

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0029239  
(43) 공개일자 2025년03월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 513/18 (2006.01) A61K 31/504 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 513/18 (2013.01)  
A61K 31/504 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7003428
- (22) 출원일자(국제) 2023년07월03일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년02월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/068154
- (87) 국제공개번호 WO 2024/008610  
국제공개일자 2024년01월11일
- (30) 우선권주장  
PCT/CN2022/103694 2022년07월04일 중국(CN)  
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자  
천 지안구오  
중국 상하이 201203 상하이 차이룬 로드 라인 720  
빌딩 넘버 5 로슈 알앤디 센터 (차이나) 리미티드  
리우 하이시아  
중국 상하이 201203 상하이 차이룬 로드 라인 720  
빌딩 넘버 5 로슈 알앤디 센터 (차이나) 리미티드  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 KRAS의 거대고리 억제제

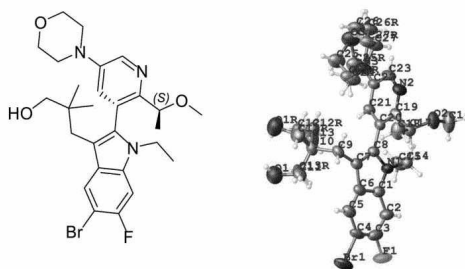
## (57) 요약

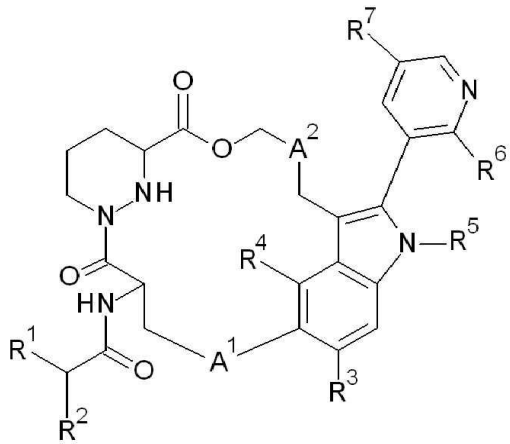
본 발명은 화학식 (I)의 화합물로서,

(뒷면에 계속)

## 대표도

사예 37651





(I),

이때 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup> 및 A<sup>2</sup>는 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 그리고 화합물을 포함하는 조성물 및 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

선 홍

중국 상하이 201203 상하이 차이룬 로드 레인 720  
빌딩 넘버 5 로슈 알앤디 센터 (차이나) 리미티드

장 웨이싱

중국 상하이 201203 상하이 차이룬 로드 레인 720  
빌딩 넘버 5 로슈 알앤디 센터 (차이나) 리미티드

주 웨이

중국 상하이 201203 상하이 차이룬 로드 레인 720  
빌딩 넘버 5 로슈 알앤디 센터 (차이나) 리미티드

(30) 우선권주장

PCT/CN2022/124638 2022년10월11일 중국(CN)

PCT/CN2023/070765 2023년01월05일 중국(CN)

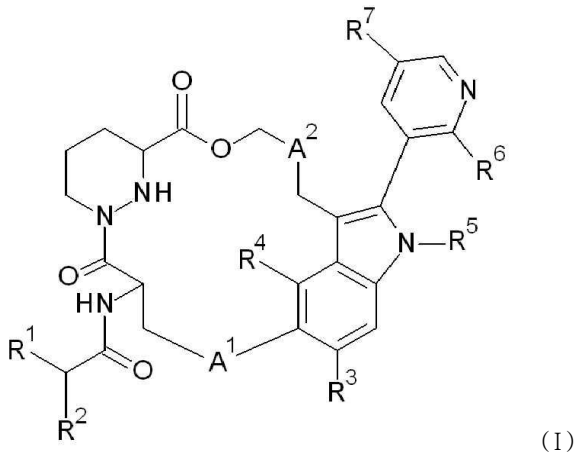
PCT/CN2023/087633 2023년04월11일 중국(CN)

## 명세서

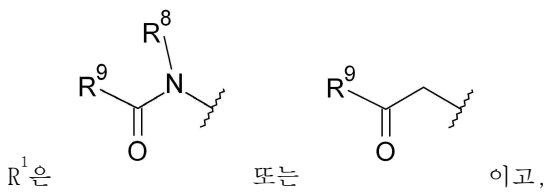
### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,



이때  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고,

$R^9$ 는  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 또는 페닐이고, 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 및 페닐은 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐, (할로 $C_{3-6}$ 알킬피리미디닐) $C_{2-6}$ 알킬닐 또는 피리미디닐 $C_{2-6}$ 알킬닐로 치환되고;

$R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^3$ 은 H 또는 할로겐이고;

$R^4$ 는 H 또는 할로겐이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^6$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^7$ 은 모르폴리닐, (할로 $C_{1-6}$ 알킬)피페라지닐 또는  $C_{1-6}$ 알킬피페라지닐이고;

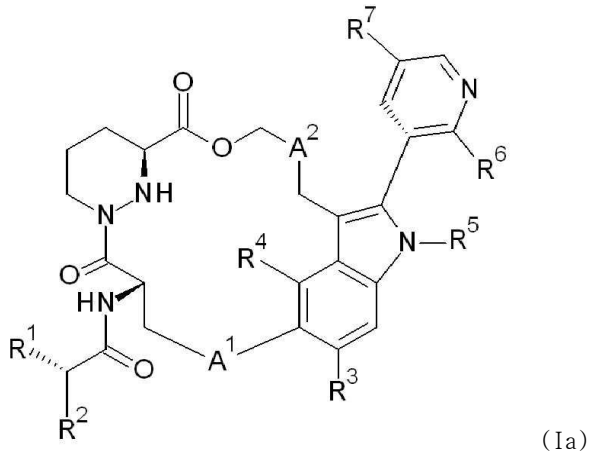
$A^1$ 은 티아졸릴렌이고;

$A^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬렌이고;

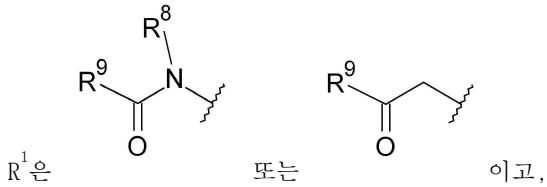
단,  $R^3$  및  $R^4$ 는 동시에 H가 아니다.

## 청구항 2

하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,



이때  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고,

$R^9$ 은  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 또는 페닐이고, 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 및 페닐은 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐, (할로 $C_{3-6}$ 알킬피리미디닐) $C_{2-6}$ 알킬닐 또는 피리미디닐 $C_{2-6}$ 알킬닐로 치환되고;

$R^2$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^3$ 은 H 또는 할로젠이고;

$R^4$ 은 H 또는 할로젠이고;

$R^5$ 은  $C_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^6$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^7$ 은 모르폴리닐, (할로 $C_{1-6}$ 알킬)피페라지닐 또는  $C_{1-6}$ 알킬피페라지닐이고;

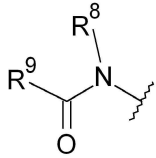
$A^1$ 은 티아졸릴렌이고;

$A^2$ 은  $C_{1-6}$ 알킬렌이고;

단,  $R^3$  및  $R^4$ 는 동시에 H가 아니다.

## 청구항 3

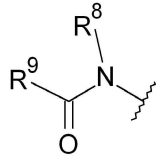
제1항 또는 제2항에 있어서,



$R^1$ 은 이고, 이때  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^9$ 는 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬인, 화합물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,



$R^1$ 은 이고, 이때  $R^8$ 은 메틸이고,  $R^9$ 는 3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐로 치환된 시클로부틸인, 화합물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^9$ 는 3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부틸인, 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 이소프로필인, 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 은 할로젠인, 화합물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 은 플루오로인, 화합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^4$ 는 H 또는 플루오로인, 화합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^4$ 는 H인, 화합물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^5$ 는 에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸인, 화합물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^6$ 은 1-메톡시에틸인, 화합물.

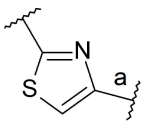
#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^7$ 은 모르폴리닐, 4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일 또는 4-메틸피페라진-1-일인, 화합물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

$A^1$ 은  이고, 이때 결합 “a”는 인돌 고리에 연결되는, 화합물.

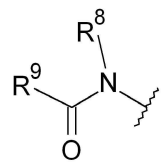
#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

$A^2$ 는 디메틸메틸렌인, 화합물.

#### 청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서,

$R^1$ 은  이고, 이때  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고,  $R^9$ 는 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬이고;

$R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

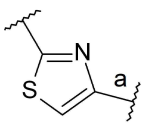
$R^3$ 은 할로젠이고;

$R^4$ 는 H이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^6$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^7$ 은 모르폴리닐, (할로 $C_{1-6}$ 알킬)피페라지닐 또는  $C_{1-6}$ 알킬피페라지닐이고;

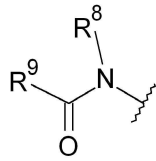
$A^1$ 은  이고, 이때 결합 “a”는 인돌 고리에 연결되고;

$A^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬렌인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 17

제16항에 있어서,



$R^1$ 은 이고, 이때  $R^8$ 은 메틸이고,  $R^9$ 는 3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부틸이고;

$R^2$ 는 이소프로필이고;

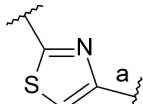
$R^3$ 은 플루오로이고;

$R^4$ 는 H이고;

$R^5$ 는 에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고;

$R^6$ 은 (1S)-1-메톡시에틸이고;

$R^7$ 은 모르폴리닐, 4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이고;



$A^1$ 은 이고, 이때 결합 “a”는 인돌 고리에 연결되고;

$A^2$ 는 디메틸메틸렌인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 18

*trans-N*-[(1S)-1-[[[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

*N*-[(1S)-1-[[[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;

*cis-N*-[(1S)-1-[[[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

*N*-[(1S)-1-[[[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤즈아미드;

*cis-N*-[(1S)-1-[[[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-

17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르복사미드;

*cis-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

*cis-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

*cis-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

*trans-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복사미드;

*cis-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복사미드;

*cis-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

*cis-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-25-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

*cis-N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드;

*N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;

*N*[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-



(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;

*cis-N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드;

*N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;

(2*S*)-*N*[(7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]-2-이소프로필-4-옥소-4-[3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-일]부탄아미드;

*N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;

*cis-N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드; 및

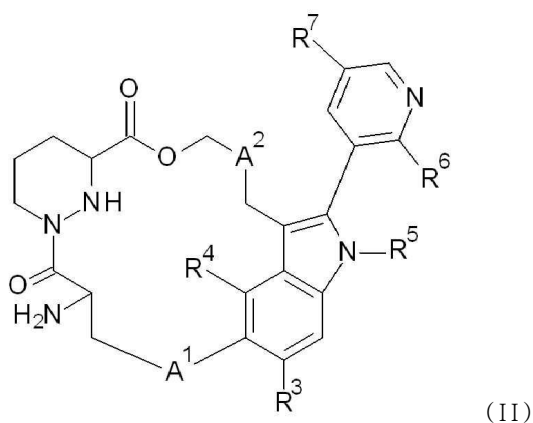
*cis-N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드

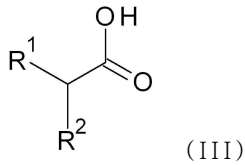
로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,

a) 하기 화학식 (II)의 화합물과 하기 화학식 (III)의 산을 커플링 시약 및 염기의 존재하에 커플링 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고, 이때 상기 커플링 시약은 T<sub>3</sub>P, HATU, PyBOP 또는 EDCI/HOBt 이고, 상기 염기는 TEA, DIEPA 또는 DMAP인, 제조 방법:





상기 식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $A^1$  및  $A^2$ 는 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에서와 같이 정의된다.

#### 청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

#### 청구항 22

KRAS G12C 단백질-관련 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 23

KRAS G12C, G12D 및 G12V 단백질-관련 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 24

하류 효과기와의 RAS 상호작용을 억제하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도로서,

상기 하류 효과기는 RAF 및 PI3K인, 용도.

#### 청구항 25

증식하는 종양원성 MAPK 및 PI3K 신호전달을 억제하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 26

KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도로서,

상기 암은 췌장암, 결장직장암, 폐암, 식도암, 담낭암, 흑색종 난소암 및 자궁내막암으로부터 선택되는, 용도.

#### 청구항 27

KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도로서,

상기 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비소세포 폐암으로부터 선택되는, 용도.

#### 청구항 28

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

상기 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비소세포 폐암으로부터 선택되는, 용도.

#### 청구항 29

KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도로서,

상기 암은, G12C인 제1 돌연변이, 및 V8A, V9Y, S17E, T58I, A59T, S65W, R68S, D69P, M72I, D92R, H95N, Y96D, Q99F, Q99W, Y96H 및 F156L로부터 선택되는 위치에서의 제2 돌연변이를 포함하는, 용도.

### 청구항 30

KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도로서,

상기 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비소세포 폐암으로부터 선택되는, 용도.

### 청구항 31

KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도로서,

상기 암은, G12C인 제1 돌연변이, 및 V8A, V9Y, S17E, T58I, A59T, S65W, R68S, D69P, M72I, D92R, H95N, Y96D, Q99F, Q99W, Y96H 및 F156L로부터 선택되는 위치에서의 제2 돌연변이를 포함하는, 용도.

### 청구항 32

KRAS 돌연변이 유발성 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

상기 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비소세포 폐암으로부터 선택되고,

상기 방법은 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 33

KRAS 돌연변이 유발성 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

상기 암은, G12C인 제1 돌연변이, 및 V8A, V9Y, S17E, T58I, A59T, S65W, R68S, D69P, M72I, D92R, H95N, Y96D, Q99F, Q99W, Y96H 및 F156L로부터 선택되는 위치에서의 제2 돌연변이를 포함하는, 방법.

### 청구항 34

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

제19항에 따른 제조 방법에 따라 제조되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 35

전술한 바와 같은 발명.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

본 발명은 포유동물에서 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 암 치료에 유용한 KRAS G12C의 억제에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002]

RAS는 가장 잘 알려진 원종양 유전자 중 하나이다. 인간 암의 약 30%는 3개의 가장 주목할만한 구성원인 KRAS, HRAS 및 NRAS에 돌연변이를 함유하고 있어, 가장 널리 퍼진 종양원성 동인이다. KRAS 돌연변이는 일반적으로 특히 결장직장암, 췌장암, 폐암에서 불량한 예후와 관련이 있다. 가장 빈번하게 돌연변이되는 RAS 동형으로서, KRAS는 지난 몇 년 동안 집중적으로 연구되었다. 가장 일반적으로 발생하는 KRAS 대립유전자(G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, G12S, Q61H 등을 포함함) 중에서, G12C, G12D, G12V는 결장직장암(CRC), 췌장관 선암종(PDAC), 폐 선암종(LUAD)에 걸친 모든 K-RAS-유도된 암의 절반 초과를 나타낸다. 참고로, KRAS 야생형 증폭은

또한 모든 KRAS-변형 암(난소, 식도위, 자궁)의 약 7%에서 발견되며, 이는 상위 변형 중에서 순위를 차지한다.

[0003] 모든 RAS 단백질은 GTP를 GDP로 가수분해하는 작은 GTPase의 단백질 계열에 속한다. KRAS는 효과기 결합 돌출부에 이어서 다른 자리 입체성(allosteric) 돌출부, 및 막 앵커링(anchoring)을 담당하는 카르복시-말단 영역으로 구조적으로 나뉘어진다. 효과기 돌출부는 P-루프, 스위치 I, 및 스위치 II 영역을 포함한다. 스위치 I/II 루프는 미토겐-활성화 단백질 키나아제(MAPK) 경로에서 RAF 또는 포스포티딘이노시톨 3-키나아제(PI3K)/단백질 키나아제 B(AKT) 경로에서 PI3K를 포함하는 효과기 단백질과의 단백질-단백질 상호작용을 매개하는 것을 통해 KRAS 하류 신호전달에서 중요한 역할을 한다.

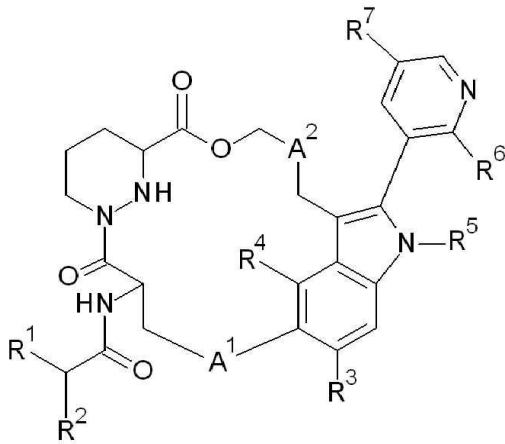
[0004] KRAS 단백질은 각각 GTP 및 GDP에 대한 결합을 통해 비활성 상태에서 활성 형태로 전환된다. 생리학적 조건하에서, 이러한 두 상태 사이의 전이는 GTP에 대한 GDP의 교환을 촉매하고, 고유 GTPase 활성을 강화하거나 RAS-매개 GTP 가수분해를 촉진하는 것을 포함하는 GTPase-활성화 단백질(GAP) 또는 손 오브 세븐리스 상동체 1(Son Of Sevenless Homolog 1, SOS1)과 같은 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자(GEF)에 의해 조절된다. 세포외 자극에 반응하여, 비활성 RAS-GDP는 RAF RAS 결합 도메인(RAF<sup>RBD</sup>)에 직접 결합하는 활성 RAS-GTP로 전환되어 세포질에서 막으로 RAF 키나아제 계열을 모집하고, 여기서 이들이 이량체화되고 활성이 된다. 활성화된 RAF는 이후 이의 하류 미토겐 활성화 단백질 키나아제(Mitogen-activated protein kinase; MEK)와 세포외 신호조절 키나아제(extracellular signal-regulated kinase; ERK)에 일련의 인산화 반응을 수행하고, 성장 신호를 전파한다. 단백질 키나아제의 RAF 계열(3개의 공지된 동형인 ARAF, BRAF, CRAF/RAF1) 중에서, BRAF는 가장 빈번하게 돌연변이되고, MEK의 가장 강력한 활성화제로 남아있다. 개별적인 RAS 및 RAF 계열 구성원이 뚜렷한 결합 선호도를 나타냈음에도 불구하고, 모든 RAF는 KRAS 억제(예를 들어, 본원의 KRAS-BRAF<sup>RBD</sup>)를 특성화하는데 빈번하게 사용되는데, MAPK 신호전달의 전방 전달을 위한 보존된 RBD를 보유한다. KRAS의 경우, 위치 12, 13, 61 및 146에서의 돌연변이는 뉴클레오티드 가수분해를 손상시키거나 뉴클레오티드 교환을 활성화시켜 활성 KRAS 형태의 이동을 유도하여, 종양형성을 발생시키는 MAPK 경로의 과활성화를 유도한다.

[0005] 암 악성종양에 대한 이의 중요성이 일반적으로 인정됨에도 불구하고, 과거 지속적인 노력은 최근까지 KRAS 돌연변이 암에 대한 승인된 요법을 개발하는 데 실패했으며, 제1 선택적 약물 AMG510은 KRAS G12C 유방성 비-소세포 폐암(NSCLC)에서 2차 치료로 빠른 승인을 받았다. 그럼에도 불구하고, KRAS G12C 억제제에 대한 임상적 후천적 내성은 치료 약 6개월 후 질병이 진행됨에 따라 엄격하게 나타난다. 모든 돌연변이는 RAS-MAPK 신호전달을 재활성화하기 위해 수렴하며, 종양원성 핫스팟(예를 들어, G12/G13/Q61)에서 및 스위치 II 포켓(예를 들어, H95, R68, 및 Y96) 내에서 2차 RAS 돌연변이체가 관찰되었고; 또한, 모든 KRAS-돌연변이된 또는 야생형 증폭된 유도된 암의 85% 초과는 여전히 신규한 작용제가 결여되어 있다. 종합하면, 무수한 탈출 메커니즘과 다양한 종양원성 대립유전자 모두 추가 KRAS 요법에 대한 긴급한 의학적 필요성을 강조한다. 이와 같이, 본 발명자들은 KRAS 돌연변이 유도성 암의 치료를 위해 KRAS 대립유전자를 표적화하고 억제하는 경구 화합물을 발명하였다.

[0006] KRAS G12C 돌연변이의 'GDP 결합 오프' 형태(RASOFF)를 표적으로 하는 소토로시브(Sotorosib), 아다그라시브(Adagrasib)와 같은 1세대 KRAS G12C 억제제는 유망한 효능을 입증하였다. 이 치료는 활성화 KRAS 돌연변이를 가진 많은 환자에게 혜택을 주었지만, 초기에 혜택을 받은 거의 모든 환자는 결국 다양한 메커니즘을 통해 내성을 획득하게 된다. KRAS G12C 제2 돌연변이의 증가 사례는 환자의 샘플, 예컨대 Y96D, R68S, H95D, H95Q, H95R, V8L(Tanaka et al., Cancer Discovery (2021), Awad et al., NEJM (2021), Ho et al., EJC (2021), Zhao et al., Nature (2021), Tsai et al., JCI (2022))로부터, 또는 포화 돌연변이유발(Siyu et al, PNAS (2022)) 및 ENU 돌연변이유발(Takamasa et al, J Thorac Oncol (2021))로부터 발견되었고, 이는 KRAS(OFF) G12C 억제제에 대한 내성을 입증하였다. 따라서, RAS(OFF) 억제제에 대한 내성을 부여하는 RAS에서의 하나 이상의 돌연변이의 획득을 방지해야 할 미충족된 필요성이 존재한다.

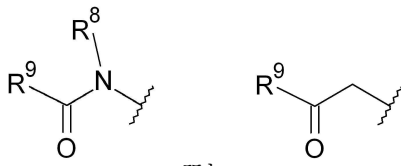
## 발명의 내용

[0007] 본 발명은 화학식 (I)의 신규 화합물로서,



(I),

여기서



$R^1$ 은 또는 이고,

여기서  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^9$ 는  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 또는 페닐이고, 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 및 페닐은 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐, (할로 $C_{3-6}$ 알킬피리미디닐) $C_{2-6}$ 알킬닐 또는 피리미디닐 $C_{2-6}$ 알킬닐로 치환되고;

$R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^3$ 은 H 또는 할로젠이고;

$R^4$ 는 H 또는 할로젠이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^6$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^7$ 은 모르폴리닐, (할로 $C_{1-6}$ 알킬)피페라지닐 또는  $C_{1-6}$ 알킬피페라지닐이고;

$A^1$ 은 티아졸릴렌이고;

$A^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬렌이고;

단,  $R^3$  및  $R^4$ 는 동시에 H가 아닌, 화합물

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물에 기초한 약제의 제조 및 이의 생산뿐만 아니라 KRAS의 억제제로서의 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 참조 화합물과 비교하여 GSH 독성 문제를 다루었다. 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물은 G12C, G12D 및 G12V에 대해 양호한 KRAS 억제를 나타낸다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 우수한 암세포 억제 및 인간 간세포 안정성을 나타내었다. 또한, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물은 또한 양호하거나 개선된 세

포독성, 용해도 및 단일 용량 약동학(SDPK) 프로파일을 나타낸다. 또한, 본 발명의 화합물은 본 출원에서 언급된 바와 같이 제2 돌연변이에 대해 양호한 효능을 입증하였다.

### 도면의 간단한 설명

도 1. 화합물 G5의 X-선 결정학적 분석.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 정의

용어 "C<sub>1-6</sub>알킬"은 1 내지 6개, 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화, 선형 또는 분지형 사슬 알킬기, 예를 들어, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸 등을 의미한다. 특정 "C<sub>1-6</sub>알킬"기는 메틸, 에틸 및 *n*-프로필이다.

용어 "C<sub>1-6</sub>알콕시"는 C<sub>1-6</sub>알킬-O-를 의미한다.

용어 "C<sub>1-6</sub>알킬렌"은 1 내지 6개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소기 또는 3 내지 6개 탄소 원자의 2가 분지형 포화 2가 탄화수소기를 의미한다. C<sub>1-6</sub>알킬렌기의 예에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 2-에틸부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌이 포함된다.

용어 "할로젠" 및 "할로"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.

용어 "C<sub>2-6</sub>알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 2 내지 6개 탄소 원자의 1가 선형 또는 분지형 탄화수소기를 의미한다. 특정 구현예들에서, 알키닐은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 2 내지 4개 탄소 원자를 갖는다. C<sub>2-6</sub>알키닐의 예는 에티닐(-C≡CH), 프로프-1-이닐(-C≡CCH<sub>3</sub>), 프로프-2-이닐(프로파길, -CH<sub>2</sub>C≡CH), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐 및 부트-3-이닐을 포함한다.

용어 "할로젠" 및 "할로"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.

용어 "C<sub>3-6</sub>알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 3 내지 6개 탄소 원자의 1가 선형 또는 분지형 탄화수소기를 의미한다. 특정 구현예들에서, 알키닐은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 3 내지 4개 탄소 원자를 갖는다. C<sub>3-6</sub>알키닐의 예는 프로프-1-이닐(-C≡CCH<sub>3</sub>), 프로프-2-이닐(프로파길, -CH<sub>2</sub>C≡CH), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐 및 부트-3-이닐을 포함한다.

용어 "할로C<sub>1-6</sub>알킬"은 C<sub>1-6</sub>알킬기의 수소 원자 중 하나 이상이 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 특히, 플루오로 원자로 대체된 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타낸다. 할로알킬의 예에는 노노플루오로-, 디플루오로- 또는 트리플루오로-메틸, -에틸 또는 -프로필, 예를 들어, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이 포함된다.

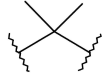
용어 "할로C<sub>3-6</sub>알키닐"은 C<sub>3-6</sub>알키닐기를 나타내고, 여기서 C<sub>3-6</sub>알키닐기의 수소 원자 중 적어도 하나가 동일한 또는 상이한 할로젠 원자로 대체된다. 할로C<sub>3-6</sub>알키닐의 예는 3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐을 포함한다.

용어 "C<sub>3-7</sub>시클로알킬"은 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 1가 포화 단일고리형 또는 이중고리형 탄화수소기를 의미한다. 이중고리형이란 하나 이상의 탄소 원자를 공유하는 2개의 포화 탄소고리로 구성된 것을 의미한다. 단일고리형 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이다. 이중고리형 시클로알킬의 예는 비시클로[1.1.0]부틸, 비시클로[2.2.1]헵타닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐 또는 비시클로[2.2.2]옥타닐이다.

용어 "티아졸릴렌"은 2가 티아졸릴기를 의미한다.

용어 "옥소"는 2가 산소 원자 =O를 나타낸다.

[0039]

용어 “디메틸메틸렌”은  를 의미한다.

