



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0083761
(43) 공개일자 2022년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7016037
(22) 출원일자(국제) 2022년10월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월12일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2020/052588
(87) 국제공개번호 WO 2021/074620
국제공개일자 2021년04월22일
(30) 우선권주장
1914860.0 2019년10월14일 영국(GB)

(71) 출원인
캔서 리서치 테크놀로지 리미티드
영국 런던 이20 1제이큐 레드맨 플레이스 2
디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈
영국 런던 에스더블유7 3알피 올드 브롬프톤 로드 123
(72) 발명자
벨레니, 벤자민 리차드
영국, 런던 에스더블유7 3알피, 올드 브롬프톤 로드 123, 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈
브레넨, 알피
영국, 런던 에스더블유7 3알피, 올드 브롬프톤 로드 123, 씨/오 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
허용록

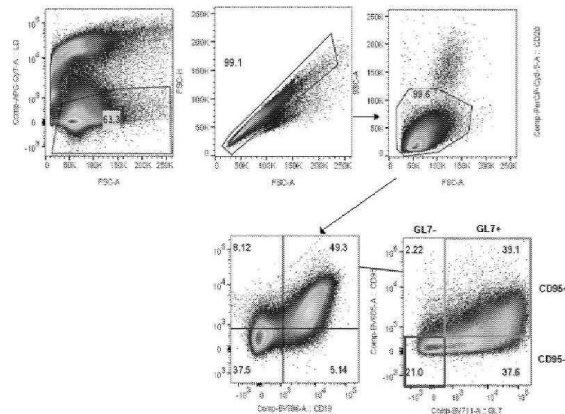
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 BCL6 저해제로서의 [1,4]옥사제피노[2,3-C]퀴놀린 유도체

(57) 요약

본 발명은 BCL6(B-세포 림프종 6) 활성의 저해제로서 작용하는 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 암과 같은 증식성 장애뿐만 아니라 BCL6 활성이 관련된 다른 질병 또는 질환의 치료에서 이들의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 31/18 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/06 (2018.01)

(72) 발명자

청, 콰이 밍 잭

영국, 런던 에스더블유7 3알피, 올드 브롬프톤 로드 123, 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈

데이비스, 오웬 알렉산더

영국, 런던 에스더블유7 3알피, 올드 브롬프톤 로드 123, 씨/오 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈

한든, 엘리스 클레어

영국, 런던 에스더블유7 3알피, 올드 브롬프톤 로드 123, 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈

윌더, 스웬

영국, 런던 에스더블유7 3알피, 올드 브롬프톤 로드 123, 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈

허크베일, 로즈마리

영국, 런던 에스더블유7 3알피, 올드 브롬프톤 로드 123, 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스피탈

명세서

청구범위

청구항 1

- (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-(4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,4-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- N-((3S,5R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드;
- N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드;
- (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온;
- (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;
- (S)-10-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히

드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드록시-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(8-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드;

(3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

2-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드;

2-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드;

(S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드;

N-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드;

N-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드;

(S)-10-((5-클로로-2-((1R,4R)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1S,4S)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

N-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드;

(S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1S,5R)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1R,5S)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-(6-아세틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3-히드록시-3-메틸부틸)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디

플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(6-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(6-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(8-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-플루오로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-플루오로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-[[5-클로로-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일]아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-2,4-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-

1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1R,5R)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1S,5S)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(메틸(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시에틸)(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르보니트릴;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디

플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-카르보니트릴;

(S)-2-(1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-(아제티딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

((S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3,4-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,3-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1-옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2R,5S)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필

-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-(메틸-d₃)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-에티닐피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보닐트릴;

(S)-10-((5-클로로-2-((4,4-디플루오로사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(2-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디

플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보닐;

1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-플루오로-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-

3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2S,4R)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-5-옥소피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸

-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(3,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((1R,5S)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(3,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((1R,5S)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클

로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온; 및

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 2

제1항에 있어서,

(S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,4-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

N-((3S,5R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드;

N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-

3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드록시-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(8-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드;

(3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

2-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드;

2-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드;

(S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드;

N-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드;

N-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드;

(S)-10-((5-클로로-2-((1R,4R)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1S,4S)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

N-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드;

(S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1S,5R)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1R,5S)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-(6-아세틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-

3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3-히드록시-3-메틸부틸)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(6-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(6-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(8-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-플루오로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-플루오로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-[[5-클로로-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-2,4-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-

1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1R,5R)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((1S,5S)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(메틸(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시에틸)(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르보니트릴;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메

틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-카르보니트릴;

(S)-2-(1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-(아제티딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-

메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

((S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3,4-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,3-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-

메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1-옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2R,5S)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-(메틸- d_3)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-에티닐피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피

노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴;

(S)-10-((5-클로로-2-((4,4-디플루오로사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(2-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴;

1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-플루오로-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드;

(2S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-

디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((5-클로로-2-((2S,4R)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;

(S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온; 및

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

요법에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 제3항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 5

암, HIV, 패혈증(sepsis), 이식편대숙주병(graft-versus-host disease), 비-알콜성 지방간 질병(non-alcoholic fatty liver disease), 비-알콜성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis) 또는 자가-면역 질병(auto-immune disease)의 치료에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 제3항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 6

추가 치료제와 조합하여 암 치료에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 제3항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 추가 치료제는 BCL-2 패밀리에 저해제, BTK 저해제, TNF 저해제, EZH2 저해제, HDAC 저해제, ATR 키나제 저해제, ATM 키나제 저해제, EGFR 티로신 키나제 저해제 및 코르티코스테로이드로부터 선택되는, 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), 소포성 림프종(follicular lymphoma; FL), 버킷 림프종(Burkitt lymphoma; BL), 혈관면역모구 T-세포 림프종(angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL), 급성 림프아구 백혈병(acute lymphoblastic leukaemia; ALL), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukaemia; AML), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukaemia; CML), 다발성 골수종(multiple myeloma), 유방암, 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer; NSCLC) 또는 두경부, 식도, 폐 또는 난소의 편평 세포 암종(squamous cell carcinomas; SCC)인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 9

암 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 또는 제2항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 제3항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종(FL), 버킷 림프종(BL), 혈관면역모구 T-세포 림프종(AITL), 급성 림프아구 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 다발성 골수종, 유방암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 두경부, 식도, 폐 또는 난소의 편평 세포 암종(SCC)인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 BCL6(B-세포 림프종 6(B-cell lymphoma 6)) 활성의 저해제로서 작용하는 특정 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 암과 같은 증식성 장애뿐만 아니라 BCL6 활성이 관련된 다른 질병 또는 질환의 치료에서 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] BCL6은 다양한 외부 항원에 대한 항체의 다양성을 생성시키기 위해서, B 세포가 체세포 과돌연변이(somatic hypermutation) 및 면역글로불린 유전자의 재조합을 겪는 배중심의 형성 및 발달에 중요한 역할을 하는 아연 핑거 전사 리프레서이다(Dent et al., *Science*, 1997, 276, 589-592). BCL6은 DNA 손상 반응, 세포 주기 정지 및 아포토시스에 관여된 유전자를 억제시킴으로써 항체 생산 B 세포의 증식을 허용한다. BCL6은 코리프레서(corepressor) 단백질 SMRT, NCoR 및 BCoR을, BCL6 BTB(BR-C, Ttk 및 Bab) 도메인의 이량체 계면을 따라 형성된 연장된 그루브 모티프(groove motif)에 모집함으로써 이러한 억제를 매개한다(Ahmad et al., *Mol. Cell*, 2003, 12, 1551-1564; Ghetu et al., *Mol. Cell*, 2008, 29, 384-391). 다수의 림프종에서 인지되는 바와 같이, BCL6 유전자의 유전자 상향조절은 악성 B 세포 증식으로 이어진다(Hatzi & Melnick, *Trends Mol. Med*, 2014,

20, 343-352). 따라서, BTB 도메인에 선택적으로 결합하여 코리프레서 모집을 예방하거나 BTB 도메인에 결합하여 단백질 분해를 유도함으로써 BCL6의 종양생성 효과를 저해하는 제제를 개발할 필요가 있다(Kerres et al. *Cell Rep.*, 2017, 20, 2860-2875; Bellenie et al., *J. Med. Chem.*, 2020, 63, 4047-4068).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0003] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0004] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0005] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성을 시험관내 또는 생체내에서 저해하는 방법으로서, 세포를 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0006] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 저해하는 방법으로서, 세포를 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에 정의한 바와 같은 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0007] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성이 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 BCL6 활성이 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에서 본 명세서에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에 정의한 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0008] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 본 명세서에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에 정의한 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0009] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 본 명세서에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에 정의한 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0010] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0011] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에 정의한 바와 같은 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0012] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 암, HIV, 패혈증, 이식편대숙주병, 비-알콜성 지방간 질병, 비-알콜성 지방간염 또는 자가-면역 질병의 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.
- [0013] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성의 저해에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0014] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성이 관련된 질병 또는 장애(예컨대, 암, HIV, 패혈증, 이식편대숙주병, 비-알콜성 지방간 질병, 비-알콜성 지방간염 또는 자가-면역 질병)의 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0015] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 증식성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

- [0016] 적합하게는, 증식성 장애는 암, 적합하게는 인간 암(예를 들어, 혈액암, 예컨대, 림프종(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), 소포성 림프종(follicular lymphoma; FL), 버킷 림프종(Burkitt lymphoma; BL) 및 혈관면역모구 T-세포 림프종(angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)을 포함), 백혈병(급성 림프아구 백혈병(acute lymphoblastic leukaemia; ALL), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukaemia; AML) 및 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukaemia; CML)을 포함) 및 다발성 골수종(multiple myeloma), 및 고형 종양(신경교종, 유방암, 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer; NSCLC) 및 편평 세포 암종(squamous cell carcinomas; SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)을 포함)이다.
- [0017] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 암 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0018] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성의 저해를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0019] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성이 관련된 질병 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0020] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 제조 방법이 제공된다.
- [0021] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물의 제조 방법에 의해 수득 가능하거나, 수득되거나, 직접 수득되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 명세서에 개시된 합성 방법 중 어느 하나에 사용하기에 적합한 본 명세서에 정의한 바와 같은 신규한 중간체가 제공된다.

과제의 해결 수단

- [0023] **정의**
- [0024] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 다음의 용어는 아래 개시된 다음의 의미를 갖는다.
- [0025] "치료하는" 또는 "치료"에 대한 언급은 질환의 예방뿐만 아니라 확립된 증상의 완화를 포함하는 것으로 인지되어야 한다. 따라서 상태, 장애 또는 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 질환에 걸리거나 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 질환의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 인간에서 발달하는 상태, 장애 또는 질환의 임상 증상의 출현을 예방하거나 지연시키는 것, (2) 상태, 장애 또는 질환을 저해하는 것, 즉 질병의 발달 또는 이의 재발(유지 치료의 경우) 또는 이의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상을 저해하거나, 감소시키거나 지연시키는 것, 또는 (3) 질병을 경감시키거나 약화시키는 것, 즉 상태, 장애 또는 질환, 또는 이의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 야기하는 것.
- [0026] "치료적 유효량"은 질병을 치료하기 위해 포유동물에 투여하는 경우, 이러한 질병의 치료에 충분히 효과적인 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질병 및 이의 중증도, 및 치료될 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0027] **본 발명의 화합물**
- [0028] 일 양태에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다:
- [0029] (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1a);
- [0030] (S)-10-((5-클로로-2-(4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1b);
- [0031] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,4-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1c);

루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1c);

[0032] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1d);

[0033] (S)-10-((2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1e);

[0034] N-((3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1f);

[0035] N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1g);

[0036] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1h);

[0037] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1i);

[0038] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1j);

[0039] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1k);

[0040] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1l);

[0041] (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1m);

[0042] (S)-10-((5-클로로-2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1n);

[0043] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2a);

[0044] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2b);

[0045] (S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온 (실시예 3a);

[0046] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4a);

[0047] (S)-10-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4b);

[0048] (S)-2-사이클로프로필-10-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4c);

[0049] (S)-10-((2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4d);

[0050] (S)-10-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4e);

[0051] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드록시-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-

6(7H)-온 (실시예 5a);

- [0052] (S)-10-((5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 6a);
- [0053] (2S)-10-((2-(3-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7a);
- [0054] (2S)-10-((2-(8-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7b);
- [0055] (S)-10-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 8a);
- [0056] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0057] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0058] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9b);
- [0059] (3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);
- [0060] (3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);
- [0061] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0062] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0063] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0064] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0065] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9f);
- [0066] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9f);
- [0067] 2-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0068] 2-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0069] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9h);
- [0070] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9i);
- [0071] (R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사

제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);

[0072] (S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);

[0073] N-(((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (실시예 9k);

[0074] N-(((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (실시예 9k);

[0075] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,4R)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9l);

[0076] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,4S)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9l);

[0077] N-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드 (실시예 9m);

[0078] N-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드 (실시예 9n);

[0079] (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9o);

[0080] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9p);

[0081] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9q);

[0082] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,5R)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9r);

[0083] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,5S)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9r);

[0084] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9s);

[0085] (S)-10-((2-(6-아세틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9t);

[0086] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9u);

[0087] (S)-10-((5-클로로-2-((3-히드록시-3-메틸부틸)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9v);

[0088] (S)-10-((5-클로로-2-(6-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이

클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9w);

[0089] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9x);

[0090] (2S)-10-((5-클로로-2-(8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9y);

[0091] (2S)-10-((5-클로로-2-(8-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9za);

[0092] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9zb);

[0093] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);

[0094] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);

[0095] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10b);

[0096] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10b);

[0097] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10c);

[0098] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10c);

[0099] (S)-10-((5-플루오로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10d);

[0100] (S)-10-((5-플루오로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10d);

[0101] (2S)-10-[[5-클로로-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-2,4-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6-온 (실시예 11a);

[0102] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11b);

[0103] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11b);

[0104] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11c);

[0105] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11c);

[0106] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11d);

[0107] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11d);

- [0108] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11e);
- [0109] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,5R)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11f);
- [0110] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,5S)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11f);
- [0111] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11g);
- [0112] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11g);
- [0113] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11h);
- [0114] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11h);
- [0115] (S)-10-((5-클로로-2-(메틸(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11i);
- [0116] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11j);
- [0117] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11j);
- [0118] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시에틸)(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11k);
- [0119] (S)-10-((5-클로로-2-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11l);
- [0120] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11m);
- [0121] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11m);
- [0122] (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11n);
- [0123] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11o);
- [0124] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르보니트릴 (실시예 11p);
- [0125] (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11q);
- [0126] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11r);
- [0127] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11r);

- [0128] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-카르보니트릴 (실시예 11s);
- [0129] (S)-2-(1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴 (실시예 11t);
- [0130] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11u);
- [0131] (S)-10-((2-(아제티딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11v);
- [0132] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11w);
- [0133] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11x);
- [0134] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11y);
- [0135] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11y);
- [0136] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11z);
- [0137] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11z);
- [0138] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12a);
- [0139] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12a);
- [0140] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12b);
- [0141] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12c);
- [0142] (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12d);
- [0143] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12e);
- [0144] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12e);
- [0145] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0146] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0147] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);
- [0148] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);

- [0149] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0150] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0151] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-6-옥소헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0152] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-6-옥소헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0153] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);
- [0154] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);
- [0155] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13a);
- [0156] ((S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13b);
- [0157] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14a);
- [0158] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14a);
- [0159] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14b);
- [0160] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14b);
- [0161] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x01);
- [0162] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x02);
- [0163] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x03);
- [0164] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x04);
- [0165] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x05);
- [0166] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x06);
- [0167] (2S)-10-((5-클로로-2-(3,4-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x07);
- [0168] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,3-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x08);
- [0169] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1-옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x09);

- [0170] (S)-10-((5-클로로-2-((2R,5S)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x10);
- [0171] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x11);
- [0172] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x12);
- [0173] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x13);
- [0174] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x14);
- [0175] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x15);
- [0176] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-(메틸- d_3)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x15-d3);
- [0177] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16);
- [0178] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16a/b);
- [0179] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16a/b);
- [0180] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17);
- [0181] (2S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17a/b);
- [0182] (2S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17a/b);
- [0183] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x18);
- [0184] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x19);
- [0185] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x20);
- [0186] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시

예 12x21);

- [0187] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-에티닐피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x22);
- [0188] 1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴 (실시예 12x23);
- [0189] (S)-10-((5-클로로-2-((4,4-디플루오로사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x24);
- [0190] (2S)-10-((2-(2-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x25);
- [0191] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x26);
- [0192] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-5-옥소피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x27);
- [0193] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x28);
- [0194] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x29);
- [0195] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x30);
- [0196] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x31);
- [0197] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x32);
- [0198] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33);
- [0199] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33a);
- [0200] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33b);
- [0201] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x34);
- [0202] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x35);
- [0203] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x36);
- [0204] (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x37);
- [0205] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴 (실시예 12x38);

- [0206] 1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-플루오로-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 12x39);
- [0207] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x40);
- [0208] (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x41);
- [0209] (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x42);
- [0210] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x44);
- [0211] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x45);
- [0212] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x45a);
- [0213] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x45b);
- [0214] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x46);
- [0215] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x47);
- [0216] (2S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x48);
- [0217] (S)-10-((5-클로로-2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x48a);
- [0218] (S)-10-((5-클로로-2-((2S,4R)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x48b);
- [0219] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x49);
- [0220] (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x50);
- [0221] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p01);
- [0222] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p02);
- [0223] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p06);
- [0224] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p07);
- [0225] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p08);

- [0226] (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p09);
- [0227] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p11);
- [0228] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p12);
- [0229] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p13);
- [0230] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c01);
- [0231] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c02);
- [0232] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(3,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c03);
- [0233] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c06);
- [0234] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c07);
- [0235] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c08);
- [0236] (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c09);
- [0237] (S)-10-((2-((1R,5S)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c10);
- [0238] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c11);
- [0239] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c12);
- [0240] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c13);
- [0241] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f01);
- [0242] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f02);
- [0243] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(3,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f03);
- [0244] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f04);
- [0245] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f05);
- [0246] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트

라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f06);

- [0247] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f07);
- [0248] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f08);
- [0249] (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f09);
- [0250] (S)-10-((2-((1R,5S)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f10);
- [0251] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f11);
- [0252] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f12); 및
- [0253] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f13).
- [0254] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:
- [0255] (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1a);
- [0256] (S)-10-((5-클로로-2-(4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1b);
- [0257] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,4-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1c);
- [0258] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1d);
- [0259] (S)-10-((2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1e);
- [0260] N-((3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1f);
- [0261] N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1g);
- [0262] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1h);
- [0263] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1i);
- [0264] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1j);
- [0265] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1k);
- [0266] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메

틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11);

- [0267] (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1m);
- [0268] (S)-10-((5-클로로-2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1n);
- [0269] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2a);
- [0270] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2b);
- [0271] (S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온 (실시예 3a);
- [0272] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4a);
- [0273] (S)-10-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4b);
- [0274] (S)-2-사이클로프로필-10-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4c);
- [0275] (S)-10-((2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4d);
- [0276] (S)-10-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4e);
- [0277] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드록시-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 5a);
- [0278] (S)-10-((5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 6a);
- [0279] (2S)-10-((2-(3-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7a);
- [0280] (2S)-10-((2-(8-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7b);
- [0281] (S)-10-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 8a);
- [0282] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0283] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0284] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9b);
- [0285] (3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카복사미드 (실시예 9c);

- [0286] (3S,5R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);
- [0287] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0288] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0289] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0290] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0291] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9f);
- [0292] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9f);
- [0293] 2-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0294] 2-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0295] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9h);
- [0296] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9i);
- [0297] (R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);
- [0298] (S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);
- [0299] N-(((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (실시예 9k);
- [0300] N-(((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (실시예 9k);
- [0301] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,4R)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9l);
- [0302] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,4S)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9l);
- [0303] N-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드

(실시예 9m);

- [0304] N-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드 (실시예 9n);
- [0305] (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9o);
- [0306] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9p);
- [0307] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9q);
- [0308] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,5R)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9r);
- [0309] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,5S)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9r);
- [0310] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9s);
- [0311] (S)-10-((2-(6-아세틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9t);
- [0312] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9u);
- [0313] (S)-10-((5-클로로-2-((3-히드록시-3-메틸부틸)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9v);
- [0314] (S)-10-((5-클로로-2-(6-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9w);
- [0315] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9x);
- [0316] (2S)-10-((5-클로로-2-(8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9y);
- [0317] (2S)-10-((5-클로로-2-(8-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9za);
- [0318] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9zb);
- [0319] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);
- [0320] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);
- [0321] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10b);

- [0322] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10b);
- [0323] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10c);
- [0324] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10c);
- [0325] (S)-10-((5-플루오로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10d);
- [0326] (S)-10-((5-플루오로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10d);
- [0327] (2S)-10-[[5-클로로-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-2,4-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6-온 (실시예 11a);
- [0328] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11b);
- [0329] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11b);
- [0330] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11c);
- [0331] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11c);
- [0332] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11d);
- [0333] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11d);
- [0334] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11e);
- [0335] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,5R)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11f);
- [0336] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,5S)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11f);
- [0337] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11g);
- [0338] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11g);
- [0339] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11h);
- [0340] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11h);
- [0341] (S)-10-((5-클로로-2-(메틸(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11i);

- [0342] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11j);
- [0343] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11j);
- [0344] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시에틸)(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11k);
- [0345] (S)-10-((5-클로로-2-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11l);
- [0346] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11m);
- [0347] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11m);
- [0348] (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11n);
- [0349] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11o);
- [0350] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르보니트릴 (실시예 11p);
- [0351] (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11q);
- [0352] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11r);
- [0353] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11r);
- [0354] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-카르보니트릴 (실시예 11s);
- [0355] (S)-2-(1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴 (실시예 11t);
- [0356] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11u);
- [0357] (S)-10-((2-(아제티딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11v);
- [0358] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11w);
- [0359] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11x);
- [0360] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11y);
- [0361] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11y);
- [0362] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11z);

- [0363] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11z);
- [0364] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12a);
- [0365] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12a);
- [0366] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12b);
- [0367] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12c);
- [0368] (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12d);
- [0369] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12e);
- [0370] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12e);
- [0371] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0372] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0373] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);
- [0374] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);
- [0375] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0376] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0377] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0378] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0379] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);
- [0380] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);
- [0381] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13a);
- [0382] ((S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13b);
- [0383] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14a);

- [0384] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14a);
- [0385] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14b);
- [0386] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14b);
- [0387] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x01);
- [0388] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x02);
- [0389] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x03);
- [0390] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x05);
- [0391] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x06);
- [0392] (2S)-10-((5-클로로-2-(3,4-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x07);
- [0393] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,3-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x08);
- [0394] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1-옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x09);
- [0395] (S)-10-((5-클로로-2-((2R,5S)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x10);
- [0396] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x11);
- [0397] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x12);
- [0398] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x13);
- [0399] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x14);
- [0400] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-(메틸- d_3)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x15-d3);
- [0401] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16);
- [0402] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16a/b);
- [0403] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

(실시예 12x16a/b);

- [0404] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17);
- [0405] (2S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17a/b);
- [0406] (2S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17a/b);
- [0407] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x18);
- [0408] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x19);
- [0409] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x20);
- [0410] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x21);
- [0411] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-에티닐피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x22);
- [0412] 1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴 (실시예 12x23);
- [0413] (S)-10-((5-클로로-2-((4,4-디플루오로사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x24);
- [0414] (2S)-10-((2-(2-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x25);
- [0415] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x26);
- [0416] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x28);
- [0417] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x30);
- [0418] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x31);
- [0419] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x32);
- [0420] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오

로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33);

- [0421] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33a);
- [0422] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33b);
- [0423] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x35);
- [0424] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x36);
- [0425] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴 (실시예 12x38);
- [0426] 1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-플루오로-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 12x39);
- [0427] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x40);
- [0428] (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x42);
- [0429] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x44);
- [0430] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x45);
- [0431] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x45a);
- [0432] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x45b);
- [0433] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x46);
- [0434] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x47);
- [0435] (2S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x48);
- [0436] (S)-10-((5-클로로-2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x48a);
- [0437] (S)-10-((5-클로로-2-((2S,4R)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x48b);
- [0438] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x49);
- [0439] (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x50);
- [0440] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-

3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p01);

- [0441] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p06);
- [0442] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p08);
- [0443] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p11);
- [0444] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p12);
- [0445] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c06);
- [0446] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c08);
- [0447] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(디메틸아미노)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13c12);
- [0448] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f04); 및
- [0449] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f05).
- [0450] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:
- [0451] (S)-10-((5-클로로-2-(4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1b);
- [0452] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,4-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1c);
- [0453] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1d);
- [0454] (S)-10-((2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1e);
- [0455] N-((3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1f);
- [0456] N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1g);
- [0457] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1h);
- [0458] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1i);
- [0459] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1j);
- [0460] (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1m);

- [0461] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2a);
- [0462] (S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온 (실시예 3a);
- [0463] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4a);
- [0464] (S)-10-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4b);
- [0465] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드록시-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 5a);
- [0466] (2S)-10-((2-(3-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7a);
- [0467] (2S)-10-((2-(8-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7b);
- [0468] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0469] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0470] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9b);
- [0471] (3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);
- [0472] (3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);
- [0473] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0474] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0475] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0476] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0477] 2-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0478] 2-((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0479] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9h);
- [0480] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9h);

루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9i);

- [0481] (R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);
- [0482] (S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);
- [0483] N-(((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (실시예 9k);
- [0484] N-(((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 (실시예 9k);
- [0485] N-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드 (실시예 9m);
- [0486] N-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드 (실시예 9n);
- [0487] (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9o);
- [0488] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9p);
- [0489] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9q);
- [0490] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,5R)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9r);
- [0491] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,5S)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9r);
- [0492] (S)-10-((2-(6-아세틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9t);
- [0493] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9u);
- [0494] (S)-10-((5-클로로-2-((3-히드록시-3-메틸부틸)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9v);
- [0495] (S)-10-((5-클로로-2-(6-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9w);
- [0496] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9x);
- [0497] (2S)-10-((5-클로로-2-(8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

(실시예 9y);

- [0498] (2S)-10-((5-클로로-2-(8-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9za);
- [0499] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9zb);
- [0500] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10c);
- [0501] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10c);
- [0502] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11e);
- [0503] (S)-10-((5-클로로-2-((1R,5R)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11f);
- [0504] (S)-10-((5-클로로-2-((1S,5S)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11f);
- [0505] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11g);
- [0506] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11g);
- [0507] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11h);
- [0508] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11h);
- [0509] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11j);
- [0510] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11j);
- [0511] (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시에틸)(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11k);
- [0512] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11m);
- [0513] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11m);
- [0514] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11o);
- [0515] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르보니트릴 (실시예 11p);
- [0516] (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11q);

- [0517] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-3-메틸아제티딘-3-카르보니트릴 (실시예 11s);
- [0518] (S)-2-(1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 (실시예 11t);
- [0519] (S)-10-((2-(아제티딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11v);
- [0520] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11w);
- [0521] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11x);
- [0522] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12a);
- [0523] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12a);
- [0524] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12b);
- [0525] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12c);
- [0526] (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12d);
- [0527] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12e);
- [0528] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12e);
- [0529] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0530] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0531] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);
- [0532] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);
- [0533] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0534] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0535] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0536] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0537] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);

- [0538] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);
- [0539] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13a);
- [0540] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x05);
- [0541] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1-옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x09);
- [0542] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x11);
- [0543] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x13);
- [0544] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x14);
- [0545] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x15);
- [0546] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-(메틸- d_3)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x15- d_3);
- [0547] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16);
- [0548] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16a/b);
- [0549] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16a/b);
- [0550] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17);
- [0551] (2S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17a/b);
- [0552] (2S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x17a/b);
- [0553] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x18);
- [0554] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x19);
- [0555] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미

딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x20);

[0556] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x21);

[0557] 1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴 (실시예 12x23);

[0558] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x26);

[0559] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x28);

[0560] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x30);

[0561] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x31);

[0562] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x32);

[0563] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33);

[0564] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33a);

[0565] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33b);

[0566] (S)-10-((5-클로로-2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x35);

[0567] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x36);

[0568] (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴 (실시예 12x38);

[0569] 1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-플루오로-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 12x39);

[0570] (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x42);

[0571] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x44);

[0572] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x45b);

[0573] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x47);

[0574] (S)-10-((5-클로로-2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예

12x48a);

- [0575] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x49);
- [0576] (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x50);
- [0577] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f05); 및
- [0578] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p11).
- [0579] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:
- [0580] (S)-10-((5-클로로-2-(4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1b);
- [0581] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,4-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1c);
- [0582] N-((3S,5R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1f);
- [0583] N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1g);
- [0584] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1i);
- [0585] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1j);
- [0586] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2a);
- [0587] (S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온 (실시예 3a);
- [0588] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드록시-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 5a);
- [0589] (2S)-10-((2-(3-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7a);
- [0590] (2S)-10-((2-(8-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 7b);
- [0591] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0592] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0593] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9b);

- [0594] 2-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0595] 2-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0596] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9i);
- [0597] N-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드 (실시예 9m);
- [0598] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9p);
- [0599] (S)-10-((5-클로로-2-(6-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9w);
- [0600] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9x);
- [0601] (2S)-10-((5-클로로-2-(8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9y);
- [0602] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11e);
- [0603] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12b);
- [0604] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);
- [0605] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12g);
- [0606] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0607] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12h);
- [0608] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0609] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12i);
- [0610] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);
- [0611] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12j);
- [0612] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1-옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x09);
- [0613] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-

3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x11);

[0614] (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-(메틸- d_3)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x15-d3);

[0615] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16a/b);

[0616] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16a/b);

[0617] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x26);

[0618] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x28);

[0619] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x30);

[0620] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33a); 및

[0621] 1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-플루오로-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 12x39).

