: 269.10; 측정치 269.1.

[2258] *단계 2*: 6-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)니코틴산의 합성

[2259] 0 ℃에 DMSO (20 mL)내 NaH (60%, 179.76 mg, 7.491 mmol)의 현탁액에 $Me_3S^+I^-$ (1.53 g, 7.491 mmol)가 첨가되었고 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 DMSO (20 mL)내 메틸 (*E*)-6-(((*tert*-부틸술피닐)이미노)메틸)니코티네이트 (670.0 mg, 2.497 mmol)의 용액이 부문으로 첨가되었다. 혼합물은 실온에 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc로 희석되었다. 혼합물은 1 M HCl을 사용하여 pH 4로 산성화되었고 그 다음 수성 층은 EtOAc로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (10→15% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (313 mg, 45% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{16}N_2O_3S$에 대한 계산치: 269.10; 측정치 269.1.

[2260] **중간체 A-70. *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-*D*-알라닐)-*L*-발린의 합성**

[2261] 

[2262] *단계 1*: 메틸 *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸-*D*-알라닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[2263] 0 ℃에 DCM (20.0 mL)내 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (1.0 g, 5.51 mmol) 및 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸-*D*-알라닌 (1.34 g, 6.59 mmo)의 용액에 Et_3N (2.3 mL, 16.51 mmol) 및 HATU (2.72 g, 7.16 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 DCM (20 mL)으로 희석되었고 포화 수성 NH_4Cl (2 x 40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.5 g, 82.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{16}H_{30}N_2O_5$에 대한 계산치: 331.23; 측정치 331.1.

[2264] *단계 2*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸-*D*-알라닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2265] 0 ℃에 DCM (9.0 mL)내 메틸 *N*-(*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*N*-메틸-*D*-알라닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.50 g, 4.54 mmol)의 용액에 TFA (4.5 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{22}N_2O_3$에 대한 계산치: 231.17; 측정치 231.2.

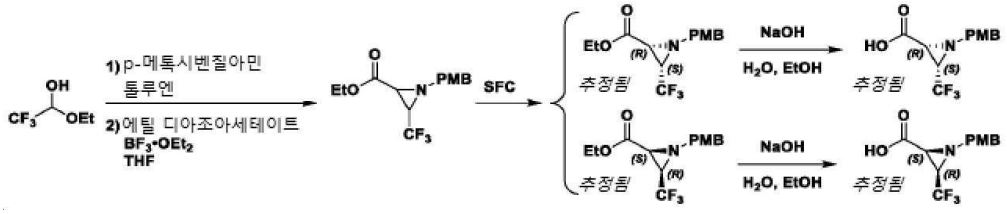
[2266] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-*D*-알라닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2267] 0 ℃에 DMF (20.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸-*D*-알라닐)-*L*-발리네이트 (900.0 mg, 3.91 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.544 g, 4.689 mmol)의 용액에 DIPEA (3.4 mL, 19.54 mmol) 및 HATU (2.228 g, 5.86 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (50 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.2g, 56.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{33}H_{39}N_3O_4$에 대한 계산치: 542.30; 측정치 542.3.

[2268] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-*D*-알라닐)-*L*-발린의 합성

[2269] 0 ℃에 THF (2.0 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-*D*-알라닐)-*L*-발리네이트 (200.0 mg, 0.369 mmol)의 용액에 H_2O (1.85 mL)내 $LiOH \cdot H_2O$ (77 mg, 1.84 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 혼합물은 1 M HCl을 사용하여 pH 9로 조정되었고 그 다음 수성 NH_4Cl을 사용하여 pH 7로 조정되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (200mg, 미정제를 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{32}H_{37}N_3O_4$에 대한 계산치: 528.29; 측정치 528.3.

[2270] **중간체 A-71 및 A-72. (2*R*,3*S*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산 및 (2*S*,3*R*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2271]

[2272] *단계 1*: 에틸 1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2273] 톨루엔 (46 mL)내 1-에톡시-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올 (2.17 mL, 18.37 mmol) 및 *p*-메톡시벤질아민 (1.89 mL, 14.58 mmol)의 용액은 딘-스탁 조건 하에서 16 시간 동안 환류되었다. 반응은 감압 하에서 농축되었고 생성된 잔류물은 THF (80 mL)에서 용해되었고 -78 ℃로 냉각되었다. $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.360 mL, 2.92 mmol)는 용액에 첨가되었고, 이어서 에틸 디아조아세테이트 (1.83 mL, 17.50 mmol)가 적가되었다. 반응은 4 시간 동안 실온에 교반되었다. 반응 혼합물은 수성 포화 $NaHCO_3$ (5 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었고, 생성된 용액은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 H_2O (20 mL) 및 염수 (10 mL)로 세정되었다. 유기 상은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1→10% EtOAc/석유에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2 g, 45.2 수율)을 제공하였다.

[2274] *단계 2*: 에틸 (2*R*,3*S*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 및 에틸 (2*S*,3*R*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2275] 에틸 1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (1 g)는 SFC 분리 (컬럼: REGIS(*S,S*)WHELK-O1(250 mm * 25 mm, 10 um); 이동상: [Neu- IPA]; B%: 13% - 13%, min)에 의해 정제되어 에틸 (2*R*,3*S*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (530 mg) 및 에틸 (2*S*,3*R*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (470 mg)을 제공하였다.

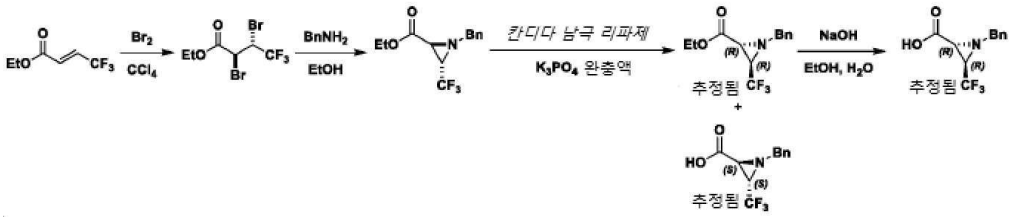
[2276] *단계 3*: (2*R*,3*S*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2277] EtOH (4 mL) 및 H_2O (6 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (430 mg, 1.42 mmol)의 용액에 NaOH (113.42 mg, 2.84 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 pH = 1 - 2까지 수성 HCl (2M)로 산성화되었다. 반응 혼합물은 H_2O (3 mL)에 부어졌고 수성상은 EtOAc (3 x 3 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 상은 염수 (5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (350 mg, 89.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{11}FNO_3$:274.08에 대한 계산치; 측정치 274.1

[2278] *단계 4*: (2*S*,3*R*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2279] H_2O (2 mL) 및 EtOH (4 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-1-(4-메톡시벤질)-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (370 mg, 1.22 mmol)의 용액에 NaOH (97.59 mg, 2.44 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 수성 HCl (2 M)의 첨가로 pH = 1 - 2이 되었다. 반응 혼합물은 H_2O (3 mL)에 부어졌고 수성상은 EtOAc (3 x 3 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 상은 염수 (5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (300 mg, 89.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{11}FNO_3$에 대한 계산치:234.08; 측정치 234.2

[2280] **중간체 A-73 및 A-74. (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산 및 (2*R*,3*R*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2281]

[2282] *단계 1*: 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디브로모-4,4,4-트리플루오로부타노에이트의 합성

[2283] CCl_4 (90 mL)내 에틸 (*E*)-4,4,4-트리플루오로부트-2-에노에이트 (5 g, 29.74 mmol, 4.42 mL)의 용액에 Br_2 (1.69 mL, 32.72 mmol)가 첨가되었고 용액은 75 ℃에 5 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (10.72 g, 미정제)을 제공하였다.

[2284] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2285] EtOH (30 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-2,3-디브로모-4,4,4-트리플루오로부타노에이트 (10.72 g, 32.69 mmol)의 용액에 EtOH (120 mL)내 $BnNH_2$ (12.47 mL, 114.42 mmol)의 용액이 -5 ℃에 N_2 하에서 느리게 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 15 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 EtOAc (120 mL)가 잔류물에 첨가되었다. 침전물은 여과 제거되었고 여과물은 수성 HCl (3%, 180 mL) 및 H_2O (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (6.02 g,67.4% 수율)을 제공하였다.

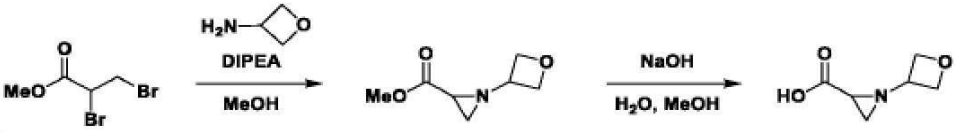
[2286] *단계 3*: 에틸 (2*R*,3*R*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 및 (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2287] 에틸 (2*R*,3*R*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 및 (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산은 *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 2361에 기반된 Enzyme Screening Platform에서 합성되었다.

[2288] *단계 5*: (2*R*,3*R*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2289] EtOH (5 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-1-벤질-3-(트리플루오로메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (200 mg, 731.93 μmol)의 용액에 NaOH (2 M, 548.95 μL)가 첨가되었고 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되어 EtOH를 제거하였다. 그 다음 혼합물에 HCl (1 M)이 첨가되어 pH를 1로 조정하였고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (138 mg, 76.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{10}F_3NO_2$에 대한 계산치: 246.07; 측정치 245.9.

[2290] **중간체 A-75. 1-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2291] 

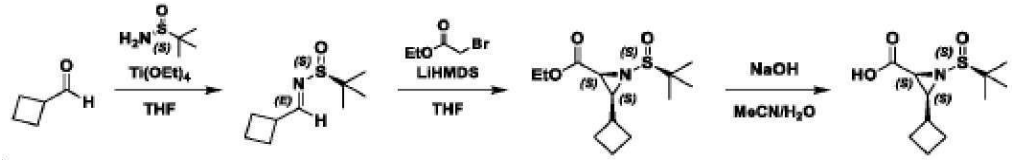
[2292] *단계 1*: 메틸 1-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2293] MeOH (15 mL)내 메틸 2,3-디브로모프로파노에이트 (515.46 μL, 4.07 mmol)의 용액에 DIPEA (3.54 mL, 20.33 mmol)가 첨가되었다. 첨가 후, 혼합물은 15 분 동안 교반되었고, 그 다음 옥세탄-3-아민 (297.25 mg, 4.07 mmol)이 적가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 12 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (20 mL)에 부어졌고, 수성 상은 DCM (2 x 25mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 상은 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (10%→30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (380 mg, 59.5% 수율)을 제공하였다.

[2294] *단계 2*: 1-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2295] EtOH (3 mL)내 메틸 1-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (280 mg, 1.78 mmol)의 용액에 NaOH (2 M, 1.34 mL)가 실온에 첨가되었고 생성된 혼합물은 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 HCl (1 M)의 첨가에 의해 pH 8로 조정되었고, 동결건조되어 원하는 생성물 (200 mg, 78.4% 수율)을 제공하였다.

[2296] **중간체 A-76. (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2297]

[2298] *단계 1*: (*S*,*E*)-*N*-(사이클로부틸메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 합성

[2299] THF (10 mL)내 사이클로부탄카르보알데하이드 (0.5 g, 5.94 mmol)의 용액에 (*S*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (792.48 mg, 6.54 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$ (2.47 mL, 11.89 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 75 ℃에 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 염수 (30 mL) 첨가에 의해 퀀칭되었고, 여과되어 고체를 제거하였다. 혼합물은 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (2%→10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (907.3 mg, 39.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{17}NOS$에 대한 계산치: 188.1; 측정치 188.3.

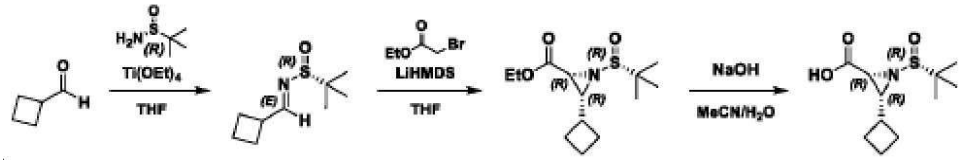
[2300] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2301] THF (9 mL)내 에틸 2-브로모아세테이트 (1.60 g, 9.61 mmol, 1.06 mL)의 용액에 LiHMDS (1 M, 9.61 mL)가 -78 ℃에 첨가되었고, 2 분 후, (*S*,*E*)-*N*-(사이클로부틸메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.9 g, 4.81 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 -78 ℃에 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 -78 ℃에 H_2O (25 mL) 첨가에 의해 퀀칭되었고 실온으로 가온되었고, 그 다음 혼합물은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였고, 실리카 겔 크로마토그래피 (10%→20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (426 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{23}NO_3S$에 대한 계산치: 274.14; 측정치 274.3.

[2302] *단계 3*: (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2303] MeCN (0.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL)내 (2*S*,3*S*)-1-((*S*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실레이트 (100 mg, 365.78 μmol)의 용액에 NaOH (21.95 mg, 548.67 μmol)가 0 ℃에 첨가되었고, 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 수성 10% 시트르산 (~10 mL) 첨가에 의해 pH 5로 조정되었고 그 다음 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (92.6 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{11}H_{19}NO_3S$에 대한 계산치: 246.11; 측정치 246.3.

[2304] **중간체 A-77. (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2305]

[2306] *단계 1*: (*R*,*E*)-*N*-(사이클로부틸메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드의 합성

[2307] THF (5 mL)내 사이클로부탄카르보알데하이드 (0.25 g, 2.97 mmol)의 용액에 (*R*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (396.24 mg, 3.27 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$ (1.36 g, 5.94 mmol, 1.23 mL)가 첨가되었다. 혼합물은 75 ℃에 3 시간 동안 2개 배치에서 교반되었다. 2개 배치는 조합되었고 반응 혼합물은 염수 (15 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 용액은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였고, 실리카 겔 크로마토그래피 (10%→20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (786.7 mg, 70.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{17}NOS$에 대한 계산치: 188.1; 측정치 188.3.

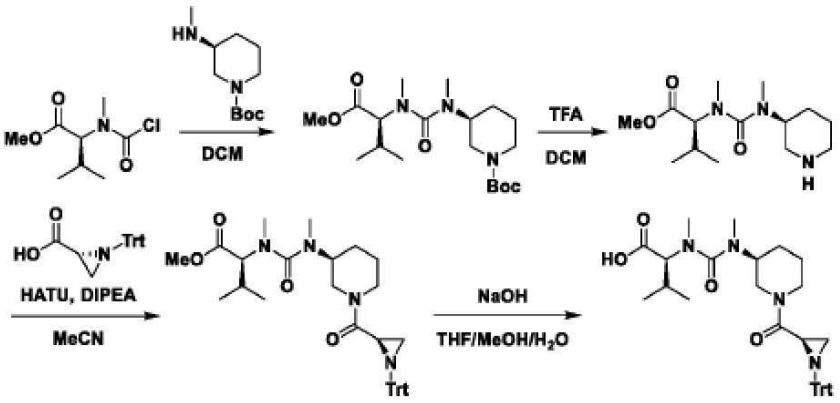
[2308] *단계 2*: 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2309] THF (2 mL)내 에틸 2-브로모아세테이트 (236.19 μL, 2.14 mmol)의 용액에 LiHMDS (1 M, 2.14 mL)가 -78 ℃에 첨가되었고, 30 분 후, (*R*,*E*)-*N*-(사이클로부틸메틸렌)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (0.2 g, 1.07 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 -40 ℃로 가온되었고 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 -40 ℃에 H_2O (18 mL) 첨가에 의해 퀀칭되었고 실온으로 가온되었다 혼합물은 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였고, 분취-TLC (20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (0.1 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{13}H_{23}NO_3S$에 대한 계산치: 274.14; 측정치 274.3.

[2310] *단계 3*: (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2311] 2개 배치에서, MeCN (0.25 mL) 및 H_2O (0.25 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로부틸아지리딘-2-카르복실레이트 (25 mg, 91.44 μmol) 용액에 NaOH (5.49 mg, 137.17 μmol)가 0 ℃에 첨가되었고, 혼합물은 실온으로 가온되었고 5 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 조합되었고, 수성 10% 시트르산 (10 mL)을 사용하여 pH를 5로 조정하고, 그 다음 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (53 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{11}H_{19}NO_3S$에 대한 계산치: 246.11; 측정치 246.2.

[2312] **중간체 A-78. *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발린의 합성**

[2313] 

[2314] *단계 1*: *tert*-부틸 (*S*)-3-(3-((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1,3-디메틸우레이도)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

[2315] DCM내 메틸 *N*-(클로로카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.94 g, 9.34 mmol)의 혼합물은 0 ℃에 DCM (18 mL)내 (*S*)-*tert*-부틸 3-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.80 g, 13.08 mmol)의 용액에 첨가되었다. 혼합물은 40 ℃에 3 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 포화된 수성 NH_4Cl (80 mL)에 첨가되었고, 수성 상은 DCM (3 x 40 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 상은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 실리카 겔 크로마토그래피 (30%→100% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.9 g, 55.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{19}H_{35}N_3O_5$에 대한 계산치: 386.26; 측정치 386.2.

[2316] *단계 2*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-피페리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네이트의 합성

[2317] DCM (10 mL)내 *tert*-부틸 (*S*)-3-(3-((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1,3-디메틸우레이도)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 2.59 mmol) 주기의 용액에 TFA (3.84 mL, 51.88 mmol)가 0 ℃에 첨가되었다. 반응은 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 0 ℃에 포화된 수성 Na_2CO_3 (100 mL)에 첨가되어 pH 9로 조정되었다. 수성 상은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 상들은 염수 (10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (710 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z:

[M + H] $C_{14}H_{27}N_3O_3$에 대한 계산치: 286.21; 측정치 286.1.

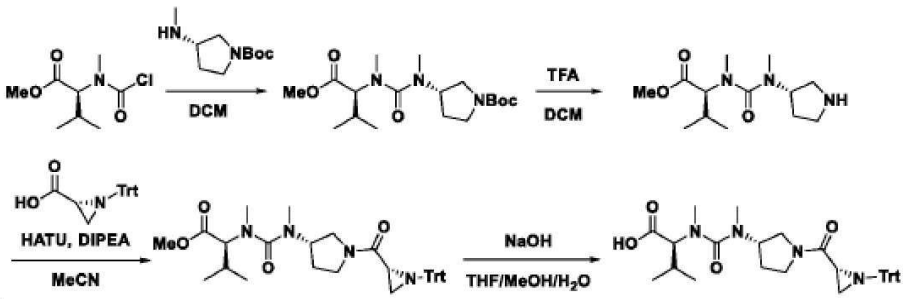
[2318] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네이트의 합성

[2319] 0 ℃에 MeCN (5 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.24 g, 2.63 mmol, 70% 순도)의 용액에 DIPEA (1.22 mL, 7.01 mmol) 및 HATU (1.33 g, 3.50 mmol) 이어서 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-피페리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네이트 (500 mg, 1.75 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 30 분 교반되었다. 혼합물은 포화된 수성 NH_4Cl (100 mL)에 첨가되었고 수성 상은 DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 상은 염수 (60 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50%→100% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (650 mg, 49.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{36}H_{44}N_4O_4$에 대한 계산치: 597.34; 측정치 597.3

[2320] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발린의 합성

[2321] NaOH (58.34 mg, 1.46 mmol)는 THF (4 mL), MeOH (1.3 mL), 및 H_2O (1.3 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네이트 (640 mg, 857.97 μmol)의 용액에 첨가되었다. 혼합물은 실온에 20 시간 동안 교반되었다. 반응 용액은 직접적으로 동결건조되어 원하는 생성물 (700 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{35}H_{42}N_4O_4$에 대한 계산치: 583.32; 측정치 583.4.

[2322] **중간체 A-79. *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발린의 합성**

[2323] 

[2324] *단계 1*: *tert*-부틸 (*S*)-3-(3-((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1,3-디메틸우레이도)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

[2325] DCM (10 mL)내 메틸 *N*-(클로로카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.14 g, 5.49 mmol)의 용액은 0 ℃에 DCM (10 mL)내 *tert*-부틸 (*S*)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.54 g, 7.69 mmol)의 용액에 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 포화 NH_4Cl (50 mL)에 첨가되었고, 수성 상은 DCM (3 x 30 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 상은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 실리카 겔 크로마토그래피 (30%→100% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.07 g, 52.5% 수율)을 제공하였다.

[2326] *단계 2*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-피롤리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네이트의 합성

[2327] 0 ℃에 DCM (11 mL)내 *tert*-부틸 (*S*)-3-(3-((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1,3-디메틸우레이도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.05 g, 2.83 mmol)의 용액에 TFA (4.19 mL, 56.53 mmol)가 첨가되었다. 반응은 그 다음 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 0 ℃에 포화 Na_2CO_3 (200 mL)에 적가되어 pH 9로 조정하였다. 수성 상은 DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고, 조합된 유기 상은 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (800 mg, 미정제)을 제공하였다.

[2328] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네이트의 합성

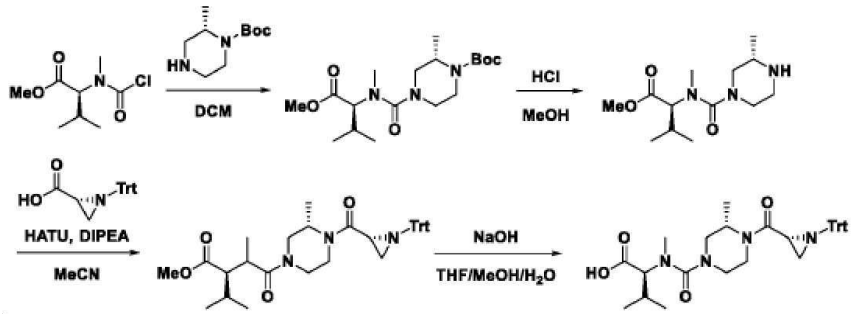
[2329] 0 ℃에 MeCN (4 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.04 g, 2.21 mmol)의 용액에 HATU (1.12 g, 2.95 mmol), 및 DIPEA (1.03 mL, 5.90 mmol) 이어서 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-피롤리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네

이트 (400 mg, 1.47 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온으로 가온되었고 0.5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 NH_4Cl 수성 (50 mL)에 부어졌고 DCM (3 x 20 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 상들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 실리카 겔 크로마토그래피 (50% →100% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (580 mg, 67.5% 수율)을 제공하였다.

[2330] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발린의 합성

[2331] THF (3.9 mL) 및 MeOH (1.3 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-(메틸((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-일)카르바모일)-*L*-발리네이트 (650 mg, 1.12 mmol)의 용액에 H_2O (1.3 mL)내 NaOH (89.23 mg, 2.23 mmol)의 용액이 첨가되었다. 혼합물은 실온에 16 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (10 mL)로 희석되었고 그 다음 직접적으로 동결건조되어 원하는 생성물 (700 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{34}H_{40}N_4O_4$에 대한 계산치: 569.30; 측정치, 569.4.

[2332] **중간체 A-80. *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[2333] 

[2334] *단계 1*: *tert*-부틸 (*S*)-4-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2335] 0 ℃에 DCM (30 mL)내 메틸 *tert*-부틸 (*S*)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3.31 g, 16.52 mmol)의 용액에 DCM (0.55 M, 30 mL)내 메틸 *N*-(클로로카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 용액이 첨가되었다. 혼합물은 실온에 30 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (30 mL)로 희석되었고 DCM (3 x 20 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 15 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (20%→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (5 g, 81.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{18}H_{33}N_3O_5$에 대한 계산치:372.2; 측정치 372.1.

[2336] *단계 2*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2337] *tert*-부틸 (*S*)-4-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 8.08 mmol)에 MeOH (30 mL)내 4M HCl의 용액이 첨가되었다. 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 포화된 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 8로 조정되었고, 그 다음 H_2O (50 mL)로 희석되었고 DCM (3 x 30 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (1.8 g, 82.1% 수율)을 제공하였다.

[2338] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

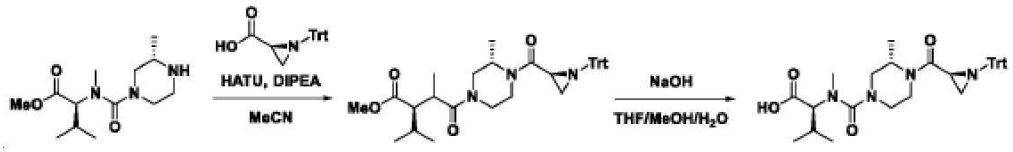
[2339] MeCN (10 mL)내 (2*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (971.10 mg, 2.95 mmol)의 용액에 HATU (1.35 g, 3.54 mmol), DIPEA (1.54 mL, 8.84 mmol) 및 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (0.8 g, 2.95 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 12 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O (20 mL)로 희석되었고 DCM (3 x 15 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 20 mL (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (30%→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (0.35 g, 20.4% 수율)을 제공하였다. LCMS

(ESI) m/z: [M + H] $C_{35}H_{42}N_4O_4$에 대한 계산치: 583.3; 측정치 583.2.

[2340] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2341] 0 ℃에 H_2O (1 mL), THF (1 mL), 및 MeOH (1 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (200 mg, 343.21 μmol)의 용액에 LiOH·H_2O (14.40 mg, 343.21 μmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 8 시간 동안 교반되었고 그 다음 직접적으로 동결건조되어 원하는 생성물 (390 mg, 98.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + Na] $C_{34}H_{40}N_4O_4$: 591.3에 대한 계산치; 측정치 591.2.

[2342] **중간체 A-81. *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[2343] 

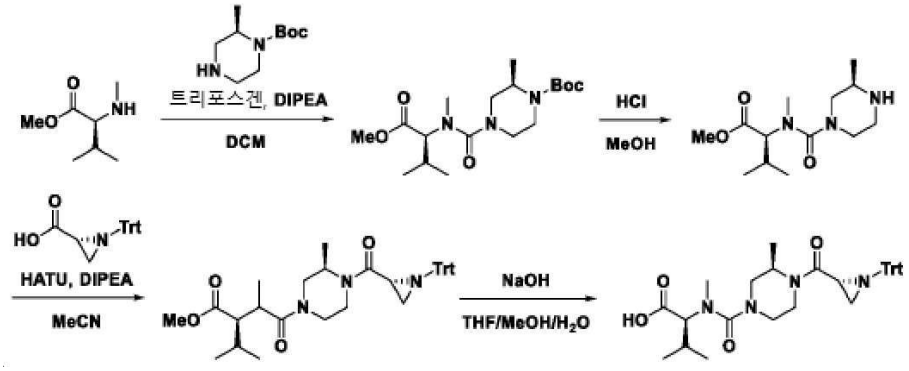
[2344] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2345] 0 ℃에 MeCN (5 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (500 mg, 1.84 mmol)의 용액에 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.30 g, 2.76 mmol, 70% 순도), HATU (1.05 g, 2.76 mmol) 및 DIPEA (962.85 μL, 5.53 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 툼 온도에 30 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O (10 mL)로 희석되었고 DCM (3 x 5 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 잔류물을 제공하였다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (20%→33% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (0.5 g, 46.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + Na] $C_{35}H_{42}O_4N_4$에 대한 계산치:605.2; 측정치 605.2

[2346] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2347] 0 ℃에 H_2O (2 mL), THF (2 mL), 및 MeOH (2 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*S*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (400 mg, 686.42 μmol)의 용액에 LiOH·H_2O (28.80 mg, 686.42 μmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 8 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 직접적으로 동결건조되어 그 다음 원하는 생성물 (390 mg, 98.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + Na] $C_{34}H_{40}N_4O_4$에 대한 계산치: 591.3; 측정치 591.2.

[2348] **중간체 A-82. *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[2349] 

[2350] *단계 1*: *tert*-부틸 (*R*)-4-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2351] 0 ℃에 DCM (60 mL)내 메틸 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (3 g, 16.51 mmol) 및 DIPEA (17.26 mL, 99.09 mmol)의 혼합물에 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (2.45 g, 8.26 mmol)가 1 부문으로 첨가되었다. 혼

합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었고, 그 다음 *tert*-부틸 (*R*)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3.31 g, 16.51 mmol)가 혼합물에 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 용액의 pH는 포화 $NaHCO_3$을 사용하여 8로 조정되었다. 잔류물은 H_2O (20 mL)에 부어졌고 5 분 동안 교반되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 상은 포화 $NaHCO_3$ (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (1%→10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3.1 g, 50.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{18}H_{33}N_3O_5$: 372.3에 대한 계산치; 측정치 372.2.

[2352] *단계 2*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2353] *tert*-부틸 (*R*)-4-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.5 g, 6.73 mmol)의 혼합물에 MeOH (25 mL)내 4M HCl이 0 ℃에 첨가되었다. 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (2 g, 96.5% 수율)을 제공하였다.

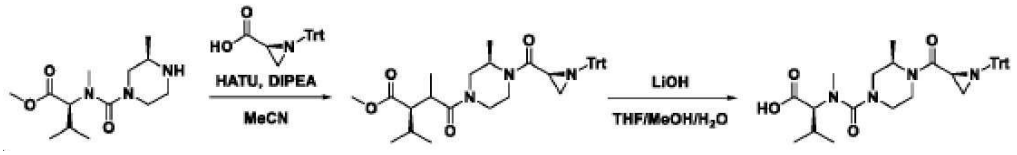
[2354] *단계 3*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2355] MeCN (1 mL)내 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.03 g, 3.12 mmol) 및 HATU (1.11 g, 2.92 mmol)의 혼합물에 DIPEA (1.36 mL, 7.80 mmol) 이어서 메틸 *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (600 mg, 1.95 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (1%→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (450 mg, 39.62% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{35}H_{42}N_4O_4$에 대한 계산치: 583.3; 측정치 583.2.

[2356] *단계 4*: *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2357] H_2O (1 mL), MeOH (1 mL), 및 THF (3 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (450 mg, 772.23 μmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (48.60 mg, 1.16 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 10 시간 동안 교반되었고 그 다음 동결건조되어 원하는 생성물 (410 mg, 92.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + Na] $C_{34}H_{40}N_4O_4$에 대한 계산치: 591.3; 측정치 591.3.