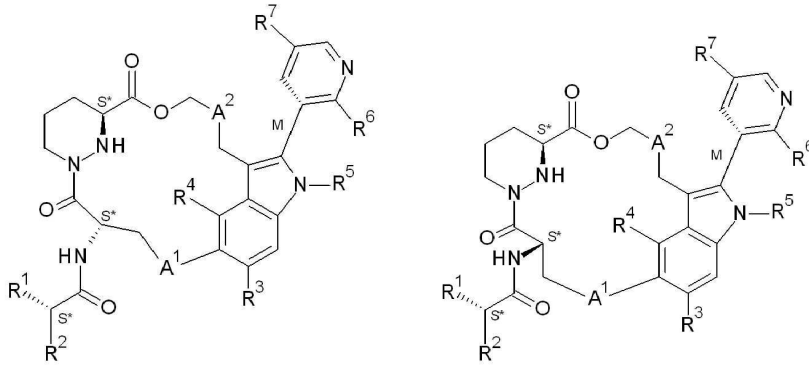
[0040]

용어 “보호기”는, 합성 화학에서 이와 통상적으로 관련된 의미로, 다작용기 화합물에서 반응성 부위를 선택적으로 차단하여 화학 반응이 다른 보호되지 않은 반응성 부위에서 선택적으로 실시될 수 있게 하는 기를 나타낸다. 보호기는 적절한 지점에서 제거될 수 있다. 예시적인 보호기들은 아미노-보호기, 카르복시-보호기 또는 히드록시-보호기이다.

[0041]

당업자는 화학식 (Ia) 및 (Ia')의 화합물의 하기 구조가 키랄 중심에 대해 특히 동일하다는 것을 이해할 것이다:

[0042]



[0043]

(Ia') (Ia)

[0044]

"약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 생물학적으로 또는 그 외 바람직하지 않은 염을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염에는 산 및 염기 부가염이 모두 포함된다.

[0045]

용어 "약학적으로 허용가능한 산 부가염"은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산과 함께, 그리고 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산과 같은 유기산의 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로시클릭, 카르복실 및 설포닉 부류들에서 선택된 유기산으로 형성된 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다.

[0046]

용어 "약학적으로 허용가능한 염기 부가염"은 유기 또는 무기 염기와 함께 형성된 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 허용가능한 무기 염기의 예로는 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염이 포함된다. 약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기에서 유래한 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한 치환 아민, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메타민, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페리딘, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 및 폴리아민 수지를 포함한다.

[0047]

용어 "약학적 활성 대사산물"은 특정 화합물 또는 이의 염의 체내 대사를 통해 생성되는 약리학적 활성 산물을 의미한다. 대부분의 약물은 신체에 유입된 후 물리적 특성과 생물학적 효과를 변화시킬 수 있는 화학 반응들에 대한 기질이다. 일반적으로 본 발명의 화합물의 극성에 영향을 미치는 이러한 대사 전환은 약물이 신체 내로 분포되고 신체에서 배설되는 방식을 변경시킨다. 하지만 어떤 경우에는 치료 효과를 위해 약물의 대사가 필요하다.

[0048]

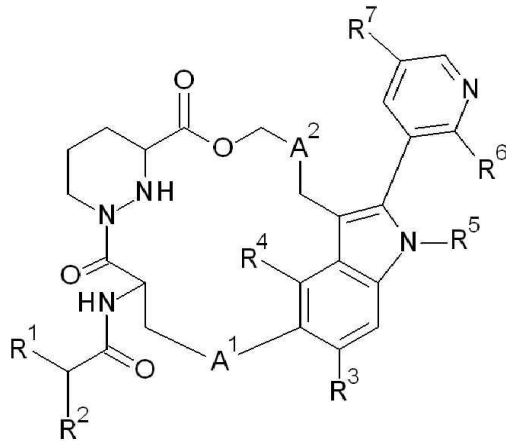
용어 "치료적 유효량"은 대상체에 투여될 때 (i) 특정 질병, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방, (ii) 특정 질병, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 완화, 개선 또는 제거, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질병, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물 또는 분자의 양을 의미한다. 치료적 유효량은 해당 화합물, 치료되는 질환 상태, 치료되는 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강 상태, 투여 경로 및 형태, 담당 의사 또는 수의사의 판단, 및 다른 요인들에 따라 달라질 것이다.

[0049] 용어 "약학적 조성물"은 포유동물, 예를 들어, 이를 필요로 하는 인간에게 투여될, 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 치료적 유효량의 활성 약학 성분을 포함하는 혼합물 또는 용액을 의미한다.

[0050] "약학적으로 허용가능한 부형제", "약학적으로 허용가능한 담체" 및 "치료적 불활성 부형제"라는 용어는 상호교환적으로 이용될 수 있으며 치료 활성이 없고 투여되는 대상체에게 비독성인 약학적 조성물 중 임의의 약학적으로 허용가능한 성분, 예컨대 의약품 제제화에 이용되는 붕해제, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 긴장제, 안정제, 항산화제, 계면활성제, 담체, 희석제 또는 윤활제를 의미한다.

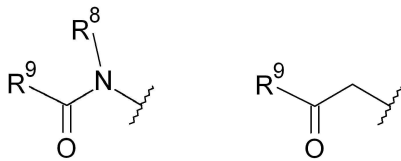
[0051] **KRAS 억제제**

[0052] 본 발명은 (i') 화학식 (I)의 화합물로서,



[0053] (I),

[0054] 여기서



[0055]  $R^1$ 은 또는 이고,

[0056] 여기서  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0057]  $R^9$ 는  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 또는 페닐이고, 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 및 페닐은 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐, (할로 $C_{3-6}$ 알킬피리미디닐) $C_{2-6}$ 알킬닐 또는 피리미디닐 $C_{2-6}$ 알킬닐로 치환되고;

[0058]  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0059]  $R^3$ 은 H 또는 할로젠이고;

[0060]  $R^4$ 는 H 또는 할로젠이고;

[0061]  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0062]  $R^6$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

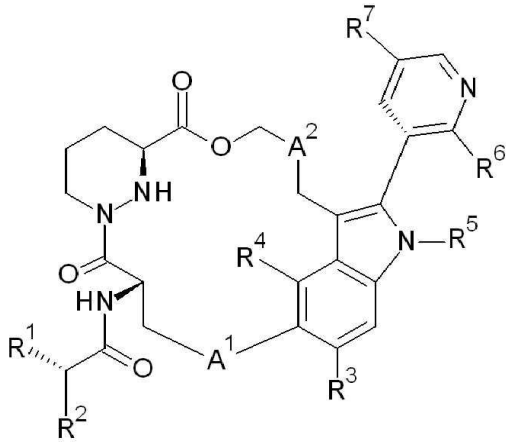
[0063]  $R^7$ 은 모르폴리닐, (할로 $C_{1-6}$ 알킬)피페라지닐 또는  $C_{1-6}$ 알킬피페라지닐이고;

[0064]  $A^1$ 은 티아졸릴렌이고;

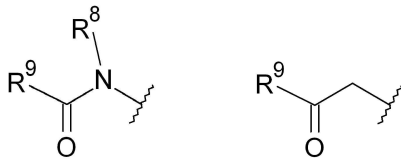
[0065]  $A^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬렌이고;



- [0066] 단,  $R^3$  및  $R^4$ 는 동시에 H가 아닌, 화합물
- [0067] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0068] 본 발명의 다른 구현에는 (ii') 화학식 (Ia)의 화합물로서,



- [0069] (Ia),
- [0070] 여기서



- [0071]  $R^1$ 은 또는 이고,

- [0072] 여기서  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고;

- [0073]  $R^9$ 는  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 또는 페닐이고, 상기  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아제티디닐 및 페닐은 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐, (할로 $C_{3-6}$ 알킬피리미디닐) $C_{2-6}$ 알킬닐 또는 피리미디닐 $C_{2-6}$ 알킬닐로 치환되고;

- [0074]  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

- [0075]  $R^3$ 은 H 또는 할로젠이고;

- [0076]  $R^4$ 는 H 또는 할로젠이고;

- [0077]  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $C_{1-6}$ 알킬이고;

- [0078]  $R^6$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

- [0079]  $R^7$ 은 모르폴리닐, (할로 $C_{1-6}$ 알킬)피페라지닐 또는  $C_{1-6}$ 알킬피페라지닐이고;

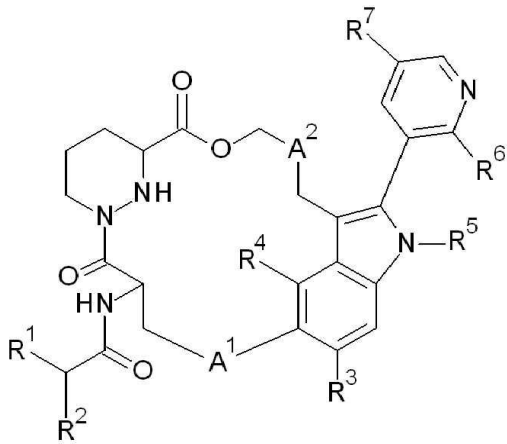
- [0080]  $A^1$ 은 티아졸릴렌이고;

- [0081]  $A^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬렌이고;

- [0082] 단,  $R^3$  및  $R^4$ 는 동시에 H가 아닌, 화합물

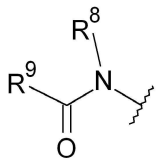
- [0083] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

- [0084] 본 발명은 (i) 화학식 (I)의 화합물로서,



(I),

여기서



R<sup>1</sup>은 이고;

여기서 R<sup>8</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>9</sup>는 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, 아제티디닐 또는 페닐이고, 상기 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, 아제티디닐 및 페닐은 할로C<sub>3-6</sub>알킬닐 또는 피리미디닐C<sub>2-6</sub>알킬닐로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>3</sup>은 H 또는 할로젠이고;

R<sup>4</sup>는 H 또는 할로젠이고;

R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 할로C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>7</sup>은 모르폴리닐, (할로C<sub>1-6</sub>알킬)피페라지닐 또는 C<sub>1-6</sub>알킬피페라지닐이고;

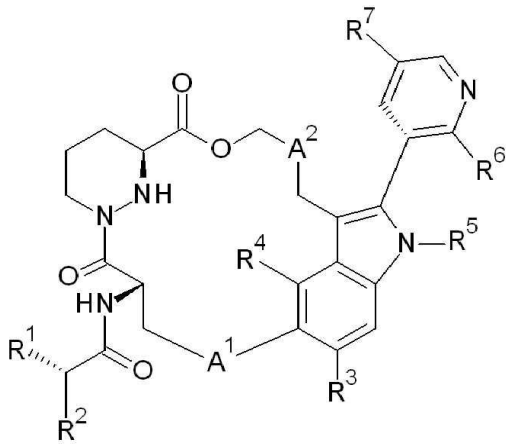
A<sup>1</sup>은 티아졸릴렌이고;

A<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬렌이고;

단, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 동시에 H가 아닌, 화합물

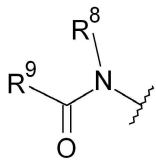
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

본 발명의 다른 구현에는 (ii) 화학식 (Ia)의 화합물로서,



(Ia),

여기서



R<sup>1</sup>은 이고;

여기서 R<sup>8</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>9</sup>는 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, 아제티디닐 또는 페닐이고, 상기 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, 아제티디닐 및 페닐은 할로C<sub>3-6</sub>알킬닐 또는 피리미디닐C<sub>2-6</sub>알킬닐로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>3</sup>은 H 또는 할로겐이고;

R<sup>4</sup>는 H 또는 할로겐이고;

R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 할로C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알킬이고;

R<sup>7</sup>은 모르폴리닐, (할로C<sub>1-6</sub>알킬)피페라지닐 또는 C<sub>1-6</sub>알킬피페라지닐이고;

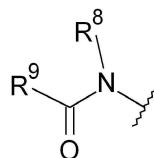
A<sup>1</sup>은 티아졸릴렌이고;

A<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬렌이고;

단, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 동시에 H가 아닌, 화합물

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

본 발명의 추가 구현예는 (iii) (i), (ii), (i') 또는 (ii')에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는

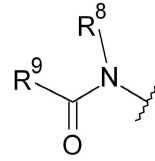


이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>1</sup>은

이고, 여기서 R<sup>8</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬이며; R<sup>9</sup>는 할로C<sub>3-6</sub>

알킬닐로 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬이다.

[0117] 본 발명의 추가 구현예는 (iv) (i) 내지 (iii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의



화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>1</sup>은 이고, 여기서 R<sup>8</sup>은 메틸이며; R<sup>9</sup>은 3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐로 치환된 시클로부틸이다.

[0118] 본 발명의 추가 구현예는 (v) (i) 내지 (iv), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물이고, 여기서 R<sup>9</sup>은 3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부틸이다.

[0119] 본 발명의 추가 구현예는 (vi) (i) 내지 (v), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>2</sup>은 이소프로필이다.

[0120] 본 발명의 추가 구현예는 (vii) (i) 내지 (vi), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>3</sup>은 할로젠이다.

[0121] 본 발명의 추가 구현예는 (viii) (i) 내지 (vii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>3</sup>은 플루오로이다.

[0122] 본 발명의 추가 구현예는 (ix) (i) 내지 (viii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>4</sup>은 H 또는 플루오로이다.

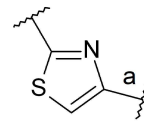
[0123] 본 발명의 추가 구현예는 (x) (i) 내지 (ix), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>4</sup>은 H이다.

[0124] 본 발명의 추가 구현예는 (xi) (i) 내지 (x), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>5</sup>은 에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다.

[0125] 본 발명의 추가 구현예는 (xii) (i) 내지 (xi), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>6</sup>은 1-메톡시에틸이다.

[0126] 본 발명의 추가 구현예는 (xiii) (i) 내지 (xii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R<sup>7</sup>은 모르폴리닐, 4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이다.

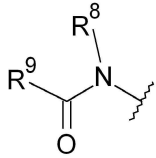
[0127] 본 발명의 추가 구현예는 (xiv) (i) 내지 (xiii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (I



a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 A<sup>1</sup>은 이고, 여기서 결합 “a”는 인돌 고리에 연결된다.

[0128] 본 발명의 추가 구현예는 (xv) (i) 내지 (xiv), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 A<sup>2</sup>은 디메틸메틸렌이다.

[0129] 본 발명의 추가 구현예는 (xvi) (i) 또는 (ii), (i') 또는 (ii')에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물로서, 여기서



[0130]  $R^1$ 은 이고, 여기서  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이고;  $R^9$ 는 할로 $C_{3-6}$ 알킬닐로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬이고;

[0131]  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

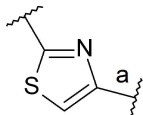
[0132]  $R^3$ 은 할로겐이고;

[0133]  $R^4$ 는 H이고;

[0134]  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0135]  $R^6$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0136]  $R^7$ 은 모르폴리닐, (할로 $C_{1-6}$ 알킬)피페라지닐 또는  $C_{1-6}$ 알킬피페라지닐이고;

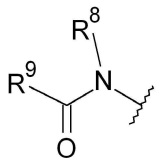


[0137]  $A^1$ 은 이고, 여기서 결합 “a”는 인돌 고리에 연결되고;

[0138]  $A^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬렌인, 화합물

[0139] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0140] 본 발명의 추가 구현에는 (xvii) (xvi)에 따른 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물이고,



[0141]  $R^1$ 은 이고, 여기서  $R^8$ 은 메틸이고;  $R^9$ 는 3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부틸이고;

[0142]  $R^2$ 는 이소프로필이고;

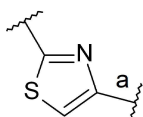
[0143]  $R^3$ 은 플루오로이고;

[0144]  $R^4$ 는 H이고;

[0145]  $R^5$ 는 에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고;

[0146]  $R^6$ 은 (1S)-1-메톡시에틸이고;

[0147]  $R^7$ 은 모르폴리닐, 4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일 또는 4-메틸피페라진-1-일이고;



[0148]  $A^1$ 은 이고, 여기서 결합 “a”는 인돌 고리에 연결되고;

[0149]  $A^2$ 는 디메틸메틸렌인, 화합물

- [0150] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0151] 본 발명의 다른 구현에는 (xviii) 하기 중에서 선택된 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물:
- [0152] *trans-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0153] *N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;
- [0154] *cis-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0155] *N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤즈아미드;
- [0156] *cis-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0157] *cis-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0158] *cis-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0159] *cis-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0160] *trans-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복사미드;
- [0161] *cis-N*-[(1S)-1-[[ (7S, 13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복사미드;

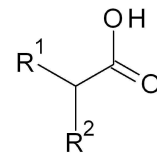
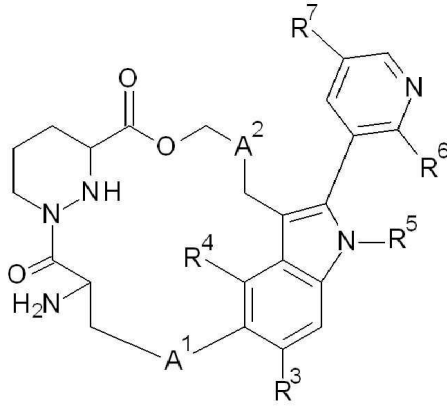
- [0162] *cis-N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0163] *cis-N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-25-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;
- [0164] *cis-N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드;
- [0165] *N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;
- [0166] *N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;
- [0167] *cis-N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드;
- [0168] *N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;
- [0169] (2*S*)-*N*[(7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]-2-이소프로필-4-옥소-4-[3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-일]부탄아미드;
- [0170] *N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;
- [0171] *cis-N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드; 및
- [0172] *cis-N*[(1*S*)-1-[[ (7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드;

$0^{22,26}$ ]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드;

[0173] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0174] 본 발명의 다른 구현에는 (xix) 하기의 단계를 포함하는 (i) 내지 (xviii) 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조 공정으로서:

[0175] a) 화학식 (I)의 화합물을 형성하기 위한 커플링 시약 및 염기의 존재하에 화학식 (II),



[0176] (II)의 화합물과 산 (III), (III) 사이의 커플링 반응;

[0177] 을 포함하고,

[0178] 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $A^1$  및  $A^2$ 는 (i) 내지 (xvii) 중 어느 하나에서와 같이 정의되고; 커플링 시약은  $T_3P$ , HATU, PyBOP 또는 EDCI/HOBt이며; 염기는 TEA, DIEPA 또는 DMAP인, 공정에 관한 것이다.

[0179] 본 발명의 다른 구현에는 (xx) 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0180] 본 발명의 다른 구현에는 (xxi) (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0181] 본 발명의 다른 구현에는 (xxii) KRAS G12C 단백질-관련 질환을 치료하기 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도이다.

[0182] 본 발명의 다른 구현에는 (xxiii) KRAS G12C, G12D 및 G12V 단백질-관련 질환을 치료하기 위한, (i) 내지 (xviii) 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도이다.

[0183] 본 발명의 다른 구현에는 (xxiv) 하류 효과기와의 RAS 상호작용을 억제하기 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도로서, 하류 이펙터는 RAF 및 PI3K인, 용도이다.

[0184] 본 발명의 다른 구현에는 (xxv) 증식하는 종양원성 MAPK 및 PI3K 신호전달을 억제하기 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도이다.

[0185] 본 발명의 다른 구현에는 (xxvi) KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도로서, 암은 췌장암, 결장직장암, 폐암, 식도암, 담낭암, 흑색종 난소암 및 자궁내막암 중에서 선택되는, 용도이다.

[0186] 본 발명의 다른 구현에는 (xxvii) KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도로서, 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비-소세포 폐암 중에서 선택되는, 용도이다.

[0187] 본 발명의 다른 구현에는 (xxviii) KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 용도로서, 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비-소세포 폐암 중에서 선택되는, 용도이다.



- [0188] 본 발명의 다른 구현에는 (xxix) KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도로서, 암은 G12C인 제1 돌연변이, 및 V8A, V9Y, S17E, T58I, A59T, S65W, R68S, D69P, M72I, D92R, H95N, Y96D, Q99F, Q99W, Y96H, 및 F156L 중에서 선택된 위치에서의 제2 돌연변이를 포함하는, 용도이다.
- [0189] 본 발명의 다른 구현에는 (xxx) KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도로서, 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비-소세포 폐암 중에서 선택되는, 용도이다.
- [0190] 본 발명의 다른 구현에는 (xxxi) KRAS 돌연변이 유발성 암의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도로서, 암은 G12C인 제1 돌연변이, 및 V8A, V9Y, S17E, T58I, A59T, S65W, R68S, D69P, M72I, D92R, H95N, Y96D, Q99F, Q99W, Y96H, 및 F156L 중에서 선택된 위치에서의 제2 돌연변이를 포함하는, 용도이다.
- [0191] 본 발명의 다른 구현에는 (xxxii) KRAS 돌연변이 유발성 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 암은 췌장 선암종, 결장직장암 및 비-소세포 폐암 중에서 선택되고,
- [0192] 방법은 (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법이다.
- [0193] 본 발명의 다른 구현에는 (xxxiii) KRAS 돌연변이 유발성 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 암은 G12C인 제1 돌연변이, 및 V8A, V9Y, S17E, T58I, A59T, S65W, R68S, D69P, M72I, D92R, H95N, Y96D, Q99F, Q99W, Y96H, 및 F156L 중에서 선택된 위치에서의 제2 돌연변이를 포함하는, 방법이다.
- [0194] 본 발명의 다른 구현에는 (xxxiv) (i) 내지 (xviii), (i') 및 (ii') 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 약학적 염으로 허용가능한 염으로서, (xix)의 공정에 따라 제조되는, 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0195] **약학적 조성물 및 투여**
- [0196] 다른 구현에는 본 발명의 화합물 및 치료적 불활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학적 조성물 또는 약제, 뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 사용하여 이러한 조성물 및 약제를 제조하는 방법을 제공한다. 일 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 주위 온도에서 적절한 pH 및 원하는 순도에서 생리학적으로 허용가능한 담체, 즉, 생약 투여 형태에 적용되는, 수용자에게 무독성인 투여량 및 농도의 담체와 혼합하여 제형화될 수 있다. 제제의 pH는 주로 특정 용도 및 화합물의 농도에 의존하지만, 바람직하게는 약 3 내지 약 8 범위이다. 일 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 pH 5에서 아세트이트 완충액에서 제제화된다. 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 멸균된다. 화합물은, 예를 들어 고체 또는 비정질 조성물로서, 동결건조 제제로서 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.
- [0197] 조성물은 모범적인 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고 복용되고 투여된다. 이 맥락에서 고려해야 할 요인은 치료 중인 특정 장애, 치료 중인 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 작용제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정 및 의료 종사자에게 공지된 기타 요인을 포함한다. 투여될 화합물의 "유효량"은 이러한 고려 사항들에 의해 좌우될 것이고, 돌연변이체 RAS(예를 들어, KRAS G12C)와 RAF의 상호작용을 억제하여 종양 원성 MAPK 신호전달을 차단하는데 필요한 최소량이다. 예를 들어, 이러한 양은 정상 세포 또는 포유동물 전체에 독성인 양 미만일 수 있다.
- [0198] 일 예에서, 용량당 비경구로 투여되는 본 발명의 화합물의 약학적 유효량은 1일당 환자 체중의 약 0.1 내지 1000 mg/kg, 대안적으로 약 0.1 내지 1000 mg/kg의 범위일 것이며, 사용된 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg일 것이다. 다른 구현예에서, 정제 및 캡슐과 같은 경구 단위 투여 형태는 바람직하게는 약 1 내지 약 1000 mg의 본 발명의 화합물을 함유한다.
- [0199] 본 발명의 화합물은 경구, 국소(흡착 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척수강내, 및 경막의 및 비강내를 포함한 임의의 적합한 수단에 의해, 그리고 경우에 따라 국소 치료, 병변내 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0200] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 젤, 유제, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이런 조성물은 약학적 제제에서 통상적인 성분, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미료, 증량제 및 추가 활성제를 함유할 수 있다.

- [0201] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물 및 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 일반적으로 공지되어 있으며, 예를 들어 하기에 상세히 설명되어 있다: Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. 제제는 또한, 약물(다시 말하면, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 조성물)의 우아한 제시를 제공하거나 의약품(즉, 약제)의 제조를 보조하기 위해 한 가지 또는 그 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 향산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제 및 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0202] 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 1 내지 1000 mg의 무수 락토스, 약 1 내지 1000 mg의 소듐 크로스카르멜로스, 약 1 내지 1000 mg의 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30 및 약 1 내지 1000 mg의 스테아르산 마그네슘과 배합된 약 1 내지 1000 mg의 본 발명의 화합물을 함유하는 정제이다. 분말 성분을 먼저 함께 혼합한 다음 PVP 용액과 혼합한다. 생성된 조성물을 건조시키고, 과립화하고, 스테아르산 마그네슘과 혼합하고, 통상적인 장비를 사용하여 정제 형태로 압축할 수 있다. 에어로졸 제제의 예는 본 발명의 화합물, 예를 들어, 5 내지 400 mg을 적절한 완충액, 예를 들어, 인산염 완충액에 용해시키고, 필요에 따라 등장화제, 예를 들어, 염화나트륨과 같은 염을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 이러한 용액은, 예를 들어, 0.2 마이크론 필터를 사용하여 여과되어 불순물과 오염 물질을 제거할 수 있다.
- [0203] 따라서, 한 구현예는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 한 추가 구현예에서 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물이 포함된다.
- [0204] 다른 구현예는 돌연변이체 KRAS 유발성 암의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 다른 구현예는 돌연변이체 KRAS 유발성 암의 치료에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.
- [0205] 하기의 조성물 A 및 B는 본 발명의 전형적인 조성물을 예시하지만, 단지 이를 대표하는 역할을 한다.
- [0206] **조성물 A**
- [0207] 본 발명의 화합물은 하기 조성의 정제를 생산하기 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:
- [0208] 정제 당
- [0209] 활성 성분 200 mg
- [0210] 미정질 셀룰로오스 155 mg
- [0211] 옥수수 전분 25 mg
- [0212] 탈크 25 mg
- [0213] 히드록시프로필메틸셀룰로오스 20 mg
- [0214] 425 mg
- [0215] **조성물 B**
- [0216] 본 발명의 화합물은 하기 조성의 캡슐을 생산하기 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:
- [0217] 캡슐 당
- [0218] 활성 성분 100.0 mg
- [0219] 옥수수 전분 20.0 mg
- [0220] 락토오스 95.0 mg
- [0221] 탈크 4.5 mg

[0222] 스테아린산 마그네슘 0.5 mg

[0223] 220.0 mg

[0224] **적응증 및 치료 방법**

[0225] 본 발명의 화합물은 KRAS 단백질과 광범위하게 발현된 시클로필린 A(CYPA) 사이의 고친화도 3복합체의 형성을 유도함으로써 KRAS에서 새로운 결합 포켓을 유도하며, 이는 RAF 및 PI3K와 같은 하류 효과기와의 KRAS 상호작용을 억제한다. 이에 따라, 본 발명의 화합물은 증식하는 종양원성 MAPK 및 PI3K 신호전달을 억제하고, 세포 증식, 특히 암 세포를 감소시키는 데 유용하다. 본 발명의 화합물은 RAS 돌연변이체, 예를 들어 KRAS 돌연변이 유발성 췌장암, 결장직장암, 폐암, 식도암, 담낭암, 흑색종 난소암, 자궁내막암 등을 발현하는 세포에서 RAS 신호전달의 종결에 유용하다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 악성 고형 종양에서 RAS 신호전달의 종결에 유용하고, 여기서 KRAS 돌연변이의 종양원성 역할은 췌장 선암종, 결장직장암, 비-소세포 폐암 등에서의 표적화된 요법을 위해 MAPK, PI3K-AKT-mTOR(라파마이신의 포유동물 표적) 유발성 신호전달로서 효과기 경로의 조절장애 또는 돌연변이에 의해 강화된다.