[0622] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:

[0623] N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1g);

[0624] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1k);

[0625] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1l);

[0626] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2a);

[0627] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2b);

[0628] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);

[0629] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);

[0630] (3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);

[0631] (3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);

[0632] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필

-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);

- [0633] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0634] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0635] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0636] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9f);
- [0637] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9f);
- [0638] 2-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0639] 2-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0640] (R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);
- [0641] (S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9j);
- [0642] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);
- [0643] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);
- [0644] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10b);
- [0645] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10b);
- [0646] (S)-10-((5-플루오로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10d);
- [0647] (S)-10-((5-플루오로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10d);
- [0648] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11b);
- [0649] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11b);
- [0650] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11c);
- [0651] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11c);
- [0652] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-

1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11d);

- [0653] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11d);
- [0654] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11r);
- [0655] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11r);
- [0656] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12c);
- [0657] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0658] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0659] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13a);
- [0660] ((S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13b);
- [0661] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14a);
- [0662] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14a);
- [0663] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14b);
- [0664] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 14b);
- [0665] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x03);
- [0666] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x05);
- [0667] (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x06);
- [0668] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16);
- [0669] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x28);
- [0670] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x30);
- [0671] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x31);

- [0672] (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x42);
- [0673] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x47);
- [0674] (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13p01);
- [0675] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f04); 및
- [0676] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f05).
- [0677] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:
- [0678] N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 1g);
- [0679] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2a);
- [0680] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0681] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);
- [0682] (3R,5S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);
- [0683] (3S,5R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (실시예 9c);
- [0684] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0685] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9d);
- [0686] (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0687] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9e);
- [0688] 2-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0689] 2-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (실시예 9g);
- [0690] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);
- [0691] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);

- [0692] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12c);
- [0693] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12f);
- [0694] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13a);
- [0695] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x03);
- [0696] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x05);
- [0697] (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x16);
- [0698] (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x30);
- [0699] (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x31);
- [0700] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x47);
- [0701] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 13f05).
- [0702] 본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:
- [0703] (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 1a);
- [0704] (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2a);
- [0705] (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 2b);
- [0706] (S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온 (실시예 3a);
- [0707] (S)-10-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4b);
- [0708] (S)-2-사이클로프로필-10-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4c);
- [0709] (S)-10-((2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4d);
- [0710] (S)-10-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 4e);
- [0711] (S)-10-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-

1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 8a);

[0712] (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);

[0713] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 9a);

[0714] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 10a);

[0715] (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11q);

[0716] (S)-10-((2-(아제티딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11v);

[0717] (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 11w);

[0718] (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x05);

[0719] (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x33); 및

[0720] (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (실시예 12x47).

[0721] 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예컨대 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산-부가 염, 예를 들어, 예컨대 무기 또는 유기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 시트르산, 메탄 설포네이트 또는 말레산과의 산-부가 염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은, 알칼리 금속 염, 예컨대 소듐 또는 포타슘 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 양이온을 생성하는 유기 염기와의 염, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.

[0722] 분자식은 동일하지만 이의 원자 결합의 성질 또는 순서, 또는 공간에서 이의 원자 배열이 다른 화합물은 "이성질체"라고 한다. 공간에서 이의 원자 배열이 다른 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체 이성질체"라고 하고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성질체를 "거울상 이성질체"라고 한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 이는, 예컨대 4개의 상이한 기에 결합되며, 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대적 배열(configuration)을 특징으로 할 수 있으며, Cahn 및 Prelog의 R- 및 S-시퀀싱 규칙에 의해 기재되거나, 분자가 편광의 평면을 회전시켜 우회전성 또는 좌회전성으로서(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정되는 방식으로 기재된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다.

[0723] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고; 따라서 이러한 화합물은 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 생산될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성질체 및 이의 혼합물(라세미체 또는 다른 것들) 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리 방법은, 예컨대 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성 또는 라세미 형태의 분해에 의해 당업계에 널리 공지되어 있다(문헌[Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 논의 참조). 본 발명의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심(E- 및 Z-이성질체)을 가질 수 있다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 모든 광학, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

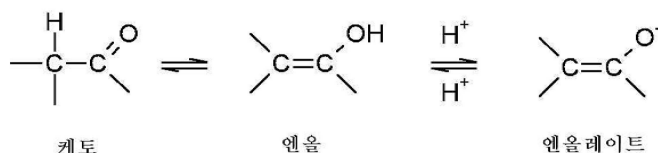
[0724] 본 발명은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함하는 본 명세서에 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함한다. 예를 들어, H는 1H, 2H(D) 및 3H(T)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 12C, 13C 및 14C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 16O 및 18O를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고, 기

타 등등 그러하다.

[0725] 본 발명의 특정 화합물은, 예를 들어 수화된 형태와 같이 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0726] 또한, 본 발명의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 발명은 항증식 활성을 갖는 이러한 모든 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0727] 본 발명의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 이러한 모든 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 몇몇 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고, 단 하나가 구체적으로 기재되거나 도시된 경우, 모든 다른 것들은 그림에도 불구하고 본 발명에 포함된다. 호변이성질체 형태의 예에는, 예컨대 다음의 호변이성 쌍에서와 같이 케토-, 엔올- 및 엔올레이트-형태가 포함된다: 케토/엔올(아래 도시됨), 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알코올, 아마딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오키톤/엔티올, 및 니트로/아시-니트로.



[0728]

[0729] 본 발명의 화합물은 인간 또는 동물의 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 전구-약물 형태로 투여될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약물동력학적 특성을 변경시키기 위해 사용될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물이 특정-개질기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 함유하는 경우 형성될 수 있다. 전구-약물의 예에는 본 발명의 화합물의 카르복시 기 또는 히드록시 기에서 형성될 수 있는 생체내 절단 가능한 에스테르 유도체, 및 본 발명의 화합물의 카르복시 기 또는 아마노 기에서 형성될 수 있는 생체내 절단 가능한 아마이드 유도체가 포함된다.

[0730] 따라서, 본 발명은 유기 합성에 의해 제조 가능한 경우, 및 인간 또는 동물의 체내에서 이의 전구-약물의 절단에 의해 제조 가능한 경우, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 방법에 의해 생산된 본 발명의 화합물, 및 또한 인간 또는 동물의 체내에서 전구체 화합물의 대사에 의해 생산되는 이러한 화합물을 포함하며, 즉 본 발명의 화합물은 합성적으로-생산되는 화합물 또는 대사적으로 생산되는 화합물일 수 있다.

[0731] 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성이 없고 과도한 독성이 없는 인간 또는 동물의 체내에 투여하기에 적합한 것으로 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다.

[0732] 다양한 형태의 전구-약물이, 예컨대, 다음의 문헌에 기재되어 있다:

[0733] a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

[0734] b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0735] c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

[0736] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0737] e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0738] f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

[0739] g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14;

[0740] h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987; 및

[0741] i) J. Rautio, et al., Nature Reviews Drug Discov., 17, 559-587 (2018).

[0742] 카르복시기를 갖는 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예컨대 생체내 절단 가

능한 이의 에스테르이다. 카르복시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 절단 가능한 에스테르는, 예컨대 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모(parent) 산을 생산하는 약제학적으로 허용 가능한 에스테르이다. 카르복시에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스테르는 (1-6C)알킬 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸 및 3차-부틸, (1-6C)알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르, (1-6C)알칸오일옥시메틸 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르, 3-프탈리딜 에스테르, (3-8C)사이클로알킬카르보닐옥시-(1-6C)알킬 에스테르, 예컨대 사이클로헥실카르보닐옥시메틸 및 1-사이클로헥실카르보닐옥시에틸 에스테르, 2-옥소-1,3-디옥솔레닐메틸 에스테르, 예컨대 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르 및 (1-6C)알콕시카르보닐옥시-(1-6C)알킬 에스테르, 예컨대 메톡시카르보닐옥시메틸 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 에스테르를 포함한다.

[0743] 히드록시 기를 갖는 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예를 들어 생체내 절단 가능한 이의 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 생체내 절단 가능한 에스테르 또는 에테르는, 예를 들어 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모 히드록시 화합물을 생산하는 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 형성 기는, 포스페이트 에스테르(포스포아미드 사이클릭 에스테르를 포함)와 같은 무기 에스테르를 포함한다. 히드록시 기에 대한 추가의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 형성 기는 (1-10C)알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기, (1-10C)알콕시카르보닐 기, 예컨대 에톡시카르보닐, N,N-(1-6C)₂카바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예에는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(1-4C)알킬피페라진-1-일메틸이 포함된다. 히드록시 기에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에테르 형성 기는 α-아실옥시알킬 기, 예컨대 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기를 포함한다.

[0744] 카르복시 기를 갖는 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예를 들어 생체내 절단 가능한 이의 아미드, 예를 들어 아민, 예컨대 암모니아, (1-4C)알킬아민, 예컨대 메틸아민, ((1-4C)알킬)₂아민, 예컨대 디메틸아민, N-에틸-N-메틸아민 또는 디에틸아민, (1-4C)알콕시-(2-4C)알킬아민, 예컨대 2-메톡시에틸아민, 페닐-(1-4C)알킬아민, 예컨대 벤질아민 및 아미노산, 예컨대 글리신 또는 이의 에스테르로 형성된 아미드이다.

[0745] 아미노 기를 갖는 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예를 들어 생체내 절단 가능한 이의 아미드 유도체이다. 아미노 기로부터의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 아미드는, 예를 들어 (1-10C)알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기로 형성된 아미드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예에는 아미노메틸, N-알킬아미노메틸, N,N-디알킬아미노메틸, 모르폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(1-4C)알킬피페라진-1-일메틸이 포함된다.

[0746] 본 발명의 화합물의 생체내 효능은 본 발명의 화합물을 투여한 후 인간 또는 동물의 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사물질에 의해 부분적으로 작용될 수 있다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물의 생체내 효능은 또한 전구체 화합물(전구-약물)의 대사에 의해 작용될 수 있다.

[0747] 합성

[0748] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 기법으로 제조될 수 있다. 이들 화합물의 특정 제조 방법은 첨부한 실시예에 추가로 기재되어 있다.

[0749] 본 명세서에 기재된 합성 방법 및 출발 물질을 제조하는 데 사용되는 임의의 언급된 합성 방법에 대한 설명에서, 용매, 반응 대기, 반응 온도, 실험 지속 기간 및 후처리 절차의 선택을 포함하는 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0750] 유기 합성 분야의 당업자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 사용되는 시약 및 반응 조건과 호환 가능해야 한다는 것을 이해한다.

[0751] 본 명세서에 정의한 바와 같은 방법에서, 본 발명의 화합물의 합성 동안 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 이들의 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 특정 치환 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 숙련된 화학자는 이러한 보호가 필요한 경우, 그리고 이러한 보호 기가 어떻게 놓이고 나중에 제거될 수 있는지를 인지할 것이다.

[0752] 보호기의 예는 본 주제에 대한 다양한 일반적인 문헌 중 하나, 예를 들어 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (출판사: John Wiley & Sons)]을 참고하기 바란다. 보호기는 문헌에 기재되어

있거나 해당 보호기의 제거에 적합한 것으로 숙련된 화학자에게 공지된 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 이러한 방법은 분자 내의 다른 곳에서 기를 최소한으로 방해하면서 보호기를 제거하도록 선택된다.

[0753] 따라서, 반응물이, 예를 들어 기, 예컨대 아미노, 카르복시 또는 히드록시를 포함하는 경우, 본 명세서에 언급된 반응물 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0754] 예시로서, 아미노 또는 알킬아미노 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 위의 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 다르다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알칸오일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는, 예를 들어, 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 리튬 또는 소듐 히드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대 3차-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화에 의해 또는 루이스 산, 예를 들어 보론 트리스(트리플루오로아세테이트)로 처리함으로써 제거될 수 있다. 1차 아미노 기에 적합한 다른 보호기는, 예를 들어 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민, 또는 히드라진으로 처리하여 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.

[0755] 히드록시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알칸오일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 위의 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알칸오일 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 리튬, 소듐 히드록시드 또는 암모니아로 가수분해하여 제거될 수 있다. 대안적으로, 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화함으로써 제거될 수 있다.

[0756] 카르복시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 에스테르화 기, 예를 들어 염기, 예컨대 소듐 히드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있는, 예를 들어 메틸 또는 에틸 기, 또는 예를 들어 산, 예를 들어 유기산, 예컨대 트리플루오로아세트산으로 처리하여 제거될 수 있는, 예를 들어 t-부틸 기, 또는 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화하여 제거될 수 있는, 예를 들어 벤질 기이다. 수지가 또한 보호기로서 사용될 수 있다.

[0757] 생물학적 활성

[0758] 본 명세서의 실시예 섹션에 기재된 생물학적 검정을 이용하여 본 발명의 화합물의 약리학적 효과를 측정할 수 있다.

[0759] 예상되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 약리학적 특성이 구조적 변화에 따라 다양하지만, 본 발명의 화합물은 실시예 섹션에 기재된 HTRF 시험관내 검정, 및 일부 경우에 또한 OCI-LY1 분해 검정에서 활성인 것으로 밝혀졌다.

[0760] 일반적으로, 표 1의 실시예 화합물 데이터에 의해 예시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 실시예 섹션에 기재된 HTRF 검정에서 7.0 이상의 pIC₅₀을 나타낸다. 바람직한 본 발명의 화합물은 7.5 이상의 pIC₅₀을 나타낸다. 보다 바람직한 본 발명의 화합물은 8.0 이상의 pIC₅₀을 나타낸다. 가장 바람직한 본 발명의 화합물은 8.5 이상의 pIC₅₀을 나타낸다.

[0761] 본 명세서의 실시예 섹션에 기재된 OCI-LY1 분해 검정에서, 표 2의 실시예 화합물 데이터에 의해 예시된 바와 같이, 화합식 I의 화합물은 또한 7.0 이상(바람직하게는 8.0 이상)의 pIC₅₀을 나타낸다.

[0762] 하기 데이터는 실시예를 위해 제공되었다:

표 1

실시예	HTRF 평균 pIC ₅₀	실시예	HTRF 평균 pIC ₅₀	실시예	HTRF 평균 pIC ₅₀	실시예	HTRF 평균 pIC ₅₀
1a	7.99	9l	7.93	11u	7.94	12x23	8.29
1b	8.71	9m	8.60	11v	8.27	12x24	7.84
1c	8.63	9n	8.31	11w	8.43	12x25	7.8
1d	8.44	9o	8.03	11x	8.45	12x26	8.72
1e	8.49	9p	8.54	11y	7.33	12x28	8.5
1f	8.60	9q	8.37	11z	7.88	12x30	8.7
1g	8.50	9r	8.44	12a	8.20	12x31	8.42
1h	8.44	9s	7.71	12b	8.60	12x32	8.43
1i	8.51	9t	8.37	12c	8.53	12x33a	8.67
1j	8.53	9u	8.38	12d	8.31	12x33b	8.11
1k	7.42	9v	8.33	12e	8.32	12x35	8.27
1l	7.59	9w	8.56	12f	8.02	12x36	8.11
1m	8.03	9x	8.46	12g	8.58	12x38	8.43
1n	7.86	9y	8.56	12h	8.69	12x39	8.6
2a	8.62	9za	8.12	12i	8.89	12x40	7.97
2b	7.65	9zb	8.01	12j	8.58	12x42	8.21
3a	8.79	10a	7.91	12x01	7.57	12x44	8.3
4a	8.46	10b	7.80	12x02	7.67	12x45a	7.95
4b	8.20	10c	8.30	12x03	7.81	12x45b	8.32
4c	7.86	10d	7.68	12x05	8.43	12x46	7.95
4d	7.78	11a	8.56	12x06	7.52	12x47	8.08
4e	7.73	11b	7.48	12x07	7.33	12x48a	8.37
5a	8.82	11c	7.26	12x08	7.23	12x48b	7.73
6a	7.85	11d	7.19	12x09	8.77	12x49	8.2
7a	9.11	11e	9.06	12x10	7.93	12x50	8.15
7b	8.79	11f	8.26	12x11	8.79	13a	8.17
8a	7.97	11g	8.28	12x12	7.25	13b	7.51
9a	8.60	11h	8.25	12x13	8.25	13c12	7.71
9a-1	8.74	11i	7.51	12x14	8.46	13p01	7.07
9a-2	8.53	11j	8.22	12x15-d3	8.75	13p06	7.93
9b	8.51	11k	8.01	12x16a	8.69	13p08	7.96
9c	8.46	11l	7.35	12x16b	8.27	13p11	8.14
9d	8.38	11m	8.41	12x17a	8.4	13p12	7.72
9e	8.43	11n	7.83	12x17b	7.88	13f04	7.23
9f	7.99	11o	8.12	12x18	8.26	13f05	8.18
9g	8.64	11p	8.39	12x19	8.23	14a	7.81
9h	8.47	11q	8.32	12x20	8.43	14b	7.33
9i	8.57	11r	8.00	12x21	8.45		
9j	8.38	11s	8.41	12x22	7.64		
9k	8.37	11t	8.46				

[0763]

표 2

실시예	OCI-LY1 평균	실시예	OCI-LY1 평균	실시예	OCI-LY1 평균	실시예	OCI-LY1 평균
1g	8.76	9f	7.72	11r	7.57	12x16a	8.4
1k	7.8	9g	8.16	12c	8.44	12x28	6.43
1l	7.56	9j	7.99	12f	8.1	12x30	8.2
2a	8.86	9p	8.33	13a	8.49	12x31	8.27
2b	7.87	10a	8.46	13b	7.39	12x42	7.02
9a	8.42	10b	7.23	14a	7.8	12x47	8.08
9a-1	8.61	10d	7.54	14b	7.41	13p01	7.95
9c	8.79	11b	7.22	12x03	8.21	13f04	7.5
9d	8.13	11c	7.33	12x05	8.47	13f05	8.53
9e	8.3	11d	7.04	12x06	7.51		

[0764]

[0765] **약제학적 조성물**

[0766] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0767] 본 발명의 조성물은 경구용에 적합한 형태(예컨대, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀션, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르제), 국소용에 적합한 형태(예컨대, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입(inhalation)에 의한 투여에 적합한 형태(예컨대, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 흡기(insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태(예컨대, 미분된 분말) 또는 비경구 투여에 적합한 형태(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균된 수성 또는 유성 용액, 또는 직장 투여를 위한 좌제)일 수 있다.

[0768] 본 발명의 조성물은 당업계에 널리 공지된 통상적인 약제학적 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은, 예컨대 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.

[0769] 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 본 명세서에 언급된 증식성 질환을 치료하거나 예방하고, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 이러한 질환과 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.

[0770] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 하나 이상의 부형제와 조합되는 활성 성분의 양은 치료되는 개인 및 특정 투여 경로에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 예컨대, 인간에 경구 투여하기 위해 의도된 제형은 일반적으로 총 조성물의 약 5 중량% 내지 약 98 중량%로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 함께 배합된, 예를 들어 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제(보다 적절하게는 0.5 mg 내지 100 mg, 예컨대 1 mg 내지 30 mg)를 함유할 것이다.

[0771] 화학식 I의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 투여량의 크기는 널리 공지된 의학적 원리에 따라 질환의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 자연적으로 달라질 것이다.

[0772] 치료적 또는 예방적 목적을 위해 본 발명의 화합물을 사용함에 있어서, 일반적으로 필요한 경우 분할된 투여량으로 제공되는 범위의 일일 용량, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 75 mg/kg 체중이 수용되도록 투여될 것이다. 비경구 경로가 사용되는 경우 일반적으로 보다 낮은 용량이 투여될 것이다. 따라서, 예컨대 정맥내 또는 복강내 투여에서, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg 체중의 범위의 용량이 일반적으로 사용될 것이다. 유사하게, 흡입에 의한 투여에서, 예컨대 0.05 mg/kg 내지 25 mg/kg 체중의 범위의 용량이 사용될 것이다. 특히 정제 형태의 경구 투여가 또한 적절할 수 있다. 전형적으로, 단위 투여량 형태는 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.

[0773] **치료적 용도 및 적용**

[0774] 본 발명은 BCL6 활성의 저해제로서 작용하는 화합물을 제공한다.

[0775] 따라서, 본 발명은 시험관내 또는 생체내에서 BCL6 활성을 저해하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0776] 본 발명은 또한 BCL6 활성이 이러한 치료를 필요로 하는 환자와 연관되어 있는 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 본 명세서에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0777] 본 발명은 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 저해하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0778] 본 발명은 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 증식성 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 본 명세서에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0779] 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 본 명세서에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매

화물, 또는 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0780] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 억제학적 조성물을 제공한다.
- [0781] 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 억제학적 조성물을 제공한다.
- [0782] 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 억제학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.
- [0783] 본 발명은 BCL6 활성의 저해(즉, BCL6 전사 저해 및/또는 코리프레서 결합의 저해)에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [0784] 본 발명의 특정 화합물은 BCL6에 결합하여 BCL6의 분해를 개시하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 또한 BCL6의 분해에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [0785] 본 발명은 BCL6 활성이 연관된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [0786] 본 발명은 증식성 질환 치료용 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0787] 본 발명은 암 치료용 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다. 적합하게는, 약제는 인간 암 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0788] 본 발명은 BCL6 활성 저해(즉, BCL6 전사 저해 및/또는 코리프레서 결합의 저해)용 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0789] 본 발명은 BCL6 분해용 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0790] 본 발명은 BCL6 활성이 연관된 질병 또는 장애 치료용 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0791] 용어 "증식성 장애" 및 "증식성 질환"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 시험관내 또는 생체내 여부에 관계없이 신생 또는 증식성 발육과 같은 바람직하지 않은 과도하거나 비정상적인 세포의 원치 않거나 제어되지 않는 세포 증식과 관련 있다. 증식성 질환의 예에는 악성 신생물 및 종양, 암(유방암, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 편평 세포 암종(SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)을 포함), 백혈병(급성 림프아구 백혈병(ALL) 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함), 림프종(급성 림프아구 백혈병(ALL) 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함), 건선, 골 질환, (예를 들어, 결합 조직의) 섬유 증식성(fibroproliferative) 장애 및 죽상경화증이 포함되지만 이들로 제한되지 않는 전악성 및 악성 세포 증식이 포함되지만 이들로 제한되지 않는다. 림프, 혈액, 폐, 결합, 유방, 난소, 전립선, 간, 췌장, 뇌 및 피부를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.
- [0792] 항암 효과는, 세포 증식의 조절, 혈관 신생(새로운 혈관의 형성)의 저해, 전이(기원으로부터의 종양의 확산)의 저해, 침입(종양 세포의 이웃하는 정상 구조로의 확산)의 저해 또는 아포토시스(세포예정사)의 촉진을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기전을 통해 일어날 수 있다.
- [0793] BCL6의 저해제인 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염은 다양한 BCL6-매개 질병 상태에서 잠재적인 치료 용도를 갖는다. BCL6 발현은 다양한 림프종과 연관되어 있다(Wagner et al., *British J Haematology*, 2010, 152, 3-12). BCL6은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)에서 염색체 전좌에 관여되며, BCL6의 저해제는 DLBCL 세포(Cerchiatti et al., *Cancer Cell*, 2010, 17, 400-411), 원발성 저급 소포성 림프종 세포(Cardenas et al., *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4), 885-893) 및 버킷 림프종 세포(Polo et al., *Nat. Med.*, 2004, 10, 1329-1335)를 사멸시키는 것으로 보고되었다. BCL6은 소포성 헬퍼 T 세포의 형성에 필요하며(Hatzi et al., *J Exp. Med.*, 2015, 212(4), 539-553), 이것은 BCL6 저해제가 BCL6이 강하게 발현되는 혈관면역모구

T-세포 림프종(AITL)을 치료하는 데 사용될 수 있는 가능성을 제기한다(Cortes & Palomero, *Curr Opin Hematol*, 2016, 23, 434-443).

- [0794] BCL6은 또한 티로신 키나제 저해제(TKI)에 대한 내성을 획득한 백혈병 세포에 연관되어 있다. TKI는 전형적으로 백혈병-개시 세포를 근절하는 데 실패하며, 이것은 보통 초기 치료 후에 백혈병의 재발을 유발할 수 있다. BCL6은 Ph+ 급성 림프아구 백혈병(ALL)(Duy et al., *Nature*, 2011, 473, 384-388) 및 Ph+ 만성 골수성 백혈병(CML)(Hurtz et al., *J Exp Med*, 2011, 208(11), 2163-2174) 둘 모두에서 TKI 약물 내성 경로의 중요한 성분으로서 확인되었다. 따라서 BCL6의 저해제는 TKI와 조합하여 ALL 및 CML을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0795] 추가로 비-혈액 고형 종양이 BCL6의 저해제로 치료될 수 있다. BCL6은 유방 종양의 대략 50%에서 증폭되고, 삼중 음성 유방암 세포주를 비롯한, 다수의 유방암 세포주에서 발현된다(Walker et al., *Oncogene*, 2015, 34, 1073-1082). BCL6은 또한 주로 DNA 손상 수선에 관여하는 유전자의 억제제로 인해 비소세포 폐암(NSCLC) 세포의 생존 및 증식에 중요하다(문헌[Marullo et al., *Proc 107th Annual Meeting AACR*, 2016, Abstract nr 1271] 및 [Deb et al., *Cancer Res.*, 2017, Apr. 4, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3052]). BCL6 증폭은 또한 편평 세포암종(SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)에서 일반적일 수 있다. 추가로, BCL6의 저해는 최근에 신경교종 및 교모세포종에 적합한 치료 표적인 것으로 보고되었다(Xu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2017, 114(15), 3981-3986; Fabre et al., *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231470).
- [0796] 본 명세서의 추가 양태에 따르면, 혈액암, 예컨대 림프종(미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종(FL), 버킷 림프종(BL) 및 혈관면역모구 T-세포 림프종(AITL)을 포함), 백혈병(급성 림프아구 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함) 및 다발성 골수종, 및 고형 종양(신경교종, 유방암, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 편평 세포암종(SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)을 포함)의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0797] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, DLBCL, FL, BL 및 AITL을 비롯한 림프종의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0798] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, DLBCL 및 FL의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0799] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, ALL, AML 및 CML을 비롯한 백혈병의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0800] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC를 비롯한 고형 종양의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0801] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 혈액암, 예컨대 림프종(DLBCL, FL, BL 및 AITL을 포함), 백혈병(ALL, AML 및 CML을 포함) 및 다발성 골수종, 및 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)를 포함)을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이러한 방법은 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0802] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 DLBCL, FL, BL 및 AITL을 비롯한 림프종을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이러한 방법은 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0803] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 DLBCL 및 FL을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이러한 방법은 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0804] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 ALL, AML 및 CML을 비롯한 백혈병을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이러한 방법은 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0805] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)를 포함)을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이러한 방법은 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0806] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 혈액암, 예컨대 림프종 (DLBCL, FL, BL 및 AITL을 포함), 백혈병(ALL, AML 및 CML을 포함) 및 다발성 골수종, 및 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)를 포함)의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0807] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, DLBCL, FL, BL 및 AITL을 비롯한 림프종의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0808] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, DLBCL 및 FL의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0809] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, ALL, AML 및 CML을 비롯한 백혈병의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0810] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징에 따르면, 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC를 포함)를 포함)의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [0811] BCL6은 또한 암 분야 외부의 다른 질병 상태와 연관이 있다. 여기에는 HIV(Cai et al, *J. Virol.*, 2019, 93, e01073/1-e01073/15), 패혈증(Zhang et al., *Int. Immunopharmacol.*, 2019, 75, 105789), 이식편대숙주병(Paz et al. *Blood*, 2019, 133, 94-99), 비-알콜성 지방간염을 비롯한 비-알콜성 지방간 질병(Sommars et al., *eLife*, 2019, 8, e43922/1-e43922/25; Chikada et al., *Sci. Rep.*, 2020, 10, 9704) 및 자가-면역 질병(Crotty, *Immunity*, 2014, 41, 529-542; Lintermann et al., *J. Exp. Med. Vol.*, 2008, 206(3), 561-576)이 포함된다. 자가-면역 질병 또는 질환의 예에는 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 그레이브스병, 자가 면역 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 하시모토 갑상선염, 갈랭-바레 증후군, 면역 혈소판 자반병, 죽상 동맥 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 강직성 척추염, 혈청음성 척추관절염, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 휴즈 증후군, 건선, 건선성 관절염, 중증 근무력증, 혈소판 감소성 자반병, 에디슨병, 원발성 담즙성 간경변증, 미만성 경피증, 다발근염, 피부근염, 자가면역 간염, 자가면역 경화성 담관염, 제한된 경피증, 자가면역 포도막염, 후천성 혈우병, 악성 빈혈, 천포창, 유사천포창 및 백반증이 포함된다.
- [0812] 일 구현예에서, 본 발명은 자가-면역 질병(예컨대, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 그레이브스병, 자가 면역 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 하시모토 갑상선염, 갈랭-바레 증후군, 면역 혈소판 자반병, 죽상 동맥 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 강직성 척추염, 혈청음성 척추관절염, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 휴즈 증후군, 건선, 건선성 관절염, 중증 근무력증, 혈소판 감소성 자반병, 에디슨병, 원발성 담즙성 간경변증, 미만성 경피증, 다발근염, 피부근염, 자가면역 간염, 자가면역 경화성 담관염, 제한된 경피증, 자가면역 포도막염, 후천성 혈우병, 악성 빈혈, 천포창, 유사천포창 또는 백반증), HIV, 패혈증, 이식편대숙주병, 비-알콜성 지방간 질병 또는 비-알콜성 지방간염의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0813] 일 구현예에서, 자가-면역 질병(예컨대, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 그레이브스병, 자가 면역 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 하시모토 갑상선염, 갈랭-바레 증후군, 면역 혈소판 자반병, 죽상 동맥 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 강직성 척추염, 혈청음성 척추관절염, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 휴즈 증후군, 건선, 건선성 관절염, 중증 근무력증, 혈소판 감소성 자반병, 에디슨병, 원발성 담즙성 간경변증, 미만성 경피증, 다발근염, 피부근염, 자가면역 간염, 자가면역 경화성 담관염, 제한된 경피증, 자가면역 포도막염, 후천성 혈우병, 악성 빈혈, 천포창, 유사천포창 또는 백반증), HIV, 패혈증, 이식편대숙주병, 비-알콜성 지방간 질병 또는 비-알콜성 지방간염의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의한 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.
- [0814] 일 구현예에서, 본 명세서에 정의한 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투

여하는 단계를 포함하는, 하기의 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에서 자가-면역 질병(예컨대, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 그레이브스병, 자가 면역 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 하시모토 갑상선염, 갈랭-바레 증후군, 면역 혈소판 자반병, 죽상 동맥 경화증, 크론병, 췌양성 대장염, 염증성 장 질환, 강직성 척추염, 혈청음성 척추관절병증, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 휴즈 증후군, 건선, 건선성 관절염, 중증 근무력증, 혈소판 감소성 자반병, 애디슨병, 원발성 담즙성 간경변증, 미만성 경피증, 다발근염, 피부근염, 자가면역 간염, 자가면역 경화성 담관염, 제한된 경피증, 자가면역 포도막염, 후천성 혈우병, 악성 빈혈, 천포창, 유사천포창 또는 백반증), HIV, 패혈증, 이식편대숙주병, 비-알콜성 지방간 질환 또는 비-알콜성 지방간염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0815] 투여 경로

[0816] 본 발명의 화합물 또는 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 전신, 말초 또는 국소에 상관없이(즉, 원하는 작용 부위) 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에 투여될 수 있다.