[2358] **중간체 A-83. *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[2359] 

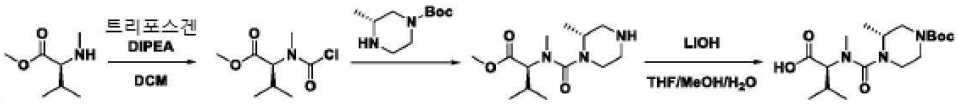
[2360] *단계 1*: 메틸 *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2361] MeCN (1 mL)내 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (1.03 g, 3.12 mmol) 및 HATU (1.11 g, 2.92 mmol)의 혼합물에 DIPEA (1.36 mL, 7.80 mmol) 이어서 메틸 *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (600 mg, 1.95 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (0%→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (430 mg, 37.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + H] $C_{35}H_{42}N_4O_4$에 대한 계산치: 583.3; 측정치 583.2

[2362] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2363] H_2O (1 mL), MeOH (1 mL), 및 THF (3 mL)내 메틸 *N*-메틸-*N*-((*R*)-3-메틸-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (430 mg, 737.91 μmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (46.44 mg, 1.11 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 10 시간 동안 교반되었고 그 다음 동결건조되어 원하는 생성물 (370 mg, 87.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: [M + Na] $C_{34}H_{40}N_4O_4$에 대한 계산치: 591.3; 측정치 591.3.

[2364] **중간체 A-84. *N*-((*R*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-메틸피페라진-1-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성**

[2365] 

[2366] *단계 1*: 메틸 *N*-(클로로카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[2367] 0 ℃에 DCM (20 mL)내 메틸 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (1.8 g, 9.91 mmol)의 용액에 DIPEA (5.18 mL, 29.73 mmol) 이어서 비스(트리클로로메틸) 카르보네이트 (1.47 g, 4.95 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 20 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 워크업 없이 직접적으로 다음 단계에 사용하였다.

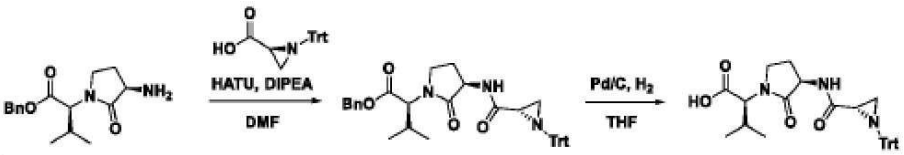
[2368] *단계 2*: *tert*-부틸 (*R*)-4-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2369] DCM (10 mL)내 메틸 *N*-(클로로카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.03 g, 4.96 mmol)의 용액은 0 ℃에 DCM (1 mL)내 *tert*-부틸 (3*R*)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (993.41 mg, 4.96 mmol)의 용액에 첨가되었다. 혼합물은 그 다음 0 ℃에 15 분 동안 교반되었다. 혼합물은 수성 NH_4Cl (10 mL)에 첨가되었고 용액은 그 다음 DCM (3 x 10 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 상은 염수 (2 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (0%→50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (750 mg, 36.2% 수율)을 제공하였다.

[2370] *단계 3*: *N*-((*R*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-메틸피페라진-1-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[2371] 0 ℃에 THF (0.5 mL) 및 H_2O (0.5 mL)내 *tert*-부틸 (*R*)-4-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (700 mg, 1.88 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (237.23 mg, 5.65 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물의 pH는 1 N HCl을 사용하여 6 - 7로 조정되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (600 mg, 85.5% 수율)을 제공하였다.

[2372] **중간체 A-85. (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-2-옥소-3-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)부탄산의 합성**

[2373] 

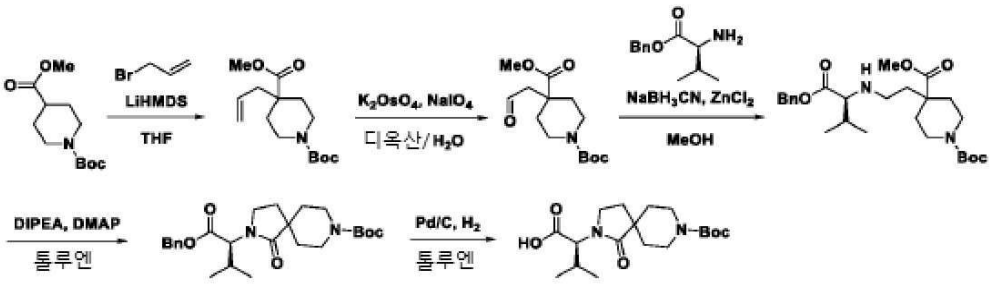
[2374] *단계 1*: 벤질 (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-2-옥소-3-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)부타노에이트의 합성

[2375] 0 ℃에 DMF (5 mL)내 벤질 (2*S*)-2-[(3*R*)-3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-3-메틸부타노에이트 (420.0 mg, 1.446 mmol), DIPEA (934.73 mg, 7.232 mmol) 및 (2*S*)-1-(트리페닐메틸)아지리딘-2-카르복실산 (619.40 mg, 1.880 mmol)의 혼합물에 HATU (659.99 mg, 1.736 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (480 mg, 55.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H]$^-$ $C_{38}H_{38}N_3O_4$에 대한 계산치: 600.29; 측정치 600.3

[2376] *단계 2*: (*S*)-3-메틸-2-((*R*)-2-옥소-3-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미도)피롤리딘-1-일)부탄산의 합성

[2377] 실온에 THF (5 mL)내 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-[(3*R*)-2-옥소-3-[(2*S*)-1-(트리페닐메틸)아지리딘-2-아미도]피롤리딘-1-일]부타노에이트 (450.0 mg, 0.748 mmol) 및 Pd/C (200 mg)의 현탁액은 3 시간 동안 수소 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 그 다음 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (400 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{31}H_{32}N_3O_4$에 대한 계산치: 510.24; 측정치 510.2.

[2378] **중간체 A-86. (*S*)-2-(8-(*tert*-부톡시카르보닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)-3-메틸부탄산의 합성**

[2379] 

[2380] *단계 1*: 1-(*tert*-부틸) 4-메틸 4-알릴피페리딘-1,4-디카르복실레이트의 합성

[2381] -78 ℃에 THF (50 mL)내 1-*tert*-부틸 4-메틸 피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (5.0 g, 20.551 mmol)의 용액에 LiHMDS (27 mL, 26.714 mmol, THF내 1M) 이어서 알릴 브로마이드 (3.23 g, 26.716 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 반응은 포화 수성 NH_4Cl (수성)로 퀀칭되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (4.5 g, 73.4% 수율)을 제공하였다.

[2382] *단계 2*: 1-(*tert*-부틸) 4-메틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1,4-디카르복실레이트의 합성

[2383] 0 ℃에 1,4-디옥산 (5 mL) 및 H_2O (5mL)내 1-*tert*-부틸 4-메틸 4-(프로프-2-엔-1-일)피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (1.0 g, 3.529 mmol) 및 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (1.3 g, 3.529 mmol)의 용액에 $NaIO_4$ (1.51 g, 7.058 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 5 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용되어 원하는 생성물 (800 mg, 75.% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{14}H_{23}NO_5$에 대한 계산치: 284.16; 측정치 284.0.

[2384] *단계 3*: 1-(*tert*-부틸) 4-메틸 (*S*)-4-(2-((1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)피페리딘-1,4-디카르복실레이트의 합성

[2385] 0 ℃에 MeOH (40 mL)내 1-*tert*-부틸 4-메틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (4.0 g, 14.018 mmol) 및 벤질 (2*S*)-2-아미노-3-메틸부타노에이트 (3.49 g, 16.822 mmol)의 용액에 $ZnCl_2$ (2.10 g, 15.420 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (1.76 g, 28.037 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 2 시간 동안 교반되었다. 반응은 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{26}H_{40}N_2O_6$에 대한 계산치: 477.29; 측정치 477.3.

[2386] *단계 4*: *tert*-부틸 (*S*)-2-(1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 합성

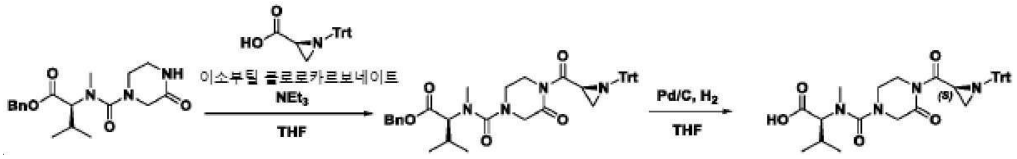
[2387] 톨루엔내 1-*tert*-부틸 4-메틸 4-(프로프-2-엔-1-일)피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (2.20 g, 4.616 mmol) 및 DIPEA (5.97 g, 46.159 mmol)의 용액에 DMAP (0.56 g, 4.616 mmol)가 부문으로 120 ℃에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 120 ℃에 교반되었다. 반응은 실온으로 냉각되었고 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.5 g, 50.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{25}H_{36}N_2O_5$에 대한 계산치: 445.26; 측정치 445.3.

[2388] *단계 5*: (*S*)-2-(8-(*tert*-부톡시카르보닐)-1-옥소-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-일)-3-메틸부탄산의 합성

[2389] 실온에 톨루엔 (25 mL)내 *tert*-부틸 2-[(2*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일]-1-옥소-2,8-디아자스피로

[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (2.40 g, 5.398 mmol)의 용액에 Pd/C (2.40 g, 22.552 mmol)가 첨가되었다. 생성된 현탁액은 밤새 실온에 H_2 대기 하에서 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었고, 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 50 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (2.2 g, 72.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{18}H_{30}N_2O_5$에 대한 계산치: 353.22; 측정치 353.2.

[2390] **중간체 A-87. *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성**

[2391] 

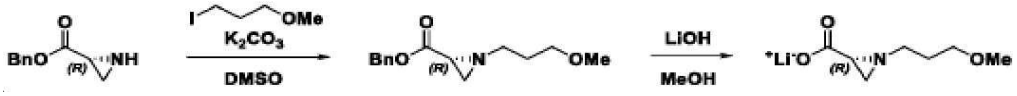
[2392] *단계 1*: 벤질 *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트의 합성

[2393] 0 ℃에 THF (10 mL)내 (2*S*)-1-(트리페닐메틸)아지리딘-2-카르복실산 (2.13 g, 6.466 mmol)의 용액에 Et_3N (0.87 g, 8.598 mmol) 및 이소부틸 클로로카르보네이트 (1.44 g, 10.54 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 벤질 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸(3-옥소피페라진-1-카르보닐)아미노]부타노에이트 (1.50 g, 4.318 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 70 ℃에 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (900 mg, 31.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{40}H_{42}N_4O_5$에 대한 계산치: 657.32; 측정치 657.1.

[2394] *단계 2*: *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발린의 합성

[2395] THF (5 mL)내 벤질 *N*-메틸-*N*-(3-옥소-4-((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*L*-발리네이트 (500 mg) 및 Pd/C (50 mg)의 용액은 2 시간 동안 실온에 수소 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (3 x 30 mL)로 세정되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (460 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M - H] $C_{33}H_{36}N_4O_5$에 대한 계산치: 567.27; 측정치 567.1.

[2396] **중간체 A-88. 리튬 (*R*)-1-(3-메톡시프로필)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성**

[2397] 

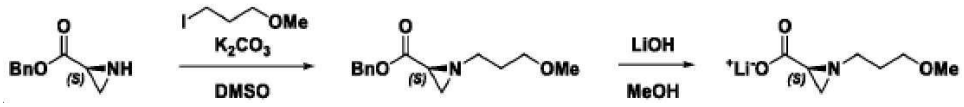
[2398] *단계 1*: 벤질 (*R*)-1-(3-메톡시프로필)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2399] 60 ℃에 DMSO (4 mL)내 벤질 (*R*)-아지리딘-2-카르복실레이트 (350.0 mg, 1.975 mmol) 및 K_2CO_3 (545.95 mg, 3.950 mmol)의 혼합물에 1-요오도-3-메톡시프로판 (790.13 mg, 3.950 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고, 염수 (50 mL)로 희석되었고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 역상 크로마토그래피 (30%→38% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (170 mg, 31.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{19}NO_3$에 대한 계산치: 250.14; 측정치 250.2.

[2400] *단계 2*: 리튬 (*R*)-1-(3-메톡시프로필)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2401] MeOH (2 mL)내 벤질 (*R*)-1-(3-메톡시프로필)아지리딘-2-카르복실레이트 (170 mg, 0.682 mmol) 및 LiOH (57.23 mg, 1.364 mmol)의 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (200 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{13}NO_3$에 대한 계산치: 160.09; 측정치 160.3.

[2402] **중간체 A-89. 리튬 (S)-1-(3-메톡시프로필)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성**

[2403] 

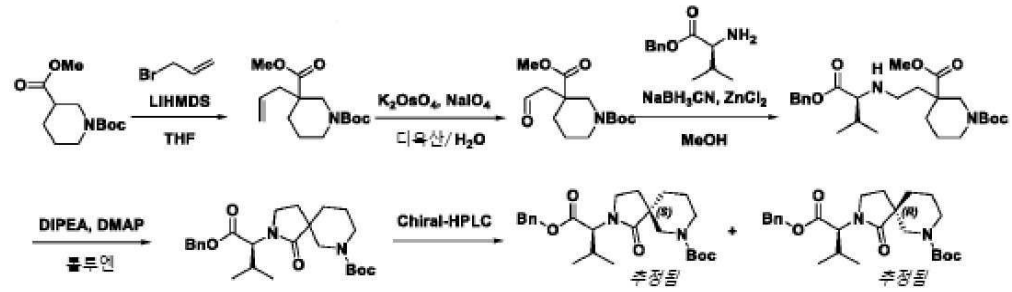
[2404] *단계 1*: 벤질 (*S*)-1-(3-메톡시프로필)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2405] 60 ℃에 DMSO (4 mL)내 벤질 (*S*)-아지리딘-2-카르복실레이트 (250 mg, 1.411 mmol) 및 K_2CO_3 (389.96 mg, 2.822 mmol)의 혼합물에 1-요오도-3-메톡시프로판 (564.38 mg, 2.822 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고, 염수 (50 mL)로 희석되었고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 역상 크로마토그래피 (25%→40% H_2O/MeCN)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (234 mg, 63.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{19}NO_3$에 대한 계산치: 250.14; 측정치 250.2.

[2406] *단계 2*: 리튬 (*S*)-1-(3-메톡시프로필)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2407] MeOH (3 mL)내 벤질 (*S*)-1-(3-메톡시프로필) 아지리딘-2-카르복실레이트 (230 mg, 0.923 mmol) 및 LiOH·H_2O (77.43 mg, 1.845 mmol)의 혼합물은 1 시간 동안 0 ℃에 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (320 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_7H_{13}NO_3$에 대한 계산치: 160.09; 측정치 160.1.

[2408] **중간체 A-90. *tert*-부틸 (*S*)-2-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (*R*)-2-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트의 합성**

[2409] 

[2410] *단계 1*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴피페리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2411] -78 ℃에 THF (100 mL)내 1-*tert*-부틸 3-메틸 피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (10.0 g, 41.101 mmol) 및 LiHMDS (82 mL, 82.202 mmol, THF내 1M)의 용액에 알릴 브로마이드 (9.94 g, 82.202 mmol)가 첨가되었다. 반응은 실온으로 가온되었고 밤새 교반되었다. 용액은 그 다음 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었고 EtOAc (500 mL)로 희석되었다. 유기 층은 염수 (3 x 150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 생성물 (9.9 g, 85% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{25}NO_4$에 대한 계산치: 284.18; 측정치 284.0.

[2412] *단계 2*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)피페리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2413] 0 ℃에 디옥산 (180 mL) 및 H_2O (180 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴피페리딘-1,3-디카르복실레이트1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (9.1 g, 32.114 mmol) 및 2,6-루티딘 (6.88 g, 64.227 mmol)의 용액에 K_2Os0_4·$2H_2O$ (591.61 mg, 1.606 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 15 분 동안 실온에 교반되었고 그 다음 0 ℃에 냉각되었고 $NaIO_4$ (27.47 g, 128.455 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었다. 그리고 티이 반응은 그 다음 0 ℃에 포화 수성 $Na_2S_2O_3$으로 퀀칭되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출되었고, 티이 조합된 유기 층들은 1M HCl (2 x 200 mL), 염수 (2 x 200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (7.5 g,

81.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{14}H_{23}NO_5$에 대한 계산치: 286.16; 측정치 286.1.

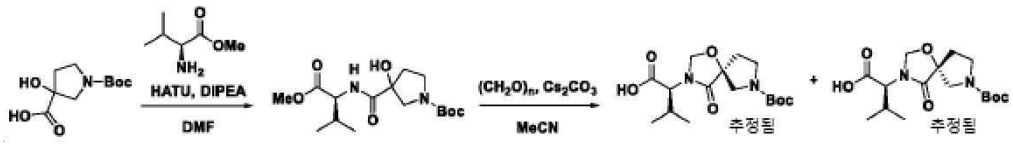
[2414] *단계 3*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-(((*R*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)피페리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2415] 0 ℃에 MeOH (90 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (9.0 g, 31.541 mmol) 및 벤질 (2*S*)-2-아미노-3-메틸부타노에이트 (7.19 g, 34.695 mmol)의 용액에 $ZnCl_2$ (4.73g, 34.695 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (3.96g, 63.083 mmol)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었다. 원하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었고, 감압 하에서 농축되었고 EtOAc (1200 mL)로 추출되었다. 유기 층은 염수 (3 x 150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 원하는 생성물 (9.9 g, 65.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{26}H_{40}N_2O_6$에 대한 계산치: 477.29; 측정치 477.2.

[2416] *단계 4*: *tert*-부틸 (*S*)-2-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (*R*)-2-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트의 합성

[2417] 톨루엔 (100 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-(((*R*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)에틸)피페리딘-1,3-디카르복실레이트 (9.9 g, 20.772 mmol) 및 DIPEA (26.84 g, 207.715 mmol)의 용액에 DMAP (5.07 g, 41.543 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 80 ℃에 50 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 EtOAc (1000 mL)에 흡수되었다. 유기 층은 염수 (3 x 150 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 미정제 생성물은 CHIRAL-HPLC (50% EtOH/Hex)에 의해 정제되어 *tert*-부틸 (*S*)-2-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 (1.75 g) 및 *tert*-부틸 (*R*)-2-((*S*)-1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-카르복실레이트 (1.98 g)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{25}H_{36}N_2O_5$에 대한 계산치: 445.26; 측정치 445.2.

[2418] **중간체 A-91 및 A-92. (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소-1-옥사-3,7-디아자스피로[4.4]노난-3-일)-3-메틸부탄산 및 (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소-1-옥사-3,7-디아자스피로[4.4]노난-3-일)-3-메틸부탄산의 합성**

[2419] 

[2420] *단계 1*: *tert*-부틸 3-하이드록시-3-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 합성

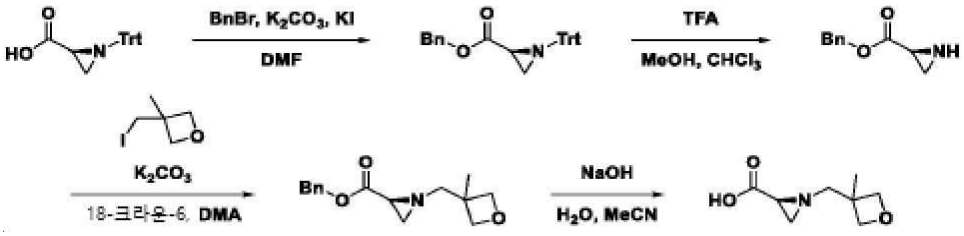
[2421] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 1-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-하이드록시피롤리딘-3-카르복실산 (800 mg, 3.46 mmol) 및 DIPEA (3.01 mL, 17.3 mmol)의 용액에 메틸 *L*-발리네이트 (681 mg, 5.19 mmol) 및 HATU (1.71 g, 4.497 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (20 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (30→55% MeCN/H_2O, 0.1% NH_4HCO_3)에 의한 정제는 원하는 생성물 (1 g, 76% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{16}H_{28}N_2O_6$에 대한 계산치: 367.18; 측정치 366.9.

[2422] *단계 2*: (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소-1-옥사-3,7-디아자스피로[4.4]노난-3-일)-3-메틸부탄산 및 (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소-1-옥사-3,7-디아자스피로[4.4]노난-3-일)-3-메틸부탄산의 합성

[2423] 0 ℃에 MeCN (15 mL)내 *tert*-부틸 3-하이드록시-3-(((*S*)-1-메톡시-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.90 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.89 g, 5.81 mmol)의 용액에 파라포름알데하이드 (436 mg, 14.5 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 80 ℃로 가열되었고 밤새 교반되었다. 역상 크로마토그래피 (10

→40% MeCN/H_2O, 0.1% NH_4HCO_3)에 의한 정제는 원하는 생성물의 혼합물을 제공하였다. 부분입체이성질체는 분취-SFC (30% EtOH/헥산, 0.3% TFA)에 의해 분리되어 (*S*)-2-((*S*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소-1-옥사-3,7-디아자스피로[4.4]노난-3-일)-3-메틸부탄산 (250 mg, 24% 수율) 및 (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소-1-옥사-3,7-디아자스피로[4.4]노난-3-일)-3-메틸부탄산 (200 mg, 19% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{16}H_{26}N_2O_6$에 대한 계산치: 365.17; 측정치 365.0.

[2424] **중간체 A-93. (*S*)-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2425] 

[2426] *단계 1*: 벤질 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2427] DMF (30 mL)내 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (3.0 g, 9.11 mmol) 및 벤질 브로마이드 (2.16 mL, 18.22 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (2.25 g, 18.22 mmol) 및 KI (76 mg, 455 μmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 50 ℃로 가열되었고 30 분 동안 교반되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고 H_2O (30 mL) 및 EtOAc (30 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (5 x 70 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (4.7 g, 미정제)을 제공하였다.

[2428] *단계 2*: 벤질 (*S*)-아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2429] 0 ℃에 MeOH (17.5 mL) 및 $CHCl_3$ (17.5 mL)내 벤질 (*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실레이트 (3.4 g, 8.10 mmol)의 혼합물에 TFA (9.0 mL, 122 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)에 부어졌고, DCM (4 x 35 mL)으로 추출되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (6→100% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (445 mg, 31% 수율)을 제공하였다.

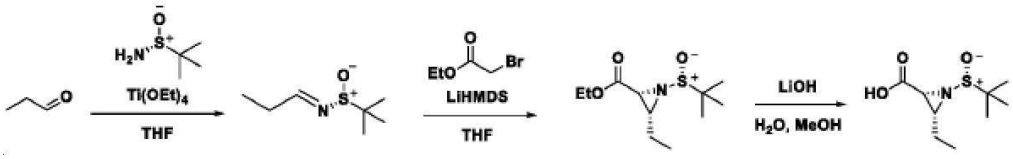
[2430] *단계 3*: 벤질 (*S*)-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2431] DMA (5 mL)내 벤질 (*S*)-아지리딘-2-카르복실레이트 (440 mg, 2.48 mmol) 및 3-(요오도메틸)-3-메틸옥세탄 (2.11 g, 9.93 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (1.72 g, 12.42 mmol) 및 18-크라운-6 (32.8 mg, 124 μmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 80 ℃로 가열되었고 12 시간 동안 교반되었고, 그 다음이었고 H_2O (25 mL) 및 EtOAc (25 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 염수 (5 x 45 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (367 mg, 57% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{15}H_{19}NO_3$에 대한 계산치: 262.14; 측정치 262.0.

[2432] *단계 4*: (*S*)-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2433] 0 ℃에 MeCN (500 μL) 및 H_2O (500 μL)내 벤질 (*S*)-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아지리딘-2-카르복실레이트 (100 mg, 383 μmol)의 혼합물에 NaOH (23 mg, 574 μmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (100 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_8H_{13}NO_3$에 대한 계산치: 172.10; 측정치 172.0.

[2434] **중간체 A-94. (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2435]

[2436] *단계 1*: (*R*,*E*)-2-메틸-*N*-프로필리덴프로판-2-술핀아미드의 합성

[2437] THF (200 mL)내 프로피온알데하이드 (6.27 mL, 86.1 mmol)의 용액에 (*R*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (10.4 g, 86.1 mmol) 및 티타늄 에톡사이드 (51 mL, 170 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 70 ℃로 3 시간 동안 가열되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고 H_2O (50 mL)로 퀀칭되었고, 여과되었고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (9→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (4.0 g, 29% 수율)을 제공하였다.

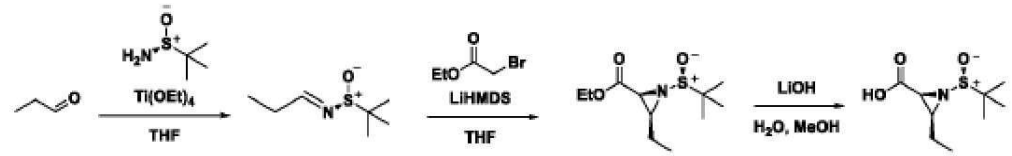
[2438] *단계 2*: 에틸 (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2439] -78 ℃에 THF (40 mL)내 에틸 2-브로모아세테이트 (2.74 mL, 24.8 mmol)의 용액에 LiHMDS (24.80 mL, THF내 1 M)가 첨가되었다. 30 분 후 THF (20 mL)내 (*R*,*E*)-2-메틸-*N*-프로필리덴프로판-2-술핀아미드 (2.0 g, 12.4 mmol)가 반응 혼합물에 첨가되었다. 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 실온으로 가온되었고, H_2O (50 mL)로 퀀칭되었고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (17→25% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (1.34 g, 44% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{21}NO_3S$에 대한 계산치: 248.13; 측정치 248.1.

[2440] *단계 3*: (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2441] MeOH (3 mL) 및 H_2O (3 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실레이트 (600 mg, 2.4 mmol)의 용액에 LiOH (70 mg, 2.9 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 16 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (20 mL)로 희석되었고 DCM (3 x 10 mL)으로 세정되었다. 수성 층의 동결건조는 생성물 (600 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 220.10; 측정치 220.3.

[2442] **중간체 A-95. (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**



[2443]

[2444] *단계 1*: (*S*,*E*)-2-메틸-*N*-프로필리덴프로판-2-술핀아미드의 합성

[2445] THF (50 mL)내 프로피온알데하이드 (6.27 mL, 86.1 mmol)의 용액에 (*S*)-2-메틸프로판-2-술핀아미드 (10.4 g, 86.1 mmol) 및 티타늄 에톡사이드 (51 mL, 170 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 70 ℃로 3 시간 동안 가열되었고 그 다음 실온으로 냉각되었고 H_2O (30 mL)로 퀀칭되었고, 여과되었고, DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (25% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (4.6 g, 33% 수율)을 제공하였다.

[2446] *단계 2*: 에틸 (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

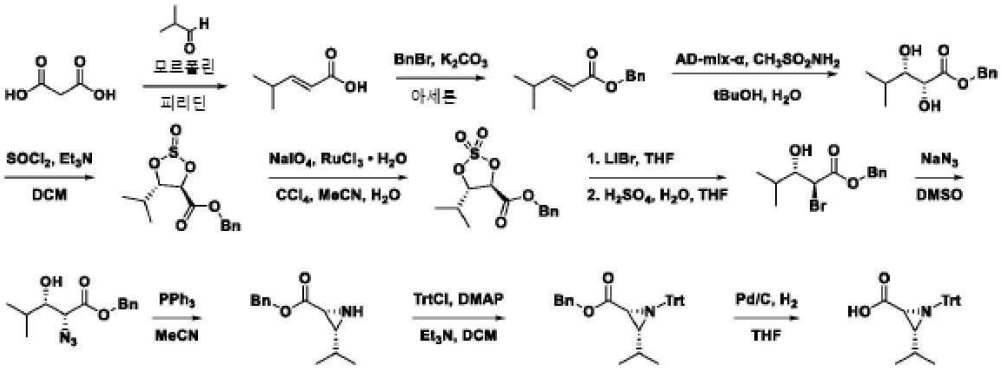
[2447] -78 ℃에 THF (40 mL)내 에틸 2-브로모아세테이트 (2.74 mL, 24.8 mmol)의 용액에 LiHMDS (24.80 mL, THF내 1M)가 첨가되었다. 30 분 후 THF (20 mL)내 (*S*,*E*)-2-메틸-*N*-프로필리덴프로판-2-술핀아미드 (2.0 g, 12.4 mmol)가 반응 혼합물에 첨가되었다. 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 실온으로 가온되었고, H_2O (20

mL)로 퀀칭되었고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 25 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (31→51% MeCN/H_2O, 10 mM NH_4HCO_3)에 의한 정제는 생성물 (600 mg, 20% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{11}H_{21}NO_3S$에 대한 계산치: 248.13; 측정치 248.1.

[2448] *단계 3*: (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2449] MeOH (300 μL) 및 H_2O (300 μL)내 에틸 (2*S*,3*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-에틸아지리딘-2-카르복실레이트 (600 mg, 2.4 mmol)의 용액에 LiOH (87 mg, 3.6 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 12 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (20 mL)로 희석되었고 DCM (3 x 10 mL)으로 세정되었다. 수성 층의 동결건조는 생성물 (600 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_9H_{17}NO_3S$에 대한 계산치: 220.10; 측정치 220.2.

[2450] **중간체 A-96. (2*R*,3*R*)-3-이소프로필-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2451] 

[2452] *단계 1*: (*E*)-4-메틸펜트-2-엔산의 합성

[2453] 피리딘 (75 mL)내 말론산 (25.0 mL, 240 mmol), 이소부티르알데하이드 (34.7 mL, 380 mmol) 및 모르폴린 (380 μL, 4.32 mmol)의 용액의 2개 배치는 24 시간 동안 교반되었고 그 다음 115 ℃로 가열되었고 12 시간 동안 교반되었다. 조합된 반응 혼합물은 H_2SO_4 (1M, 800 mL)에 부어졌고 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 NaOH (1 M, 500 mL)에서 용해되었고, EtOAc (2 x 200 mL)로 세정되었고, HCl (4M)을 사용하여 pH = 4 - 2로 산성화되었고 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 생성물 (54 g, 98% 수율)을 제공하였다.

[2454] *단계 2*: 벤질 (*E*)-4-메틸펜트-2-에노에이트의 합성

[2455] 아세톤 (90 mL)내 (*E*)-4-메틸펜트-2-엔산 (6.25 mL, 52.6 mmol)의 용액의 2개 배치에 K_2CO_3 (13.8 g, 100 mmol)이 첨가되었고 혼합물은 30 분 동안 교반되었다. 그 다음 아세톤 (10 mL)내 벤질 브로마이드 (6.31 mL, 53.1 mmol)의 용액은 첨가되었고 혼합물은 75 ℃로 5 시간 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc (200 mL) 및 H_2O (200 mL)에서 용해되었고 그 다음 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→10% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (9.0 g, 42% 수율)을 제공하였다.