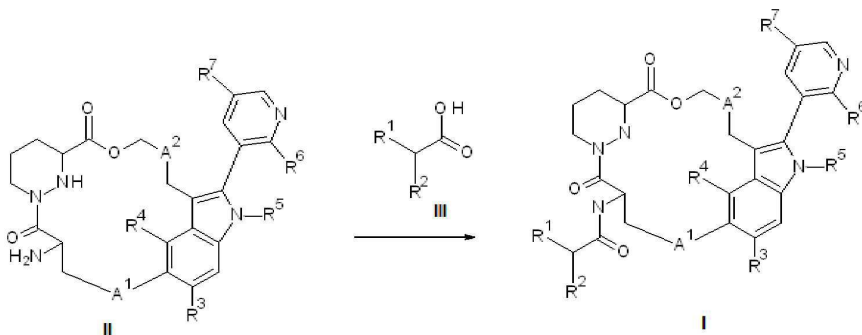
[0226] 다른 구현예는 치료를 필요로 하는 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 포함하며, 이 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 입체이성질체, 호변이성질체, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0227] **합성**

[0228] 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물 및 이들의 출발 물질을 합성하는 데 적합한 공정들은 아래 반응식과 실시예에 제공된다. 모든 치환기, 특히  $R^1$  내지  $R^7$ ,  $A^1$  및  $A^2$ 는 달리 명시되지 않는 한 위에 정의된 바와 같다. 또한, 명시적으로 달리 언급하지 않는 한, 모든 반응, 반응 조건, 약어 및 기호는 유기 화학 분야의 당업자에게 일반적으로 공지된 의미를 갖는다.

[0229] 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 경로가 하기에 나타난다.

[0230] **반응식 1**



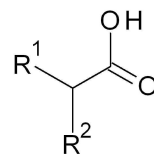
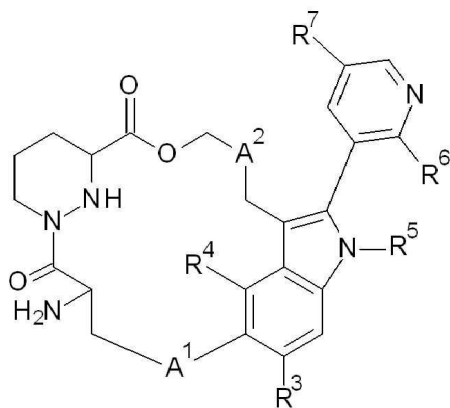
[0231]

[0232] 화학식 II의 화합물은 중간체 A 내지 K에 기재된 절차에 따라 합성하였다. 화학식 (I)의 화합물은 염기, 예컨대 TEA, DIEPA 및 DMAP의 존재하에 커플링 시약(들), 예컨대  $T_3P$ , HATU, PyBOP 및 EDCI/HOBt를 사용한 산 (III)과 화학식 (II)의 화합물 사이의 커플링 반응에 의해 수득될 수 있다.

[0233] 본 발명의 화합물들은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로 수득될 수 있으며, 이는 당업계에 일반적으로 공지된 방법, 예를 들어, (키랄) HPLC 또는 SFC에 의해 분리될 수 있다. 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 상응하는 키랄 출발 물질을 사용하여 상기 반응식에 따라 수득될 수 있다.

[0234] 본 발명은 또한 하기의 단계를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 제조 공정으로서:

[0235] a) 화학식 (I)의 화합물을 형성하기 위해 커플링 시약 및 염기의 존재하에 화학식 (II),



[0236] (II)의 화합물과 산 (III), (III) 사이의 커플링 반응;

[0237] 을 포함하고, 여기서

[0238] 단계 a)에서 커플링 시약은, 예를 들어 T<sub>3</sub>P, HATU, PyBOP 또는 EDCI/HOBt이며; 염기는, 예를 들어 TEA, DIEPA 또는 DMAP인, 공정에 관한 것이다.

[0239] 상기 방법에 따라 제조된 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물도 본 발명의 목적이다.

#### [0240] 실시예

[0241] 본 발명은 다음과 같은 실시예를 참조하면 더욱 완전히 이해될 것이다. 하지만 이 실시예들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

#### [0242] 약어:

[0243] 본 발명은 다음과 같은 실시예를 참조하면 더욱 완전히 이해될 것이다. 하지만 이 실시예들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0244] 본원에 사용된 약어는 다음과 같다:

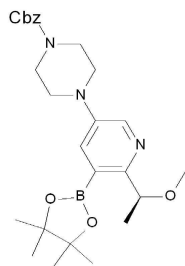
|        |                          |                                                               |
|--------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|
| [0245] | ACN                      | 아세토니트릴                                                        |
| [0246] | aq.                      | 수성                                                            |
| [0247] | Boc- <i>N</i> -Me-Val-OH | <i>N</i> -( <i>tert</i> -부톡시카르보닐)- <i>N</i> -메틸- <i>L</i> -발린 |
| [0248] | (Boc) <sub>2</sub> O     | 디- <i>tert</i> -부틸디카보네이트                                      |
| [0249] | ( <i>R</i> )-binap       | ( <i>R</i> )-(+) -2,2' -비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸                 |
| [0250] | CDCl <sub>3</sub> :      | 중수소화 클로로포름                                                    |
| [0251] | CD <sub>3</sub> OD:      | 중수소화 메탄올                                                      |
| [0252] | COMU                     | (1-시아노-2-에톡시-2-                                               |
| [0253] |                          | 옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-                                     |
| [0254] |                          | 카르베늄 헥사플루오로포스페이트                                              |
| [0255] | DIEPA:                   | <i>N</i> , <i>N</i> -디에틸프로필아민                                 |
| [0256] | DIBAL-H                  | 디이소부틸알루미늄 수소화물                                                |
| [0257] | DMAP:                    | 4-디메틸아미노피리딘                                                   |
| [0258] | DMF:                     | 디메틸 포름아미드                                                     |
| [0259] | DMP                      | 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디히드로-1,2-                                |

|        |                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------|
| [0260] | 벤지오독솔-3-(1 <i>H</i> )-온                                           |
| [0261] | DMSO: 디메틸 설펝사이드                                                   |
| [0262] | EDCI: N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드                                |
| [0263] | 염산염                                                               |
| [0264] | EtOAc 또는 EA: 에틸 아세테이트                                             |
| [0265] | FRET 형광 공명 에너지 전달                                                 |
| [0266] | HATU: (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,2,3-                       |
| [0267] | 트리아졸로[4,5- <i>b</i> ]피리디늄3-옥사이드                                   |
| [0268] | 헥사플루오로포스페이트)                                                      |
| [0269] | hr(s): 시간(초)                                                      |
| [0270] | HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피                                              |
| [0271] | HOBt: <i>N</i> -히드록시벤조트리아졸                                        |
| [0272] | H-VAL-OTBU HCl ( <i>S</i> )- <i>tert</i> -부틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트 염산염 |
| [0273] | [Ir(OMe)(COD)] <sub>2</sub> (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐(I) 이량체          |
| [0274] | LDA 리튬 디이소프로필아미드                                                  |
| [0275] | MS: (ESI): 질량 분광법(전자 분무 이온화)                                      |
| [0276] | min(s) 분(초)                                                       |
| [0277] | MTBE 메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르                                       |
| [0278] | NMM <i>N</i> -메틸모르폴린                                              |
| [0279] | NMR: 핵자기 공명                                                       |
| [0280] | NMO 4-메틸모르폴린- <i>N</i> -옥사이드                                      |
| [0281] | obsd. 관찰                                                          |
| [0282] | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)          |
| [0283] | Pd(dtbpf)Cl <sub>2</sub> [1,1'-비스(디- <i>tert</i> -                |
| [0284] | 부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)                                            |
| [0285] | prep-HPLC 분취용 고성능 액체 크로마토그래피                                      |
| [0286] | PyBOP: 벤조트리아졸-1-일옥시트리피를리디노포스포늄                                    |
| [0287] | 헥사플루오로포스페이트                                                       |
| [0288] | RT 또는 rt: 실온                                                      |
| [0289] | sat. 포화                                                           |
| [0290] | SFC 초임계 유체 크로마토그래피                                                |
| [0291] | TEA: 트리에틸아민                                                       |
| [0292] | TFA: 트리플루오로아세트산                                                   |
| [0293] | THF: 테트라히드로푸란                                                     |
| [0294] | TEA: 트리메틸아민                                                       |

- [0295] TMEDA 테트라메틸에틸렌디아민
- [0296]  $\text{TMSCF}_3$  트리플루오로메틸트리메틸실란
- [0297]  $\text{T}_3\text{P}$ : 프로필포스폰산 무수물
- [0298] **일반 실험 조건**
- [0299] 중간체와 최종 화합물은 i) Biotage SP1 시스템 및 Quad 12/25 카트리지 모듈 ii) ISCO 콤비플래시 크로마토그래피 기기 중 하나를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 실리카 겔 상표 및 공극 크기: i) KP-SIL 60 Å, 입자 크기: 40-60  $\mu\text{m}$ ; ii) CAS 등록 번호: 실리카 겔: 63231-67-4, 입자 크기: 47-60 미크론 실리카 겔; iii) 칭다오 하이양 케미칼(Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd)의 ZCX, 공극: 200-300 또는 300-400.
- [0300] 중간체 및 최종 화합물은 엑스브릿지(XBridge)<sup>TM</sup> Prep-C18(5  $\mu\text{m}$ , OBDTM 30×100 mm) 컬럼, 선파이어(SunFire)<sup>TM</sup> Prep-C18(5  $\mu\text{m}$ , OBD<sup>TM</sup> 30×100 mm) 컬럼, 페노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi)-C18(10  $\mu\text{m}$ , 25×150 mm) 또는 페노메넥스 제미니(Phenomenex Gemini)-C18(10  $\mu\text{m}$ , 25×150 mm)을 이용한 역상 컬럼 상의 분취용 HPLC로 정제하였다. 워터스 오토피(Waters AutoP) 정제 시스템(샘플 매니저 2767, 펌프 2525, 검출기: Micromass ZQ 및 UV 2487, 용매 시스템: 아세토니트릴 및 물 내 0.1% 수산화 암모늄; 아세토니트릴 및 물 내 0.1% FA 또는 아세토니트릴 및 물 내 0.1% TFA). 또는 Gilson-281 정제 시스템(Pump 322, 검출기: UV 156, 용매 시스템: 아세토니트릴 및 물 내 0.05% 수산화 암모늄; 아세토니트릴 및 물 내 0.225% FA; 아세토니트릴 및 물 내 0.05% HCl; 아세토니트릴 및 물 내 0.075% TFA; 또는 아세토니트릴 및 물).
- [0301] SFC 키랄 분리를 위해, 중간체는 키랄 컬럼(다이셀 키랄팩(Daicel chiralpak) IC, 5  $\mu\text{m}$ , 30 x 250 mm), AS(10  $\mu\text{m}$ , 30 x 250 mm) 또는 AD(10  $\mu\text{m}$ , 30 x 250 mm)에 의해 메틀러 토레도 멀티그램(Mettler Toledo Multigram) III 시스템 SFC, 워터스(Waters) 80Q 분취용 SFC 또는 타르(Thar) 80 분취용 SFC, 용매 시스템:  $\text{CO}_2$  및 IPA(IPA 내 0.5% TEA) 또는  $\text{CO}_2$  및 MeOH(MeOH 내 0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ), 역압 100 bar, 검출 UV@ 254 또는 220 nm를 사용하여 분리하였다.
- [0302] 화합물의 LC/MS 스펙트럼은 LC/MS(Waters<sup>TM</sup> Alliance 2795-Micromass ZQ, Shimadzu Alliance 2020-Micromass ZQ 또는 Agilent Alliance 6110-Micromass ZQ)를 사용하여 획득하였으며, LC/MS 조건은 다음과 같았다(전개 시간 3 또는 1.5분):
- [0303] 산성 조건 I: A:  $\text{H}_2\text{O}$  내 0.1% TFA; B: 아세토니트릴 내 0.1% TFA;
- [0304] 산성 조건 II: A:  $\text{H}_2\text{O}$  내 0.0375% TFA; B: 아세토니트릴 내 0.01875% TFA;
- [0305] 염기성 조건 I: A:  $\text{H}_2\text{O}$  내 0.1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; B: 아세토니트릴;
- [0306] 염기성 조건 II: A:  $\text{H}_2\text{O}$  내 0.025%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; B: 아세토니트릴;
- [0307] 중성 조건: A:  $\text{H}_2\text{O}$ ; B: 아세토니트릴.
- [0308] 질량 스펙트럼(MS): 일반적으로 상위 질량을 나타내는 이온만 보고되며, 달리 명시하지 않는 한 그 외 언급된 질량 이온은 양이온 질량 이온(MH)<sup>+</sup>이다.
- [0309] NMR 스펙트럼은 Bruker Avance 400 MHz를 사용하여 획득하였다.
- [0310] 마이크로파 보조 반응은 Biotage Initiator Sixty 마이크로파 합성장치에서 실시되었다. 공기에 민감한 시약과 관련된 모든 반응은 아르곤 또는 질소 대기하에서 실시되었다. 시약은 별도의 언급이 없는 한 추가 정제 없이 상업적 공급업체로부터 받은 그대로 사용되었다.
- [0311] **제조예**
- [0312] **중간체의 제조**
- [0313] **중간체 A**

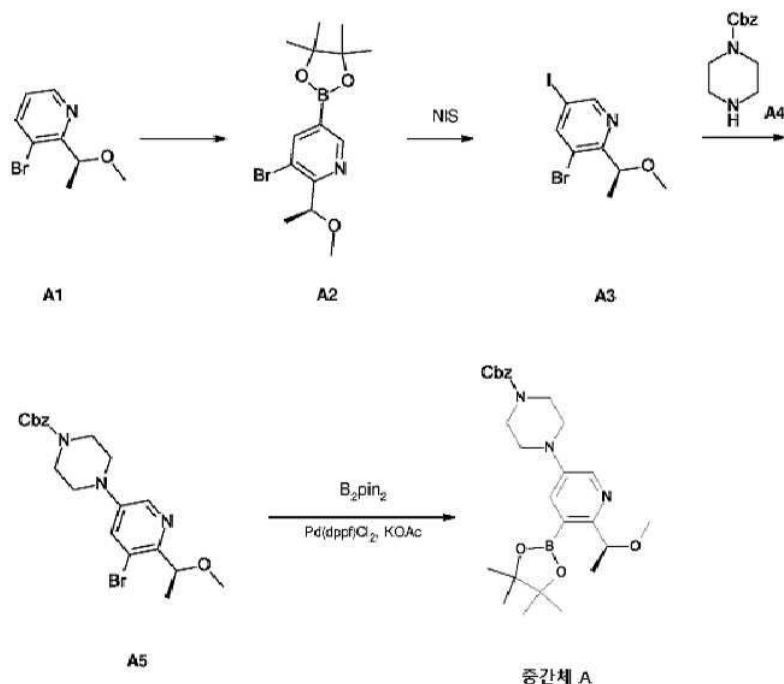


[0314] 1-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]-4-메틸-피페라진



[0315]

[0316] 표제 중간체 A는 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0317]

[0318] 단계 1: 3-브로모-2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(화합물 A2)의 제조

[0319] THF(30 mL) 중 3-브로모-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘(화합물 A1, 2.0 g, 9.26 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(3.5 g, 13.9 mmol)의 용액에 4,4'-디-*tert*-부틸-2,2'-비피리딘(372.7 mg, 1.39 mmol) 및 [Ir(OMe)(COD)]<sub>2</sub>(306.3 mg, 0.460 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 N<sub>2</sub> 보호하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EA/PE: 0-20%)로 정제하여 3-브로모-2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(화합물 A2, 2.4 g)을 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.91 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.95 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.35 (s, 12 H).

[0320] 단계 2: 3-브로모-5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘(화합물 A3)의 제조

[0321] ACN(40 mL) 중 3-브로모-2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(화합물 A2, 2.5 g, 7.3 mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(4.1 g, 18.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 N<sub>2</sub> 보호하에 40시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 용액(40 mL)으로 퀀칭하고, 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EA/PE: 0-20%)로 정제하여 3-브로모-5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘(화합물 A3, 660 mg)을 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 342 (MH<sup>+</sup>), 측정치 341.8 (MH<sup>+</sup>).

[0322] 단계 3: 벤질 4-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 A5)의 제조

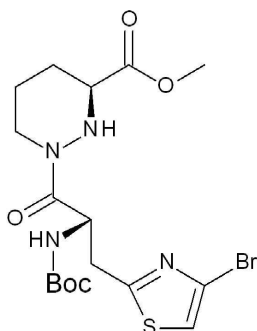
[0323] 톨루엔(10 mL) 중 3-브로모-5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘(화합물 A3, 660 mg, 1.9 mmol) 및 1-Cbz-피페라진(화합물 A4, 425.1 mg, 1.9 mmol)의 용액에 탄산세슘(1.6 g, 4.83 mmol), (R)-BINAP(60.1 mg, 0.1 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(43.3 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 N<sub>2</sub> 보호하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EA/PE: 0-50%)로 정제하여 4-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 A5, 740 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 434.1 (MH<sup>+</sup>), 측정치 434.1 (MH<sup>+</sup>).

[0324] 단계 4: 1-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]-4-메틸-피페라진(중간체 A)의 제조

[0325] 톨루엔(12 mL) 중 벤질 4-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 A5, 740 mg, 1.7 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(519.2 mg, 2.04 mmol)의 용액에 KOAc(418.0 mg, 4.26 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(124.7 mg, 0.170 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90° C에서 N<sub>2</sub> 보호하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 1-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]-4-메틸-피페라진(중간체 A, 470 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 482.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 482.2 (MH<sup>+</sup>).

[0326] 중간체 B

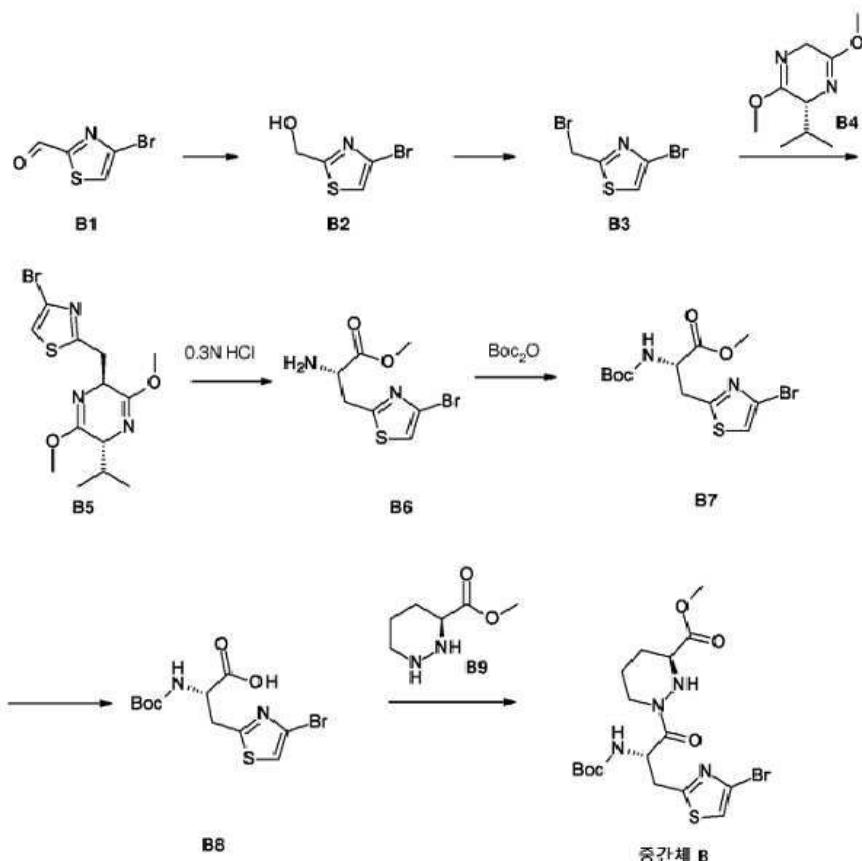
[0327] 메틸 (3S)-1-[(2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카복실레이트



[0328]



[0329] 중간체 B는 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0330]

[0331] 단계 1: (4-브로모티아졸-2-일)메탄올(화합물 B2)의 제조

[0332] 메탄올 (70 mL) 중 4-브로모티아졸-2-카르복스알데히드(화합물 B1, 6.0 g, 31.25 mmol)의 용액에 수소화붕소 나트륨(1.7 g, 46.87 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(300 mL)로 0°C에서 쿨링하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기상을 염수 (150 mL, 2회)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 (4-브로모티아졸-2-일)메탄올(화합물 B2, 6 g)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0333] 단계 2: 4-브로모-2-(브로모메틸)티아졸(화합물 B3)의 제조

[0334] DCM(80 mL) 중 (4-브로모티아졸-2-일)메탄올(화합물 B2, 6.0 g, 30.92 mmol)의 용액에 0°C에서 CBr<sub>4</sub>(15.4 g, 46.38 mmol) 및 트리페닐포스핀(12.1 g, 46.38 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 정제하고, 석유 에테르 중의 에틸 아세테이트(0~10%)로 용출시켜 (4-브로모티아졸-2-일)메탄올(화합물 B3, 6.0 g)을 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 255.9 (MH<sup>+</sup>), 측정치 255.9 (MH<sup>+</sup>).

[0335] 단계 3: 4-브로모-2-[[[(2S,5R)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]메틸]티아졸(화합물 B5)의 제조

[0336] THF(60 mL) 중 (R)-2,5-디히드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필피라진(화합물 B4, 4.3 g, 23.45 mmol)의 혼합물에 n-부틸리튬(10 mL, 25.22 mmol, 2.5 M)을 -78°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 4-브로모-2-(브로모메틸)티아졸(화합물 B3, 5.4 g, 21.02 mmol)을 상기 혼합물에 -78°C에서 첨가하고, 1시간 동안 더 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액(100 mL)으로 쿨링하고, 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 4-브로모-2-[[[(2S,5R)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]메틸]티아졸(화합물 B5, 3.6 g)을 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 360 (MH<sup>+</sup>), 측정치 359.9 (MH<sup>+</sup>).

[0337] 단계 4: 메틸 (2S)-2-아미노-3-(4-브로모티아졸-2-일)프로파노에이트(화합물 B6)의 제조

[0338] ACN (20 mL) 중 4-브로모-2-[(2S,5R)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]메틸티아졸(화합물 B5, 3.6 g, 10 mmol)의 용액에 염산(66.6 mL, 0.3 M)을 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH=8이 될 때까지 NaHCO<sub>3</sub>의 포화 용액으로 염기성화시켰다. 혼합물을 EtOAc(80 mL, 6회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 메틸 (2S)-2-아미노-3-(4-브로모티아졸-2-일)프로파노에이트(화합물 B6, 3.1 g)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 264.9 (MH<sup>+</sup>), 측정치 264.9 (MH<sup>+</sup>).

[0339] 단계 5: 메틸 (2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노에이트(화합물 B7)의 제조

[0340] DCM(40 mL) 중 메틸 (2S)-2-아미노-3-(4-브로모티아졸-2-일)프로파노에이트(화합물 B6, 3.1 g, 11.69 mmol)의 용액에 트리에틸아민(2.9 g, 29.23 mmol) 및 (Boc)<sub>2</sub>O(3.8 g, 17.54 mmol)를 첨가하였다. 30°C에서 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 정제하고, 석유 에테르 중의 에틸 아세테이트(0~30%)로 용출시켜 (2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노에이트(화합물 B7, 3.2 g)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 387 (MNa<sup>+</sup>), 측정치 386.9 (MNa<sup>+</sup>).

[0341] 단계 6: (2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산(화합물 B8)의 제조

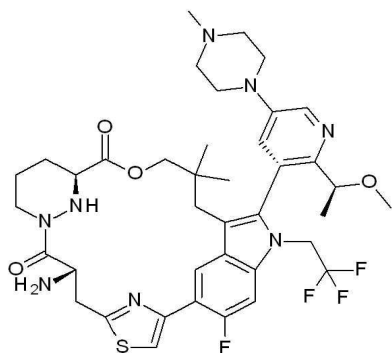
[0342] THF(30 mL), 메탄올(2 mL) 및 물(10 mL) 중 메틸 (2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노에이트(화합물 B7, 3.2 g, 8.76 mmol)의 용액에 수산화 리튬(0.4 mL, 43.81 mmol)을 첨가하였다. 25° C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 1 M HCl 용액으로 pH=5까지 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다(40 mL 2회). 취합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜 (2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산(화합물 B8, 3.1 g)을 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 373 (MNa<sup>+</sup>), 측정치 372.9 (MNa<sup>+</sup>).

[0343] 단계 7: 메틸 (3S)-1-[(2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(중간체 B)의 제조

[0344] DCM(50 mL) 중 (2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산(화합물 B8, 3.1 g, 8.83 mmol)의 용액에 메틸 (3S)-헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트;염산염(화합물 B9, 2.4 g, 13.24 mmol), EDCI (3.4 g, 17.65 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(238.5 mg, 1.77 mmol) 및 NMM(9.92 mL, 88.26 mmol)을 0° C에서 첨가하였다. 25° C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고 EtOAc(60 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 정제하고, 석유 에테르 중의 에틸 아세테이트(10~30%)로 용출시켜 (3S)-1-[(2S)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(중간체 B, 2.4 g)를 수득하였다. MS 계산치 477 (MH<sup>+</sup>), 측정치 476.9 (MH<sup>+</sup>).