[0817] 투여 경로는, 비제한적으로 경구(예컨대, 섭취에 의해); 흡착; 설하; 경피(예컨대, 패치, 플라스터 등을 포함); 경점막(예컨대, 패치, 플라스터 등을 포함); 비내(예컨대, 비강 분무에 의해); 안구(예컨대, 점안액에 의해); 폐(예컨대 에어로졸을 통한, 예를 들어 입 또는 코를 통해 사용하는 예컨대 흡입 또는 흡기 요법에 의해); 직장(예컨대, 좌약 또는 관장제에 의해); 질(예컨대, 페서리(pessary)에 의해); 비경구(예컨대, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내(intracapsular), 피막하, 안와내, 복강내, 기관내(intratracheal), 피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내를 비롯한 주사에 의해); 예컨대, 피하 또는 근육내로 데포 또는 저장조(reservoir)의 이식에 의한 것을 포함한다.

[0818] 병용 요법

[0819] 앞서 정의한 항증식 치료는 단독 요법으로서 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다. 이러한 화학 요법에는 다음 범주의 항-종양제 중 하나 이상이 포함될 수 있다:

[0820] (i) 의학적 종양학에서 사용되는 바와 같은 다른 항증식성/항신생물성 약물 및 이들의 조합, 예컨대 알킬화제(예컨대, 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아); 대사길항제(예컨대, 시타라빈, 젬시타빈 및 엽산 길항제, 예컨대 플루오로피리미딘 유사 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 알티트렉시드, 메토틱렉세이트, 시토신 아라비노시드, 및 히드록시우레아); 항종양성 항생제(예컨대, 안트라사이클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 탁티노마이신 및 미트라마이신); 항세포분열제(예컨대, 빈카 알칼로이드, 예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈, 및 탁소이드, 예컨대 탁솔 및 탁소텔 및 폴로키나제 저해제); 및 토포아이스오머라아제 저해제(예컨대, 에피도도필로톡신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);

[0821] (ii) 세포성장 저해제(cytostatic agent), 예컨대 항에스트로겐(예컨대, 타목시펜, 플베스트란트, 토레미펜, 라록시펜, 드로록시펜 및 요오독시펜), 항안드로겐(예컨대, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예컨대, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토젠(예컨대, 메게스트롤 아세테이트) 및 코르티코스테로이드(예컨대, 텍사메타손, 프레드니손 및 프레드니솔론)를 포함하는 스테로이드 호르몬, 아로마타제 저해제(예컨대, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑스메스탄) 및 피나스테리드와 같은 5 α -환원효소 저해제;

[0822] (iii) 항-침습제[예컨대, c-Src 키나제 패밀리 저해제, 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라히드로피란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530; 국제 특허 출원 WO 01/94341), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복사미드(다사티닙, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) 및 보수티닙(SKI-606), 및 메탈로프로테이나제 저해제, 예컨대 마리마스타트, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능 저해제 또는 헤파라나제에 대한 항제];

[0823] (iv) 성장 인자 기능 저해제: 예컨대, 이러한 저해제에는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예컨대, 항-erbB2 항체인 트라스투주맙[Herceptin제], 항-EGFR 항체인 파니투무맙, 항-erbB1 항체인 세톡시맙[Erbitux, C225] 및 Stern 등(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)에 개시되어 있는 임의의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체)가 포함되며; 이러한 저해제에는 또한 티로신 키나제 저해제, 예컨대

대 상피세포 성장인자 패밀리에 저해제(예컨대, EGFR 패밀리에 티로신 키나제 저해제, 예컨대 *N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(제피티닙, ZD1839), *N*-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(엘로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-*N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민(CI 1033), erbB2 티로신 키나제 저해제, 예컨대 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리에 저해제; 인슐린 성장 인자 패밀리에 저해제; 혈소판-유래 성장 인자 패밀리에 저해제, 예컨대 이마티닙 및/또는 닐로티닙(AMN107); 세린/트레오닌 키나제 저해제(예컨대, Ras/Raf 신호전달 저해제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 저해제, 예컨대 소라페닙(BAY 43-9006), 티피파닙(R115777) 및 로나파닙(SCH66336)), MEK 및/또는 AKT 키나제를 통한 세포 신호전달 저해제, c-kit 저해제, abl 키나제 저해제, PI3 키나제 저해제, P1t3 키나제 저해제, CSF-1R 키나제 저해제, IGF 수용체(인슐린-유사 성장 인자) 키나제 저해제; 오로라 키나제 저해제(예컨대, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존적 키나제 저해제, 예컨대 CDK2 및/또는 CDK4 저해제가 포함되고;

- [0824] (v) 혈관 내피세포 성장 인자의 효능을 저해하는 것들과 같은 항신생혈관계, [예컨대, 항-혈관 내피세포 성장 인자 항체인 베바시주맵(Avastin™) 및 예컨대, VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제, 예컨대 반데타닙(ZD6474), 바탈라닙(PTK787), 수니티닙(SU11248), 엑시티닙(AG-013736), 파조파닙(GW 786034) 및 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171; WO 00/47212 내의 실시예 240), 국제 특허 출원 WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 개시된 것들과 같은 화합물 및 다른 메커니즘에 의해 작동하는 화합물(예컨대, 리노미드, 인테그린 $\alpha \gamma \beta 3$ 기능 저해제 및 안지오테라틴)];
- [0825] (vi) 혈관 손상제, 예컨대 Combretastatin A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물;
- [0826] (vii) 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대 지보텐탄(ZD4054) 또는 아트라센탄;
- [0827] (viii) DNA 손상 반응(DDR) 경로의 저해제, 예를 들어 ATM의 저해제(예컨대, KU-60019, M3541, AZD0156 또는 AZD1390) 및 ATR(예컨대, M6620, AZD6738 또는 BAY1895344);
- [0828] (ix) 안티센스 요법, 예컨대 항-ras 안티센스인 ISIS 2503과 같이 위에 열거된 표적에 지시된 것;
- [0829] (x) 예컨대, 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2와 같은 비정상 유전자를 대체하는 접근법, 사이토신 디아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 것과 같은 GDEPT(유전자-지시된 효소 전구-약물 요법) 접근법, 및 다중-약물 내성 유전자 요법과 같은 화학 요법 또는 방사선 요법에 대한 환자의 반응을 증가시키는 접근법을 포함하는, 유전자 요법 접근법; 및
- [0830] (xi) 사이토카인, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자로 형질감염시키는 것과 같이 환자의 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체외 및 생체내 접근법, T-세포 아네르기를 감소시키는 접근법, 사이토카인-형질감염된 수지상 세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법, 항-유전자형 항체 (anti-idiotypic antibody)를 사용하는 접근법, 및 체크포인트 저해제(예컨대, CTLA-4(예컨대, 이필리무맵), PD-1(예컨대, 니볼루맵, 펌브롤리주맵 또는 세미플리맵) 또는 PD-L1(예컨대, 아테졸리주맵, 아벨루맵 또는 더발루맵))를 사용하는 접근법을 포함하는, 면역요법 접근법을 포함한다.
- [0831] 특정 구현예에서, 앞서 정의한 항증식 치료는 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 포함할 수 있으며, 상기 화학요법은 프로카바진, 카르무스틴, 사이타라빈, 로무스틴, 이리노테칸, 테모졸로미드, 시스플라틴, 카보플라틴, 독소루비신, 메토트렉세이트, 에토포시드, 사이클로포스파미드, 이포스파미드 및 빈크리스틴으로부터 선택된 하나 이상의 항-종양제를 포함할 수 있다.
- [0832] 또 다른 특정 구현예에서, 앞서 정의한 항증식 치료는 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 포함할 수 있으며, 상기 화학요법은 BCL-2 패밀리에 저해제(예를 들어, 베네토클락스 및/또는 나비토클락스), BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 티라브루티닙(ONO/GS-4059), BGB-3111 또는 스페브루티닙(CC-292)), TNF 저해제(예를 들어, 레날리도미드), EZH2 저해제(예를 들어, 타제메토스타트(Tazemetostat), CPI-0209, CPI-1205, DS-3201, HH2853 PF-06821497, GSK126, GSK343, SHR2554 또는 EPZ011989), 코르티코스테로이드(예를 들어, 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론), HDAC 억제제(예를 들어, 파노비노스타트, 엔티노스타트, 로미렙신, 벨리노스타트, 또는 보리노스타트), ATR 또는 ATM 키나제 저해제, 및 EGFR 티로신 키나제 저해제로부터 선택된 하나 이상의 화학치료제를 포함할 수 있다.
- [0833] 이러한 공동 치료는 치료의 개별적 구성 성분을 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여함으로써 달성될 수

있다. 이러한 병용 제품은 앞서 기재된 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물 및 이의 승인된 투여량 범위 내의 다른 약제학적-활성제를 사용한다.

- [0834] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 또 다른 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암) 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.
- [0835] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 위의 본 명세서에 열거된 항-종양제 중 임의의 하나를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암)과 같은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.
- [0836] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 티로신 키나제 저해제를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.
- [0837] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 티로신 키나제 저해제를 포함하는, 백혈병(예컨대, ALL 또는 CML) 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.
- [0838] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 EZH2 저해제를 포함하는, 림프종 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.
- [0839] 추가로, 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 코르티코스테로이드를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 조합물이 제공된다.
- [0840] 본 발명의 추가의 양태에서, 선택적으로 위의 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택된 또 다른 항-종양제와 병용하여 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0841] 본 발명의 추가의 양태에서, 선택적으로 위의 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택된 티로신 키나제 저해제와 병용하여 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0842] 본 발명의 추가의 양태에서, 선택적으로 위의 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택된 티로신 키나제 저해제와 병용하여 백혈병(예컨대, ALL 또는 CML)을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0843] 본 발명의 추가의 양태에서, 선택적으로 위의 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택된 EZH2 저해제와 병용하여 암 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0844] 본 발명의 추가의 양태에서, 선택적으로 위의 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택된 EZH2 저해제와 병용하여 림프종 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0845] 본 명세서에서, 용어 "병용"이 사용되는 경우, 이는 동시, 개별 또는 순차적 투여를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 하나의 양태에서, "병용"은 동시 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, "병용"은 개별 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가의 양태에서, "병용"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차적이거나 개별적인 경우에, 제2 구성 성분의 투여 지연은 병용의 유익한 효과를 잃는 것이어서는 안 된다.
- [0846] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 항-종양제(선택적으로 위의 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택됨)와 병용하여 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0847] 도 1은 유세포 분석 비장세포 계층적 게이팅 전략을 나타낸 것이다: GC B 세포는 다음의 계층적 게이팅 전략에 따라 게이팅되었다: 생존 -> 단일 세포(이중선 배제) -> 림프구 -> CD19+CD20+ -> GL7+CD95+(열은 사각형); 비

-GC B 세포는 다음의 계층적 게이팅 전략에 따라 게이팅되었다: 생존 -> 단일 세포(이중선 배제) -> 림프구 -> CD19+CD20+ -> GL7-CD95-(질은 사각형).

도 2는 다양한 농도에서 실시예 4b의 존재 또는 부재(비히클) 하에서 비-GC B 세포에서 BCL6의 유세포 분석 발현 수준(기하 평균 형광 강도 - GeoMFI)을 나타낸 것이다. 자극 및 비자극 B 세포 BCL6 발현은 각각 상부 및 중간 점선으로 표시된 반면, 하부 점선은 CD4 자극 T 세포의 생물학적 배경 발현을 나타낸다.

도 3은 다양한 농도에서 실시예 4b의 존재 또는 부재(비히클) 하에서 GC B 세포에서 Blimp의 유세포 분석 발현 수준(기하 평균 형광 강도 - GeoMFI)을 나타낸 것이다. 비자극 및 자극 비-GC B 세포 Blimp 발현은 점선으로 표시되어 있다.

도 4는 실시예 4b의 존재(10 μ M) 또는 부재(비히클) 하에서 CD19+CD21+ 비장 세포에 대한 계통 마커 GL7 및 CD95의 발현에 의해 정의된 바와 같은 GC B 세포의 수를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

본 발명의 특정 구현에는 첨부된 도면을 참조하여 이하에서 추가로 기술된다.

약어

APCI 대기압 화학적 이온화

aq. 수성

Ar 아르곤

Boc t-부틸옥시카르보닐 보호기

br 넓은(NMR 스펙트럼에서)

conc. 진한

d 이중항(NMR 스펙트럼에서)

DCM 디클로로메탄

DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

DMF N,N-디메틸포름아미드

DMSO 디메틸설폭시드

ESI 전기분무 이온화

EtOAc 에틸 아세테이트

EtOH 에탄올

FID 자유 유도 감쇠(free induction decay)

h 시간(들)

HATU N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드

HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

HRMS 고 분해능 질량 분석법

Josiphos Pd 촉매 반응에 대한 리간드: (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸-3차-부틸포스핀

KP-Sil Biotage KP-Sil(50 μ M 불규칙 실리카)

LCMS 액체 크로마토그래피 및 질량 분석법

[0873]	MeOH 메탄올
[0874]	MeCN 아세토니트릴
[0875]	MS 질량 분석법
[0876]	Ms 메실(메탄설폰닐)
[0877]	m 다중항(NMR 스펙트럼에서)
[0878]	MHz 메가헤르츠
[0879]	min 분(들)
[0880]	mins 분(들)
[0881]	mL 밀리리터(들)
[0882]	m/z 질량 대 전하 비
[0883]	NMP N-메틸피롤리디논
[0884]	NMR 핵자기 공명
[0885]	Pd/C 활성탄 상의 팔라듐
[0886]	ppm 백만분을
[0887]	q 사중항(NMR 스펙트럼에서)
[0888]	QToF 사중극자 비행 시간
[0889]	quin. 오중항(NMR 스펙트럼에서)
[0890]	Rt, RT 체류 시간(LCMS에서)
[0891]	rt 실온
[0892]	s 단일항(NMR 스펙트럼에서)
[0893]	SCX-2 강한 양이온 교환(예를 들어, Isolute® SCX-2 컬럼)
[0894]	t 삼중항(NMR 스펙트럼에서)
[0895]	Tf 트리플레이트(트리플루오로메탄 설퍼네이트)
[0896]	TFA 트리플루오로아세트산
[0897]	THF 테트라히드로푸란
[0898]	T3P 프로필포스포산 무수물
[0899]	uL 마이크로리터
[0900]	UPLC 초고성능 액체 크로마토그래피
[0901]	Xantphos 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐
[0902]	<u>분석 방법: LCMS</u>
[0903]	방법 T2
[0904]	LC/MS 및 HRMS 분석을 이중 다중모드 APCI/ESI 소스가 구비된 6210 비행 시간형 질량 분석기(time of flight mass spectrometer)에 커플링된 다이오드 어레이 검출기 및 Agilent 1200 시리즈 HPLC 상에서 수행하였다. 분석 분리를 254 nm에서의 검출과 함께 2분의 구배 용리로 1.5 mL/min의 유량을 사용하여 40℃에서 Merck Chromolith 플래시 컬럼(RP-18e, 25 X 2 mm) 상에서 수행하였다. 이동상은 메탄올(용매 A)과 물(용매 B)과 혼합물이었고, 둘 모두는 0.1%의 포름산을 함유한다. 구배 용리는 다음과 같았다: 1.25 min에 걸쳐서 5:95(A/B)에서 100:0(A/B)까지, 0.5 min 동안 100:0(A/B), 및 이어서 0.05 min에 걸쳐서 5:95(A/B)로 다시 복귀, 마지막으

로 0.2 min 동안 5:95(A/B).

[0905] **방법 T4**

[0906] 30℃에서, 하기와 같이 4 분 구배 용리로 0.75 mL/min의 유량을 사용한 것을 제외하고는 방법 T2의 경우와 같다: 2.5 min에 걸쳐서 5:95(A/B)에서 100:0(A/B)까지, 1 min 동안 100:0(A/B), 및 이어서 0.1 min에 걸쳐서 5:95(A/B)로 다시 복귀, 마지막으로 0.4 min 동안 5:95(A/B).

[0907] **방법 X2**

[0908] LC/MS 및 HRMS 분석을 다중모드 ESI/APCI 소스가 장착된 Waters G2 QToF 질량 분석기에 커플링된 다이오드 어레이 검출기 및 Waters Acquity UPLC 상에서 수행하였다. 분석 분리를 254 nm에서의 검출과 함께 2분의 구배 용리로 0.5 mL/min의 유량을 사용하여 30℃에서 Phenomenex Kinetex C18 컬럼(30 X 2.1 mm, 2.6 μ , 100 Å) 상에서 수행하였다. 이동상은 메탄올(용매 A)과 물(용매 B)과의 혼합물이었고, 둘 모두는 0.1%의 포름산을 함유한다. 구배 용리는 다음과 같았다: 1.25 min에 걸쳐서 10:90(A/B)에서 90:10(A/B)까지, 0.5 min 동안 90:10(A/B), 및 이어서 0.15 min에 걸쳐서 10:90(A/B)으로 다시 복귀, 마지막으로 0.1 min 동안 10:90(A/B).

[0909] **방법 X4**

[0910] 하기와 같이 4분 구배 용리로 0.3 mL/min의 유량을 사용한 것을 제외하고는 방법 X2의 경우와 같다: 3 min에 걸쳐서 10:90(A/B)에서 90:10(A/B), 0.5 min 동안 90:10(A/B)까지, 및 이어서 0.3 min에 걸쳐서 10:90(A/B)으로 다시 복귀, 마지막으로 0.2 min 동안 10:90(A/B).

[0911] **분석 방법: NMR**

[0912] NMR 데이터를 5 mm BBO/QNP 프로브가 장착된 Bruker Avance 500 분석기 또는 5 mm TCI Cryo-Probe가 장착된 Bruker Avance Neo 600 분석기에서 수집하였다. ^1H 및 ^{13}C 스펙트럼은 내부 중수소화 용매를 기준으로 하였다. 모든 NMR 데이터를 298 K의 온도에서 획득하였다. 모든 데이터를 Bruker Topspin 2.1 또는 Bruker Topspin 4를 사용하여 획득 및 처리하였다.

[0913] ^1H NMR 스펙트럼은 16회 스캔을 사용한 Bruker 표준 1D zg30 펄스 시퀀스를 사용하여 획득하였다. 스윙 폭은 20.5 ppm이었고, FID는 64 k 시간-도메인 데이터 지점을 함유하였다.

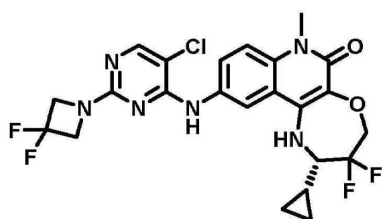
[0914] **정제 방법**

[0915] 문맥에서 달리 기재되지 않는 한, 분취용 HPLC 정제를 20 mLmin⁻¹의 유량에서(또는 30 mm 컬럼의 경우 40 mLmin⁻¹), 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨), 예를 들어 90:10에서 0:100까지 또는 60:40에서 0:100까지의 15 min 구배를 사용하는 ACE 5 C18-PFP 250 X 21.2 mm(또는 30 mm) 컬럼을 사용하여 Agilent 6120 MS-Prep LC에서 수행하였다.

[0916] 사전패킹된 Biotage SNAP KP-Si1 컬럼을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 필요에 따라 Biotage SNAP Ultra C-18 12 g 및 30 g 컬럼을 사용하여 역상 크로마토그래피를 수행하였다.

[0917] **실시예 화합물**

[0918] **실시예 1a:** (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



[0919]

[0920] 아세트니트릴(0.6 mL) 중 (S)-2-사이클로프로필-10-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 A1, 11.5 mg, 0.025 mmol), 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드(8 mg, 0.062 mmol) 및 DIPEA(80 μ L, 0.46 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에서

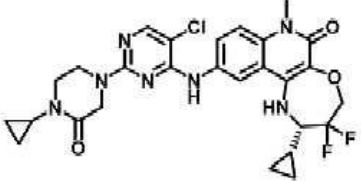
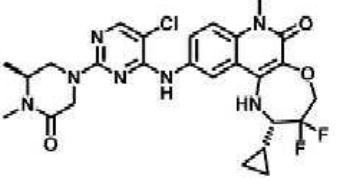
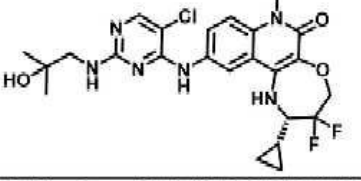
80℃까지 1시간 동안 가열한 후, 120℃까지 19 h 동안 마이크로파 조사 하에서 추가로 가열하였다. 조 생성물을 감압 하에서 농축시키고, DMSO(1 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(12 g Biotage Ultra C18, 물 중 10-60-90-100% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, SCX-2(2 g) 컬럼에 통과시키고, 메탄올(10 mL)로 세척하고, 2 M 메탄올성 암모니아(25 mL)로 용리시켰다. 암모니아 분획을 합하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고형물(4.3 mg, 0.008 mmol)로서 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.95 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 4.52-4.34 (m, 6 H), 3.72 (s, 3 H), 3.36-3.29 (m, 1 H), 1.44-1.37 (m, 1 H), 0.83-0.76 (m, 1 H), 0.71-0.65 (m, 1 H), 0.65-0.59 (m, 1 H), 0.39-0.33 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT = 3.19 min; C₂₃H₂₂ClF₄N₆O₂⁺ [M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 525.1429, 실측치: 525.1412.

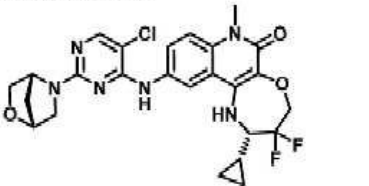
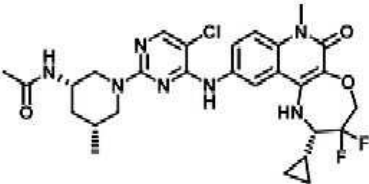
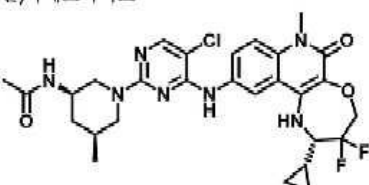
[0921]

[0922]

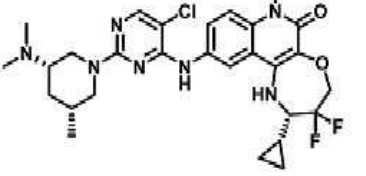
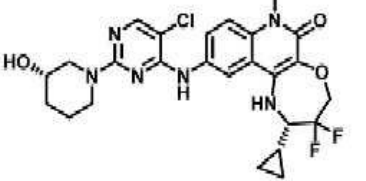
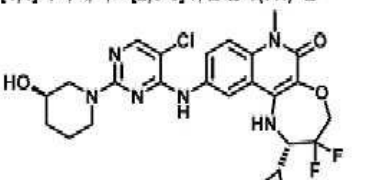
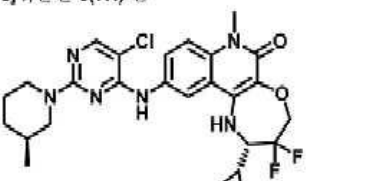
하기 표로 작성된 실시예를 적절한 아민(유리 염기로서 또는 히드로클로라이드 염으로서)을 사용하여 실시예 1a의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 실시예 1b 내지 실시예 1e의 경우, 반응 혼합물을 마이크로파 조사를 이용하여 1 h 내지 2 h 동안 140℃까지 가열하였다. 실시예 1f 내지 실시예 1i의 경우, 반응 혼합물을 80℃까지 1.5 h 내지 3 h 동안 가열하였다. 정제를 역상 크로마토그래피로 수행하고, 일부 경우에 생성물을 SCX-2 컬럼을 이용하여 탈염시켰다.

실시예	데이터 및 코멘트	사용된 아민
실시예 1b: (S)-10-((5-클로로-2-(4-사이클로프로필-3-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53–4.38 (m, 2 H), 4.22 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1 H), 3.92–3.87 (m, 1 H), 3.86–3.81 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.35–3.28 (m, 1 H), 2.78–2.73 (m, 1 H), 1.45–1.36 (m, 1 H), 0.83–0.76 (m, 3 H), 0.71–0.67 (m, 2 H), 0.66–0.58 (m, 2 H), 0.37–0.31 (m, 1 H); HRMS C ₂₇ H ₂₉ ClF ₂ N ₇ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 <i>m/z</i> 계산치: 572.1989, 실측치: 572.1987.	1-사이클로프로필-피페라진-2-온
실시예 1c: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,4-디메틸-5-옥소피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.02–7.99 (m, 2 H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53–4.38 (m, 3 H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 13.4, 2.7 Hz, 1 H), 3.93 (d, <i>J</i> = 18.5 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62–3.57 (m, 1 H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 13.4, 3.6 Hz, 1 H), 3.35–3.28 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 1.43–1.36 (m, 1 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 0.81–0.75 (m, 1 H), 0.68–0.57 (m, 2 H), 0.38–0.33 (m, 1 H); HRMS C ₂₆ H ₂₉ ClF ₂ N ₇ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 <i>m/z</i> 계산치: 560.1989, 실측치: 560.1982.	(S)-1,6-디메틸피페라진-2-온 히드로클로라이드
실시예 1d: (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로판)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:포름산 (1:1) 	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.51 (ddd, <i>J</i> = 15.8, 13.2, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd, <i>J</i> = 23.9, 13.3, 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.15 (s, 6H), 0.84 – 0.76 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.59 (m, 1H), 0.40 – 0.34 (m, 1H); HRMS C ₂₄ H ₂₈ ClF ₂ N ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 <i>m/z</i> 계산치: 521.1874, 실측치 521.1841.	1-아미노-2-메틸프로판-2-올
실시예 1e: (S)-10-((2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.55 – 4.37 (m, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 0.85 – 0.78 (m, 1H), 0.74 – 0.67 (m, 1H), 0.65 – 0.60 (m, 1H), 0.41 – 0.34 (m, 1H); HRMS	(1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄

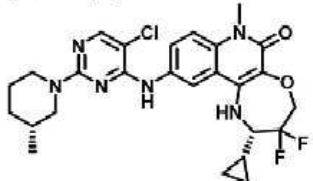
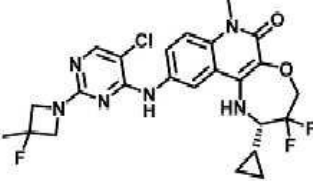
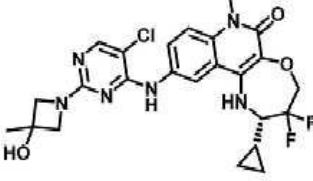
[0923]

<p>c)퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>$C_{26}H_{26}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치: 531.1717; 실측치 531.1725</p>	
<p>실시예 1f: N-((3S,5R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)페리딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드</p> 	<p>^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 1H), 4.57 – 4.34 (m, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 – 3.26 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 12.6, 11.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.1, 11.4 Hz, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.14 – 1.05 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.83 – 0.77 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.59 (m, 1H), 0.41 – 0.35 (m, 1H). HRMS $C_{28}H_{33}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치: 588.2302, 실측치: 588.2307.</p>	<p>N-((3S,5R)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 [3 차-부틸 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트로부터 아세트산 무수물로의 아실화 후 Boc 탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 1g: N-((3R,5S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)페리딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드</p> 	<p>^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 1H), 4.56 – 4.37 (m, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38 – 3.27 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 12.6, 11.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.1, 11.4 Hz, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.10 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 – 0.78 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H). HRMS $C_{28}H_{33}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치: 588.2302, 실측치: 588.2302.</p>	<p>N-((3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-일)아세트아미드 [3 차-부틸 (3R,5S)-3-아미노-5-메틸피페리딘-1-카르복실레이트로부터 아세트산 무수물로의 아실화 후 Boc 탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 1h: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(디메틸아미노)-5-메틸피페리딘-1-일)페리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-</p>	<p>^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 – 4.25 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.36 – 2.11 (m, 9H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.35 – 1.27</p>	<p>(3S,5R)-N,N,5-트리메틸피페리딘-3-아민 [3 차-부틸 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸피페리딘-</p>

[0924]

<p>[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>(m, 1H), 1.10 – 0.98 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.74 – 0.69 (m, 1H), 0.55 – 0.46 (m, 2H), 0.39 – 0.25 (m, 1H). HRMS: $C_{28}H_{35}ClF_2N_7O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 574.2509, 실측치: 574.2503.</p>	<p>1- 카르복실레이 브로부타 폰글알테하이 드로의 환원성 아민화 후 boc 탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 1i: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.57 – 1.37 (m, 3H), 0.86 – 0.75 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 1H). HRMS: $C_{28}H_{28}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 533.1874, 실측치: 533.1880</p>	<p>(S)-피페리딘-3-올 히드로클로라이드</p>
<p>실시예 1j: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.55 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.38 – 3.26 (m, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 1H), 1.59 – 1.34 (m, 3H), 0.87 – 0.76 (m, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H), 0.64 – 0.56 (m, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 1H). HRMS: $C_{28}H_{28}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 533.1874, 실측치: 533.1882</p>	<p>(R)-피페리딘-3-올 히드로클로라이드</p>
<p>실시예 1k: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.59 – 4.29 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 2.83 (td, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 12.8, 10.8$ Hz, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 1H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.83 – 0.76 (m, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H), 0.41 – 0.31 (m, 1H). HRMS:</p>	<p>(S)-3-메틸피페리딘 히드로클로라이드</p>

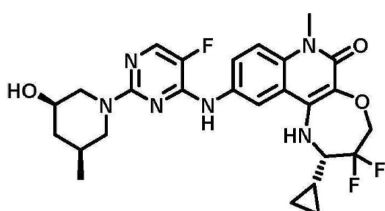
[0925]

	$C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치: 531.2081, 실측치: 531.2076	
<p>실시예 1l: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.84 (ddd, J = 13.1, 11.9, 3.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.0, 10.6 Hz, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.62 – 1.37 (m, 3H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.70 – 0.65 (m, 1H), 0.64 – 0.59 (m, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H). HRMS: $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 531.2081, 실측치: 531.2084</p>	(R)-3-메틸피페리딘-히드로클로라이드
<p>실시예 1m: (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.55 – 4.27 (m, 2H), 4.16 – 3.93 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 1.56 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 0.75 – 0.67 (m, 1H), 0.60 – 0.48 (m, 2H), 0.43 – 0.26 (m, 1H). HRMS: $C_{24}H_{25}ClF_3N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 521.1680, 실측치: 521.1675</p>	3-플루오로-3-메틸아제티딘-히드로클로라이드
<p>실시예 1n: (S)-10-((5-클로로-2-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.35 (m, 2H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 0.83 – 0.77 (m, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 1H), 0.49 – 0.31 (m, 1H). HRMS: $C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 519.1723, 실측치: 519.1720</p>	3-메틸아제티딘-3-올-히드로클로라이드

실시예

2a:

(S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



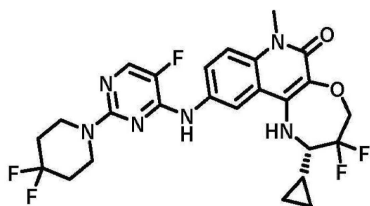
NMP(0.6 mL) 중 (S)-10-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 A2, 12.6 mg, 0.028 mmol), (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-올(중간체 M2a, 6.4 mg, 0.0556 mmol) 및 DIPEA(20.00 uL, 0.1159 mmol)의 혼합물을 140℃에서 12 h 동안 가열한 후, DMSO(0.8 mL)로 희석하고, 역상 크로마토그래피 (Biotage 12 g Ultra C-18 컬럼; 물 중 10-30-70-100% 메탄올(0.1% 포름산 개질제))로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, SCX-2(2 g) 컬럼에 통과시켜, 메탄올(20 mL)로 세척하고, 2 M 메탄올성 암모니아(25 mL)로 용리시켰다. 암모니아 분획을 합하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 회색 고형물(7.5 mg, 0.014 mmol)로서 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.03 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J*_{HF} = 3.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 4.72–4.66 (m, 1 H), 4.53–4.35 (m, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.54–3.48 (m, 1 H), 3.34–3.29 (m, 1 H), 2.46 (dd, *J* = 12.2, 10.7 Hz, 1 H), 2.29 (app. t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.09–2.02 (m, 1 H), 1.66–1.56 (m, 1 H), 1.45–1.37 (m, 1 H), 1.06 (q, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.82–0.76 (m, 1 H), 0.69–0.57 (m, 2 H), 0.43–0.34 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT = 2.56 min; C₂₆H₃₀F₃N₆O₃⁺ [M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 531.2332, 실측치: 531.2316.