[2456] *단계 3:* 벤질 (2*R*,3*S*)-2,3-디하이드록시-4-메틸펜타노에이트의 합성

[2457] *tert*-BuOH (225 mL) 및 H_2O (225 mL)내 AD-mix-α (61.7 g) 및 메탄술폰아미드 (4.19 g, 44.1 mmol)의 용액에 벤질 (*E*)-4-메틸펜트-2-에노에이트 (9 g, 44.1 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 12 시간 동안 교반되었고 그 다음 Na_2SO_3 (67.5 g)가 첨가되었고 30 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (300 mL) 및 H_2O (300 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었고, 염수 (300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→25% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생

성물 (8.3 g, 79% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{13}H_{18}O_4$에 대한 계산치: 261.11; 측정치 261.0.

[2458] *단계 4:* 벤질 (4*R*,5*S*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2-옥사이드의 합성

[2459] 0 ℃에 DCM (100 mL)내 벤질 (2*R*,3*S*)-2,3-디하이드록시-4-메틸펜타노에이트 (10 g, 42.0 mmol)의 용액에 Et_3N (17.5 mL, 126 mmol) 및 $SOCl_2$ (4.26 mL, 58.8 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분 교반되었고 그 다음 DCM (30 mL) 및 H_2O (100 mL)로 희석되었고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출되었고, 염수 (100 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 생성물 (11.0 g, 92% 수율)을 제공하였다.

[2460] *단계 5:* 벤질 (4*R*,5*S*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2,2-디옥사이드의 합성

[2461] H_2O (250 mL), MeCN (125 mL), 및 CCl_4 (125 mL)내 벤질 (4*R*,5*S*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2-옥사이드 (11 g, 38.7 mmol)의 용액에 $NaIO_4$ (3.22 mL, 58.0 mmol) 및 $RuCl_3 \cdot H_2O$ (872 mg, 3.87 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc (200 mL) 및 H_2O (50 mL)로 희석되었고, 여과되었고, 여과물은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (200 mL) 및 포화 수성 Na_2CO_3 (300 mL)로 순차적으로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (11 g, 95% 수율)을 제공하였다.

[2462] *단계 6:* 벤질 (2*S*,3*S*)-2-브로모-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트의 합성

[2463] THF (520 mL)내 벤질 (4*R*,5*S*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2,2-디옥사이드 (11 g, 36.6 mmol)의 용액에 LiBr (3.49 mL, 139 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 5 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 THF (130 mL) 및 H_2O (65 mL)에서 희석되었고, 0 ℃로 냉각되었고, 그 다음 H_2SO_4 용액 (20% 수성, 1.3 L)이 첨가되었고 혼합물은 실온으로 가온되었고 24 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 EtOAc (1.0 L)로 희석되었고, EtOAc (2 x 300 mL)로 추출되었고, Na_2CO_3 (포화 수성, 300 mL) 및 염수 (300 mL)로 순차적으로 세정되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (10 g, 81% 수율)을 제공하였다.

[2464] *단계 7*: 벤질 (2*R*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트의 합성

[2465] DMSO (100 mL)내 벤질 (2*S*,3*S*)-2-브로모-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트 (10 g, 33.2 mmol)의 용액에 NaN_3 (4.32 g, 66.4 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 12 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc (300 mL) 및 H_2O (200 mL)로 희석되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 200 mL)에 추출되었고, 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (7.5 g, 79% 수율)을 제공하였다.

[2466] *단계 8*: 벤질 (2*R*,3*R*)-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2467] MeCN (150 mL)내 벤질 (2*R*,3*S*)-2-아지도-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트 (7.5 g, 28.5 mmol)의 용액에 PPh_3 (7.70 g, 29.3 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 70 ℃로 가열되었고 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (4.5 g, 66% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_2$에 대한 계산치: 220.13; 측정치 220.0.

[2468] *단계 9*: 벤질 (2*R*,3*R*)-3-이소프로필-1-트리틸아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

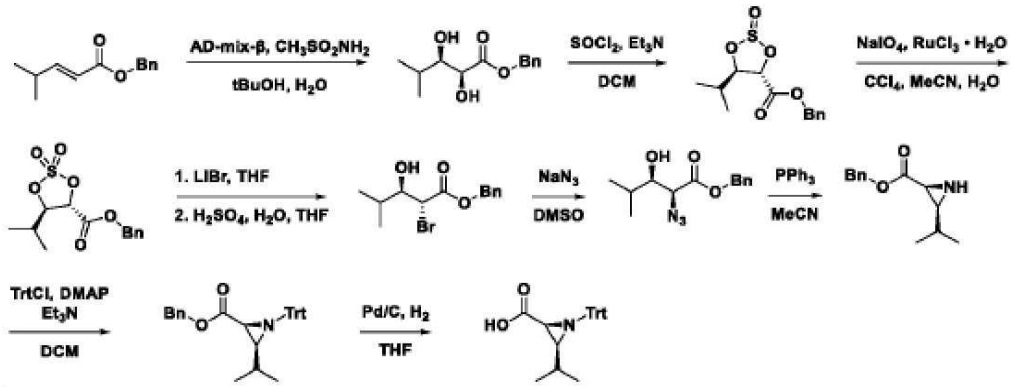
[2469] 0 ℃에 DCM (30 mL)내 벤질 (2*R*,3*R*)-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (2 g, 9.12 mmol)의 용액에 Et_3N (3.81 mL, 27.4 mmol) 및 트리틸 클로라이드 (3.05 g, 10.9 mmol) 이어서 DMAP (111 mg, 912 μmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 DCM (50 mL) 및 H_2O (50 mL)로 희석되었고 그 다음 DCM (2 x 30 mL)에 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고,

여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→25% DCM/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (3.1 g, 72% 수율)을 제공하였다.

[2470] *단계 10*: (2*R*,3*R*)-3-이소프로필-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2471] THF (4 mL)내 벤질 (2*R*,3*R*)-3-이소프로필-1-트리틸아지리딘-2-카르복실레이트 (200 mg, 430 μmol) 및 Pd/C (100 mg)의 2개 용액은 1 시간 동안 실온에 H_2 대기 하에서 교반되었다. 반응 혼합물은 조합되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (160 mg, 51% 수율)을 제공하였다.

[2472] **중간체 A-97. (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2473] 

[2474] *단계 1*: 벤질 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-4-메틸펜타노에이트의 합성

[2475] *tert*-BuOH (225 mL) 및 H_2O (225 mL)내 AD-mix-β (61.7 g) 및 메탄술폰아미드 (4.19 g, 44.1 mmol)의 용액에 벤질 (*E*)-4-메틸펜트-2-에노에이트 (9 g, 44.1 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 12 시간 동안 교반되었고 그 다음 Na_2SO_3 (67.5 g)가 첨가되었고 30 분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (300 mL) 및 H_2O (300 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 300 mL)로 추출되었고, 염수 (300 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→25% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (8.8 g, 84% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{13}H_{18}O_4$에 대한 계산치: 261.11; 측정치 261.0.

[2476] *단계 2:* 벤질 (4*S*,5*R*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2-옥사이드의 합성

[2477] 0 ℃에 DCM (116 mL)내 벤질 (2*S*,3*R*)-2,3-디하이드록시-4-메틸펜타노에이트 (11.6 g, 48.7 mmol)의 용액에 Et_3N (20.3 mL, 146 mmol) 및 $SOCl_2$ (4.94 mL, 68.2 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분 교반되었고 그 다음 DCM (100 mL) 및 H_2O (100 mL)로 희석되었고, DCM (3 x 100 mL)으로 추출되었고, 염수 (200 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 생성물 (13.0 g, 94% 수율)을 제공하였다.

[2478] *단계 3*: 벤질 (4*S*,5*R*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2,2-디옥사이드의 합성

[2479] H_2O (290 mL), MeCN (145 mL), 및 CCl_4 (145 mL)내 벤질 (4*S*,5*R*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2-옥사이드 (13 g, 45.7 mmol)의 용액에 $NaIO_4$ (3.80 mL, 68.6 mmol) 및 $RuCl_3 \cdot H_2O$ (1.03 g, 4.57 mmol)가 첨가되었다. 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 DCM (500 mL) 및 H_2O (300 mL)로 희석되었고, 여과되었고, 여과물은 DCM (3 x 200 mL)으로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (500 mL) 및 포화 수성 Na_2CO_3 (300 mL)으로 순차적으로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (11.5 g, 80% 수율)을 제공하였다.

[2480] *단계 4*: 벤질 (2*R*,3*R*)-2-브로모-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트의 합성

[2481] THF (520 mL)내 벤질 (4*S*,5*R*)-5-이소프로필-1,3,2-디옥사티올란-4-카르복실레이트 2,2-디옥사이드 (11.5 g,

38.3 mmol)의 용액에 LiBr (3.65 mL, 146 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 5 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 THF (130 mL) 및 H_2O (65 mL)에서 희석되었고, 0 ℃로 냉각되었고, 그 다음 H_2SO_4 용액 (20% 수성, 1.3 L)이 첨가되었고 혼합물은 실온으로 가온되었고 24 시간 동안 교반되었다. 혼합물은 EtOAc (1.0 L)로 희석되었고, Na_2CO_3 (포화 수성, 300 mL)로 세정되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (10 g, 83% 수율)을 제공하였다.

[2482] *단계 5*: 벤질 (2*S*,3*R*)-2-아지도-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트의 합성

[2483] DMSO (100 mL)내 벤질 (2*R*,3*R*)-2-브로모-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트 (10 g, 33.2 mmol)의 용액에 NaN_3 (4.33 g, 66.6 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 12 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc (300 mL) 및 H_2O (200 mL)로 희석되었다. 혼합물은 EtOAc (2 x 200 mL)에 추출되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (7.5 g, 76% 수율)을 제공하였다.

[2484] *단계 6*: 벤질 (2*S*,3*S*)-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2485] MeCN (150 mL)내 벤질 (2*S*,3*R*)-2-아지도-3-하이드록시-4-메틸펜타노에이트 (7.5 g, 28.5 mmol)의 용액에 PPh_3 (7.70 g, 29.3 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 70 ℃로 가열되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되었고 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (4.5 g, 64% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_2$에 대한 계산치: 220.13; 측정치 220.1.

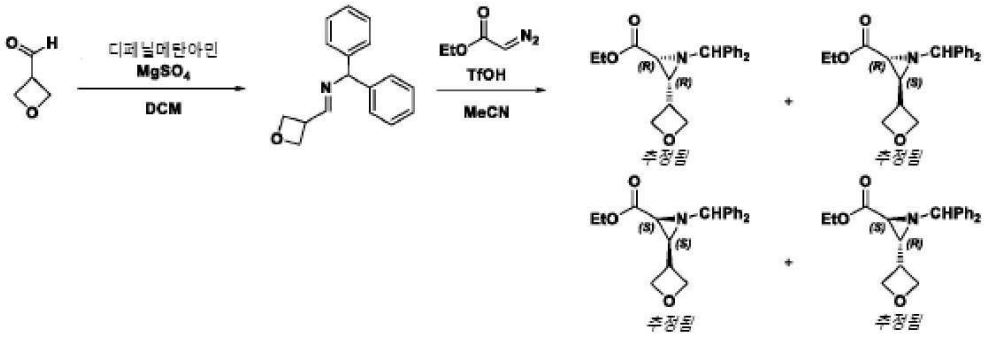
[2486] *단계 7*: 벤질 (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2487] MeCN (10 mL)내 벤질 (2*S*,3*S*)-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (1 g, 4.56 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (3.15 g, 22.8 mmol) 및 벤질 브로마이드 (812 μL, 6.84 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 6 시간 동안 교반되었고 그 다음 EtOAc (30 mL) 및 H_2O (30 mL)로 희석되었고, EtOAc (2 x 30 mL)에 추출되었고, 염수 (50 mL) 로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (0→17% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 생성물 (1.3 g, 89% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{20}H_{23}NO_2$에 대한 계산치: 310.18; 측정치 310.1.

[2488] *단계 8*: (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2489] 0℃에 THF (6 mL), MeCN (3 mL), 및 H_2O (6 mL)내 벤질 (2*S*,3*S*)-1-벤질-3-이소프로필아지리딘-2-카르복실레이트 (600 mg, 1.94 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (163 mg, 3.88 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에 1 시간 동안 교반되었고 HCl (0.5M)을 사용하여 pH = 7-8로 조정되었다. 동결건조는 생성물 (750 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{13}H_{17}NO_2$에 대한 계산치: 220.13; 측정치 220.1.

[2490] **중간체 A-98, A-99, A-100, 및 A-101. 에틸 (2*R*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트, 에틸 (2*S*,3S)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트, 에틸 (2*R*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트, 및 에틸 (2*S*,3R)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성**



[2491]

[2492] *단계 1*: *N*-벤즈하이드릴-1-(옥세탄-3-일)메탄이민의 합성

[2493] 0 ℃에 DCM (120 mL)내 옥세탄-3-카르브알데하이드 (5.0 g, 58 mmol) 및 $MgSO_4$ (6.99 g, 58.1 mmol) 용액에 디페닐메탄아민 (12.1 mL, 69.7 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 12 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 여과되었고 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 화합물 (14 g, 95.9% 수율)을 제공하였다.

[2494] *단계 2*: 에틸 *시스*-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 및 에틸 *트란스*-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2495] MeCN (150 mL)내 *N*-벤즈하이드릴-1-(옥세탄-3-일)메탄이민 (10 g, 39.79 mmol)의 용액에 TfOH (878 mL, 9.95 mmol)가 첨가되었고 5 분 후 에틸 디아조아세테이트 (5.0 mL, 47.8 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 12 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 0 ℃로 냉각되었고 포화된 $NaHCO_3$ (300 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성층은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (50→65% MeCN/H_2O, 10 mM NH_4HCO_3)에 의한 정제는 라세미 에틸 *시스*-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (1.1 g, 8.2% 수율) 및 라세미 에틸 *트란스*-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (780 mg, 5.8% 수율)을 제공하였다

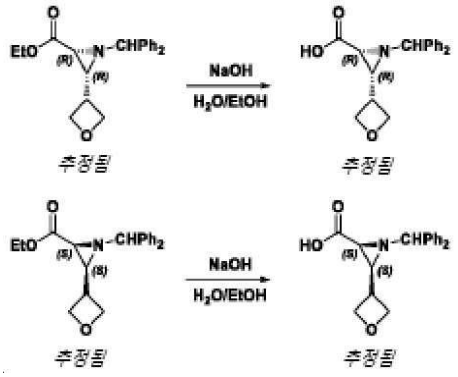
[2496] *단계 3*: 라세미 에틸 *시스*-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트: 에틸 (2*R*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 및 에틸 (2*S*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 분리

[2497] 라세미 에틸 *시스*-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (800 mg, 2.37 mmol)는 키랄 분취-SFC (25% MeOH/CO_2)에 의해 분리되어 에틸 (2*R*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일) 아지리딘-2-카르복실레이트 (320 mg, 40% 수율) 및 에틸 (2*S*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (320 mg,40% 수율)을 제공하였다.

[2498] *단계 4*: 라세미 에틸 *트란스*-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트: 에틸 (2*R*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 및 에틸 (2*S*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 분리

[2499] 라세미 에틸 트란스1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (700 mg, 2.07 mmol)는 키랄 분취-SFC (25% EtOH, 0.1% NH_4OH/CO_2)에 의해 분리되어 에틸 (2*R*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일) 아지리딘-2-카르복실레이트 (300 mg, 42% 수율) 및 에틸 (2*S*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (320 mg, 43% 수율)을 제공하였다.

[2500] **중간체 A-102 및 A-103. (2*R*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실산 및 (2*S*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2501] 

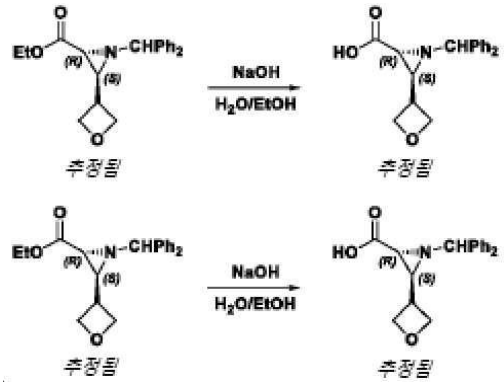
[2502] *단계 1*: (2*R*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2503] EtOH (3 mL)내 에틸 (2*R*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (156 mg, 463 mmol)의 용액에 2M NaOH (347 mL, 696 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 농축물은 1M HCl을 사용하여 pH 5로 산성화되었고 DCM (3 x 5 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 원하는 화합물 (110 mg, 72.6% 수율)을 제공하였다.

[2504] *단계 2:* (2*S*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2505] EtOH (5 mL)내 에틸 (2*S*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (150 mg, 444 mmol)의 용액에 2M NaOH (333 mL, 666 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 1M HCl을 사용하여 pH 5로 산성화되었다. 수성 층은 DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 화합물 (120 mg, 86.1% 수율)을 제공하였다.

[2506] **중간체 A-104 및 A-105. 나트륨 (2*R*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 및 나트륨 (2*S*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성**

[2507] 

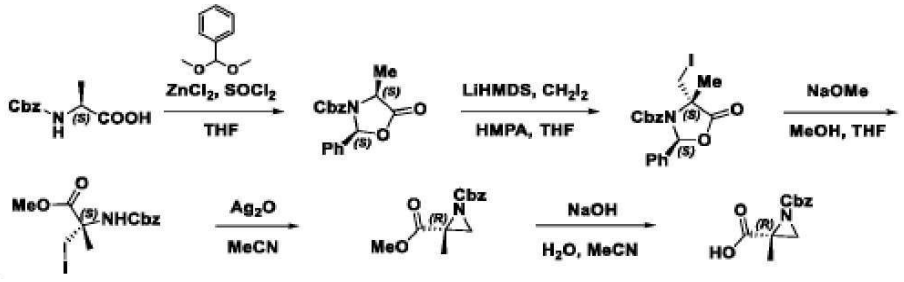
[2508] *단계 1*: 나트륨 (2*R*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2509] EtOH (3 mL)내 에틸 (2*R*,3*S*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (150 mg, 444 mmol)의 용액에 2M NaOH (333.42 mL, 666 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 pH는 1M HCl을 사용하여 pH 8로 조정되었다. 생성된 용액은 동결건조되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 화합물 (165 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M] $C_{19}H_{18}NO_3$에 대한 계산치: 308.13; 측정치 308.0.

[2510] *단계 2*: 나트륨 (2*S*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2511] EtOH (3 mL)내 에틸 (2*S*,3*R*)-1-벤즈하이드릴-3-(옥세탄-3-일)아지리딘-2-카르복실레이트 (170 mg, 503 mmol)의 용액에 2M NaOH (378 mL, 754 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 3 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 pH는 1M HCl을 사용하여 pH 8로 조정되었다. 생성된 용액은 동결건조되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 화합물 (230 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M] $C_{19}H_{18}NO_3$에 대한 계산치: 308.13; 측정치 308.0.

[2512] **중간체 A-106. (*R*)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-메틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2513] 

[2514] *단계 1*: 벤질 (2*S*,4*S*)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2515] THF (180 mL)내 ((벤질옥시)카르보닐)-*L*-알라닌 (25 g, 111.99 mmol) 및 (디메톡시메틸)벤젠 (71.38 mL, 115.35 mmol)의 혼합물에 $SOCl_2$ (8.94 g, 123.19 mmol)가 1 부분으로 0 ℃에 첨가되었다. 혼합물은 10 분 동안 교반된 다음 $ZnCl_2$ (5.77 mL, 123.26 mmol)가 용액에 첨가되었고, 그 다음 혼합물은 0 ℃에 4 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 차가운 H_2O의 적가에 의해 퀀칭되었고 포화 $NaHCO_3$을 사용하여 pH = 5로 조정되었고, 그 다음 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 유기 상은 수성 포화 $NaHCO_3$ (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1→10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (15 g, 43% 수율)을 제공하였다.

[2516] *단계 2*: 벤질 (2*S*,4*S*)-4-(요오도메틸)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2517] HMPA (5.22 mL, 29.74 mmol) 및 LHMDS (1 M, 6.62 mL)는 20 ℃에 N_2 대기 하에서 THF (45 mL)에 혼합되었다. 이 용액은 -78 ℃로 냉각되었고 THF (12 mL)내 벤질 (2*S*,4*S*)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (2.0 g, 6.42 mmol)의 용액은 교반하면서 적가되었다. 추가의 30 분 교반 후, THF (6 mL)내 CH_2I_2 (1.55 mL, 19.27 mmol)의 용액이 적가되었다. 혼합물은 -78 ℃에 90 분 동안 교반되었다. 혼합물은 0 ℃로 가온되었고 포화 수성 NH_4Cl (70 mL)로 퀀칭되었다. 혼합물은 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었고, 조합된 유기 층들은 포화 수성 NH_4Cl (20 mL), H_2O (2 x 20 mL), 및 염수 (30 mL)로 세정되었고 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1→20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (1.2 g, 41.4% 수율)을 제공하였다.

[2518] *단계 3*: 메틸 (*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-요오도-2-메틸프로파노에이트의 합성

[2519] THF (20 mL)내 벤질 (2*S*,4*S*)-4-(요오도메틸)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (1.2 g, 2.66 mmol)의 혼합물에 MeOH (9 mL)내 NaOMe (957.69 mg, 5.32 mmol, 30% 순도)의 용액이 10 분 동안 -40 ℃에 N_2 하에서 적가되었다. 혼합물은 -40 ℃에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 -20 ℃로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 H_2O (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었고, 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1→20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (870 mg, 2.24 mmol, 84.4% 수율)을 제공하였다.

[2520] *단계 4*: 1-벤질 2-메틸 (*R*)-2-메틸아지리딘-1,2-디카르복실레이트의 합성

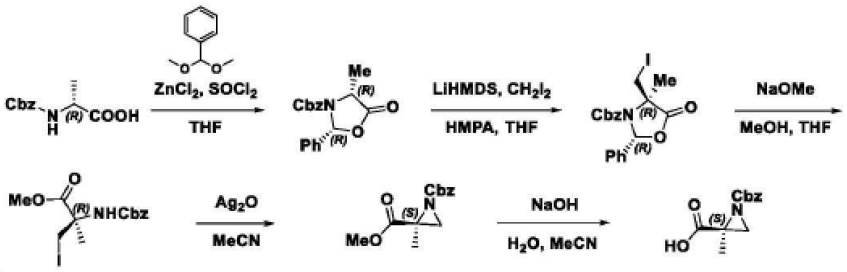
[2521] MeCN (125 mL)내 메틸 (*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-요오도-2-메틸프로파노에이트 (0.87 g, 2.31 mmol)의 혼합물에 Ag_2O (1.60 g, 6.92 mmol)가 1 부분으로 실온에 첨가되었다. 혼합물은 90 ℃에 30 분 동안 교반되었다. 혼합물은 여과되었고 감압 하에서 농축되어 생성물 (500 mg, 2.01 mmol, 86.9% 수율)을 제공하였다.

[2522] *단계 5*: 1-벤질 2-메틸 (*R*)-2-메틸아지리딘-1,2-디카르복실레이트의 합성

[2523] MeCN (2.5 mL) 및 H_2O (2.5 mL)내 1-벤질 2-메틸 (*R*)-2-메틸아지리딘-1,2-디카르복실레이트 (250 mg, 1.0 mmol)의 혼합물에 NaOH (40.12 mg, 1.0 mmol)가 1 부분으로 0 ℃에 N_2 하에서 첨가되었다. 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (256 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS

(ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{12}NO_4$에 대한 계산치: 234.1; 측정치 234.1.

[2524] **중간체 A-107. (*S*)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-메틸아지리딘-2-카르복실산의 합성**

[2525] 

[2526] *단계 1*: 벤질 (*2R,4R*)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2527] 5개 배치는 병렬로 완료되었다. THF (35 mL)내 ((벤질옥시)카르보닐)-*D*-알라닌 (5 g, 22.40 mmol) 및 (디메톡시메틸)벤젠 (3.71 mL, 24.64 mmol)의 혼합물에 $SOCl_2$ (1.79 mL, 24.64 mmol)가 1 부분으로 0 ℃에 첨가되었다. 혼합물이 10 분 동안 교반된 후, $ZnCl_2$ (1.15 mL, 24.64 mmol)가 용액에 첨가되었다. 그 다음 혼합물은 0 ℃에 4 시간 동안 교반되었다. 주기 배치는 조합되었고 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1→10% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (20 g, 57.4% 수율)을 제공하였다.

[2528] *단계 2*: 벤질 (*2R,4R*)-4-(요오도메틸)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트의 합성

[2529] 4개 배치는 병렬로 완료되었다. THF (300 mL), HMPA (13.06 mL, 74.34 mmol) 및 LHMDS (1 M, 16.54 mL)는 교반하면서 20 ℃에 N_2 대기 하에서 혼합되었다. 용액은 -78 ℃로 냉각되었고 THF (84 mL)내 벤질 (*2R,4R*)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (5 g, 16.06 mmol)의 용액은 적가되었다. 추가의 30 분 교반 후, THF (33 mL)내 CH_2I_2 (3.89 mL, 48.18 mmol)의 용액은 적가되었다. 혼합물은 -78 ℃에 90 분 동안 교반되었다. 4개 배치는 조합되었고 0 ℃로 가온되었다. 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)은 조합된 용액에 첨가되었고 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 조합된 EtOAc 층들은 포화 수성 NH_4Cl (50 mL), H_2O (2 x 20 mL), 및 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1→17% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (16 g, 55.2% 수율)을 제공하였다.

[2530] *단계 3*: 메틸 (*R*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-요오도-2-메틸프로파노에이트의 합성

[2531] THF (90 mL)내 벤질 (*2R,4R*)-4-(요오도메틸)-4-메틸-5-옥소-2-페닐옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (16 g, 35.46 mmol)의 혼합물에 NaOMe (12.77 g, 70.91 mmol, 30% 순도)가 10 분 동안 -40 ℃에 N_2 하에서 적가되었다. 혼합물은 -40 ℃에 2 시간 동안 교반되었고, 그 다음 -20 ℃로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 H_2O (100 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었고, 생성된 혼합물은 디에틸 에테르 (3×100 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1→17% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 생성물 (10 g, 74.8% 수율을 제공하였다.

[2532] *단계 4*: 1-벤질 2-메틸 (*S*)-2-메틸아지리딘-1,2-디카르복실레이트의 합성

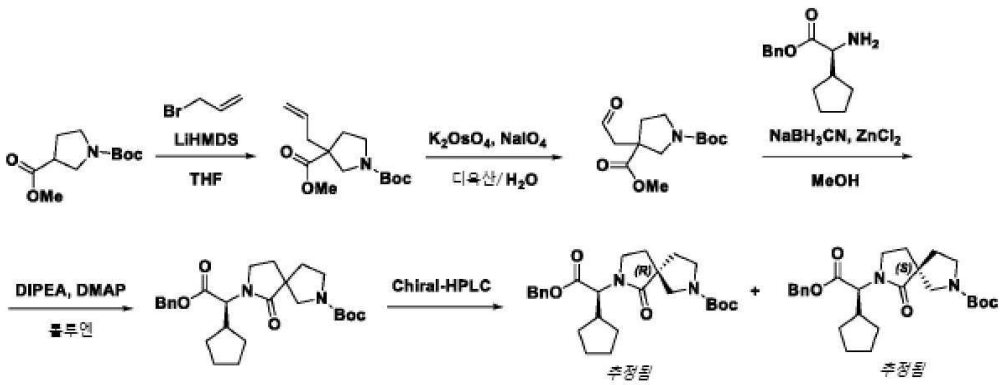
[2533] 4개 배치는 병렬로 완료되었다. MeCN (800 mL)내 메틸 (*R*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-요오도-2-메틸프로파노에이트 (8 g, 21.20 mmol)의 혼합물에 Ag_2O (14.76 g, 63.64 mmol)가 1 부분으로 20 ℃에 첨가되었다. 혼합물은 90 ℃에 30 분 동안 교반되었다. 4개 배치는 조합되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 성물 (5.1 g, 90.9% 수율을 제공하였다.

[2534] *단계 5*: (*S*)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-메틸아지리딘-2-카르복실산의 합성

[2535] MeCN (5 mL)내 1-벤질 2-메틸 (*S*)-2-메틸아지리딘-1,2-디카르복실레이트 (1 g, 4.01 mmol)의 용액에 H_2O (5 mL)내 NaOH (240.69 mg, 6.02 mmol)의 용액이 0 ℃에 첨가되었고, 그 다음 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되

었다. 혼합물은 직접적으로 동결건조되어 미정제 생성물 (1.05 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{12}H_{12}NO_4$에 대한 계산치: 234.08; 측정치 234.2.

[2536] **중간체 A-108 및 A-109. *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (*S*)-7-((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트의 합성**

[2537] 

[2538] *단계 1*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴피롤리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2539] -78 ℃에 THF (100 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (10.0 g, 43.6 mmol)의 용액에 LiHMDS (65.0 mL, 65.4 mmol, THF내 1 M)가 첨가되었다. 1 시간 후 알릴 브로마이드 (5.63 mL, 65.4 mmol)는 첨가되었고 생성된 혼합물은 실온으로 밤새 가온되었다. 반응은 NH_4Cl (200 mL)의 첨가에 의해 0 ℃에 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (5% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (10.0 g, 76.6% 수율)을 제공하였다.

[2540] *단계 3*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

[2541] 0 ℃에 디옥산 (571 mL) 및 H_2O (142 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-알릴피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (10.0 g, 37.1 mmol) 및 2,6-디메틸피리딘 (8.65 mL, 80.7 mmol)의 용액에 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0.27 g, 0.73 mmol)가 첨가되었다. 15 분 후 $NaIO_4$ (23.82 g, 111.4mmol)는 첨가되었고 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고 그 다음 H_2O (200 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였고 조합된 유기 층들은 2 M HCl로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (9.7 g, 미정제)을 제공하였다.

[2542] *단계 4*: 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-(((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)아미노)에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트의 합성

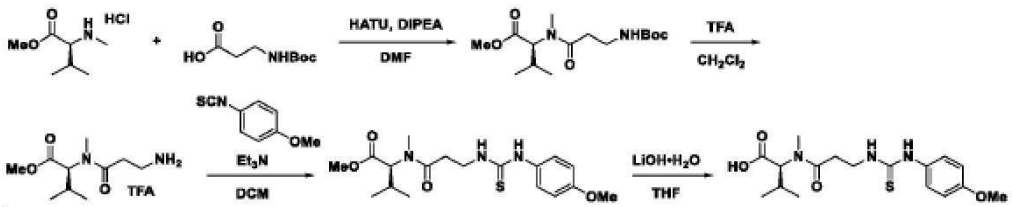
[2543] 0 ℃에 MeOH (100 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-옥소에틸)피롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (9.60 g, 35.4 mmol)의 용액에 벤질 (*S*)-2-아미노-2-사이클로펜틸아세테이트 (12.38 g, 53.075 mmol) 및 염화아연 (7.23 g, 53.1 mmol)이 첨가되었다. 30 분 후 $NaBH_3CN$ (4.45 g, 70.8 mmol)은 첨가되었고 생성된 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었고, 감압 하에서 농축되었고 잔류물은 H_2O (150 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (20% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (11.1 g, 64.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{27}H_{40}N_2O_6$에 대한 계산치: 489.30; 측정치 489.3.