[0345] 중간체 C

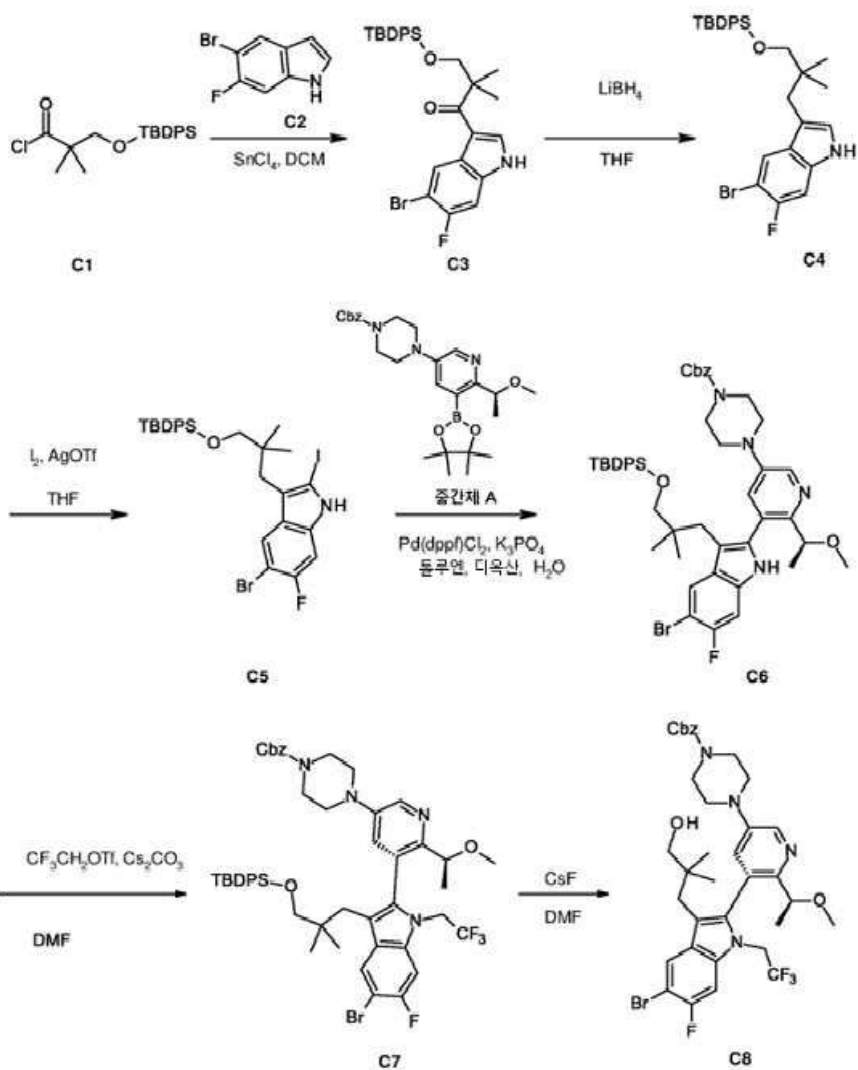
[0346] (7S,13S)-7-아미노-24-플루오로-(20M)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]-옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온



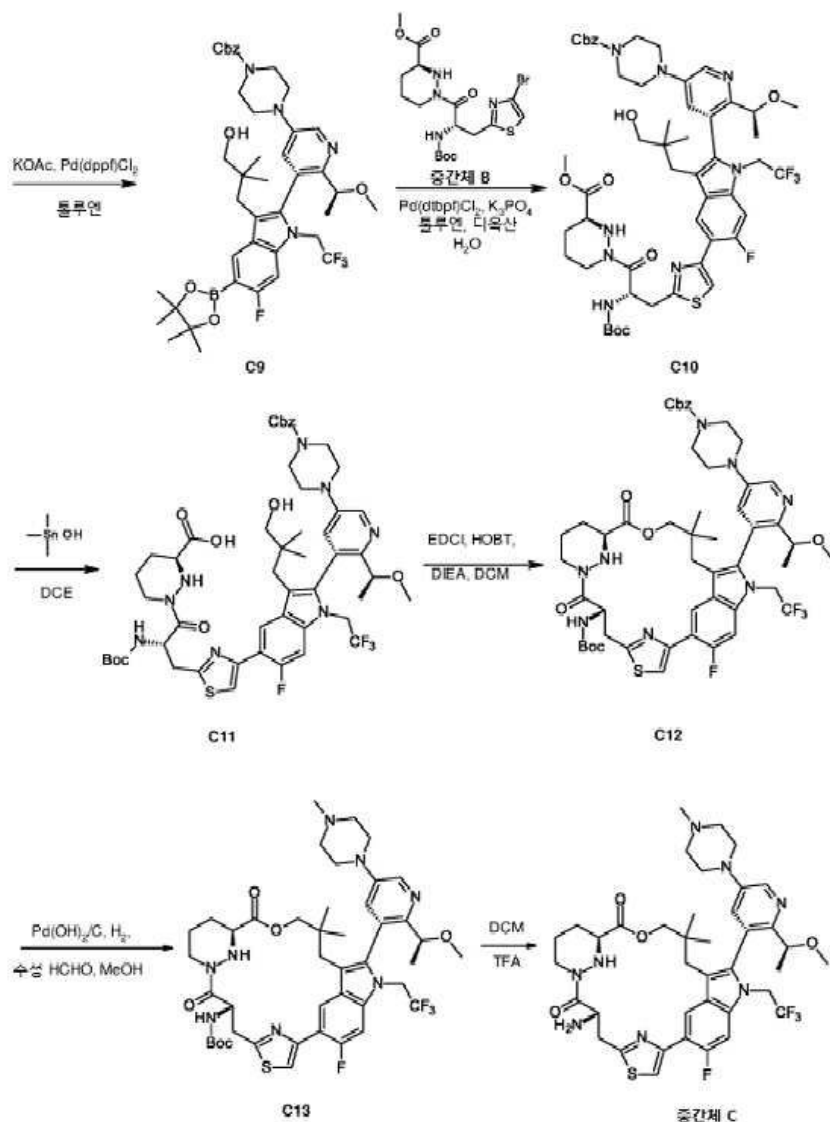
[0347]

[0348]

표제 중간체 C는 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0349]



[0350]

[0351]

[0352]

[0353]

단계 1: 1-(5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)

옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온(화합물 C3)의 제조

0° C에서 DCM(400 mL) 중 3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온 염화물(화합물 C1, 35.0 g, 116.8 mmol)의 혼합물에 SnCl<sub>4</sub>(97.2 mL, 121.5 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. -40° C에서 0.5시간 동안 교반한 후, DCM(200 mL) 중의 5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌(화합물 C2, 25.0 g, 116.8 mmol)을 혼합물에 적가하고, -40° C에서 15분 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(800 mL)으로 켄칭하고, 반응 혼합물을 EtOAc(900 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(700 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 용액(100 mL, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1)으로 분쇄하고, 여과하였다. 여과 케이크를 진공하에 건조시켜 1-(5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온(화합물 C3, 50.0 g)을 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 552.1 (MH<sup>+</sup>), 측정치 552.1 (MH<sup>+</sup>).

[0354]

단계 2: [3-(5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 C4)의 제조

[0355]

THF(600 mL) 중 1-(5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-3-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸프로판-1-온(화합물 C3, 50.0 g, 90.49 mmol)의 혼합물에 0° C에서 LiBH<sub>4</sub>(48.4 mL, 193.49 mmol, 4 M-THF 중)를 적가하였다. 혼합물을 70° C에서 질소 대기하에 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 0° C에서 물(600 mL)을 천

천히 첨가하여 반응물을 킨칭시키고, 반응 혼합물을 EtOAc(600 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(600 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 EtOAc = 20%~33%)로 정제하여 [3-(5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **C4**, 46.0 g)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 538.1 (MH<sup>+</sup>), 측정치 538.2 (MH<sup>+</sup>).

[0356] 단계 3: [3-(5-브로모-6-플루오로-2-요오도-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **C5**)의 제조

[0357] THF(400 mL) 중 [3-(5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **C4**, 35.4 g, 65.73 mmol)과 요오드(18.4 g, 72.3 mmol)의 혼합물에 0° C에서 실버 트리플루오로메탄설포네이트(20.3 g, 78.88 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 10분 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 이를 포화수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(400 mL) 및 EtOAc(400 mL)로 킨칭하고 반응 혼합물을 여과하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 EtOAc = 0%~2.5%)로 정제하여 [3-(5-브로모-6-플루오로-2-요오도-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **C5**, 43.0 g)을 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 664.0 (MH<sup>+</sup>), 측정치 664.1 (MH<sup>+</sup>).

[0358] 단계 4: 벤질 4-[5-[5-브로모-3-[3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디메틸-프로필]-6-플루오로-1*H*-인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C6**)의 제조

[0359] 1,4-디옥산(270 mL)/톨루엔(90 mL)/물(90 mL) 혼합 용액 중 [3-(5-브로모-6-플루오로-2-요오도-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **C5**, 16.7 g, 25.13 mmol) 및 벤질 4-[6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(중간체 **A**, 16.7 g, 34.69 mmol)의 혼합물에 인산칼륨(15.7 g, 73.92 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(920 mg, 1.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 EtOAc = 20%~50%)로 정제하여 4-[5-[5-브로모-3-[3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디메틸-프로필]-6-플루오로-1*H*-인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C6**, 19.5 g)를 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 891.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 891.3 (MH<sup>+</sup>).

[0360] 단계 5: 벤질 4-[(5*M*)-5-[5-브로모-3-[3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디메틸-프로필]-6-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C7**)의 제조

[0361] DMF(200 mL) 중 4-[5-[5-브로모-3-[3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디메틸-프로필]-6-플루오로-1*H*-인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C6**, 14.5 g, 16.26 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15.9 g, 48.77 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(37.7 g, 162.56 mmol)를 0° C에서 적가하고, 혼합물을 20° C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, EtOAc(70 mL)와 물(100 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(70 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(100 mL, 4회)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 4-[(5*M*)-5-[5-브로모-3-[3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디메틸-프로필]-6-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C7**, 8.0 g, PEAK 1, 더 빠르게 용출됨)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 973.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 973.2 (MH<sup>+</sup>).

[0362] 단계 6: 벤질 4-[(5*M*)-5-[5-브로모-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C8**)의 제조

[0363] DMF(130 mL) 중 벤질 4-[(5*M*)-5-[5-브로모-3-[3-[*tert*-부틸(디페닐)실릴]옥시-2,2-디메틸-프로필]-6-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C7**,



10.5 g, 10.78 mmol)의 용액에 불화세슘(8.2 g, 53.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60° C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, EtOAc(100 mL)와 물(100 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(100 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(80 mL, 3회)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 EtOAc = 25%~66%)로 정제하여 벤질 4-[(5*M*)-5-[5-브로모-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C8**, 6.5 g)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 735.2 (MH<sup>+</sup>), 측정치 735.1 (MH<sup>+</sup>).

[0364] 단계 7: 벤질 4-[(5*M*)-5-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C9**)의 제조

[0365] 톨루엔(70 mL) 중 벤질 4-[(5*M*)-5-[5-브로모-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C8**, 5.4 g), 비스(피나콜라토)디보론(2.8 g, 11.01 mmol) 및 아세트산칼륨(1.2 mL, 18.35 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(537.1 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 질소 대기로 3회 퍼징하고 90° C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 EtOAc = 25%~66%)로 정제하여 벤질 4-[(5*M*)-5-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C9**, 5.2 g)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 783.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 783.3 (MH<sup>+</sup>).

[0366] 단계 8: 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-벤질옥시카르보닐피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카복실레이트(화합물 **C10**)의 제조

[0367] 톨루엔(60 mL)/1,4-디옥산(20 mL)/물(20 mL) 중 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카복실레이트(중간체 **B**, 2.7 g, 5.69 mmol), 벤질 4-[(5*M*)-5-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-2-일]-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카복실레이트(화합물 **C9**, 4.9 g, 6.32 mmol)의 혼합물에 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.4 g, 15.81 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>(412.2 mg, 0.63 mmol)를 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔류물을 실리카 컬럼(PE 중 EtOAc = 10%~75%)으로 정제하여 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-벤질옥시카르보닐피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카복실레이트(화합물 **C10**, 3.6 g)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1053.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1053.3 (MH<sup>+</sup>).

[0368] 단계 9: (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-벤질옥시카르보닐피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카복실산(화합물 **C11**)의 제조

[0369] DCE(50 mL) 중 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-벤질옥시카르보닐피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카복실레이트(화합물 **C10**, 3.6 g, 3.42 mmol)의 용액에 트리메틸스탄난올(2.4 g, 13.67 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60° C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, EtOAc(80 mL) 및 물(60 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(80 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-벤질옥시카르보닐피페라진-1-일)-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카복실산(화합물 **C11**, 4.3 g)를 갈색 고체로

서 수득하였다. MS 계산치 1039.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1039.2 (MH<sup>+</sup>).

[0370] 단계 10: 벤질 4-[5-[(7S,13S)-7-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-24-플루오로-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-(20*M*)-20-일]-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(화합물 C12)의 제조

[0371] DCM(430 mL) 중 (3S)-1-[(2S)-3-[4-[(2*M*)-2-[5-(4-벤질옥시카르보닐피페라진-1-일)-2-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실산(화합물 C11, 4.3 g, 4.14 mmol)의 혼합물에 0° C에서 DIEA(14.4 mL, 82.76 mmol), EDCI(11.9 g, 62.07 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸(1.4 g, 10.35 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15° C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 진공에서 농축한 후, 물(80 mL)로 희석하고, EtOAc(80 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 EtOAc = 25%~66%)로 정제하여 벤질 4-[5-[(7S,13S)-7-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-24-플루오로-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-(20*M*)-20-일]-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(화합물 C12, 3.1 g)를 황색 검으로서 수득하였다. MS 계산치 1021.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1021.2 (MH<sup>+</sup>).

[0372] 단계 11: *tert*-부틸 *N*-[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바메이트(화합물 C13)의 제조

[0373] 메탄올(150 mL) 중 벤질 4-[5-[(7S,13S)-7-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-24-플루오로-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-(20*M*)-20-일]-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(화합물 C12, 3.1 g, 3.04 mmol) 및 수성 포름알데히드(775.0 mg, 9.55 mmol)의 혼합물에 활성탄 상의 Pd(OH)<sub>2</sub>(2.79 g, 3.97 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 30° C에서 18시간 동안 수소화시켰다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카바메이트(화합물 C13, 2.6 g)를 갈색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 901.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 901.3 (MH<sup>+</sup>).

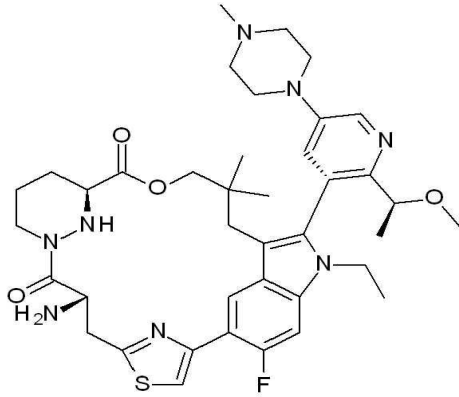
[0374] 단계 12: (7S,13S)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C)의 제조

[0375] DCM(18 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(7S,13S)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바메이트(화합물 C13, 2.6 g, 2.89 mmol)의 혼합물에 TFA(14.0 mL, 181.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15° C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 진공에서 농축하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(30 mL)으로 희석하고, EtOAc(30 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (7S,13S)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C, 2.0 g)을 황색 고체로서 수득하였으며,

이는 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 계산치 801.3 ( $MH^+$ ), 측정치 801.2 ( $MH^+$ )

[0376] 중간체 D

[0377] (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온

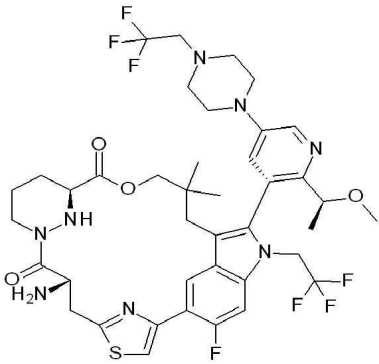


[0378]

[0379] 표제 화합물은 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 대신에 요오드에탄을 사용하여 중간체 C의 제조와 유사하게 제조되었다.

[0380] 중간체 E

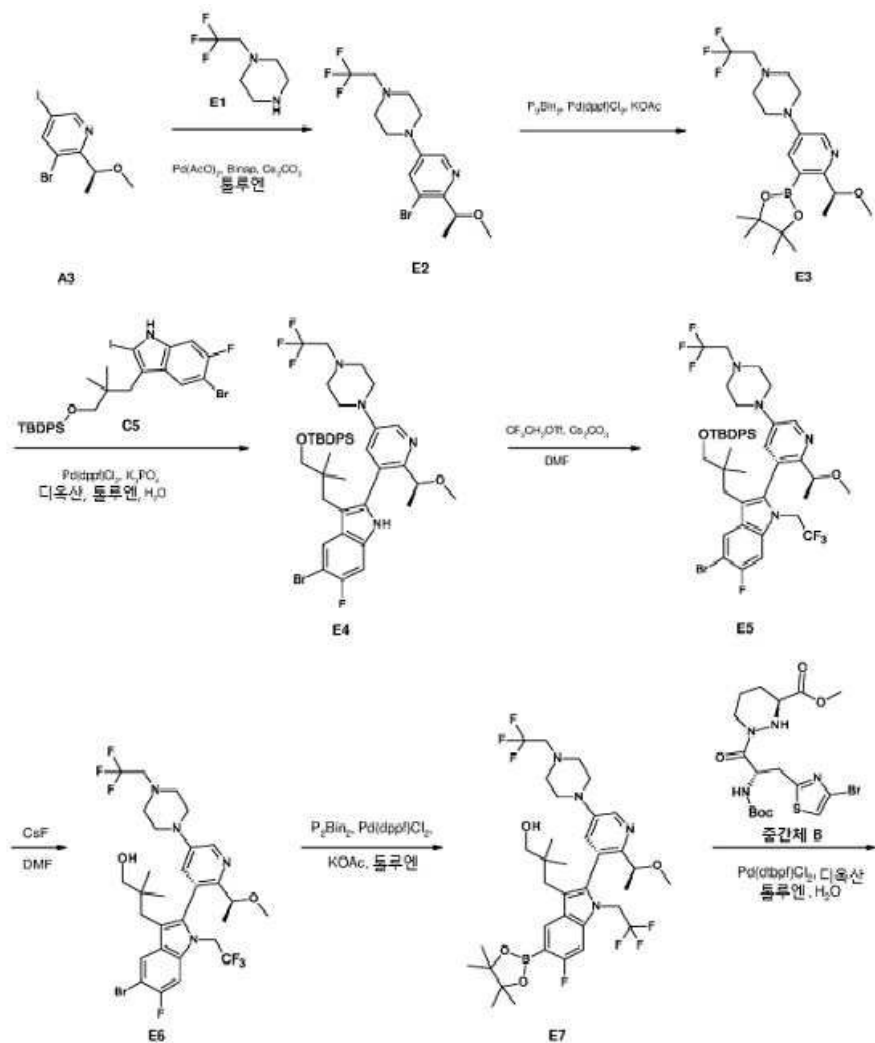
[0381] (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온



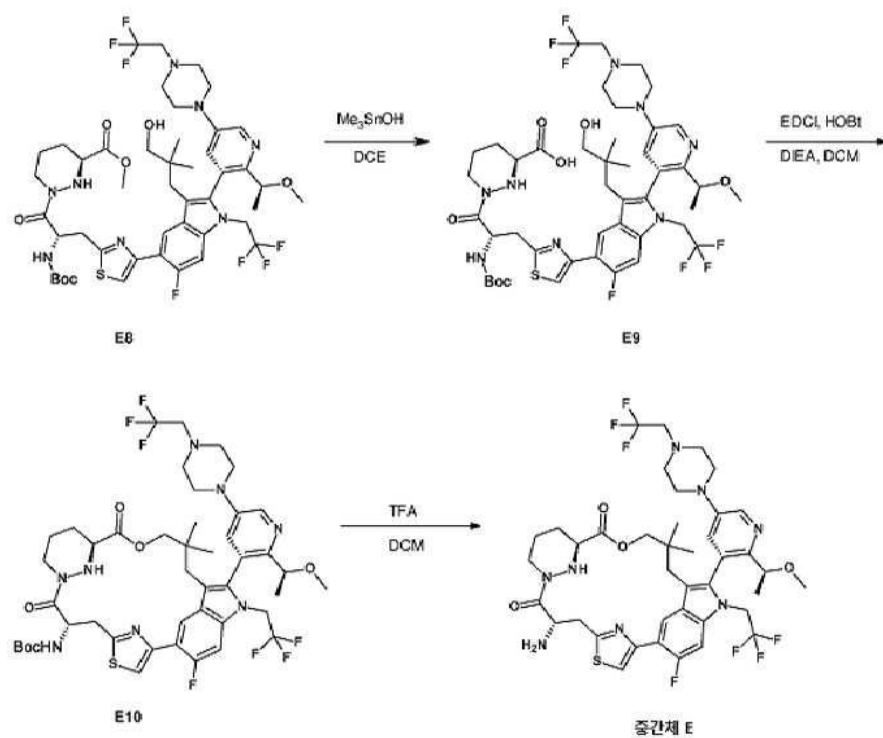
[0382]



[0383] 화합물은 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0384]



[0385]

- [0386] 단계 1: 1-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진(화합물 E2)의 제조.
- [0387] 톨루엔(15 mL) 중 3-브로모-5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘(화합물 A3, 2.03 g, 5.95 mmol) 및 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진(화합물 E1, 1.0 g, 5.95 mmol)의 혼합물에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (4.85 g, 14.88 mmol), (*R*)-비나프(92.6 mg, 0.15 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (66.8 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 질소로 3 회 퍼징한 다음, 혼합물을 100° C에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진(화합물 E2, 2.0 g)을 황색 오일로서 정제하였다. MS 계산치 382.2 ( $\text{MH}^+$ ), 측정치 382.1 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0388] 단계 2: 1-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진(화합물 E3).
- [0389] 톨루엔(50 mL) 중 1-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진(화합물 E2, 3.2 g, 8.37 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(3.19 g, 12.56 mmol) 및 KOAc(2.1 g, 20.93 mmol)의 용액에  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (306.3 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 질소로 3 회 퍼징한 다음, 혼합물을 90° C에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 역상 컬럼으로 정제하여 1-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진(화합물 E3, 1.9 g)을 황색 검으로서 수득하였다. MS 계산치 430.2 ( $\text{MH}^+$ ), 측정치 348.4 ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}+\text{H}^+$ ).
- [0390] 단계 3: [3-[5-브로모-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1*H*-인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 E4)의 제조.
- [0391] 1,4-디옥산(24 mL), 물(8 mL) 및 톨루엔(8 mL) 중 1-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진(화합물 E3, 1.9 g, 4.41 mmol), [3-(5-브로모-6-플루오로-2-요오도-1*H*-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 C5, 2.1 g, 3.15 mmol)의 용액에  $\text{K}_3\text{PO}_4$ (2.1 g, 9.5 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (231 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2분 동안 질소를 버블링하여 탈기시키고, 반응 혼합물을 70° C에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 30%-60%)로 정제하여 [3-[5-브로모-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1*H*-인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 E4, 960.0 mg)을 황색 검으로서 수득하였다. MS 계산치 839.3 ( $\text{MH}^+$ ), 측정치 839.3 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0392] 단계 4: [3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 E5)의 제조.
- [0393] DMF(35 mL) 중 [3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1*H*-인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 E4, 1 g, 1.14 mmol)의 용액에 0° C에서  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.1 g, 3.44 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(2.7 g, 11.63 mmol)를 첨가하였다. 20° C에서 15시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, EtOAc(50 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기물을 염수(50 mL, 3회)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 30%-40%)로 정제하여 [3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 E5, 640.0 mg, 더 빠르게 용출됨)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 921.3 ( $\text{MH}^+$ ), 측정치 921.4 ( $\text{MH}^+$ ).
- [0394] 단계 5: 3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 E6)의 제조.

- [0395] DMF(7 mL) 중 3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 E5, 640.0 mg, 0.69 mmol)의 용액에 불화세슘(421.8 mg, 2.78 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60° C에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 30%-60%)로 정제하여 3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 E6, 360.0 mg)을 수득하였다. MS 계산치 683.2 (MH<sup>+</sup>), 측정치 683.1 (MH<sup>+</sup>).
- [0396] 단계 6: 3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 E7)의 제조.
- [0397] 톨루엔(6 mL) 중 3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 E6, 360.0 mg, 0.53 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(200.6 mg, 0.79 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(0.08 mL, 1.32 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(40 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 질소를 버블링함으로써 탈기시킨 후, 80° C에서 15시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 30%-50%)로 정제하여 3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 E7, 300.0 mg)을 황색 검으로서 수득하였다. MS 계산치 731.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 731.4 (MH<sup>+</sup>).
- [0398] 단계 7: 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(화합물 E8)의 제조.
- [0399] 톨루엔(3 mL), 1,4-디옥산(1 mL) 및 물(1 mL) 중 3-[5-브로모-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 E7, 0.3 g, 0.41 mmol) 및 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(중간체 B, 196.7 mg, 0.41 mmol)의 혼합물에 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(221.3 mg, 1.04 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>(27.05 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 60%-80%)로 정제하여 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(화합물 E, 200.0 mg E8)를 황색 검으로서 수득하였다. MS 계산치 1001.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1001.4 (MH<sup>+</sup>).
- [0400] 단계 8: (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실산(화합물 E9)의 제조.
- [0401] DCE(5 mL) 중 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(화합물 E8, 200.0 mg, 0.2 mmol)의 혼합물에 Me<sub>3</sub>SnOH(200.0 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60° C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. EtOAc(10 mL) 및 물(10 mL)을 잔류물에 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(15 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다

진-3-카르복실산(화합물 **E9**, 188.0 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 987.4 ( $MH^+$ ), 측정치 987.4 ( $MH^+$ ).

[0402] 단계 9: *tert*-부틸 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바메이트(화합물 **E10**)의 제조.

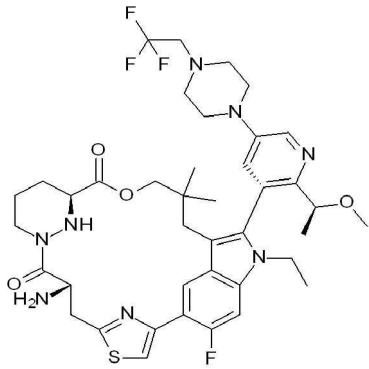
[0403] DCM(20 mL) 중 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실산(화합물 **E9**, 188.0 mg, 0.19 mmol)의 혼합물에 0° C에서 DIEA(0.7 mL, 3.81 mmol), EDCI(550.0 mg, 2.87 mmol) 및 HOBt(65.0 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 20° C에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 EtOAc(20 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 50%-70%)로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바메이트(화합물 **E10**, 110.0 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 969.4 ( $MH^+$ ), 측정치 969.5 ( $MH^+$ ).

[0404] 단계 10: (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **E**)의 제조.

[0405] DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바메이트(화합물 **E10**, 110.0 mg, 0.11 mmol)의 용액에 TFA(1.0 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(15 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **E**, 98.0 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 869.4 ( $MH^+$ ), 측정치 869.2 ( $MH^+$ ).

[0406] 중간체 **F**

[0407] (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온



[0408]

[0409]

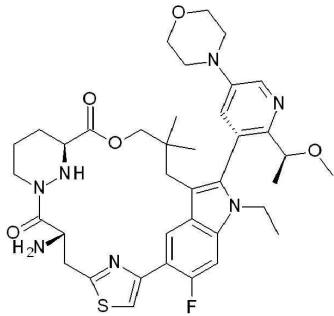
표제 화합물은 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 대신에 요오드에탄을 사용하여 중간체 E의 제조와 유사하게 제조되었다.