[0930]

[0931]

실시예 2b: (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-*c*]퀴놀린-6(7H)-온



[0932]

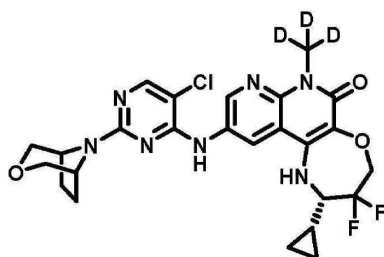
[0933]

4,4-디플루오로피페리딘 히드로클로라이드(19 mg, 0.12 mmol), DIPEA(35 μ L, 0.20 mmol) 및 (S)-10-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-*c*]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 A2, 23 mg, 0.05 mmol)을 마이크로파 바이알에서 NMP(0.40 mL) 중에 합하였다. 용기를 밀봉하고, 140°C에서 24 h 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피(물 중 40% 내지 85% 메탄올(0.1% 포름산))로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 Isolute SCX-2 컬럼(1 g) 상에 로딩하고, 컬럼을 메탄올로 세척한 후, 20% 1.4 M 메탄올성 암모니아로 용리시켰다. 생성물을 추가로 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3 내지 10% 메탄올)로 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(18.5 mg)을 수득하였다.

[0934]

[0935]

실시예 3a: (S)-10-((2-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-*d*₃)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-*c*][1,8]나프티리딘-6(7H)-온



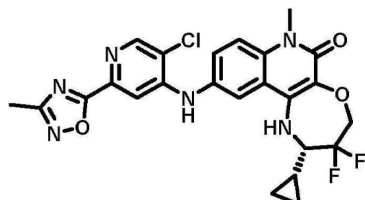
[0936]

[0937]

NMP(0.8 mL) 중 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(13.4 mg, 0.09 mmol), DIPEA(23 μ L, 0.13 mmol) 및 (S)-2-사이클로프로필-10-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-(메틸-*d*₃)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-*c*][1,8]나프티리딘-6(7H)-온(중간체 A3, 9 mg, 0.019 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에서 가열 블록에서 10 h 동안 140°C에서 가열하였다. 조 생성물을 DMSO(1 mL)로 희석하고, 역상 크로마토그래피(12 g Biotage Ultra C18, 물 중 10-60-90-100% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, SCX-2(2 g) 컬럼에 통과시켜 메탄올(15 mL)로 세척하고, 2 M 메탄올성 암모니아(30 mL)로 용리시켰다. 암모니아 분획을 합하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고형물(8 mg, 0.015 mmol)로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 4.54–4.38 (m, 4 H), 3.71 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.35–3.28 (m, 1 H), 2.04–1.91 (m, 4 H), 1.41–1.34 (m, 1 H), 0.82–0.75 (m, 1 H), 0.68–0.56 (m, 2 H), 0.40–0.32 (m, 1 H); HRMS (방법 T4) RT = 2.96 min; $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{D}_3\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 549.2015, 실측치: 549.2015.

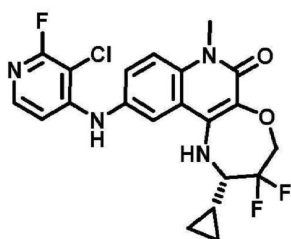
실시예 4a: (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



DMF(0.35 mL) 및 톨루엔(0.35 mL) 중 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 11 mg, 0.034 mmol), 5-(4,5-디클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1,2,4-옥사디아졸(중간체 C1, 9.8 mg, 0.043 mmol), 세슘 카보네이트(90.8 mg, 0.28 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3 mg, 0.003 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(3.2 mg), 및 Xantphos(11.9 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에서 100℃까지 90 min 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(10 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 EtOAc(5 X 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 DMSO(1.0 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(Biotage 12 g Ultra C-18 컬럼; 물 중 10-60-80-100% 메탄올(0.1% 포름산 개질제))로 직접 정제하여 표제 화합물 (1.7 mg, 0.003 mmol)을 얻은 황색 고형물로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 16.2, 13.3 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 26.8, 13.3, 6.1 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 1H), 0.72 - 0.67 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.33 - 0.28 (m, 1H); HRMS (방법 X4) RT = 2.93 min; $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 515.1404, 실측치: 515.1397.

실시예 4b: (S)-10-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



DMF(0.3 mL) 및 톨루엔(0.3 mL) 중 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 10 mg, 0.031 mmol), 4-브로모-3-클로로-2-플루오로피리딘(8 mg, 0.038 mmol), 세슘 카르보네이트(81 mg, 0.25 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.9 mg, 0.004 mmol) 및 Xantphos(11.6 mg, 0.020 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에서 80℃에서 90 min 동안 가열하였다. 물(15 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 CH_2Cl_2 (4 X 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), MP-TMT의 존재 하에 밤새 교반하여 잔류 Pd를 제거하였다. 비드를 여과하고, CH_2Cl_2 로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 DMSO(1.0 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(Biotage 12 g Ultra C-18 컬럼; 물 중 10%-60%-80%-100% 메탄올(0.1% 포름산 개질제))로 정제하여

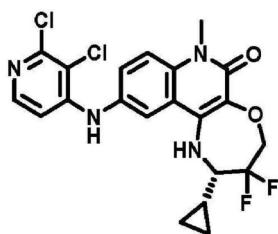
표제 화합물(5.8 mg, 0.013 mmol)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.53–4.37 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.28 (ddd, J = 18.8, 10.1, 5.1 Hz, 1 H), 1.42–1.35 (m, 1 H), 0.80–0.74 (m, 1 H), 0.66–0.55 (m, 2 H), 0.35–0.29 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT = 2.91 min; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ 에 대한 m/z 계산치: 451.1143, 실측치: 451.1139.

실시에 4b를 또한 다음 절차로 제조하였다: (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 1.7 g, 5.3 mmol), 4-브로모-3-클로로-2-플루오로피리딘(1.41 g, 6.7 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.143 g, 0.64 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐(0.456 g, 0.79 mmol) 및 세슘 카보네이트(2.7 g, 8.29 mmol)를 N_2 하에서 1,4-디옥산(50 mL) 중에 합하고, 생성된 혼합물을 환류에서 2 h 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 냉각시키고, 휘발물을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM/셀라이트 건조-로딩, 0 내지 100% EtOAc/n-헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.6 g)을 황색/갈색 고형물로서 수득하였다. 이를 추가로 디에틸 에테르:프로판-2-올(9:1) 중 분쇄로 정제하고, 이어서 MeCN/ H_2O 현탁액으로부터 동결건조시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 6.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.45 (m, 1H), 4.32 - 4.52 (m, 2H), 3.58 (s, 3 H), 3.15 - 3.28 (m, 1H), 1.23 - 1.34 (m, 1H), 0.64 - 0.76 (m, 1H), 0.44 - 0.56 (m, 2H), 0.25 - 0.37 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -74.11 (s, 1F), -101.45 내지 -100.49 (m, 1F), -116.69 내지 -115.21 (m, 1F).

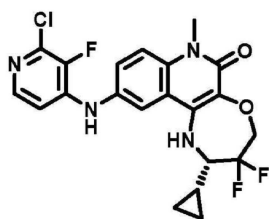
실시에 4c: (S)-2-사이클로프로필-10-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



아르곤 하에서 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 10.2 mg, 0.032 mmol), 2,3-디클로로-4-아이오도피리딘(10.3 mg, 0.038 mmol), 세슘 카보네이트(80 mg, 0.246 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.6 mg, 0.004 mmol) 및 Xantphos(11.4 mg, 0.020 mmol)의 혼합물에 DMF(0.3 mL) 및 톨루엔 (0.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C까지 1 h 동안 가열한 후, rt까지 냉각시켰다. 물(15 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 DCM(4 X 10 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), MP-TMT로 밤새 교반하여 잔류 Pd를 제거하였다. 비드를 여과로 제거하고, DCM으로 세척하고, 합한 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물 DMSO(1.0 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(12 g Ultra C-18; 물 중 10%-60%-80%-100% 메탄올(0.1% 포름산 함유))로 직접 정제하여 표제 화합물(7.4 mg, 50%, 0.0158 mmol)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.53–4.38 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.32–3.24 (m, 1 H), 1.42–1.35 (m, 1 H), 0.80–0.74 (m, 1 H) 0.66–0.55 (m, 2 H), 0.35–0.28 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT = 2.99 min; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ [M+H] $^+$ 에 대한 m/z 계산치: 467.0853, 실측치: 467.0853.

[0953] 실시예 4d: (S)-10-((2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



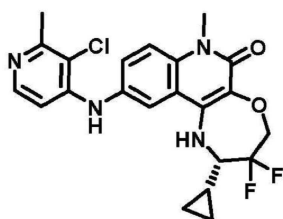
[0954]

[0955] 2-클로로-3-플루오로-4-아이오도-피리딘을 사용하여 실시예 4b의 합성에 이용된 방법과 유사한 방법으로 실시예 4d를 제조하였다.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) 7.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.94 (app. t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (ddd, $J = 18.7, 10.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 1H), 0.66 - 0.55 (m, 2H), 0.36 - 0.30 (m, 1H); HRMS (방법 X4) RT = 2.90 min; $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 451.1148, 실측치: 451.1144.

[0956]

[0957] 실시예 4e: (S)-10-((3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



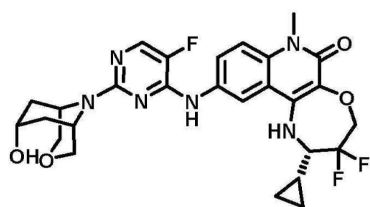
[0958]

[0959] 아르곤 하에서 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 35 mg, 0.11 mmol), 3,4-디클로로-2-메틸피리딘(26.5 mg, 0.16 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(10 mg, 0.011 mmol), Xantphos(38 mg, 0.065 mmol) 및 세슘 카르보네이트(284 mg, 0.87 mmol)의 혼합물에 DMF(0.5 mL) 및 톨루엔(0.4 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 90 min 동안 140°C에서 가열하고, 이어서 100°C에서 6 h 동안 추가로 가열한 후, 다시 140°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 감압 하에서 농축시키고, DCM(약 20 mL)에 재용해시키고, 물(2 X 10 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 반응물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0% 내지 10% 메탄올)로 정제하여 짙은 주황색 오일을 수득하였다. 생성물을 Isolute SCX-2 컬럼(2 g) 상에 로딩하고, 컬럼을 메탄올로 세척한 후, 20% 1.4 M 메탄올성 암모니아로 용리시켰다. 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18 Sfar; 물 중 40 내지 90% 메탄올(0.1% 포름산))로 추가로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(25.2 mg)로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.33 - 3.15 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.81 - 0.73 (m, 1H), 0.67 - 0.55 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 1H); HRMS (방법 X4) RT = 1.93 min; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 447.1399, 실측치: 447.1384.

[0960]

[0961] 실시예 5a: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드록시-3-옥사-9-아자바 이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



단계 1: 2-클로로-5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘

소듐 티오메톡사이드(127 mg, 1.81 mmol)를 0℃에서 THF(2 mL) 및 물(2 mL) 중 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(0.3 g, 1.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반한 후, 물(20 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 EtOAc(2 X 20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켜, 표제 화합물(228 mg, 71%)을 백색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H); LCMS (방법 T2); RT 1.23 min; m/z 178.9987 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 2: (1R,5S,7S)-9-(5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘-2-일)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-올 [내향 이성질체]

IPA(2.5 mL) 중 2-클로로-5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘(0.23 g, 1.27 mmol), (1R,5S,7S)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-올 히드로클로라이드(0.25 g, 1.39 mmol) 및 DIPEA(0.89 mL, 5.11 mmol)를 함유하는 밀봉된 바이알을 120℃에서 22 h 동안 가열하고, 140℃에서 5일 동안 추가로 가열한 후, 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-sil; 사이클로헥산 중 0% 내지 70% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(0.22 g, 60%)을 백색 고형물로서 수득하였고, 이를 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 5.64 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.69 (br s, 2 H), 4.00-3.92 (m, 3 H), 3.88-3.82 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.24 - 2.16 (m, 2 H), 1.87 (dd, J = 15.0, 1.1 Hz, 2 H); LCMS (방법 T2); RT 1.44 min; m/z 286.2016 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 3: (1R,5S,7S)-9-(5-플루오로-4-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-올 [내향 이성질체]

3-클로로피옥시벤조산(0.42 g, 1.88 mmol)을 Ar 하에서 0℃에서 DCM(4 mL) 및 MeCN(4 mL) 중 (1R,5S,7S)-9-(5-플루오로-4-(메틸티오)피리미딘-2-일)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-올(0.22 g, 0.76 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5 min 동안 교반한 후, rt까지 가온시키고, 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 유기 혼합물을 1 M 소듐 설파이드(30 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (20 mL)으로 세척하였다. 수성 세척물을 합하고, DCM(20 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-sil; DCM 중 0% 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(0.25 g, 106%)을 점성 황색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.81-4.64 (m, 2 H), 4.00-3.96 (m, 2 H), 3.93-3.88 (m, 1 H), 3.86-3.80 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.29-2.15 (m, 2 H), 1.88 (dd, J = 14.9, 1.3 Hz, 2 H). LCMS (방법 X2) RT 1.06; m/z 300.0919 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

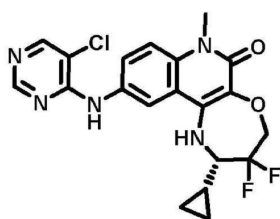
단계 4: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((1R,5S,7R)-7-히드로시-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)피리미딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

2,2,2-트리플루오로에탄올(0.9 mL) 중 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 29.1 mg, 0.091 mmol), (1R,5S,7S)-9-(5-플루오로-4-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-올(단계 3으로부터, 32 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 트리플루오로아세트산(7.7 μL , 0.10 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 하에서 70

℃까지 16 h 동안 가열한 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO(1 mL)에 재용해시키고, 역상 크로마토그래피(Biotage 12 g C-18 컬럼; 물 중 10-75-85-100% 메탄올(0.1% 포름산 개질제))로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, SCX-2(2 g) 컬럼에 통과시켜, 메탄올(30 mL)로 세척하고, 2 M 메탄올성 암모니아(30 mL)로 용리시켰다. 암모니아 분획을 합하고, 감압 하에서 증발시켜 베이지색 고형물을 수득하였고, 이를 메탄올/디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물(10 mg, 0.018 mmol)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.05 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.71 (app. d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.61 (br s, 1 H), 5.16 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.64–4.21 (m, 4 H), 3.80 (br s, 2 H), 3.70–3.62 (m, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.23–3.17 (m, 1 H), 2.13–1.99 (m, 2 H), 1.61 (app. d, J = 14.3 Hz, 2 H), 1.35–1.27 (m, 1 H), 0.74–0.67 (m, 1 H), 0.53–0.46 (m, 2 H), 0.38–0.32 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT 2.72 min; $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 559.2280, 실측치: 559.2290.

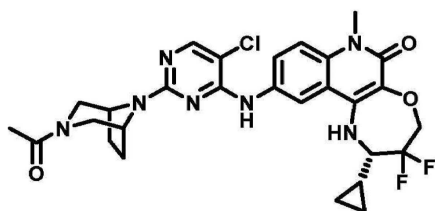
실시예 6a: (S)-10-((5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



밀봉된 튜브에서 아세트니트릴(0.6 mL) 중 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 9.2 mg, 0.029 mmol) 및 4,5-디클로로피리미딘(12 mg, 0.08 mmol) 및 DIPEA(30 μL , 0.17 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에서 140℃까지 18 h 동안 가열한 후, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO(0.8 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(Biotage 12 g C-18 컬럼; 물 중 10-55-80-100% 메탄올(0.1% 포름산 개질제))로 정제하였다. 생성된 물질을 SCX-2(1 g) 컬럼을 사용하여 추가로 정제하고, 메탄올(10 mL)로 세척하고, 2 M 메탄올성 암모니아(10 mL)로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물(2.4 mg, 0.0055 mmol)을 황색 고형물로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.43 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.53–4.37 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.35–3.28 (m, 1 H), 1.44–1.37 (m, 1 H), 0.82–0.76 (m, 1 H), 0.70–0.64 (m, 1 H), 0.63–0.57 (m, 1 H), 0.40–0.34 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT = 2.68 min; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 434.1195, 실측치: 434.1188.

실시예 7a: (2S)-10-((2-(3-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



및;

실시예 7b: (2S)-10-((2-(8-아세틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

[0991] 실시예 7a:

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.06 - 8.02 (m, 1H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (ddd, J = 9.1, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 2H), 4.53 - 4.38 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.92 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 0.82 - 0.75 (m, 1H), 0.69 - 0.63 (m, 1H), 0.63 - 0.57 (m, 1H), 0.38 - 0.31 (m, 1H); HRMS (방법 X4) RT = 2.93 min; $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 586.2139, 실측치: 586.2120.

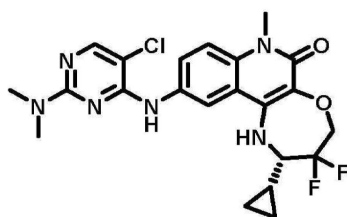
[0992]

[0993] 실시예 7b:

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.07 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.71-4.63 (m, 1 H), 4.54-4.38 (m, 2 H), 4.36-4.24 (m, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.36-3.27 (m, 1 H), 3.08-2.98 (m, 2 H), 2.11 (d, J = 1.4 Hz, 3 H), 2.03-1.95 (m, 1 H), 1.89-1.81 (m, 1 H), 1.81-1.75 (m, 1 H), 1.74-1.68 (m, 1 H), 1.47-1.35 (m, 1 H), 0.83-0.76 (m, 1 H), 0.69-0.58 (m, 2 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT = 2.97 min; $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 586.2145, 실측치: 586.2132.

[0994]

[0995] 실시예 8a: (S)-10-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



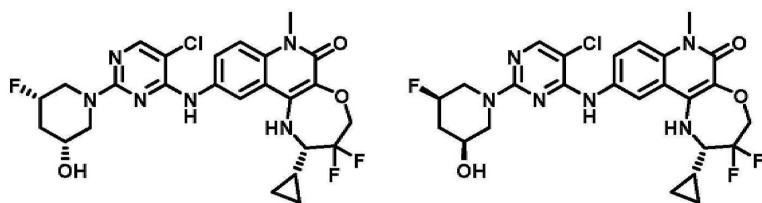
[0996]

[0997] 아르곤 하에서 DMF(0.55 mL) 중 (S)-2-사이클로프로필-10-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 A1, 12.7 mg, 0.027 mmol) 및 DIPEA(20 μL , 0.12 mmol)를 함유하는 밀봉된 튜브에 디메틸아민(THF 중 2 M, 0.11 mL, 0.2200 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 1 h 동안 140°C에서 가열한 후, DMSO(0.8 mL)로 희석하고, 역상 크로마토그래피(Biotage 12 g Ultra C-18 컬럼; 물 중 10-50-70-100% 메탄올(0.1% 포름산 개질제))로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, SCX-2(2 g) 컬럼에 통과시켜 메탄올(10 mL)로 세척하고, 2 M 메탄올성 암모니아(25 mL)로 용리시켰다. 암모니아 분획을 합하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물(6.8 mg, 0.014 mmol)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.53-4.34 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.36-3.28 (m, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 1.43-1.36 (m, 1 H), 0.83-0.76 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.64-0.57 (m, 1 H), 0.39-0.32 (m, 1 H); HRMS (방법 X4) RT = 2.47 min; $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 477.1617, 실측치: 477.1596.

[0998]

[0999] 실시예 9a: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(1:1)



NMP(0.68 mL) 중 (S)-2-사이클로프로필-10-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 A1, 8 mg, 0.017 mmol), rac-(3R,5S)-5-플루오로피페리딘-3-올 히드록로라이드(8 mg, 0.051 mmol) 및 DIPEA(0.02 mL, 0.10 mmol)의 혼합물을 마이 크로파 조사 하에서 140℃에서 1 h 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 HPLC(20 mLmin⁻¹의 유량으로 60:40에서 0:100까지 물:메탄올(0.1% 포름산으로 개질됨)의 15 min 구배 용리를 이용하여 Phenomenex Gemini C18 110A 컬 럼(250 x 21.2 mm)을 사용하는 1260 Infinity II Series Preparative HPLC(Agilent, 산타클라라, 미국))로 정 제하고, 추가로 SCX-2로 정제하여 표제 화합물(부분입체 이성질체의 혼합물)을 베이지색 고형물(5 mg, 0.009 mmol)로서 수득하였다.

HRMS (방법 X4) RT = 2.81 min; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃⁺ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 551.1785, 실측치: 551.1785.

실시예 9a-1: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온, 및 실시예 9a-2: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로 프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

실시예 9a의 제조를 더 큰 규모로 반복하여 추가로 21 mg의 이러한 부분입체 이성질체 혼합물을 제공하였고, 이 를 분취용 HPLC(물 중 55% 메탄올(0.1% 포름산으로 개질됨))로 30분 등용매 용리에 걸쳐, 위와 같은 컬럼 및 조 건)로 분리하였다. 초기-전개 부분입체 이성질체만을 함유하는 분획을 합하고, 증발시켜 실시예 9a-1을 베이지 색 고형물(6.5 mg)로서 수득하였다. 후기-전개 부분입체 이성질체만을 함유하는 분획을 합하고, 증발시켜 실 시예 9a-2를 베이지색 고형물(4.5 mg)로서 수득하였다. 두 화합물 모두는 시스-피페리딘 부분입체 이성질체이지만, 절대 입체화합은 확실히 결정되지 않았고, 임시로 위에 나타낸 바와 같이 배정된다.

실시예 9a-1:

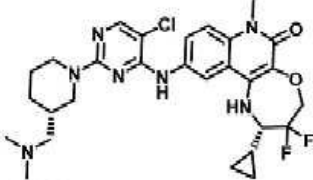
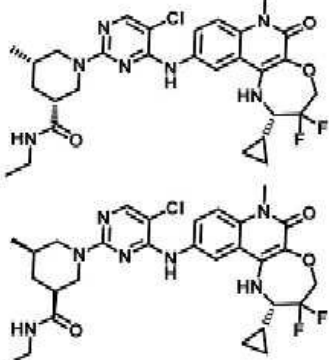
¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.39 (m, 4H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 12.9, 8.8 Hz, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 1.70 (tt, J = 11.8, 9.2 Hz, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 0.86 – 0.75 (m, 1H), 0.72 – 0.64 (m, 1H), 0.64 – 0.57 (m, 1H), 0.44 – 0.32 (m, 1H). LCMS (방법 X4) Rt 2.97 min, C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 551.1785, 실측치 551.1779.

실시예 9a-2:

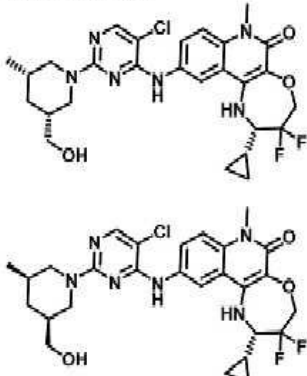
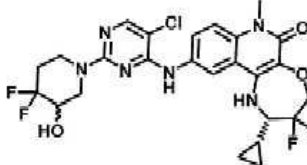
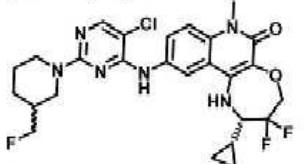
¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.39 (m, 4H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 12.9, 9.0 Hz, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 1.69 (tt, J = 11.5, 9.3 Hz, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 0.86 – 0.75 (m, 1H), 0.73 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.57 (m, 1H), 0.41 – 0.31 (m, 1H). LCMS (방법 X4) Rt 2.99 min, C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 551.1785, 실측치 551.1785.

하기 표로 작성된 실시예를 적절한 아민(유리 염기로서 또는 히드록로라이드 염으로서)을 사용하여 실시예 9a 의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 아민을 상업적 공급원으로부터 입수하거나 표에 기재된 바와 같이 시판되고 있는 중간체로부터의 일반적인 변형으로 제조하였다. 실시예 9j 내지 9n, 실시예 9s, 및 실

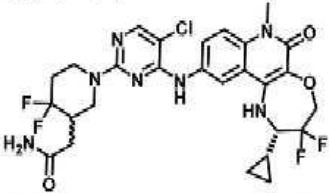
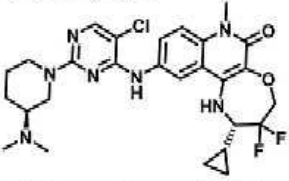
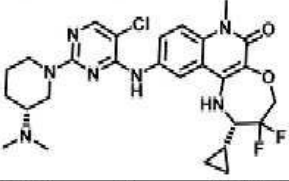
시에 9y, 9za 및 9zb의 경우, 3 h 내지 8 h의 연장된 가열 시간이 필요하였다. 라세미 아민이 사용되는 경우, 나타낸 바와 같이 두 개의 부분입체 이성질체가 형성되었다.