[2544] *단계 5*: *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 및 *tert*-부틸 (*S*)-7-((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트의 합성

[2545] 톨루엔 (120 mL)내 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-(((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)아미노)에틸)피

롤리딘-1,3-디카르복실레이트 (11.1 g, 22.7 mmol)의 교반된 용액의 용액에 DIPEA (39.6 mL, 227 mmol) 및 DMAP (2.78 g, 22.7 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 일 동안 80 ℃에 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (20→70% MeCN/H_2O, 0.1% HCO_2H)에 의한 정제는 원하는 생성물의 혼합물을 제공하였다. 부분입체이성질체는 분취-SFC (30% EtOH/CO_2)에 의해 분리되어 *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (3.73 g, 44.4% 수율) LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{26}H_{36}N_2O_5$에 대한 계산치: 457.27; 측정치 457.3 및 *tert*-부틸 (*S*)-7-((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (3.87 g, 46.1% 수율)) LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{26}H_{36}N_2O_5$에 대한 계산치: 457.27; 측정치 457.3을 제공하였다.

[2546] **중간체 B-1. *N*-(3-(3-(4-메톡시페닐)티오우레이도)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성**

[2547] 

[2548] *단계 1*: 메틸 *N*-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

[2549] DMF (6 mL)내 3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (1.04 g, 5.50 mmol)의 용액에 DIPEA (2.38 mL, 13.7 mmol) 이어서 HATU (2.71 g, 7.15 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 5 분 동안 교반되었고 메틸 메틸-*L*-발리네이트 하이드로클로라이드 (1 g, 5.50 mmol)는 첨가되었다. 반응은 실온에 3 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물을 제공하였다.

[2550] *단계 2*: 메틸 *N*-(3-아미노프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 트리플루오로아세트산의 합성

[2551] DCM (3 mL)내 메틸 *N*-(3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (1.74 g, 5.50 mmol)의 용액에 TFA (2.09 mL, 27.4 mmol)가 첨가되었다. 반응은 실온에 밤새 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물의 용액을 TFA내 33.5% 용액으로서 제공하였다.

[2552] *단계 3*: 메틸 *N*-(3-(3-(4-메톡시페닐)티오우레이도)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트의 합성

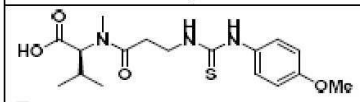
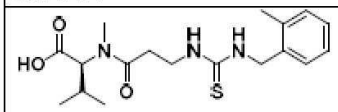
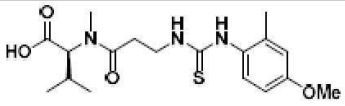
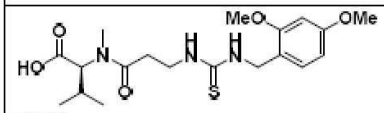
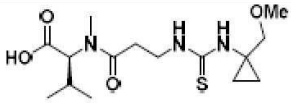
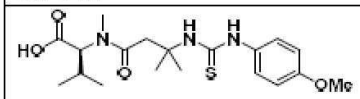
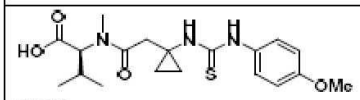
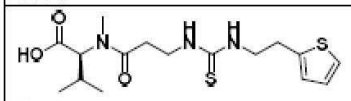
[2553] TFA내 메틸 *N*-(3-아미노프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 트리플루오로아세트산 (800 mg, 0.811 mmol)의 33.5 wt% 용액에 DCM (5 mL) 이어서 Et_3N (593 μL, 4.26 mmol) 및 4-메톡시페닐 이소티오시아네이트 (117.0 μL, 852 μmol)가 첨가되었다. 반응은 실온에 3 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O (2 x 5 mL), 수성 NH_4Cl (5 mL), 및 염수 (5 mL)로 세정되었다. 유기 층은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (290.2 mg 89.2% 수율)을 오일로서 제공하였고, 정제 없이 취득되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{18}H_{27}N_3O_4S$에 대한 계산치: 382.18; 측정치 382.2.

[2554] *단계 4*: *N*-(3-(3-(4-메톡시페닐)티오우레이도)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[2555] THF (1 mL)내 메틸 *N*-(3-(3-(4-메톡시페닐)티오우레이도)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발리네이트 (290.2 mg, 0.76 mmol)의 용액에 H_2O (300 μL)내 LiOH·H_2O (41.4 mg, 0.99 mmol)의 용액이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밤새 교반되었고 그 다음 HCl (디옥산내 4 M, 120 μL, 0.48 mmol)로 산성화되었다. 용액은 그 다음 농축되었고, 잔류물은 EtOAc에서 용해되었고, 유기 층은 H_2O (3 x 5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세정되었다. 유기 층은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 감압 하에서 농축되어 미정제 생성물 (215.1 mg 77.0% 수율)을 제공하였고, 추가 정제 없이 진행되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{17}H_{25}N_3O_4S$에 대한 계산치: 368.16; 측정치 368.2.

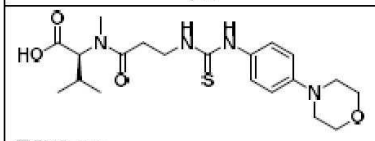
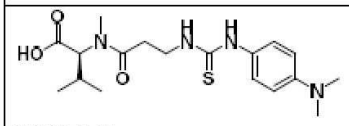
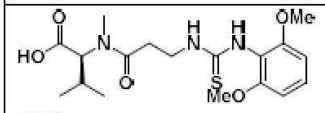
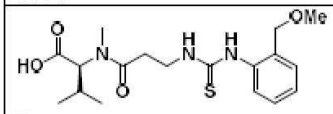
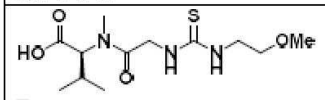
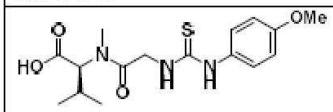
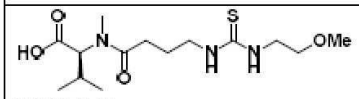
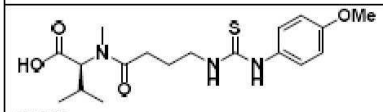
[2556] 화합물들의 하기 표는 중간체 B-1을 합성하는데 사용된 방법 또는 이들의 변동을 사용하여 제조되었다.

표 3: 중간체 B

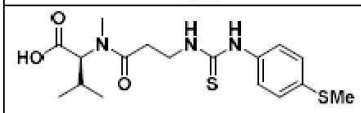
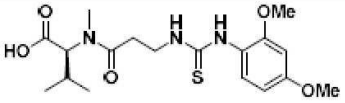
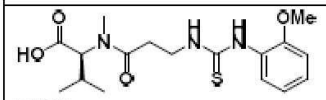
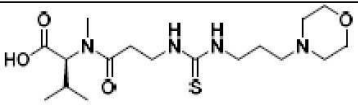
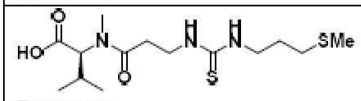
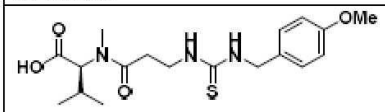
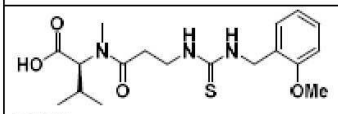
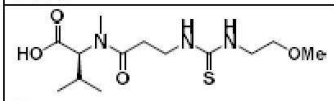
구조	분자식	계산된 MW	관측된 MW
 중간체 B-1	$C_{17}H_{25}N_3O_4S$	[M + H] = 368.16	[M + H] = 368.5
 중간체 B-2	$C_{18}H_{27}N_3O_3S$	[M + H] = 366.19	[M + H] = 366.6
 중간체 B-3	$C_{18}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 382.18	[M + H] = 382.5
 중간체 B-4	$C_{19}H_{29}N_3O_5S$	[M + H] = 412.19	[M + H] = 412.6
 중간체 B-5	$C_{15}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 346.18	[M + H] = 346.6
 중간체 B-6	$C_{19}H_{29}N_3O_4S$	[M + H] = 396.20	[M + H] = 396.6
 중간체 B-7	$C_{19}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 394.18	[M + H] = 394.7
 중간체 B-8	$C_{16}H_{25}N_3O_3S_2$	[M + H] = 372.14	[M + H] = 327.6

[2557]

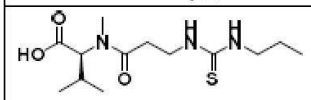
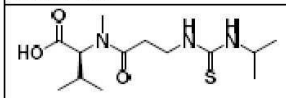
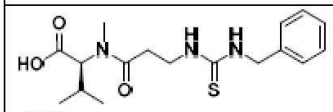
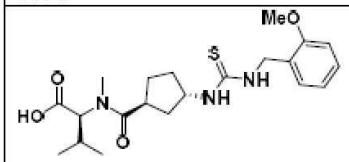
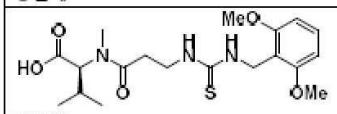
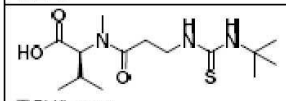
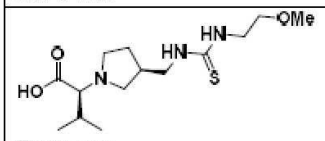
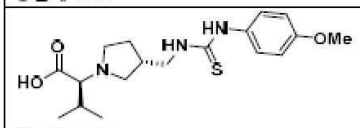
[2558]

구조	분자식	계산된 MW	관측된 MW
 중간체 B-9	$C_{20}H_{30}N_4O_4S$	[M + H] = 423.21	[M + H] = 423.6
 중간체 B-10	$C_{18}H_{28}N_4O_3S$	[M + H] = 381.20	[M + H] = 381.6
 중간체 B-11	$C_{18}H_{27}N_3O_5S$	[M + H] = 398.17	[M + H] = 398.6
 중간체 B-12	$C_{18}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 382.18	[M + H] = 382.6
 중간체 B-13	$C_{12}H_{23}N_3O_4S$	[M + Na] = 328.13	[M + Na] = 328.5
 중간체 B-14	$C_{16}H_{23}N_3O_4S$	[M + H] = 354.15	[M + H] = 354.5
 중간체 B-15	$C_{14}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 334.18	[M + H] = 334.6
 중간체 B-16	$C_{18}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 382.18	[M + H] = 382.6

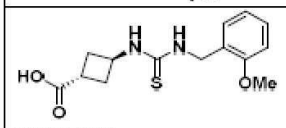
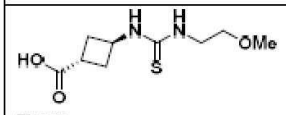
[2559]

구조	분자식	계산된 MW	관측된 MW
 중간체 B-17	$C_{17}H_{25}N_3O_3S_2$	[M + H] = 384.14	[M + H] = 384.3
 중간체 B-18	$C_{18}H_{27}N_3O_5S$	[M + H] = 398.17	[M + H] = 398.4
 중간체 B-19	$C_{17}H_{25}N_3O_4S$	[M + H] = 368.16	[M + H] = 368.4
 중간체 B-20	$C_{17}H_{32}N_4O_4S$	[M + H] = 389.22	[M + H] = 389.4
 중간체 B-21	$C_{14}H_{27}N_3O_3S_2$	[M + H] = 350.16	[M + H] = 350.4
 중간체 B-22	$C_{18}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 382.18	[M + H] = 382.4
 중간체 B-23	$C_{18}H_{27}N_3O_4S$	[M + H] = 382.18	[M + H] = 382.4
 중간체 B-24	$C_{13}H_{25}N_3O_4S$	[M + H] = 320.16	[M + H] = 320.3

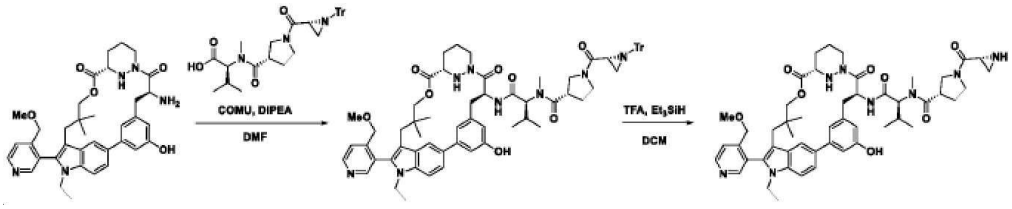
[2560]

구조	분자식	계산된 MW	관측된 MW
 중간체 B-25	$C_{13}H_{25}N_3O_3S$	[M + H] = 304.17	[M + H] = 304.5
 중간체 B-26	$C_{13}H_{25}N_3O_3S$	[M + H] = 304.17	[M + H] = 304.3
 중간체 B-27	$C_{17}H_{25}N_3O_3S$	[M + H] = 352.17	[M + H] = 352.4
 중간체 B-28	$C_{21}H_{31}N_3O_4S$	[M + H] = 422.21	[M + H] = 422.7
 중간체 B-29	$C_{19}H_{29}N_3O_5S$	[M + H] = 412.19	[M + H] = 412.2
 중간체 B-30	$C_{14}H_{27}N_3O_3S$	[M + H] = 318.19	[M + H] = 318.6
 중간체 B-31	$C_{14}H_{27}N_3O_3S$	[M + H] = 318.19	[M + H] = 318.7
 중간체 B-32	$C_{18}H_{27}N_3O_3S$	[M + H] = 366.19	[M + H] = 366.7

[2561]

구조	분자식	계산된 MW	관측된 MW
 중간체 B-33	$C_{14}H_{18}N_2O_3S$	[M + H] = 295.11	[M + H] = 295.6
 중간체 B-34	$C_9H_{16}N_2O_3S$	[M + H] = 233.10	[M + H] = 233.4

[2562] 실시예 1. (3*S*)-1-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-*N*-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-3-카르복사미드의 합성

[2563] 

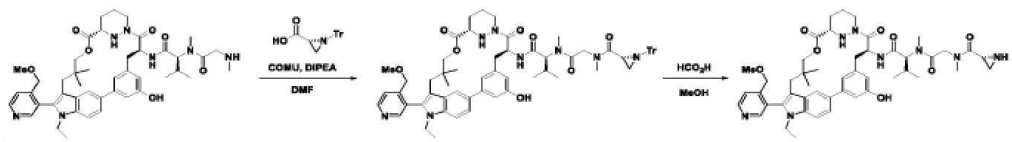
[2564] *단계 1*: (3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르복사미드의 합성

[2565] 0 ℃에 DMF (10 mL)내 (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (520.0 mg, 0.831 mmol) 및 *N*-메틸-*N*-((*S*)-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르보닐)-*L*-발린 (0.6727 g, 1.25 mmol)의 용액에 COMU (0.5338 mg, 1.25 mmol) 이어서 DIPEA (1.16 mL, 6.65 mmol)가 첨가되었다. 2 시간 후, 반응 혼합물은 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 미정제 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (500 mg, 52.4% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{69}H_{78}N_8O_8$에 대한 계산치: 1147.60; 측정치 1147.8.

[2566] *단계 2*: (3*S*)-1-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-3-카르복사미드의 합성

[2567] 0 ℃에 DCM (3 mL)내 (3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸-1-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르복사미드 (145.0 mg, 0.126 mmol)의 교반된 용액에 Et_3SiH (58.8 mg, 0.505 mmol) 이어서 TFA (57.6 mg, 0.505 mmol)가 첨가되었다. 1 시간 후, DIPEA는 pH 8까지 반응 혼합물에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었고, 잔류물은 역상 크로마토그래피 (10→50% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (70 mg, 61.2% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{64}N_8O_8$에 대한 계산치: 905.49; 측정치 905.7.

[2568] **실시예 7. (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성**

[2569] 

[2570] *단계 1*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르

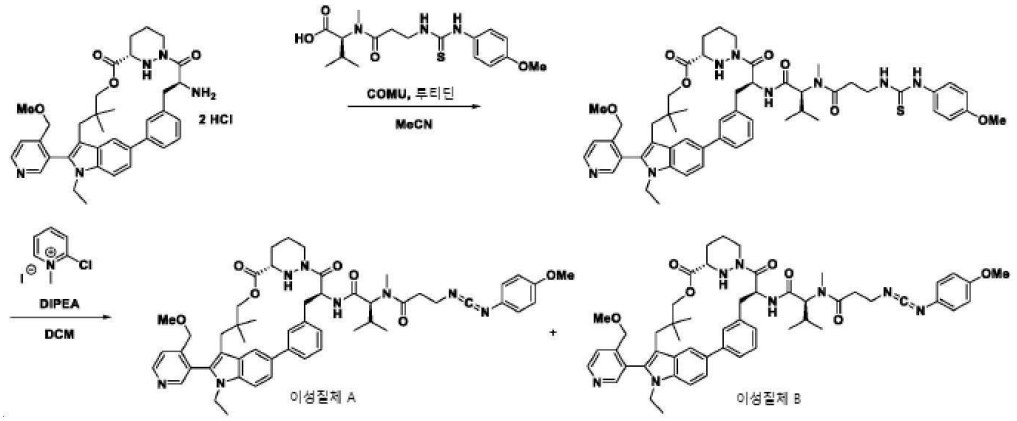
복사미드의 합성

[2571] 0 ℃에 DMF (3.0 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미드 (285.7 mg, 0.353 mmol)의 용액에 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (232.4 mg, 0.705 mmol) 이어서 DIPEA (0.61 mL, 4.7 mmol) 및 COMU (211.4 mg, 0.494 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 H_2O (15 mL)로 희석되었고 혼합물은 EtOAc (3 x 4 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (12% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (301 mg, 68% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{67}H_{76}N_8O_8$에 대한 계산치: 1121.59; 측정치 1121.8.

[2572] *단계 2*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2573] 0 ℃에 MeOH (3.0 mL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드 (301.0 mg, 0.268 mmol)의 용액에 HCO_2H (1.50 mL)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 DIPEA를 사용하여 pH 8로 중성화되었다. 생성된 혼합물은 H_2O (15 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 4 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (30→60% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (89.9 mg, 38% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{48}H_{62}N_8O_8$에 대한 계산치: 879.48; 측정치 879.7.

[2574] **실시예 15. (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(3-((((4-메톡시페닐)이미노)메틸렌)아미노)-*N*-메틸프로판아미도)-3-메틸부탄아미드의 2개 이성질체, 15A 및 15B의 합성**

[2575] 

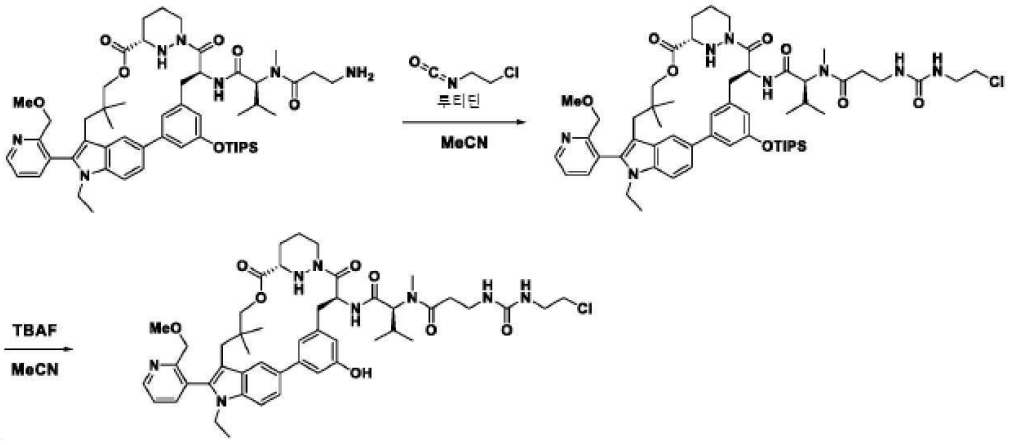
[2576] *단계 1*: (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(3-(3-(4-메톡시페닐)티오우레이도)-*N*-메틸프로판아미도)-3-메틸부탄아미드의 합성

[2577] 0 ℃에 MeCN (2 mL)내 ($6^3S,4S$)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (108 mg, 168 μmol) 및 *N*-(3-(3-(4-메톡시페닐)티오우레이도)프로파노일)-*N*-메틸-*L*-발린 (61.9 mg, 168 μmol)의 용액에 2,6-루티딘 (97.8 μL, 840 μmol) 이어서 COMU (78.8 mg, 184 μmol)가 첨가되었다. 1시간 후 0 ℃에 반응은 EtOAc로 희석되었고 유기 부문은 H_2O (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (20→100% EtOAc/Hex 그 다음 0→5% MeOH/EtOAc)에 의한 정제는 원하는 생성물 (117.0 mg 72.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{53}H_{66}N_8O_7S$에 대한 계산치: 959.49; 측정치 959.5.

[2578] *단계 2*: (2*S*)-*N*-((($6^3S,4S$)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(3-((((4-메톡시페닐)이미노)메틸렌)아미노)-*N*-메틸프로판아미도)-3-메틸부탄아미드의 2개 이성질체의 합성

[2579] DCM (1 mL)내 (2*S*)-*N*-((($6^3S,4S$)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(3-(3-(4-메톡시페닐)티오우레이도)-*N*-메틸프로판아미도)-3-메틸부탄아미드 (117.0 mg, 121 μmol)의 용액에 DIPEA (63.2 μL, 363 μmol) 이어서 2-클로로-1-메틸피리딘-1-이움 요오다이드 (42.6 mg, 181 μmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 밤새 교반되었고, 이 지점에 고체는 여과되었고 미정제 용액은 역상 크로마토그래피 (40→100 MeCN/H_2O + 0.4% NH_4OH)에 의해 정제되어 먼저 용리하는 원하는 이성질체 15A (6.9 mg, 6.2% 수율) 및 나중에 용리하는 이성질체 15B (2.5 mg, 2.2% 수율)로서 2개 분리된 이성질체를 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{53}H_{64}N_8O_7$에 대한 계산치: 925.50; 측정치 925.5 및 LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{53}H_{64}N_8O_7$에 대한 계산치: 925.50; 측정치 925.6.

[2580] **실시예 25. (2*S*)-2-(3-(3-(2-클로로에틸)우레이도)-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((($6^3S,4S$)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성**



[2581]

[2582] *단계 1*: (2*S*)-2-(3-(3-(2-클로로에틸)우레이도)-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((($6^3S,4S$)-1^1-에틸-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

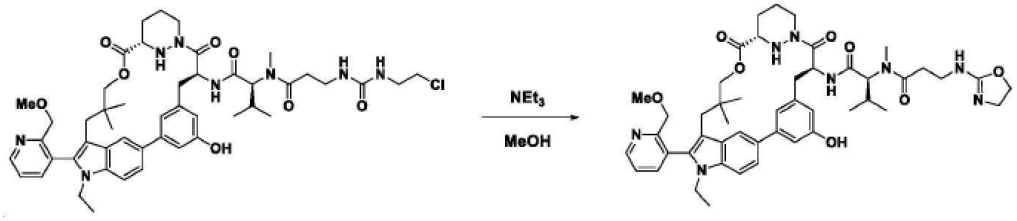
[2583] 0 ℃에 MeCN (544 μL)내 (2*S*)-2-(3-아미노-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((($6^3S,4S$)-1^1-에틸-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-$6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6$-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드 (106 mg, 109 μmol)의 용액에 1-클로로-2-이소시아나토에탄 (9.29 μL, 109 μmol) 이어서 Et_3N (15.1 μL, 109 μmol)이 첨가

되었다. 12 분 후, 반응은 DCM (10 mL) 그리고 H_2O (10 mL)내 1% 포름산의 용액으로 희석되었다. 수성 층은 DCM (10 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 층들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 그 다음 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (117 mg, 100% 수율)을 제공하였고, 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{57}H_{83}ClN_8O_8Si$에 대한 계산치: 1071.59; 측정치 1071.5.

[2584] *단계 2*: (2*S*)-2-(3-(3-(2-클로로에틸)우레이도)-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[2585] 0 ℃에 MeCN (1.1 mL)내 (2*S*)-2-(3-(3-(2-클로로에틸)우레이도)-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드 (117 mg, 109 μmol)의 용액에 TBAF (디옥산내 1M, 109 μL, 109 μmol)가 첨가되었다. 5 분 후, 반응은 감압 하에서 농축되었고 미정제 잔류물은 순상 크로마토그래피 (20→100% B/A, B=10% MeOH/EtOAc, A=헥산) 이어서 역상 크로마토그래피 (20→60% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 최종 생성물 (82.2 mg, 82% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{48}H_{63}ClN_8O_8$에 대한 계산치: 915.45; 측정치 915.7.

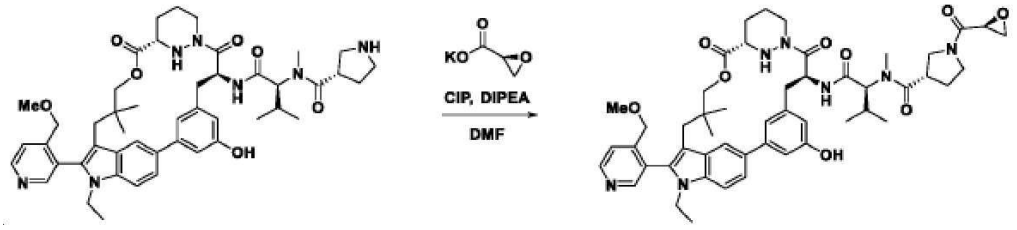
[2586] **실시예 30. (2*S*)-2-(3-((4,5-디하이드로옥사졸-2-일)아미노)-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성**



[2587]

[2588] MeOH (1.2 mL)내 (2*S*)-2-(3-(3-(2-클로로에틸)우레이도)-*N*-메틸프로판아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드 (55.0 mg, 60.0 μmol) 및 Et_3N (25.1 μL, 180 μmol)의 용액은 전자레인지에서 150 ℃에 1 분 동안 가열되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되었고 감압 하에서 농축되었다. 미정제 잔류물은 그 다음 역상 크로마토그래피 (30→100% MeCN/H_2O + 0.4% NH_4OH)에 의해 정제되어 최종 생성물 (21.1 mg, 40% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{48}H_{62}N_8O_8$에 대한 계산치: 879.48; 측정치 879.4.

[2589] **실시예 31. (3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸-1-((*S*)-옥시란-2-카르보닐)피롤리딘-3-카르복사미드의 합성**

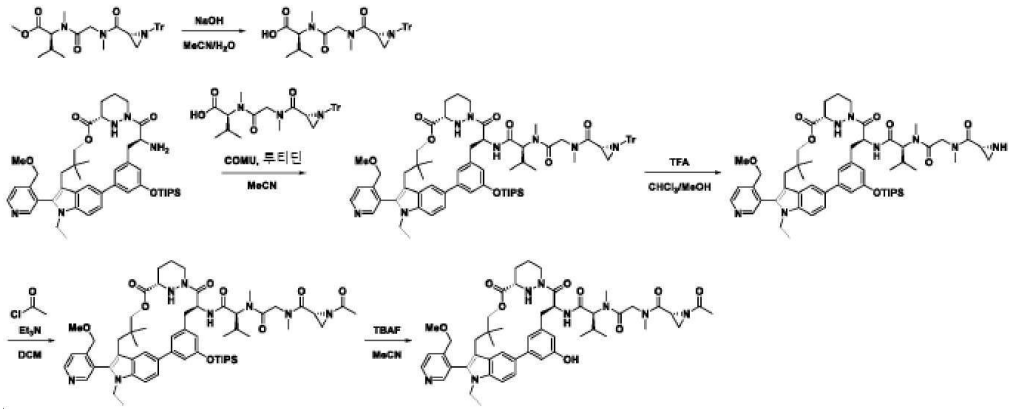


[2590]

[2591] 0 ℃에 DMF (1.5 mL)내 칼륨 (*S*)-옥시란-2-카르복실레이트 (16.98 mg, 0.135 mmol), 2-클로로-1,3-디메틸이미

다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트 (87.46 mg, 0.314 mmol), 및 DIPEA (0.156 mL, 0.897 mmol)의 용액에 (3*S*)-*N*-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-3-카르복사미드 (75.0 mg, 0.09 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 실온에 교반되었고, 이 지점에서 EtOAc (100 mL)로 희석되었다. 유기 층은 염수 (3 x 5 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (25→55% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (6.3 mg, 7.8% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{63}N_7O_9$에 대한 계산치: 906.48; 측정치 906.7.

[2592] **실시예 34. (2*R*)-1-아세틸-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-N-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성**



[2593]

[2594] *단계 1*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2595] 0 ℃에 MeCN (3.3 mL)내 (6^{3}*S*,4*S*)-4-아미노-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (260 mg, 0.332 mmol) 및 *N*-메틸-*N*-(*N*-메틸-*N*-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)글리실-*L*-발린 (204 mg, 0.399 mmol)의 용액에 루티딘 (192 μL, 1.66 mmol) 이어서 COMU (156 mg, 0.366 mmol)가 첨가되었다. 반응은 0 ℃에 1 시간 동안 교반하였고 그 다음 EtOAc로 희석되었다. 혼합물은 H_2O/염수 (1:1)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (0→100% EtOAc/헥산)에 의한 정제는 원하는 생성물 (116 mg, 27% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{76}H_{96}N_8O_8Si$에 대한 계산치: 1277.72; 측정치 1277.7.

[2596] 단계 *2*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2597] 0 ℃에 MeOH (1.56 mL) 및 클로로포름 (1.56 mL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-

8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드 (400 mg, 0.313 mmol)의 용액에 TFA (191 μL, 2.50 mmol)가 첨가되었다. 반응은 0 ℃에 2 시간 동안 교반하였고 그 다음 루티딘 (364 μL, 3.13 mmol)으로 퀀칭되었다. 반응 혼합물은 DCM으로 희석되었고, H_2O로 세정되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (10→100% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (100 mg, 31% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{57}H_{82}N_8O_8Si$에 대한 계산치: 1035.61; 측정치 1035.6.