[0410]

중간체 G

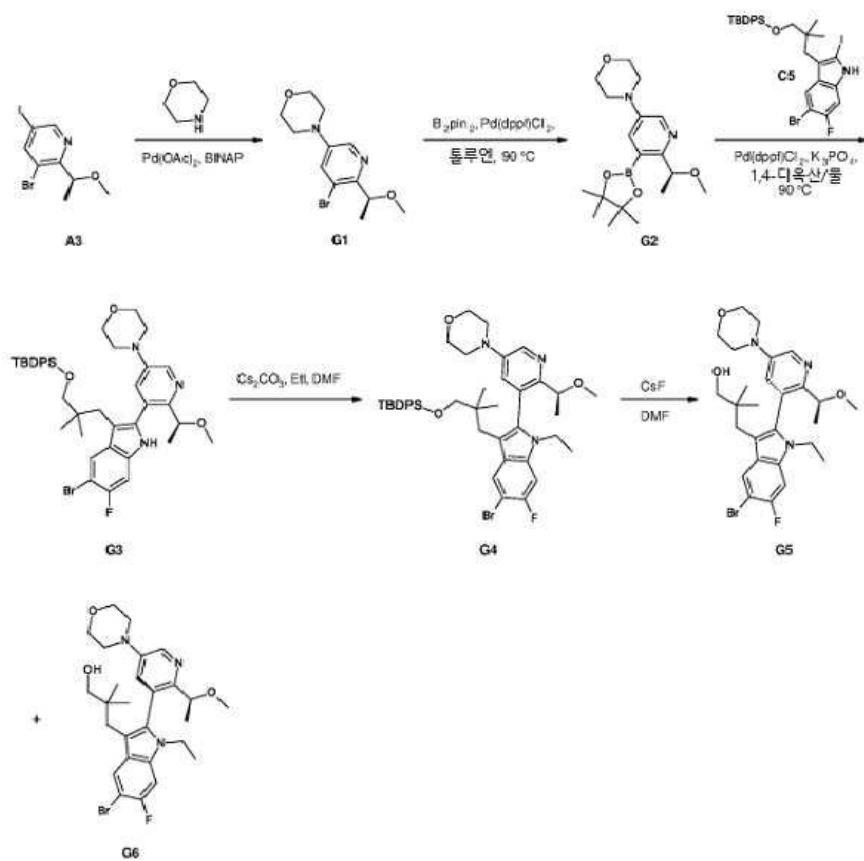
[0411]

(7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜다시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온



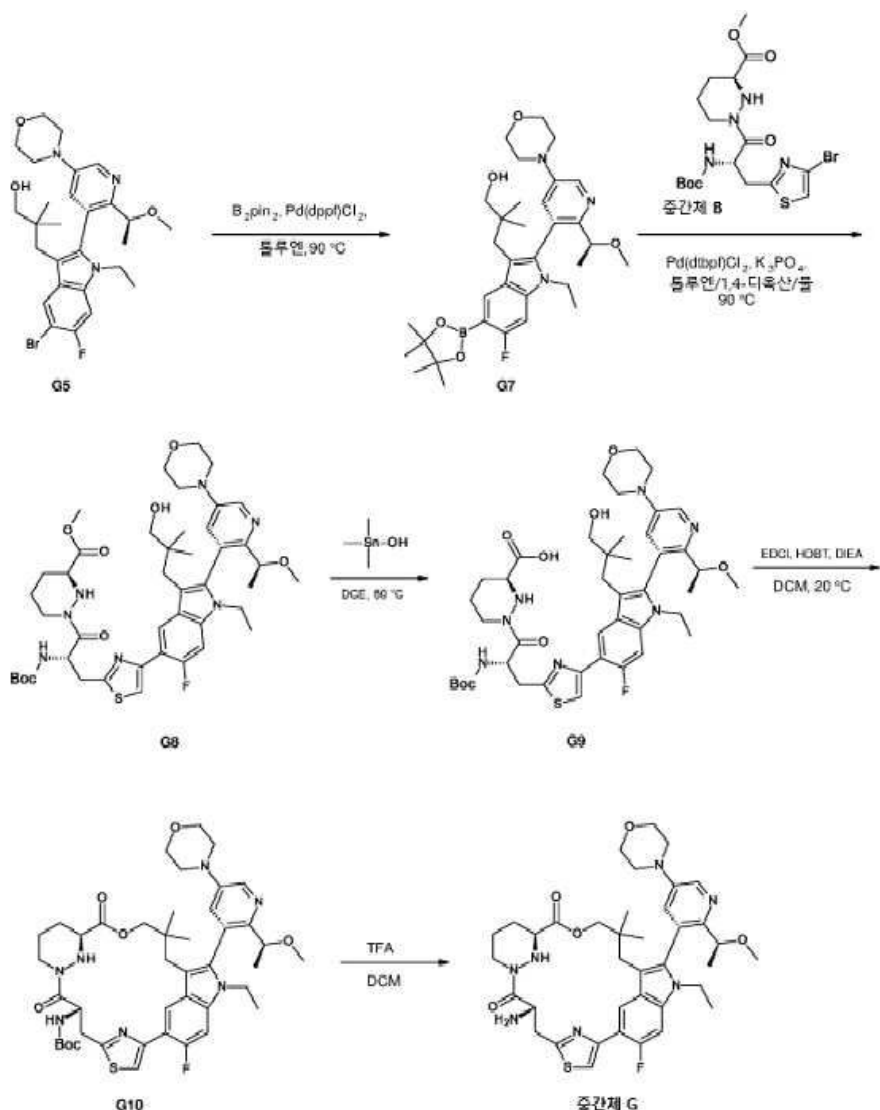
[0412]

[0413] 화합물은 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0414]





#### 단계 1: 4-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]모르폴리노(화합물 G1)의 제조

톨루엔(450 mL) 중 3-브로모-5-요오도-2-[(1S)-1-메톡시에틸]피리딘(화합물 A3, 30 g, 87.73 mmol) 및 모르폴린(7.6 g, 87.73 mmol)의 혼합물에  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (57.2 g, 175.45 mmol), (R)-비나프(2.7 g, 4.39 mmol) and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.98 g, 4.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기하고 질소로 3 회 퍼징한 다음, 혼합물을 90 °C 에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]모르폴린(화합물 G1, 21 g)을 황색 오일로서 정제하였다. MS 계산치 301.1 ( $\text{MH}^+$ ), 측정치 301.1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 단계 2: 4-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]모르폴린(화합물 G2)의 제조

톨루엔(500 mL) 중 4-[5-브로모-6-[(1S)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]모르폴린(화합물 G1, 21 g, 63.3 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(24.0 g, 94.63 mmol) 및 KOAc(13.6 g, 138.79 mmol)의 용액에  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.4 g, 6.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 질소로 3 회 퍼징한 다음, 혼합물을 90 °C에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜 조 생성물 4-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]모르폴린(화합물 G2, 45 g)을 황색 검으로서 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다. MS 계산치 349.2 ( $\text{MH}^+$ ), 측정치 349.2 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 단계 3: [3-[5-브로모-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-1H-인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-tert-부틸-디페닐-실란(화합물 G3)의 제조

[0421] 1,4-디옥산(420 mL) 및 물(80 mL) 중 4-[6-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-피리딜]모르폴린(화합물 **G2**, 40.6 g, 46.65 mmol), [3-(5-브로모-6-플루오로-2-요오도-1H-인돌-3-일)-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **C5**, 31 g, 46.65 mmol)의 용액에 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(29.7 g, 2.33 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.7 g, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2분 동안 질소를 버블링하여 탈기시키고, 반응 혼합물을 90° C에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 EA(200 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [3-[5-브로모-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-1H-인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **G3**, 17.2 g)을 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 758.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 758.3 (MH<sup>+</sup>).

[0422] 단계 4: [3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **G4**)의 제조

[0423] DMF(300 mL) 중 [3-[5-브로모-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-1H-인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **G3**, 15 g, 19.77 mmol)의 용액에 0° C에서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(19.3 g, 59.3 mmol) 및 요오드에탄(6.16 g, 39.53 mmol)을 첨가하였다. 20° C에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, EtOAc(200 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(10 mL, 3회)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **G4**, 14.7 g)을 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 786.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 786.4 (MH<sup>+</sup>).

[0424] 단계 5: 3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-(2M)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G5**) 및 3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-(2P)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G6**)의 제조

[0425] DMF(160 mL) 중 [3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로폭시]-*tert*-부틸-디페닐-실란(화합물 **G4**, 14.7 g, 18.68 mmol)의 용액에 불화세슘(14.2 g, 93.41 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60° C에서 48시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물에 EtOAc(300 mL) 및 물(300 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(200 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(200 mL, 4회)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-(2M)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G5**, 6 g, 더 빠르게 용출됨)을 무색 폼으로서 수득하고 3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-(2P)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G6**, 4.5 g, 더 느리게 용출됨)을 무색 폼으로서 수득하였다. 화합물 **G5**: MS 계산치 548.2 (MH<sup>+</sup>), 측정치 548.2 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 5H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 3.15 - 3.13 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

[0426] 화합물 **G5**의 X-선 결정학적 분석

[0427] 화합물 **G5**의 절대 배열 구조는 이의 단결정의 X-선 결정학적 분석에 의해 확인되었다. (도 1).

[0428] 단계 6: 3-[1-에틸-6-플루오로-(2M)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G7**)의 제조

[0429] 톨루엔(60 mL) 중 3-[5-브로모-1-에틸-6-플루오로-(2M)-2-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G5**, 6 g, 10.94 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(4.2 g, 16.41 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(2.7 g, 27.35 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.8 g, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 질소를 버블링함으로써 탈기시킨 후, 90° C에서 15시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-



[1-에틸-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G7**, 4.5 g)을 무색 검으로서 수득하였다. MS 계산치 596.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 596.4 (MH<sup>+</sup>).

[0430] 단계 7: 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[1-에틸-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(화합물 **G8**)의 제조

[0431] 톨루엔(45 mL), 1,4-디옥산(15 mL) 및 물(15 mL) 중 3-[1-에틸-6-플루오로-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌-3-일]-2,2-디메틸-프로판-1-올(화합물 **G7**, 4.5 g, 7.56 mmol) 및 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-3-(4-브로모티아졸-2-일)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(중간체 **B**, 3.6 g, 7.56 mmol)의 혼합물에 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.0 g, 18.89 mmol) 및 Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>(492.5 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 질소 대기하에 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[1-에틸-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(화합물 **G8**, 3.8 g)를 수득하였다. MS 계산치 866.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 866.4 (MH<sup>+</sup>).

[0432] 단계 8: (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[1-에틸-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실산(화합물 **G9**)의 제조

[0433] DCE(76 mL) 중 메틸 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[1-에틸-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실레이트(화합물 **G8**, 3.8 mg, 4.39 mmol)의 혼합물에 Me<sub>3</sub>SnOH(3.2 mg, 17.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60° C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. EtOAc(200 mL) 및 물(100 mL)을 잔류물에 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(150 mL, 2 회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[1-에틸-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실산(화합물 **G9**, 3.7 g)을 갈색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 852.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 852.4 (MH<sup>+</sup>).

[0434] 단계 9: *tert*-부틸 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바메이트(화합물 **G10**)의 제조

[0435] DCM(250 mL) 중 (3*S*)-1-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-[4-[1-에틸-6-플루오로-3-(3-히드록시-2,2-디메틸-프로필)-(2*M*)-2-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]인돌-5-일]티아졸-2-일]프로파노일]헥사히드로피리다진-3-카르복실산(화합물 **G9**, 2.5 g, 2.93 mmol)의 혼합물에 0° C에서 DIEA(7.58 mL, 58.68 mmol), EDCI(8.4 g, 44.01 mmol) 및 HOBt(991.2 mg, 0.91 mmol)를 첨가하였다. 20° C에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(100 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카바메이트(화합물 **G10**, 1.2 g)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 834.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 834.4 (MH<sup>+</sup>).

[0436] 단계 10: (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-

17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 G)의 제조

[0437]

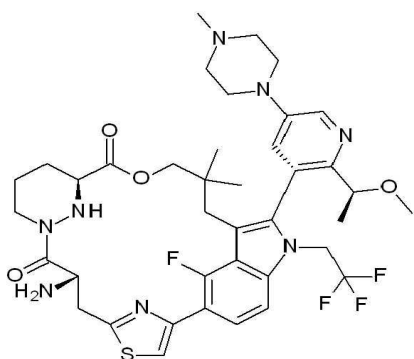
DCM(12 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(7*S*,13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바메이트(화합물 G10, 1.2 g, 1.44 mmol)의 용액에 TFA(6.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(60 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(80 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 G, 1 g)을 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 734.3 (MH<sup>+</sup>), 측정치 734.3 (MH<sup>+</sup>).

[0438]

중간체 H

[0439]

(7*S*,13*S*)-7-아미노-25-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온



[0440]

[0441]

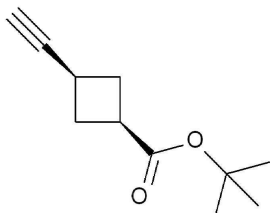
표제 화합물은 5-브로모-6-플루오로-1*H*-인돌(화합물 C2) 대신에 5-브로모-4-플루오로-1*H*-인돌을 사용하여 중간체 C의 제조와 유사하게 제조되었다.

[0442]

중간체 I

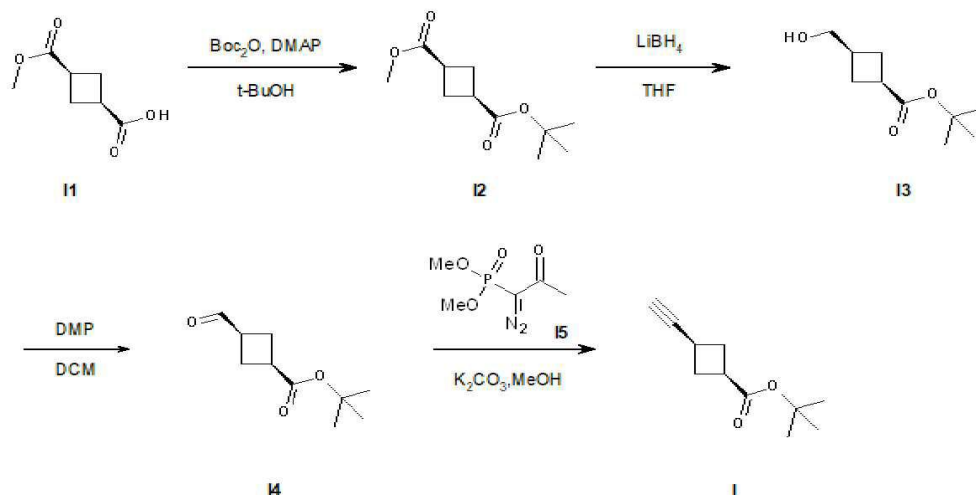
[0443]

*cis-tert*-부틸 3-에티닐시클로부탄카르복실레이트



[0444]

[0445] 화합물은 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0446]

[0447] 단계 1: *cis*-O<sub>1</sub>-*tert*-부틸 O<sub>3</sub>-메틸 시클로부탄-1,3-디카르복실레이트(화합물 12)의 제조

[0448] *tert*-부탄올(450 mL) 중 *cis*-3-메톡시카르보닐시클로부탄카르복실산(화합물 11, 25.0 g, 158.08 mmol) 및 DMAP(38.6 g, 316.16 mmol)의 혼합물에 *tert*-부탄올(50 mL) 중 Boc<sub>2</sub>O(37.9 g, 173.89 mmol)를 적가하였다. 25 ° C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(150 mL)로 희석하고, EtOAc(150 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼(PE 중 EtOAc = 5%~10%)으로 정제하여 *cis*-O<sub>1</sub>-*tert*-부틸 O<sub>3</sub>-메틸 시클로부탄-1,3-디카르복실레이트(화합물 12, 29.0 g)를 무색 액체로서 수득하였다. MS 계산치 215.1 (MH<sup>+</sup>), 측정치 215.1 (MH<sup>+</sup>).

[0449] 단계 2: *cis*-*tert*-부틸 3-(히드록시메틸)-시클로부탄카르복실레이트(화합물 13)의 제조

[0450] THF(290 mL) 중 *cis*-O<sub>1</sub>-*tert*-부틸 O<sub>3</sub>-메틸 시클로부탄-1,3-디카르복실레이트(화합물 12, 29.0 g, 140.02 mmol)의 혼합물에 리튬 보로하이드라이드(9.2 g, 420.05 mmol)를 0° C에서 질소 대기하에 첨가하였다. 25° C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 EtOAc(800 mL) 및 물(200 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc(300 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 컬럼(PE 중 EtOAc = 10%~30%)으로 정제하여 *cis*-*tert*-부틸 3-(히드록시메틸)-시클로부탄카르복실레이트(화합물 13, 19 g)를 무색 액체로서 수득하였다. MS 계산치 186.1 (MH<sup>+</sup>), 측정치 186.1 (MH<sup>+</sup>).

[0451] 단계 3: *cis*-*tert*-부틸 3-포르밀시클로부탄카르복실레이트(화합물 14)의 제조

[0452] DCM(230 mL) 중 *cis*-*tert*-부틸 3-(히드록시메틸)-시클로부탄카르복실레이트(화합물 13, 19.0 g, 102.01 mmol)의 혼합물에 0° C에서 DMAP(51.9 g, 122.42 mmol)를 첨가하였다. 25° C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고 실리카 컬럼(PE 중 EtOAc = 5%~20%)으로 정제하여 *cis*-*tert*-부틸 3-포르밀시클로부탄카르복실레이트(화합물 14, 15.0 g)를 무색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 184.1 (MH<sup>+</sup>), 측정치 184.1 (MH<sup>+</sup>).

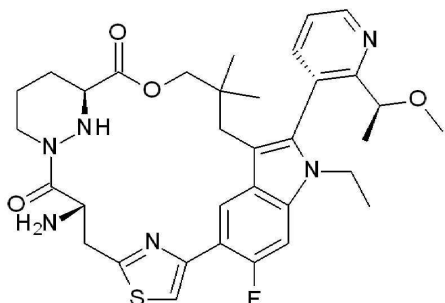
[0453] 단계 4: *cis*-*tert*-부틸 3-에티닐시클로부탄카르복실레이트(화합물 1)의 제조

[0454] 메탄올(200 mL) 중 *cis*-*tert*-부틸 3-포르밀시클로부탄카르복실레이트(화합물 14, 15.0 g, 81.42 mmol) 및 탄산칼륨(22.5 g, 162.84 mmol)의 혼합물에 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필)-포스포네이트(화합물 15, 23.5 g, 122.13 mmol)를 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 물(100 mL)로 희석한 후 에틸 아세테이트(100 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 *cis*-*tert*-부틸 3-에티닐시클로부탄카르복실레이트

(중간체 I, 7 g)를 무색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 180.1 ( $MH^+$ ), 측정치 180.1 ( $MH^+$ ).

[0455] 중간체 J

[0456] (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온

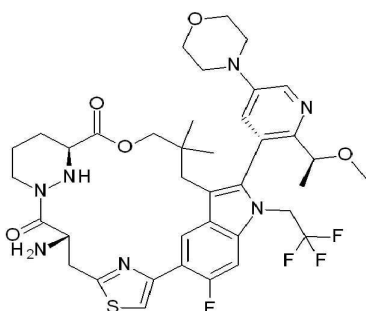


[0457]

[0458] 표제 화합물은 4-[5-브로모-6-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-3-피리딜]모르폴린(화합물 G1) 대신에 3-브로모-2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]피리딘(화합물 A1)을 사용하여 중간체 G의 제조와 유사하게 제조되었다.

[0459] 중간체 K

[0460] (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴린-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온

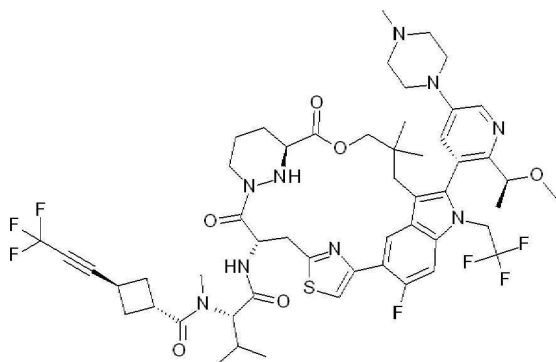


[0461]

[0462] 표제 화합물은 요오드에탄 대신에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하여 중간체 G의 제조와 유사하게 제조되었다.

[0463] 실시예 1

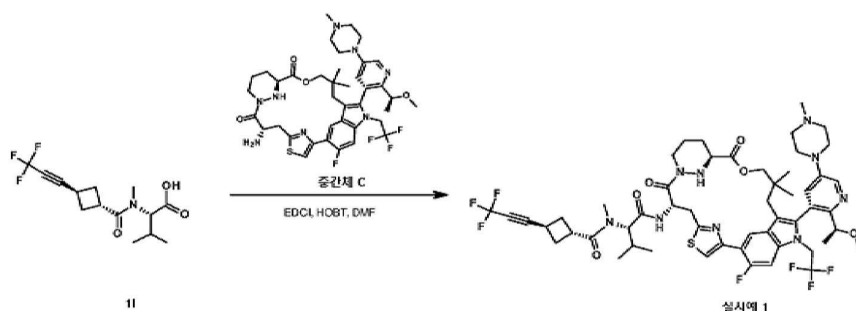
[0464] *trans-N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드



[0465]

[0466]

화합물은 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0467]

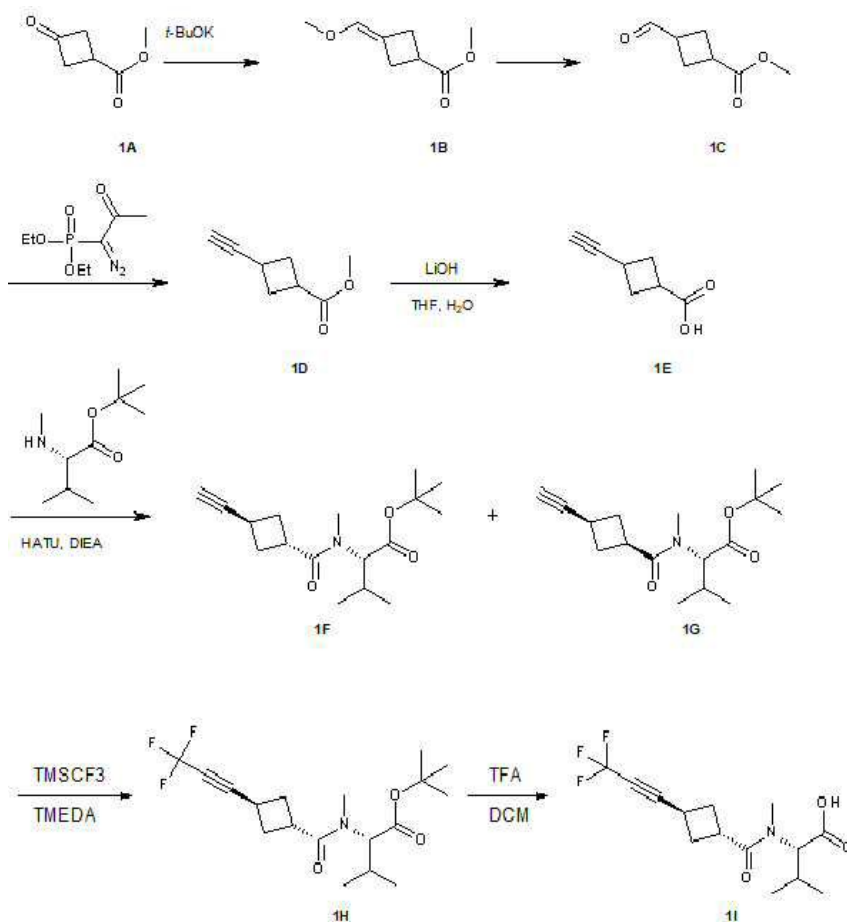
[0468]

단계 1: *trans-N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드의 제조

[0469]

DMF(2 mL) 중 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 11, 70.0 mg, 0.23 mmol), (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C, 100.0 mg, 0.12 mmol), EDCI(50.0 mg, 0.26 mmol) 및 DIEA(0.1 mL, 0.62 mmol)의 용액에 HOBT(34.0 mg, 0.25 mmol)를 0° C에서 첨가하였다. 16° C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, EtOAc(20 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 *N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드(실시예 1, 34.8 mg)를 미색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1088.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1088.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 5.72 - 5.65 (m, 1H), 5.26 - 5.10 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 3.86 (m, 2H), 3.82 - 3.56 (m, 5H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 4H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 6H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.65 - 2.16 (m, 6H), 2.05 - 1.55 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.03 - 0.94 (m, 5H), 0.91 - 0.82 (m, 3H), 0.44 (s, 3H) ppm.

[0470] 화합물 **1I**는 다음 반응식에 따라 제조되었다:



[0471]

[0472] 단계 1: 메틸 3-(메톡시메틸렌)시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1B**)의 제조

[0473] THF(1.6 L) 중 (메톡시메틸)트리페닐포스폰염 염화물(267.5 g, 780.46 mmol)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드(87.6 g, 780.46 mmol)를 0° C에서 천천히 첨가하고, 20° C로 가온하였다. 메틸 3-옥소시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1A**, 50.0 g, 390.23 mmol)를 1.5시간 후에 반응 혼합물에 첨가하였다. 70° C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. EtOAc 중 PE의 혼합 용액(10:1, 1.1 L)을 잔류물에 첨가하였다. 20° C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고 여액을 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 0%-10%)로 정제하여 메틸 3-(메톡시메틸렌)시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1B**, 18.0 g)를 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 5.85 - 5.79 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.29 - 3.09 (m, 1 H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 2 H) ppm.

[0474] 단계 2: 메틸 3-포르밀시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1C**)의 제조

[0475] DCM(300 mL) 및 물(30 mL) 중 메틸 3-(메톡시메틸렌)시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1B**, 26.0 g, 166.47 mmol)의 용액에 TFA(26.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(600 mL)를 첨가한 후, DCM(100 mL, 3회)으로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공하에 농축하여 메틸 3-포르밀시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1C**, 18.0 g, 126.63 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ : 9.84 - 9.52 (m, 1 H), 3.75 - 3.63 (m, 3 H), 3.32 - 3.20 (m, 1 H), 3.18 - 3.07 (m, 1 H), 2.67- 2.38 (m, 4 H) ppm.

[0476] 단계 3: 메틸 3-에틸닐시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1D**)의 제조

[0477] 메탄올(120 mL) 중 메틸 3-포르밀시클로부탄카르복실레이트(화합물 **1C**, 10.0 g, 70.35 mmol) 용액을 0° C로 냉각한 후, 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트(21.0 g, 109.31 mmol)와 탄산칼륨(20.0 g, 144.71



mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 20° C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(150 mL)를 첨가하고 PE(60 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 0% 내지 25%)로 정제하여 메틸 3-에티닐시클로부탄카르복실레이트(화합물 1D, 6.0 g)를 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 3.75 - 3.62 (m, 3 H), 3.42 - 3.21 (m, 1 H), 3.07 - 2.89 (m, 1 H), 2.65 - 2.33 (m, 4 H), 2.23 - 2.17 (m, 1 H) ppm.