실시예	데이터 및 코멘트	사용된 아민
<p>실시예 9b: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-((디메틸아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.14, m/z = 574.3</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₈H₃₅ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 574.2509, 실측치: 574.2510 (Rt = 2.34 min)</p>	<p>N,N-디메틸-1-((3R)-3-피페리딘]메탄아민 디히드로클로라이드</p>
<p>실시예 9c: (3R,5S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드;(3S,5R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 (1:1)</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.41, m/z = 602.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₉H₃₅ClF₂N₇O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 602.2458, 실측치: 602.2458 (Rt = 2.97 min)</p>	<p>rac-(3R,5S)-N-에틸-5-메틸피페리딘-3-카르복사미드 [rac-(3R,5S)-1-(3-차-부톡시카르보닐)-5-메틸피페리딘-3-카르복실산으로부터 HATU 커플링 후 boc-탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9d: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온;(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.41, m/z = 561.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 561.2192, 실측치: 561.2177 (Rt = 2.88 min)</p>	<p>Rac-시스-[(3R,5S)-5-메틸-3-피페리딘]-메탄올 [보탄 테트라히드로푸란 착물 용액에 의한 rac-시스-(3R,5S)-5-메틸-피페리딘-3-카르복실산의 환원후 boc-탈보호에 의해 제조]</p>

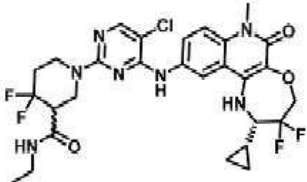
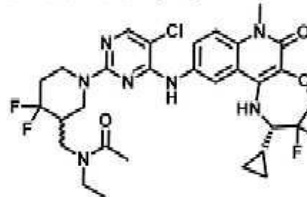
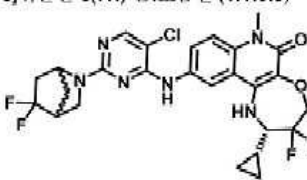
[1010]

<p>c)퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 		
<p>실시예 9e: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 및 (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1).</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.42, m/z = 569.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 569.1691, 실측치: 569.1684 (Rt = 2.99 min)</p>	<p>4,4-디플루오로피페리딘-3-올 히드록로라이드</p>
<p>실시예 9f: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 및 (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.48, m/z = 549.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₆H₂₆ClF₃N₆O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 549.1992, 실측치: 549.1992 (Rt = 3.14 min)</p>	<p>3-(플루오로메틸)피페리딘 히드록로라이드</p>
<p>실시예 9g: 2-((R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.43, m/z = 610.2</p>	<p>2-(4,4-디플루오로피페리딘-3-</p>

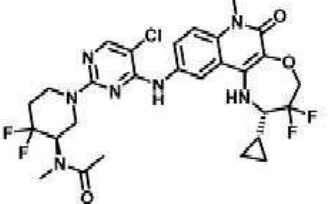
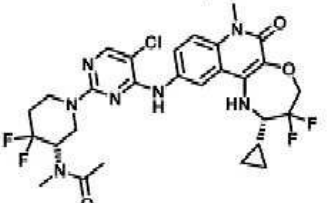
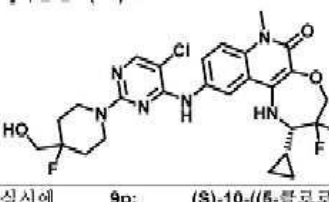
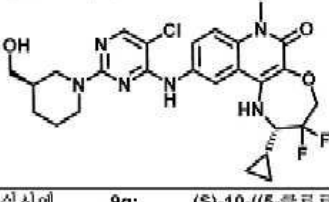
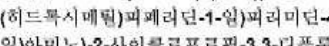
[1011]

<p>1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 및 2-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-일)아세트아미드 (1:1)</p> 	<p>HRMS (방법 X4): $C_{27}H_{29}ClF_4N_7O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 610.1956, 실측치: 610.1957 (Rt = 3.06 min)</p>	<p>일)아세트아미드 [2-(1-3 차-부톡시카르보닐-4,4-디플루오로-3-피페리딘)아세트산으로 부터 아미드 커플링 및 boc 탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9h: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.15, m/z = 560.2 HRMS (방법 X4): $C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 560.2352, 실측치: 560.2356 (Rt = 2.36 min)</p>	<p>(3S)-N,N-디메틸피페리딘-3-아민 히드로클로라이드</p>
<p>실시예 9i: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.16, m/z = 560.2 HRMS (방법 X4): $C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 560.2352, 실측치: 560.2338 (Rt = 2.42 min)</p>	<p>(3R)-N,N-디메틸피페리딘-3-아민 히드로클로라이드</p>
<p>실시예 9j: (R)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카복사미드 및 (S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-N-에틸-4,4-</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.41, m/z = 624.2 HRMS (방법 X4): $C_{28}H_{31}ClF_4N_7O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 624.2113, 실측치: 624.2101 (Rt = 2.97 min)</p>	<p>N-에틸-4,4-디플루오로피페리딘-3-카복사미드 [1-벤질-4,4-디플루오로-피페리딘-3-카복실산의 HATU 커플링 후 벤질 탈보호에 의해 제조]</p>

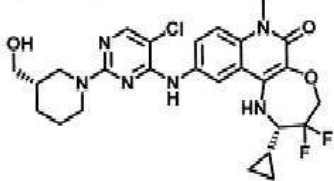
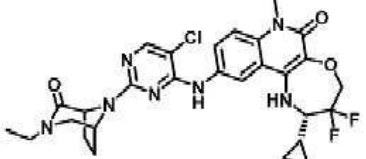
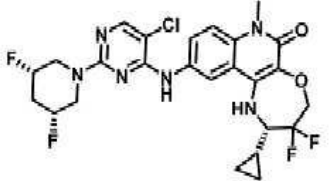
[1012]

<p>디플루오로피페리딘-3-카복사미드 (1:1)</p> 		
<p>실시예 9k: N-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸-N-에틸아세트아미드 및 N-(((S)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸-N-에틸아세트아미드 (1:1)</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.50, m/z = 652.2</p> <p>HRMS (방법 X4): $C_{30}H_{25}ClF_4N_7O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 652.2426, 실측치: 652.2422 (Rt = 3.23 min)</p>	<p>N-((4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메틸)-N-에틸아세트아미드 [(1-벤질-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)메탄올의 메실화 후 메실레이트의 에틸아민으로의 전환, 아실화 및 벤질 탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9l: (S)-10-((5-클로로-2-((1R,4R)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((1S,4S)-5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:포름산 (1:1:0.5)</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.47, m/z = 565.2</p> <p>HRMS (방법 X4): $C_{26}H_{20}ClF_4N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 565.1742, 실측치: 565.1745 (Rt = 3.12 min)</p>	<p>5,5-디플루오로-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄 히드로클로라이드</p>
<p>실시예 9m: N-((R)-1-(5-클로로-4-((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.45, m/z = 624.2</p> <p>HRMS (방법 X4): $C_{28}H_{31}ClF_4N_7O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z</p>	<p>(R)-N-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드 [3 차-부틸 (R)-3-</p>

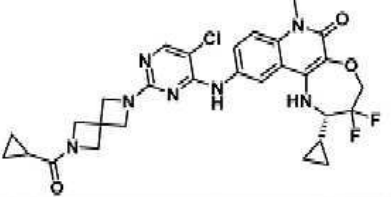
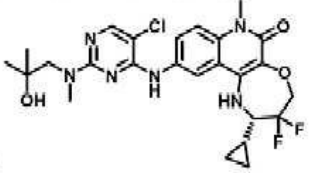
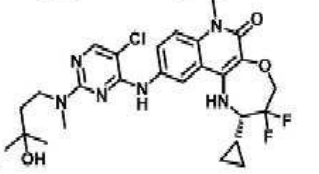
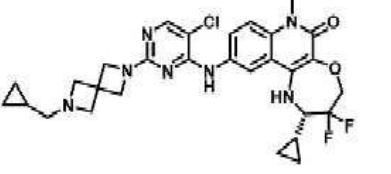
[1013]

<p>디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드</p> 	<p>계산치: 624.2113, 실측치: 624.2104 (Rt = 3.08 min)</p>	<p>아미노-4,4- 디플루오로피페리딘-1- 카복실레이트의 순차적 아실화, 알킬화 및 boc-탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9n: N-((S)-1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-N-메틸아세트아미드</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.46, m/z = 624.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₈H₃₁ClF₄N₇O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 624.2113, 실측치: 624.2112 (Rt = 3.11 min)</p>	<p>(S)-N-(4,4- 디플루오로피페리딘-3- 일)-N- 메틸아세트아미드 [3 차-부틸 (S)-3- 아미노-4,4- 디플루오로피페리딘-1- 카복실레이트의 순차적 아실화, 알킬화 및 boc-탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9o: (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.33, m/z = 565.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₈H₂₉ClF₃N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 565.1942, 실측치: 565.1929 (Rt = 2.78 min)</p>	<p>(4-플루오로피페리딘- 4-일)메탄올 히드로칼로라이드</p>
<p>실시예 9p: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 T2): Rt = 1.38, m/z = 547.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₈H₃₀ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 547.2036, 실측치: 547.2032 (Rt = 2.81 min)</p>	<p>(R)-피페리딘-3- 일메탄올</p>
<p>실시예 9q: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 T2): Rt = 1.38, m/z = 547.2</p>	<p>(S)-피페리딘-3- 일메탄올</p>

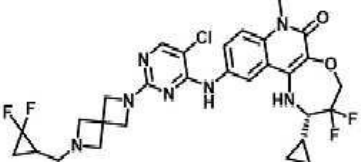
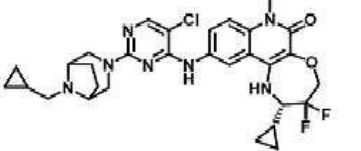
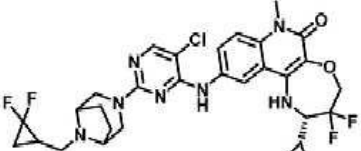
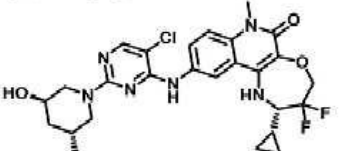
[1014]

<p>메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>HRMS (방법 X4): C₂₆H₃₀ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 547.2036, 실측치: 547.2027 (Rt = 2.80 min)</p>	
<p>실시예 9r: (S)-10-((5-클로로-2-((1S,5R)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((1R,5S)-3-에틸-2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.57, m/z = 586.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₈H₃₁ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 586.2145, 실측치: 586.2133 (Rt = 3.37 min)</p>	<p>Rac-3-에틸-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-4-온 [3 차-부틸 2-옥소-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트로부터 에틸화 및 boc-탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9s: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.45, m/z = 553.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₅H₂₆ClF₄N₃O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 553.1742, 실측치: 553.1741 (Rt = 3.05 min)</p>	<p>(3S,5R)-3,5-디플루오로피페리딘 히드로클로라이드</p>
<p>실시예 9t: (S)-10-((2-(6-아세틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.34, m/z = 598.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₉H₃₁ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 598.2145, 실측치: 598.2135 (Rt = 2.77 min)</p>	<p>사이클로프로필(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄은 [3 차-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트로부터 사이클로프로판카르복실산으로의 HATU 커플링 후 Boc 탈보호에 의해 제조]</p>

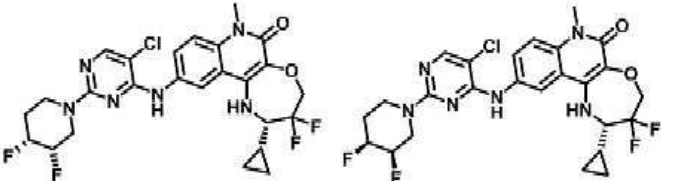
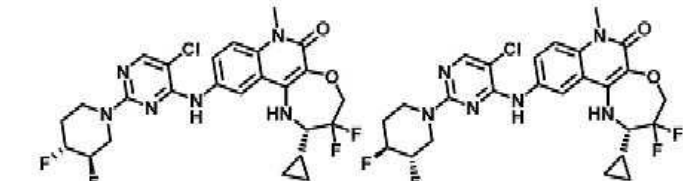
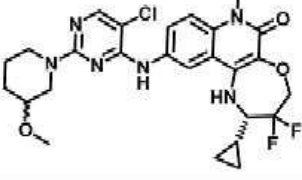
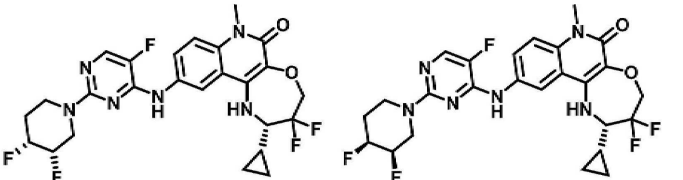
[1015]

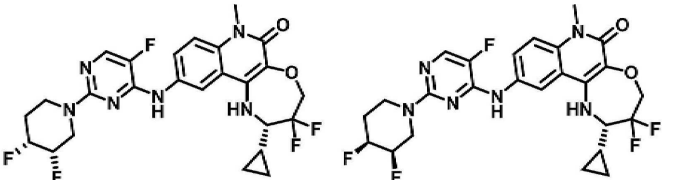
		
<p>실시예 9u: (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시-2-메틸프로필)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-</p>  <p>6(7H)-온</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.29, m/z = 535.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₅H₃₀ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 535.2036, 실측치: 535.2054 (Rt = 2.65 min)</p>	<p>2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-올</p>
<p>실시예 9v: (S)-10-((5-클로로-2-((3-히드록시-2-메틸부틸)(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-</p>  <p>6(7H)-온</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.28, m/z = 549.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₂₆H₃₂ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 549.2192, 실측치: 549.2175 (Rt = 2.63 min)</p>	<p>2-메틸-4-(메틸아미노)부탄-2-올</p>
<p>실시예 9w: (S)-10-((5-클로로-2-((6-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.16, m/z = 584.2</p> <p>HRMS (방법 T4): C₂₆H₃₃ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 584.2347, 실측치: 584.2343 (Rt = 2.32 min)</p>	<p>2-(사이클로프로필메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (3 차-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트로부터 알킬화 및 boc-탈보호에 의해 제조)</p>
<p>실시예 9x: (2S)-10-((5-클로로-2-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>LCMS (방법 X2): Rt = 1.18, m/z = 620.2</p> <p>HRMS (방법 T4): C₂₆H₃₁ClF₄N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 620.2158,</p>	<p>2-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 (3 차-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-</p>

[1016]

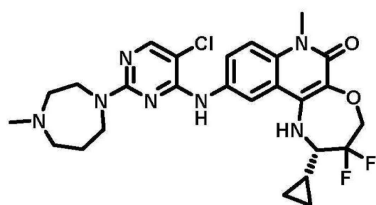
	<p>실측치: 620.2153 (Rt = 2.39 min)</p>	<p>카르복실레이트로부터 알킬화 및 boc-탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9y: (2S)-10-((5-클로로-2-(8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 T2): Rt = 1.32, m/z = 598.3</p> <p>HRMS (방법 T4): C₃₀H₃₅ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 598.2503, 실측치: 598.2499 (Rt = 2.50 min)</p>	<p>8-(사이클로프로필메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 [3 차-부틸 3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트로부터 알킬화 및 boc-탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9za: (2S)-10-((5-클로로-2-(8-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 T2): Rt = 1.34, m/z = 634.2</p> <p>HRMS (방법 X4): C₃₀H₃₃ClF₄N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 634.2321, 실측치: 634.2312 (Rt = 2.59 min)</p>	<p>8-((2,2-디플루오로사이클로프로필)메틸)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 [3 차-부틸 3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트로부터 알킬화 및 boc-탈보호에 의해 제조]</p>
<p>실시예 9zb: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 T4): RT = 2.64 min; C₂₈H₃₀ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 547.2030; 실측치 547.2024</p>	<p>(3R,5R)-5-메틸피페리딘-3-올 [문헌[Pan et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24(8), 1983-1986; 2014]에 기재된 절차와 유사하게 제조]</p>

하기 표로 작성된 실시예를 실시예 9a의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 1 당량 내지 1.5 당량의 적절한 아민(유리 염기로서 또는 히드로클로라이드 염으로서)을 사용하였다. 사용된 아민은 나타낸 바와 같이 이성질체의 혼합을 야기한 라세미체였다. 포타슘 카르보네이트(3 당량 내지 4 당량)를 DIPEA 대신에 사용하고, 아세트니트릴을 용매로서 사용하였다. 가열 시간은 마이크로파에서 140℃ 내지 150℃에서 4 h 내지 5 h였다. 실시예 10d에는 (S)-10-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 A2)이 사용되고, 140℃까지 16시간 동안 가열하였다.

<p>실시예 10a: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 	<p>HRMS (방법 X4) C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 553.1742, 실측치 553.1734. RT 3.28 min</p>
<p>실시예 10b: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((3R,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 	<p>HRMS (방법 T4) C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 553.1736, 실측치 553.1751. RT 2.96 min</p>
<p>실시예 10c: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 	<p>HRMS (방법 X4) C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 547.2036, 실측치 547.2032. RT 3.11 min</p>
<p>실시예 10d: (S)-10-((5-플루오로-2-((3S,4R)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-플루오로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 	<p>HRMS (방법 X4) C₂₅H₂₆F₅N₆O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 537.2037, 실측치</p>

<p>7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p> 	<p>537.2032. RT = 3.18 min</p>
---	------------------------------------

실시예 11a: (2S)-10-[[5-클로로-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-2,4-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



[1022]

[1023]

1-메틸-1,4-디아제판(5 mg, 0.044 mmol), (S)-2-사이클로프로필-10-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 A1, 12 mg, 0.026 mmol) 및 DIPEA(22 μ L, 0.13 mmol)를 아세토니트릴(0.5 mL)에서 합하고, 밀봉된 용기에서 2일 동안 70 $^{\circ}$ C에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 증발시키고, DMSO에 용해시키고, 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 물 중 20-35-75-100% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 SCX-2(1 g) 컬럼 상에 로딩하였고, 이를 메탄올로 세척하고, DCM 중 20%(1.6 M 메탄올성 암모니아)로 용리시켜 증발 및 건조 후 표제 화합물(10.3 mg, 0.017 mmol)을 황색 고형물로서 수득하였다.

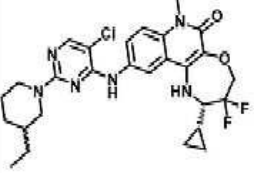
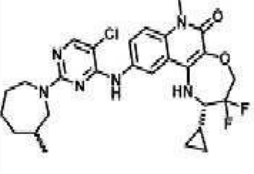
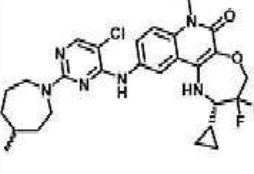
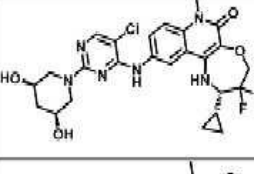
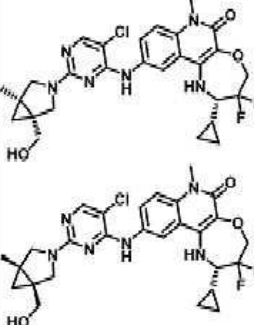
HRMS (방법 X4) RT = 2.38 min; $C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2^+$ [M+H] $^+$ 에 대한 m/z 계산치: 546.2190, 실측치

546.2186

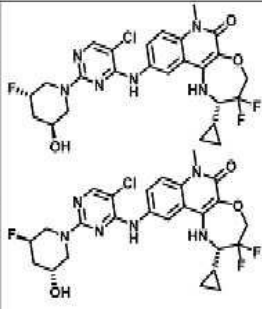
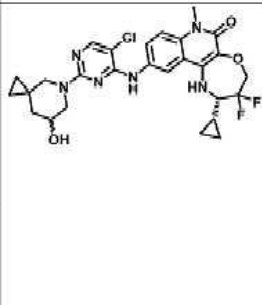
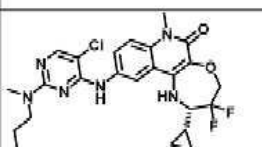
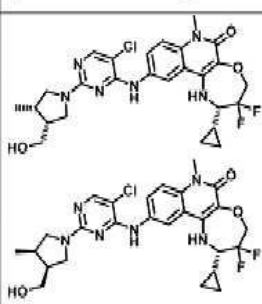
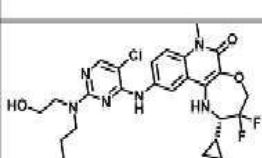
[1024]

[1025]

하기 표로 작성된 실시예를 실시예 11a의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 아민을 상업적 공급원으로부터 입수하고, 유리 염기 또는 히드로클로라이드 염으로서 사용하였다. 일부 아민을 나타낸 바와 같이 이성질체들의 혼합을 야기한 라세미체로서 사용하였다. 실시예 12a 및 12d의 경우, 반응물을 마이크로파에서 140 $^{\circ}$ C까지 가열하였다. 실시예 12b 및 12c를 형성시키는 반응의 경우, (3S,5R)-3-(Boc-아미노)-5-메틸피페리딘 또는 (3R,5S)-3-(Boc-아미노)-5-메틸피페리딘을 사용하였다. Boc 기를 실온에서 DCM 중 TFA로 처리함으로써 제거하여 나타나 있는 생성물을 수득하였다. 실시예 12e를 마이크로파에서 4시간 동안 160 $^{\circ}$ C까지 추가로 가열하였다.

<p>실시예 11b: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 3.05 min $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 545.2238, 실측치 545.2233.</p>
<p>실시예 11c: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.91 min $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 545.2238, 실측치 545.2240.</p>
<p>실시예 11d: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4-메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.94 min $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 545.2238, 실측치 545.2248.</p>
<p>실시예 11e: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 3.05 min $C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_4$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 549.1823, 실측치 549.1827.</p>
<p>실시예 11f: (S)-10-((5-클로로-2-((1R,5R)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((1S,5S)-1-(히드록시메틸)-5-메틸-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.66 min $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 559.2030, 실측치 559.2026.</p>

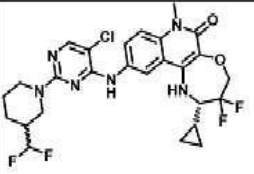
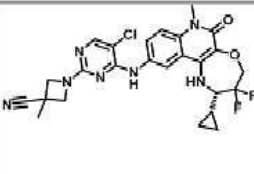
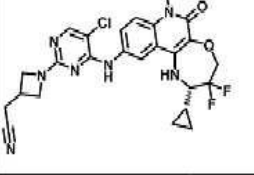
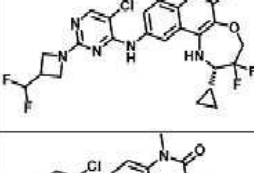
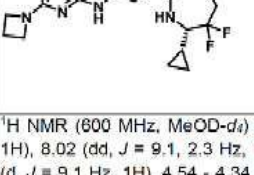
[1026]

<p>실시예 11g: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5R)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.72 min $C_{25}H_{27}ClF_3N_5O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 551.1780, 실측치 551.1785.</p>
<p>실시예 11h: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-7-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.73 min $C_{27}H_{30}ClF_2N_5O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 559.2030, 실측치 559.2023.</p>
<p>실시예 11i: (S)-10-((5-클로로-2-(메틸(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.68 min $C_{24}H_{28}ClF_2N_5O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 505.1925, 실측치 505.1929.</p>
<p>실시예 11j: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,4S)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.55 min $C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 547.2030, 실측치 547.2033.</p>
<p>실시예 11k: (S)-10-((5-클로로-2-((2-히드록시메틸)(프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.60 min $C_{25}H_{30}ClF_2N_5O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 535.2030, 실측치 535.2035.</p>

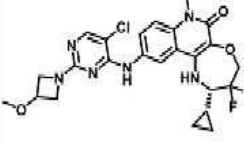
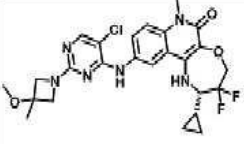
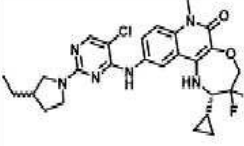
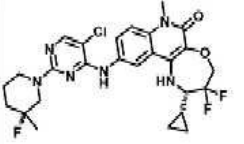
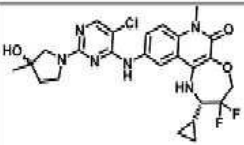
[1027]

실시예 11i: (S)-10-((5-클로로-2-(5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온		LCMS (방법 T4) RT 2.95 min $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치 = 543.2081, 실측치 543.2086.
실시예 11m: (S)-10-((5-클로로-2-(((R)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온; (S)-10-((5-클로로-2-(((S)-3-메톡시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)		LCMS (방법 T4) RT 2.53 min $C_{28}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치 = 535.2030, 실측치 535.2033.
실시예 11n: (S)-10-((5-클로로-2-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온		HRMS (방법 T4) $C_{28}H_{28}ClF_2N_6O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치 = 517.1925, 실측치: 517.1923
실시예 11o: (S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온		HRMS (방법 T4) $C_{28}H_{26}ClF_2N_6O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치 = 503.1769, 실측치: 503.1768
실시예 11p: (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아제티딘-3-카르보닐		HRMS (방법 X4) $C_{24}H_{23}ClF_2N_7O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치: 514.1570, 실측치: 514.1570
실시예 11q: (S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온		HRMS (방법 X4) $C_{23}H_{23}ClF_3N_6O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치: 507.1518, 실측치: 507.1518
¹ H NMR (600 MHz, 메탄올-d4) δ 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.39 (dt, J = 57.2, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 4H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 – 3.25 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.74 – 0.66 (m, 1H), 0.66 – 0.58 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 1H).		

[1028]

<p>실시예 11r: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>HRMS (방법 T4) RT 3.05 min $C_{26}H_{28}ClF_4N_5O_2$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 = 567.1893, 실측치 567.1900.</p>
<p>실시예 11s: (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-3-메틸아세트산-3-카르보닐트릴</p>		<p>HRMS (방법 T4) $C_{25}H_{25}ClF_2N_7O_2$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치: 528.1721, 실측치: 528.1721</p>
<p>실시예 11t: (S)-2-(1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)아세트산-3-일)아세트산트릴</p>		<p>HRMS (방법 T4) $C_{25}H_{25}ClF_2N_7O_2$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치: 528.1721, 실측치: 528.1726</p>
<p>실시예 11u: (S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)아세트산-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>		<p>HRMS (방법 T4) $C_{24}H_{24}ClF_4N_5O_2$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치: 539.1580, 실측치: 539.1585</p>
<p>실시예 11v: (S)-10-((2-(아세트산-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>		<p>HRMS (방법 T4) $C_{23}H_{24}ClF_2N_5O_2$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치: 489.1617, 실측치: 489.1602.</p>
<p>^1H NMR (600 MHz, MeOD-d_4) δ 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.32 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 1.42-1.34 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 1H), 0.61 - 0.58 (m, 1H), 0.40 - 0.33 (m, 1H).</p>		

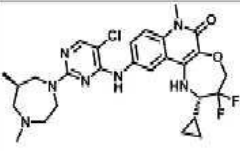
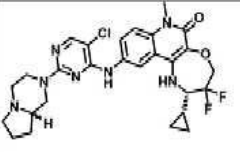
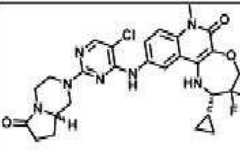
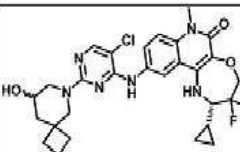
[1029]

<p>실시예 11w: (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>		<p>HRMS (방법 T4) C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃⁺ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 519.1723, 실측치: 519.1708.</p>
	<p>¹H NMR (600 MHz, MeOD-d₄) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.76 (m, 1H), 0.72 - 0.66 (m, 1H), 0.64 - 0.59 (m, 1H), 0.40 - 0.34 (m, 1H)</p>	
<p>실시예 11x: (S)-10-((5-클로로-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>		<p>HRMS (방법 T4) C₂₅H₂₆ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 533.1874, 실측치: 533.1884</p>
<p>실시예 11y: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-에틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 X2) RT 1.63 min; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃⁺에 대한 m/z 계산치 531.2081 실측치 531.2085</p>
<p>실시예 11z: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-플루오로-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-플루오로-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 X4) RT 3.29 min; C₂₆H₂₈ClF₃N₆O₃⁺에 대한 m/z 계산치 549.1992 실측치 549.1983</p>
<p>실시예 12a: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.49 min C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 533.1874, 실측치 533.1873</p>

[1030]

사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)		
실시에 12b: (S)-10-((2-((3S,5R)-3-아미노-6-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온		HRMS (방법 X4) C ₂₈ H ₃₁ ClF ₂ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치: 546.2195, 실측치: 546.2202.
실시에 12c: (S)-10-((2-((3R,5S)-3-아미노-6-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온		HRMS (방법 X4) C ₂₈ H ₃₁ ClF ₂ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치: 546.2195, 실측치: 546.2182.
실시에 12d: (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온		LCMS (방법 T4) RT 2.62 min C ₂₉ H ₂₈ ClF ₂ N ₆ O ₃ ([M+H] ⁺)에 대한 m/z 계산치 531.1717; 실측치 531.1679
실시에 12e: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-3,3-디플루오로-5-히드록시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)		LCMS (방법 X4) RT 3.20 min; C ₂₉ H ₂₈ ClF ₄ N ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치 569.1691 실측치 569.1688
실시에 12f: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)		LCMS (방법 X4) RT 3.63 min C ₂₉ H ₂₈ ClF ₂ N ₆ O ₂ S ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 m/z 계산치 549.1646 실측치 549.1635

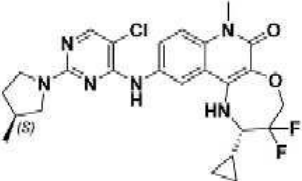
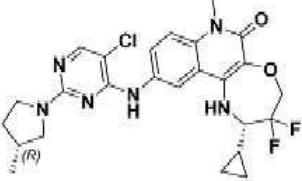
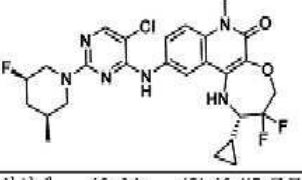
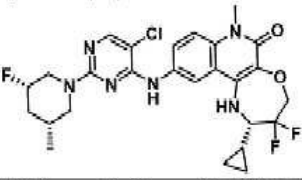
[1031]

<p>실시예 12g: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.50 min C₂₇H₃₃ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 560.2347 실측치 560.2351</p>
<p>실시예 12h: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((R)-헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.49 min; C₂₇H₃₁ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 558.2190 실측치 558.2188</p>
<p>실시예 12i: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-6-옥소헥사히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 T4) RT 2.81 min; C₂₇H₃₂ClF₂N₇O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 572.1983 실측치 572.1994</p>
<p>실시예 12j: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온:(S)-10-((5-클로로-2-((S)-8-히드록시-6-아자스피로[3.5]노난-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (1:1)</p>		<p>LCMS (방법 X4) RT 3.20 min; C₂₈H₃₂ClF₂N₇O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 573.2192 실측치 573.2183</p>

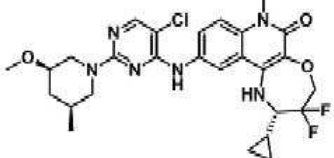
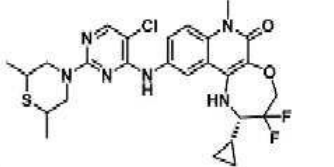
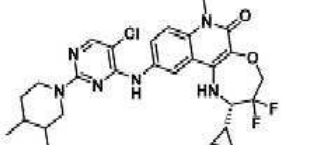
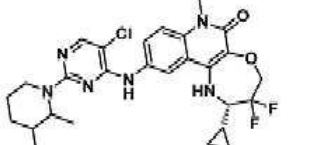
[1032]

[1033]

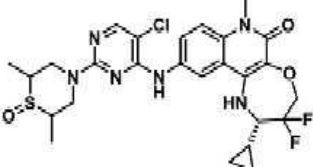
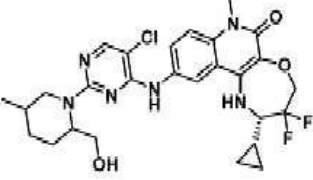
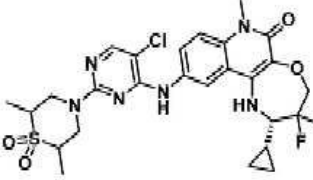
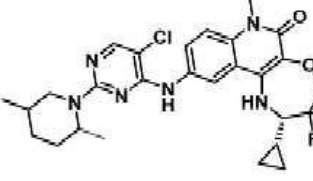
하기 실시예 12x01 내지 12x50은 실시예 9a, 11a 또는 12a에 대해 앞서 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 아민은 상업적 공급원으로부터 입수되거나 공지된 방법으로 제조되고, 유리 염기 또는 히드로클로라이드 염으로서 사용될 수 있다. 일부 아민을 나타낸 바와 같이 이성질체의 혼합을 야기한 라세미체로서 사용하였다. 보호기는 반응성 작용기를 차단하는 데 사용될 수 있고; 예를 들어, 실시예 12x14의 제조에서 3차-부틸 6-히드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트를 사용하였고, Boc 기를 실온에서 DCM 중 TFA로 처리함으로써 제거하였다. 실시예 12x26의 제조에서, 3차-부틸 2-(디플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 사용하였고, Boc 탈보호는 반응 중에 발생하였다.