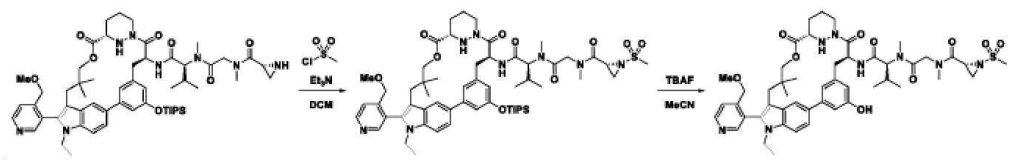
[2598] 단계 *3*: (2*R*)-1-아세틸-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2599] 0 ℃에 DCM (637 μL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드 (33 mg, 0.032 mmol)의 용액에 Et_3N (22.1 μL, 0.159 mmol) 이어서 아세틸 클로라이드 (4.54 μL, 0.064 mmol)가 첨가되었다. 반응은 0 ℃에 1 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 DCM으로 희석되었고, $NaHCO_3$으로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (37 mg, 100% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{59}H_{84}N_8O_9Si$에 대한 계산치: 1077.62; 측정치 1077.6.

[2600] 단계 *4*: (2*R*)-1-아세틸-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2601] 0 ℃에 MeCN (631 μL)내 (2*R*)-1-아세틸-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드 (34 mg, 0.032 mmol)의 용액에 TBAF (THF내 1M, 31.5 μL, 0.032 mmol)가 첨가되었다. 반응은 10 분 동안 교반하였고 그 다음 DCM으로 희석되었고, 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (10→100% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (8.5 mg, 29% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{64}N_8O_9$에 대한 계산치: 921.49; 측정치 921.5.

[2602] **실시예 36. (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-(메틸술포닐)아지리딘-2-카르복사미드의 합성**

[2603] 

[2604] *단계 1*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-

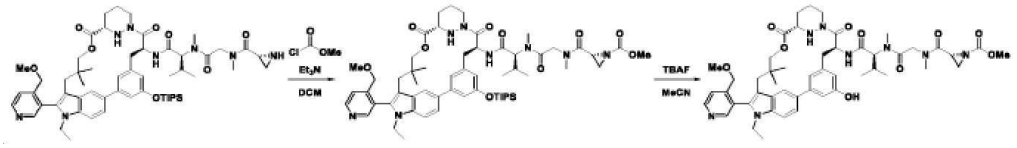
1-(메틸술포닐)아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2605] 0 ℃에 DCM (637 μL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드 (33 mg, 0.032 mmol)의 용액에 Et_3N (22.1 μL, 0.159 mmol) 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (4.93 μL, 0.064 mmol)가 첨가되었다. 반응은 0 ℃로 1 시간 동안 냉각되었고 그 다음 DCM으로 희석되었고, $NaHCO_3$으로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (35 mg, 100% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{58}H_{84}N_8O_{10}SSi$에 대한 계산치: 1113.59; 측정치 1113.6.

[2606] *단계 2*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-(메틸술포닐)아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2607] 0 ℃에 MeCN (646 μL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-(메틸술포닐)아지리딘-2-카르복사미드 (35 mg, 0.032 mmol)의 용액에 TBAF (THF내 1M, 32.3 μL, 0.032 mmol)가 첨가되었다. 반응은 10 분 동안 교반되었고 그 다음 DCM으로 희석되었고, 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (10→100% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (20 mg, 65% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{49}H_{64}N_8O_{10}S$: 957.45에 대한 계산치; 측정치 957.5.

[2608] **실시예 38. 메틸 (2*R*)-2-((2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-1-카르복실레이트의 합성**

[2609] 

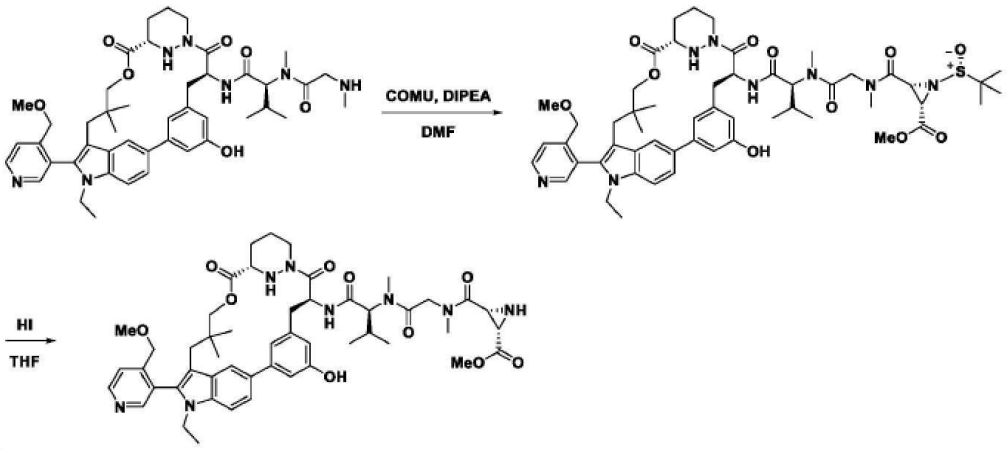
[2610] *단계 1*: 메틸 (2*R*)-2-((2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-1-카르복실레이트의 합성

[2611] 0 ℃에 DCM (888 μL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드 (46 mg, 0.044 mmol)의 용액에 E_3N (30.8 μL, 0.22 mmol) 이어서 메틸 클로로포르메이트 (4.46 μL, 0.058 mmol)가 첨가되었다. 반응은 0 ℃에 1 시간 동안 교반하였고 그 다음 반응은 DCM으로 희석되었고, $NaHCO_3$으로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 미정제 생성물 (56 mg, 100% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{59}H_{84}N_8O_{10}Si$에 대한 계산치: 1093.62; 측정치 1093.7.

[2612] *단계 2*: 메틸 (2*R*)-2-((2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-1-카르복실레이트의 합성

[2613] 0 ℃에 MeCN (1.0 mL)내 메틸 (2*R*)-2-((2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-1-카르복실레이트 (56 mg, 0.051 mmol)의 용액에 TBAF (THF내 1M, 51.2 μL, 0.051 mmol)가 첨가되었다. 반응은 15 분 동안 교반하였고 그 다음 DCM으로 희석되었고, 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (10→100% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (17 mg, 36% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{64}N_8O_{10}$에 대한 계산치: 937.48; 측정치 937.6.

[2614] **실시예 48 및 49. 메틸 (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-((2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-2-카르복실레이트 및 메틸 (2*S*,3*R*)-3-((2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성**



[2615]

[2616] *단계 1*: 메틸 (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-((2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

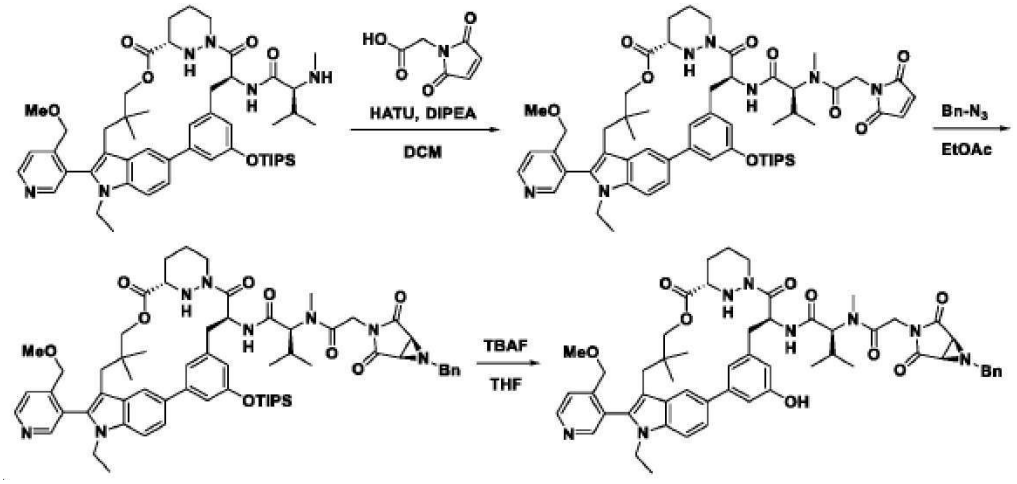
[2617] 0 ℃에 DMF (4.5 mL)내 (2*S*)-*N*-((63*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미드 (267.0 mg, 0.33 mmol) 및 (2*R*,3*S*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-(메톡시카르보닐)아지리딘-2-카르복실산 (246.5 mg, 0.99 mmol)의 용액에 DIPEA (0.574 mL, 3.3 mmol) 이어서 DMF (0.5 mL)내 COMU (211.8 mg, 0.49 mmol)의 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 포화 NH_4Cl로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하

에서 농축되었다. 미정제 생성물은 역상 크로마토그래피 (35→65% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (253 mg,73.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{54}H_{72}N_8O_{11}S$에 대한 계산치: 1041.51; 측정치 1041.8.

[2618] *단계 2*: 메틸 (2*S*,3*R*)-3-((2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-2-카르복실레이트의 합성

[2619] 0 ℃에 THF (4.0 mL)내 메틸 (2*S*,3*R*)-1-((*R*)-*tert*-부틸술피닐)-3-((2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바모일)아지리딘-2-카르복실레이트 (200.0 mg, 0.19 mmol)의 용액에 HI (1.0 mL)가 적가되었다. 생성된 혼합물은 10 분 동안 0 ℃에 교반되었고 그 다음 DIPEA를 사용하여 pH 7로 염기성화되었다. 혼합물은 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (35→65% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (13.2 mg, 7.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{64}N_8O_{10}$에 대한 계산치: 937.48; 측정치 938.6.

[2620] **실시예 55. (2*S*)-2-(2-((1*R*,5*S*)-6-벤질-2,4-디옥소-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성**



[2621]

[2622] *단계 1*: (2*S*)-2-(2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[2623] 0 ℃에 DCM (6.0 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (600.0 mg, 0.67 mmol) 및 2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)아세트산 (124.7 mg, 0.80 mmol)의 용액에 DIPEA (0.934 mL, 5.36 mmol) 이어서 HATU (382.2 mg, 1.01 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온으로 가온되었고 3 시간 동안 교반되었다. 반응은 그 다음 H_2O (20 mL)의 첨가에 의해 퀀칭되었다. 수성 층은 DCM (2 x 50 mL)으로 추출되었고 조합된 유

기 층들은 염수 (2 x 50 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피 (10→20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (260 mg, 33.8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{57}H_{77}N_7O_9Si$에 대한 계산치: 1032.56; 측정치 1032.8.

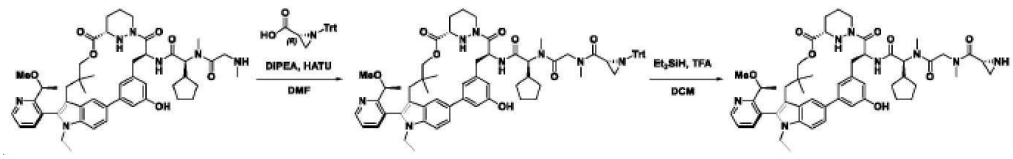
[2624] *단계 2*: (2*S*)-2-(2-((1*R*,5*S*)-6-벤질-2,4-디옥소-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[2625] EtOAc (2.0 mL)내 (2*S*)-2-(2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드 (250.0 mg, 0.24 mmol)의 용액에 (아지도메틸)벤젠 (80.6 mg, 0.61 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 80 ℃로 가열되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 120 ℃로 가열되었고 2 일 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 실온으로 냉각되었고 H_2O로 퀀칭되었다. 수성 층은 EtOAc로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 순상 크로마토그래피에 의해 정제되어 원하는 생성물 (50 mg, 18.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{64}H_{84}N_8O_9Si$에 대한 계산치: 1137.62; 측정치 1138.3.

[2626] *단계 3*: (2*S*)-2-(2-((1*R*,5*S*)-6-벤질-2,4-디옥소-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[2627] 0 ℃에 THF (0.5 mL)내 (2*S*)-2-(2-((1*R*,5*S*)-6-벤질-2,4-디옥소-3,6-디아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-메틸아세트아미도)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(4-(메톡시메틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드 (50.0 mg, 0.04 mmol)의 용액에 1M TBAF (0.07 mL, 0.07 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 H_2O로 희석되었고 EtOAc로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC 이어서 역상 크로마토그래피 (45→72% MeCN/H_2O)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (20 mg, 46.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{55}H_{64}N_8O_9$에 대한 계산치: 1003.47; 측정치 1003.8.

[2628] **실시예 95. (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성**

[2629] 

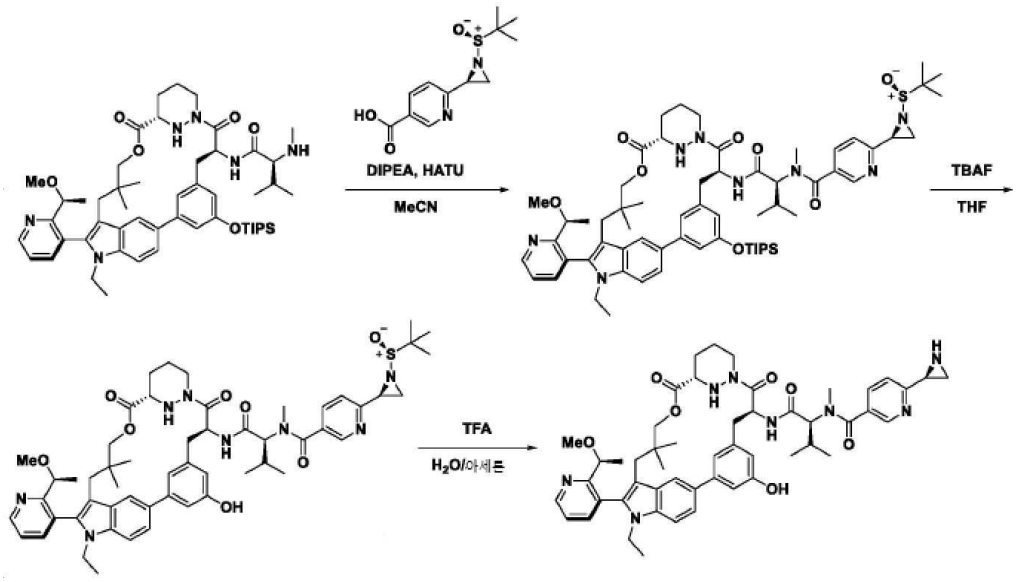
[2630] *단계 1*: (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2631] 0 ℃에 DMF (3.0 mL)내 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)아세트아미드 (321.2 mg, 0.276 mmol), DIPEA (0.472 mL, 2.764 mmol), 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (136.59 mg, 0.415 mmol)의 혼합물에 HATU (126.14 mg, 0.332 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었고, 그 다음 H_2O (30 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (200 mg, 62.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{70}H_{80}N_8O_8$에 대한 계산치: 1161.62; 측정치 1161.5.

[2632] *단계 2*: (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2633] 0 ℃에 DCM (2.0 mL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드 (195.0 mg, 0.168 mmol)의 혼합물에 Et_3SiH (78.09 mg, 0.672 mmol) 및 TFA (76.57 mg, 0.672 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 30 분 동안 교반되었고 그 다음 DIPEA를 사용하여 pH 8로 염기성화되었고 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (25→55% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (60 mg, 38.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{66}N_8O_8$에 대한 계산치: 919.51; 측정치 919.5.

[2634] **실시예 87. 6-((*S*)-아지리딘-2-일)-*N*-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성**

[2635] 

[2636] *단계 1*: 6-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)-*N*-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-25-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-

N-메틸니코틴아미드의 합성

[2637] 0 ℃에 MeCN (10 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)- 6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드 (198.24 mg, 0.218 mmol) 및 DIPEA (0.074 mL, 0.436 mmol)의 혼합물에 HATU (200 mg, 0.526 mmol)가 첨가되었고 생성된 혼합물은 3 분 동안 교반되었다. 혼합물에 그 다음 MeCN (10 mL)내 6-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)니코틴산 (117.0 mg, 0.436 mmol)의 용액이 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 밤새 0 ℃에 교반되었고 그 다음 H_2O로 그 다음 퀀칭되었고 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (430 mg, 85.0% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{64}H_{90}N_8O_8SSi$에 대한 계산치: 1159.65; 측정치 1159.8.

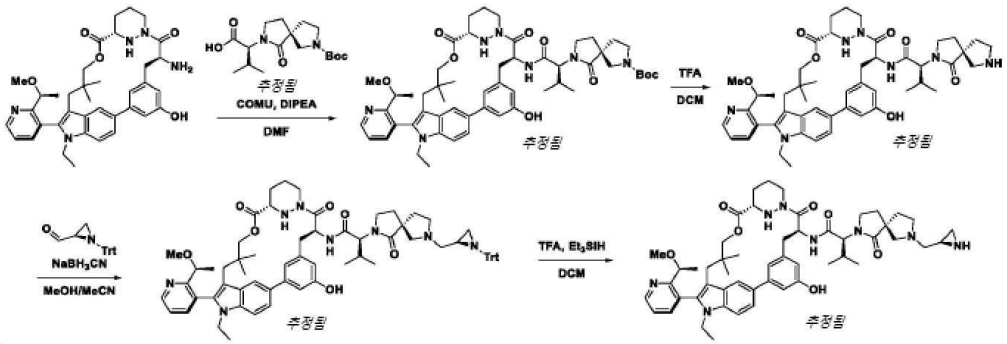
[2638] *단계 2*: 6-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성

[2639] 0 ℃에 THF (50.0 mL)내 6-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-25-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸니코틴아미드 (430.0 mg, 0.371 mmol)의 용액에 TBAF (THF내 1 M, 1.1 mL, 1.11 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0 ℃에 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (5% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (290 mg, 78% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{55}H_{70}N_8O_8S$에 대한 계산치: 1003.51; 측정치 1003.8.

[2640] *단계 3*: 6-((*S*)-아지리딘-2-일)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸니코틴아미드의 합성

[2641] 0 ℃에 H_2O (15.0 mL) 및 아세톤 (15.0 mL)내 6-((2*S*)-1-(*tert*-부틸술피닐)아지리딘-2-일)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸니코틴아미드 (150.0 mg, 0.150 mmol)의 용액에 TFA (7.50 mL, 100.97 mmol)가 부문으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되었고 48 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 8로 중성화되었다. 수성 층은 EtOAc로 추출되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (38→58% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (10.0 mg, 7.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{62}N_8O_7$에 대한 계산치: 899.48; 측정치 899.5.

[2642] **실시예 139. (2*S*)-2-((*S*)-7-(((*R*)-아지리딘-2-일)메틸)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성**



[2643]

[2644] *단계 1*: *tert*-부틸 (5*R*)-7-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트의 합성

[2645] 0 ℃에 DMF (8 mL)내 (6^{3}*S*,4*S*)-4-아미노-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (600 mg, 0.94 mmol) 및 DIPEA (820 μL, 4.7 mmol)의 용액에 (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-3-메틸부탄산 (380 mg, 1.13 mmol) 및 COMU (440 mg, 1.03 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (100 mL)로 희석되었고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 여과물은 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (EtOAc)에 의한 정제는 원하는 생성물 (600 mg, 66% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{54}H_{71}N_7O_9$에 대한 계산치: 962.54; 측정치 962.5.

[2646] *단계 2*: (2*S*)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성

[2647] 0 ℃에 DCM (6 mL)내 *tert*-부틸 (5*R*)-7-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (600 mg, 0.62 mmol)의 용액에 TFA (3.0 mL, 40 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 H_2O (100 mL)로 희석되었고, 포화 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 8로 염기성화되었고, EtOAc (3 x 60 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (430 mg, 79% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{49}H_{63}N_7O_7$에 대한 계산치: 862.49; 측정치 862.5.

[2648] *단계 3*: (2*S*)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-7-(((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드의 합성

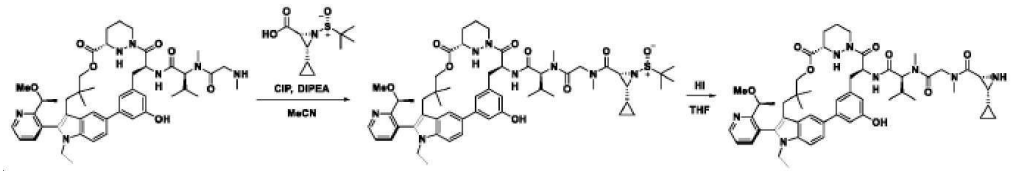
[2649] MeOH (0.50 mL) 및 MeCN (4.0 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (200 mg, 0.23 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르브알데하이드 (110 mg, 0.35 mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$ (29 mg, 0.46 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 포화 수성 NH_4Cl로 퀀칭되었고 EtOAc

(3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (30 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (EtOAc)에 의한 정제는 원하는 생성물 (145 mg, 53% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{71}H_{82}N_8O_7$에 대한 계산치: 1159.64; 측정치 1159.6.

[2650] *단계 4*: (2*S*)-2-((*S*)-7-(((*R*)-아지리딘-2-일)메틸)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸부탄아미드의 합성

[2651] 0 ℃ DCM (2.0 mL)내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-((*S*)-1-옥소-7-(((*S*)-1-트리틸아지리딘-2-일)메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)부탄아미드 (140 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA (74 μL, 0.97 mmol) 및 Et_3SiH (150 μL, 0.97 mmol)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 30 분 동안 교반되었고 그 다음 DIPEA를 사용하여 pH 8로 염기성화되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (30→60% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (37.5 mg, 31% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{52}H_{68}N_8O_7$에 대한 계산치: 917.53; 측정치 917.4.

[2652] **실시예 133. (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성**

[2653] 

[2654] *단계 1*: (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

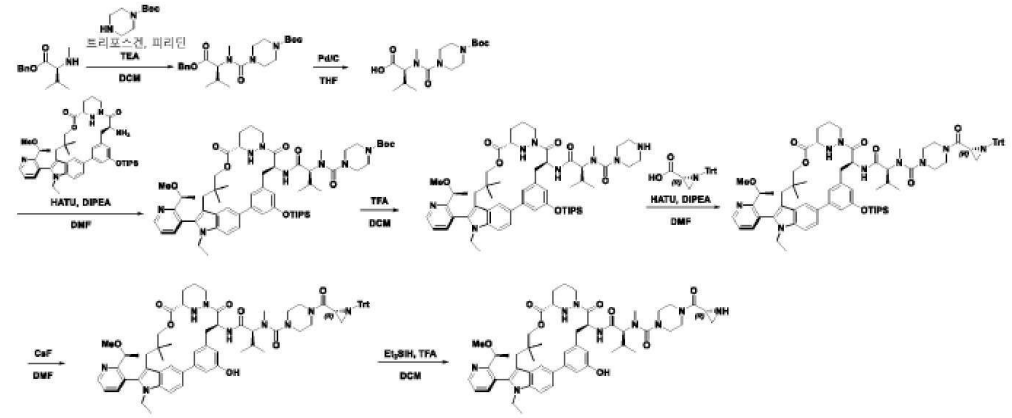
[2655] 0 ℃에 MeCN내 (2*S*)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미드 (50 mg, 61 μmol) 및 (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산 (21 mg, 91 μmol)의 용액에 DIPEA (210 μL, 1.2 mmol) 및 CIP (25 mg, 91 μmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 그 다음 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (9% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (270 mg, 54% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{56}H_{76}N_8O_9S$에 대한 계산치: 1037.56; 측정치 1037.4.

[2656] *단계 2*: (2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2657] 0 ℃에 THF내 (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-

1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드 (230 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 HI (0.50 mL, 3.8 mmol, H_2O내 57% wt)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 10 분 동안 교반되었고 그 다음 DIPEA를 사용하여 pH 8로 중성화되었고 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (40→60% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (20 mg, 11% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{52}H_{68}N_8O_8$에 대한 계산치: 933.53; 측정치 933.6.

[2658] **실시예 177. 4-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-*N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피페라진-1-카르복사미드의 합성**



[2659]

[2660] *단계 1*: *tert*-부틸 (*S*)-4-((1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2661] 100-mL 바이알에 DCM (30 mL)내 벤질 메틸-*L*-발리네이트 (2.0 g, 9.038 mmol) 및 트리포스겐 (0.89 g, 2.982 mmol) 이어서 피리딘 (2.14 g, 27.113 mmol)이 부문으로 0 ℃에 N_2 대기 하에서 첨가되었다. 혼합물은 2 시간 동안 실온에 교반되었다. 미정제 생성물은 추가 정제 없이 직접적으로 다음 단계에서 사용되었다. 그 다음, 생성된 혼합물은 DCM (25 mL)내 *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2.22 g, 11.912 mmol) 및 Et_3N (2.78 g, 27.489 mmol)에 부문으로 실온에 N_2 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, (30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (3.6 g, 90.6% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{23}H_{35}N_3O_5$에 대한 계산치: 434.26; 측정치 434.2.

[2662] *단계 2*: *N*-(4-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-1-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린의 합성

[2663] 100-mL 바이알에 THF (25 mL)내 *tert*-부틸 (*S*)-4-((1-(벤질옥시)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.95 g, 6.804 mmol) 및 Pd/C (1.48 g)가 첨가되었다. 반응은 밤새 동안 실온에 수소 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 여과되었고, 필터 케이크는 EtOAc (3 x 50 mL)로 세정되었고, 조합된 유기 층들은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (2.4 g, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{16}H_{29}N_3O_5$에 대한 계산치: 344.21; 측정치 344.4.

[2664] *단계 3*: *tert*-부틸 4-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[2665] 50-mL 바이알에 DMF (8 mL)내 (6^3*S*,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-

2(1,3)-벤제나사이클로운 데카판-5,7-디온 (1.0 g, 1.256 mmol) 및 *N*-(4-(*tert*-부톡시카르보닐) 피페라진-1-카르보닐)-*N*-메틸-*L*-발린 (647.04 mg, 1.884 mmol) 이어서 HATU (668.63 mg, 1.758 mmol) 및 DIPEA (811.69 mg, 6.280 mmol)이 부문으로 실온에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1.08 g, 76.7% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{62}H_{92}N_8O_9Si$에 대한 계산치: 1121.68; 측정치 1122.0.

[2666] *단계 4:* *N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피페라진-1-카르복사미드의 합성

[2667] 100-mL 바이알에 DCM (12 mL)내 *tert*-부틸 4-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^{1}H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.08 g, 0.963 mmol) 및 TFA (3.0 mL, 40.39 mmol)가 첨가되었다. 반응은 2 시간 동안 실온에 N_2 대기 하에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 (907 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + Na] $C_{57}H_{83}N_8O_7Si$에 대한 계산치: 1042.61; 측정치 1043.9.

[2668] *단계 5:* *N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르복사미드의 합성

[2669] 40-mL 바이알에 DMF (3.5 mL)내 *N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피페라진-1-카르복사미드 (400.0 mg, 0.392 mmol) 및 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (193.49 mg, 0.587 mmol) 이어서 HATU (208.46 mg, 0.548 mmol) 및 DIPEA (253.06 mg, 1.958 mmol)가 부문으로 실온에 N_2 대기 하에서 첨가되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 60 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (367 mg, 70.3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H -TIPS] $C_{79}H_{101}N_9O_8Si$에 대한 계산치: 1176.63; 측정치 1176.2.

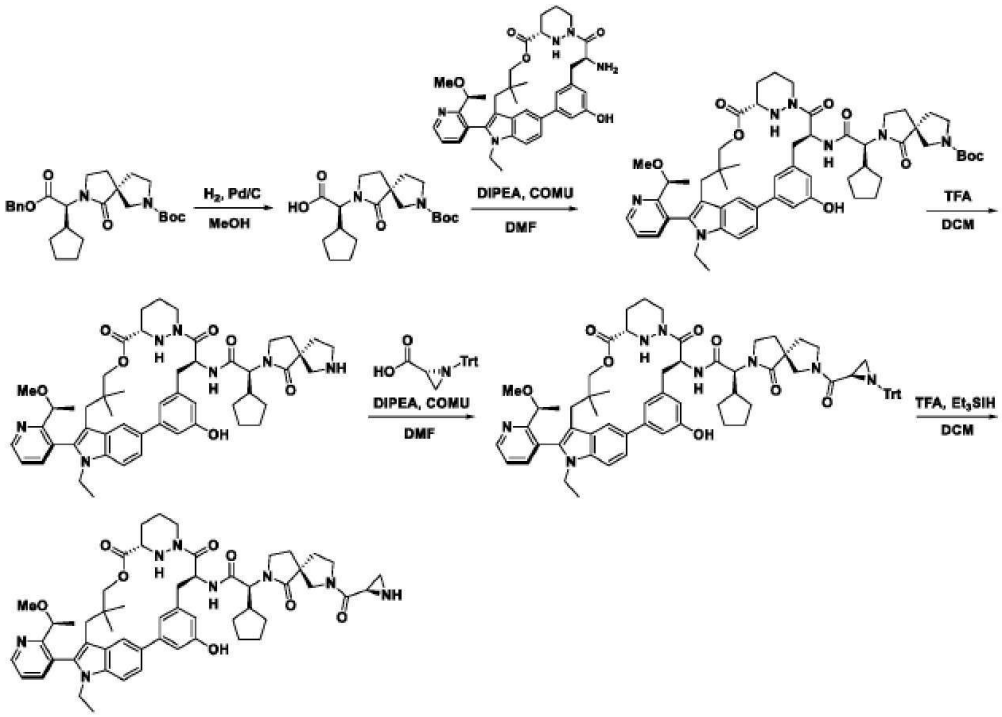
[2670] *단계 6:* *N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르복사미드의 합성

[2671] 100-mL 바이알에 DMF (1.5 mL)내 *N*-((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^5-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)피페라진-1-카르복사미드 (161.0 mg, 0.121 mmol) 및 CsF (91.75 mg, 0.604 mmol)가 첨가되었다. 반응은 2 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (2 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 분취-TLC (50% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (101 mg, 71.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{70}H_{81}N_9O_8$에 대한 계산치: 1176.62; 측정치 1176.9.

[2672] *단계 7:* 4-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-*N*-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸피페라진-1-카르복사미드의 합성

[2673] 40-mL 바이알에 DCM (2.0 mL)내 *N*-((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로우 엔데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-*N*-메틸-4-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐) 피페라진-1-카르복사미드 (101.0 mg, 0.086 mmol) 및 Et_3SiH (49.91 mg, 0.429 mmol)가 첨가되었고 TFA (48.94 mg, 0.429 mmol)가 부문으로 실온에 N_2 대기 하에서 첨가되었다. 혼합물은 DIPEA를 사용하여 pH 8로 염기성화되었다. 미정제 생성물은 분취-HPLC에 의해 정제되어 원하는 생성물 (29.6 mg, 36.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z:* [M + H] $C_{51}H_{67}N_9O_8$에 대한 계산치: 934.51; 측정치 934.3.