[0478] 단계 4: 3-에티닐시클로부탄카르복실산(화합물 1E)의 제조

[0479] THF(10 mL) 및 물(30 mL) 중 메틸 3-에티닐시클로부탄카르복실레이트(화합물 1D, 6.0 g, 43.43 mmol)의 용액에 수산화리튬(3.6 g, 86.86 mmol)을 0° C에서 첨가한 후, 용액을 20° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 THF를 제거한 후, H<sub>2</sub>O(60 mL)를 첨가하고 MTBE(30 mL)로 추출하였다. MTBE 상을 버리고, 수성 상의 pH를 수성 HCl(1 N, 60 mL)을 사용하여 pH=5로 산성화시키고, EtOAc(60 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공하에 농축하여 3-에티닐시클로부탄카르복실산(화합물 1E, 3.8 g)을 무색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 12.14 - 9.87 (m, 1 H), 3.36 - 3.15 (m, 1 H), 3.10 - 2.95 (m, 1 H), 2.68 - 2.53 (m, 2 H), 2.51 - 2.35 (m, 2 H), 2.22 (dd, *J* = 15.2, 2.4 Hz, 1 H) ppm.

[0480] 단계 5: *trans-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1F) 및 *cis-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1G)의 제조

[0481] DMF(50 mL) 중 3-에티닐시클로부탄카르복실산(화합물 1E, 3.8 g, 30.61 mmol)의 용액에 DIEA(19.0 mL, 114.96 mmol), HATU(14.3 g, 37.48 mmol)를 첨가하였다. 0° C에서 10분 동안 교반한 후, *tert*-부틸 (2S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부타노에이트(5.7 g, 30.44 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 더 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(120 mL)를 첨가한 후, EtOAc(40 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(60 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 9%-16 %) 및 prep-HPLC(컬럼: Welch Ultimate XB-CN 250 × 50 × 10 μm; 이동상: hexan-EtOH(0.1% FA); B%: 1%-20%, 15분)로 정제하여 *cis-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1G, 더 빠르게 용출됨, 3 g)를 황색 오일로서 수득하고, *trans-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1F, 더 느리게 용출됨, 2 g)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0482] *cis-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1G, 피크 1). MS 계산치 294.2 (MH<sup>+</sup>), 측정치 294.1 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 4.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.5 H), 3.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.5 H), 3.27 - 3.11 (m, 1 H), 3.01 - 2.91 (m, 1 H), 2.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.59 - 2.40 (m, 4 H), 2.25 - 2.12 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.00 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 3 H), 0.84 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 3 H) ppm. 화합물 1G의 입체화학은 2D-NMR로 확인하였다.

[0483] *trans-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1F, 피크 2). MS 계산치 294.2 (MH<sup>+</sup>), 측정치 294.1 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 4.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.5 H), 3.69 - 3.46 (m, 1.5 H), 3.11 - 3.01 (m, 1 H), 2.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 3 H), 2.73 - 2.60 (m, 2 H), 2.40 - 2.27 (m, 2 H), 2.25 - 2.11 (m, 2 H), 1.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 9 H), 1.01 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 3 H), 0.84 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 3 H) ppm. 화합물 1F의 입체화학은 2D-NMR로 확인하였다.

[0484] 단계 6: *trans-tert*-부틸 (2S)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 1H)의 제조

[0485] DMF(10 mL) 중 CuI(408.9 mg, 2.15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(593.5 mg, 4.29 mmol) 및 TMEDA(249.5 mg, 2.15 mmol)의 현탁액을 25° C에서 아르곤 대기하에 20분 동안 교반하였다. TMSCF<sub>3</sub>(407.1 mg, 2.86 mmol)를 반응물에 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 대기하에서 10분 동안 교반하였다. DMF(10 mL) 중 TMSCF<sub>3</sub>(407.09 mg, 2.86 mmol) 및 *trans-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1F, 420.0 mg, 1.43 mmol)의 용액을 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하고, 25° C로 가온시켰다.



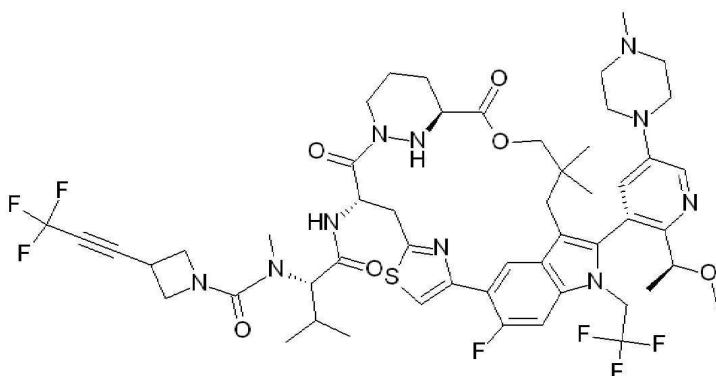
25° C에서 12시간 동안 더 교반한 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(30 mL)를 첨가한 다음, EtOAc(10 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 및 prep-HPLC로 정제하여 *trans-tert*-부틸 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 **1H**, 80.0 mg)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 362.2 (MH<sup>+</sup>), 측정치 362.1 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 4.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.5 H), 3.62 - 3.46 (m, 1.5 H), 3.28 - 3.13 (m, 1 H), 2.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 3 H), 2.82 - 2.67 (m, 2 H), 2.48 - 2.38 (m, 2 H), 2.29 - 2.15 (m, 1 H), 1.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 9 H), 1.05 - 0.98 (m, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm.

[0486] 단계 7: *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산 (화합물 **1I**)의 제조

[0487] DCM(1 mL) 중 *trans-tert*-부틸 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 **1H**, 80.0 mg, 0.22 mmol)의 용액에 TFA(1.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **1I**, 80.0 mg)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 계산치 306.0 (MH<sup>+</sup>), 측정치 306.0 (MH<sup>+</sup>).

[0488] 실시예 2

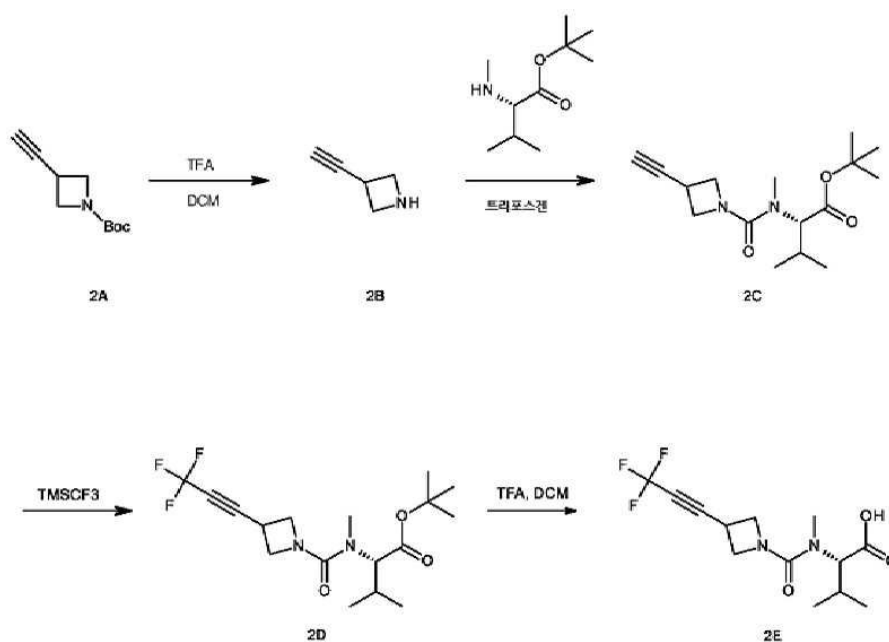
[0489] *N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드



[0490]

[0491] 표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **1I**) 대신에 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **2E**)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 2(78.9 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS calc' d 1089.5 (MH<sup>+</sup>), measured 1089.7 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 5.71 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.23 - 5.13 (m, 1 H), 4.47 - 4.38 (m, 2 H), 4.37 - 4.11 (m, 6 H), 4.10 - 3.93 (m, 3 H), 3.81 - 3.77 (m, 1 H), 3.76 - 3.59 (m, 4 H), 3.47 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.29 - 3.23 (m, 2 H), 3.19 - 3.10 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.84 - 2.79 (m, 1 H), 2.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 2.25 - 2.16 (m, 2 H), 2.01 - 1.92 (m, 1 H), 1.87 - 1.77 (m, 1 H), 1.70 - 1.58 (m, 1 H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.39 - 1.25 (m, 1 H), 1.00 - 0.85 (m, 10 H), 0.44 (s, 3 H) ppm.

[0492] 화합물 **2E**는 다음 반응식에 따라 제조되었다:



[0493]

[0494] 단계 1: 3-에티닐아제티딘(화합물 **2B**)의 제조

[0495]

DCM(36 mL) 중 *tert*-부틸 3-에티닐아제티딘-1-카르복실레이트(화합물 **2A**, 3.5 g, 19.31 mmol)의 용액에 TFA(17.7 g, 155.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 증발시키고, DCM(20 mL)으로 3회 동시-증발시켜 3-에티닐아제티딘(화합물 **2B**, 3.5 g, 미정제, TFA 염)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0496]

단계 2: *tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐아제티딘-1-카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 **2C**)의 제조

[0497]

DCM(50 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부타노에이트(3.7 g, 19.76 mmol)의 혼합물에 DIEA(8.5 mL, 48.8 mmol) 및 트리포스겐(2.1 g, 7.08 mmol)을 첨가하였다. 0° C에서 10분 동안 교반한 후, DCM(50 mL) 중 3-에티닐아제티딘;2,2,2-트리플루오로아세트산(화합물 **2B**, 3.5 g, 17.94 mmol) 및 DIEA(13.0 mL, 74.64 mmol)의 혼합물을 반응물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20° C에서 1시간 동안 더 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물에 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(500 mL)를 첨가한 후, EtOAc(100 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(600 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 11%-25%)로 정제하여 *tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐아제티딘-1-카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 **2C**, 3.2 g)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 239.2 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+H<sup>+</sup>), 측정치 239.0 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+H<sup>+</sup>).

[0498]

단계 3: *tert*-부틸 (2S)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 **2D**)의 제조

[0499]

DMF(30 mL) 중 CuI(1.5 g, 8.15 mmol), 탄산칼륨(2.3 g, 16.34 mmol) 및 TMEDA(947.3 mg, 8.15 mmol)의 혼합물을 20° C에서 아르곤 대기하에 20분 동안 교반하였다. TMSCF<sub>3</sub>(1.5 g, 10.87 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 후, 20° C에서 20분 동안 교반하였다. DMF(30 mL) 중 *tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐아제티딘-1-카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 **2C**, 1.6 g, 5.43 mmol) 및 TMSCF<sub>3</sub>(1.5 g, 10.87 mmol)의 혼합물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 20° C에서 아르곤 대기하에 12시간 동안 더 교반한 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(100 mL)를 첨가한 후, EtOAc(30 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 11% 내지 25%)로 정

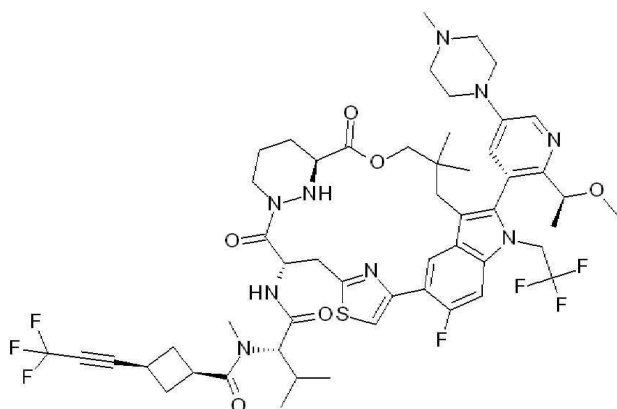
제하여 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 역상 HPLC로 다시 정제하여 *tert*-부틸 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 **2D**, 600.0 mg)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 307.2 ( $M-C_4H_9+H^+$ ), 측정치 307.1 ( $M-C_4H_9+H^+$ ).

[0500] 단계 4: (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **2E**)의 제조

[0501] DCM(2 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 **2D**, 300.0 mg, 0.83 mmol)의 용액에 TFA(2.6 g, 23.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM(6 mL, 3회)으로 동시 증발시켜 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **2E**, 250.0 mg)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 계산치 307.1 ( $MH^+$ ), 측정치 307.0 ( $MH^+$ ).

[0502] 실시예 3

[0503] *cis-N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드



[0504]

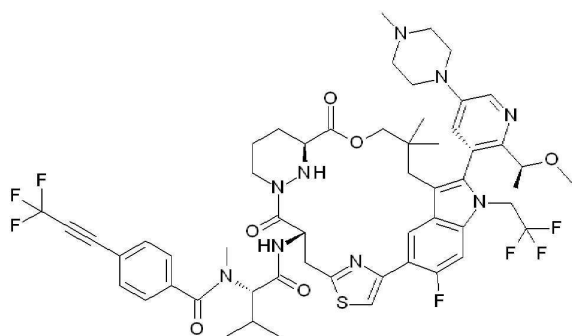
[0505] 표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **1I**) 대신에 *cis*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **3B**)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 3(202.7 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1088.5 ( $MH^+$ ), 측정치 1088.5 ( $MH^+$ ). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 2H), 4.83 - 4.81 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.64 (m, 4H), 3.62 - 3.43 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.44 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.10-1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.95 (m, 5H), 0.90 - 0.83 (m, 3H), 0.44 (s, 3H) ppm.

[0506] 화합물 **3B**는 *trans-tert*-부틸 (2*S*)-2-[(3-에틸닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 **1F**) 대신에 *cis-tert*-부틸 (2*S*)-2-[(3-에틸닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 **1G**)를 사용하여 화합물 **1I**의 제조와 유사하게 제조하였다.

[0507] 실시예 4

[0508] *N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.

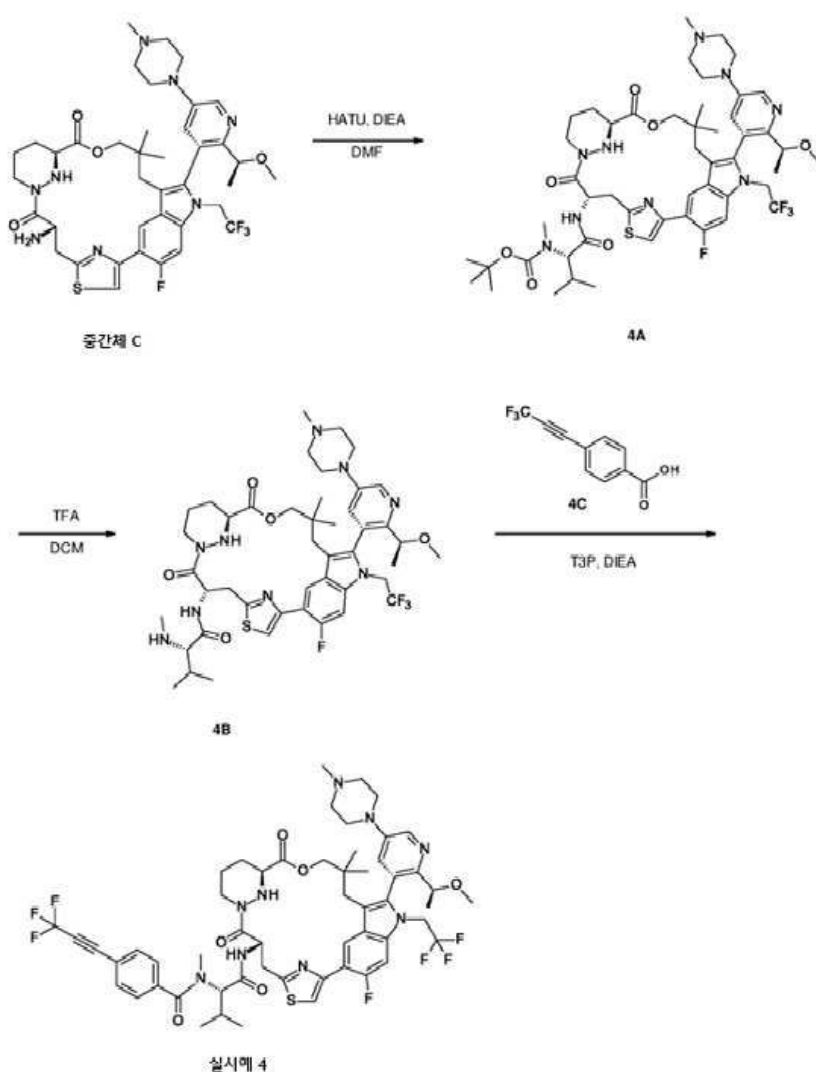
2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-일)벤즈아미드



[0509]

[0510]

화합물은 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0511]

[0512]

단계 1: *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-카르바메이트(화합물 4A)의 제조

[0513]

DMF(1 mL) 중 BOC-*N*-ME-VAL-OH(93.8 mg, 0.41 mmol) 및 DIEA(0.2 mL, 0.94 mmol)의 혼합물에 HATU(154.3 mg, 0.41 mmol) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-

3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C, 250.0 mg, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 15° C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-카르바메이트(화합물 4A, 300.0 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1014.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1014.3 (MH<sup>+</sup>).

[0514] 단계 2: (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드(화합물 4B)의 제조

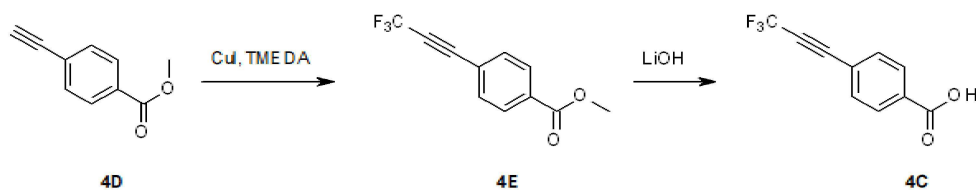
[0515] DCM(6 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-카르바메이트(화합물 4A, 300.0 mg, 0.3 mmol)의 혼합물에 TFA(4.0 mL)를 첨가하였다. 15°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(30 mL)으로 희석하고, EtOAc(20 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드(화합물 4B, 270.0 mg)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 계산치 914.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 914.3 (MH<sup>+</sup>).

[0516] 단계 3: *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤즈아미드(실시예 4)의 제조

[0517] DMF(0.5 mL) 중 (2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미드(화합물 4B, 210 mg, 0.23 mmol) 및 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 4C, 49.2 mg, 0.23 mmol)의 용액에 DIEA(0.1 mL, 0.38 mmol) 및 T<sub>3</sub>P(146.2 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 20° C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)에 첨가하고, EtOAc(30 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(30 mL, 3회)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 정제하여 *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤즈아미드(실시예 4, 9.8 mg)를 미색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1110.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1110.6 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.69 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 5H), 3.23 - 3.08 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.95 - 2.90 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 4H), 2.46 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.53 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 6.0Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.06 (t, *J* = 6.4Hz, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.48- 0.41 (m, 3H) ppm.



[0518] 화합물 4B는 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0519]

[0520] 단계 1: 메틸 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조에이트(화합물 8B)의 제조

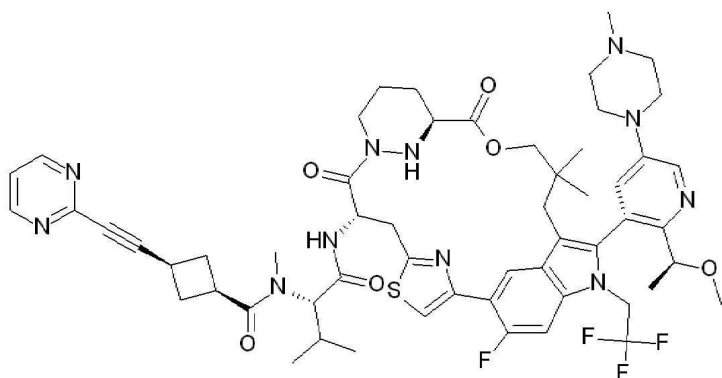
[0521] DMF(10 mL) 중 구리(I) 요오드화물(1.8 g, 9.37 mmol), 탄산칼륨(2.6 g, 18.77 mmol) 및 TMEDA(1.1 g, 9.37 mmol)의 현탁액을 20°C에서 아르곤 대기하에 교반하였다. 20분 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 TMSCF<sub>3</sub>(1.8 g, 12.49 mmol)을 첨가하였다. DMF(10 mL) 중 4-에티닐벤조에이트(화합물 4D, 1.0 g, 6.24 mmol) 및 TMSCF<sub>3</sub>(1.8 g, 12.49 mmol)의 혼합물을 반응 혼합물에 천천히 첨가한 후, 20°C에서 아르곤 대기하에 12 시간동안 더 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(200 mL)를 첨가한 후, EtOAc(80 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, PE 중 EtOAc: 0%-95%)로 정제하여 메틸 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조에이트(화합물 4D, 233.0 mg)를 무색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8.08 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 3.95 (s, 3H) ppm.

[0522] 단계 2: 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 4C)의 제조

[0523] THF(1 mL), 물(1 mL) 중 메틸 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조에이트(화합물 4D, 180.0 mg, 0.79 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물(69.5 mg, 1.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 1 M HCl 수용액을 이용하여 반응 혼합물의 pH를 6으로 조절하고, EtOAc(10 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 진공하에 농축시켜 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 4C, 168.0 mg)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0524] 실시예 5

[0525] *cis-N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르복사미드

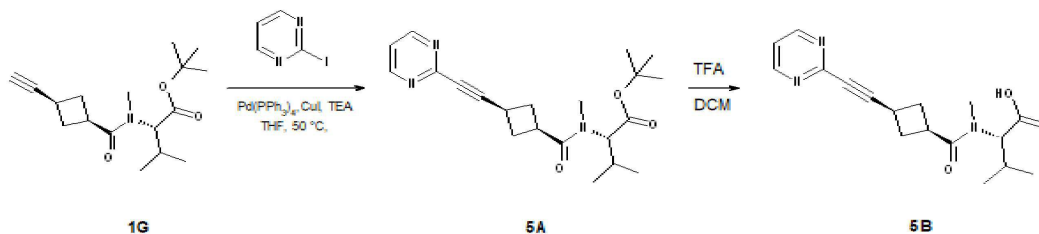


[0526]

[0527] 표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 11) 대신에 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[*cis*-3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 5B)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 4(1.3 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1098.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1098.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8.74 - 8.64 (m, 2H), 8.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 5.13 - 4.88 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.35

- 4.16 (m, 2H), 4.13 - 3.93 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.14 (br s, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 4H), 1.60 - 1.57 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 3H), 1.38 - 1.35 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 3H), 1.17 (br dd,  $J = 6.9, 19.4$  Hz, 2H), 1.06 (br d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.11 - 0.76 (m, 5H) ppm.

[0528] 화합물 5B는 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0529]

[0530] 단계 1: *tert*-부틸 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[*cis* 3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 5A)의 제조

[0531]

THF(1 mL) 중 *cis-tert*-부틸 (2*S*)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1G, 100.0 mg, 0.34 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.2 mL, 1.02 mmol), 2-요오도피리미딘(70.2 mg, 0.34 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(39.4 mg, 0.03 mmol) 및 CuI(6.5 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고 질소로 3회 퍼징하고 50° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(60 mL)를 첨가한 후, EtOAc(40 mL, 2회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(60 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 *tert*-부틸 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[*cis* 3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 5A, 60 mg)를 황색 오일로서 수득하였다. MS 계산치 372 (MH<sup>+</sup>), 측정치 372 (MH<sup>+</sup>).

[0532]

단계 2: (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[*cis* 3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 5B)의 제조

[0533]

DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[*cis* 3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부타노에이트(화합물 5A, 60.0 mg, 0.16 mmol)의 용액에 TFA(0.2 mL)를 첨가하였다. 20° C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[*cis* 3-(2-피리미딘-2-일에티닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 5B, 50 mg)을 수득하였다. MS 계산치 316 (MH<sup>+</sup>), 측정치 316 (MH<sup>+</sup>).

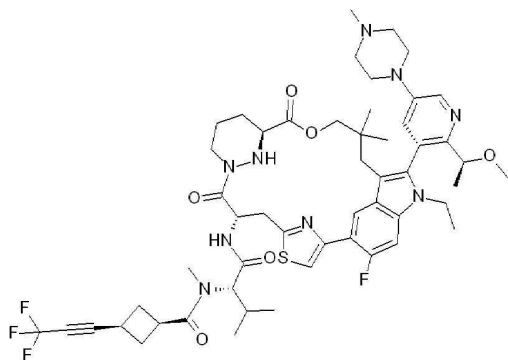
[0534]

실시예 6

[0535]

*cis-N*-[(1*S*)-1-[(7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-일)시클로부탄카르복사미드





[0536]

[0537]

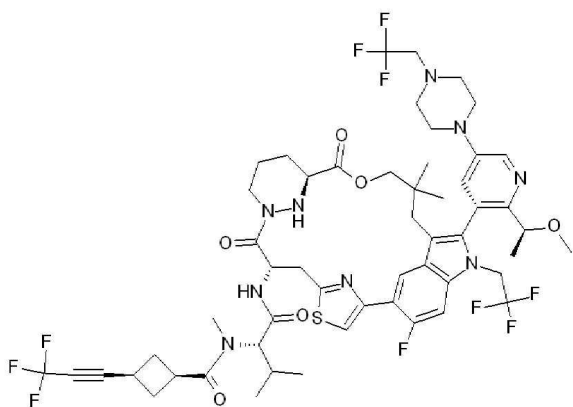
표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 1I) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C) 대신에 *cis*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 3B) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 D)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 6(32.2 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1034.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1034.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 5.78 - 5.67 (m, 1 H), 4.78 - 4.74 (m, 2 H), 4.48 - 4.36 (m, 1 H), 4.33 - 4.26 (m, 1 H), 4.24 - 3.96 (m, 4 H), 3.81 - 3.64 (m, 3 H), 3.56 - 3.42 (m, 3 H), 3.34 (s, 4 H), 3.29 - 3.24 (m, 3 H), 3.12 - 2.89 (m, 8 H), 2.89 - 2.80 (m, 1 H), 2.80 - 2.31 (m, 6 H), 2.31 - 2.12 (m, 2 H), 1.98 - 1.87 (m, 1 H), 1.87 - 1.75 (m, 1 H), 1.75 - 1.54 (m, 1 H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.08 - 0.88 (m, 9 H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 0.58 - 0.41 (m, 3 H) ppm.