<p>실시예 12x01: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.75 min; C₂₆H₂₈ClF₂N₄O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 517.1925 실측치 517.1929</p>
<p>실시예 12x02: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-3-메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.70 min; C₂₆H₂₈ClF₂N₄O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 517.1925 실측치 517.1894</p>
<p>실시예 12x03: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, 120℃까지 18 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.84 min; C₂₆H₂₉ClF₃N₄O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 549.1987; 실측치 549.1973</p>
<p>실시예 12x04: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-플루오로-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	
<p>실시예 12x05: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-메톡시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 rac-(3S,5R)-3-메톡시-5-메틸피페리딘:TFA로부터(((3S,5R) 이성질체와의 1:1 혼합물로서)) 제조</p>

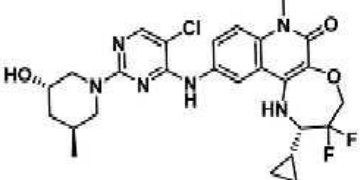
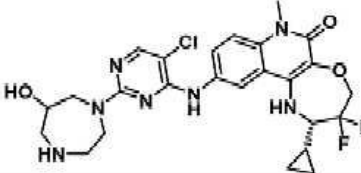
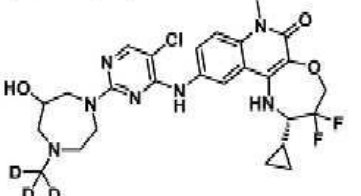
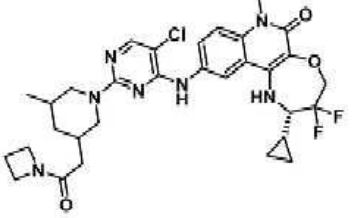
[1034]

	<p>LCMS (방법 T4) Rt 3.03 min; C₂₇H₃₂ClF₂NaO₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 561.2187 실측치 561.2188</p>
<p>실시예 12x06: (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸테오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 테오모르폴린 코리에 대한 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.54 min, m/z 563.1790 및 rt 3.62 min, m/z 563.1786 으로의 1:1 피크 비, C₂₆H₃₀ClF₂NaO₂S [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 563.1807</p>
<p>실시예 12x07: (2S)-10-((5-클로로-2-(3,4-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 코리에 대한 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.34 min, m/z 545.2227 및 rt 3.42 min, m/z 545.2229 의 2:1 비, C₂₇H₃₂ClF₂NaO₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 545.2243</p>
<p>실시예 12x08: (2S)-10-((5-클로로-2-(2,3-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 코리에 대한 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조, 추가로 마이크로파에서 160℃까지 2 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.27 min, 93% 순도; C₂₇H₃₂ClF₂NaO₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 545.2243, 실측치 545.2237</p>
<p>실시예 12x09: (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1-옥시도테오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 테오모르폴린 코리에 대한 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조, 추가로 마이크로파에서 160℃까지 5 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.85 min; C₂₆H₃₀ClF₂NaO₃S⁺ [M+H]⁺에</p>

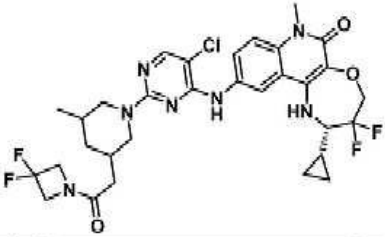
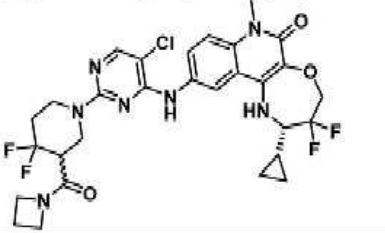
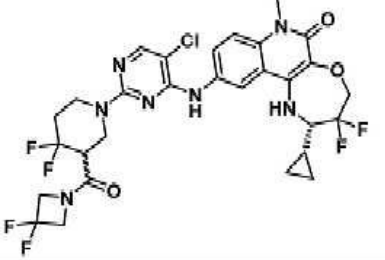
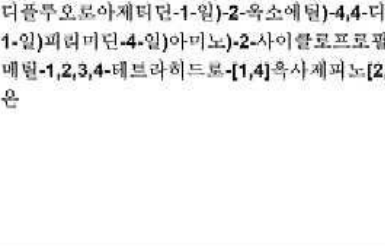
[1035]

	<p>대한 m/z 계산치 579.1751, 실측치 579.1752</p>
<p>실시예 12x10: (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 (2R,5S) 및 (2S,5R) 피페리딘 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조, 추가로 마이크로파에서 160℃에서 16 h 동안 아세트니트릴과 NMP의 1:1 혼합물에서 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.86 min; $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 561.2192, 실측치 561.2199</p>
<p>실시예 12x11: (2S)-10-((5-클로로-2-(2,6-디메틸-1,4-디옥시도티오모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 티오모르폴린 고리에 대한 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 160℃에서 4 h 동안 아세트니트릴과 NMP의 1:1 혼합물에서 추가 가열. 주요 부분임체 이성질체(약 80%)는 <i>s,s</i>-임.</p> <p>LCMS (방법 T4) Rt 2.93 min; $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_4S$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 595.1700, 실측치 595.1700</p>
<p>실시예 12x12: (2S)-10-((5-클로로-2-(2,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 (2R,5R) 및 (2S,5S) 피페리딘 부분임체 이성질체의 1:1 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 160℃에서 8 h 동안 아세트니트릴과 NMP의 1:1 혼합물에서 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.20 min; $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 545.2243, 실측치 545.2235</p>
<p>실시예 12x13: (S)-10-((5-클로로-2-((3S,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 포름산 염으로서 제조, 140℃까지 22 h 동안 가열.</p>

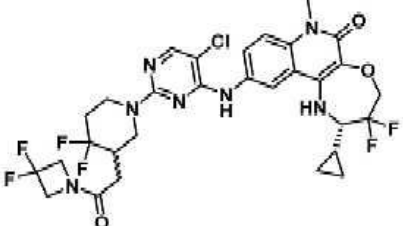
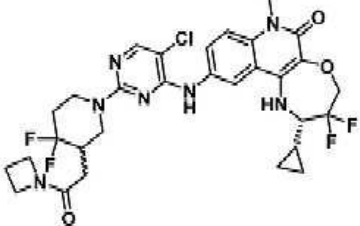
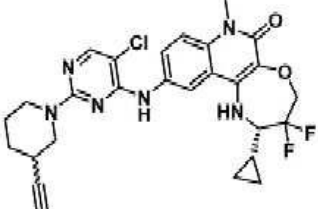
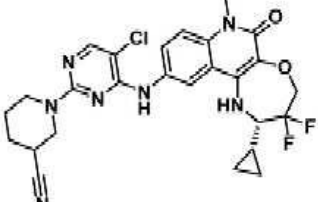
[1036]

	<p>LCMS (방법 X4) RT = 2.66 min; $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 547.2036; 실측치 547.2020</p>
<p>실시예 12x14: (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 R 및 S 히드록시 에피머의 1:1 혼합물로서 제조,</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.45 min, $C_{26}H_{29}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 548.1983, 실측치 548.1987</p>
<p>실시예 12x15: (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> <p>실시예 12x15-d3: (2S)-10-((5-클로로-2-(6-히드록시-4-(메틸-d₃)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>트리뉴테로메틸 비전 제조 – 아래 참조</p> <p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 R 및 S 히드록시 에피머의 1:1 혼합물로서 제조,</p> <p>LCMS (방법 T4) Rt 2.22 min; $C_{26}H_{29}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 585.2328, 실측치 585.2330</p>
<p>실시예 12x16: (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, HPLC 정제 후 상이한 피페리딘 부분입체 이성질체를 함유하는 두 개의 피크 수득,</p> <p>실시예 12x16a: LCMS (방법 X4) rt 2.96 min; $C_{31}H_{37}ClF_2N_7O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 628.2614, 실측치 628.2601, 실시예 12x16b: LCMS (방법 X4) rt 3.06 및 3.09, 대략 1:1 비, m/z 실측치 628.2614,</p>
<p>실시예 12x17: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-메틸피페리딘-1-</p>	<p>9 와 유사한 방법을 이용하여 제조, HPLC 정제 후 상이한</p>

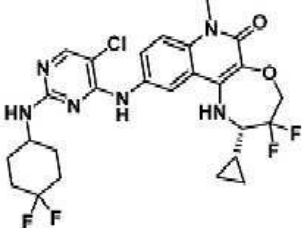
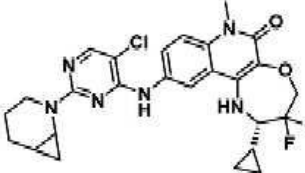
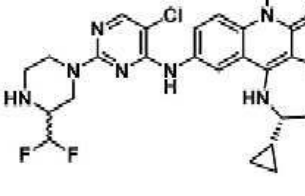
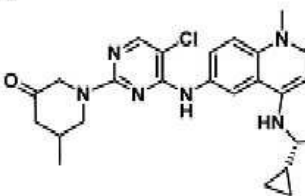
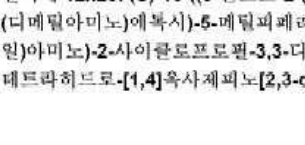
[1037]

<p>일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>피페리딘 부분임제 이성질체를 함유하는 두 개의 피크 수득.</p> <p>실시에 12x17a: LCMS (방법 X4) rt 3.07 min; $C_{31}H_{35}ClF_4N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 664.2426, 실측치 664.2413. 실시에 12x17b: LCMS (방법 X4) rt 3.18 및 3.20, 대략 1:1 비, m/z 실측치 664.2410.</p>
<p>실시에 12x18: (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 3-위치에서 에피머의 혼합물로서 제조.</p> <p>마이크로파에서 160℃에서 8 h 동안 추가 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.99 min; $C_{29}H_{31}ClF_4N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 636.2113, 실측치 636.2112</p>
<p>실시에 12x19: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 3-위치에서 에피머의 혼합물로서 제조.</p> <p>마이크로파에서 140℃에서 12 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.76 min; $C_{29}H_{29}ClF_6N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 672.1919, 실측치 672.1930</p>
<p>실시에 12x20: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 3-위치에서 에피머의 혼합물로서 제조.</p> <p>마이크로파에서 140℃에서 4 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.42 min; $C_{30}H_{31}ClF_6N_7O_3$에 대한 m/z 계산치 686.2081, 실측치 686.2072</p>

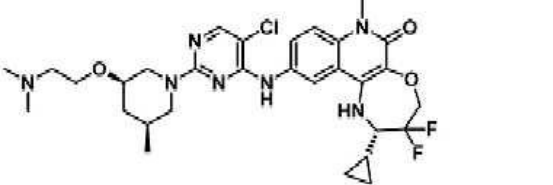
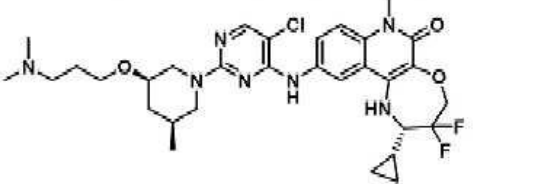
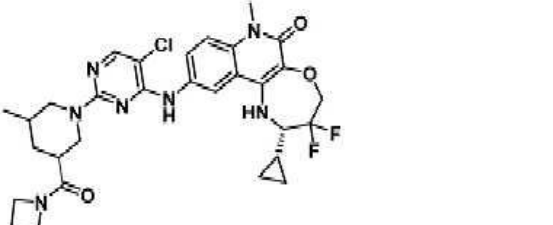
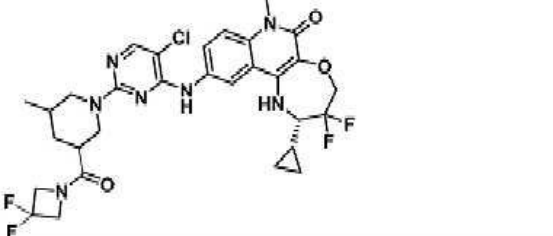
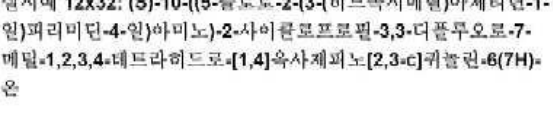
[1038]

	
<p>실시예 12x21: (2S)-10-((2-(3-(2-(아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 3-위치에서 에피머의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 140℃에서 4 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.39 min; C₃₀H₃₃ClF₄N₇O₃에 대한 m/z 계산치 650.2269, 실측치 650.2280</p>
<p>실시예 12x22: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-에틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 (3R) 및 (3S)-에틸 에피머의 1:1 혼합물로서 제조.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.93 min; C₂₇H₂₈ClF₂N₆O₂에 대한 m/z 계산치 541.1925, 실측치 541.1919</p>
<p>실시예 12x23: 1-(5-클로로-4-(((5)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 제조.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.67 min; C₂₆H₂₆ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 542.1877, 실측치 542.1875</p>
<p>실시예 12x24: (S)-10-((5-클로로-2-((4,4-디플루오로사이클로헥실)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 제조, 마이크로파에서 160℃까지 4 h 동안, 이후 >10eq 아민의 존재 하에</p>

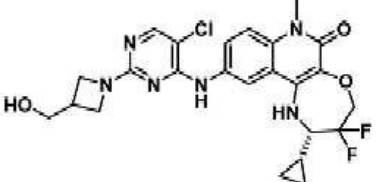
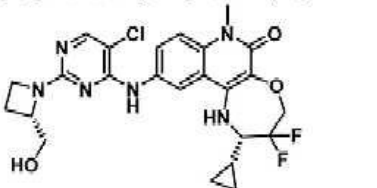
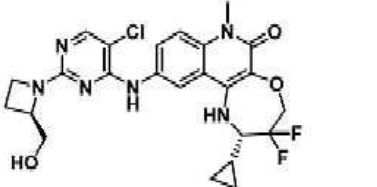
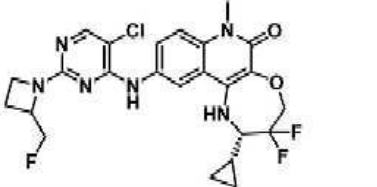
[1039]

	<p>140℃에서 추가 4 h 동안 추가 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.72 min; C₂₆H₂₆ClF₄N₅O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 567.1898, 실측치 567.1898</p>
<p>실시예 12x25: (2S)-10-((2-(2-((4-(2,2-difluorocyclohexyl)amino)-5-chloropyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropylpropan-3,3-difluoropropyl)-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxaspiro[2,3-c]quinolin-6(7H)-one</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 용합된 피페리딘 고리에서 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제조.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.64 min; C₂₆H₂₆ClF₂N₅O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 529.1925, 실측치 529.1926</p>
<p>실시예 12x26: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(디플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사스피로[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 (3R) 및 (3S)-디플루오로메틸 에피머의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 120℃에서 1 h 동안 이후 180℃에서 4 h 동안 아세트니트릴 및 NMP 의 1:1 혼합물로 추가 가열.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.49 min; C₂₅H₂₇ClF₄N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 588.1845, 실측치 588.1849</p>
<p>실시예 12x27: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-메틸-5-옥소피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사스피로[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	
<p>실시예 12x28: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(2-(디메틸아미노)에폭시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사스피로[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a 와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.29 min; C₃₀H₃₉ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한</p>

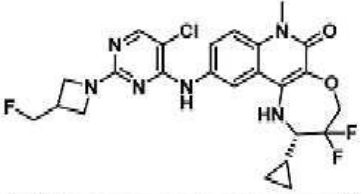
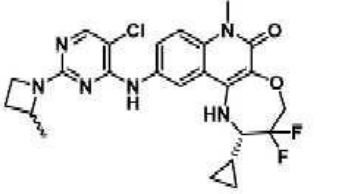
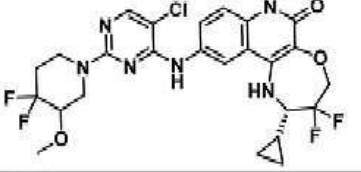
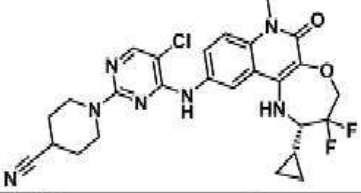
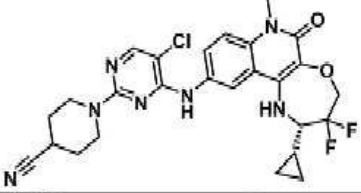
[1040]

	<p>m/z 추정치 618.2771, 실측치 618.2766</p>
<p>실시예 12x29: (5S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	
<p>실시예 12x30: (2S)-10-((2-(3-(아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 (3S,5R) 및 (3R,5S)-피페리딘 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.91 min; C₃₀H₃₀ClF₂N₇O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 614.2458, 실측치 614.2452</p>
<p>실시예 12x31: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-(3,3-디플루오로아제티딘-1-카르보닐)-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a와 유사한 방법을 이용하여 (3S,5R) 및 (3R,5S)-피페리딘 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 160℃에서 1 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.05 min; C₃₀H₃₀ClF₄N₇O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 추정치 650.2269, 실측치 650.2259</p>
<p>실시예 12x32: (5S)-10-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a와 유사한 방법을 이용하여 제조, 80℃까지 90 min 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.31 min; C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한</p>

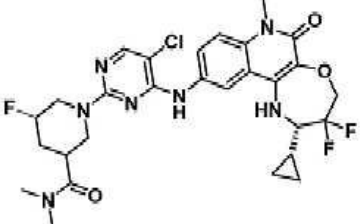
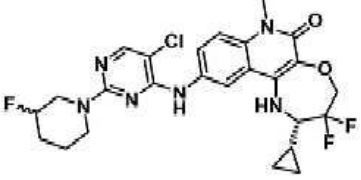
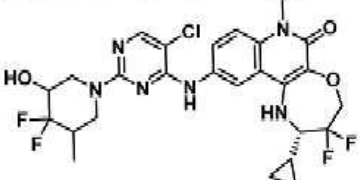
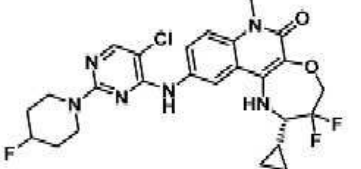
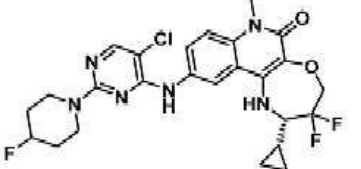
[1041]

	<p>m/z 계산치 519.1723, 실측치 519.1715</p>
<p>실시예 12x33: (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>단일 부분업제 이성질체, 실시예 12x33a 및 12x33b 로서 제조, 아래 참조.</p>
<p>실시예 12x33a: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, 80℃까지 90 min 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.50 min; $C_{24}H_{26}ClF_2NaO_5$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 519.1723, 실측치 519.1723</p>
<p>실시예 12x33b: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, 80℃까지 90 min 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.17 min; $C_{24}H_{26}ClF_2NaO_5$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 519.1723, 실측치 519.1727</p>
<p>실시예 12x34: (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	
<p>실시예 12x35: (S)-10-((5-클로로-2-(3-(플루오로메틸)아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-</p>	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, 80℃까지 90 min 동안 가열.</p>

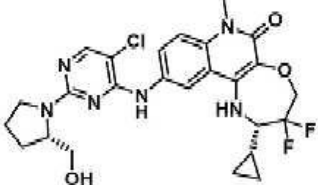
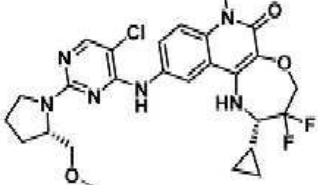
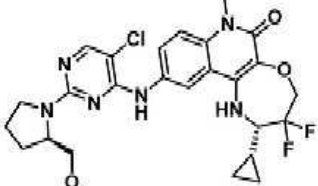
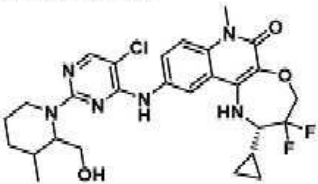
[1042]

<p>메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 T4) rt 2.68 min; C₂₄H₂₆ClF₃N₃O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 521.1680, 실측치 521.1668</p>
<p>실시예 12x36: (2S)-10-((5-클로로-2-(2-메틸아제티딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제조, 80℃까지 90 min 동안 가열, LCMS (방법 T4) rt 2.63min: C₂₄H₂₆ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 503.1774, 실측치 503.1772</p>
<p>실시예 12x37: (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	
<p>실시예 12x38: (S)-1-(5-클로로-4-((2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, LCMS (방법 T4) rt 2.79 min: C₂₆H₂₇ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 542.1877, 실측치 542.1875</p>
<p>실시예 12x39: 1-(5-클로로-4-(((S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-6-옥소-1,2,3,4,6,7-헥사히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-10-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-플루오로-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드</p> 	<p>9a 와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 부분입체 이성질체의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 160℃에서 1 h 동안 가열.</p>

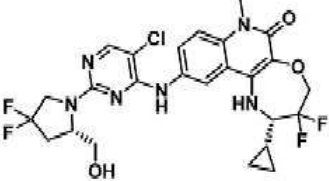
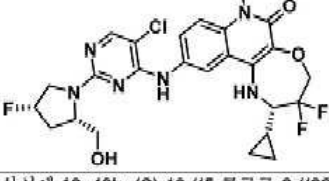
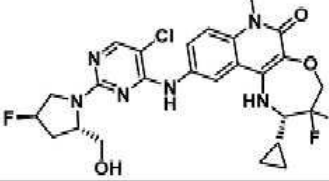
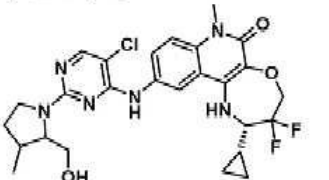
[1043]

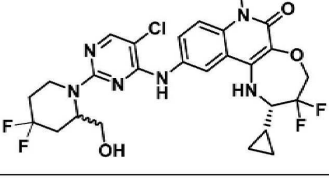
	<p>LCMS (방법 X4) rt 2.94 min; C₂₈H₃₂ClF₃N₇O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 606.2207, 실측치 606.2200</p>
<p>실시예 12x40: (2S)-10-((5-클로로-2-(3-플루오로페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a 와 유사한 방법을 이용하여 (3S)- 및 (3R)- 플루오로페리딘 에피머의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 140℃에서 4 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.06 및 3.11 min; C₂₈H₂₇ClF₃N₆O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 535.1836, 실측치 535.1836 및 535.1837</p>
<p>실시예 12x41: (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	
<p>실시예 12x42: (S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조,</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.12 min; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 535.1836, 실측치 535.1836</p>
<p>실시예 12x44: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조,</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.46 min; C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 533.1879, 실측치 533.1873</p>

[1044]

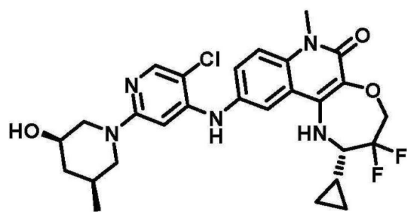
	
<p>실시예 12x45: (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사스피로[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온.</p>	<p>단일 부분임체 이성질체 실시예 12x45a 및 12x45b 로서 제조, 아래 참조.</p>
<p>실시예 12x45a: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사스피로[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.75 min; $C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 547.2036, 실측치 547.2061</p>
<p>실시예 12x45b: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사스피로[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.63 min; $C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 547.2036, 실측치 547.2022</p>
<p>실시예 12x46: (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-[1,4]옥사스피로[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a 와 유사한 방법을 이용하여 피페리딘 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 160℃에서 12 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.83 및 2.87 min, 비율 2:3, $C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 m/z 계산치 561.2192, 실측치 561.2200</p>
<p>실시예 12x47: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-</p>	<p>9a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, 마이크로파에서 160℃까지 8 h 동안 추가 가열.</p>

[1045]

<p>사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 X4) rt 3.07 min; C₂₆H₂₆ClF₄N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 569.1691, 실측치 569.1688</p>
<p>실시예 12x48: (2S)-10-((5-클로로-2-(4-플루오로-2- (히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2- 사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p>	<p>단일 부분임체 이성질체, 실시예 12x48a 및 12x48b 로서 제조, 아래 참조.</p>
<p>실시예 12x48a: (S)-10-((5-클로로-2-((2S,4S)-4-플루오로-2- (히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2- 사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.64 min; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 551.1785, 실측치 551.1783</p>
<p>실시예 12x48b: (S)-10-((5-클로로-2-((2S,4R)-4-플루오로-2- (히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2- 사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>12a 와 유사한 방법을 이용하여 제조, 마이크로파에서 140℃까지 3 h 동안 이후 160℃까지 90 min 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 T4) rt 2.44 min; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 551.1785, 실측치 551.1782</p>
<p>실시예 12x49: (2S)-10-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)-3- 메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3- 디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>11a 와 유사한 방법을 이용하여 피롤리딘 부분임체 이성질체의 혼합물로서 제조.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 2.58 min; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 547.2036, 실측치 547.2042</p>

<p>실시예 12x50: (2S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-2- (히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2- 사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>9a 와 유사한 방법을 이용하여 2-피페리딘 에피머의 혼합물로서 제조, 마이크로파에서 160℃에서 12 h 동안 이후 180℃에서 12 h 동안 가열.</p> <p>LCMS (방법 X4) rt 3.07 min; C₂₆H₂₈ClF₄N₆O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 583.1848, 실측치 583.1846</p>
---	---

실시예 13a: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



단계 1: (3R,5S)-1-(5-클로로-4-아이오도피리딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-올

(3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-올(중간체 M2a, 8 mg, 0.097 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-아이오도피리딘(25 mg, 0.097 mmol), 및 포타슘 카보네이트(26.8 mg, 0.19 mmol)를 MeCN(0.5 mL)에서 합하고, 반응 혼합물을 120℃까지 12 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피(물 중 50 내지 100% MeOH, 0.1% 포름산)로 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 SCX-2 카트리지 상에 로딩하고, 메탄올로 세척하고, MeOH 중 2 M NH₃으로 용리시켜 표제 화합물을 백색 고형물(8.3 mg)로서 수득하였다.

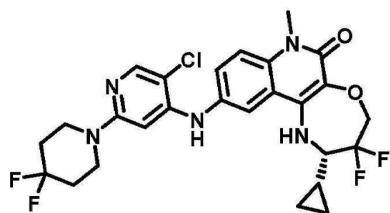
LCMS (방법 X2) RT 1.61 min m/z 352.9928 [M+H]⁺

단계 2: (S)-10-((5-클로로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

(3R,5S)-1-(5-클로로-4-아이오도피리딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-올 (단계 1, 8.3 mg, 0.023 mmol), (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노-[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 (중간체 B1, 6 mg, 0.019 mmol), 및 트리플루오로아세트산(3.6 μL, 0.047 mmol)을 TFE(0.5 mL)에서 합하고, 반응 혼합물을 170℃까지 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 상에 직접 로딩하고, 정제하고(물 중 30 내지 60% MeOH, 0.1% 포름산), 이후 추가로 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1 내지 10% MeOH, 10 g KP Si1)로 정제하여 표제 화합물(3 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 2H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 12.2, 10.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 12.8, 11.3 Hz, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.01 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 – 0.76 (m, 1H), 0.69 – 0.57 (m, 2H), 0.38 – 0.31 (m, 1H). HRMS (방법 X4) RT = 2.38 min C₂₇H₃₁ClF₂N₅O₃ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 546.2083, 실측치 546.2070

실시예 13b: ((S)-10-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

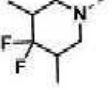
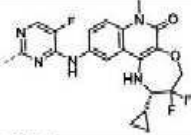
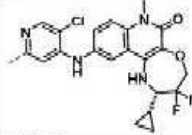
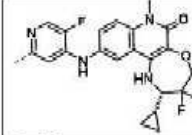
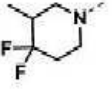
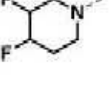
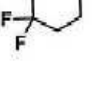
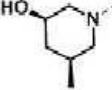


실시예 12a를 제조하는 데 이용한 절차와 유사한 2-단계 절차로 실시예 13b를 제조하였다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.54 – 4.38 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 – 3.46 (m, 4H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 1.95 (tt, J = 13.6, 5.7 Hz, 4H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 0.83 – 0.76 (m, 1H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.36 – 0.29 (m, 1H). HRMS (방법 X4) RT = 2.75 min C₂₆H₂₇ClF₄N₅O₂ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 552.1790, 실측치 552.1780.