[2674] **실시예 175. (2*S*)-2-((*S*)-7-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성**



[2675]

[2676] *단계 1*: (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산의 합성

[2677] 0 ℃에 MeOH (10 mL)내 *tert*-부틸 (*R*)-7-((*S*)-2-(벤질옥시)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (1.0 g, 2.19 mmol)의 용액에 교반된 용액에 Pd/C (200 mg)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 수소 대기 하에서 교반되었고, 여과되었고, 필터 케이크는 MeOH (5 x10 mL)로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (895 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{19}H_{30}N_2O_5$에 대한 계산치: 376.23; 측정치 367.1.

[2678] *단계 2*: *tert*-부틸 (5*R*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르

복실레이트의 합성

[2679] 0 ℃에 DMF (500 mL)내 (6^3S,4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (702 mg, 1.10 mmol) 및 DIPEA (1.91 mL, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 (*S*)-2-((*R*)-7-(*tert*-부톡시카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸아세트산 (523 mg, 1.43 mmol) 및 COMU (517 mg, 1.21 mmol)가 첨가되었다. 1 시간 후 실온에 반응 혼합물은 H_2O (150 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 순상 크로마토그래피 (40% EtOAc/석유 에테르)에 의한 정제는 원하는 생성물 (978 mg, 90.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{56}H_{73}N_7O_9$에 대한 계산치: 988.56; 측정치 988.7.

[2680] *단계 3*: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

[2681] 0 ℃에 DCM (3.0 mL)내 *tert*-부틸 (5*R*)-7-((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르복실레이트 (300 mg, 0.304 mmol)의 교반된 용액에 TFA (1.5 mL)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 실온에 교반되었다. 반응 혼합물은 그 다음 톨루엔 (2 mL)으로 희석되었고 감압 하에서 3 회 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (270 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{51}H_{65}N_7O_7$에 대한 계산치: 888.50; 측정치 888.5.

[2682] *단계 4*: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드의 합성

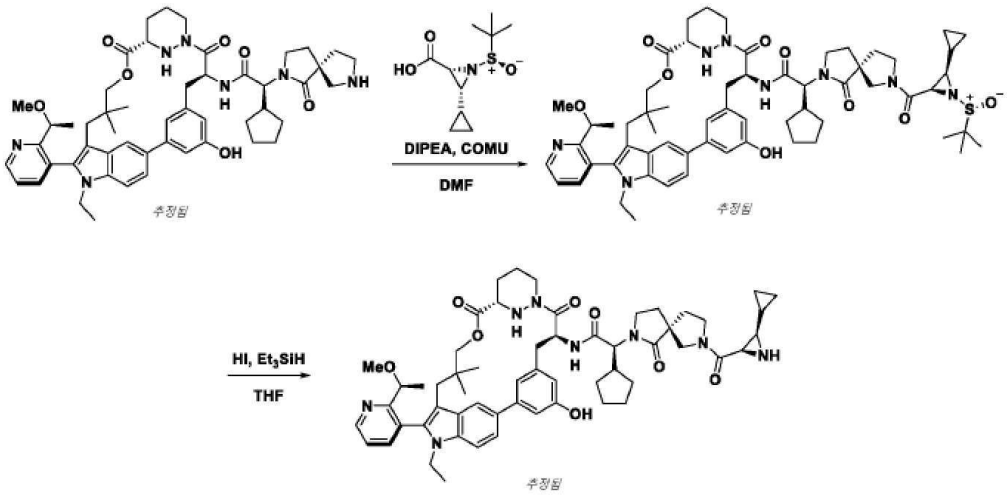
[2683] 0 ℃에 DMF (3.0 mL)내 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (270 mg, 0.304 mmol) 및 DIPEA (0.53 mL, 3.0 mmol)의 교반된 용액에 (*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (130 mg, 0.395 mmol) 및 COMU (143 mg, 0.334 mmol)가 첨가되었다. 1시간 후 실온에 반응 혼합물은 H_2O (30 mL)로 희석되었다. 수성 층은 EtOAc (3 x 3 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (5% MeOH/DCM)에 의한 정제는 원하는 생성물 (332 mg, 91.1% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{73}H_{82}N_8O_8$에 대한 계산치: 1199.64; 측정치 1199.7.

[2684] *단계 5*: (2*S*)-2-((*S*)-7-((*R*)-아지리딘-2-카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[2685] 0 ℃에 DCM (3.0 mL)내 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-1-옥소-7-((*R*)-1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (309 mg, 0.258 mmol)의 교반된 용액에 Et_3SiH (164 mL, 1.03 mmol) 및 TFA (79 mL, 1.03 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후 반응 혼합물은 DIPEA를 사용하여 pH 8로 염기성화되었고 감압 하에서

농축되었다. 역상 크로마토그래피 (30→60% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (36 mg, 14.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{54}H_{68}N_8O_8$에 대한 계산치: 957.53; 측정치 957.3.

[2686] **실시예 214. (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성**



[2687]

[2688] *단계 1*: (2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

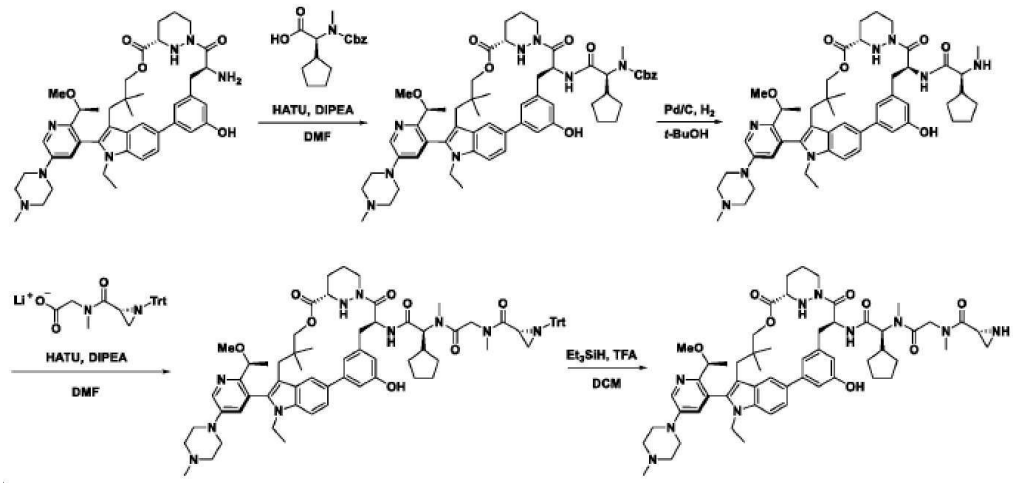
[2689] 0 ℃에 DMF (3.0 mL)내 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-((*S*)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)아세트아미드 (270 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (530 μL, 3.0 mmol) 및 (2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르복실산 (105 mg, 0.46 mmol) 이어서 COMU (140 mg, 0.33 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 H_2O (30 mL)로 희석되었다. 반응 혼합물은 EtOAc (3 x 7 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 층들은 염수 (3 x 10 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (6% MeOH/DCM)에 의한 정제는 원하는 생성물 (237 mg, 71% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{61}H_{80}N_8O_9S$에 대한 계산치: 1101.58; 측정치 1101.3.

[2690] *단계 2*: (2*S*)-2-사이클로펜틸-2-((*S*)-7-((2*R*,3*R*)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드의 합성

[2691] 0 ℃에 THF (2.5 mL)내 (2*S*)-2-((5*S*)-7-((2*R*,3*R*)-1-(*tert*-부틸술피닐)-3-사이클로프로필아지리딘-2-카르보닐)-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아세트아미드 (230 mg, 0.21 mmol)의 교반된 용액에 Et_3SiH (130 μL, 0.83 mmol) 및 HI (125 μL, 0.41 mmol, H_2O내 57%)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30 분 동안 실온에 교반되었고 그 다음 0 ℃로 냉각되었고 pH 8로 중성화되었다. 혼합물은 감압 하에서 농축되었다. 분

취-TLC (8.3% MeOH/DCM)에 의한 정제는 원하는 생성물 (46 mg, 21% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{57}H_{72}N_8O_8$에 대한 계산치: 997.55; 측정치 997.2.

[2692] **실시예 209. (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성**



[2693]

[2694] *단계 1*: 벤질 ((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트의 합성

[2695] 0 ℃에 DMF (5 mL)내 (6^3*S*, 4*S*)-4-아미노-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-5,7-디온 (490 mg, 0.664 mmol) 및 (*S*)-2-(((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)-2-사이클로펜틸아세트산 (232 mg, 0.797 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (1.19 mL, 6.64 mmol) 및 HATU (303 mg, 0.797 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 H_2O (20 mL)로 희석되었다. 수성 상은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 염수로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (0→100% MeCN/H_2O, 0.1% NH_4HCO_3)에 의한 정제는 원하는 생성물 (420 mg, 59.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{58}H_{74}N_8O_8$에 대한 계산치: 1011.57; 측정치 1011.6.

[2696] *단계 2*: (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(메틸아미노)아세트아미드의 합성

[2697] *t*-BuOH (10 mL)내 벤질 ((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (450 mg, 0.445 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C (90 mg)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 40 ℃로 밤새 수소 대기 하에서 가온되었고, 그 다음 여과되었고 필터 케이크는 MeOH로 세정되었다. 여과물은 감압 하에서 농축되어 추가 정제 없이 사용된 원하는 생성물 (420 mg, 미정제)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{50}H_{68}N_8O_6$에 대한 계산치: 877.54; 측정치 877.5.

[2698] *단계 3*: (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-

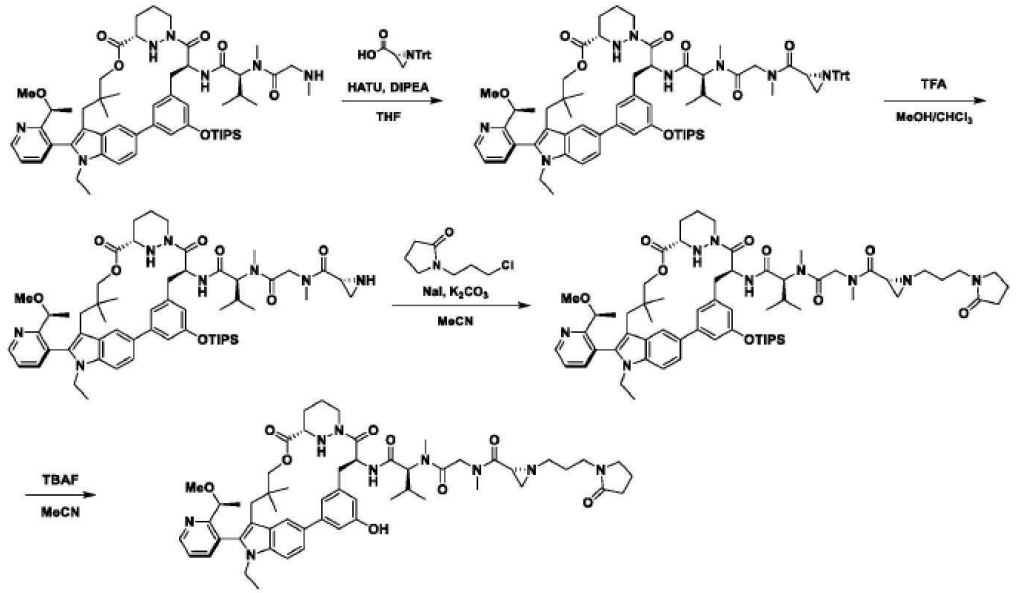
(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2699] 0 ℃에 DMF (2 mL)내 (2*S*)-2-사이클로펜틸-*N*-((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-2-(메틸아미노)아세트아미드 (130 mg, 0.148 mmol) 및 리튬 (*R*)-*N*-메틸-*N*-(1-트리틸아지리딘-2-카르보닐)글리시네이트 (78.3 mg, 0.193 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA (264 mL, 1.48 mmol) 및 HATU (68 mg, 0.178 mmol)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1 시간 동안 실온에 교반되었고 그 다음 H_2O (20 mL)로 희석되었다. 수성 상은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었고 조합된 유기 층들은 H_2O로 세정되었고, Na_2SO_4로 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 분취-TLC (10% MeOH/DCM)에 의한 정제는 원하는 생성물 (100 mg, 50.9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + Na] $C_{75}H_{90}N_{10}O_8$에 대한 계산치: 1281.69; 측정치 1281.9.

[2700] *단계 4*: (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2701] 0 ℃에 DCM (1.0 mL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((1*S*)-1-사이클로펜틸-2-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드 (100 mg, 0.079 mmol)의 교반된 용액에 Et_3SiH (51 mL, 0.318 mmol) 및 TFA (24 mL, 0.318 mmol)가 첨가되었다. 30 분 후 반응 혼합물은 DIPEA를 사용하여 pH 8로 염기성화되었고 감압 하에서 농축되었다. 역상 크로마토그래피 (30→55% MeCN/H_2O)에 의한 정제는 원하는 생성물 (14mg, 16.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{56}H_{76}N_{10}O_8$에 대한 계산치: 1017.59; 측정치 1017.6.

[2702] **실시예 268. (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^3*S*,4*S*)-1^1-에틸-2^5-하이드록시-1^2-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^1,6^2,6^3,6^4,6^5,6^6-헥사하이드로-1^1H-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아지리딘-2-카르복사미드의 합성**



[2703]

[2704] *단계 1*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2705] THF (8 mL)내 (1*S*)-1-트리틸아지리딘-2-카르복실산 (537.6 mg, 1.63 mmol), (2*S*)-*N*-((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)-3-메틸-2-(*N*-메틸-2-(메틸아미노)아세트아미도)부탄아미드 (800 mg, 0.816 mmol)의 용액에 DIPEA (0.711 mL, 4.08 mmol), HATU (465.4 mg, 1.22 mmol)가 0 ℃에 첨가되었고, 반응은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응에 H_2O (20 mL)가 첨가되었고, 수성 상은 DCM (3 x 30 mL)으로 추출되었고 조합된 유기 상들은 염수 (20 mL)로 세정되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0→100% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제되어 원하는 생성물 (1 g, 94.9% 수율)을 제공하였다.

[2706] *단계 2*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2707] MeOH (5 mL) 및 $CHCl_3$ (5 mL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-트리틸아지리딘-2-카르복사미드 (1 g, 0.774 mmol)의 용액에 TFA (1.15 mL, 15.48 mmol)가 0 ℃에 첨가되었다. 반응은 실온으로 가온되었고 2 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0 ℃에 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)에 적가되었다. 그 다음 pH는 0 ℃에 수성 $NaHCO_3$을 사용하여 pH 7-8로 조정되었다. 혼합물은 DCM (3 x 20 mL)으로 추출되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되어 원하는 생성물 생성물 (960 mg, 미정제)을 제공하였고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다.

[2708] *단계 3*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-

(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2709] MeCN (10 mL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸아지리딘-2-카르복사미드 (960 mg, 0.915 mmol)의 용액에 1-(3-클로로프로필)피롤리딘-2-온 (887.1 mg, 5.49 mmol), K_2CO_3 (1.14 g, 8.23 mmol), NaI (411.4 mg, 2.74 mmol)가 첨가되었고, 반응은 80 ℃에 24 시간 동안 교반되었다. 반응에 H_2O (20 mL)가 첨가되었고, 수성 상은 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 상은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 역상 크로마토그래피 (73→93% MeCN/H_2O, 10 mM NH_4HCO_3)에 의해 정제되어 생성물 (80 mg, 7.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{65}H_{96}N_9O_9Si$에 대한 계산치: 1174.7; 측정치 1174.7.

[2710] *단계 4*: (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-2^{5}-하이드록시-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3-일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아지리딘-2-카르복사미드의 합성

[2711] THF (1 mL)내 (2*R*)-*N*-(2-(((2*S*)-1-(((6^{3}*S*,4*S*)-1^{1}-에틸-1^{2}-(2-((*S*)-1-메톡시에틸)피리딘-3- 일)-10,10-디메틸-5,7-디옥소-2^{5}-((트리이소프로필실릴)옥시)-6^{1},6^{2},6^{3},6^{4},6^{5},6^{6}-헥사하이드로-1^{1}*H*-8-옥사-1(5,3)-인돌라-6(1,3)-피리다지나-2(1,3)-벤제나사이클로운데카판-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-*N*-메틸-1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아지리딘-2-카르복사미드 (80 mg, 0.068 mmol)의 용액에 TBAF (1 M, 0.082 mL)가 첨가되었다. 반응은 1 시간 동안 교반되었고 그 다음 H_2O (10 mL)에 첨가되었고, 수성 상은 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출되었다. 조합된 유기 상은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 여과되었고, 감압 하에서 농축되었다. 생성된 잔류물은 역상 크로마토그래피 (25→65% MeCN/H_2O, 10 mM NH_4HCO_3에 의해 정제되어 원하는 생성물 (42 mg, 60.4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z*: [M + H] $C_{56}H_{76}N_9O_9$에 대한 계산치: 1018.6; 측정치 1018.5.

[2712] 화합물의 하기 표 (표 4)는, 당업자에 알려진 바와 같이, 상기언급된 방법 또는 이들의 변동을 사용하여 제조되었다.

표 4: 본 발명의 방법에 의해 제조된 예시적 화합물

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
1	$C_{50}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 905.49	[M + H] = 905.7
2	$C_{50}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 905.49	[M + H] = 905.7
3	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.7
4	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.6
5	$C_{49}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 891.48	[M + H] = 891.7
6	$C_{49}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 891.48	[M + H] = 891.7
7	$C_{48}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 879.48	[M + H] = 879.7
8	$C_{48}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 879.48	[M + H] = 879.7
9	$C_{56}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 969.52	[M + H] = 969.5
10	$C_{56}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 969.52	[M + H] = 969.5
11	$C_{54}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.7
12	$C_{54}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.7
13	$C_{49}H_{64}N_8O_{10}S$	[M + H] = 957.45	[M + H] = 957.5
14	$C_{50}H_{64}N_8O_9$	[M + H] = 921.49	[M + H] = 921.5
15A	$C_{53}H_{64}N_8O_7$	[M + H] = 925.50	[M + H] = 925.5
15B	$C_{53}H_{64}N_8O_7$	[M + H] = 925.50	[M + H] = 925.5
16A	$C_{50}H_{66}N_8O_6S$	[M + H] = 907.49	[M + H] = 907.5
16B	$C_{50}H_{66}N_8O_6S$	[M + H] = 907.49	[M + H] = 907.5
17A	$C_{53}H_{71}N_9O_7$	[M + H] = 946.56	[M + H] = 946.6
17B	$C_{53}H_{71}N_9O_7$	[M + H] = 946.56	[M + H] = 946.6
18A	$C_{54}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 940.52	[M + H] = 939.6
18B	$C_{54}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 940.52	[M + H] = 939.6
19A	$C_{53}H_{64}N_8O_6$	[M + H] = 909.50	[M + H] = 909.6
19B	$C_{53}H_{64}N_8O_6$	[M + H] = 909.50	[M + H] = 909.5
20A	$C_{53}H_{64}N_8O_7$	[M + H] = 925.50	[M + H] = 925.5
20B	$C_{53}H_{64}N_8O_7$	[M + H] = 925.50	[M + H] = 925.5
21A	$C_{49}H_{64}N_8O_6$	[M + H] = 861.50	[M + H] = 861.5
21B	$C_{49}H_{64}N_8O_6$	[M + H] = 861.50	[M + H] = 861.5
22A	$C_{49}H_{64}N_8O_6$	[M + H] = 861.50	[M + H] = 861.6
22B	$C_{49}H_{64}N_8O_6$	[M + H] = 861.50	[M + H] = 861.5
23A	$C_{49}H_{64}N_8O_7$	[M + H] = 877.50	[M + H] = 877.6
23B	$C_{49}H_{64}N_8O_7$	[M + H] = 877.50	[M + H] = 877.6
24A	$C_{54}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.6

[2713]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
24B	$C_{54}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.6
25	$C_{48}H_{63}ClN_8O_8$	[M + H] = 915.45	[M + H] = 915.7
26	$C_{46}H_{60}ClN_7O_7$	[M + H] = 858.43	[M + H] = 858.7
27	$C_{48}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 879.48	[M + H] = 879.4
28	$C_{47}H_{60}N_8O_8$	[M + H] = 865.46	[M + H] = 865.7
29	$C_{45}H_{57}N_7O_7$	[M + H] = 808.44	[M + H] = 808.8
30	$C_{46}H_{59}N_7O_7$	[M + H] = 822.46	[M + H] = 822.4
31	$C_{50}H_{63}N_7O_9$	[M + H] = 906.48	[M + H] = 906.7
32A	$C_{54}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 940.18	[M + H] = 939.6
32B	$C_{54}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 940.18	[M + H] = 939.6
33	$C_{48}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 879.48	[M + H] = 878.5
34	$C_{50}H_{64}N_8O_9$	[M + H] = 921.49	[M + H] = 921.5
35	$C_{50}H_{64}N_8O_9$	[M + H] = 921.49	[M + H] = 921.6
36	$C_{49}H_{64}N_8O_{10}S$	[M + H] = 957.45	[M + H] = 957.5
37	$C_{49}H_{64}N_8O_{10}S$	[M + H] = 957.45	[M + H] = 957.5
38	$C_{50}H_{64}N_8O_{10}$	[M + H] = 937.48	[M + H] = 937.6
39	$C_{50}H_{64}N_8O_{10}$	[M + H] = 937.48	[M + H] = 937.5
40	$C_{49}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 893.49	[M + H] = 893.7
41	$C_{49}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 893.49	[M + H] = 893.8
42A	$C_{49}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 893.49	[M + H] = 893.7
42B	$C_{49}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 893.49	[M + H] = 893.7
43A	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.8
43B	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.7
44	$C_{51}H_{67}N_9O_8$	[M + H] = 934.52	[M + H] = 934.8
45	$C_{51}H_{67}N_9O_8$	[M + H] = 934.52	[M + H] = 934.7
46	$C_{51}H_{61}N_9O_8$	[M + H] = 928.47	[M + H] = 928.7
47A	$C_{51}H_{61}N_9O_8$	[M + H] = 928.47	[M + H] = 928.7
47B	$C_{51}H_{61}N_9O_8$	[M + H] = 928.47	[M + H] = 928.7
48	$C_{54}H_{72}N_8O_{11}S$	[M + H] = 1041.51	[M + H] = 1041.8
49	$C_{50}H_{64}N_8O_{10}$	[M + H] = 937.48	[M + H] = 938.6
50	$C_{54}H_{72}N_8O_{11}S$	[M + H] = 1041.51	[M + H] = 1041.6
51	$C_{50}H_{64}N_8O_{10}$	[M + H] = 937.48	[M + H] = 937.8
52	$C_{55}H_{74}N_8O_9S$	[M + H] = 1023.54	[M + H] = 1023.8
53	$C_{53}H_{72}N_8O_9S$	[M + Na] = 1019.50	[M + Na] = 1019.8
54	$C_{53}H_{72}N_8O_9S$	[M + H] = 997.52	[M + H] = 997.7

[2714]

[2715]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
55	$C_{55}H_{64}N_8O_9$	[M + H] = 1003.47	[M + H] = 1003.8
56	$C_{51}H_{68}N_8O_9S$	[M + Na] = 991.47	[M + Na] = 991.7
57	$C_{51}H_{68}N_8O_9S$	[M + H] = 969.49	[M + H] = 969.8
58	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.52	[M + H] = 945.8
59	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.8
60	$C_{46}H_{59}N_7O_7$	[M + H] = 822.46	[M + H] = 822.7
61A	$C_{55}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 969.52	[M + H] = 969.6
61B	$C_{55}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 969.52	[M + H] = 969.6
62A	$C_{55}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.5
62B	$C_{55}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.5
63	$C_{54}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 939.51	[M + H] = 939.6
64A	$C_{55}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 953.53	[M + H] = 953.6
64B	$C_{55}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 953.53	[M + H] = 953.6
65A	$C_{55}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 951.51	[M + H] = 951.7
65B	$C_{55}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 951.51	[M + H] = 951.6
66	$C_{54}H_{67}N_9O_6$	[M + H] = 938.53	[M + H] = 938.5
67	$C_{56}H_{69}N_9O_7$	[M + H] = 980.54	[M + H] = 980.1
68A	$C_{52}H_{64}N_8O_6S$	[M + H] = 929.47	[M + H] = 929.5
68B	$C_{52}H_{64}N_8O_6S$	[M + H] = 929.47	[M + H] = 929.5
69A	$C_{51}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 891.51	[M + H] = 891.5
69B	$C_{51}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 891.51	[M + H] = 891.5
70A	$C_{56}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 965.53	[M + H] = 965.6
70B	$C_{56}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 965.53	[M + H] = 965.6
71A	$C_{56}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 965.53	[M + H] = 965.5
71B	$C_{56}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 965.53	[M + H] = 965.5
72A	$C_{51}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 903.51	[M + H] = 903.5
72B	$C_{51}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 903.51	[M + H] = 903.6
73	$C_{55}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 953.53	[M + H] = 953.6
74	$C_{50}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 891.51	[M + H] = 891.6
75	$C_{55}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 969.52	[M + H] = 969.9
76	$C_{58}H_{72}N_8O_7$	[M + H] = 993.56	[M + H] = 993.5
77	$C_{57}H_{70}N_8O_7$	[M + H] = 979.54	[M + H] = 979.5
78	$C_{52}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 917.53	[M + H] = 917.5
79A	$C_{50}H_{66}N_8O_6$	[M + H] = 875.52	[M + H] = 875.6
79B	$C_{50}H_{66}N_8O_6$	[M + H] = 875.52	[M + H] = 875.6

[2716]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
80	$C_{50}H_{66}N_8O_6$	[M + H] = 875.52	[M + H] = 875.6
81	$C_{54}H_{66}N_8O_6$	[M + H] = 923.52	[M + H] = 923.5
82A	$C_{54}H_{66}N_8O_6$	[M + H] = 923.52	[M + H] = 923.6
82B	$C_{54}H_{66}N_8O_6$	[M + H] = 923.52	[M + H] = 923.6
83	$C_{51}H_{64}N_{10}O_8$	[M + H] = 945.50	[M + H] = 945.6
84	$C_{51}H_{64}N_{10}O_8$	[M + H] = 945.50	[M + H] = 945.6
85	$C_{51}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 937.52	[M + H] = 837.6
86	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 933.7
87	$C_{51}H_{62}N_8O_7$	[M + H] = 899.48	[M + H] = 899.5
88	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 933.6
89	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 933.6
90	$C_{52}H_{70}N_8O_9$	[M + H] = 951.53	[M + H] = 951.6
91	$C_{49}H_{66}N_8O_9S$	[M + H] = 943.48	[M + H] = 943.6
92	$C_{49}H_{66}N_8O_9S$	[M + H] = 943.48	[M + H] = 943.5
93	$C_{55}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 985.52	[M + H] = 985.7
94	$C_{52}H_{66}N_8O_{10}$	[M + H] = 963.50	[M + H] = 963.6
95	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.5
96	$C_{55}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 985.52	[M + H] = 985.7
97	$C_{55}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 985.52	[M + H] = 985.7
98	$C_{48}H_{58}N_8O_9$	[M + H] = 891.44	[M + H] = 891.6
99	$C_{46}H_{59}N_7O_7$	[M + H] = 822.46	[M + H] = 822.6
100	$C_{46}H_{59}N_7O_7$	[M + H] = 822.46	[M + H] = 822.6
101	$C_{55}H_{74}N_8O_9S$	[M + Na] = 1045.52	[M + Na] = 1045.7
102	$C_{50}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 907.51	[M + H] = 907.7
103	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.5
104	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.7
105	$C_{49}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 893.49	[M + H] = 893.7
106	$C_{51}H_{66}N_8O_7$	[M + H] = 903.51	[M + H] = 930.7
107	$C_{49}H_{64}N_8O_7$	[M + H] = 877.50	[M + H] = 877.7
108	$C_{52}H_{70}N_8O_9S$	[M + H] = 983.51	[M + H] = 983.8
109	$C_{51}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 917.49	[M + H] = 917.7
110	$C_{54}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.7
111	$C_{52}H_{66}N_8O_{10}$	[M + H] = 963.50	[M + H] = 963.8
112	$C_{46}H_{59}N_7O_7$	[M + H] = 822.46	[M + H] = 822.6
113	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + Na] = 953.49	[M + Na] = 953.6

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
114	$C_{50}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 907.51	[M + H] = 907.7
115	$C_{51}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 917.49	[M + H] = 917.6
116	$C_{54}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 955.51	[M + H] = 955.7
117	$C_{50}H_{66}N_8O_9S$	[M + H] = 955.48	[M + H] = 955.6
118	$C_{50}H_{66}N_8O_9S$	[M + H] = 955.48	[M + H] = 955.8
119	$C_{52}H_{70}N_8O_9S$	[M + H] = 983.51	[M + H] = 983.7
120	$C_{48}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 879.48	[M + H] = 880.2
121	$C_{51}H_{68}N_8O_6$	[M + H] = 889.53	[M + H] = 889.6
122	$C_{51}H_{68}N_8O_6$	[M + H] = 889.53	[M + H] = 889.6
123	$C_{55}H_{70}N_8O_6$	[M + H] = 939.55	[M + H] = 939.6
124	$C_{53}H_{70}N_8O_6$	[M + H] = 915.55	[M + H] = 915.6
125	$C_{54}H_{72}N_8O_6$	[M + H] = 929.57	[M + H] = 929.6
126	$C_{57}H_{70}N_8O_6$	[M + H] = 963.55	[M + H] = 963.6
127	$C_{52}H_{63}N_9O_8$	[M + H] = 942.49	[M + H] = 942.4
128	$C_{55}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 971.54	[M + H] = 971.5
129	$C_{49}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 891.48	[M + H] = 891.4
130	$C_{49}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 891.48	[M + H] = 891.5
131	$C_{52}H_{63}N_7O_7$	[M + H] = 898.49	[M + H] = 898.4
132	$C_{52}H_{63}N_7O_7$	[M + H] = 910.46	[M + H] = 910.4
133	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 933.6
134	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.5
135	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 933.5
136	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 933.6
137	$C_{53}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 965.55	[M + H] = 966.2
138	$C_{52}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 917.53	[M + H] = 918.2
139	$C_{52}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 917.53	[M + H] = 917.4
140	$C_{48}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 879.48	[M + H] = 879.4
141	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.1
142	$C_{52}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 935.54	[M + H] = 936.3
143	$C_{51}H_{65}N_9O_9$	[M + H] = 965.52	[M + H] = 966.5
144	$C_{52}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 948.53	[M + H] = 948.5
145	$C_{52}H_{63}N_7O_7$	[M + H] = 898.49	[M + H] = 898.5
146	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.5
147	$C_{48}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 879.48	[M + H] = 879.5
148	$C_{52}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 934.53	[M + H] = 936.3