[0538]

실시예 7

[0539]

*cis*-*N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드



[0540]

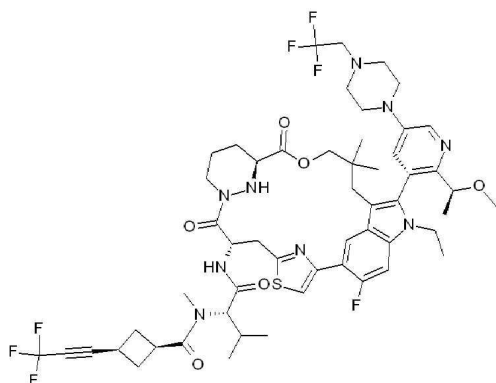
[0541]

표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 1I) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-

17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **C**) 대신에 *cis*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **3B**) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **E**)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 7(30.8 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1156.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1157.1 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 5.70 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.24 - 5.06 (m, 2 H), 4.80 - 4.74 (m, 2 H), 4.48 - 4.35 (m, 1 H), 4.30 - 4.15 (m, 2 H), 3.80 - 3.69 (m, 2 H), 3.62 - 3.47 (m, 2 H), 3.47 - 3.39 (m, 5 H), 3.38 - 3.35 (m, 3 H), 3.22 - 3.11 (m, 3 H), 2.98 - 2.82 (m, 8 H), 2.72 - 2.60 (m, 3 H), 2.51 - 2.46 (m, 1 H), 2.28 - 2.16 (m, 2 H), 2.01 - 1.91(m, 1 H), 1.89 - 1.74 (m, 1 H), 1.69 - 1.58 (m, 1 H), 1.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.10 - 1.01 (m, 1 H), 1.01 - 0.83 (m, 9 H), 0.49 (s, 3 H) ppm.

[0542] 실시예 8

[0543] *cis*-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드



[0544]

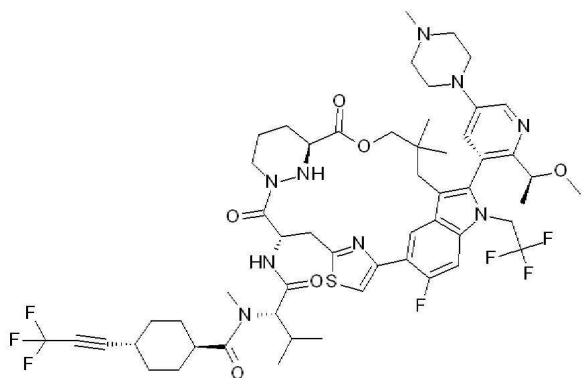
[0545] 표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **1I**) 및

(7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **C**) 대신에 *cis*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **3B**) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **F**)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 8(23.3 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1102.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1102.7 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J* = 2.8Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 - 7.27 (m, 2 H), 5.90 - 5.68 (m, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 4.83 - 4.82 (m, 1 H), 4.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.47 - 4.37 (m, 1 H), 4.26 - 4.12 (m, 4 H), 3.82 - 3.42 (m, 5 H), 3.36 - 3.33 (m, 4 H), 3.27 (s, 1 H), 3.17 - 3.11 (m, 2 H), 3.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 2.97- 2.91 (m, 3 H), 2.90 - 2.81 (m, 5 H), 2.74 - 2.60 (m, 3 H), 2.60 - 2.36 (m, 2 H), 2.29 - 2.12 (m, 2 H), 1.99 - 1.91 (m, 1 H), 1.88 - 1.75

(m, 1 H), 1.69 – 1.57 (m, 1 H), 1.42 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3 H), 1.17 – 0.88 (m, 10 H), 0.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H), 0.50 (s, 3 H) ppm.

[0546] 실시예 9

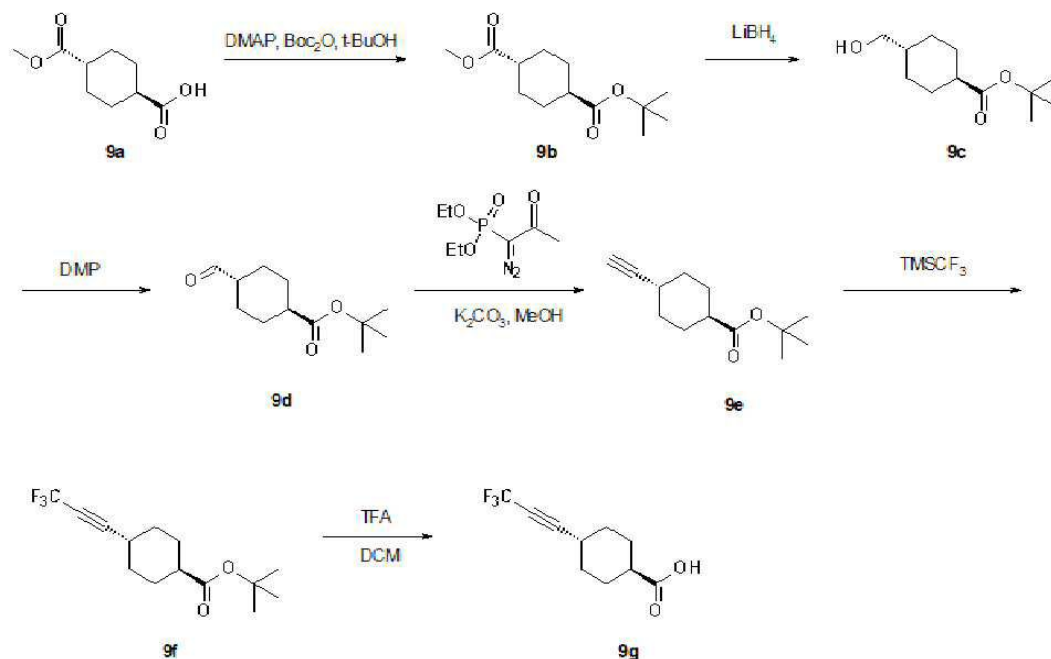
[0547] *trans*-*N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복사미드



[0548]

[0549] 표제 화합물을 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 4c) 대신에 *trans* 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복실산(화합물 9g)을 사용하여 실시예 4의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 9(30.8 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1116.5 ( $MH^+$ ), 측정치 1116.7 ( $MH^+$ ).  $^1H$  NMR (400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  = 8.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 8.53 – 8.48 (m, 1 H), 7.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 7.51 – 7.45 (m, 2 H), 5.68 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 5.21 – 5.14 (m, 1 H), 4.80 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.46 – 4.37 (m, 1 H), 4.25 – 4.18 (m, 2 H), 4.15 – 3.87 (m, 2 H), 3.81 – 3.76 (m, 1 H), 3.73 – 3.64 (m, 2 H), 3.45 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.27 – 3.23 (m, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.88 – 2.76 (m, 2 H), 2.61 – 2.53 (m, 2 H), 2.26 – 1.84 (m, 12 H), 1.66 – 1.56 (m, 4 H), 1.50 – 1.43 (m, 6 H), 1.02 – 0.83 (m, 9 H), 0.44 (s, 3 H) ppm.

[0550] 화합물 9g는 하기의 반응식에 따라 제조되었다:



[0551]

[0552] 단계 1: *trans* 4-*tert*-부틸 1-메틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트(화합물 9b)의 제조

[0553] *tert*-부탄올(100 mL) 중 *trans* 4-메톡시카르보닐시클로헥산카르복실산(화합물 **9a**, 5.0 g, 26.85 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘(6.6 g, 53.7 mmol)을 첨가한 후, 디-*t*-부틸디카르보네이트(6.5 g, 29.54 mmol)를 20 °C에서 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(500 mL)를 첨가하고 EtOAc(80 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(400 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 0%-10%)로 정제하여 *trans* 4-*tert*-부틸 1-메틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트(화합물 **9b**, 6.5 g)를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 3.67 (s, 3 H), 2.32 - 2.23 (m, 1 H), 2.21 - 2.12 (m, 1 H), 2.05 - 1.96 (m, 4 H), 1.44 - 1.42 (m, 13 H) ppm.

[0554] 단계 2: *trans tert*-부틸 4-(히드록시메틸)시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9c**)의 제조

[0555] THF(100 mL) 중 *trans* 4-*tert*-부틸 1-메틸 시클로헥산-1,4-디카르복실레이트(화합물 **9b**, 5.0 g, 20.63 mmol)의 용액에 LiBH<sub>4</sub>(1.4 g, 64.28 mmol)를 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 12시간 동안 더 교반하였다. 반응이 종결된 후, 0 °C에서 천천히 H<sub>2</sub>O(500 mL)로 퀴칭하고, 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(600 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 10%-30%)로 정제하여 *trans tert*-부틸 4-(히드록시메틸)시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9c**, 3.8 g)를 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 3.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.18 - 2.08 (m, 1 H), 2.03 - 1.94 (m, 2 H), 1.91 - 1.79 (m, 2 H), 1.58 - 1.26 (m, 14 H) ppm.

[0556] 단계 3: *trans tert*-부틸 4-포르밀시클로부탄카르복실레이트(화합물 **9d**)의 제조

[0557] DCM(100 mL) 중 *trans tert*-부틸 4-(히드록시메틸)시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9c**, 3.8 g, 17.73 mmol)의 용액에 DMP(11.28 g, 26.6 mmol)를 0 °C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 DCM을 직접 제거하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc = 10% 내지 30%)로 정제하고, 진공하에 농축시켜 *trans tert*-부틸 4-포르밀시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9d**, 2.5 g)를 황색 오일로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 9.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 2.33 - 1.93 (m, 6 H), 1.59 - 1.20 (m, 13 H) ppm.

[0558] 단계 4: *trans tert*-부틸 4-에티닐시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9e**)의 제조

[0559] 메탄올(50 mL) 중 *trans tert*-부틸 4-포르밀시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9d**, 2.5 g, 11.78 mmol)의 용액에 탄산칼륨(3.5 g, 25.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트(3.5 g, 18.22 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 3시간 동안 더 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(200 mL)를 첨가한 후, DCM(60 mL, 3회)으로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(800 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 0%-16%)로 정제하여 *trans tert*-부틸 4-에티닐시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9e**, 1.5 g)를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 2.29 - 1.94 (m, 7 H), 1.49 - 1.34 (s, 13 H) ppm.

[0560] 단계 5: *trans tert*-부틸 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9f**)의 제조

[0561] DMF(15 mL) 중 TMEDA(450 mg, 3.87 mmol)의 용액에 25 °C에서 CuI(740 mg, 3.6 mmol) 및 탄산칼륨(1 g, 7.24 mmol)을 첨가하였다. 25 °C에서 20분 동안 격렬하게 교반한 후, 반응 혼합물에 TMSCF<sub>3</sub>(700 mg, 4.92 mmol)를 아르곤 대기하에서 첨가하고 25 °C에서 20분 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고, DMF(10 mL) 중 *trans tert*-부틸 4-에티닐시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9e**, 500.0 mg, 2.4 mmol) 및 TMSCF<sub>3</sub>(700 mg, 4.92 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 25 °C로 12시간 동안 가온하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 물(60 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(50 mL, 3회)로 추출하였다. 취합한 유기층을 염수(80 mL, 3회)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(PE 중 EtOAc: 0%-10%)로 정제하여 *trans tert*-부틸 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9f**, 500 mg, 1.48 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H

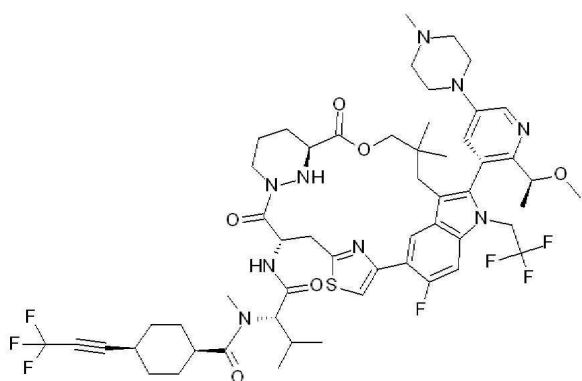
NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*)  $\delta$  = 2.17 - 1.94 (m, 6 H), 1.48 - 1.34 (m, 13 H) ppm.

[0562] 단계 6: *trans* 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로hex산카르복실산(화합물 9g)의 제조

[0563] DCM(1 mL) 중 *trans tert*-부틸 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로hex산카르복실레이트(화합물 9f, 100.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 TFA(1.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM(5 mL)으로 동시 증발시켜 *trans* 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로hex산카르복실산(화합물 9g, 50.0 mg)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0564] 실시예 10

[0565] *cis-N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*, 13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-4-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로hex산카르복사미드



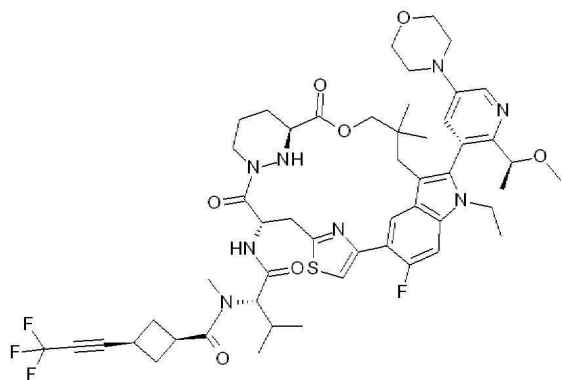
[0566]

[0567] 표제 화합물을 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 4c) 대신에 *cis* 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로hex산카르복실산(화합물 10g)을 사용하여 실시예 4의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 10(39.7 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1116.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1116.4 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 5.75 - 5.61 (m, 1H), 5.26 - 5.12 (m, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 4.17 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.97 (m, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.71 (m, 10H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.14 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.44 (s, 3H) ppm.

[0568] 화합물 10g을 *trans* 4-메톡시카르보닐시클로hex산카르복실산(화합물 9a) 대신에 *cis* 4-메톡시카르보닐시클로hex산카르복실산(화합물 10a)을 사용하여 화합물 9g의 제조와 유사하게 제조하였다.

[0569] 실시예 11

[0570] *cis-N*[(1*S*)-1-[[[(7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드



[0571]

[0572]

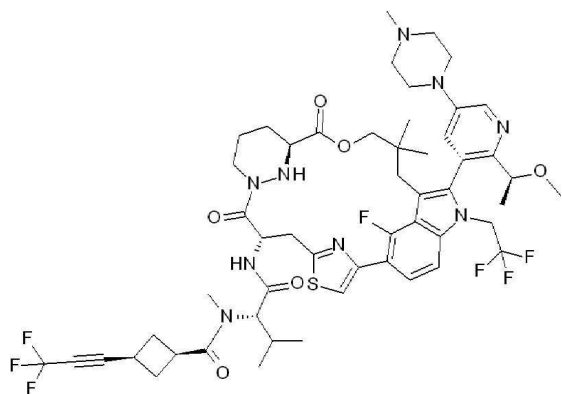
표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 11) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C) 대신에 *cis*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 3B) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 G)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 11(39.6 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1021.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1021.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.84 - 5.72 (m, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 9H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 3H), 2.83 - 2.58 (m, 4H), 2.55 - 2.36 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07 - 0.94 (m, 9H), 0.89 - 0.82 (m, 3H), 0.68 - 0.49 (m, 3H) ppm.

[0573]

실시예 12

[0574]

*cis-N*[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-25-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드



[0575]

[0576]

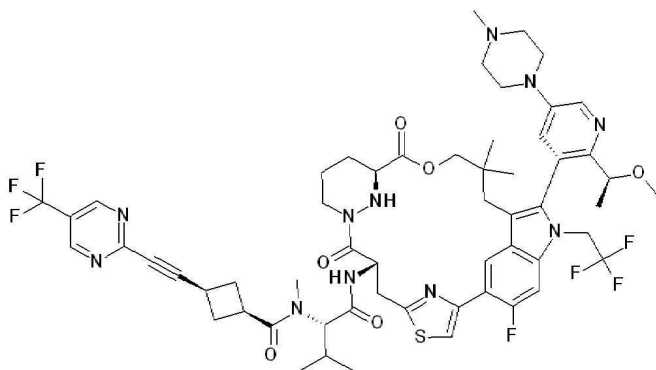
표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 11) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-



17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **C**) 대신에 *cis*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **3B**) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-25-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **H**)을 사용하여 실시예 **1**의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 **12**(7.7 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1088.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1088.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.54 - 8.50 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 5.84 - 5.96 (m, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 12Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 3.22 - 3.12 (m, 5H), 3.03 - 3.07 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98 - 2.95 (m, 3H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.53 (m, 4H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.43 (m, 3H), 1.38 - 1.14 (m, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 6H), 0.76 - 0.68 (m, 1H), 0.65 - 0.55 (m, 2H) ppm.

[0577] 실시예 13

[0578] *cis*-*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드



[0579]

[0580] 표제 화합물을 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 **4C**) 대신에 *cis*-3-[2-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복실산(화합물 **13B**)을 사용하여 실시예 **4**의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 **13**(10.8 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1166.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1166.4 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 9.07 (s, 2H), 8.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 5.15 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 3H), 3.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 3.48 - 3.39 (m, 6H), 3.15 (br d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.22 (dt, *J* = 3.2, 7.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.41 (m, 3H), 1.32 - 1.27 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.01 - 0.93 (m, 6H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.45 - 0.40 (s, 3H) ppm.

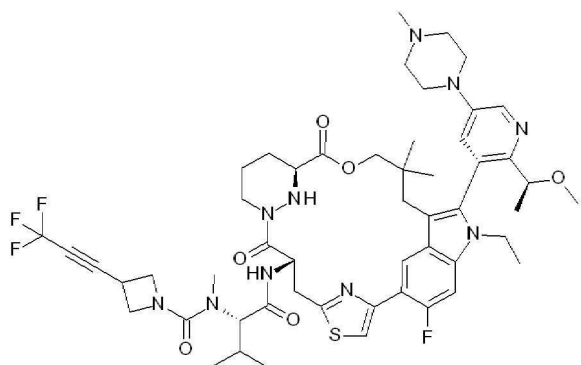
[0581] 화합물 **13B**를 *cis*-*tert*-부틸 (2*S*)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 **1G**) 및 2-요오도피리미딘 대신에 *cis*-*tert*-부틸 3-에티닐시클로부탄카르복실레이트(중간체 **I**) 및 2-요오도-5-(트리플루오로메틸)-피리미딘을 사용하여 화합물 **5B**의 제조와 유사하게 제조하였다.

[0582] 실시예 14

[0583] *N*-[(1*S*)-1-[(7*S*,13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코



사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드



[0584]

[0585]

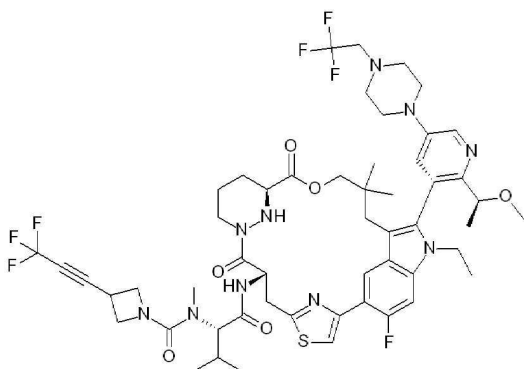
표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 1I) 및 (7*S*, 13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-21-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-8, 14-디온(중간체 C) 대신에 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 2E) 및 (7*S*, 13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17, 17-디메틸-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-8, 14-디온(중간체 D)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 14(41.2 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS calc' d 1035.5 (MH<sup>+</sup>), measured 1035.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.79 - 5.74 (m, 1H), 4.46 - 4.13 (m, 12H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 6H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 12H), 0.50 (s, 3H).

[0586]

실시예 15

[0587]

*N*-[(1*S*)-1-[(7*S*, 13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17, 17-디메틸-8, 14-디옥소-15-옥사-4-티아-9, 21, 27, 28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25), 2, 5(28), 19, 22(26), 23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드



[0588]

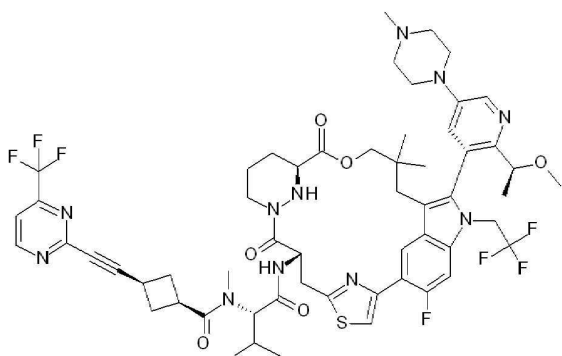
[0589]

표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3, 3, 3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 1I) 및

(7S,13S)-7-아미노-24-플루오로-(20M)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C) 대신에 (2S)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 2E) 및 (7S,13S)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20M)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 F)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 15(43.2 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS calc'd 1103.5 (MH<sup>+</sup>), measured 1103.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ = 8.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.85 - 5.78 (m, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 8H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 4H), 3.45 - 3.42 (s, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 6H), 2.83 (s, 4H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 11H), 0.58 (s, 3H).

[0590] 실시예 16

[0591] *cis-N*-[(1S)-1-[[[(7S,13S)-24-플루오로-(20M)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드



[0592]

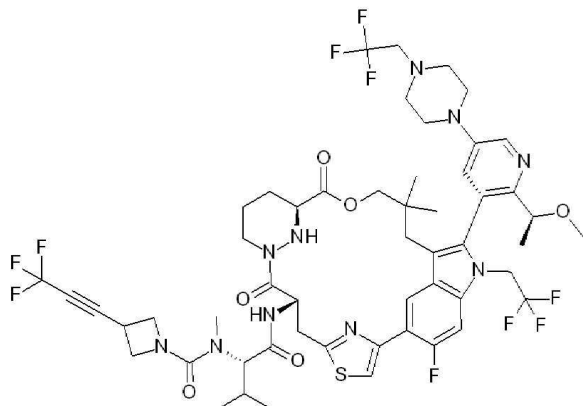
[0593] 표제 화합물을 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 4C) 대신에 *cis*-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복실산(화합물 16B)을 사용하여 실시예 4의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 16(98.2 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1166.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1166.4 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ = 9.06 - 8.99 (m, 1H), 8.71 - 8.63 (m, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 2H), 5.77 - 5.60 (m, 1H), 5.20 - 5.02 (m, 3H), 4.48 - 4.09 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 5H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.02 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 5H), 0.92 - 0.82 (m, 4H), 0.81 - 0.69 (m, 1H), 0.40 (s, 3H).

[0594] 화합물 16B를 *cis-tert*-부틸 (2S)-2-[(3-에티닐시클로부탄카르보닐)-메틸-아미노]-3-메틸-부타노에이트(화합물 1G) 및 2-요오도피리미딘 대신에 *cis-tert*-부틸 3-에티닐시클로부탄카르복실레이트(중간체 I) 및 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-피리미딘을 사용하여 화합물 5B의 제조와 유사하게 제조하였다.

[0595] 실시예 18

[0596] *N*-[(1S)-1-[[[(7S,13S)-24-플루오로-(20M)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-

1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-N-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드



[0597]

[0598]

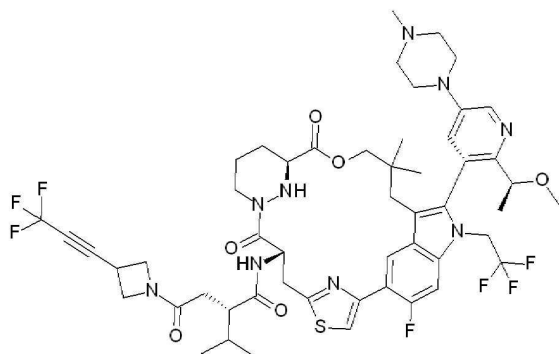
표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 II) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C) 대신에 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 2E) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 E)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 18(24.8 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1157.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1157.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 8.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 4H), 4.25 - 3.99 (m, 4H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 5H), 3.40 - 3.36 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 9H), 2.66 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 3H), 0.99 - 0.91 (m, 11H), 0.51 (s, 3H).

[0599]

실시예 19

[0600]

(2*S*)-*N*-[(7*S*,13*S*)-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]-2-이소프로필-4-옥소-4-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-일]부탄아미드



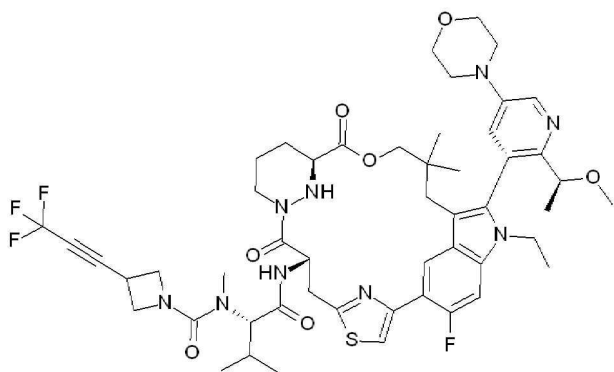
[0601]

[0602] 표제 화합물을 BOC-*N*-ME-VAL-OH and 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 **4C**)대신에 (2*S*)-4-*tert*-부톡시-2-이소프로필-4-옥소-부탄산 및 3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘(화합물 **19B**)을 사용하여 실시예 **4**의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 **19**(30.6 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1074.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1074.4 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.64 - 2.44 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.06 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 9H), 0.53 - 0.41 (m, 3H).

[0603] 화합물 **19B**는 *trans tert*-부틸 4-에티닐시클로헥산카르복실레이트(화합물 **9e**) 대신에 *tert*-부틸 3-에티닐아제티딘-1-카르복실레이트(화합물 **2A**)를 사용하여 화합물 **9g**의 제조와 유사하게 제조하였다.

[0604] 실시예 20

[0605] *N*-[(1*S*)-1-[[[(7*S*,13*S*)-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르복사미드

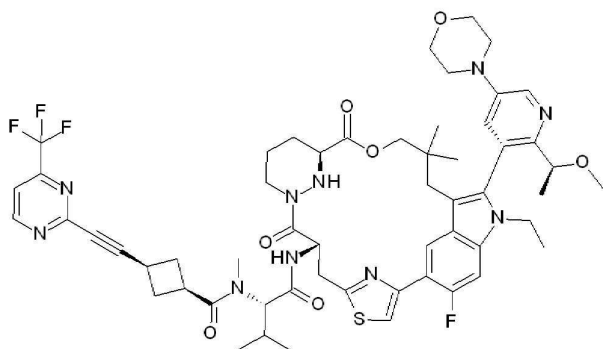


[0606]

[0607] 표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **1I**) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **C**) 대신에 (2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 **2E**) 및 (7*S*,13*S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 **G**)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 20(8.8 mg)를 황색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1022.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1022.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 4H), 4.21 - 4.05 (m, 5H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 6H), 3.57 (s, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.95 - 0.83 (m, 10H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.37 (s, 3H).

[0608] 실시예 21

[0609] *cis-N*[(1*S*)-1-[[*(7S,13S)*-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복사미드

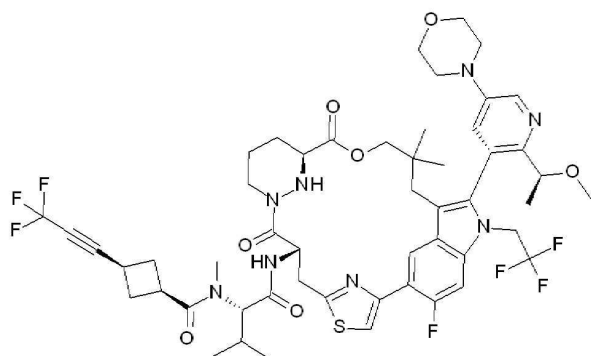


[0610]

[0611] 표제 화합물을 4-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)벤조산(화합물 4C) 및 (*7S,13S*)-7-아미노-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C) 대신에 *cis*-3-[2-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]에티닐]시클로부탄카르복실산(화합물 16B) 및 (*7S,13S*)-7-아미노-21-에틸-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 G)을 사용하여 실시예 4의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 21(22.8 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1099.5 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1099.5 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ = 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.71 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 4H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 3H), 3.05 - 2.92 (m, 5H), 2.86 - 2.52 (m, 8H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 12H), 0.53 - 0.45 (m, 3H).