하기 표로 작성된 실시예는 실시예 2a, 4a, 9a, 10a, 12a 및 13a에 대해 앞서 기재한 방법과 유사한 방법으로

제조될 수 있다.

			
	실시예 13p01: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c01: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f01: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온
	실시예 13p02: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c02: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f02: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온
	[상술된, 실시예 10d]	실시예 13c03: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(3,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f03: (2S)-2-사이클로프로필-10-((2-(3,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온
	[상술된, 실시예 2b]	[상술된, 실시예 13b]	실시예 13f04: (S)-2-사이클로프로필-10-((2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온
	[상술된, 실시예 2a]	[상술된, 실시예 13a]	실시예 13f05: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((3R,5S)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

[1060]

	실시예 13p06: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c06: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f06: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-모르폴리노피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온
	실시예 13p07: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c07: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f07: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((R)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온
	실시예 13p08: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c08: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-클로로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f08: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-10-((5-플루오로-2-((S)-2-메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온
	실시예 13p09: (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c09: (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f09: (2S)-10-((2-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온
		실시예 13c10: (S)-10-((2-((1R,5S)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f10: (S)-10-((2-((1R,5S)-3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- 디퀴놀린-6(7H)-온
	실시예 13p11: (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-	실시예 13c11: (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-	실시예 13f11: (S)-10-((2-((1R,5S)-8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-플루오로피리딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-

[1061]

	테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온	테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온	테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온
	실시예 13p12: (S)-2- 사이클로프로필-10-((2- (디메틸아미노)-5- 플루오로피리딘-4- 일)아미노)-3,3-디플루오로- 7-메틸-1,2,3,4- 테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c12: (S)-2- 사이클로프로필-10-((2- (디메틸아미노)-5- 클로로피리딘-4-일)아미노)- 3,3-디플루오로-7-메틸- 1,2,3,4-테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f12: (S)-2- 사이클로프로필-10-((2- (디메틸아미노)-5- 플루오로피리딘-4- 일)아미노)-3,3-디플루오로- 7-메틸-1,2,3,4- 테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온
	실시예 13p13: (2S)-2- 사이클로프로필-10-((2-(4,4- 디플루오로-3- (히드록시메틸)피페리딘-1- 일)-5-플루오로피리딘-4- 일)아미노)-3,3-디플루오로- 7-메틸-1,2,3,4- 테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13c13: (2S)-2- 사이클로프로필-10-((2-(4,4- 디플루오로-3- (히드록시메틸)피페리딘-1- 일)-5-클로로피리딘-4- 일)아미노)-3,3-디플루오로- 7-메틸-1,2,3,4- 테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온	실시예 13f13: (2S)-2- 사이클로프로필-10-((2-(4,4- 디플루오로-3- (히드록시메틸)피페리딘-1- 일)-5-플루오로피리딘-4- 일)아미노)-3,3-디플루오로- 7-메틸-1,2,3,4- 테트라히드로- [1,4]옥사제피노[2,3- c]퀴놀린-6(7H)-온

예를 들어:

실시예 13p01을 120℃까지 4 일 동안 가열하면서 실시예 2a와 유사하게 제조하였다.

LCMS (방법 X4) rt 3.46min, $C_{27}H_{30}F_5N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 565.2350, 실측치 565.2383.

실시예 13p06을 120℃까지 4 일 동안 가열하면서 실시예 2a와 유사하게 제조하였다.

LCMS (방법 T4) rt 2.37min, $C_{24}H_{26}F_3N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 503.2013, 실측치 503.2014.

실시예 13p08을 120℃까지 4 일 동안 가열하면서 실시예 2a와 유사하게 제조하였다.

LCMS (방법 X4) rt 2.81min, $C_{25}H_{28}F_3N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 517.2175, 실측치 517.2200.

실시예 13p11을 160℃까지 8 h 동안 이후 180℃까지 3 h 동안 추가 가열하면서 실시예 9a와 유사하게 제조하였다.

LCMS (방법 X4) rt 2.71 min; $C_{26}H_{28}ClF_3N_6O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 529.2175, 실측치 529.2155.

실시예 13p12를 실시예 9a와 유사하게 제조하였다.

LCMS (방법 T4) rt 2.00 min; $C_{22}H_{24}F_3N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 461.1907, 실측치 461.1909.

실시예 13c06을 실시예 4a와 유사하게 제조하였다: 아르곤 하에서 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 16.5 mg, 0.051 mmol), 4-(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)모르폴린(중간체 C4, 24.5 mg, 0.076 mmol), 디세슈 카보네이트(126 mg, 0.39 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(4.7 mg, 0.005 mmol), 및 Xantphos(18.7 mg, 0.032 mmol)의 혼합물에 DMF(0.3 mL) 및 톨루엔(0.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃까지 18 h 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 DMSO(1.0 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(C-18; 물 중 40% 내지 90% 메탄올(0.1% 포름산 함유))로 직접 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 Isolute SCX-2 컬럼(2 g) 상에 로딩하고, 컬럼을 메탄올로 세척한 후, 20% 1.4 M 메탄올성 암모니아로 플러싱하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(16 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다.

LCMS (방법 T4): Rt 1.95 min; $C_{25}H_{27}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 518.1765
실측치: 518.1751.

실시예 13c08을 실시예 4a와 유사하게 제조하였다: 아르곤 하에서 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루

오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 16.5 mg, 0.051 mmol), (S)-4-(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)-2-메틸모르폴린(중간체 C5, 25.7 mg, 0.076 mmol), 디세슘 카보네이트(126 mg, 0.39 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(4.7 mg, 0.005 mmol), 및 Xantphos(18.7 mg, 0.032 mmol)의 혼합물에 DMF(0.3 mL) 및 톨루엔(0.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃까지 18 h 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 DMSO(1.0 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(C-18; 물 중 40% 내지 90% 메탄올(0.1% 포름산 함유))로 직접 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 Isolute SCX-2 컬럼(2 g) 상에 로딩하고, 컬럼을 메탄올로 세척한 후, 20% 1.4 M 메탄올성 암모니아로 플러싱하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 100% EtOAc)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(4.8 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다.

LCMS (방법 T4): Rt 2.08 min; $C_{26}H_{29}ClF_2N_5O_3$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 532.1921

실측치: 532.1917.

실시예 13c12를 실시예 4a와 유사하게 제조하였다: 아르곤 하에서 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 16.5 mg, 0.051 mmol), 5-클로로-4-아이오도-N,N-디메틸피리딘-2-아민(중간체 C3, 21.4 mg, 0.076 mmol), 디세슘 카보네이트(126 mg, 0.39 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(4.7 mg, 0.005 mmol), 및 Xantphos(18.7 mg, 0.032 mmol)의 혼합물에 DMF(0.3 mL) 및 톨루엔(0.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃까지 18 h 동안 가열한 후, 마이크로파에서 140℃까지 20 h 동안 추가로 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 DMSO(1.0 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(C-18; 물 중 40% 내지 90% 메탄올(0.1% 포름산 함유))로 직접 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 Isolute SCX-2 컬럼(2 g) 상에 로딩하고, 컬럼을 메탄올로 세척한 후, 20% 1.4 M 메탄올성 암모니아로 플러싱하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(13 mg, 53%, 0.0273 mmol)을 백색 고형물로서 수득하였다.

LCMS (방법 T4): Rt 1.90 min; $C_{23}H_{25}ClF_2N_5O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 476.1659

실측치: 476.1673.

실시예 13f04를 실시예 4a와 유사하게 모노-포름산 염으로서 제조하였다: 아르곤 하에서 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 10 mg, 0.031 mmol), 2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로-4-아이오도피리딘(중간체 C2, 10.7 mg, 0.031 mmol), 디세슘 카보네이트(41 mg, 0.125 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.7 mg, 0.004 mmol), 및 Xantphos(4.5 mg, 0.008 mmol)의 혼합물에 DMF(0.3 mL) 및 톨루엔(0.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃까지 1 h 동안 가열한 후, 실리카 겔 상에 로딩하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(25 g KP-Sil, DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 27 mg의 주황색 오일을 수득하였다. 이를 메탄올에 용해시키고, 5 방울의 포름산을 첨가하고, 혼합물을 SCX2 카트리지 상에 로딩하고, MeOH로 세척하고, MeOH 중 2 M NH₃으로 용리시켜 14 mg의 황색 오일을 수득하였고, 이를 스크래칭 상에 고형화시켰다. 이를 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 물 중 30 내지 100% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)로 정제하여 8 mg의 백색 고형물을 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.38 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55 – 3.44 (m, 4H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 1.97 (tt, J = 13.8, 5.7 Hz, 4H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 0.83 – 0.76 (m, 1H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.38 – 0.31 (m, 1H). LCMS (방법 T4) rt 2.30min,

$C_{26}H_{27}F_5N_5O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 536.2079 실측치: 536.2058.

실시예 13f05를 (3R,5S)-1-(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)-5-메틸피페리딘-3-올(중간체 C2와 유사하게 제조)로부터 실시예 13f04와 유사하게 제조하였다.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.34 (m, 2H), 3.99 (ddt, J = 12.2, 4.1, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (ddt, J = 12.7, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (tt, J = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 12.2, 10.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.7, 11.2 Hz, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.03 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 – 0.76 (m, 1H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.41 – 0.33 (m, 1H). LCMS (방법 T4) rt 1.99 min, $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 m/z 계산치 530.2374, 실측치 530.2375.

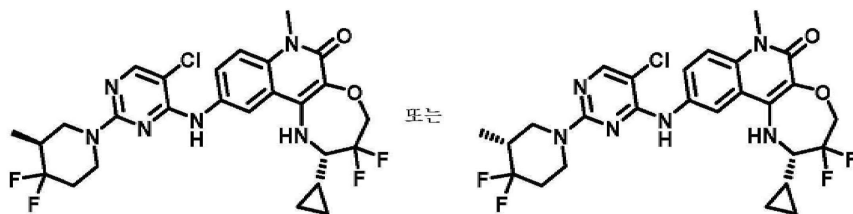
[1083]

[1084]

실시에 14a 및 14b는 3-메틸피페리딘 중심에서 에피머를 나타낸다. 각각은 합성의 초기 단계에서 중간체의 키랄 분리로부터 생성된 단일 화합물이지만, 각각의 입체화학은 결정되지 않았다.

[1085]

실시에 14a: (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 또는 (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



[1086]

[1087]

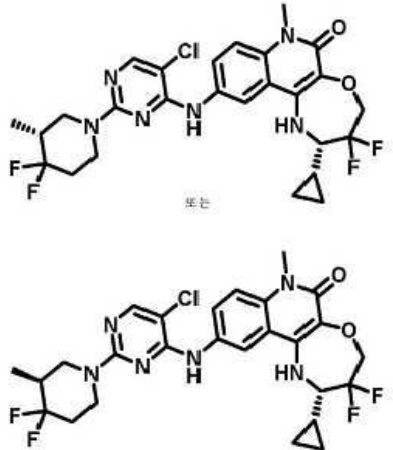
NMP(2 mL) 중 (S)-4,5-디클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘 또는 (R)-4,5-디클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘(중간체 L2a; 7 mg, 0.025 mmol), DIPEA(30 μL , 0.17 mmol), 및 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1, 8 mg, 0.025 mmol)을 함유하는 바이알을 마이크로파 조사 하에서 140°C 에서 5.5 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피(Biotage 역상 12 g Ultra C-18 컬럼; H_2O 중 35 내지 80% MeOH(0.1% 포름산 함유))에 의해 직접 정제하여 표제 화합물(0.3 mg)을 수득하였다. LCMS(방법 T4) RT = 3.17 min, $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치 567.1893; 실측치 567.1898.

^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.36 (m, 3H), 4.33 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38 – 3.24 (m, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 – 0.77 (m, 1H), 0.71 – 0.59 (m, 2H), 0.40 – 0.32 (m, 1H).

[1088]

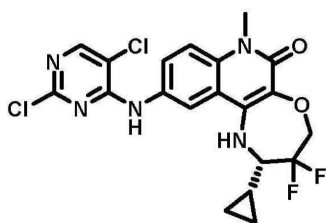
[1089]

하기 표로 작성된 실시예를 표에 나타난 중간체로부터 출발하여 실시예 14a의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예	데이터 및 코멘트	중간체
<p>실시예 14b: (S)-10-((5-클로로-2-((R)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온 또는 (S)-10-((5-클로로-2-((S)-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온</p> 	<p>LCMS (방법 T4) RT = 3.17 min $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 m/z 계산치 = 567.1893; 실측치 567.1892. ¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.36 (m, 3H), 4.30 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.35 – 1.30 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.71 – 0.59 (m, 2H), 0.40 – 0.33 (m, 1H).</p>	<p>중간체 L2b: (R)-4,5-디클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘 또는 (S)-4,5-디클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘</p>

중간체 화합물

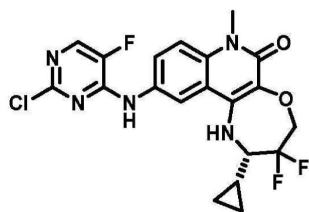
중간체 A1: (S)-2-사이클로프로필-10-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



아르곤 하에서 NMP(5 mL) 중 (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 B1; 1.7 g, 5.3 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘(0.67 mL, 5.82 mmol)의 혼합물에 DIPEA(3.7 mL, 21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 140℃에서 1 h 동안 가열한 후, rt까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(5 mL)에 첨가하였고, 베이지색 침전물이 형성되었다. 추가의 물(10 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물(100 mL)로 세척하고, 건조시킨 후, 플래시 컬럼 크로마토그래피(10 g KP-Si1, DCM 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물(2.16 g, 88%)을 베이지색 고형물로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 – 4.58 (m, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 0.90 – 0.82 (m, 1H), 0.81 – 0.74 (m, 1H), 0.73 – 0.66 (m, 1H), 0.42 – 0.27 (m, 1H); LCMS (방법 X4); RT 3.19 min; m/z 468.0801 [M+H]⁺.

중간체 A2: (S)-10-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온

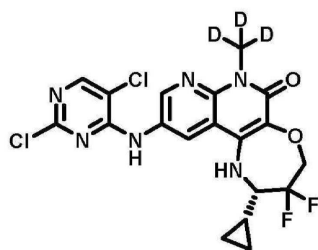


2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 사용하여 중간체 A1의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 0.75 – 0.67 (m, 1H), 0.58 – 0.48 (m, 2H), 0.38 – 0.32 (m, 1H); LCMS (방법 X2); RT 1.52 min; m/z 452.1098

$[\text{M}+\text{H}]^+$.

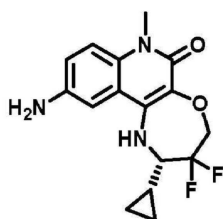
중간체 A3: (S)-2-사이클로프로필-10-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3,3-디플루오로-7-(메틸- d_3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온



(S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸- d_3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온(중간체 B2)을 사용하여 중간체 A1의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

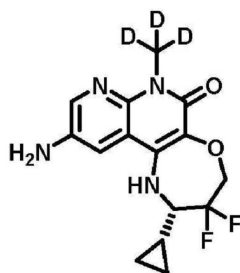
LCMS (방법 T2); RT 1.54 min; m/z 472.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 B1: (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



세 가지 반응을 다음과 같이 동시에 설정하였다: 아르곤 분위기 하에서 (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-10-니트로-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온(중간체 E1; 2.5 g, 7.1 mmol) 및 10 wt% Pd/C(100 mg)에 에탄올(50 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 60°C에서 90분 동안 교반한 후, rt까지 냉각되게 하였다. 세 가지 반응 혼합물을 합하고, EtOH(200 mL)로 세척하면서 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물(6.78 g, 99%)을 주황색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS (방법 X4); RT 1.93 min; m/z 322.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

중간체 B2: (S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸- d_3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온



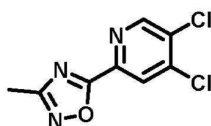
[1108]

[1109]

Ar 하에서 1,2-디메톡시에탄(0.24 mL) 중 (S)-10-클로로-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온(중간체 E2, 20.3 mg, 0.059 mmol), 소듐 3차-부톡사이드(8.8 mg, 0.092 mmol), 디페닐메탄이민(16 mg, 0.088 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(1.3 mg, 0.006 mmol) 및 Josiphos(3.2 mg, 0.006 mmol)를 함유하는 밀봉된 바이알을 70℃에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 3 M HCl(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2 h 동안 교반한 후, 셀라이트 패드를 통해 SCX-2(2 g) 컬럼 상에 여과하였고, 이를 물(10 mL), MeOH(20 mL) 및 2 N 메탄올성 암모니아(20 mL)로 용리시켰다. 염기성 분획을 감압 하에서 농축시켜 (2S)-10-아미노-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(트리듀테리오메틸)-2,4-디히드로-1H-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6-온(18.5 mg)을 짙은 황색 고형물로서 수득하였다. LCMS (방법 T2); RT 1.20 min; m/z 326.1471 [M+H]⁺.

[1110]

중간체 C1: 5-(4,5-디클로로피리딘-2-일)-3-메틸-1,2,4-옥사디아졸



[1111]

[1112]

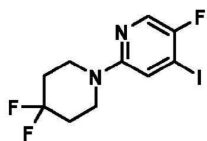
Ar 하에서 THF(2.7 mL) 중 4,5-디클로로피리딘산(80 mg, 0.42 mmol)에 T3P(EtOAc 중 50 wt%, 0.34 g, 0.54 mmol), DIPEA(0.15 mL, 0.86 mmol) 및 아세트아미드 옥심(31 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, rt에서 3 h 동안 교반한 후, 가열 블록에서 15 h 동안 80℃에서 가열하였다. 물(5 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 EtOAc(2 X 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 NaHCO₃(5 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켜 표제 화합물(44 mg, 45%)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 2.52 (s, 3H); LCMS (2 min); RT 1.32 min; m/z 229.9880 [M+H]⁺

[1113]

[1114]

중간체 C2: 2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로-4-아이오도피리딘



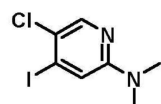
[1115]

[1116]

4,4-디플루오로피페리딘 히드로클라이드(63 mg, 0.40 mmol), 2,5-디플루오로-4-아이오도-피리딘(80 mg, 0.33 mmol), 및 포타슘 카보네이트(153 mg, 1.11 mmol)를 MeCN(1.0 mL)에서 합하고, 170℃까지 마이크로파에서 12 h 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 상에 로딩하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(25 g KP-Sil, DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하여, 표제 화합물(10 mg)을 투명한 오일로서 수득하였다. LCMS (방법 X2) rt 1.51 min; m/z 342.9942 [M+H]⁺.

[1117]

중간체 C3: 5-클로로-4-아이오도-N,N-디메틸피리딘-2-아민

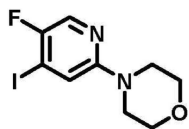


[1118]

[1119] NMP(0.5 mL) 중 디메틸아민 히드로클로라이드(21 mg, 0.26 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-아이오도피리딘(60 mg, 0.23 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(80 μ L, 0.47 mmol)의 혼합물을 140°C까지 1 h 동안 가열한 후, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 백색 고형물(56 mg)로서 수득하였다.

[1120] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.05 (s, 6H).

[1121] 중간체 C4: 4-(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)모르폴린

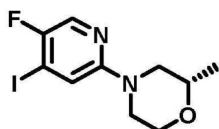


[1122]

[1123] MeCN(0.5 mL) 중 모르폴린(18 μ L, 0.21 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-아이오도피리딘(50 mg, 0.19 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(67 μ L, 0.38 mmol)의 혼합물을 80°C까지 18 h 동안 가열한 후, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고형물(29 mg)로서 수득하였다.

[1124] ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 4H), 3.50 – 3.45 (m, 4H).

[1125] 중간체 C5: (S)-4-(5-플루오로-4-아이오도피리딘-2-일)-2-메틸모르폴린



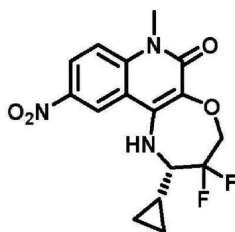
[1126]

[1127] MeCN(0.5 mL) 중 (S)-2-메틸모르폴린 히드로클로라이드(29 mg, 0.21 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-아이오도피리딘(50 mg, 0.19 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(67 μ L, 0.38 mmol)의 혼합물을 80°C까지 18 h 동안 가열한 후, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고형물(27 mg)로서 수득하였다.

[1128] ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.00 (tdd, J = 12.6, 3.1, 1.5 Hz, 2H), 3.90 (ddt, J = 12.7, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 12.7, 10.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1128]

[1129] 중간체 E1: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-10-니트로-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노-[2,3-c]퀴놀린-6(7H)-온



[1130]

[1131] 단계 1: (S)-4-((1-사이클로프로필-2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)아미노)-1-메틸-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온

[1132] 오븐-건조된 마이크로파 바이알(10 mL 내지 20 mL 부피)에 (S)-3-아미노-3-사이클로프로필-2,2-디플루오로프로판-1-올 히드로클로라이드(3 g, 13.3 mmol) 및 에틸 4-클로로-1-메틸-6-니트로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(중간체 F1; 3 g, 9.7 mmol)를 충전시켰다. 반응 바이알을 Ar로 플러싱하고, 뚜껑으로 밀봉하였다. 무수 아세트니트릴(15 mL)을 첨가한 후, DIPEA(4.2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에서 15 h 동안 160°C에서 가열하였다. 4개의 추가 배치를 동일한 방법으로 제조하였다. 배치를 합하고, 2 M 소듐 하

이드록사이드(150 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 85℃에서 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(80 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 M HCl을 사용하여 pH 5 내지 pH 6으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, H₂O(500 mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(15.83 g, 93%)을 베이지색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 8.40 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 5.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 3.90–3.71 (m, 2 H), 3.55 (s, 3H)와 중첩된 3.57–3.45 (m, 1 H), 1.38–1.29 (m, 1 H), 0.71–0.64 (m, 1 H), 0.63–0.56 (m, 1 H), 0.53–0.46 (m, 1 H), 0.27–0.21 (m, 1 H); LCMS (방법 X2) RT 1.17 min; *m/z* 354.1264 [M+H]⁺.

[1133]

[1134] 단계 2: (S)-3-브로모-4-((1-사이클로프로필-2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)아미노)-1-메틸-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온

[1135] 트리플루오로아세트산(8.83 mL)을 Ar 하에서 0℃에서 무수 CH₂Cl₂(150 mL) 중 (S)-4-((1-사이클로프로필-2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)아미노)-1-메틸-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온(단계 1로부터; 8.15 g, 23 mmol) 및 새로 재결정화된 N-브로모석신이미드(4.1 g, 23 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(3 X 100 mL)으로 세척하였다. 수성 세척물을 CH₂Cl₂(100 mL)를 사용하여 추가로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 두 번째 배치를 단계 1로부터의 7.69 g의 퀴놀리논으로 출발하여 유사한 방법으로 제조하였다. 생성물의 배치를 합하여 표제 화합물을 황색 고형물(18.6 g, 96%)로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 8.43 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 5.85 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 5.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.05–3.95 (m, 1 H), 3.88–3.73 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.29–1.21 (m, 1 H), 0.68–0.62 (m, 1 H), 0.62–0.51 (m, 2 H), 0.50–0.44 (m, 1 H); LCMS (방법 T2) RT 1.45 min; *m/z* 432.0373 [M+H]⁺.

[1136]

[1137] 단계 3: (S)-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-메틸-10-니트로-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노-[2,3-*c*]퀴놀린-6(7H)-온

[1138] 리튬 3차-부톡사이드(THF 중 1 M; 35 mL)를 Ar 하에서 THF(220 mL) 중 (S)-3-브로모-4-((1-사이클로프로필-2,2-디플루오로-3-히드록시프로필)아미노)-1-메틸-6-니트로-퀴놀린-2(1H)-온(단계 2로부터; 9.48 g, 22 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 환류 응축기 및 Ar 풍선을 장착하고, 반응 혼합물을 60℃에서 15 min 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(100 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 CH₂Cl₂(3 X 100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(2 X 100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 하에서 농축시켰다. 두 번째 배치를 단계 2로부터 추가의 9.17 g의 화합물을 사용하여 동일한 방법으로 제조하였다. 배치를 합하여 표제 화합물을 황색 고형물(15.4 g, 100%)로서 수득하였다.

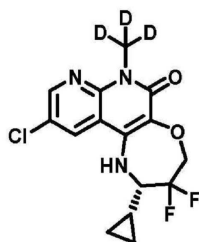
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.01 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.54–4.37 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H, NCH₃), 3.29–3.22 (m, 1 H), 1.39–1.31 (m, 1 H), 0.76–0.69 (m, 1 H), 0.58–0.49 (m, 2 H), 0.37–0.30 (m, 1 H); LCMS (방법 X2) RT 1.34 min; *m/z* 352.1105 [M+H]⁺.

[1139]

[1140] 생성물은 키랄 SFC [YMC 키랄 ART 아밀로스-C, (4.6 mm X 250 mm, 5 μm); 30:70 메탄올:CO₂(등용매, 0.2% v/v 암모니아 개질제); 유량 4 mL/min; 40℃; 210 nm 내지 400 nm에서의 검출; 1 μL 주입]에 의해 ~88% ee인 것으로 확인되었다. 요망되는 (S) 거울상 이성질체의 Rt 2.06 min; (R) 거울상 이성질체의 Rt 1.75 min. 이에 따라 10 g의 물질을 DCM:메탄올(1:1 v/v, 농도 15 mg/mL)에 용해시키고, 키랄 SFC[Chiralpak SA(21.2 mm X 250 mm, 5 μm); 30:70 메탄올:CO₂(등용매, 0.2% v/v 암모니아 개질제); 유량 21 mL/min; 주위 온도; 229 nm에서의 검출; 주입 당 2.5 mL]로 정제하였다. 이후, 요망되는 (S) 거울상 이성질체의 합한 분획을 회전식 증발기를 사용하여 거의 건조 상태로 증발시키고, DCM이 있는 최종 용기로 옮기고, 이를 압축 공기의 스트림 하에서 35℃에서 제거

한 후, 일정한 중량까지 진공 오븐에서 35℃ 및 5 mbar에서 보관하여 베이지색 고형물(7.51 g)을 수득하였다. 키랄 SFC[위와 같은, 아밀로스-C] rt 2.09 min; 소수의 이성질체가 관찰되지 않았다.

[1141] 중간체 E2: (S)-10-클로로-2-사이클로프로필-3,3-디플루오로-7-(메틸-d3)-1,2,3,4-테트라히드로-[1,4]옥사제피노[2,3-c][1,8]나프티리딘-6(7H)-온



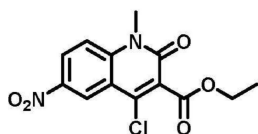
[1142]

[1143] 에틸 4,6-디클로로-1-(메틸-d3)-2-옥소-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트(중간체 F2)로부터 출발하여 중간체 E1의 제조에 이용된 방법과 유사한 3 단계 방법으로 제조하였다. 키랄 SFC 분석/정제를 수행하지 않았다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 - 6.50 (m, 1 H), 4.56-4.35 (m, 2 H), 3.30 - 3.23 (m, 1 H), 1.31 - 1.24 (m, 1 H), 0.76 - 0.69 (m, 1 H), 0.60-0.48 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 1 H); LCMS (방법 T2); RT 1.49 min; m/z 345.1034 [M+H]⁺.

[1144]

[1145] 중간체 F1: 에틸 4-클로로-1-메틸-6-니트로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트



[1146]

[1147] 단계 1: 1-메틸-6-니트로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온

[1148] rt에서 DMF(241 mL) 중 5-니트로-이소토탄 무수물(25.1 g, 120.6 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%; 7.24 g, 180.9 mmol)를 첨가하였다. 용액을 RT까지 가온시키면서 15 min 동안 교반되게 하였다. 아이오도메탄(18.8 mL, 301.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 rt에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 위에 붓고, 생성된 침전물을 여과하고, 물(5 리터)로 세척하였다. 고형물을 수집하고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 1-메틸-6-니트로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(19.7 g, 73%)을 주황색 분말로 수득하였다.

[1149] LCMS (방법 T2) RT 1.35 min, m/z 211.069 [M+MeOH-CO₂]⁺.

[1150] 단계 2: 에틸 4-히드록시-1-메틸-6-니트로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트

[1151] DMF(177 mL) 중 1-메틸-6-니트로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(단계 1로부터; 19.6 g, 88.2 mmol)의 용액에 디에틸 말로네이트(40.4 mL, 264.7 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃까지 냉각시킨 후, 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%)(7.06 g, 176.46 mmol)를 30 min에 걸쳐 4개의 분획으로 첨가하였다. 용액이 rt까지 가온되게 하고, 해당 온도에서 3 h 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 주의하여 첨가한 후, 혼합물의 pH가 약 pH 5가 될 때까지 10% 수성 HCl을 주의하여 첨가하였다. 생성된 침전물을 소결 깔때기를 통해 여과하고, 물(5 리터)로 세척하였다. 생성된 고형물을 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 진공 하에서 건조시켜 에틸 4-히드록시-1-메틸-6-니트로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(24.2 g, 94%)를 얻은 황색 고형물로서 수득하였다.