[2717]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
149	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.5
150	$C_{49}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 893.49	[M + H] = 893.5
151	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.5
152	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.5
153	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 934.5
154	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.52	[M + H] = 934.5
155	$C_{56}H_{69}FN_8O_8$	[M + H] = 1001.53	[M + H] = 1001.9
156	$C_{57}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 1013.55	[M + H] = 1013.9
157	$C_{50}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 905.49	[M + H] = 905.5
158	$C_{50}H_{64}N_8O_8$	[M + H] = 905.49	[M + H] = 905.6
159	$C_{52}H_{70}N_8O_9$	[M + H] = 951.53	[M + H] = 951.6
160	$C_{52}H_{70}N_8O_9$	[M + H] = 951.53	[M + H] = 951.6
161	$C_{51}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 937.52	[M + H] = 937.6
162	$C_{51}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 937.52	[M + H] = 937.6
163	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.5
164	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.5
165	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
166	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.5
167	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.7
168	$C_{48}H_{64}N_{10}O_7S$	[M + H] = 925.48	[M + H] = 925.30
169	$C_{48}H_{64}N_{10}O_7S$	[M + H] = 925.48	[M + H] = 925.30
170	$C_{54}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 959.54	[M + H] = 959.40
171	$C_{51}H_{65}FN_8O_8$	[M + H] = 937.50	[M + H] = 937.3
172	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.3
173	$C_{52}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 948.54	[M + H] = 948.5
174	$C_{54}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 957.53	[M + H] = 957.3
175	$C_{54}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 957.53	[M + H] = 957.3
176	$C_{52}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 917.53	[M + H] = 918.1
177	$C_{51}H_{67}N_9O_8$	[M + H] = 934.52	[M + H] = 934.3
178	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M - H] = 917.49	[M - H] = 917.6
179	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M - H] = 917.49	[M - H] = 917.7
180	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.6
181	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 943.51	[M + H] = 943.6
182	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.8
183	$C_{51}H_{65}N_9O_9$	[M + H] = 918.50	[M + H] = 948.6

[2718]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
184	$C_{51}H_{65}FN_8O_8$	[M + H] = 937.50	[M + H] = 937.3
185	$C_{51}H_{65}FN_8O_8$	[M + H] = 937.50	[M + H] = 937.2
186	$C_{51}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 919.51	[M + H] = 919.5
187	$C_{52}H_{63}N_9O_8$	[M + H] = 942.49	[M + H] = 942.3
188	$C_{50}H_{65}N_9O_8$	[M + H] = 920.51	[M + H] = 920.3
189	$C_{50}H_{65}N_9O_8$	[M + H] = 920.51	[M + H] = 920.3
190	$C_{52}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 948.54	[M + H] = 948.5
191	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.5
192	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.4
193	$C_{52}H_{68}N_8O_7$	[M + H] = 917.53	[M + H] = 918.0
194	$C_{51}H_{65}N_9O_9$	[M + H_2O] = 965.50	[M + H] = 966.4
195	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.5
196	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.4
197	$C_{51}H_{67}N_9O_8$	[M + H] = 934.52	[M + H] = 934.5
198	$C_{54}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 959.54	[M + H] = 959.3
199	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.4
200	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.5
201	$C_{53}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 965.55	[M + H] = 965.4
202	$C_{53}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 945.53	[M + H] = 945.8
203	$C_{51}H_{67}N_9O_8$	[M + H] = 934.52	[M + H] = 934.8
204	$C_{51}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 936.54	[M + H] = 936.8
205	$C_{51}H_{65}N_9O_9$	[M + H] = 948.50	[M + H] = 948.5
206	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.7
207	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
208	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.7
209	$C_{56}H_{76}N_{10}O_8$	[M + H] = 1017.59	[M + H] = 1017.6
210	$C_{51}H_{67}N_9O_7S$	[M + H] = 950.50	[M + H] = 950.2
211	$C_{51}H_{67}N_7O_8$	[M + H] = 906.52	[M + H] = 906.4
212	$C_{50}H_{61}N_9O_8S$	[M + H] = 948.45	[M + H] = 948.1
213	$C_{49}H_{62}N_8O_8$	[M + H] = 891.48	[M + H] = 891.4
214	$C_{57}H_{72}N_8O_8$	[M + H] = 997.56	[M + H] = 997.2
215	$C_{57}H_{72}N_8O_8$	[M + H] = 997.56	[M + H] = 997.2
216	$C_{48}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 927.49	[M + H] = 927.5
217	$C_{48}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 927.49	[M + H] = 927.4
218	$C_{48}H_{64}N_{10}O_7S$	[M + H] = 925.48	[M + H] = 925.4

[2719]

[2720]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
219	$C_{48}H_{64}N_{10}O_7S$	[M + H] = 925.48	[M + H] = 925.1
220	$C_{48}H_{64}N_{10}O_7S$	[M + H] = 925.48	[M + H] = 925.4
221	$C_{48}H_{64}N_{10}O_7S$	[M + H] = 925.48	[M + H] = 925.4
222	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
223	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
224	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 940.0
225	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.2
226	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.1
227	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.9
228	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 940.0
229	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.1
230	$C_{57}H_{77}N_9O_8$	[M + H] = 1016.60	[M + H] = 1016.6
231	$C_{51}H_{64}N_8O_9$	[M + H] = 933.49	[M + H] = 933.1
232	$C_{51}H_{64}N_8O_9$	[M + H] = 933.49	[M + H] = 933.2
233	$C_{55}H_{68}F_2N_8O_7$	[M + H] = 991.53	[M + H] = 992.0
234	$C_{54}H_{69}N_9O_7S$	[M + H] = 988.51	[M + H] = 988.1
235	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
236	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
237	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
238	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
239	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
240	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
241	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
242	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
243	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
244	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.5
245	$C_{54}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 959.54	[M + H] = 959.5
246	$C_{54}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 959.54	[M + H] = 959.5
247	$C_{53}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 947.54	[M + H] = 947.4
248	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.5
249	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.5
250	$C_{52}H_{67}N_9O_8$	[M + H] = 946.52	[M + H] = 946.5
251	$C_{52}H_{67}N_9O_8$	[M + H] = 946.52	[M + H] = 946.5
252	$C_{52}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 948.54	[M + H] = 948.5
253	$C_{52}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 948.54	[M + H] = 948.5

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
254	$C_{52}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 948.54	[M + H] = 948.5
255	$C_{52}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 948.54	[M + H] = 948.5
256	$C_{50}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 907.51	[M + H] = 907.5
257	$C_{50}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 907.51	[M + H] = 907.5
258	$C_{50}H_{63}F_3N_8O_8$	[M + H] = 961.48	[M + H] = 961.5
259	$C_{50}H_{63}F_3N_8O_8$	[M + H] = 961.48	[M + H] = 961.5
260	$C_{50}H_{63}F_3N_8O_8$	[M + H] = 961.48	[M + H] = 961.5
261	$C_{50}H_{63}F_3N_8O_8$	[M + H] = 961.48	[M + H] = 961.5
262	$C_{51}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 921.53	[M + H] = 921.5
263	$C_{51}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 921.53	[M + H] = 921.5
264	$C_{52}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 935.54	[M + H] = 935.3
265	$C_{52}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 935.54	[M + H] = 935.3
266	$C_{54}H_{72}N_8O_{10}$	[M + H] = 993.55	[M + H] = 993.5
267	$C_{54}H_{72}N_8O_{10}$	[M + H] = 993.55	[M + H] = 993.5
268	$C_{56}H_{75}N_9O_9$	[M + H] = 1018.58	[M + H] = 1018.6
269	$C_{56}H_{75}N_9O_9$	[M + H] = 1018.58	[M + H] = 1018.5
270	$C_{53}H_{71}N_9O_9$	[M + H] = 978.55	[M + H] = 978.5
271	$C_{53}H_{71}N_9O_9$	[M + H] = 978.55	[M + H] = 978.5
272	$C_{55}H_{73}N_9O_{10}$	[M + H] = 1020.56	[M + H] = 1020.5
273	$C_{53}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 960.54	[M + H] = 960.5
274	$C_{53}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 960.54	[M + H] = 960.5
275	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.3
276	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.3
277	$C_{53}H_{70}N_8O_9$	[M + H] = 963.54	[M + H] = 963.5
278	$C_{53}H_{70}N_8O_9$	[M + H] = 963.54	[M + H] = 963.5
279	$C_{54}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 977.55	[M + H] = 977.5
280	$C_{54}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 977.55	[M + H] = 977.6
281	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.3
282	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.3
283	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.5
284	$C_{52}H_{68}N_8O_9$	[M + H] = 949.52	[M + H] = 949.5
285	$C_{52}H_{68}N_8O_8$	[M + H] = 933.53	[M + H] = 933.5
286	$C_{49}H_{63}N_7O_7$	[M + H] = 862.49	[M + H] = 862.4
287	$C_{53}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 947.54	[M + H] = 947.5
288	$C_{53}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 947.54	[M + H] = 947.5

[2721]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
289	$C_{50}H_{68}N_{10}O_7S$	[M + H] = 953.51	[M + H] = 953.5
290	$C_{50}H_{68}N_{10}O_7S$	[M + H] = 953.51	[M + H] = 953.4
291	$C_{50}H_{68}N_{10}O_7S$	[M + H] = 953.51	[M + H] = 953.5
292	$C_{50}H_{68}N_{10}O_7S$	[M + H] = 953.51	[M + H] = 953.5
293	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
294	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
295	$C_{50}H_{68}N_{10}O_7S$	[M + H] = 953.51	[M + H] = 953.5
296	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.4
297	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
298	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
299	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
300	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.4
301	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.4
302	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.4
303	$C_{50}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 951.49	[M + H] = 951.5
304	$C_{50}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 951.49	[M + H] = 951.5
305	$C_{55}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 971.54	[M + H] = 971.1
306	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.2
307	$C_{52}H_{66}N_8O_8$	[M + H] = 931.51	[M + H] = 931.2
308	$C_{55}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 984.54	[M + H] = 984.5
309	$C_{53}H_{70}N_8O_8$	[M + H] = 947.54	[M + H] = 947.5
310	$C_{49}H_{66}N_{10}O_7S$	[M + H] = 939.49	[M + H] = 939.5
311	$C_{51}H_{65}FN_8O_8$	[M + H] = 937.50	[M + H] = 937.2
312	$C_{49}H_{63}N_7O_8$	[M + H] = 878.48	[M + H] = 878.4
313	$C_{57}H_{72}N_8O_7$	[M + H] = 981.56	[M + H] = 981.5
314	$C_{54}H_{69}FN_8O_8$	[M + H] = 977.53	[M + H] = 977.5
315	$C_{54}H_{69}FN_8O_8$	[M + H] = 977.53	[M + H] = 977.5
316	$C_{55}H_{69}N_9O_8$	[M + H] = 984.54	[M + H] = 984.5
317	$C_{58}H_{78}N_8O_9$	[M + H] = 1031.60	[M + H] = 1031.5
318	$C_{58}H_{72}F_2N_8O_7$	[M + H] = 1031.56	[M + H] = 1031.5
319	$C_{58}H_{72}F_2N_8O_7$	[M + H] = 948.48	[M + H] = 948.4
320	$C_{51}H_{65}N_9O_7S$	[M + H] = 993.54	[M + H] = 993.5
321	$C_{55}H_{70}F_2N_8O_7$	[M + H] = 1013.57	[M + H] = 1013.5
322	$C_{55}H_{70}F_2N_8O_7$	[M + H] = 989.55	[M + H] = 989.5
323	$C_{58}H_{73}FN_8O_7$	[M + H] = 989.55	[M + H] = 989.5

[2722]

Ex#	분자식	계산된 MW	관측된 MW LCMS (ESI) *m/z*
324	$C_{88}H_{73}FN_8O_7$	[M + H] = 1086.60	[M + H] = 1086.6
325	$C_{85}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 1057.63	[M + H] = 1057.4
326	$C_{85}H_{72}N_8O_9$	[M + H] = 967.52	[M + H] = 967.5
327	$C_{89}H_{79}N_{11}O_7S$	[M + H] = 973.56	[M + H] = 973.4
328	$C_{89}H_{79}N_{11}O_7S$	[M + H] = 973.56	[M + H] = 973.5
329	$C_{54}H_{69}N_7O_{11}$	[M + H] = 992.52	[M + H] = 992.4
330	$C_{51}H_{65}N_7O_9$	[M + H] = 920.49	[M + H] = 920.6
331	$C_{57}H_{69}N_7O_9$	[M + H] = 996.53	[M + H] = 996.6
332	$C_{52}H_{67}N_7O_9$	[M + H] = 934.51	[M + H] = 934.6

[2723]

[2724] **생물학적 검정**

[2725] 화합물 1-2,4-18A, 19A-19B, 21A-24A, 27-32A, 33-43A, 44-45, 47B-54, 56-59, 68A, 69A, 71B, 72A, 73-78, 79B-82A, 83-97, 100-110, 112-117, 119-234, 236-294, 및 297-332는 a) 하기 기재된 검정에서 24-시간 인큐베이션 기간 내에서 0 초과의 $KRAS^{G12D}$에 대한 % 가교; 및/또는 b) 하기 기재된 $KRAS^{G12D}$-B-Raf (AsPC-1) 붕괴 검정에서 2 μM 이하의 IC50을 나타냈다.

[2726] ***효력 검정: pERK***

[2727] 본 검정의 목적은 세포에서 K-Ras를 억제시키는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이다. 활성화된 K-Ras는 트레오닌 202 및 티로신 204 (pERK)에서 ERK의 증가된 인산화를 유도한다. 이러한 절차는 테스트 화합물에 반응하여 세포성 pERK에서 감소를 측정한다. NCI-H358 세포에서 하기 기재된 절차는 K-Ras G12C에 적용가능하다.

[2728] *주석: 본 프로토콜은, 예를 들어, AsPC-1 (K-Ras G12D), Capan-1 (K-Ras G12V), 또는 NCI-H1355 (K-Ras G13C)를 포함하는, 다른 RAS 변이체의 억제제를 특성규명하기 위해 다른 세포주를 치환하여 시행될 수 있다.*

[2729] NCI-H358 세포는 ATCC에 의해 권장된 배지 및 절차를 사용하여 성장 및 유지되었다. 화합물 첨가 전날에, 세포는 384-웰 세포 배양 플레이트 (40 μl/웰)에 플레이팅되었고 37℃, 5% CO2 인큐베이터에서 밤새 성장되었다. 테스트 화합물은, 10 mM의 고 농도로, DMSO에 10, 3-배 희석으로 제조되었다. 검정의 당일에, 40 nL의 테스트 화합물은 Echo550 액체 핸들러 (LabCyte®)를 사용하여 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 테스트 화합물의 농도는 이중으로 테스트되었다. 화합물 첨가 후, 세포는 37℃, 5% CO2에 4 시간 인큐베이션되었다. 인큐베이션 이후, 배양 배지는 제거되었고 세포는 인산염 완충된 식염수로 1회 세정되었다.

[2730] 일부 실험에서, 세포성 pERK 수준은 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 Assay Kit (PerkinElmer)를 사용하여 결정되었다. 세포는, 600 RPM으로 실온에 진탕하면서, 25 μL 용해 완충액에서 용해되었다. 용해물 (10 μL)은 384-웰 Opti-플레이트 (PerkinElmer)로 옮겨졌고 5 μL 수령체 믹스가 첨가되었다. 어둠에서 2-시간 인큐베이션 후, 5 μL 공여체 믹스가 첨가되었고, 플레이트는 밀봉되었고, 실온에 2 시간 인큐베이션되었다. 신호는 표준 AlphaLISA 셋팅을 사용하여 Envision 플레이트 판독기 (PerkinElmer)에서 판독되었다. 미가공 데이터의 분석은 Excel (Microsoft) 및 Prism (GraphPad)에서 실시되었다. 신호는 화합물 농도의 10년 로그에 대해 플롯팅되었고, IC_{50}은 4-파라미터 S자형 농도 반응 모델을 맞춤화시킴으로써 결정되었다.

[2731] 다른 실험에서, 세포성 pERK는 In-Cell Western에 의해 결정되었다. 화합물 치료 이후, 세포는 200 μL 트리스 완충된 식염수 (TBS)로 2회 세정되었고 TBS내 150 μL 4% 파라포름알데하이드로 15 분 동안 고정되었다. 고정된 세포는 0.1% Triton X-100 (TBST)을 함유하는 TBS로 5 분 동안 4 회 세정되었고 그 다음 100 μL Odyssey 차단 완충액 (LI-COR)으로 60 분 동안 실온에 차단되었다. 일차 항체 (pERK, CST-4370, Cell Signalling Technology)는 차단 완충액에서 1:200 희석되었고, 50 μL는 각 웰에 첨가되었고 밤새 4℃에 인큐베이션되었다. 세포는 TBST로 5 분 동안 4 회 세정되었다. 이차 항체 (IR-800CW 토끼, LI-COR, 1:800 희석됨) 및 DNA 염색 DRAQ5 (LI-COR, 1:2000 희석됨)가 첨가되었고 실온에 1-2 시간 인큐베이션되었다. 세포는 TBST로 5 분 동안 4 회 세정되었다. 플레이트는 Li-COR Odyssey CLx Imager에서 스캐닝되었다. 미가공 데이터의 분석은 Excel (Microsoft) 및 Prism (GraphPad)에서 실시되었다. 신호는 화합물 농도의 10년 로그에 대해 플롯팅되었고, IC_{50}은 4-파라미터 S자형 농도 반응 모델을 맞춤화시킴으로써 결정되었다.

[2732] 하기 화합물은 5 uM 미만 (AsPC-1 KRAS G12D)의 pERK EC50을 나타냈다: 179,157,178,327,205,106,242,121,183,36,158,196,84,17A및B,87,187,114,182,255,254,185,236,124,197,1,107,192,34,118,296,78,89,104,74,306,310,105,152,269,229,221,294,117,119,240,151,193,86,245,128,163,272,270,79A및B,232,140,138,293,38,94,110,172,271,246,72A및B,108,35,14,127,7,153,39,190,96,227,13,77,286,215,244,184,284,275,147,295,204,50,161,129,176,51,290,226,218,164,282,167,162,131,228,292,233,308,304,48,9,113,298,277,54,57,219,173,220,268,49,149,247,120,154,307,56,166,11,53,101,10,8,238,97,303,132,186,52,297,93,85,83,280,103,200,276,278,144,165,199,33,139,112,224,177,241,273,237,274,191,243,319,320,225,59,311,207,239,279,160,289,171,156,92,202,43A,266,208,281,159,300,210,223,217,283,216,231,299,90,91,267,155,259,291,258,257,262,222,137,100,256,88,316,142,318,146,198,288,302,174,265,322,12,168,42A,201,301,263,248,287,58,305,260,134,169,313,314,323,234,136,148,102,315,141,150,309,326,261,321,175,230,249,264,95,285,135,133,170,317,328,214,209,324,325.

[2733] ***RAS 돌연변이체 암 세포주에서 세포 생존력의 결정***

[2734] 프로토콜: CellTiter-Glo® 세포 생존력 검정

[2735] *주석 - 하기 프로토콜은 본 발명의 화합물에 반응하여 K-Ras 돌연변이체 암 세포주의 세포 생존력을 모니터링하기 위한 절차를 설명한다. 다른 RAS 아이소폼은, 씨딩될 세포의 수가 사용된 세포주에 기반하여 다양할 것이어도, 이용될 수 있다.*

[2736] 본 세포성 검정의 목적은 CellTiter-Glo® 2.0 Reagent (Promega)을 사용하여 종료점에 존재하는 ATP의 양을 정량화시킴으로써 5-일 치료 기간 동안 3개 인간 암 세포주 (NCI-H358 (K-Ras G12C), AsPC-1 (K-Ras G12D), 및 Capan-1 (K-Ras G12V))의 증식에서 테스트 화합물의 효과를 결정하는 것이었다.

[2737] 세포는 384-웰 검정 플레이트에서 40 μL의 성장 배지내 250 세포/웰로 씨딩되었고 37℃에 5% CO_2의 습화된 대기에서 밤새 인큐베이션되었다. 검정의 당일에, 테스트 화합물의 10 mM 원액은 100% DMSO가 있는 3 mM 용액으로 먼저 희석되었다. 잘-혼합된 화합물 용액 (15 μL)은 30 μL의 100% DMSO를 함유하는 다음 웰로 옮겨졌고, (10 μM의 검정 농도에서 시작하여) 9-농도 3-배 시리얼 희석이 실시되는 때까지 반복되었다. 테스트 화합물 (132.5 nL)은 세포를 함유하는 검정 플레이트에 직접적으로 분배되었다. 플레이트는 15 초 동안 300 rpm으로 진탕되었고, 원심분리되었고, 5 일 동안 37 ℃에 5% CO_2의 습화된 대기에서 인큐베이션되었다. 5 일차에, 검정 플레이트 및 그들의 내용물은 대략 30 분 동안 실온으로 평형화되었다. CellTiter-Glo® 2.0 Reagent (25 μL)은 첨가되었고, 플레이트 내용물은 오비탈 쉐이커에서 2 분 동안 혼합된 다음 실온에 10 분 동안 인큐베이션되었다. 발광은 PerkinElmer Enspire를 사용하여 측정되었다. 데이터는 하기: (샘플 신호/평균 DMSO)*100에 의해 정규화되었다. 데이터는 4-파라미터 로지스틱 적합을 사용하여 적합화되었다.

[2738] *핵심:

[2739] +++++: IC50 ≥ 10 uM

[2740] ++++: 10 uM > IC50 ≥ 1 uM

[2741] +++: 1 uM > IC50 ≥ 0.1 uM

[2742] ++: 0.1 uM > IC50 ≥ 0.01 uM

[2743] +: IC50 < 0.01 uM

표 5. H358 세포 생존력 검정 데이터 (K-Ras G12C, IC50, uM):

IC50*	A 화합물의 예
+	1,44,58,59,90,95,106,136,137,142,146,148,150,155,156,159,160,165,171,174,175,186,201,207,209,222,231,236,241,261,266,267,273,274,279,280,299,301,307,319,324,325,328,42A,43A
++	2,5,7,8,9,10,13,33,41,83,85,100,102,132,133,135,144,168,169,170,191,208,214,216,217,223,224,225,226,227,228,230,234,239,248,249,256,257,258,259,260,262,263,264,265,270,276,277,283,287,288,289,290,291,292,293,296,297,298,300,302,303,316,317,322,323,326,42B,43B
+++	3,4,6,11,12,14,40,45,46,48,50,52,56,63,77,103,107,141,202,210,243,285,294,304,313,318,320,321
++++	26,29,30,31,49,60,66,96,15 A 및 B,16 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,20 A 및 B,22 A 및 B,23 A 및 B,24 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,32 A 및 B,47 A 및 B,62 A 및 B,62 A 및 B,68 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,69 A 및 B
+++++	15 A 및 B,25,27,28,47 A 및 B,67

[2744]

표 6. AsPC-1 세포 생존력 검정 데이터 (K-Ras G12D, IC50, uM):

IC50*	A 화합물의 예
+	209,325
++	95,133,170,175,214,230,249,285,309,313,317,321,324
+++	7,12,58,59,77,88,90,100,102,103,135,136,137,141,142,144,146,148,150,155,156,159,160,168,169,171,174,186,198,201,207,210,216,217,222,223,224,225,228,231,234,239,241,243,248,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,270,273,274,277,279,281,283,287,288,289,291,297,298,299,300,301,302,303,305,307,311,314,315,318,319,320,323,326,328,19 A 및 B,42A,43A
++++	1,8,9,10,11,13,14,29,34,35,38,39,44,48,49,52,53,54,56,57,60,63,73,74,75,76,78,80,81,83,84,85,86,87,91,92,96,97,101,104,105,106,107,108,110,112,113,114,117,119,120,121,122,128,129,132,134,139,140,147,149,151,152,153,154,157,158,161,162,163,164,165,166,167,172,173,176,177,184,185,187,190,191,192,193,196,197,199,200,202,204,208,215,218,219,220,221,226,227,229,232,233,236,237,238,240,242,244,245,246,247,255,268,269,272,275,276,278,280,282,284,286,290,292,293,294,295,296,304,306,308,310,316,322,327,16 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,18 A 및 B,22 A 및 B,23 A 및 B,32 A 및 B,42B,61 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,62 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,69 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B,79 A 및 B,82 A 및 B,82 A 및 B
+++++	2,3,4,5,6,28,31,36,37,40,41,45,46,50,51,55,66,67,89,93,94,98,99,109,111,115,116,118,126,127,130,131,138,143,145,178,179,180,181,182,183,188,189,194,195,203,205,206,211,212,213,235,250,251,252,253,254,271,312,15 A 및 B,15 A 및 B,20 A 및 B,20 A 및 B,24 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,43B,47 A 및 B,47 A 및 B,64 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B

[2745]

[2746] ***(FRET 검정 또는 MOA 검정으로 또한 불리는) 본 발명의 화합물에 의한 K-Ras와의 B-Raf Ras-결합 도메인 ($BRAF^{RBD}$) 상호작용의 붕괴***

[2747] *주석 - 하기 프로토콜은 본 발명의 화합물에 의한 $BRAF^{RBD}$에 결합하는 K-Ras G12C (GMP-PNP)의 붕괴를 모니터링*

하기 위한 절차를 설명한다. 본 프로토콜은 기타 Ras 단백질 또는 뉴클레오타이드, 예컨대 K-Ras G12D 및 K-Ras G13D을 치환하여 또한 시행될 수 있다.

[2748] 본 생화학적 검정의 목적은 뉴클레오타이드-로딩된 K-Ras 아이소폼과 사이클로필린 A 사이 삼원 복합체 형성을 촉진시키는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이었고; 생성된 삼원 복합체는 $BRAF^{RBD}$ 작제물에의 결합을 붕괴시켜, RAF 효과기를 통해서 K-Ras 신호전달을 억제시킨다. 데이터는 IC50 값으로서 보고된다.

[2749] 25 mM HEPES pH 7.3, 0.002% Tween20, 0.1% BSA, 100 mM NaCl 및 5 mM $MgCl_2$를 함유하는 검정 완충액에서, 태그리스 사이클로필린 A, His6-K-Ras-GMPPNP, 및 GST-$BRAF^{RBD}$는 25 μM, 12.5 nM, 및 50 nM, 각각의 최종 농도로 384-웰 검정 플레이트에서 조합되었다. 화합물은 30 μM의 최종 농도에서 시작하는 10-점 3-배 희석 시리즈로서 플레이트 웰에서 존재하였다. 3 시간 동안 25 ℃에 인큐베이션 후, 항-His Eu-W1024 및 항-GST 알로피코시아닌의 혼합물은 그 다음 10 nM 및 50 nM, 각각의 최종 농도로 검정 샘플 웰에 첨가되었고, 반응은 추가의 1.5 시간 동안 인큐베이션되었다. TR-FRET 신호는 마이크로플레이트 판독기 (Ex 320 nm, Em 665/615 nm)에서 판독되었다. K-Ras:RAF 복합체의 붕괴를 촉진시키는 화합물은 DMSO 대조군 웰에 비해 TR-FRET 비에서 감소를 이끌어내는 것들로서 식별되었다.