[0612] 실시예 22

[0613] *cis-N*[(1*S*)-1-[[*(7S,13S)*-24-플루오로-(20*M*)-20-[2-[(1*S*)-1-메톡시에틸]-5-모르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-8,14-디옥소-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자펜타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-7-일]카르바모일]-2-메틸-프로필]-*N*-메틸-3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르복사미드



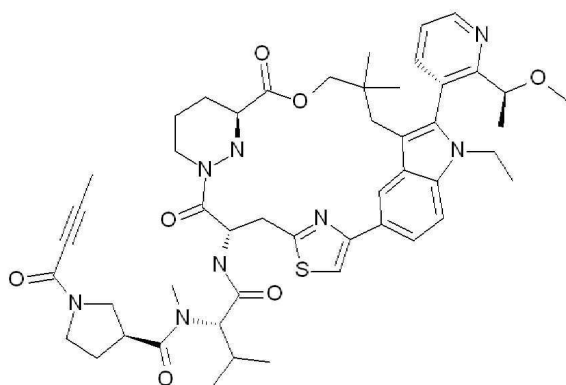
[0614]

[0615] 표제 화합물을 *trans*-(2*S*)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)시클로부탄카르보닐]아미노]부

탄산(화합물 1I) 및 (7S,13S)-7-아미노-24-플루오로-(20M)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>2,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 C) 대신에 (2S)-3-메틸-2-[메틸-[3-(3,3,3-트리플루오로프로프-1-이닐)아제티딘-1-카르보닐]아미노]부탄산(화합물 2E) 및 (7S,13S)-7-아미노-24-플루오로-(20M)-20-[2-[(1S)-1-메톡시에틸]-5-포르폴리노-3-피리딜]-17,17-디메틸-21-(2,2,2-트리플루오로에틸)-15-옥사-4-티아-9,21,27,28-테트라자헨타시클로[17.5.2.1<sup>2,5</sup>.1<sup>9,13</sup>.0<sup>22,26</sup>]옥타코사-1(25),2,5(28),19,22(26),23-헥사엔-8,14-디온(중간체 K)을 사용하여 실시예 1의 제조와 유사하게 제조하였다. 실시예 22(41.5 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. MS 계산치 1075.4 (MH<sup>+</sup>), 측정치 1075.4 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ = 8.80 - 8.63 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.44 - 8.36 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (d, J = 12.8Hz, 1H), 5.76 - 5.63 (m, 1H), 5.27 - 5.11 (m, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.34 - 4.13 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 6H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (d, J = 6.0Hz, 3H), 1.41 - 1.34 (d, J = 6.4Hz, 1H), 1.22 - 1.14 (d, J = 6.4Hz, 1H), 1.09 - 1.03 (d, J = 6.4Hz, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 5H), 0.92 - 0.80 (m, 3H), 0.55 - 0.45 (m, 3H).

[0616] 생물학적 실시예

[0617] W02021091982호의 화합물 A168(표.1의 81쪽)을 본 발명에 대한 참조 화합물로서 인용하였다.



[0618]

[0619] (A168)

[0620] 실시예 23

[0621] GSH 반응 속도

[0622] 글루타티온(GSH)은 대부분의 조직, 특히 간에서 고농도로 발견되는 트리펩티드로서, 산화적 손상과 생체이물 친 전자체의 독성으로부터 세포를 보호하고, 산화환원 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 더 구체적으로, 글루타티온 접합은 단백질 또는 핵산에 달리 결합할 수 있는 친전자체에 결합하여 세포 손상 및 유전적 돌연변이를 발생시킴으로써 해독에 기여하는 데 도움이 된다.

[0623] 많은 잠재적인 독성 친전자성 생체이물 및 일부 내인성 화합물은 고유 GSH를 소비한 다음 해독 효과를 감소시키는 상응하는 글루타티온 S-접합체로의 전환에 의해 해독된다. 일부 약물 및 할로겐화된 현장/환경 오염물은 이러한 메커니즘에 의해 생물활성화된다.

[0624] 한편, 간외 기관 및 간에서의 글루타티온과 약물 분자 사이의 접합은 전형적으로 분자의 불량한 PK 특성(특히 높은 청소율)을 발생시키고, 표적의 반응성(다양한 독성에 대한 잠재적인 책임)에 대한 가능성을 증가시킨다. 따라서 GSH 대사를 최소화하는 전략은 매우 중요하다. 고유 GSH 반응에서 짧은 T<sub>1/2</sub>는 높은 GSH 반응 속도를 나타내었다. 따라서 고유 GSH 반응 분석에서 T<sub>1/2</sub>를 후보들에 대한 스크리닝을 위해 결정하였다.



[0625] 참조 화합물 및 본 발명의 참조 화합물은 할로겐화된 모이어티 치환 반응 또는 직접적인 마이클(Michael) 부가 반응을 통해 GSH와 접합을 잠재적으로 형성할 수 있다. 따라서 이러한 시험은 나열된 화합물의 GSH 반응성을 확인하기 위해 실시되었다.

[0626] 고유 GSH 반응성 결정을 위해, 1  $\mu$ M의 화합물을 pH 7.4의 100 mM 인산칼륨 완충액에서 0, 0.5, 1, 2, 4 및 6 시간 동안 5 mM GSH와 함께 또는 없이 37° C에서 인큐베이션되었다. 지정된 시점의 종료 시, 샘플을 10 mM N-에틸말레이미드 및 내부 표준을 함유하는 아세트니트릴로 킨칭하였다. 킨칭된 샘플을 원심분리하고, 상청액을 화합물 정량화를 위해 LCMS/MS로 분석하였다. 6시간 인큐베이션 후 %고갈이 20% 미만이면, 화합물이 안정한 것으로 보고되고; %고갈이 20%를 초과하면, 반감기 값이 보고된다.

[0627] 표 1. 실시예 및 본 발명의 화합물의 GSH 반응 속도

| 실시예    | GSH의 T1/2(시간) | GSH에서 6시간 유지(%) |
|--------|---------------|-----------------|
| A168   | 28.9          | 77              |
| 실시예 3  | 안정한           | 100             |
| 실시예 8  | 안정한           | 90              |
| 실시예 11 | 안정한           | 94              |

[0628]

[0629] 상기 결과는 참조 화합물(A168)이 GSH와 접합을 형성하여 6시간에 걸쳐 이의 고갈을 발생시키는 반면, 본 발명의 화합물은 GSH와 접합이 훨씬 적거나 전혀 없이 안정성을 유지함을 명확하게 보여준다.

[0630] 실시예 24

[0631] 암컷 BALB/c 마우스에서 단일 용량 약동학(SDPK) 연구

[0632] 본 연구의 목적은 암컷 BALB/c 마우스에서 단일 정맥내 블루스 또는 구강 위관 투여 후 선택된 화합물의 약동학을 결정하는 것이었다. 간략히 설명하자면, 두 군의 암컷 BALB/c 마우스(Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. 또는 Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd.로부터 입수가가능함)(N=3/군)를 3 mg/kg(IV)에서 정맥내 또는 30 mg/kg(PO)에서 경구로 단일 용량의 화합물로 처리하였다. 혈액 샘플을 투여 후 5분(IV의 경우에만), 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 7시간 및 24시간에 수집하였다. 혈장 샘플을 수득하기 위해 원심분리 때까지 혈액 샘플을 얼음 위에 두었다. 혈장 샘플 중 화합물의 농도는 LC-MS/MS 방법을 사용하여 결정되었다. 약동학적 매개변수는 비구획 분석을 사용하여 계산되었다.

[0633] 표 2. SDPK의 결과

| 화합물    | 3 mg/kg, iv     | 30 mg/kg, po               |                               |
|--------|-----------------|----------------------------|-------------------------------|
|        | CL<br>(mL/분/kg) | C <sub>최대</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-최종</sub> (h*ng/mL) |
| A168   | 77              | 794                        | 1583                          |
| 실시예 11 | 14.2            | 1510                       | 2176                          |

[0634]

[0635] 표 2로부터, 실시예 11은 마우스 모델에서 양호한 약동학적 특성을 가짐을 알 수 있다. 특히 실시예 11은 C<sub>max</sub>의 거의 2배, AUC<sub>0-last</sub>의 1.5배 및 A168보다 훨씬 더 낮은 청소율을 가지며, 이는 실시예 11을 병원에서 경구 치료 활성 성분으로서 KRAS 돌연변이를 갖는 암을 치료하는데 더욱 적합하게 만든다.

[0636] 실시예 25

[0637] 인간 간세포 안정성 분석

[0638] 간세포 안정성 검증에서는 인간의 동결보존된 현탁액 간세포와 함께 인큐베이션에서 화합물이 사라지는 속도를 측정한다. 미다졸람, 탈록시펜 및 텍스트로메트르판을 포함한 양성 대조군이 모든 실험에 포함된다. 인큐베이션은 10% FBS 및 0.5% 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 보충된 윌리엄스 E 배지 중에서의 1  $\mu$ M 시험된 화합물 및 인간 간세포의 현탁액(1×10<sup>6</sup> 세포/mL)으로 이루어진다. 간세포 현탁액을 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 37° C에서 900 rpm으로 간헐적으로 진탕하면서 인큐베이션하였다. 화합물 첨가 후 2, 10, 20, 40, 60 및 120분에 내부 표준(2  $\mu$ M 톨부타미드)을 함유하는 메탄올을 첨가함으로써 반응을 중지시키고, 모 화합물의 고갈을 LC-MS/MS 분석에 의해 모니터링하였다. 인간 데이터의 경우, CL<sub>hep</sub>(mL/분/kg) > 16.24는 높은 청소율이고, CL<sub>hep</sub>(mL/분/kg) < 6.96은 낮은 청소율이다. 16.24 < CL<sub>hep</sub>(mL/분/kg) > 6.96은 중간 청소율이다.



표 3. 실시예 및 본 발명의 화합물의 인간 간세포 안정성

| 실시예    | CL <sub>hep</sub> (인간)(ml/분/kg) | 청소율 범주 |
|--------|---------------------------------|--------|
| A168   | 8.8                             | 배지     |
| 실시예 3  | 3.6                             | 낮음     |
| 실시예 8  | 2.9                             | 낮음     |
| 실시예 11 | 3.3                             | 낮음     |

낮은 청소율을 달성하는 것은 화합물의 생체내 성능, 예컨대 용량 감소, 노출 향상, 및 반감기 연장을 개선시키는데 유리하다. 상기 결과는 참조 화합물(A168)이 중간 청소율을 나타낸 반면, 본 발명의 화합물은 인간 간세포 안정성 검정에서 낮은 청소율을 유지함을 명확하게 보여준다.

#### 실시예 26

#### 세포 생존력 검정

이러한 세포 검정의 목적은 세포 계수 키트-8을 사용하여 종점에 존재하는 NADPH의 양을 정량함으로써 3일의 처리 기간에 걸쳐 인간 암 세포주 NCI-H358(ATCC-CRL5807) 세포, AGS(ATCC-CRL-1739) 세포, SW620(ATCC-CCL-227)의 증식에 대한 시험 화합물의 효과를 결정하는 것이었다.

세포를 96-웰 검정 플레이트(코닝-3699)에 5,000 세포/웰(NCI-H358), 2,000 세포/웰(AGS) 2,000 세포/웰(SW620)로 분주하고 밤새 인큐베이션하였다. 검정 당일, 희석된 화합물을 0.5% DMSO의 최종 농도로 첨가하였다. 72시간 인큐베이션 후, 세포 계수 키트 8(Dnjindo-CK04)의 부피의 10분의 1을 각 웰에 첨가하였다. 2시간 인큐베이션 후 EnVision을 사용하여 신호(OD450 - OD650)를 판독하였다. IC<sub>50</sub>은 4-매개변수 S자형 농도 응답 모델을 맞춤함으로써 결정되었다.

표 4. KRAS 세포 생존력 검정에서의 실시예 및 본 발명의 화합물의 활성

| 실시예    | G12C IC50 (μM) | G12D IC50 (μM) | G12V IC50 (μM) |
|--------|----------------|----------------|----------------|
| A168   | 0.011          | 2.192          | 0.121          |
| 실시예 1  | 0.027          | >10            | 0.040          |
| 실시예 2  | 0.002          | 0.020          | 0.010          |
| 실시예 3  | 0.003          | 3.573          | 2.178          |
| 실시예 4  | 0.123          | 0.781          | 0.041          |
| 실시예 5  | 0.007          | 0.536          | 0.230          |
| 실시예 6  | <0.001         | 2.836          | 4.734          |
| 실시예 7  | 0.023          | >5             | >5             |
| 실시예 8  | 0.019          | >5             | >5             |
| 실시예 9  | 0.436          | >5             | >5             |
| 실시예 10 | 0.078          | 0.876          | >5             |
| 실시예 11 | 0.002          | >10            | 1.374          |
| 실시예 12 | 0.033          | 3.098          | 0.360          |
| 실시예 13 | 0.006          | 0.328          | 0.036          |
| 실시예 14 | 0.001          | >10            | 0.007          |
| 실시예 16 | 0.011          | 0.743          | 0.237          |
| 실시예 18 | 0.006          | >10            | >10            |
| 실시예 19 | 0.166          | 3.339          | 0.653          |
| 실시예 20 | 0.025          | >10            | 0.119          |
| 실시예 21 | 0.020          | 0.231          | 0.222          |
| 실시예 22 | 0.012          | >10            | 0.152          |

#### 실시예 27

#### KRAS G12C-BRAF 나노비트 검정

이러한 검정은 세포 수준에서 KRAS G12C-BRAF 복합체의 파괴에서 시험된 화합물의 능력을 측정하기 위한 것이며, 본 발명자들은 포유동물 HEK293(ATCC) 세포에서 나노비트 세포 검정을 확립하였다.

HEK293 세포를 10% 소 태아 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 DMEM 배지(써모 피셔 사이언티픽)를 사용하여 성장 및 유지하였다. KRAS G12C 및 BRAF RBD 둘 모두를 각각 배향 SmBit-KRAS G12C 및 BRAF RBD-

LgBit를 갖는 나노비트 벡터(BiBiT 벡터 시스템, 프로메가)에 클로닝하고, HEK293 세포로 공동-형질감염시켰다. 이어서, 세포를 100  $\mu\text{g/mL}$  히그로마이신 B(10687010, 써모 피셔) 및 블라스티시딘(5  $\mu\text{g/mL}$ )으로 4주 동안 선택하여 안정한 세포 풀을 수득하였다.

[0652] 검정 당일, 75 nL의 화합물 용액을 DMSO 중 30  $\mu\text{M}$ 의 최종 농도로부터 출발하여 16-점 3배 희석물로서 384-웰 검정 플레이트에 제공하였다. 세포를 384-웰 플레이트에서 10000 세포/25  $\mu\text{L}$ /웰로 접종하였다. 3시간 인큐베이션 후, 6  $\mu\text{L}$  부피의 Nano-Glo® Live Cell Substrate(프로메가)를 각 웰에 첨가하였다. Envision의 ultra384 모델을 사용하여 발광 상태를 20분에 모니터링하였다. KRAS G12C-BRAF RBD 복합체의 파괴를 촉진하는 화합물을 DMSO 대조군 웰에 비해 발광의 감소를 유도하는 화합물로서 식별되었다.

[0653] 표 5. KRAS G12C-BRAF 나노비트 검정에서의 실시예 및 본 발명의 화합물의 활성

| 실시예    | IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) |
|--------|------------------------------------|
| A168   | 0.205                              |
| 실시예 1  | 0.081                              |
| 실시예 2  | 0.018                              |
| 실시예 3  | 0.036                              |
| 실시예 4  | 0.219                              |
| 실시예 5  | 0.106                              |
| 실시예 6  | 0.029                              |
| 실시예 7  | 0.335                              |
| 실시예 8  | 0.054                              |
| 실시예 9  | 0.418                              |
| 실시예 10 | 0.12                               |
| 실시예 11 | 0.012                              |
| 실시예 12 | 0.067                              |
| 실시예 13 | 0.220                              |
| 실시예 14 | 0.036                              |
| 실시예 16 | 0.209                              |
| 실시예 18 | 0.240                              |
| 실시예 19 | 0.075                              |
| 실시예 20 | 0.084                              |
| 실시예 21 | 0.085                              |
| 실시예 22 | 0.036                              |

[0654]

실시예 28

[0655]

KRAS-BRAF와 CYPA(500 nM) 상호작용 검정

[0656]

[0657] 본 실시예에서, TR-FRET를 또한 사용하여 KRAS G12C-BRAF 복합체의 화합물 또는 화합물-CYPA 의존적 파괴를 측정하였다. 이 프로토콜을 또한 사용하여 각각 본 발명의 화합물에 의한 BRAF에 대한 KRAS G12D 또는 KRAS G12V 결합의 파괴를 측정하였다. 25 mM HEPES PH=7.4(4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산, 써모, 15630080), 0.002% 트윈20, 0.1% BSA, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10  $\mu\text{M}$  GMPPNP(구아노신 5'-[ $\beta$ ,  $\gamma$ -이미도]트리포스페이트 트리나트륨 염 수화물, Sigma, G0635)를 함유하는 검정 완충액에서, 태그 없는 CYPA, GMPPNP 로딩된 6His-KRAS 단백질, 및 GST-BRAF<sup>RBD</sup>를 각각 50 nM, 6.25 nM 및 1 nM의 최종 농도로 384-웰 검정 플레이트의 웰에서 혼합하였다. 화합물은 10  $\mu\text{M}$ 의 최종 농도에서 출발하여 16-점 3배 희석 시리즈로서 플레이트 웰에 존재하고, 3 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, Mab 항-6His-XL665(시스바이오(Cisbio), 61HISXLB) 및 Mab 항-GST-TB 크립테이트(시스바이오, 61GSTTLB)의 혼합물을 각각 6.67 nM 및 0.21 nM의 최종 농도로 첨가하고, 플레이트를 추가로 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. TR-FRET 신호를 PHERstar FSX 마이크로플레이트 판독기(Ex320 nm, Em 665/615 nm) 상에서 판독하였다. KRAS-BRAF 복합체의 파괴를 촉진하는 화합물은 DMSO 대조군 웰에 비해 TR-FRET 비의 감소를 유도하는 것으로 식별되었다.

표 6. 실시예 및 본 발명의 화합물의 KRAS-BRAF와 CYPA(500 nM) 상호작용 검정에서의 활성

| 실시예    | G12C IC <sub>50</sub> (μM) | G12D IC <sub>50</sub> (μM) | G12V IC <sub>50</sub> (μM) |
|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| A168   | 0.173                      | >10                        | 3.618                      |
| 실시예 1  | 3.353                      | >10                        | >10                        |
| 실시예 2  | 1.788                      | >10                        | 6.740                      |
| 실시예 3  | 0.099                      | >10                        | >10                        |
| 실시예 4  | 0.430                      | 0.142                      | >10                        |
| 실시예 5  | 0.128                      | 9.945                      | 1.101                      |
| 실시예 6  | 0.021                      | >10                        | >10                        |
| 실시예 7  | >10                        | >10                        | >10                        |
| 실시예 8  | 0.118                      | >10                        | >10                        |
| 실시예 9  | 0.819                      | 3.015                      | 1.979                      |
| 실시예 10 | >10                        | 1.911                      | 1.485                      |
| 실시예 11 | 0.065                      | >10                        | >10                        |
| 실시예 12 | 0.063                      | 1.466                      | 0.484                      |
| 실시예 13 | 0.065                      | >10                        | >10                        |
| 실시예 14 | 1.665                      | 4.296                      | 1.884                      |
| 실시예 19 | 0.240                      | >10                        | 2.252                      |

## 실시예 29

## pERK 억제 검정

이러한 검정은 ERK의 인산화, NCI-H358 세포에서 KRAS G12C, AGS 세포에서 KRAS G12D, 및 SW620에서 KRAS G12V의 하류 신호전달을 억제하는 시험 화합물의 능력을 측정하는 것이다. NCI-H358(ATCC-CRL5807) 세포, AGS(ATCC-CRL-1739) 세포, SW620(ATCC-CCL-227) 세포는 모두 10% 우태아혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 RPMI-1640 배지(써모 피셔 사이언티픽)를 사용하여 성장 및 유지되었다. 화합물 첨가 전날에, 세포를 각각 NCI-H358, AGS 및 SW620에 대해 30,000 세포/웰, 20,000 세포/웰, 30,000 세포/웰의 밀도로 조직 배양 처리된 96 웰 플레이트(코닝-3699)에 플레이팅하고, 밤새 부착시켰다. 이어서, 희석된 화합물을 0.5% DMSO의 최종 농도로 첨가하였다. 4시간의 인큐베이션 후, 배지를 제거하고, 100 μL의 4% 포르말데히드를 첨가하고, 검정 플레이트를 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 인산염 완충 식염수(PBS)로 1회 세척하고, 100 μL의 냉각된 메탄올로 10분 동안 투과화시켰다. 플레이트에 대한 비특이적 항체 결합은 실온에서 적어도 1시간 동안 50 μL 1X BSA 차단 완충액(써모-37520, PBST(Phosphate-Buffered Saline Tween)에 의한 10배 희석)을 사용하여 차단되었다.

인광체-ERK의 양은 인산화된 형태의 ERK에 특이적인 항체를 사용하여 결정하였다. 1차 항체(pERK, CST-4370, Cell Signaling Technology)를 각 웰에 50 μL씩 분주하여 차단 완충액에 1:300으로 희석한 후 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 세포를 PBST로 5분 동안 5회 세척하였다. 2차 항체(HRP-연결된 항-토끼 IgG, CST-7074, Cell Signaling Technology)를 차단 완충액에 1:1000으로 희석한 후, 각 웰에 50 μL를 첨가하고 실온에서 1-2 시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBST로 5분 동안 5회 세척하고, 100 μL의 TMB ELISA 기질(abcam-ab171523)을 첨가하고, 20분 동안 부드럽게 흔들었다. 50 μL의 정지 용액(abcam-ab171529)을 첨가한 다음, EnVision에 의해 신호(OD450)를 판독하였다.

IC<sub>50</sub>은 4-매개변수 S자형 농도 응답 모델을 맞춤함으로써 결정되었다.

표 7. KRAS pERK 억제 검정에서의 실시예 및 본 발명의 화합물의 활성

| 실시예    | G12C IC <sub>50</sub> (μM) | G12D IC <sub>50</sub> (μM) | G12V IC <sub>50</sub> (μM) |
|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| A168   | 0.053                      | 해당 없음                      | 0.176                      |
| 실시예 1  | 0.035                      | 1.100                      | 0.063                      |
| 실시예 2  | 0.013                      | 해당 없음                      | 0.007                      |
| 실시예 3  | 0.007                      | 0.378                      | 0.009                      |
| 실시예 4  | 0.063                      | 0.509                      | 0.006                      |
| 실시예 5  | 0.058                      | 0.145                      | <0.001                     |
| 실시예 6  | 0.002                      | 해당 없음                      | 0.008                      |
| 실시예 7  | 1.102                      | 해당 없음                      | 0.099                      |
| 실시예 8  | 0.005                      | >10                        | 0.125                      |
| 실시예 9  | 0.292                      | 1.766                      | 0.498                      |
| 실시예 10 | 0.048                      | 0.152                      | 0.065                      |
| 실시예 11 | 0.011                      | 3.768                      | 0.187                      |
| 실시예 12 | 0.092                      | 0.667                      | 0.201                      |
| 실시예 13 | 0.045                      | 1.809                      | 0.056                      |
| 실시예 14 | 0.005                      | 0.020                      | 0.003                      |
| 실시예 15 | 0.020                      | >10                        | 0.021                      |
| 실시예 16 | 0.021                      | >10                        | 0.031                      |
| 실시예 18 | 0.051                      | >10                        | 0.048                      |
| 실시예 19 | 0.221                      | >10                        | 0.198                      |
| 실시예 20 | 0.093                      | 2.512                      | 0.096                      |
| 실시예 21 | 0.019                      | >10                        | 0.076                      |
| 실시예 22 | 0.013                      | 0.172                      | 0.078                      |

# 실시예 30

## 안정한 KRAS 돌연변이 세포주 및 세포 생존력 검정.

본 연구의 목적은 CellTiter-Glo®(CTG) 발광 세포 생존력 검정(프로메가 코포레이션(Promega Corp.), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 세포 증식을 위한 화합물의 역가 및 효능을 결정하는 것이었다. 본 발명자들은 2차 돌연변이(V8A, V9Y, S17E, T58I, A59T, S65W, R68S, D69P, M72I, D92R, H95N, Y96D, Q99F, Q99W, Y96H 및 F156L)를 갖는 14개의 KRAS<sup>G12C</sup> 변이체 서열을 Miapaca-2에 클로닝하였다. 렌티바이러스 감염을 통해 총 14개의 안정적인 Miapaca-2 돌연변이 세포주가 확립되었다. 세포 생존력 검정을 위해, 세포에 10 μM의 상부 용량에서 4배 희석 시리즈를 사용하여 9-점 용량-반응으로 화합물을 투여하였다. KRAS 돌연변이 세포를 DMEM + 10%FBS + 2.5%HI 말 혈청 + 1%PS + 1 μg/mL 퓨로마이신에서 유지하고, 화합물 첨가 24시간 전에 웰당 800-1,500개 세포로 96-웰 플레이트에 분주한 다음, 생존력을 검정하기 전에 화합물과 함께 3일 동안 인큐베이션하였다(CellTiter-Glo, 프로메가). 검정에서는 생물학적 복제로 실시되었다. 비선형 회귀 곡선은 Xfit를 사용하여 맞추어졌다. IC50(절대 IC50)은 추정된 생존력이 처리되지 않은 웰에 비해 50%인 용량이다. 화합물의 억제율은 하기 식에 따라 계산된다: %억제=100-100×(발광 값-HPE) / (ZPE-HPE).

HPE: 배지만 사용한 웰에서의 발광 값

ZPE: DMSO를 사용한 웰로부터의 발광 값

표 8. KRAS G12C 및 다른 돌연변이를 갖는 돌연변이 세포에서의 세포 생존율(IC50(μM))

|        | G12 C+ V8A | G12 C+ V9Y | G12 C+ S17 E | G12 C+ A59 T | G12 C+ T58 I | G12 C+ D60 P | G12 C+ S65 W | G12 C+ R68 S | G12 C+ M72 I | G12 C+ D92 R | G12 C+ H95 N | G12 C+ Y96 D | G12 C+ Q99 W | G12 C+ F15 6L |
|--------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 실시예 11 | 0.001      | 0.003      | 0.003        | 0.032        | 0.003        | 0.097        | 0.003        | 0.022        | 0.001        | 0.002        | 0.003        | 0.006        | 0.003        | 0.003         |

도면

도면1

사례 37651