LCMS (방법 T2) RT 1.45 min; m/z 293.074 [M+H]⁺.

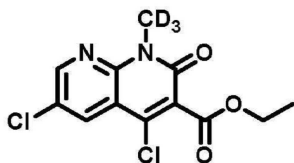
[1152] 단계 3: 에틸 4-클로로-1-메틸-6-니트로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트

[1153] 에틸 4-히드록시-1-메틸-6-니트로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(24.1 g, 82.5 mmol)를 함유하는 플라스크에 포스포러스 옥시클로라이드(250 mL, 2700 mmol)를 첨가하였다. 플라스크에 수마-시일(suba-seal) 및 아르곤 풍선을 장착하고, 이어서 2.5 h 동안 교반하면서 80℃까지 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공

에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (340 g KP-sil; CH₂Cl₂ 중 0% 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물 (14.5 g, 57%)을 짙은 주황색 고형물로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (방법 T2) RT 1.42 min; m/z 311.043 [M+H]⁺.

중간체 F2: 에틸 4,6-디클로로-1-(메틸-d₃)-2-옥소-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



단계 1: 메틸 5-클로로-2-((메틸-d₃)아미노)니코티네이트

마이크로파 바이알(10 mL 내지 20 mL 부피)에 메틸 5-클로로-2-플루오로니코티네이트(261 mg, 1.38 mmol) 및 메탄-d₃-아민 히드로클로라이드(192 mg, 2.73 mmol)를 충전시켰다. 반응 바이알을 Ar로 플러싱하고, 뚜껑으로 밀봉한 후, Ar로 추가로 플러싱하였다. THF(4 mL)를 첨가한 후, DIPEA(0.71 mL, 4.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 22 h 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-sil; 사이클로헥산 중 0% 내지 30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(239 mg, 85%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

LCMS (방법 T2) RT 1.43 min, m/z 204.06 [M+H]⁺

단계 2: 에틸 6-클로로-4-히드록시-1-(메틸-d₃)-2-옥소-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트

마이크로파 바이알(2.0 mL 내지 5.0 mL 부피)에 메틸 5-클로로-2-((메틸-d₃)아미노)니코티네이트(단계 1로부터; 239 mg, 1.17 mmol)를 충전시켰다. 반응 바이알을 Ar로 플러싱하고, 뚜껑으로 밀봉한 후, Ar로 추가로 플러싱하였다. DCM(4.5 mL)을 첨가한 후, 트리에틸아민(0.98 mL, 7.0 mmol) 및 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트(0.6 mL, 4.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 블록에서 2 h 동안 60℃에서 가열하였다. 추가 에틸 3-클로로-3-옥소-프로파노에이트(0.6 mL, 4.7 mmol) 및 트리에틸아민(0.98 mL, 7.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 추가로 6 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 물(20 mL)을 첨가한 후, 10% 수성 HCl(10 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 EtOAc(3 X 20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-sil; DCM 중 0% 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(335 mg, 100%)을 주황색 고형물로서 수득하였다. LCMS (방법 T2) RT 1.55 min; m/z 286.066 [M+H]⁺

단계 3: 에틸 4,6-디클로로-1-(메틸-d₃)-2-옥소-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트

에틸 6-클로로-4-히드록시-1-(메틸-d₃)-2-옥소-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트(단계 2로부터; 335 mg, 1.2 mmol)를 함유하는 플라스크에 포스포러스 옥시클로라이드(3.5 mL, 37.4 mmol)를 첨가하였다. 플래시에 수바-시일 및 아르곤 풍선과 함께 환류 응축기를 장착하고, 이어서 2.5 h 동안 교반하면서 80℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)에 용해시키고, 물(2 X 10 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(10 mL)으로 세척하였다. 수성 세척물을 합하고, EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-sil; 사이클로헥산 중 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(52 mg, 15%)을 황색 고형물로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H); LCMS (방법 T2) RT 1.51 min; *m/z* 304.0287 [M+H]⁺

중간체 L1a 및 중간체 L1b는 하나가 (R)-이고, 다른 하나는 (S)-메틸-피페리딘인 한 쌍의 거울상 이성질체를 나타낸다. 어느 것이 (R)-이고, 어느 것이 (S)-거울상 이성질체인지는 결정되지 않았다. 화합물을 아래 기재된 방법을 이용하여 단계 3 동안 분취용 키랄 SFC로 분리하였다.

중간체 L1a 및 중간체 L1b: (S)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올 및 (R)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올



단계 1: 2,5-디클로로피리미딘-4-올

THF(4 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘(1.29 g, 7.0 mmol)의 교반된 용액에 2 M 소듐 하이드록사이드(6 mL, 12 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 24 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 수성 혼합물을 3 M HCl로 중화시켰다. 수성 혼합물을 Et₂O(2 X 10 mL)로 추출한 후, EtOAc(2 X 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켜, 2,5-디클로로피리미딘-4-올(923 mg, 80%)을 황색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1 H); LCMS (방법 T2) RT 0.19 min; *m/z* 164.9602 [M+H]⁺

단계 2: *rac*-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올

마이크로파 바이알(10 mL 내지 20 mL 부피)에 2,5-디클로로피리미딘-4-올(단계 1로부터; 502 mg, 3.0 mmol) 및 *rac*-4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘 히드록로라이드(522 mg, 3.0 mmol)를 충전시켰다. 반응 바이알을 Ar로 플러싱하고, 뚜껑으로 밀봉한 후, Ar로 추가로 플러싱하였다. 에탄올(5 mL)을 첨가한 후, DIPEA(1.4 mL, 8.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 블록에서 10 h 동안 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO(1 mL)에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(Biotage 역상 12 g C-18 컬럼; H₂O 중 25 내지 80% MeOH (0.1% 포름산 함유))에 의해 직접 정제하여, *rac*-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올(264 mg, 33%)을 회백색 고형물로서 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 12.18 (br s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 4.49–4.41 (m, 1 H), 4.34–4.27 (m, 1 H), 3.37–3.30 (m, 1 H), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 10.9 Hz, 1 H), 2.26–2.17 (m, 1 H), 2.17–2.08 (m, 1 H), 2.02–1.89 (m, 1 H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); LCMS (방법 T2) RT 1.21 min; *m/z* 264.0675 [M+H]⁺

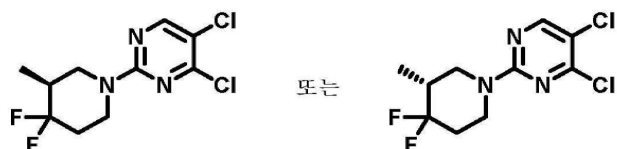
단계 3: (S)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올 및 (R)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올

rac-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올(250 mg)을 MeOH:CH₂Cl₂(4:1)(1% v/v NH₃) 중 25 mg/mL까지 용해시킨 후, SFC(Amy-C(20 mm X 250 mm, 5 μm), 10:90 MeOH:CO₂(0.2% v/v NH₃); 유량 50 mLmin⁻¹)로 정제하였다. 더 빨리 용리되는 거울상 이성질체는 중간체 L1a로서 확인되었고, 더 늦게 용리되는 거울상 이성질체는 중간체 L1b로서 확인되었다. 중간체 L1a의 합한 분획을 진공에서 농축시킨 후, 35°C 및 5 mbar에서 진공 오븐에 보관하여 중간체 L1a(85 mg)를 백색 고형물로서 수득하였다. 중간체 L1b의 합한 분획을 진공에서 농축시키고, 재정제하고, 위와 같이 단리하여 중간체 L1b(68 mg)를 백색 고형물로서 수득하였다.

키랄 순도 분석을 SFC(Amy-C(4.6 mm X 250 mm, 5 μm), 10:90 MeOH:CO₂(0.2% v/v NH₃); 유량 4 mLmin⁻¹)로 결정하였다. 중간체 L1a: ee = 99.2 %; RT 3.58 min. 중간체 L1b: ee = 99.0 %; RT 3.83 min.

중간체 L2a: (S)-4,5-디클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘 또는 (R)-4,5-디클로로-2-

(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘



(S)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올 또는 (R)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올(중간체 L1a; 43 mg, 0.16 mmol)을 함유하는 바이알에 POCl_3 (0.6 mL, 6.4 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 90℃까지 3 h 동안 가열하였다. 과량의 POCl_3 을 진공에서 제거하고, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 진공에서 농축시켜 표제 화합물(41 mg, 89%)을 무색 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1 H), 4.56–4.50 (m, 1 H), 4.47–4.41 (m, 1 H), 3.40–3.33 (m, 1 H), 3.11–3.04 (m, 1 H), 2.21–2.11 (m, 1 H), 2.11–1.98 (m, 1 H), 1.96–1.82 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); LCMS (방법 T2); RT 1.71 min; m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

하기 표로 작성된 실시예를 표에 나타난 아릴 설파이드로부터 출발하여 중간체 L2a의 제조에 이용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

중간체	데이터 및 코멘트	피리미딘-4-올
중간체 L2b: (R)-4,5-디클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘 또는 (S)-4,5-디클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘 	LCMS (방법 T2); RT 1.71 min; m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	중간체 L1b: (R)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올 또는 (S)-5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-올

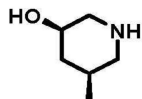
중간체 M1a: (3R,5S)-1-벤질-5-메틸피페리딘-3-올[및 중간체 M1b: (3S,5R)-1-벤질-5-메틸피페리딘-3-올]



시판되는 rac-1-벤질-5-메틸피페리딘-3-올.HCl(10 g)을 2:1 MeOH:DCM에 66 mg/mL까지 용해시키고, 이후 SFC(Phenomenex Lux 아틸로스-1(30 mm X 250 mm, 5 μm), 10:90 MeOH: CO_2 (0.2% v/v DEA; 유량 50 ml min^{-1} ; 40℃; 주입 당 1.7 mL)로 정제하였다. 더 빨리 용리되는 거울상 이성질체는 중간체 M1a로서 배정되었고, 더 늦게 용리되는 거울상 이성질체는 중간체 M1b로서 배정되었다. 중간체 M1a의 합한 분획을 회전식 증발기를 사용하여 건조 상태까지 증발시키고, DCM에 재용해시키고, 헤파탄으로 침전시키고, 용매를 회전식 증발기를 사용하여 제거한 후, 일정한 중량까지 35℃ 및 5 mbar에서 진공 오븐에 보관하였다. 이는 중간체 M1a(3.61 g)를 백색 고형물로서 수득하였다. 중간체 M1b의 합한 분획을 회전식 증발기를 사용하여 건조 상태로 증발시키고, DCM에 재용해시키고, 물로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 헤파탄으로 침전시키고, 용매를 회전식 증발기를

사용하여 제거한 후, 일정한 중량까지 35℃ 및 5 mbar에서 진공 오븐에 보관하였다. 이는 중간체 M1b(3.26 g)를 백색 고형물로서 수득하였다. 에테르/DCM으로부터 재결정화된 중간체 M1b의 소분자 X-선은 이러한 이성질체를 (3S,5R)-1-벤질-5-메틸피페리딘-3-올로서 배정하였다. 따라서 중간체 M1a는 (3R,5S)-1-벤질-5-메틸피페리딘-3-올 이성질체로서 배정되었다. SFC [YMC 키랄 ART 아틸로스-C, (4.6 mm X 250 mm, 5 μm), 10:90 MeOH:CO₂(0.2% v/v DEA); 유량 4 mLmin⁻¹]를 사용하여 키랄 순도의 분석을 수행하였다. 중간체 M1a: rt 2.19 min, 다른 이성질체는 비검출됨. 중간체 M1b: rt 3.00 min, ee = 99 %.

[1186] **중간체 M2a: (3R,5S)-5-메틸피페리딘-3-올**



[1187]

[1188] 아르곤 하에서 에탄올(120 mL) 중 (3R,5S)-1-벤질-5-메틸피페리딘-3-올(중간체 M1a, 1.5 g, 0.73 mmol)의 용액에 Pd/C(10 wt%; 778 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 배기하고, 수소를 2회 다시 충전시킨 후, 수소 풍선 하에서 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트(용리액 메탄올)를 통해 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물(814 mg, 97%)을 백색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 11.8, 10.5 Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 0.96 (td, J = 12.1, 11.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H); LCMS (방법 T4) RT 0.14 min; m/z 116.1216 [M+H]⁺.

[1189]

[1190] **생물학적 검정**

[1191] **HTRF 검정**

[1192] 검정 완충액(25 mM Hepes pH8, 100 mM NaCl, 0.05% Tween20, 0.5 mM TCEP, 0.05% 우 혈청 알부민) 중에 1 nM Trx-6xHis-BCL6(인-하우스 제조, 아미노산 서열 5 내지 129를 포괄하는 인간 BCL6 BTB 도메인), 300 nM의 BCOR-AF633 펩타이드 (RSEIISTAPSSWVPGP-Cys-AlexaFluor 633-아미드, Cambridge Research Biochemical) 및 0.5 nM 항-6xHis-터뷰 크립테이트(CisBio Bioassays, 프랑스)를 함유하는 384-웰 블랙 Proxiplate(Perkin Elmer)에서 검정을 수행하였다. DMSO 중의 시험 화합물 또는 DMSO 단독을 ECHO550 어코스틱 디스펜서(acoustic dispenser)(Labcyte Inc)를 사용하여 웰에 첨가하여 0.7% v/v DMSO 최종의 적합한 시험 농도를 제공하였다. 실온에서 2시간 인큐베이션 후, 플레이트를 337 nm 레이저 여기 필터, 620 nm에서의 제1 방출 필터 및 665 nm에서의 제2 방출 필터가 장착된 Pherastar FSX(BMG Labtech) 플레이트 리더에서 판독하였다. FRET 비를 적합한 높은(모든 시약이 있는 DMSO) 및 낮은(BCL6이 없는 DMSO) 대조군에 정규화시킴으로써 각각의 농도에서의 저해 %를 계산하였다. 정규화된 데이터를 s자형 4-파라미터 로지스틱 맞춤식에 피팅시킴으로써 GraphPad Prism 6.0 또는 Dotmatics(Bishops Stortford, UK) 소프트웨어를 사용하여 화합물 IC₅₀을 결정하였다.

[1193] 이러한 검정 결과는 위의 표 1에 나타나 있다.

[1194] **중규모 디스커버리(MSD) 분해 검정**

[1195] MSD 검정은 화합물의 스크리닝으로 OCI-Ly1 세포에서 내인성 BCL6의 분해를 결정하기 위해 개발되었다. 간략히, 총 1332.5 nL/웰 내 DMSO 중 시험 화합물 또는 DMSO 단독을 Echo® 550 어코스틱 디스펜서(Labcyte Inc)를 사용하여 96-웰 Nunc™ Edge 2 플레이트(ThermoFisher Scientific, 267544)에 분배하여 0.67% v/v DMSO 최종의 적절한 시험 농도를 제공하였다. 10% 열-비활성화된 소 태아 혈청(Sera Plus, PAN Biotech, P30-3702)이 보충된 Iscove의 변형된 둘베코 배지(IMDM, ThermoFisher Scientific, 12440053)에 계대된 OCI-Ly1을 200 μL 배지/웰 내 2.5 X 10⁵ 개 세포/mL의 밀도로 화합물/DMSO에 첨가하였다. 37℃ + 5% CO₂에서의 2시간 인큐베이션 후, 플레이트를 300 x g에서 5분 동안 원심분리하였다. 모든 세척 및 흡인 단계를 위해 BioTek 405TS 플레이트 세척기를 사용하여 배지를 제거하고, 세포를 PBS로 세척하고, 이전과 같이 원심분리하고, PBS를 제거하였다. 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100(v/v), 1 mM PMSF, 1 mM 활성화된 소듐 바나테이트, 1 mM EDTA, 포스파타제 저해제 2 및 3(1:50 희석) 및 프로테아제 저해제 카테일(1:100 희석)을 함유하는 pH 7.4에서의 50 μL 빙냉 용해 완충액에 세포를 용해시켰다. 플레이트를 잠시 진탕시키고, 얼음 위에서 5분 내지 10분 동안 인큐베이션한 후, -20℃에서 밤새 동결하거나 검정을 계속하였다. PBS(R & D Systems, AF5046) 중 1 μg/mL의 항-인

간 BCL6 염소 항체로 밤새 코팅된 96-웰 MSD 표준 결합 플레이트(MSD, L15XA-3)를 TBS 중 3% BSA + 0.1% Tween-20에서 1시간 동안 진탕시키면서 차단하였다. 웰을 완전히 비운 후, 세포 플레이트로부터 40 μ L/웰의 용해물을 옮겼다. MSD 플레이트를 RT에서 1시간 동안 진탕하면서 인큐베이팅한 후, TBS + 0.1% Tween-20으로 3 회 세척하였다. 항체를 TBS + 0.1% Tween-20 + 1% BSA에서 제조하였다. 항-인간 BCL6 토끼 항체(Cell Signaling Technology, 14895S)를 25 μ L/웰에서 1:100 희석으로 첨가하였다. 플레이트를 이전과 같이 인큐베이팅하고 세척하였다. 25 μ L/웰에서 1:1000 희석의 MSD 세포-태그 항-토끼 검출 항체(MSD, R32AB-1)를 첨가하였다. 플레이트를 이전과 같이 인큐베이팅하고, 세척하고, 150 μ L/웰의 물로 1:1 희석된 MSD Gold 판독 완충제(MSD R92TG)를 첨가하였다. 플레이트를 MSD Quickplex 판독기에서 10분 이내에 판독하였다. 2 μ M 대조군에서 적절한 고(DMSO) 및 저((5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온)에 전기화학발광 신호를 정규화함으로써 각 농도에서의 저해 %를 계산하였다. 정규화된 데이터를 s자형 4-파라미터 로지스틱 맞춤식에 피팅시킴으로써 GraphPad Prism 6.0 또는 Dotmatics(Bishops Stortford, UK) 소프트웨어를 사용하여 DC50 값(내인성 BCL6 단백질의 50%가 분해되는 화합물 농도)을 결정하였다.

[1196] 이 검정을 사용하여 얻은 결과는 위의 표 2에 제시되어 있다.

[1197] **마우스 비장세포 유세포 분석 면역학 실험**

[1198] 수컷 C57BL/6 마우스를 CFA(100 μ L의 4 mg/ml CFA)로 양쪽 옆구리에 피하로 면역화시켰다. 8일차에 동물을 종료시키고, 비장을 수거하고, 단일 세포 현탁액으로 처리하였다.

[1199] 비장세포를 완전 배지(RPMI 1640 + 10% 송아지 태아 혈청, 4 mM L-글루타민, 100 U/ml 내지 100 μ g/ml) 페니실린/스트렙토마이신 및 50 μ M B-머캅토에탄올 (Gibco)로 보충됨)에 재현탁시켰다. 세포를 가습된 CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 2 μ g/ml의 α CD40(ThermoFisher) + 0.002 μ g/ml의 IL-4(Bio-technique)로 48시간 동안 활성화시켰다. 실시예 4b를 8-점 용량 적정에서 활성화와 동시에 첨가하였다. 배양 기간 후, 세포를 수집하고, PBS(Gibco)로 세척하고, LUNATM Counter(Logos Biosystems)를 사용하여 선택된 웰을 계수하였다.

[1200] 수거한 세포를 PBS(Gibco)로 세척하고, InvitrogenTM eBioscienceTM Fixable Viability Dye eFluor 780(Fisher scientific)으로 염색하고, 이어서 FcR을 차단하고(Miltenyi Biotec), 표면 수용체 항체로 염색하였다(아래 표 3 참조). 이어서, 세포를 유세포 분석 완충제(1% BSA 및 0.05% 아자이드가 보충된 PBS)로 세척하고, 2차 스트렙타비딘을 첨가하였다. 이어서, 세포를 제조업체의 지침에 따라 전사 인자 염색 완충제(Fisher scientific)로 세척하고, 고정시키고, 투과시켰다. 이어서, 세포내 항체를 샘플에 첨가하였다. 최종 세척 후, 세포를 1% PFA에 고정시키고, BD LSR FortessaTM (BD Bioscience)에서 획득하였다. FlowJo 소프트웨어 v10을 사용하여 모든 분석을 수행하였다.

[1201] **[표 3]**

[1202] 표면 수용체 항체 염색제

항체	형광색소	클론	공급업체
CD19	BV785	1D3	BD
CD4	BUV395	GK1.5	BD
Bcl6	PEdazzle	K112-91	BD
Blimp-1	AF647	5 e 7	BD
CD20	Percpcy5.5	SA275A11	Biolegend
CD95	BV605	SA367H8	Biolegend
GL7	Biotin	GL7	Biolegend

[1203]

[1204] Bcl6의 분해 또는 저해가 면역계의 일차 세포를 조절하여 이들의 자가항체 생성 잠재력의 감소를 야기할 수 있다는 가설을 시험하기 위해, 위의 실험을 수행하였다. 마우스를 면역화시켜 배 중심(GC) B 세포의 생성을 유도하였다. 이어서, 비장을 Bcl6 저해제(실시예 4b)의 존재 또는 부재 하에서 48시간 동안 배양하고, 비-GC B 세포 또는 GC B 세포를 유세포 분석을 이용하여 확인하였다(도 1).

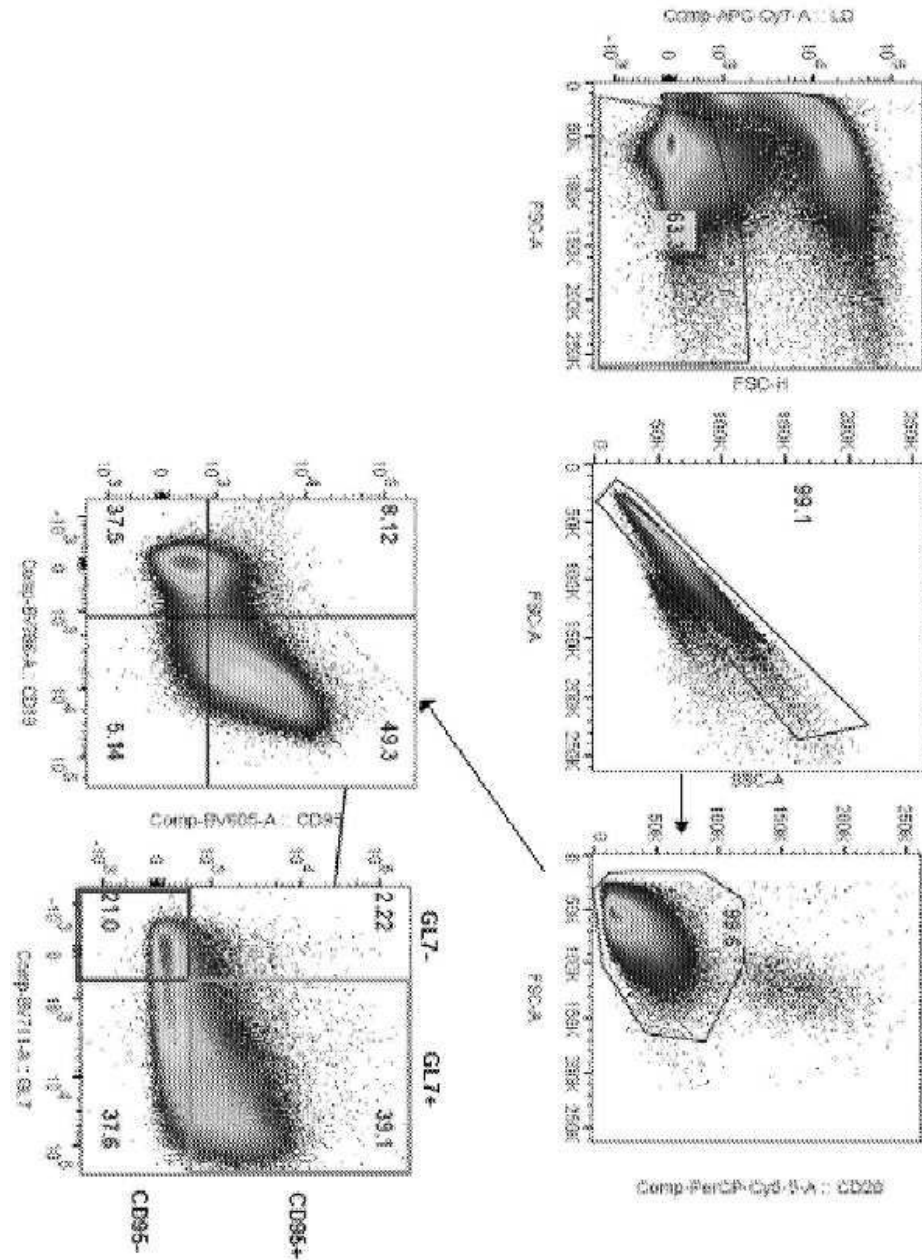
[1205] 예상한 바와 같이, Bcl6 저해제의 첨가는 비-GC B 세포에서 BCL6 발현의 감소를 초래하지 않은 반면(도 2), GC

B 세포에 의한 Blimp 발현의 증가를 초래하였다(도 3). Blimp는 B 세포 대사 및 GC B 세포 형성의 억제에 관여한다. 이는 B 세포에 의한 항체 클래스 전환 및 항원 제시를 차단한다.

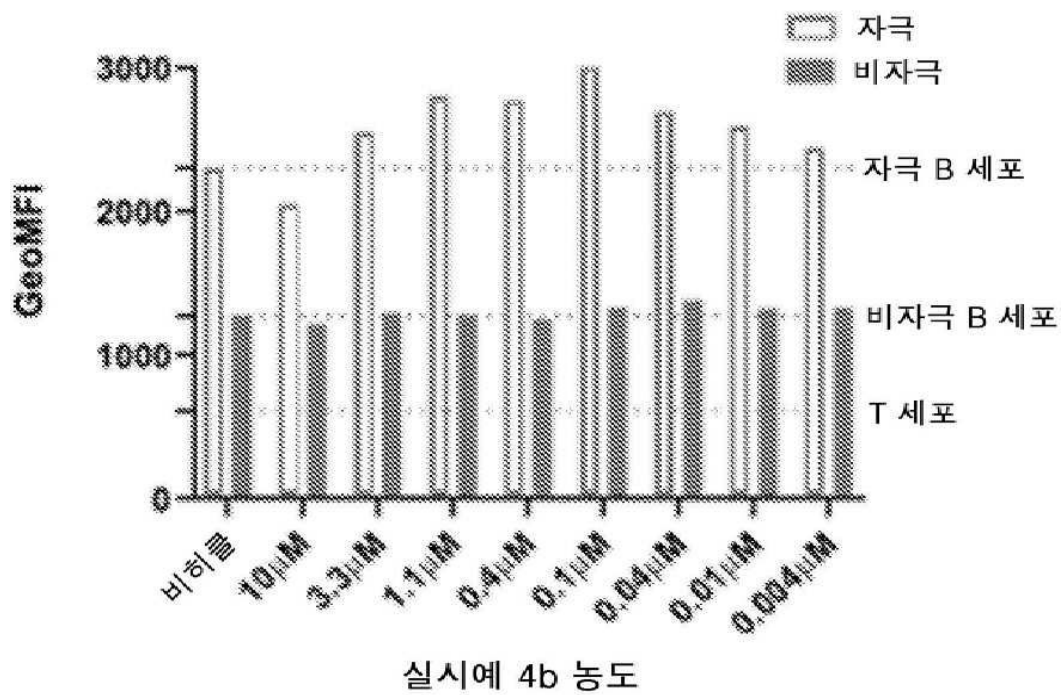
[1206] 비장 세포 배양물에 Bcl6 저해제를 첨가하면 계통 마커 GL7 및 CD95의 발현에 의해 결정된 바와 같이 GC B 세포 수가 감소되었다(도 4).

도면

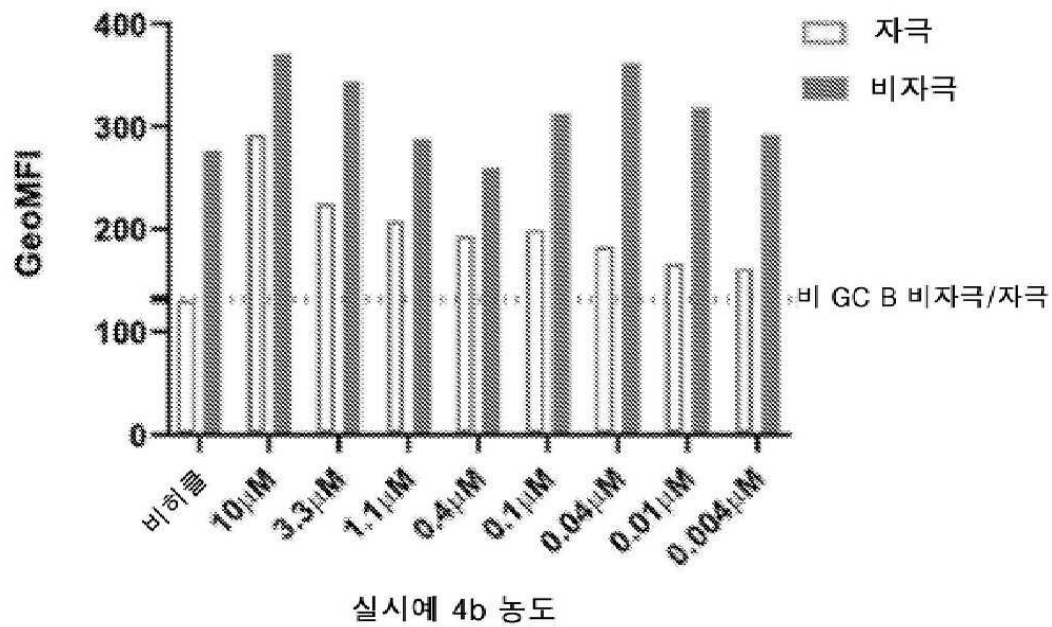
도면1



도면2



도면3



도면4