[2750] **Ras-Raf 붕괴/FRET/MOA 검정 데이터 (IC50, uM):**

[2751] *핵심:

[2752] +++++: IC50 ≥ 10 uM

[2753] ++++: 10 uM > IC50 ≥ 1 uM

[2754] +++: 1 uM > IC50 ≥ 0.1 uM

[2755] ++: 0.1 uM > IC50 ≥ 0.01 uM

[2756] +: IC50 < 0.01 uM

표 7. KRAS G13D FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	없음
++	12,58,83,85,86,88,89,95,100,109,113,115,120,129,130,133,135,136,137,138,139,140,143,148,149,150,157,158,162,167,170,171,172,173,174,175,176,177,182,186,193,194,195,196,197,198,204,209,230,231,239,241,248,249,256,257,262,263,264,265,274,276,285,286,288,306,307,309,325,329,330,332,258*,259*,260*,261*,281*,282*,283*,284*,314*,315*,316*,42A,43A
+++	1,2,3,4,5,7,8,9,11,13,14,33,34,35,36,37,38,39,40,41,44,45,48,49,50,51,52,53,54,56,57,59,84,87,90,91,92,93,94,96,97,101,102,103,104,105,108,110,111,112,116,117,118,119,127,128,131,134,141,142,144,145,146,147,151,152,153,155,156,159,160,161,163,164,165,166,168,169,178,179,180,181,183,184,185,187,188,189,190,191,199,200,201,202,203,205,206,207,208,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,232,236,237,238,242,243,244,245,246,247,252,253,254,255,266,267,268,269,270,271,272,273,275,277,278,279,280,287,289,291,293,294,297,298,299,300,301,302,303,305,308,311,317,322,323,326,328,331,47 A 및 B,69 A 및 B
++++	6,10,25,26,27,28,29,30,31,46,55,66,67,73,74,98,106,107,114,126,132,154,192,210,211,233,235,240,250,251,290,292,295,296,304,310,312,313,318,319,320,321,324,15 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,32 A 및 B,42B,43B,47 A 및 B,62 A 및 B,72 A 및 B
+++++	60,63,75,76,77,78,80,81,99,121,122,123,124,125,234,327,15 A 및 B,16 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,20 A 및 B,22 A 및 B,23 A 및 B,24 A 및 B,61 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,70 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B,79 A 및 B,82 A 및 B,82 A 및 B

[2757]

표 8. KRAS G12S FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	325,264,281,135
++	263,258,230,249,287,282,209,139,315,170,283,267,150,260,274,284,42A,167,276,261,133,137,12,256,136,257,285,288,265,88,85,231,316,330,269,262,280,148,186,278,182,248,259,309,162,317,314,332,160,140,175,305,95,308,158,113,273,323,268,173,322,306,43A,214,177,171,161,146,272,207,329,157,197,201,147,103,208,200,328,241,172,90,89,105,149,279,100,159,238,93,271,91,48,174,7,35,155,307,53,36,52,92,190,156,237,302,326,59,8,142,37,33,11,141,97,127,10,13,277,58,104,275,222,129,266,204,39,191,110,176,301,96,331,54,198,239,130,255,134,83,50,1,34,289,86,38,47 A 및 B,168,143,169,270,298
+++	14,115,152,109,49,102,223,189,44,291,144,297,120,202,153,187,185,188,56,138,195,224,254,51,178,244,286,194,45,225,181,246,9,205,166,101,196,252,2,116,243,193,216,253,179,293,217,192,112,245,311,199,203,94,165,3,163,232,151,5,294,108,183,46,215,299,119,117,4,300,164,303,184,213,227,145,57,128,304,6,220,229,218,226,228,87,251,131,84,219,111,221,242,154,310,247,180,40,47 A 및 B,41,290,118,236,292,31,324,296,321,250,212,206,55,126
++++	210,240,77,121,211,319,42B,313,132,114,98,320,295,318,43B,235,122,107,62 A 및 B,312,24 A 및 B,106,74,234,78,66,15 A 및 B,233,73,69 A 및 B,63,29,67,22 A 및 B,80,23 A 및 B
+++++	25,124,32 A 및 B,327,27,28,26,62 A 및 B,72 A 및 B,20 A 및 B,79 A 및 B,19 A 및 B,16 A 및 B,123,24 A 및 B,30,17 A 및 B,15 A 및 B,19 A 및 B,32 A 및 B,18 A 및 B,18 A 및 B,17 A 및 B,16 A 및 B,20 A 및 B,69 A 및 B,60,68 A 및 B,68 A 및 B,65 A 및 B,65 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,61 A 및 B,61 A 및 B,82 A 및 B,82 A 및 B,81,79 A 및 B,76,75,99,125

[2758]

표 9. KRAS G13C FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	84,85,89,129,135,136,139,140,182,195,205,209,230,231,256,257,258,260,282,283,284,285,325,329,330,42A
++	3,4,7,8,11,12,13,14,34,35,36,37,38,39,41,44,45,48,49,50,51,53,54,56,57,58,59,77,78,83,86,87,88,90,91,92,93,94,95,96,97,100,102,103,104,105,108,109,112,113,115,117,118,119,120,124,127,128,130,131,133,134,137,138,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,152,155,156,157,158,159,160,161,162,167,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,183,184,185,186,187,188,189,190,191,193,194,196,197,198,200,201,203,204,207,208,212,213,214,215,232,237,238,239,241,245,246,248,249,251,252,253,254,255,259,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,286,287,288,297,301,305,306,307,308,309,311,314,315,316,317,322,323,326,328,331,332,43A,47 A 및 B,47 A 및 B,69 A 및 B
+++	1,2,5,6,9,10,31,33,40,46,52,55,66,74,76,98,101,106,107,110,111,114,116,121,122,123,125,126,151,153,154,163,164,165,166,168,192,199,202,206,211,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,233,236,243,244,247,250,289,290,291,292,293,294,296,298,299,300,302,303,310,312,313,318,319,320,321,324,22 A 및 B,42B,70 A 및 B
++++	25,27,28,29,63,67,73,80,132,210,234,235,240,242,295,304,327,15 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,23 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,43B,62 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B
+++++	26,30,60,75,81,99,15 A 및 B,16 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,61 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B,82 A 및 B,82 A 및 B

[2759]

표 10. KRAS G12V FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	325
++	1,11,12,13,36,44,48,50,58,59,83,85,88,90,93,95,96,97,100,103,113,133,135,136,137,139,140,141,146,147,148,149,150,151,155,156,157,158,159,160,161,162,165,167,170,171,172,173,174,175,177,182,186,189,190,192,197,200,201,204,207,208,209,214,230,231,239,241,248,249,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,267,268,269,272,273,274,276,278,279,280,281,282,283,284,285,287,288,302,305,306,307,309,314,315,316,317,322,323,326,328,329,330,331,332,42A,43A
+++	2,3,4,5,6,7,8,9,10,14,31,33,34,35,37,38,39,40,41,45,49,51,52,53,54,55,56,57,84,86,87,89,91,92,94,101,102,104,105,108,109,110,111,112,115,116,117,118,119,120,127,128,129,130,131,134,142,143,144,145,152,153,154,163,164,166,168,169,176,178,179,180,181,183,184,185,187,188,191,194,195,196,198,199,202,203,205,206,212,213,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,232,236,237,238,243,244,245,246,247,250,251,252,253,254,255,266,270,271,275,277,286,289,290,291,292,293,294,297,298,299,300,301,303,304,308,310,311,321,324,47 A 및 B
++++	29,46,66,67,74,77,78,80,98,106,107,114,121,122,123,124,126,132,138,193,210,211,233,234,235,240,242,295,296,312,313,318,319,320,15 A 및 B,16 A 및 B,22 A 및 B,24 A 및 B,42B,43B,47 A 및 B,62 A 및 B,69 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B
+++++	73,25,26,27,28,30,60,63,75,76,81,99,125,327,15 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,20 A 및 B,23 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,32 A 및 B,61 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,70 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B,82 A 및 B,82 A 및 B

[2760]

표 11. KRAS G12D FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	214,305,325
++	59,88,95,103,113,133,135,136,137,139,140,141,146,148,150,167,170,171,173,175,186,198,209,230,231,241,248,249,256,258,260,261,263,264,265,267,269,274,276,278,280,281,282,283,284,285,287,309,315,316,330,42A,43A
+++	1,2,7,8,12,13,14,33,34,35,36,37,38,39,40,41,44,45,48,49,50,51,52,53,54,56,58,73,74,83,85,86,89,90,91,92,93,96,97,100,101,102,104,105,110,112,115,120,127,128,129,130,131,134,138,142,143,144,147,149,151,152,153,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,168,169,172,174,176,177,178,179,181,182,184,185,187,188,189,190,191,192,193,194,196,197,199,200,201,202,203,204,207,208,215,216,217,222,223,224,225,227,236,237,238,239,242,243,244,245,252,253,254,255,257,259,262,266,268,270,271,272,273,275,277,279,286,288,289,291,293,294,297,298,299,300,301,302,303,304,306,307,308,311,313,314,317,321,322,323,324,326,328,329,331,332,70 A 및 B
++++	16 A 및 B,3,4,5,6,9,10,11,29,31,46,57,63,66,67,76,77,78,80,84,87,94,98,106,107,108,109,111,114,116,117,118,119,121,122,123,124,125,126,132,145,154,180,183,195,205,206,210,211,212,213,218,219,220,221,226,228,229,232,233,234,235,240,246,247,250,251,290,292,295,296,310,312,318,319,320,327,15 A 및 B,17 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,22 A 및 B,23 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,42B,43B,47 A 및 B,47 A 및 B,62 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,72 A 및 B,82 A 및 B
+++++	25,26,27,28,30,55,60,75,81,99,15 A 및 B,16 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,20 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,61 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B,79 A 및 B,82 A 및 B

[2761]

표 12. KRAS WT FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	264,325
++	12,13,35,36,37,44,45,52,53,54,58,59,83,85,86,88,89,90,91,92,93,95,96,97,100,102,103,105,109,110,112,113,115,116,120,129,130,133,134,135,136,137,138,139,140,141,143,146,147,148,149,150,155,156,157,158,159,160,161,162,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,182,183,186,189,190,191,193,195,196,197,198,201,204,205,207,208,209,213,214,222,223,230,231,237,238,239,241,245,246,248,249,252,253,256,257,258,259,260,261,262,263,265,267,268,269,271,272,273,274,276,278,279,280,281,282,283,284,285,287,288,289,291,297,298,301,302,305,306,307,308,309,314,315,316,317,322,323,326,328,329,330,331,332,42A,43A
+++	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,14,33,34,38,39,40,41,48,49,50,51,56,57,84,87,94,98,101,104,108,111,117,118,119,121,127,128,131,142,144,145,151,152,153,154,163,164,165,166,178,179,180,181,184,185,187,188,192,194,199,200,202,203,206,211,212,215,216,217,218,219,220,221,224,225,226,227,228,229,232,236,240,242,243,244,247,250,251,254,255,266,270,275,277,286,290,292,293,294,295,296,299,300,303,304,310,311,312,318,321,324,47 A 및 B
++++	25,26,27,29,30,31,46,55,63,66,67,73,74,76,77,78,80,106,107,114,122,123,124,126,132,210,233,234,235,313,319,320,327,15 A 및 B,16 A 및 B,22 A 및 B,23 A 및 B,24 A 및 B,42B,43B,47 A 및 B,62 A 및 B,69 A 및 B,79 A 및 B
+++++	28,60,75,81,99,125,15 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,18 A 및 B,19 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,20 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,32 A 및 B,61 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,70 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B,82 A 및 B,82 A 및 B

[2762]

표 13. KRAS G12C FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	1,7,41,58,88,90,95,109,113,115,135,137,139,140,142,146,148,149,150,151,156,161,162,165,167,171,174,175,183,184,186,190,192,196,198,200,201,203,204,209,230,231,241,249,252,263,264,266,267,268,269,270,271,272,273,274,280,281,306,307,309,311,312,325,329,330,331,42A,43A
++	2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,31,33,34,35,36,37,38,39,44,45,48,49,50,51,52,53,54,56,59,73,74,77,78,83,84,85,86,87,89,91,92,93,94,96,97,100,101,102,103,104,105,106,110,114,117,119,124,125,128,129,130,131,133,134,136,138,141,143,144,147,152,153,154,155,157,158,159,160,168,169,170,172,173,176,177,178,179,181,182,185,188,189,191,193,195,197,202,205,206,207,208,211,213,214,215,216,217,220,222,223,224,225,232,236,237,238,239,243,244,245,246,247,248,250,251,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,265,275,276,277,278,279,282,283,284,285,287,288,289,291,293,294,297,298,299,301,302,305,308,314,315,316,317,319,322,323,326,328,332,16 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,22 A 및 B,23 A 및 B,32 A 및 B,43B,68 A 및 B,69 A 및 B,82 A 및 B
+++	40,46,55,57,66,67,75,76,80,81,98,107,108,111,112,116,118,120,121,122,123,126,127,132,145,163,164,166,180,187,194,199,210,212,218,219,221,226,227,228,229,233,234,235,240,242,286,290,292,295,296,300,303,304,310,313,318,320,321,324,15 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,24 A 및 B,42B,47 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,70 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B
++++	25,26,27,28,29,63,327,18 A 및 B,32 A 및 B,47 A 및 B,62 A 및 B,65 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,82 A 및 B
+++++	30,60,99,15 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,24 A 및 B,61 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,79 A 및 B

[2763]

표 14. KRAS Q61H FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	209,230,231,246,249,258,264,281,325
++	36,37,91,92,108,117,119,141,144,163,164,166,167,170,186,202,203,204,205,207,208,212,213,214,215,216,217,218,220,222,223,224,225,227,228,229,232,237,238,239,241,244,245,248,252,253,254,255,256,257,259,260,261,262,263,265,266,267,268,269,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,282,283,284,285,286,287,288,289,291,293,294,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,311,314,315,316,317,322,323,326,328,329,330,331,332
+++	165,206,210,211,219,221,226,233,235,236,240,242,243,247,250,251,270,290,292,295,296,310,312,313,318,319,320,321,324
++++	234,327
+++++	없음

[2764]

표 15. NRAS G12C FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	1,5,7,41,58,59,86,88,90,95,109,113,115,135,136,137,138,139,140,142,146,148,149,150,151,155,156,159,160,161,162,165,167,171,174,175,184,186,192,196,198,200,201,203,204,209,230,231,241,249,252,263,264,266,267,268,269,270,271,272,273,274,276,278,280,281,284,306,307,309,311,312,325,329,330,42A,43A
++	2,3,6,8,9,10,11,12,13,14,33,34,35,36,37,38,39,44,45,48,49,50,52,53,54,73,74,77,78,83,84,85,87,89,91,92,93,96,97,100,101,102,103,104,105,106,110,114,124,125,128,129,130,131,133,134,141,143,144,147,152,153,154,157,158,168,169,170,172,173,176,177,178,179,181,182,183,185,188,189,190,191,193,195,197,202,205,206,207,208,211,213,214,215,216,217,218,222,223,224,225,227,228,232,236,237,238,239,243,244,245,246,247,248,251,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,265,275,277,279,282,283,285,287,288,289,291,293,294,297,298,299,300,301,302,305,308,314,315,316,317,319,322,323,326,328,331,332,16 A 및 B,17 A 및 B,18 A 및 B,22 A 및 B,23 A 및 B,43B,68 A 및 B,69 A 및 B
+++	219,4,31,40,46,51,55,56,57,66,67,75,76,80,94,107,108,111,112,116,117,118,119,120,121,122,123,126,127,132,145,163,164,166,180,187,194,199,210,212,220,221,226,229,233,235,240,242,250,286,290,292,295,296,303,304,310,313,320,321,324,15 A 및 B,16 A 및 B,17 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,32 A 및 B,42B,47 A 및 B,61 A 및 B,62 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,72 A 및 B,72 A 및 B,79 A 및 B,82 A 및 B
++++	318,26,28,29,63,81,98,234,327,18 A 및 B,24 A 및 B,47 A 및 B,62 A 및 B,68 A 및 B,69 A 및 B,82 A 및 B
+++++	25,27,30,60,99,15 A 및 B,19 A 및 B,20 A 및 B,24 A 및 B,32 A 및 B,61 A 및 B,64 A 및 B,64 A 및 B,65 A 및 B,65 A 및 B,70 A 및 B,71 A 및 B,79 A 및 B

[2765]

표 16. NRAS WT FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	258,264,315,325
++	37,91,92,117,141,167,170,186,204,205,207,208,209,213,214,217,222,223,224,225,230,231,237,238,239,241,245,246,248,249,252,253,255,256,257,259,260,261,262,263,265,267,268,269,272,273,274,276,278,279,280,281,282,283,284,285,287,288,289,291,297,298,301,302,305,306,307,308,309,311,314,316,317,322,323,326,328,329,330,331,332
+++	36,108,119,144,163,164,165,166,202,203,206,211,212,215,216,218,219,220,221,226,227,228,229,232,236,242,243,244,247,250,251,254,266,270,271,275,277,286,290,292,293,294,295,296,299,300,303,304,310,312,321,324
++++	210,233,234,235,240,313,318,319,320
+++++	327

[2766]

표 17. NRAS Q61K FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	없음
++	167,170,216,217,218,219,220,222,223,224,225,227,228,229,231,246,249,258,260,264,281,289,291,293,294,297,298,299,300,301,302,315,325,326,329
+++	36,37,91,92,108,117,119,141,163,186,202,203,204,205,207,208,209,212,213,214,221,226,230,232,235,237,238,239,241,245,248,252,253,254,255,256,257,259,261,262,263,265,266,267,268,269,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,282,283,284,285,286,287,288,290,292,295,296,303,304,305,306,307,308,309,310,311,314,316,317,319,322,323,324,328,330,331,332
++++	144,164,165,166,206,210,211,215,233,234,236,242,243,244,247,250,251,270,312,313,318,320,321
+++++	240,327

[2767]

표 18. NRAS Q61R FRET 데이터

IC50*	A 화합물의 예
+	없음
++	170,209,222,223,224,230,249,258,264,289,297,298,301,302,325,326,329
+++	36,37,91,92,108,117,141,163,167,186,202,203,204,205,207,208,212,213,214,216,217,218,219,220,221,225,226,227,228,229,231,232,237,238,239,241,244,245,246,248,252,253,254,255,256,257,259,260,261,262,263,265,266,267,268,269,271,272,273,274,275,276,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,290,291,292,293,294,296,299,300,303,304,305,306,307,308,309,310,311,314,315,316,317,322,323,324,328,330,331,332
++++	119,144,164,165,166,206,210,211,215,234,235,236,240,242,243,247,250,251,270,277,295,312,313,318,319,320,321
+++++	233,327

[2768]

[2769] ***접합체를 형성하기 위한 Ras 단백질의 본 발명의 화합물과의 가교***

[2770] *주석 - 하기 프로토콜은 본 발명의 화합물에 K-Ras G12C (GMP-PNP)의 가교를 모니터링하기 위한 절차를 설명한다. 본 프로토콜은 다른 Ras 단백질 또는 뉴클레오타이드, 예컨대 예컨대 K-Ras G12D 및 K-Ras G13D을 치환하여 또한 시행될 수 있다.*

[2771] 본 생화학적 검정의 목적은 뉴클레오타이드-로딩된 K-Ras 아이소폼을 공유적으로 표지화하는 테스트 화합물의 능력을 측정하는 것이었다. 12.5 mM HEPES pH 7.4, 75 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM BME, 5 μM 사이클로필린 A, 및 2 μM 테스트 화합물을 함유하는 검정 완충액에서, GMP-PNP-로딩된 K-Ras (1-169) G12C의 5 μM 스톡은 10-배 희석되어 0.5 μM의 최종 농도를 산출하였고; 최종 샘플 부피는 100 μL이었다.

[2772] 샘플은 10 μL의 5% 포름산의 첨가에 의한 퀀칭에 앞서 최대 24 시간의 시기 동안 25 ℃에 인큐베이션되었다. 퀀칭된 샘플은 벤치탑 원심분리기에서 15 분 동안 15000 rpm으로 원심분리된 다음 10 μL 분취량을 역상 C4 컬럼에 주사하였고 이동상에서 증가하는 아세토니트릴 구배가 있는 질량 분석계에 용리시켰다. 미가공 데이터의 분석은, 표지화된 및 미표지화된 K-Ras에 대하여 디콘볼루션된 단백질 피크로부터 계산된 결합된 %로, Waters MassLynx MS 소프트웨어를 사용하여 실시되었다.

[2773] **시험관내 세포 증식 패널**

[2774] 세포 성장의 억제를 위한 효력은 표준 방법을 사용하여 CrownBio에서 사정되었다. 간단히, 세포주는 적합한 배지에서 배양되었고, 그 다음 3D 메틸셀룰로스에서 플레이팅되었다. 세포 성장의 억제는 화합물의 증가하는 농도로 5 일의 배양 후 CellTiter-Glo®에 의해 결정되었다. 화합물 효력은 50% 억제 농도 (절대 IC50)로서 보고되었다. 검정은 7 일 동안 실시하였다. 1 일차에, 2D 배양에서 세포는 대수적 성장 동안 수확되었고 배양 배지에서 1x105 세포/ml로 현탁되었다. 더 높은 또는 더 낮은 세포 밀도는 이전 최적화에 기반된 일부 세포주에 사용되었다. 3.5 ml의 세포 현탁액은 1% 메틸셀룰로스가 있는 6.5% 성장 배지와 혼합되어, 0.65% 메틸셀룰로스내 세포 현탁액을 초래하였다. 90 μl의 이러한 현탁액은 2개 96-웰 플레이트의 웰에서 분포되었다. 1개 플레이트는 0 일차 판독에 사용되었고 1개 플레이트는 종료점 실험에 사용되었다. 플레이트는 밤새 37 C에 5% CO2로 인큐베이션되었다. 2 일차에, (t0 판독을 위한) 1개 플레이트는 제거되었고 10 μl 성장 배지 더하기 100 μl CellTiter-Glo® Reagent는 각 웰에 첨가되었다. 혼합 및 10 분 인큐베이션 후, 발광은 EnVision Multi-Label Reader (Perkin Elmer)에서 기록되었다. DMSO내 화합물은 화합물의 최종, 최대 농도가 10 μM이고, 시리얼 4-배 희석물이 9-점 농도 시리즈를 생성하기 위해 수행되도록 성장 배지에서 희석되었다. 10 배 최종 농도로 10 μl의 화합물 용액은 제2 플레이트의 웰에 첨가되었다. 플레이트는 그 다음 120 시간 동안 37C 및 5% CO2에 인큐베이션되었다. 7 일차에 플레이트는 제거되었고, 100 μl CellTiter-Glo® Reagent는 각 웰에 첨가되었고, 혼합 및 10 분 인큐베이션 후, 발광은 EnVision Multi-Label Reader (Perkin Elmer)에서 기록되었다. 데이터는 화합물 반응에 대하여 IC50을 결정하기 위해 GeneData Screener로 보내졌고 S자형 농도 반응 모델로 모델링되었다.

[2775] 주어진 RAS 돌연변이를 가진 모든 세포주가, 유출 수송체의 차등적 발현, 성장을 위한 RAS 경로 활성화에 관한 다양한 의존성, 또는 기타 이유로 인해, 그 돌연변이를 표적화하는 RAS 억제제에 동등하게 민감하지 않을 수 있다. 이것은, KRAS G12C 돌연변이를 가짐에도 불구하고, KRAS G12C (OFF) 억제제 MRTX-849 (Hallin 등, Cancer Discovery 10:54-71 (2020))에 민감하지 않은 세포주 KYSE-410, 및 KRAS G12C (OFF) 억제제 AMG510 (Canon 등, Nature 575:217-223 (2019))에 민감하지 않은 세포주 SW1573에 의해 예시되었다.

표 19: 화합물 B를 이용한 다양한 암 세포주에 대한 IC50 값

*핵심:

저 감도: IC50 ≥ 1 uM

중등 민감성: 1 uM > IC50 ≥ 0.1 uM

초 민감성: IC50 < 0.1 uM

공란 = 측정되지 않음

세포주	조직형	암 구동자/돌연변이체	IC50*
A-375	피부	BRAF V600E	저 감도
KYSE-410	HN/식도	KRAS G12C	중등 민감성
MIA PaCa-2	췌장	KRAS G12C	초 민감성
NCI-H358	폐	KRAS G12C	초 민감성
SW1573	폐	KRAS G12C	저 감도
SW837	장/대장/결장직장	KRAS G12C	초 민감성
LS513	장/대장/결장직장	KRAS G12D	중등 민감성
HuCCT1	간/담관	KRAS G12D	초 민감성
HCC1588	폐	KRAS G12D	저 감도
HPAC	췌장	KRAS G12D	초 민감성
AsPC-1	췌장	KRAS G12D	중등 민감성
AGS	위	KRAS G12D	초 민감성
HEC-1-A	자궁	KRAS G12D	초 민감성
SW403	장/대장/결장직장	KRAS G12V	중등 민감성
NOZ	간/담관	KRAS G12V	저 감도
NCI-H441	폐	KRAS G12V	중등 민감성
NCI-H727	폐	KRAS G12V	중등 민감성
OVCAR-5	난소	KRAS G12V	중등 민감성
Capan-2	췌장	KRAS G12V	중등 민감성
SW48	장/대장/결장직장	MAPK (PIK3CA G914R, EGFR G719S) 아님	
NCI-H2009	폐	기타 KRAS (G12A)	중등 민감성
CAL-62	HN/갑상선	기타 KRAS (G12R)	저 감도
A549	폐	기타 KRAS (G12S)	저 감도
TOV-21G	난소	기타 KRAS (G13C)	저 감도
DV-90	폐	기타 KRAS (G13D)	저 감도
HCT116	장/대장/결장직장	기타 KRAS (G13D)	중등 민감성
NCI-H747	장/대장/결장직장	기타 KRAS (G13D)	중등 민감성
NCI-H460	폐	기타 KRAS (Q61H)	중등 민감성
Calu-6	폐	기타 KRAS (Q61K)	중등 민감성

[2776]

SNU-668	위	기타 KRAS (Q61K)	중등 민감성
OZ	간/담관	기타 KRAS (Q61L)	중등 민감성
SW948	장/대장/결장직장	기타 KRAS (Q61L)	저 감도
BxPC-3	췌장	기타 MAPK (BRAF V487_P492delinsA)	저 감도
NCI-H1975	폐	기타 MAPK (EGFR T790M, L858R)	중등 민감성
NCI-H3122	폐	기타 MAPK (EML4-ALK(E13,A20))	중등 민감성
YCC-1	위	기타 MAPK (KRAS Amp)	
MeWo	피부	기타 MAPK (NF1 mut)	저 감도
NCI-H1838	폐	기타 MAPK (NF1 mut)	중등 민감성

[2777]

[2778] **화합물 A, 본 발명의 화합물을 이용한 생체내 PD 및 효능 데이터**

[2779] 도 1a:

[2780] 방법: 인간 췌장 선암종 HPAC KRAS G12D/wt 이종이식 모델은 단일-용량 PD 연구에 사용되었다. 화합물 A (AsPC-

1 pERK K-Ras G12D EC50: 0.036 uM)는 복강내 주사 (ip 주사)에 의해 30 및 60 mg/kg으로 투여되었다. 다양한 시점에 샘플 수집이 있는 치료 그룹은 하기 표 20에서 요약된다. 종양 샘플은 qPCR 검정에서 인간 DUSP6의 mRNA 수준을 측정함으로써 RAS/ERK 신호전달 경로 조정을 사정하기 위해 수집되었다.

표 20. HPAC 종양을 사용하는 단일-용량 PD 연구에 대한 치료 그룹, 용량, 및 시점의 요약.

화합물/그룹	용량/용법	PD, n = 3/시점
비히클 대조군	10 ml/kg ip	1 시간, 24 시간
화합물 A	30 mg/kg ip	1 시간, 4 시간, 8 시간, 24 시간
화합물 A	60 mg/kg ip	1 시간, 4 시간, 6 시간, 24 시간

[2781]

[2782] 결과: 도 1a에서, 어느 한쪽 30 mg/kg 또는 60 mg/kg으로 화합물 A는 테스트된 모든 시점에서 종양내 DUSP6 mRNA 수준의 억제를 초래하여, 강한 MAPK 경로 조정을 나타냈다. DUSP6 mRNA 수준에서 화합물 A의 억제성 효과는 약물 투여 24 시간 후조차 지속된다.

[2783] 도 1b:

[2784] 방법: 생체내 종양 세포 성장에서 화합물 A의 효과는 암컷 BALB/c 누드 마우스 (6-8 주령)를 사용하는 인간 췌장 선암종 HPAC KRAS G12D/wt 이종이식 모델에서 평가되었다. 마우스는 옆구리에서 피하로 PBS내 HPAC 종양 세포 (3 x 106 세포/마우스)로 이식되었다. 일단 종양이 ~150 mm3의 평균 크기에 도달하였다면, 마우스는 치료 그룹으로 무작위화되어 시험품 또는 비히클의 투여를 시작하였다. 화합물 A는 날마다 1회 복강내 주사에 의해 투여되었다. 체중 및 종양 부피 (캘리퍼 사용)는 연구 종료점까지 주마다 2회 측정되었다.

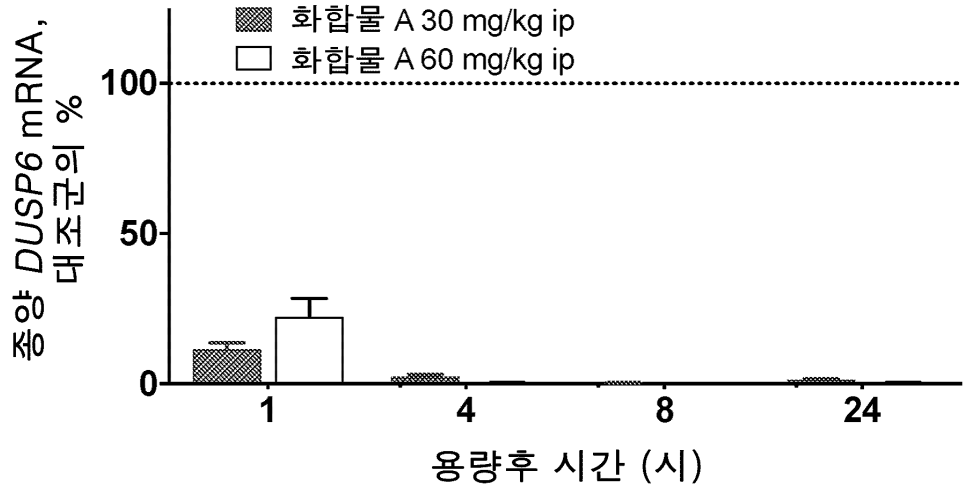
[2785] 결과: 날마다 10 mg/kg ip로 투여된 단일-제제 화합물 A는 28 일차에 89.9%의 TGI를 초래하였고, 반면 날마다 ip 용량화된 양쪽 30 mg/kg 및 60 mg/kg 화합물 A는 이형접합성 KRAS G12D가 있는 HPAC CDX 모델에서 치료의 끝 (치료가 시작된 후 35 일차)에 그룹에서 모든 종양의 완전 퇴행 (기준선으로부터 >85% 종양 퇴행으로서 정의된 완전 퇴행)을 초래하였다. 화합물 A의 모두 3개 테스트된 용량의 항-종양 활성은 대조군 그룹과 비교하여 통계적으로 유의미하였다 (***p<0.001, 사후 Tukey 테스트를 통한 다중 비교가 있는 일반 일원 ANOVA).

[2786] 본 발명이 이의 구체적 구현예과 관련하여 설명되었어도, 추가 수정이 가능하고 본 출원이, 일반적으로, 본 발명의 원리에 따르고 본 발명이 속하며 본원에 제시된 필수 속성에 적용될 수 있는 기술 분야 내에서 공지되거나 관례적인 관행 내에 있는 본 개시내용으로부터의 그러한 이탈을 포함하는 본 발명의 임의의 변형, 용도, 또는 개조를 포함하기 위한 것이 이해될 것이다.

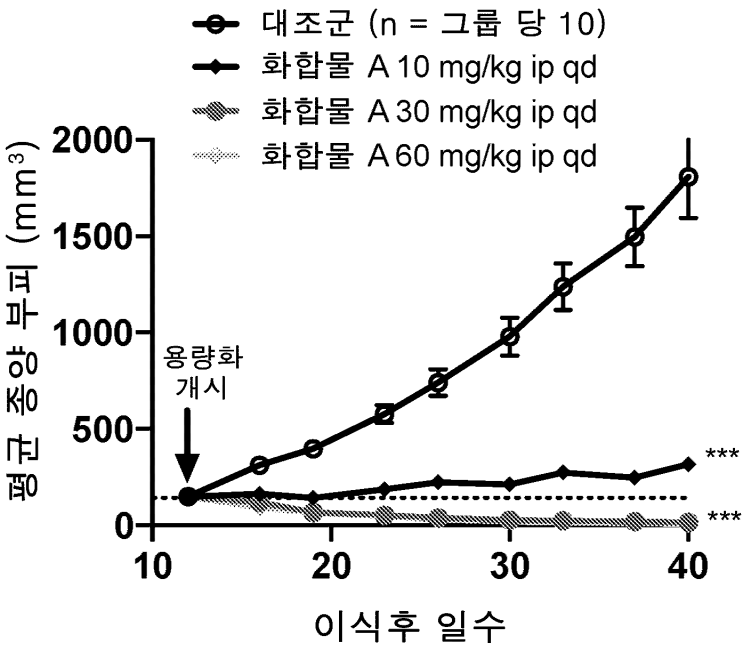
[2787] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 이의 전체가 참고로 편입되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 그들 전체가 참고로 본원에 편입된다.

도면

도면1a



도면1b


대조군 (n = 그룹 당 10)
화합물 A 10 mg/kg ip qd
화합물 A 30 mg/kg ip qd
화합물 A 60 mg/kg ip qd
평균 종양 부피 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
용량화
개시
***
***
10
20
30
40
이식후 일수